

25Q-pm04

血管新生阻害活性を示す真菌由来ポリケチドおよび立体異性体の合成

○田村 理¹, 荒井 雅吉², 中村 友香², 小林 資正², 河野 富一¹ (岩手医大薬,²阪大院薬)

【背景】固形がんは、従来の血管から新たに血管を分枝させ誘引することで増殖のための栄養分や酸素を確保することが知られている。血管新生は、腫瘍病巣で特に活性化されている現象であるため、この血管新生を阻害する物質は、がんの増殖を特異的に抑制することができる新規抗がん剤としての開発が期待されている。我々は、血管新生の各ステージにおいて中心的な役割を果たす血管内皮細胞に着目し、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)の増殖を選択的に抑制する化合物の探索を行っている。その過程で、海洋由来真菌 *Aspergillus westerdijkiae* の培養上清および菌体破碎画分に HUVEC 選択的な増殖阻害活性を見出した。

【結果】培養上清を 2-butanone で抽出後これを濃縮し、水-EtOAc で分配した。次に、高い HUVEC 選択性と増殖阻害活性が認められた EtOAc 画分を逆相および順相カラムクロマトグラフィーで精製した。その結果、対照としたヒト咽頭上皮がん KB3-1 細胞に全く毒性を示さない 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で HUVEC に対して 84% の増殖阻害活性を示す単一の活性化化合物 **1** を得た。また、各種スペクトルデータの解析から **1** は、 m/z 184 の新規ポリケチドであることが明らかとなった。しかし、近隣のフラクションより見出した **1** の既知類縁体の構造決定に関する文献等も精査したが、**1** の分子中に存在する全ての絶対立体配置を決定するまでには至らなかった。そこで、**1** の全絶対立体配置の決定と立体異性体を用いた構造活性相関の検討を目的に、**1** の全合成に着手した。本発表では、合成した **1** および立体異性体の活性を含むこれら一連の検討結果について報告する。