

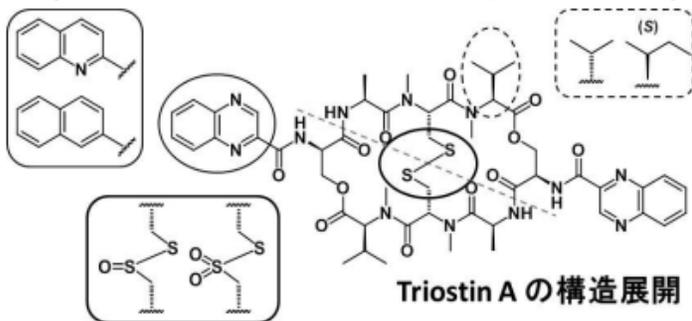
29Q-am04

Triostin A の実用的液相合成法の確立及び新規類縁体合成と生物活性評価
服部 幸三¹, ○小池 晃太¹, 奥田 健介¹, 平山 祐¹, 永澤 秀子¹ (¹岐阜薬大)

[目的] 放線菌由来抗生物質 Triostin A は, Ala, MeCys, D-Ser, MeVal の 4 種類のアミノ酸から成るジスルフィド架橋された対称環状デプシペプチドで, 強力な低酸素誘導因子(HIF)-1 阻害剤 Echinomycin の前駆体である。今回, Triostin A の HIF-1 阻害活性及び細胞毒性を検討すべく, Triostin A の液相法による効率的な実用的合成法を確立し, 種々の新規類縁体の合成並びに生物活性評価を目指した。

[結果]まず D-Ser, MeVal, MeCys, Ala の順で縮合を行い, 鍵中間体テトラデプシペプチドを良好な収率で得た。続いて, 2 つのテトラデプシペプチドを結合させ, ヨウ素によるジスルフィド化とそれに続く環化反応により環状オクタデプシペプチドとした。最後にキノキサリン側鎖を導入し, 13 工程総収率 17.5%でその全合成を達成し, 既知法の収率を約 10 倍と大きく向上させた。さらに, 本合成法によって, 側鎖のキノキサリン部位のナフタレン及びキノリン環等への変換体, D-MeVal または MeIle を配列に含む誘導體, 架橋ジスルフィドの酸化誘導體を効率的に合成することに成功した。生物活性評価として, まず HIF-1 応答ルシフェラーゼアッセイにより, Triostin A が非常に強い HIF-1 α 転写活性化阻害効果 (IC₅₀ = 27 nM) を示すことを見出した。また, MCF-7 細胞を用いた MTT アッセイにより, 強い抗腫瘍作用が認められた (IC₅₀ = 4.1 μ M)。さらに,

Triostin A は MCF-7 細胞において低酸素下で誘導される HIF-1 α のタンパク質発現を強く抑制することを見出した。構造活性相関についても述べる予定である。



Triostin A の構造展開