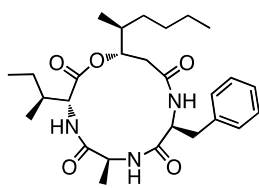


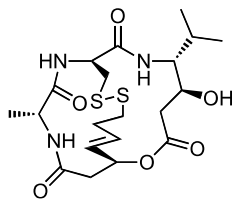
土井 隆行 (Takayuki DOI)

東北大学大学院薬学研究科 (Tohoku University, Graduate School of Pharmaceutical Sciences)

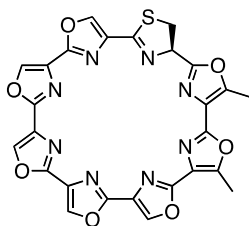
天然から単離・構造決定される生物活性化合物は、非常にユニークな構造を有するものが数多くあり、それらを母骨格とする周辺化合物の生物活性についてもたいへん興味を持たれる。天然物を基に誘導体を合成する際は、もともと存在する官能基を修飾することはできるが、その位置および種類は限られる。これに対し、天然物の骨格合成を基盤とし、合成ブロックを組み合わせることで類縁体を合成するという化合物ライブラリーを構築できれば化合物の多様性を高めることができる。その一つとして演者は、不斉炭素原子を含むヒドロキシカルボン酸、非天然型のアミノ酸、N-メチルアミノ酸の組み合わせで多彩な生物活性を示す環状デプシペプチド化合物に興味をもっている。その理由は、構造多様性に優れており、特異な生物活性をもつ化合物が天然からも数多く単離・構造決定されていること、また、鎖状化合物に比べ立体配座が限定されるものの、5, 6 員環の縮環化合物ほど堅固ではなく、いくらかフレキシブルであるため、様々な誘導体を合成することにより活性のチューニングを行い易いこと、さらに環による規制により活性な立体配座を予測しやすいと考えたからである。これらの全合成研究を基軸とし、誘導体を合成して構造活性相関を明らかにすることで生物活性発現に重要な部位を特定し、化合物の高機能化を進めるとともに、重要な部位を抽出したペプチドミメティクスに展開したいと考えている。また、標的化合物が未知の場合には、それらを明らかにするために構造活性相関の情報をもとに活性に関与しない部位を使って天然物誘導体から迅速に分子プローブを合成し、結合タンパク質複合体解析を行う手法を確立することが重要と考えた。これらの研究を通じ、天然物をモチーフにした創薬基盤研究を展開したいと考えている。本発表では環状デプシペプチドの全合成を中心に、最近の研究についてご紹介する。



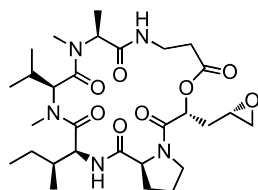
beauveriolid III



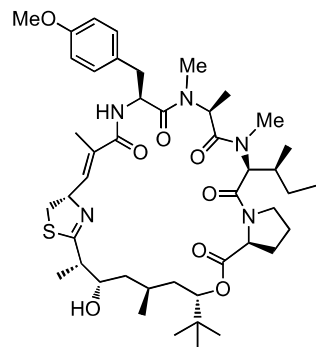
spiruchostatin A



telomestatin



destruxin E



apratoxin A