

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 4月22日現在

機関番号：32676
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22590022
 研究課題名（和文） スプライシング因子 SF3b 阻害作用を有するハイブリッド誘導体の合成研究
 研究課題名（英文） Studies on the synthesis of potent antitumor hybrids of the spliceosome inhibitors FR901464 and pladienolide
 研究代表者
 津吹 政可（TSUBUKI MASAYOSHI）
 星薬科大学・薬学部・教授
 研究者番号：90163865

研究成果の概要（和文）：本研究では、FR901464 と pladienolide 類の相同部分を組み替えたハイブリッド誘導体を調製することで、SF3b を標的分子とする新たなバイオプローブの創製を目指すものである。FR901464 並びに pladienolide 類のハイブリッド合成を踏まえて、それぞれの新規合成法の開発を行った。

研究成果の概要（英文）：Since FR901464 and pladienolide have a very similar mechanism that would be the inhibition of SF3b, we developed a hypothetical hybrid that could have similar biological activity. We have succeeded in the synthesis of each parts of FR901464 and pladienolide.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

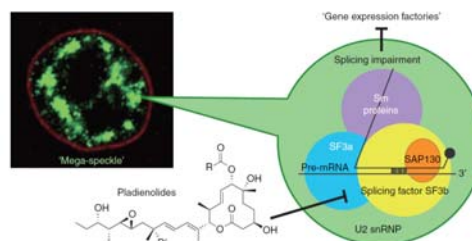
科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

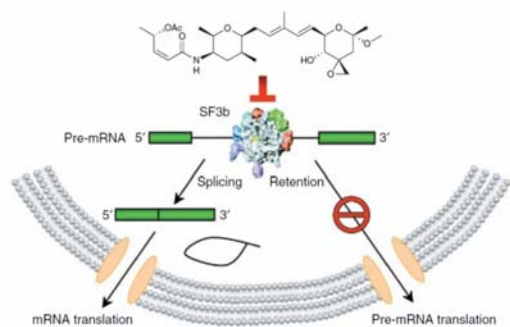
キーワード：合成化学・スプライシング阻害剤

1. 研究開始当初の背景

(1) 最近、スプライシングを阻害する低分子プローブとして2つの微生物代謝物が相次いで発見された。FR901464は *Pseudomonas* sp. No2663 の培養液中から単離された抗腫瘍性を有する抗生物質である。2つのピラン環が1,3-pentadiene 単位で結合するユニークな構造を持ち、1,6-dioxaspiro[2.5]octane 系は fumagillin との共通骨格である。一方、pladienolide 類は *Streptomyces platensis* Mer-11107 から単離された二次代謝産物であり、新規な12員環マクロライド化合物である。興味深いことに、これらの構造はまっ

たく異なるにもかかわらず、両化合物ともにスプライシングにおける SF3b 機能を阻害する。





(2) 上記の 2 つの天然物、FR901464 と pladienolide 類は、スプライシングに関わる代表的なマシナリーの 1 つである U2 snRNP 複合体中に存在するスプライシング因子である SF3b と相互作用をすることが明らかにされた。両化合物は SF3b に結合し、その機能を阻害することで抗腫瘍効果を発揮していることが判明したが、詳細なメカニズムの解明には更なる研究が必要である。

(3) 抗腫瘍性を有する抗生物質である FR901464 の合成研究は活発に進められ、2000 年に報告された Jacobsen 等の不斉ヘテロ-Diels-Alder 反応を巧みに利用した全合成を皮切りにして、これまでに 3 つの全合成が行われている。また、FR901464 の類縁体合成も精力的に進められ、理研のグループによりスプライシング阻害の解明の糸口となった spliceostatin A、小出等によりピコモルオーダーの抗増殖活性を有する meayamycin などが開発されている。

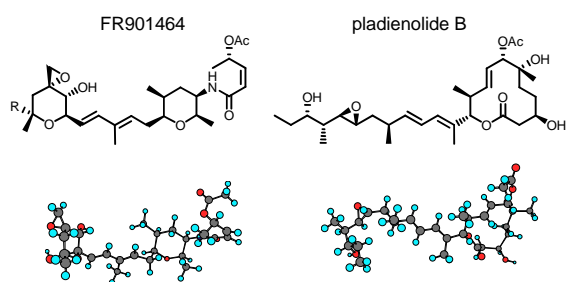
(4) 血管新生因子である VEGF を指標にして見だされた pladienolide 類の合成研究は、エーザイによる全合成とノバルティスによる 12 員環マクロライド骨格合成⁸などが行われている。エーザイによる合成戦略は、12 員環マクロライドを RCM 反応により構築するとともに側鎖部との連結には CM 反応を利用している。既に、エーザイは pladienolide 類の探索研究を行うことで pladienolide D の半合成誘導体である E7017 の創出に成功している。

2. 研究の目的

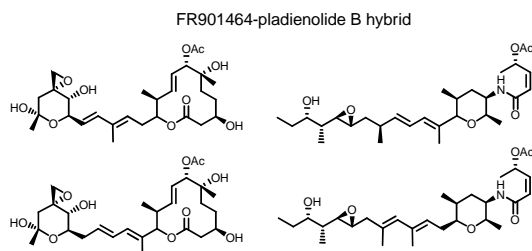
(1) スプライシング因子 SF3b を標的とする FR901464 と pladienolide 類が相次いで発見され、スプライシングの阻害のみならず、イントロン翻訳を含めた詳細な機構の解明に期待が寄せられている。本研究では、まったく異なる構造を有する FR901464 と pladienolide 類から新たなバイオプローブの開発を目的とし、FR901464 と pladienolide

類のハイブリッド誘導体の合成を行うことでスプライシング機構の解明並びに SF3b 機能の阻害による抗腫瘍活性の発現機構を明らかにする。

(2) FR901464 と pladienolide 類はまったく異なる構造を持ちながら、スプライシング過程における U2 snRNP 複合体中のスプライシング因子 SF3b の機能を阻害することが明らかにされている。FR901464 中の 1,6-dioxaspiro[2.5]octane 部分と pladienolide 類の側鎖部のエポキシドを重ね合わせると、12 員環マクロライド部とアミド単位を有するピラン環部も重なり合う立体配座が想定される。



(3) 本研究では、FR901464 と pladienolide 類の相同部分を組み替えたハイブリッド誘導体を調製することで、SF3b を標的分子とする新たなバイオプローブの創製を目指すものである。SF3b の阻害剤は創薬ターゲットとしても興味を持たれる。ジョイント部の立体化学やスペーサ部分となる 1,3-pentadienyl 部の鎖長等を検討することで、SF3b 構成タンパク質中のポケット構造によりフィットするプローブの開発も可能と考えられる。FR901464 並びに pladienolide 類のハイブリッド合成を踏まえて、それぞれの新規合成法を開発するとともに、ハイブリッド誘導体を合成し、スプライシング機構の解明並びに SF3b 機能の阻害による抗腫瘍活性の発現機構を明らかにする。



3. 研究の方法

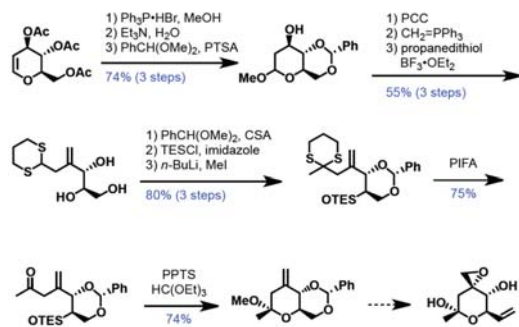
(1) FR901464 並びに pladienolide 類のハイブリッド合成を踏まえて、それぞれの新規合成法を開発する。FR901464 の合成に関しては、2つのピラン環の立体選択的合成法の確立が鍵となる。一方、pladienolide 類の合成は、マクロライド部分と側鎖部分の合成を収束的にすすめる。

(2) FR901464 並びに pladienolide 類の合成法を基にハイブリッド誘導体を合成する。ジョイント部の立体化学やスペーサ部分となる 1,3-pentadienyl 部の鎖長等を検討することで、SF3b 構成タンパク質中のポケット構造によりフィットするプローブの開発を目指す。

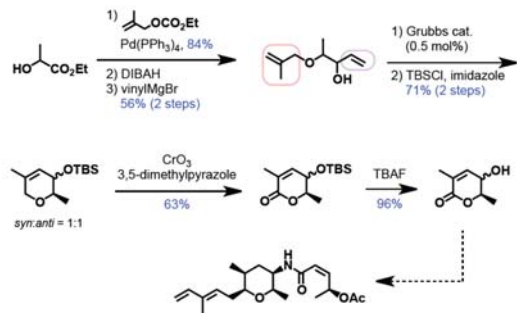
(3) スプライシング機構の解明並びに SF3b 機能の阻害による抗腫瘍活性の発現機構を詳細に検討する。

4. 研究成果

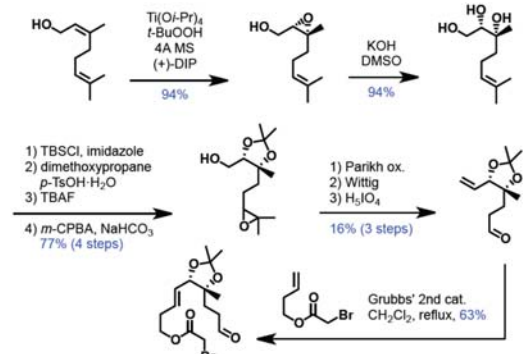
(1) FR901464 と pladienolide 類の相同部分を組み替えたハイブリッド誘導体を調製することで、SF3b を標的分子とする新たなバイオプローブの創製を目指すものである。FR901464 並びに pladienolide 類のハイブリッド合成を踏まえて、それぞれの新規合成法の開発を検討した。FR901464 の合成においては、C1-6 の Left Half 部と C7-15 の Right Half 部の2つに分けて合成を進めた。C1-6 の Left Half 部は、市販のトリ-O-アセチル-D-グルカールを出発原料としてエポキシピランを調製し、さらにエポキシドの合成を達成している。



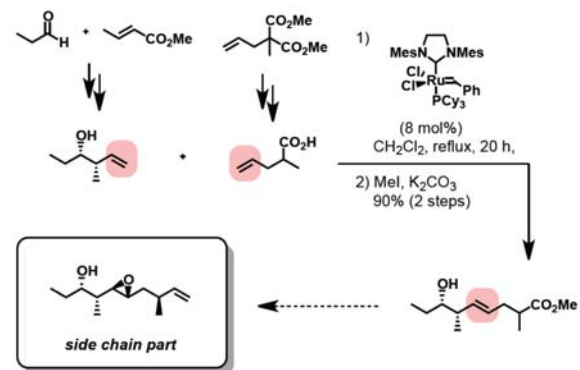
(2) アミド単位を有するピラン環である C7-15 の Right Half 部は、D-乳酸エチルがキラル素子となる。乳酸エチルをホモアリルメタリルエーテルに導いた後、RCM に付しピランとし、アリル位の酸化によりラクトンに導いた。



(3) Pladienolide 類の合成は pladienolide B を標的とし、12員環マクロライド部分とエポキシドを含む側鎖部分に分けて合成を検討した。マクロライドの前駆体である E-アルケンと syn-ジオール単位を有するホルミル- α -プロモエステルを調製し、Reformatsky 反応に付すと、対応する 12員環マクロライドが得られた。



(4) エポキシドを含む側鎖である C15-23 単位は既知化合物の組み合わせにより、C15-23 に相当する E-アルケンの調製を達成した。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

Y. Shimokawa, M. Nakakoshi, S. Saitoh, H. Suzuki, Y. Yokoyama, A. Ishigami, H. Nishioka, and M. Tsubuki, Synthesis and Evaluation of 4-Aryl-2(1H)-quinolinones as Potent Amyloid β Fibrillogenesis Inhibitors, *Heterocycles*, 査読有, Vol. 85, 2012, 1933-1940

津吹政可、タンパク質翻訳阻害作用機構に基づく新規ながん治療薬の創製、星薬科大学紀要、査読有、Vol. 53、2011、pp.1-7

M. Tsubuki, T. Abekura, K. Takahashi, and T. Honda, Enantioselective Synthesis of the C(2)-C(11) Cyclopropylfuran Segment of Pinnatin J, *Heterocycles*, 査読有, Vol. 82, 2010, 319-323.

[学会発表] (計 3 件)

横江 弘雅、武井 友香里、松村 茉莉、津吹政可、スプライシング因子阻害活性を有するプラジエノリド及び FR901464 の合成研究 Part 1、オープン・リサーチ・センター整備事業研究報告会、2012 年 2 月 23 日、星薬科大学

岡野 恵里、齊藤 友加里、津吹政可、スプライシング因子阻害活性を有するプラジエノリド及び FR901464 の合成研究 Part 2、オープン・リサーチ・センター整備事業研究報告会、2012 年 2 月 23 日、星薬科大学

岡野恵里、齊藤友加里、武井友香里、松村茉莉、津吹政可、スプライシング因子阻害作用を有するプラジエノリド及び FR901464 の合成研究、第 55 回日本薬学会関東支部大会、2011 年 10 月 8 日、千葉

[その他]

ホームページ等

<http://polaris.hoshi.ac.jp/kyoshitsu/seitaiyuki/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

津吹 政可 (TSUBUKI MASAYOSHI)

星薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：90163865

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：