

平成 21 年 6 月 15 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2006～2008

課題番号：18590013

研究課題名 (和文) 医薬品の新しい分子標的に対する制御分子の合成化学的研究

研究課題名 (英文) Synthetic Studies on Control Molecules Toward Novel
Molecular-targeted Medicines

研究代表者

加藤 正 (KATO TADASHI)

東北薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：50382669

研究成果の概要：世界的に注目されている疾病であるインフルエンザ、痴呆症および臓器移植時に使用する新規治療薬としての可能性がある天然物の全合成研究を行った。抗インフルエンザ A ウイルス剤であるスタキフリン、痴呆症等の治療薬となりうるスキホスタチン、および免疫抑制剤であるカンデラリド A-C の計 5 種類の天然物において、世界に先駆けてこれらの初めての全合成を達成した。この研究結果は、新規治療薬の開発における基礎となる成果である。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	1,600,000	0	1,600,000
2007 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2008 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	570,000	4,070,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：合成化学・抗がん剤・免疫抑制剤・インフルエンザ治療薬・創薬化学・
スキホスタチン・スタキフリン・カンデラリド

1. 研究開始当初の背景

近年、植物、微生物および海洋生物から抗がん活性、抗エイズ活性、痴呆抑制作用、高脂血抑制作用など重要な薬理活性を示す物質が数多く見いだされており、医薬品のリード化合物として注目されている。一般にこれら天然物質は、複数の不斉炭素に加え酸素や窒素などの官能基が組み込まれた特異な構造を有するものが多く、その化学合成は既存の合成反応をただ組み合わせるだけでは容易に達成することはできない。

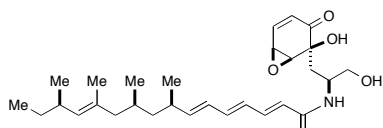
その目的を達成するためには、革新的な変換反応や斬新な合成ルートの開発が必要不可欠である。また、社会機構の複雑化や高齢化社会の到来に伴い、これまでの薬物療法では対処できないような疾病が出現する可能性が懸念される。それに対処するには、まったく新しい作用機序を有する医薬品(いわゆる“ピカ新”(あるいはそのリード化合物))を開発する必要がある。

2. 研究の目的

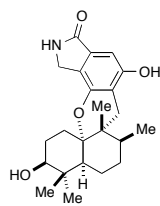
重要な薬理活性を有する天然物質の合理的かつ効率的な合成法の開発は、医薬品創製における物質供給という観点から重要な研究課題の一つである。さらに、ポストゲノム時代を迎え、今後、次々に病気の原因となる遺伝子やその遺伝子産物であるタンパク質が発見され、そのタンパク質の機能を制御する低分子リガンドが医薬品候補化合物になる可能性は大きい。

申請者は『医薬品の新しい分子標的に対する制御物質』を指標にして「標的化合物の選定」を行い、これまで培ってきた有機合成化学を基盤として「標的化合物の選定」→「合理的かつ効率的合成法の開発」→「類縁物質の創製」→「分子レベルでの構造活性相関の解明」→「より優れた活性物質の探索」を行い、医薬品開発に寄与することを目指す。すなわち、次世代の医薬品開発の種(シード)を生み出すために、特徴ある活性を有する新しい生物活性物質の探索、およびその探索を可能にする革新的な合成手法や分子変換法の開発である。

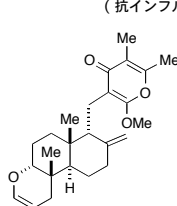
本研究では、優れた中性スフィンゴミエリナーゼ阻害剤スキホスタチン(1)、新しいタイプの抗インフルエンザAウイルス活性物質スタキフリン(2)、および新規免疫抑制物質カンデラリド類(3-5)を「標的化合物」として取り上げ、これら生物活性天然物の合理的かつ効率的な合成法の開発を行う。



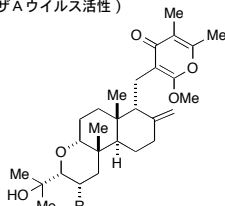
1: スキホスタチン
(中性スフィンゴミエリナーゼ阻害活性)



2: スタキフリン
(抗インフルエンザAウイルス活性)



3: カンデラリドA
(免疫抑制活性)



4: カンデラリドB (R=OH)
5: カンデラリドC (R=H)
(免疫抑制活性)

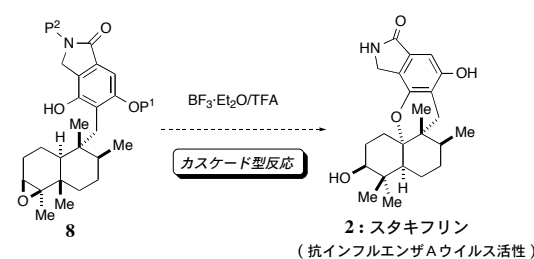
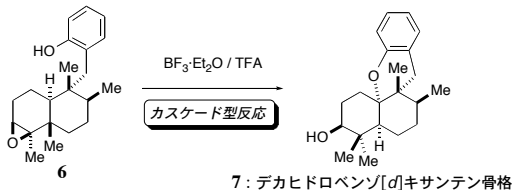
3. 研究の方法

(1) 中性スフィンゴミエリナーゼ阻害剤スキホスタチンの構造活性相関に関する研究

1997年、糸状菌より単離されたスキホスタチン(1)は、非常に強力かつ特異的な中性スフィンゴミエリナーゼ(N-SMase)阻害活性を示し(現在知られているN-SMase阻害剤の中で最強の活性)、注目を集めている。スキホスタチンを出発物質として用いる類縁体合成(構造-活性相関研究)は、本化合物が化学的に不安定なため不可能であり、スキホスタチンの類縁体供給が可能な合成法の開発が強く望まれていた。最近、申請者は世界に先駆けてスキホスタチンの完全化学合成に成功し、類縁体合成に道を拓くことができた。したがって、独自に開発した合成素子ライブラリーを用いて、「スキホスタチン類縁物質の創製」→「構造活性相関の解明」→「より優れたN-SMase阻害の探索」を行う。

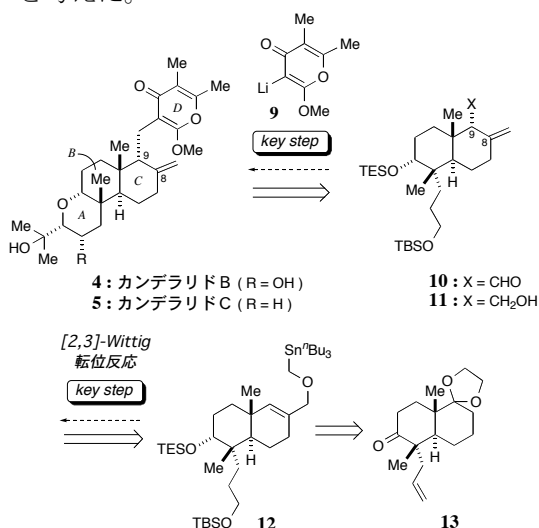
(2) 抗インフルエンザAウイルス活性物質スタキフリンの合成研究

1997年、*Stachybotrys* sp. から単離されたスタキフリン(2)は、非常に強い抗インフルエンザウイルス活性を示す($IC_{50}=0.003$ mM)。2は既存のインフルエンザ治療薬とはまったく異なる作用機序を有しており、次世代のインフルエンザ治療薬あるいは予防薬としての可能性が示唆されている。すでに申請者は下記のスキームに示すように、エポキシド(6)の「新規カスケード型反応」によるデカヒドロベンゾ[d]キサンテン骨格(7)の一段階合成(7→8)に成功している。本研究では、この「カスケード型反応」を応用してスタキフリン(2)の全合成(8→2)を行う。



(3) 免疫抑制物質カンデラリドB, Cの合成研究

現在、免疫抑制剤としてタクロリムス(FK506)とシクロスポリン(CyA)が使われているが、副作用として腎毒性が問題になっている。したがって、これら既存の免疫抑制剤とは異なった作用メカニズムを有する免疫抑制剤は、これらの副作用を軽減できると考えられる。2001年、真菌類より単離されたカンデラリド類はリンパ球のカリウムチャンネルKv1.3を塞ぎ、免疫抑制機能が発現する。したがって、カンデラリド類は新しい作用機序を有する免疫抑制剤として大きな期待が寄せられている。本合成計画では、ピロン環部(9)とデカリン環部(10)をカップリングさせた後、最終段階でテトラヒドロピラン環(A環)を構築する。デカリン環部(10)の合成にはスズメチルエーテル(12)の[2,3]-Wittig転位反応を用いれば、C9位の立体化学を制御できると考えた。



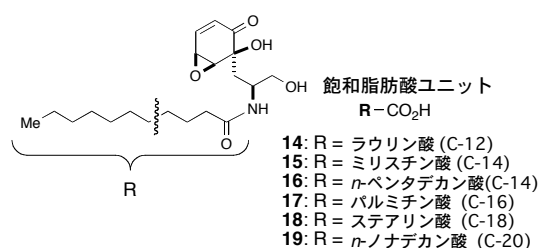
4. 研究成果

(1) 中性スフィンゴミエリナーゼ阻害剤スキホスタチンの構造活性相関に関する研究

申請者らが確立したスキホスタチン(1)の全合成経路を基軸として類縁体合成へと展開した。課題であるスキホスタチン(1)自体の化学的不安定性、すなわち、中性条件下での不飽和脂肪酸側鎖部(トリエン部)の分解を改善することを目的として行った。類縁体として種々の飽和脂肪酸ユニットであるラウリン酸(14, C-12)、ミリスチン酸(15, C-14)、*n*-ペンタデカン酸(16, C-15)、パルミチン酸(17, C-16)、

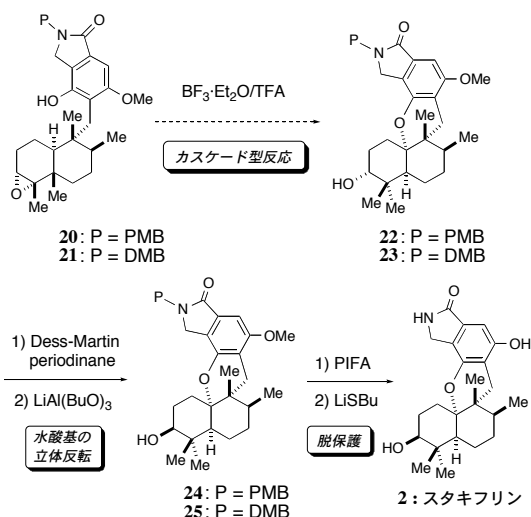
ステアリン酸(18, C-18)、および *n*-ノナデカン酸(19, C-19)に置き換えた14-19を合成した。その結果、低温下での保存は可能となり、化学的な安定性を大きく改善し、構造-活性相関研究を可能にする類縁体を6種類合成することに成功した。

今後は、独自に開発した合成素子ライブラリーを用いて、「構造活性相関の解明」→「より優れたN-SMase阻害の探索」を行う予定である。さらに、SMaseに特異的に結合する低分子リガンドの開発を行い、酵素との結晶性複合体の形成さらにはX線結晶構造解析を実現させ、未だ不明である本酵素の三次元立体構造や加水分解機構の解明にも挑戦する。



(2) 抗インフルエンザAウイルス活性物質スタキフリンの合成研究

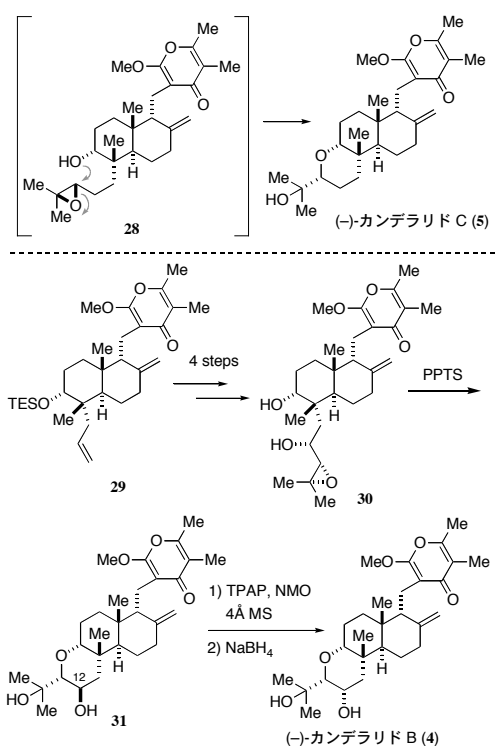
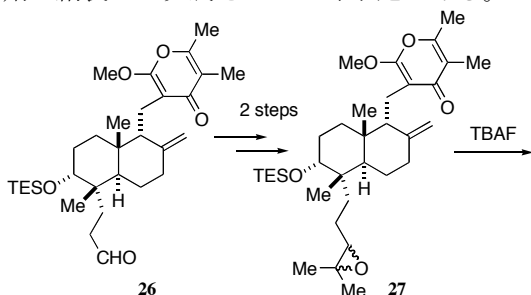
モデル化合物であるエポキシド(6)の「新規カスケード型反応」によるデカヒドロベンゾ[*d*]キサンテン骨格(7)の一段階合成を応用し、スタキフリン(2)の全合成を行った。申請者は当初、ラクタムアミドの保護基としてPMB基を有する鍵中間体20を用いてこのカスケード型反応、すなわちエポキシ開環/カルボカチオン転位/エーテル環化を行い22を合成し、Dess-Martin酸化つづくLiAlH(BuO)₃還元により水酸基を立体反転し、24へと誘導した。しかしながら、24のPMB基の脱保護条件を種々検討を行ったが、収率等の改善はできなかった。そこで、ラクタム窒素の保護基を温和な条件で除去可能であると考えられる3,4-ジメトキシベンジル基(DMB)に変え25を合成し、PIFAによる脱保護を行ったところ、高収率でDMB基の除去に成功した。最後に、メチル基の脱保護を行い、目的のスタキフリン(2)の初めての全合成に成功した。今後は、この第一世代の合成法を応用して、類縁体合成を行い新しいインフルエンザ治療薬の創製に展開する予定である。



(3) 免疫抑制物質カンデラリドB, Cの合成研究

カンデラリドA (3) の合成法を応用して、カンデラリドC (5) の合成を行った。3 の合成中間体であるアルデヒド体 26 を Wittig 反応により増炭した後、*m* CPBA を用いた酸化反応に付し、エポキシ体 27 (分離困難な約 1 : 1 のジアステレオマー混合物) を得た。さらに、27 に対して TBAF を作用させたところ、TES 基の除去に続き、 β -エポキシドに対する 6-*exo-tet* 環化反応のみが進行し、目的とする (-)-カンデラリドC (5) の全合成を達成した (27 \rightarrow 28 \rightarrow 5)。

さらに、A 環部が最も高度に官能基化されているカンデラリドB (4) の全合成を行った。合成した 29 から 2 工程を経てアリルアルコール体へと変換した後、VO(acac)₂ および TBHP による酸化、TES 基の除去を行い 30 へと誘導した後、触媒量の PPTS を作用させると 6-*exo-tet* 環化反応が進行し、12-*epi*-カンデラリドB (31) を得ることができた。さらに、酸化および還元反応により 12 位水酸基の立体化学を反転させ、目的とするカンデラリドB (4) の全合成を達成した。今後は、これら 3-5 の詳細な生物活性を評価すると共に、臨床応用可能な免疫抑制剤の創製へと発展させていく予定である。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 15 件)

- Total Synthesis of Spiruchostatin B, a Potent Histone Deacetylase Inhibitor, from a Microorganism.
Toshiya Takizawa, Kazuhiro Watanabe, Kouichi Narita, Takamasa Oguchi, Hideki Abe, Tadashi Katoh
Chem. Commun., **2008**, 1677-1679. (査読有)
- Highly Efficient Total Synthesis of the Marine Natural Products (+)-Avarone, (+)-Avarol, (-)-Neoavarone, (-)-Neoavarol and (+)-Aureol.
Junji Sakurai, Kazuhiro Watanabe, Hideki Abe, Shun-ichi Kanno, Masaaki Ishikawa, Tadashi Katoh
Chem. Eur. J., **2008**, *14*, 829-837. (査読有)
- Total Synthesis of Spiruchostatin A, a Potent Histone Deacetylase Inhibitor.
Toshiya Takizawa, Kazuhiro Watanabe, Koichi Narita, Kyosuke Kudo, Takamasa Oguchi, Hideki Abe, Tadashi Katoh
Heterocycles, **2008**, *76*, 275-290. (査読有)
- Stereoselective Synthesis of a 4a,9-Disubstituted Octahydroacridine from Isatin.
Hideki Abe, Yoshimi Sato, Kazuhiro Watanabe, Sakae Aoyagi, Chihiro Kibayashi, Tadashi Katoh
Heterocycles, **2008**, *77*, 533-538. (査読有)
- Synthetic Studies of Spiruchostatin A, a Potent Histone Deacetylase Inhibitor

- Toshiya Takizawa, Kouichi Narita, Kazuhiro Watanabe, Hideki Abe, Tadashi Katoh
J. Tohoku Pharm. Univ., **2007**, *54*, 33-47. (査読有)
6. Spirocyclization of an *N*-Acyliminium Ion with Substituted Pyridine: Synthesis of Tricyclic Spirolactams Possessing Pyridine or Pyridone Nucleus
 Hideki Abe, Kei-ichi Takaya, Kazuhiro Watanabe, Sakae Aoyagi, Chihiro Kibayashi, Tadashi Katoh
Heterocycles, **2007**, *74*, 205-210. (査読有)
7. Enantioselective Total Synthesis of (+)-Ottelione A, (-)-Ottelione B, (+)-3-*epi*-Ottelione A and Preliminary Evaluation of Their Antitumor Activity.
 Hiroshi Araki, Munenori Inoue, Takuyuki Suzuki, Takao Yamori, Michiaki Kohno, Kazuhiro Watanabe, Hideki Abe, Tadashi Katoh
Chem. Eur. J., **2007**, *13*, 9866-9881. (査読有)
8. Synthesis of Scyphostatin Analogs Possessing Various Saturated Fatty Acid Side-Chains.
Kazuhiro Watanabe, Takamasa Oguchi, Toshiya Takizawa, Miki Furuuchi, Hideki Abe, Tadashi Katoh
Heterocycles, **2007**, *73*, 263-268. (査読有)
9. Iterative Two-step Strategy for C2-C4' Linked Poly-Oxazole Synthesis Using Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction.
 Hiroshi Araki, Tadashi Katoh, Munenori Inoue
Tetrahedron Lett., **2007**, *48*, 3713-3717. (査読有)
10. Total Synthesis of (+)-Scyphostatin, a Neutral Sphingomyelinase inhibitor.
 Munenori Inoue, Wakako Yokota, Tadashi Katoh
Yuki Gosei Kagaku Kyoukaishi, **2007**, *65*, 358-369. (査読有)
11. Enantioselective Total Synthesis of (+)-Scyphostatin, a Potent and Specific Inhibitor of Neutral Sphingomyelinase
 Munenori Inoue, Wakako Yokota, Tadashi Katoh
Synthesis, **2007**, 622-637. (査読有)
12. Synthesis and Reaction of the First Oxazol-4-yl-boronates: Useful Reagents for the Preparation of the Oxazole-Containing Biaryl Compounds.
 Hiroshi Araki, Tadashi Katoh, Munenori Inoue
Synlett, **2006**, 555-558. (査読有)
13. Convergent and Enantioselective Total Synthesis of (-)-Nalanthalide, a Potential Kv1.3 Blocking Immunosuppressant.
 Toshiaki Abe, Katsuhiko Iwasaki, Munenori Inoue, Takeyuki Suzuki, Kazuhiro Watanabe, Tadashi Katoh
Tetrahedron Lett., **2006**, *47*, 3251-3255. (査読有)
14. Synthetic Studies Toward the GKK1032s, Novel Antibiotic Antitumor Agents
 Enantioselective Synthesis of the Fully Elaborated Tricyclic Core via an Intramolecular Diels-Alder Cycloaddition
 Moriteru Asano, Munenori Inoue, Kazuhiro Watanabe, Hideki Abe, Tadashi Katoh
J. Org. Chem., **2006**, *71*, 6942-6951. (査読有)
15. Synthesis of the Hemiactal Pheromone of the Spined Citrus Bug *Biprorulus Bibax* Utilizing a Iridium Catalyzed Oxidative Lactonization
 Takeyuki Suzuki, Kenji Morita, Hisako Ikemiyagi, Kazuhiro Watanabe, Kunio Hiroi, Tadashi Katoh
Heterocycles, **2006**, *69*, 457-461. (査読有)
- [学会発表] (計 20 件)
- 抗インフルエンザ A ウイルス活性を有する (+)-スタキフリンの全合成
渡邊 一弘, 櫻井 淳二, 阿部 秀樹, 加藤 正
 日本薬学会第 129 年会, 京都, 2009 年 3 月 26-28 日
 - カリウムイオンチャネル Kv1.3 阻害物質カンデラリド B の全合成
 小口 剛正, 渡邊 一弘, 阿部 秀樹, 加藤 正
 日本薬学会第 129 年会, 京都, 2009 年 3 月 26-28 日
 - 生物活性天然物の全合成研究 : 最近の進歩
加藤 正
 第 31 回日本薬学会北海道支部例会・特別講演, 小樽, 2008 年 11 月 29 日
 - 抗インフルエンザ A ウイルス活性物質スタキフリンの全合成
渡邊 一弘, 櫻井 淳二, 阿部 秀樹, 加藤 正
 第 34 回反応と合成の進歩シンポジウム, 京都, 2008 年 11 月 4-5 日
 - 抗インフルエンザウイルス A 活性を有する (+)-スタキフリンの全合成
渡邊 一弘, 櫻井 淳二, 阿部 秀樹, 加藤 正
 第 47 回日本薬学会東北支部大会, 岩手, 2008 年 10 月 26 日
 - カリウムイオンチャンネル Kv. 1.3 阻害活性を有するカンデラリド B の全合成
 小口 剛正, 渡邊 一弘, 阿部 秀樹, 加藤 正
 第 47 回日本薬学会東北支部大会, 岩手, 2008 年 10 月 26 日

7. ピロン環を有するジテルペノイド, (-)-ナランタリドおよび(+)-セスクイシリンの全合成
小口 剛正, 渡邊 一弘, 阿部 秀樹, 加藤 正
第 3 回東北薬科大学ハイテク・リサーチシンポジウム, 仙台, 2008 年 6 月 13 日
8. カンデラリド類の合成研究
小口 剛正, 渡邊 一弘, 阿部 秀樹, 加藤 正
第 6 回次世代を担う有機化学シンポジウム, 東京, 2008 年 5 月 30-31 日
9. Studies Toward the Total Synthesis of Biologically Active Natural Products: Recent Progress and Evolution
Tadashi Katoh
The 12th Japan-Korea Joint Symposium on Drug Design and Development, May 14-16, 2008, Sendai, Japan
10. ピロン環を有するジテルペノイド類, ナランタリド, セスクイシリンおよびカンデラリド類の合成研究
小口 剛正, 渡邊 一弘, 阿部 秀樹, 加藤 正
日本薬学会第 128 年会, 横浜, 2008 年 3 月 26-28 日
11. 抗インフルエンザ A ウイルス活性物質 (+)-スタキフリンの全合成研究
渡邊 一弘, 櫻井 淳二, 松原 圭介, 阿部 秀樹, 加藤 正
日本薬学会第 128 年会, 横浜, 2008 年 3 月 26-28 日
12. ピロン環を有するジテルペノイド, (-)-ナタンラリドおよび (+)-セスクイシリンの全合成
小口 剛正, 渡邊 一弘, 阿部 秀樹, 加藤 正
第 49 回天然有機化合物討論会, 札幌, 2007 年 9 月 19-21 日
13. 抗インフルエンザ A ウイルス活性物質 スタキフリンの全合成研究
加藤 正, 渡邊 一弘, 阿部 秀樹
文部科学省科学研究費補助金 特定領域研究「生体機能分子の創製」 第四回公開シンポジウム, 札幌, 2007 年 6 月 14-15 日
14. 抗インフルエンザ A ウイルス活性を有する (+)-スタキフリンの全合成研究
渡邊 一弘, 櫻井 淳二, 古内 美希, 阿部 秀樹, 加藤 正
文部科学省ハイテク・リサーチ・センター整備事業公開シンポジウム「生体内分子標的理論に基づく創薬とその臨床治療への応用」 平成 19 年度東北薬科大学ハイテク・リサーチ・シンポジウム, 仙台, 2007 年 5 月 25 日
15. カリウムチャンネル Kv1.3 阻害物質カンデラリド B の合成研究
小口 剛正, 荒木 美智子, 渡邊 一弘, 阿部 秀樹, 加藤 正

日本薬学会第 127 年会, 富山, 2007 年 3 月 28-30 日

16. Kv1.3 阻害活性を有する免疫抑制物質 カンデラリド類の全合成
渡邊 一弘, 大久保 功一, 小口 剛正, 阿部 秀樹, 加藤 正
第 32 回反応と合成の進歩シンポジウム, 広島, 2006 年 12 月 4-5 日
17. 腫瘍抑制タンパク p53 誘導作用を有するセスクイシリンの合成研究
畠山 大輔, 渡邊 一弘, 阿部 秀樹, 加藤 正
第 45 回日本薬学会東北支部大会, 山形, 2006 年 10 月 29 日
18. 抗インフルエンザ A ウイルス活性物質 スタキフリンの合成研究
櫻井 淳二, 松原 圭介, 渡邊 一弘, 阿部 秀樹, 加藤 正
第 45 回日本薬学会東北支部大会, 山形, 2006 年 10 月 29 日
19. Total Synthesis of N-SMase Inhibitor (+)- Scyphostatin and Its Analogues Possessing Saturated Fatty Acid Side Chains
Kazuhiro Watanabe, Hideki Abe, Tadashi Katoh
IUPAC International Conference on Biodiversity and Natural Products (ICOB-5 & ISCNP-25), Kyoto, Japan, July 30, 2006
20. Total Synthesis of Scyphostatin, a Potent and Selective N-SMase Inhibitor from a Microorganism
Tadashi Katoh
IUPAC International Conference on Biodiversity and Natural Products (ICOB-5 & ISCNP-25), Postsymposium, Sendai, Japan, July 30, 2006

〔図書〕 (計 0 件)
なし

〔産業財産権〕
○出願状況 (計 0 件)
なし

○取得状況 (計 0 件)
なし

〔その他〕
なし

6. 研究組織
(1) 研究代表者
加藤 正 (KATOH TADASHI)
東北薬科大学・薬学部・教授
研究者番号: 50382669

(2) 研究分担者
渡邊 一弘 (WATANABE KAZUHIRO)
東北薬科大学・薬学部・助教
研究者番号: 10382673

(3) 連携研究者: なし