

令和 6 年 5 月 18 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K18963

研究課題名(和文) ヒトの細胞膜と真菌の細胞膜を区別する膜作用分子を基盤とした新奇抗真菌剤の開発

研究課題名(英文) Development of a novel antifungal agent based on the membrane acting molecule which discriminate human and fungal membrane

研究代表者

大石 徹(Oishi, Tohru)

九州大学・理学研究院・教授

研究者番号：90241520

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：強い抗真菌活性を有する天然物アンフィジノール3(AM3)をリード化合物とした新規抗真菌剤の開発を目的として、人工アナログ分子の設計・合成・生物活性評価を行った。ポリオール部分とビスTHP環部を鈴木-宮浦カップリング反応により、さらにポリエン部分をJulia-Kocienskiオレフィン化反応によって連結し、様々な類縁体を収束的に合成した。その結果、ビスTHP環部の立体化学は抗真菌活性発現において厳密に認識されていることが分かった。また、ポリオール部分の長さに関してはC1-C20まで削減可能であり、ポリエン部分に関しては、末端の構造のわずかな違いが抗真菌活性に影響を与えることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

感染症は人類にとって大きな脅威である。真菌はヒトと同じ真核生物であるため、優れた選択毒性を発揮できる薬物が少なく、抗真菌薬の開発は立ち遅れている。さらに、耐性菌の出現は社会問題となっており、より効果的な抗真菌剤の開発が求められている。アンフィジノール3(AM3)は、強い抗真菌活性を示す天然物である。細胞膜に直接作用して抗真菌活性を発現することが示唆されており、耐性菌が出現しにくい抗真菌薬のリード化合物として期待される。本研究で行ったAM3の人工アナログ分子の合成と構造活性相関の成果は、次世代の抗真菌剤の開発を行う上で重要な情報を与えた。

研究成果の概要(英文)：Amphidinol 3 (AM3) is a natural product which elicits potent antifungal activity. In this research, AM3 was chosen as a lead compound to develop a novel antifungal drug, we carried out design, synthesis, and evaluation of biological activity of artificial analogues of AM3. A various analogues were synthesized via Suzuki-Miyaura coupling of polyol sections and bis-THP sections followed by Julia-Kocienski olefination to introduce polyene sections. Evaluation of antifungal activity of the analogues revealed that stereochemistry of the bis-THP moiety is strictly recognized. Furthermore, the polyol moiety can be removed from C1 to C20, and slight structural difference at the polyene terminus affects on antifungal activity.

研究分野：有機合成化学

キーワード：アンフィジノール3 抗真菌剤 化学合成 構造活性相関 膜作用分子

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

エボラ出血熱やデング熱など、21世紀の現代においても感染症による健康被害は人類にとって大きな脅威である。また、医療現場では、臓器移植に伴う免疫抑制剤の使用や HIV 感染等によって免疫機能が低下すると、真菌による感染症が起こるために大きな問題となっている。しかし、真菌はヒトと同じく真核生物であるために、優れた選択毒性を発揮できる薬物が少なく、抗真菌薬の開発は、真正細菌に対する抗菌剤(抗生物質)に比べて立ち遅れている。ミコナゾールやフルシトシンなどが知られているが、真正細菌に対する薬剤に比べてその種類は遥かに少ない。また、ミコナゾールは肝臓や胃腸に対する副作用が問題となっている。さらに、薬剤に対する耐性を持つ病原菌の増加・拡散は社会問題となっており、より効果的で信頼のおける抗真菌剤の開発が求められている。一方、渦鞭毛藻という海洋プランクトンから単離されたアンフィジノール3(AM3)は、強い抗真菌活性(最小阻止濃度: MIC = 8 μ g/disk)を示す(図1)。AM3は、細胞膜に直接作用して抗真菌活性を発現することが知られている。すなわち、AM3分子が膜中のステロール分子と会合して分子複合体を形成し、膜を貫通する(樽板モデル)、あるいは膜構造を変化させる(トロイダルモデル)ことにより細胞膜に細孔を形成し、抗真菌活性を発現することが示唆されている。従来の抗真菌薬はおもに酵素阻害剤であるため、遺伝子の変異によって標的酵素のアミノ酸配列(活性部位)に変化が生じると薬剤耐性を獲得する。一方、AM3の場合、酵素ではなく細胞膜に直接作用する。細胞膜の進化には長い年月が必要であるため、耐性菌が出現しにくい新しいタイプの抗真菌薬のリード化合物として期待される。しかし、渦鞭毛藻の大量培養は難しく、最近ではAM3を産生しなくなっている。また、溶血活性(赤血球を破壊する作用)という副作用をもっていることが問題となっている。

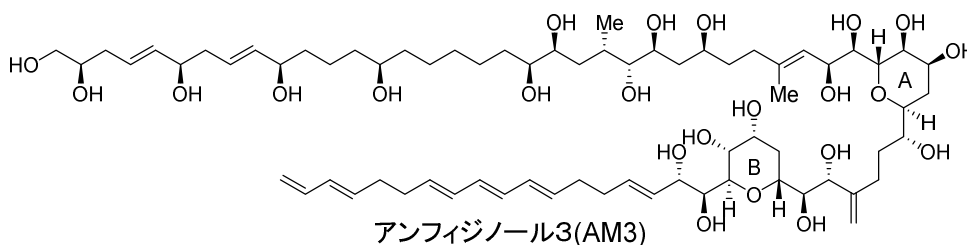


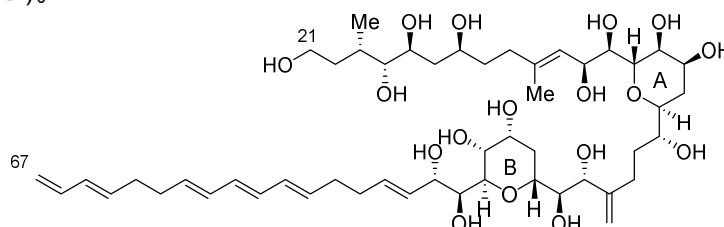
図1. アンフィジノール3の構造式

2. 研究の目的

本研究では、細胞膜中での分子複合体の高次制御に基づいた新奇抗真菌剤の開発を行うことを目指し、AM3をリード化合物とした合成化学的なアプローチによる構造活性相関研究を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

本研究者は、これまでの研究から「AM3の全構造が生物活性発現において必ずしも必要ではない」という仮説を立て、天然物に匹敵する抗真菌活性を有する人工アナログ分子(C21-C67部分)の開発に成功した(図2)。そこで本研究では、AM3を基盤としたより簡便に合成できるアナログ分子の設計と化学合成を目指し、抗真菌活性を評価することで生物活性を発現する最小構造単位を明らかにすることにした。本研究者は、AM3の世界初の全合成に成功しているので、その方法をライブラリー合成に応用することにした。すなわち、様々なポリオール部分(2)とビス THP 環部(3)を鈴木-宮浦カップリング反応によって連結し、さらに様々なポリエン部分(4)を Julia-Kocienski オレフィン化反応を利用して収束的にライブラリー(1)を合成し生物活性を評価することにした(図3)。



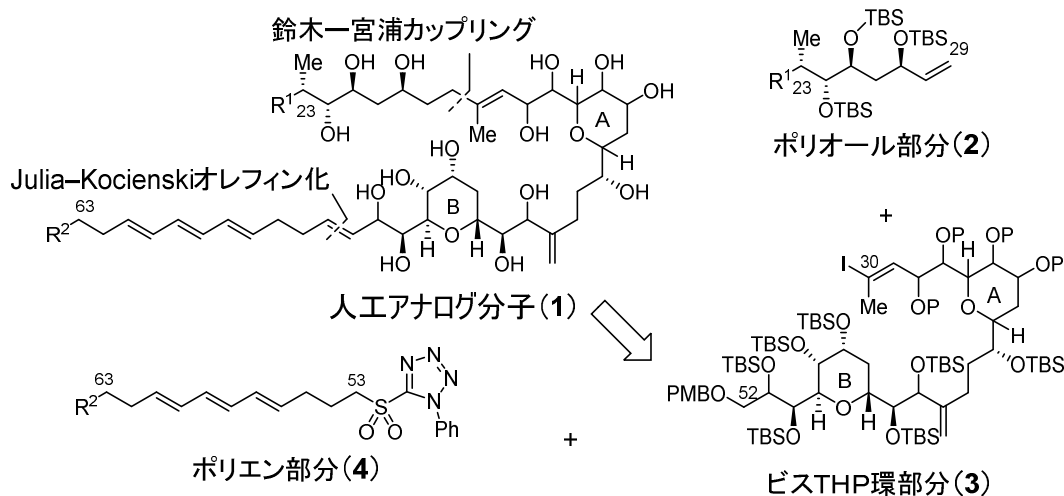


図3. AM3の人工アナログ分子の合成

4. 研究成果

図3に示した方法に従い、ポリオール部分に関するアナログ分子を3種類、ビスTHP環部に関するアナログ分子を3種類、ポリエン部分に関するアナログ分子を3種類合成し、これらのアナログ分子に対して抗真菌活性の評価を行った。その結果、1)ポリオール部分はC1-C20まで削減可能であるが、それよりも1炭素短くなっただけで抗真菌活性を示さなくなった。2)ビスTHP環部の立体化学は抗真菌活性発現において厳密に認識されており、1か所だけでも絶対配置が天然物と逆になると抗真菌活性を示さなくなった。3)天然物の類縁体とは異なり、短縮体アナログの場合、ポリエン末端の構造が僅かに変化しただけでも抗真菌活性を示さなくなった。これらの結果は、人工アナログ分子を合成することで初めて明らかになった結果であり、合成化学的アプローチの重要性を示すものである。感染症は人類にとって大きな脅威であるが、耐性菌の出現が社会問題となっているため、より効果的な抗真菌剤の開発が求められている。AM3は細胞膜に直接作用して抗真菌活性を発現することが知られており、耐性菌が出現しにくい抗真菌薬のリード化合物として期待される。本研究で行ったAM3の人工アナログ分子の合成と構造活性相関により、次世代の抗真菌剤の開発を行う上で重要な情報を得ることができた。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Nobuaki Matsumori, Manami Hieda, Masayuki Morito, Yuma Wakamiya, Tohru Oishi	4. 巻 98
2. 論文標題 Truncated Derivatives of Amphidinol 3 Reveal the Functional Role of Polyol Chain in Sterol-Recognition and Pore Formation.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem. Lett.	6. 最初と最後の頁 129594
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bmcl.2023.129594	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10件（うち招待講演 3件/うち国際学会 6件）

1. 発表者名 保野 陽子、三田 祐輔、山下 祐輝、若宮 佑真、大石 徹
2. 発表標題 化学合成に基づいたアンフィジノール3の構造活性相関研究
3. 学会等名 第65回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoko Yasuno, Yusuke Mita, Yuki Yamashita, Yuma Wakamiya, and Tohru Oishi
2. 発表標題 Structure-Activity Relationship Study of Amphidinol 3 Based on Chemical Synthesis
3. 学会等名 International Symposium in Okinawa, 2023, On Ciguatera and Related Marine Biotoxins (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tohru Oishi, Yuma Wakamiya, Yusuke Mita, Yuki Yamashita, Yoko Yasuno
2. 発表標題 Total Synthesis and Structure-Activity Relationship Study of Amphidinol 3
3. 学会等名 The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-15) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tohru Oishi
2. 発表標題 Total Synthesis and Structure-Activity Relationship Study of Amphidinol 3
3. 学会等名 International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC) 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tohru Oishi
2. 発表標題 Total Synthesis of Amphidinol 3
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Keitaro Umeno, Tohru Oishi
2. 発表標題 Synthesis and Stereochemistry of the C30-C63 Section of Karlotoxin 2
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三田 祐輔, 若宮 佑真, 保野 陽子, 大石 徹
2. 発表標題 化学合成に基づいたアンフィジノール3の構造活性相関研究
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第15回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三田 祐輔, 保野 陽子, 大石 徹
2. 発表標題 アンフィジノールの人工類縁体の合成研究
3. 学会等名 第58回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下 祐輝, 三田 祐輔, 若宮 佑真, 保野 陽子, 大石 徹
2. 発表標題 アンフィジノール3の人工類縁体の構造活性相関研究
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会(2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tohru Oishi
2. 発表標題 Total Synthesis of Amphidiol 3 and Structure-Activity Relationship Study
3. 学会等名 2nd Edition of Chemistry International Webinar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Tohru Oishi, Eds. M. Nakata, K. Tanino, K. Nagasawa, and S. Yokoshima	4. 発行年 2024年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 16
3. 書名 Modern Natural Product Synthesis - Overcoming Difficulties. Chapter 3, A Long Journey towards Structure Revision and Total Synthesis of Amphidinol 3	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<http://www.scc.kyushu-u.ac.jp/Seibutsuyuki/index.html>

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
研究協力者	保野 陽子 (Yasuno Yoko) (40736500)	九州大学・大学院理学研究院・助教 (17102)	
研究協力者	松森 信明 (Matsumori Nobuaki) (50314357)	九州大学・大学院理学研究院・教授 (17102)	
研究協力者	若宮 佑真 (Wakamiya Yuma)		
研究協力者	三田 祐輔 (Mita Yusuke)		
研究協力者	山下 祐輝 (Yamashita Yuki)		

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
---------	---------