

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：32612

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20724

研究課題名（和文）天然物の再構築戦略に基づく中分子化合物ライブラリーの創出

研究課題名（英文）Construction of Mid-Size Molecule Library based on the Natural Product Re-Construction Strategy

研究代表者

西村 壮央（Nishimura, Takehiro）

慶應義塾大学・薬学部（芝共立）・助教

研究者番号：30963649

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：中分子医薬品や抗体薬物複合体などの新しいモダリティが注目されているが、これらに用いられる中分子化合物の探索源としてペプチド以外の化合物ライブラリーの整備は不十分である。申請者は、天然物を適切な分解反応に付し、複雑な構造と大きな分子量を持つビルディングブロックを創出し、これらを用いて天然物様の構造の再構築による中分子化合物ライブラリー構築を検討した。これにより、天然物の特徴を持ちながら、独自性の高い化合物群を創出するための新たな方法論を確立を目指した。構築した化合物ライブラリーは、ケモインフォマティクス解析や様々な活性を指標に評価を行い、構築される化合物ライブラリーの有用性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題では、新しい医薬品モダリティとして注目されている中分子化合物に着目した。天然化合物を適切な分解反応に付すことにより複雑な構造と大きな分子量を有するビルディングブロックを創出し、これらを組み合わせることで天然化合物様の中分子化合物の構築を行った。植物由来成分アビチン酸や微生物由来のプレフェルジンAを原料として、分解反応や適切な結合反応を行うことで中分子化合物の構築を行った。これらの化合物についてケモインフォマティクス解析を行ったところ、既存のペプチド化合物とは異なる構造的特徴を有していることが明らかとなった。以上の結果は、新規中分子医薬品の開発へとつながることが期待できる。

研究成果の概要（英文）：New modalities such as mid-molecular drugs and antibody-drug conjugates are attracting attention, but there is a lack of compound libraries other than peptides as a screening source for mid-molecular compounds. The applicant will construct a library of mid-molecular compounds by subjecting natural products to degradation reactions to create building blocks with complex structures and large molecular weights, followed by reconstructing natural product-like structures using these building blocks. A new methodology will be established for creating structurally unique compounds that have the characteristics of natural products. The constructed compound library will be evaluated using cheminformatic analysis and various biological activities to demonstrate the usefulness of the compound library constructed by this methodology.

研究分野：天然物化学

キーワード：中分子化合物 天然物化学 創薬化学 化合物ライブラリー

1. 研究開始当初の背景

近年、中分子医薬品や抗体薬物複合体などの新しいモダリティの開発が盛んに行われている。中分子医薬品は 800~2000 程度の分子量を持ち、低分子医薬品の特徴である経口投与が可能でありながら、抗体医薬品の特徴である標的分子への強い結合力と選択性があると期待されている。また、抗体薬物複合体に利用される強毒性化合物にも中分子化合物が多い。一方で、国内の中分子化合物ライブラリーの整備状況はそれほど進んでいるとは言えず、アクセス可能なライブラリーの多くはペプチド型化合物である。例えば、国内アカデミアにおいて利用可能な中分子ライブラリーとして、日本医療研究開発機構が運用している DISC 中分子ライブラリーが存在する。これらは「タンパク質間相互作用の阻害を予測して合成した 15,000 サンプル」とあり、大部分が合成ペプチドであると予想できる。また、本事業において供給可能な低分子化合物が約 300,000 化合物であることを考慮すると、中分子ライブラリーの整備は、量および構造多様性の両面において発展途上と言える。

以上の背景から、既存の中分子化合物とは異なる構造的特徴を有する中分子化合物ライブラリーを構築できれば、新規中分子医薬品開発の有用な探索資源となることが期待できる。

2. 研究の目的

本研究では、天然化合物を基に構造多様な中分子化合物ライブラリーを構築するための方法論を確立する。現在利用されている中分子化合物の多くは、天然化合物もしくはペプチドである。天然化合物は高度な構造多様性を有しているが、複雑な化学構造のため合成的な手法による網羅的な誘導体合成は難しく、また多くの天然資源はすでに探索がなされているため、既存の手法による中分子サイズの天然物ライブラリーの拡充は困難である。ペプチドは、豊富なアミノ酸の組み合わせにより巨大なライブラリーの構築が可能であるが、ビルディングブロックと結合様式はそれぞれアミノ酸とペプチド結合に限られる。そのため、本研究課題では、中分子化合物の探索源の構造多様性の拡大を目的と設定した。本研究課題の遂行により、独自性および新奇性が高い中分子化合物群を創出する手法を確立し、創薬シーズや新たな生命機能解析のツールを提供することができると考えた。

3. 研究の方法

申請者は、構造的に新奇な中分子化合物ライブラリー構築手法の確立のため、「天然化合物由来ビルディングブロック」および「大環状構造」というテーマを軸とした**天然物の再構築戦略**に基づく中分子化合物ライブラリーの構築を提案した。具体的には、植物や微生物から大量供給可能な天然化合物を適切な分解反応に供することで構造多様なビルディングブロックを創出する。複雑な化学構造と多様な官能基を持つビルディングブロックの組み合わせにより**天然物を再構築**することで、天然化合物を超えた構造多様性を有する、新しいタイプの化合物ライブラリーを構築できる (図 1)。

ライブラリー構築にあたって、「分子量 > 800」「微生物-植物由来ハイブリッド構造」「大環状構造」を持つ化合物を創出すると設定した。これにより独自性および新奇性が高い中分子化合物ライブラリーの構築が可能である。用いる分解反応として、古くから天然物の構造決定に利用されてきた加水分解やオゾン分解に加え、天然物に多く含まれる構造を利用できるレトロアルドール反応やオレフィンメタセシス反応を利用することで、独自性が高いビルディングブロックを創出する。

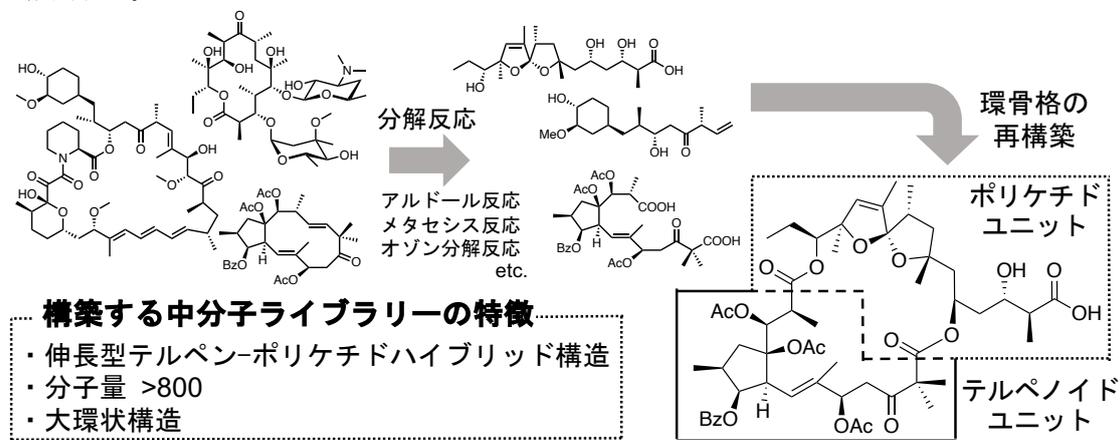


図 1. 申請者が構築する中分子化合物ライブラリー

#### 4. 研究成果

本研究の遂行にあたって、微生物由来成分としてブレフェルジン A を、植物由来成分としてアビエチン酸を選択した。ブレフェルジン A を用いて官能基変換反応を行うことにより、4つの非天然型ビルディングブロックの創出に成功した。これらに対して、ペプチド鎖を導入し天然化合物を再構築することにより、様々な環状構造を有する化合物群を構築した (図2)。また、このように構築された化合物ライブラリーに含まれる化合物は、既存のペプチド化合物や医薬品とは異なる構造的特徴を有することがケモインフォマティクス解析から明らかとなった。これらの成果については、2023年に行われた第65回天然有機化合物討論会にて発表を行った。

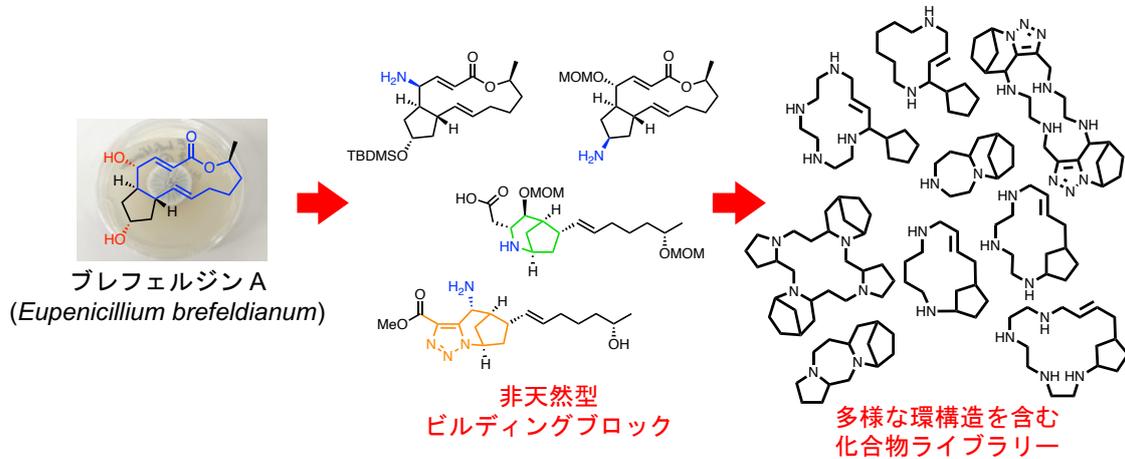


図2. ブレフェルジンAを用いた化合物ライブラリーの構築

また、アビエチン酸を用いた検討では、アビエチン酸を基に3つのビルディングブロックへと誘導し、これらを用いて中分子化合物構築の反応検討を行った。さらに、得られると期待できる構造を用いてバーチャルライブラリーを構築し、ケモインフォマティクスによる解析を行った (図3)。その結果、それぞれのビルディングブロックに応じた構造的特徴を有し、同程度の分子量を有する既存のペプチド化合物とは異なる構造的特徴を有することが示唆された。

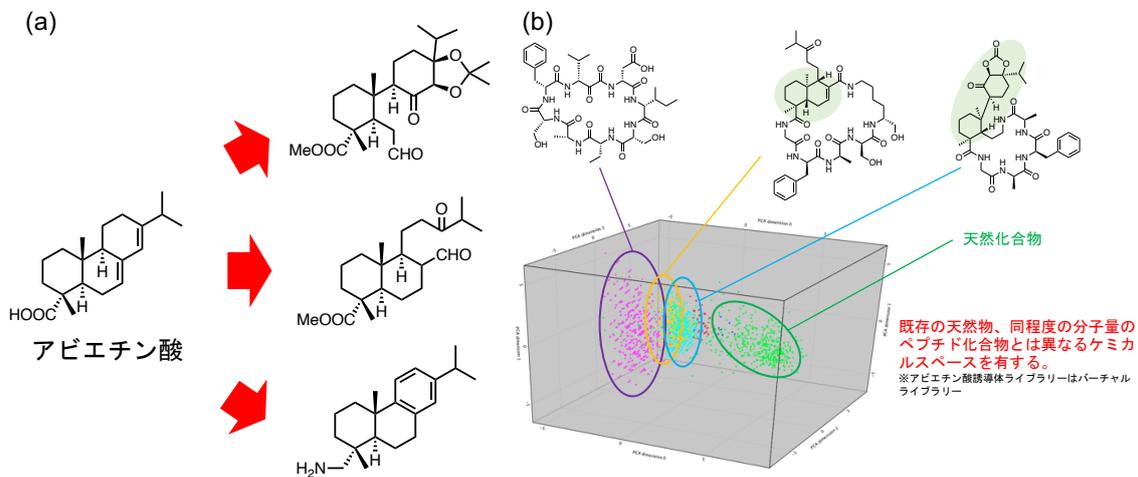


図3. (a) アビエチン酸の誘導体化の例  
(b) アビエチン酸を基に作成したバーチャル中分子化合物のケモインフォマティクス解析

以上の結果から、天然化合物を基に構造多様な中分子化合物ライブラリーを構築する手法は、構造的に新規性の高い中分子化合物を創出するための新しい手法になることが期待できる。本手法をさらに多くの天然化合物へと適用することで、中分子化合物ライブラリーの拡充が可能になると期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 西村壮央、志賀皓介、佐藤由希、安高賢、植草義徳、菊地晴久
2. 発表標題 Brefeldin Aの構造を基盤とした環状天然物の構造多様化戦略
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 小林史明、西村壮央、菊地晴久
2. 発表標題 アピエチン酸を用いた環骨格の再構築戦略による中分子化合物群の創出
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024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
---------	---------