

AL07 抗感染症薬および抗がん剤のリード創製を指向した生物活性天然物の化学的研究 Chemical Studies on Bioactive Natural Products Directed toward Development of Novel Anti-Infective and Anticancer Medicines

渡辺 匠 (Takumi WATANABE)

微生物化学研究所 (Institute of Microbial Chemistry)

演者が所属する微生物化学研究所(微化研)では、主に微生物が生産する天然物を対象に医薬シーズとしての生物活性物質の探索を行っている。有機化学的手法は構造活性相関(SAR)研究を通じた化合物の高付加価値化、ならびに構造決定(特に絶対立体配置の決定)に貢献する。本講演では天然物由来の医薬リードの創出を目指した演者の化学的研究に関し、最近の成果を紹介する。

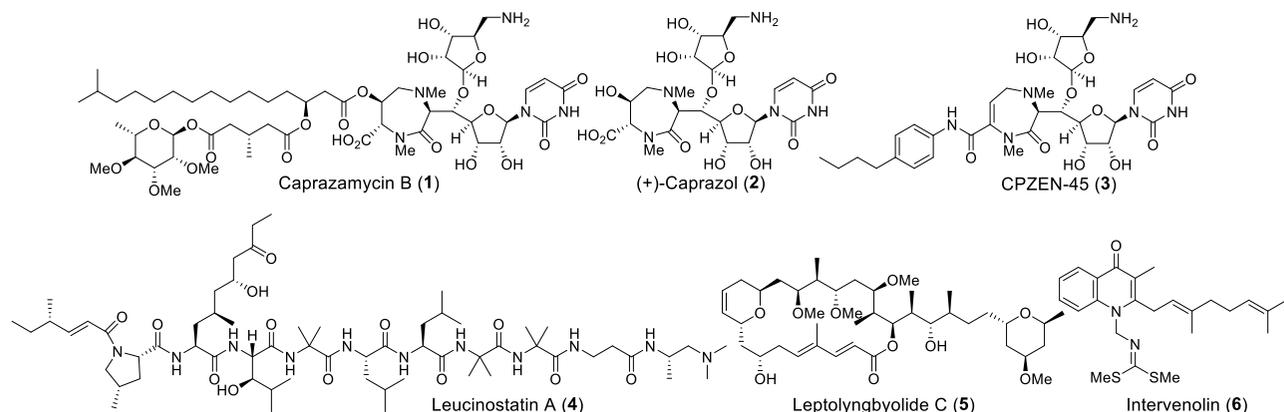
結核は未だ撲滅には遠く、臨床使用される薬剤の多くに耐性を示す超多剤耐性株(XDR-TB)も知られる。新規な作用機序により奏効する薬剤が求められる中、抗結核活性を示す天然物・カプラザマイシンB(1)(コア構造は天然物・カプラゾール, 2)が微化研で発見された¹⁾。その後、半合成的アプローチにより、新たな分子標的(細胞壁合成関連酵素・WecA)をもちXDR-TBにも有効なCPZEN-45(3)が見いだされ²⁾、現在は前臨床試験の段階にある。

がん組織におけるがん細胞の増殖は自身のみならず周囲に存在する間質細胞(正常細胞)由来の分泌因子等によっても制御されている(がん-間質相互作用)。ここに干渉する化合物は正常細胞由来の分子標的をもつ新たなタイプの抗がん剤シーズとして注目されており、微化研の川田らは当該活性を示す天然物としてロイシノスタチンA(4)を同定した³⁾。

また共同研究者の慶大・末永らは、沖縄産シアノバクテリアが生産シアクチン脱重合活性を有するマクロライド・レプトリングビオライドC(5)を単離し、相対立体配置を決定した⁴⁾。

演者は所属研究室で開発された触媒的不斉反応条件、すなわちantiならびにsyn選択的ニトロアルドール反応、グリシンシッフ塩基のアルドール反応、チオアミドアルドール反応、3-メチルグルタル酸のアルコリシス、ストレッカー型反応を鍵工程に用いることで、高い選択性にて適切に立体化学を制御しつつ、これら5種の化合物を合成した⁴⁾⁵⁾。また全合成を通じ、誤同定されていた既報のロイシノスタチンAの立体化学を修正し、レプトリングビオライドCの絶対立体配置を決定した。

一方、がん-間質相互作用にはたらく新規天然物・インターベノリン(6, 微化研・川田ら⁶⁾)に関し、鈴木-宮浦カップリング、およびチオシアネート-イソチオシアネート転位による側鎖の導入を経由する合成法を確立した⁷⁾。その後のSAR研究では、医薬開発候補化合物を得るに至った。



1) *J. Antibiot.*, **2003**, 56, 580 and **2005**, 58, 327. 2) *J. Antibiot.*, **2013**, 66, 171. 3) *Int. J. Cancer*, **2010**, 126, 810. 4) *Chem. Eur. J.*, **2017**, 23, 8500. 5) Caprazol: *Org. Lett.*, **2014**, 16, 3364; Caprazamycin B: *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 3782 and *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 9260; CPZEN-45: *Tetrahedron Lett.*, **2016**, 57, 2901; Leucinostatin A: *Chem. Eur. J.*, **2017**, 23, 11792. 6) *J. Antibiot.*, **2013**, 66, 543. 7) *Org. Lett.*, **2013**, 15, 2124 and *Tetrahedron*, **2013**, 69, 7608.