

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K15756

研究課題名(和文)新規血糖降下薬の開発と既存薬の副作用軽減に繋がる天然物の全合成と立体化学決定

研究課題名(英文) Total synthesis and stereochemical elucidation of natural products leading to the development of new hypoglycemic drugs and reduction of side effects of existing agents

研究代表者

小倉 由資 (Yusuke, Ogura)

東京大学・大学院農学生命科学研究科(農学部)・准教授

研究者番号：50750139

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：渦鞭毛藻の培養液から単離された微量天然物amphirionin-5は、骨粗鬆症の新規治療法につながり得る骨芽細胞増殖活性を示すが、その化学構造は完全には決定されていない。本研究ではamphirionin-5の完全な化学合成を行うことにより、その構造解明に取り組み、平面構造の合成を達成したので、今後は立体配置の決定を行い当化合物の構造解明を実現する。また血糖降下作用に関わるPPAR アンタゴニストであり、甘草由来の天然物amorfrutin類の網羅的合成研究も遂行し、それらの合成ルートの確立に成功した。量的供給が実現されるので、今後の応用研究に向けた基盤を整えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病の理想的治療法の確立は世界規模で喫緊の課題であり、血糖降下薬はその有効な治療手段の一つである。インスリン抵抗性改善剤は血糖降下薬の一種であるが、骨密度の低下や心不全等の副作用を伴うことから国内承認はpioglitazoneの1例に留まっており、それに加えて膀胱癌のリスクが指摘されている。そこで本問題の解決方針として、骨密度低下等の副作用を抑える、あるいは副作用を低減した血糖降下薬の開発につながる微量天然物の量的供給を試み、実際の化学合成に成功した。今後これらの天然物を用いた応用研究が進展することが期待される。

研究成果の概要(英文)：A trace natural product isolated from dinoflagellate cultures, amphirionin-5, shows osteoblast proliferative activity that may lead to a new treatment for osteoporosis, but its chemical structure has not been fully determined. In this study, we have achieved a complete chemical synthesis of amphirionin-5, and now that the planar structure has been synthesized, we will determine the steric configuration to elucidate the structure of this compound. We also carried out a comprehensive synthetic study of amorfrutin, a PPAR antagonist related to hypoglycemic action and a natural product derived from licorice, and succeeded in establishing a synthetic route for them. Since a quantitative supply of amorfrutin will be realized, the foundation for future applied research has been established.

研究分野：農芸化学

キーワード：PPAR 骨芽細胞 天然物合成

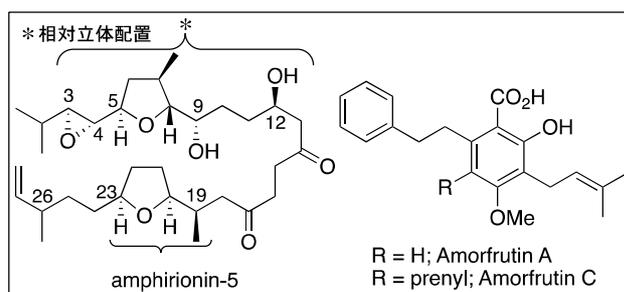
様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPAR) は、主に糖の細胞内代謝を担う遺伝子の転写を制御する核内受容体であり、糖尿病に対する創薬標的として大きな注目を集めて来た (Science, 2001, 1866)。本疾病の患者数は世界で 4 億人を超え (国際糖尿病連合; Diabetes Atlas, 第 8 版, 2017)、理想的治療法の確立は世界規模で喫緊の課題である。血糖降下薬は有効な治療手段の一つであり、インスリン抵抗性改善剤は PPAR の完全アゴニストから導いた血糖降下薬の一種であるが、骨密度の低下や心不全等の副作用を伴うことから、国内承認は pioglitazone の 1 例に留まっており、それに加えて膀胱癌のリスクが指摘されている (B. M. J. 2016, 1541)。そこで本問題の解決方針として、骨密度低下等の副作用を抑える薬剤の開発、又は副作用を低減した PPAR アゴニスト薬の開発が考えられている。

2. 研究の目的

本研究は、天然物を起点に有機合成化学的手法を用いた上記両剤の開発の可能性を追求することを目的とする。その要となり、上記の問題を解決に導く可能性のある天然物は数種発見されている (Tetrahedron Lett. 2014, 3491; J. Nat. Prod. 2016, 2; Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2012, 7257.)。渦鞭毛藻 *Amphidinium* sp. の培養液より単離構造



決定された amphirionin-5 は、骨芽細胞に分化可能なマウス骨髄間質細胞 ST2 とマウス骨芽細胞 MC3T3-E1 を強力に増殖促進し (無処理時に比べ 230% (10 pg/mL) 及び 280% (1 pg/mL)), 細胞毒性は示さない。一方、甘草の一種である *Amorpha fruticosa* から得られた amorfrutin A および B は、PPAR の部分アゴニストとして作用する事が示唆されている。部分アゴニストは、様々な生理作用を同時にかつ強力に活性化する完全アゴニストとは異なり、副作用から切り離された新規インスリン抵抗性改善薬の開発へと繋がる可能性が期待されている。また amorfrutin A および B には C, D と構造的に類似した天然物が報告されており、amorfrutin A や B と同様の活性を示す可能性が期待されている。両天然物を用いた本研究の目的実現にはこれらの天然物の量的供給に加え、構造活性相関研究を見据えた構造改変を容易に行うことが可能な合成ルートの確立が必要不可欠である。そこで筆者は amphirionin-5、amorfrutin A, B, C、および D の全合成の達成と絶対立体配置の決定により本研究基盤の創成を目指すこととした。

3. 研究の方法

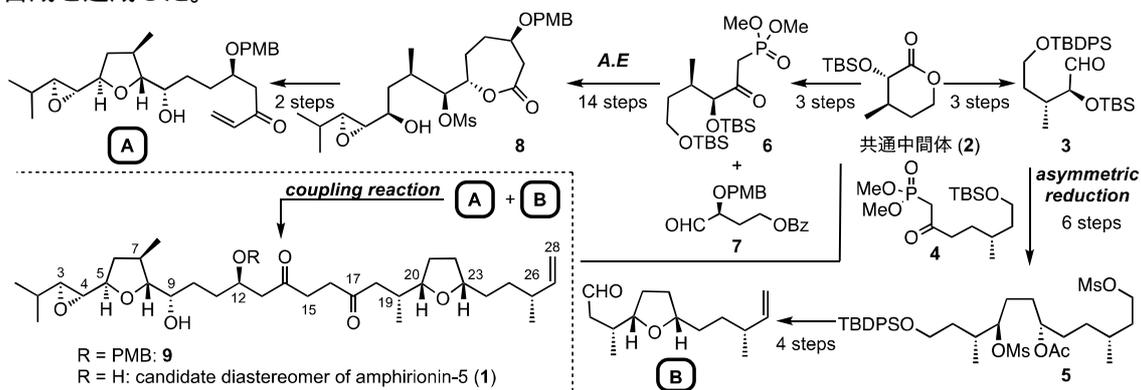
amphirionin-5 の立体化学は部分的に提案されているが (J. Org. Chem. 2016, 1905)、全体としては未解明であるため全合成によって決定する。まず相対立体配置の未解明な C17-28 位についてモデル化合物を合成し、それを明らかにする。合成計画としては、容易に調製可能な光学活性体を出発原料に、不斉エポキシ化やワンポット連結反応を施して効率的に目的物 (2 つのジアステレオマー) を得る。その後合成した 2 つのジアステレオマー (モデル) 及び天然物の NMR を比較して下部位の相対立体配置を決定する。続いて相対立体配置が明らかな上部位を合成する。合成計画としては、2 つの既知物質をクロスメタセシス反応で連結し、不斉ジヒドロキシ化を施し不斉点を構築する。このものに対して amphirionin-5 に特徴的なテトラヒドロフラン環の構築とさらなる炭素鎖伸長を行い、上部位の合成を完了する。決定した下部位の相対立体配置を基に、別途合成する上部位を連結し、天然物の amphirionin-5 のデータと比較することで全合成と絶対立体配置の決定を行う

amorfrutin A, B, C、および D が共通の母核を有している点に着目し、網羅的な合成経路を立案した。この骨格を合成の初期段階で構築し、それを共通中間体として用い、そこから派生して amorfrutin A, B, C、および D 全てにたどり着く計画である。プレニル基を目的の位置に導入する方法として、クライゼン転位反応を採用することにした。

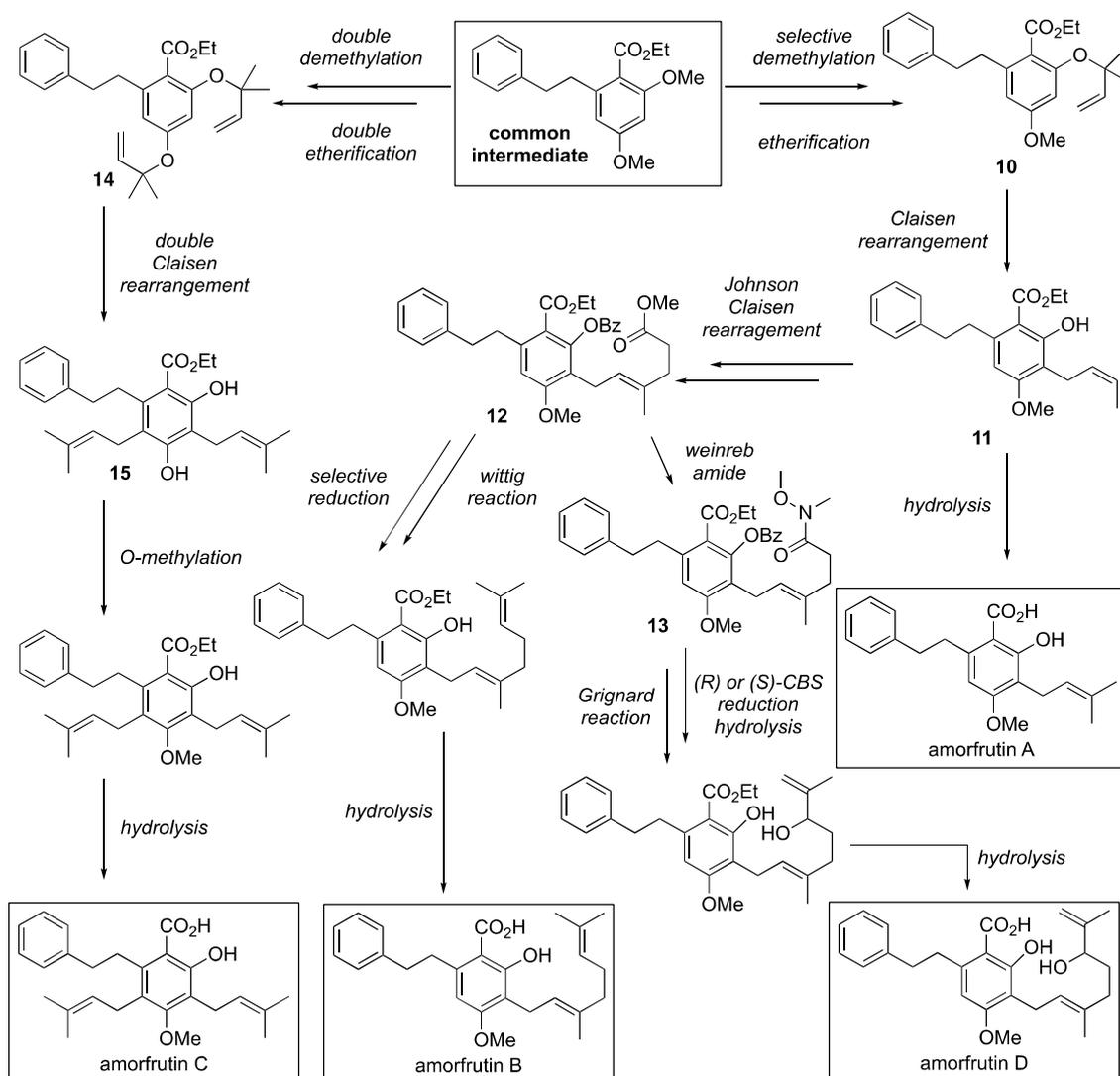
4. 研究成果

まずは amphirionin-5 の合成研究の結果について記す。始めに、共通中間体 2 を安価な市販原料から独自の手法で合成した。次に、2 から 3 工程の変換で調製した 3 と別途調製した 4 とを連結し、さらに不斉還元を施す計 6 工程の変換により 5 を得た。続く 5 に対する *cis*-THF 環の構築、および末端オレフィン及びホルミル基への変換を行い、下部フラグメント B を合成した。一方、2 から 3 工程の変換により今度は 6 へと導き、6 とリンゴ酸から別途調製した 7 とを連結し、不斉エポキシ化反応 (A.E) を含む官能基変換により 3 連続不斉中心を導入し、6 から 14 工程で 8 を調製した。さらに 8 に対して、*trans*-THF 環の構築とビニル基の導入を行い、上部フラグ

メント A の合成を完了した。最後に A,B のカップリングにより、連結体 9 を得ることに成功した。今後は 9 の PMB 基の脱保護を行って、天然物の候補の一つであるジアステレオマー 1 の全合成を達成した。



次に amorfutin 類の網羅的合成について記す。まず市販出発原料から簡便な変換を施し、共通中間体を大量に調製した。次に選択的脱メチル化とアリルエーテル化によって 10 に導き、クライゼン転位による側鎖導入と加水分解を経て amorfutin A の合成を達成した。次に 11 に対してジョンソンクライゼン転位反応を含む 4 工程の変換を経て 12 を調製し、エステル位置選択的還元、ウィティッヒ反応によって側鎖の構築を行い、最後に加水分解を行って amorfutin B の合成も達成した。また 12 を 13 へと変換し、イソプロペニル基の導入と CBS 不斉還元を行い、amorfutin D の両鏡像体の合成を達成した。さらに、共通中間体に対して二箇所の脱メチル化とアリルエーテル化を行って 14 へと導き、これをダブルクライゼン転位に節、目的のダブル転位体 15 を得た。最後に選択的メチル化と加水分解により amorfutin C の合成も達成した。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Fujita Tadafumi, Kuwahara Shigefumi, Ogura Yusuke	4. 巻 61
2. 論文標題 Synthesis of amorfrutins B and D from amorfrutin A ethyl ester	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 151477 ~ 151477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2019.151477	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Masuda Masahiro, Sakurai Natsuki, Ogura Yusuke, Murase Tetsuji, Kawasaki Tsuneomi, Aiba Shohei, Mori Naoki, Watanabe Hidenori, Takikawa Hirosato	4. 巻 61
2. 論文標題 Studies toward the enantioselective synthesis of neurymenolide A: Construction of the macrocyclic core via Claisen rearrangement	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 151825 ~ 151825
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2020.151825	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kakimoto Nozomu, Ogura Yusuke, Watanabe Hidenori, Takikawa Hirosato	4. 巻 76
2. 論文標題 Total synthesis of both enantiomers of clavigerins B and C	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 131297 ~ 131297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2020.131297	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Mohri Tomoyo, Takahashi Yusuke, Kwon Eunsang, Kuwahara Shigefumi, Ogura Yusuke	4. 巻 22
2. 論文標題 Stereocontrolled Total Synthesis of (?)-Isocelorbicol and Its Elaboration to Natural Dihydro-agarofuran Esters	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 9234 ~ 9238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c03419	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiroki Soeda, Ryo Towada, Yusuke Ogura, Tomoyo Mohri, Georg Pohnert, Shigefumi Kuwahara	4. 巻 75
2. 論文標題 Synthetic study of a moss-produced oxylipin and its structural revision	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 1555-1562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2019.02.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tadafumi Fujita, Shigefumi Kuwahara, Yusuke Ogura	4. 巻 83
2. 論文標題 Unified Total Synthesis of Amorfrutin A and C via the Claisen Rearrangement	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1635-1641
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2019.1618699	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hikaru Sato, Eunsang Kwon, Yuka Taguchi, Shinichiro Yoshida, Shigefumi Kuwahara, Yusuke Ogura	4. 巻 82
2. 論文標題 Synthesis and Stereochemical Revision of the Aromatic Polyketide NFAT-133	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Natural Products	6. 最初と最後の頁 1791-1796
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.8b01063	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shogo Tsukaguchi, Masaru Enomoto, Ryo Towada, Yusuke Ogura, Shigefumi Kuwahara	4. 巻 2019
2. 論文標題 Unified Total Synthesis of Hetiamacins A-D	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 6110-6116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201901114	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Misaki Kawamoto, Shuntaro Sato, Masaru Enomoto, Yusuke Ogura, Shigefumi Kuwahara	4. 巻 21
2. 論文標題 Total Synthesis of Diocollettines A via an Acid-Promoted Oxa-Michael-Aldol-Acetalization Cascade	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 10099-10101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b04074	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 毛利 朋世、高橋 祐介、桑原 重文、小倉 由資
2. 発表標題 生物活性ジヒドロ- β -アガロフラン天然物の合成研究: (-)-isocolorbicol の高立体選択的合成から展開する celafolin B-1, B-2, B-3 の全合成
3. 学会等名 日本農芸化学会 2021年度大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安倍 大裕、小倉 由資、藤田 忠文、桑原 重文
2. 発表標題 Amphirionin-5のC17-C28ユニットの合成研究
3. 学会等名 日本農芸化学会 2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前田 鋭、乙木 百合香、小倉 由資、桑原 重文、仲川 清隆
2. 発表標題 プラズマローゲンの化学合成とLC-MS/MS定量分析への活用
3. 学会等名 日本農芸化学会 2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 毛利朋世、高橋祐介、権根相、小倉由資、桑原重文
2. 発表標題 生物活性Dihydro-agarofuran類の合成研究: Celaforin B-1, B-2およびB-3の不斉全合成
3. 学会等名 第117回2020年 有機合成シンポジウム オンライン
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 毛利朋世、小倉由資、桑原重文
2. 発表標題 Celafolin B-3および類縁天然物の不斉全合成
3. 学会等名 第64回 香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菅原駿、十和田諒、佐藤俊太郎、小倉由資、桑原重文
2. 発表標題 Terfestatin類の網羅的合成研究
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 前田鋭、小倉由資、桑原重文、仲川清隆
2. 発表標題 エタノールアミン型プラズマローゲンの合成研究
3. 学会等名 2019年度日本農芸化学会東北支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤田忠文、桑原重文、小倉由資
2. 発表標題 amorfrutin 類の網羅的全合成
3. 学会等名 第 115 回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤田忠文、滝川浩郷、桑原重文、小倉 由資
2. 発表標題 Amorfrutin 類の網羅的全合成
3. 学会等名 日本農薬学会第45回大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------