

令和6年度 実用化研究報告書

創薬を指向した二量体型天然物の革新的合成

東北大学 大学院薬学研究科

植田浩史

研究背景

近年、創薬モダリティの多様化が進み、抗体医薬をはじめとするバイオ医薬品の市場が台頭してきている。バイオ医薬品は、抗がん剤をはじめ、さまざまな難治性疾患に対する有効な治療薬として用いられているが、非常に高価なものも多く、医療費の高騰を招く一因となっている。そのため、バイオ医薬品に代わる、あるいは補完する形での新たな創薬戦略の構築が重要な課題となる。一方で、低分子医薬品は、経口投与が可能であり、医療費の抑制や経済格差の大きい地域における医療アクセスの改善といった観点からも、その開発は社会的にも大きな意義をもつ。しかし近年では、天然から得られるリード化合物の枯渇や化学合成技術の限界により、新たな低分子医薬品の開発が困難になってきている。

こうした背景のもと、本実用化研究報告者は、自然界から得られる二つの類似した骨格から構成される二量体型天然物（天然由来化合物）に着目した。二量体型天然物の多くは、対応する単量体と比べて強力な生物活性を示すことから、次世代創薬の新たなリード化合物としての活用が期待されている^{1,2)}。しかしながら、その多くは複雑な構造をもち、現代の化学技術の進歩をもってしても化学合成が困難であるため、創薬研究の対象から除外されているのが現状である³⁾。本研究では、生体酵素に着想を得た新規化学的手法の開発を基盤とし、複雑な構造をもつ二量体型天然物やその類縁体・誘導体の化学合成を実現した。以下に、その研究の一部を紹介する。

実験コンセプト・方法

複雑な二量体型天然物の化学合成を達成するには、高度な構造をもつ2つのユニットを特定の箇所では連結する新たな化学的手法の開発が不可欠である。そこで、我々のグループは、このような二量体型天然物が、植物や微生物内で酵素を介した酸化反応によって両ユニットが連結される生合成経路に着目した。すなわち、酵素を模倣した新たな触媒系を確立することで、多様な二量体型天然物の化学合成に応用可能な連結法を開発できると考えた（図1）。生体触媒のヘム鉄の構造にヒントを得て、さまざまな鉄触媒を検討した結果、オクタカルボキシ鉄フタロシアニン錯体が、従来の酸化触媒には見られない高い活性を示すことを見出した^{4,5)}。開発した手法は、酸素をバルク酸化剤として用いており、理論上、試薬由来の副生成物は水のみとなり、環境にもやさしい化学反応であると言える。

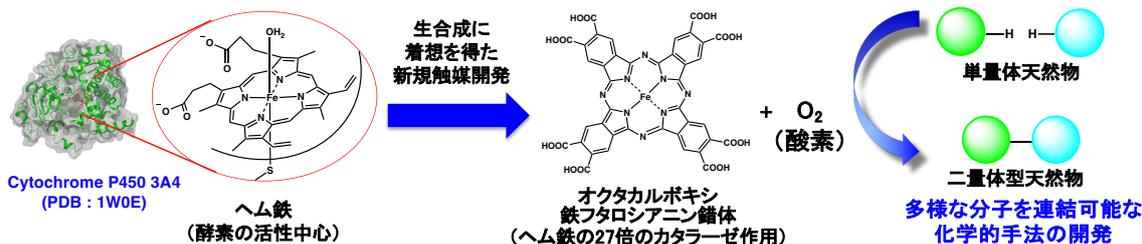


図 1. 酵素を模倣した酸素酸化を経る化学的連結法の開発

実験結果 1：アミノ酸由来の二量体型天然物の化学合成⁴⁾

トリプトファン由来の二量体型天然物は、各種アミノ酸に由来する類縁体が 100 種以上知られており、強力かつ広範な生物活性を有している。その中には、天然物としては稀なヒストンメチル基転位酵素の阻害活性を示す化合物や、抗がん剤であるタキソールと同程度の抗がん活性を有する化合物も含まれており、創薬研究の観点からも注目を集める化合物群である。これまで、天然化合物にしばしばみられるジケトピペラジン骨格を有するトリプトファンの酸化的二量化は、1 例のみしか報告されておらず、その既存の手法における目的化合物の収率も 3%程度にとどまるなど、創薬研究への応用は困難であった⁶⁾。一方、我々が開発した手法を適用した結果、目的化合物の収率は従来法の 10 倍以上に向上しただけでなく、さまざま骨格を有するトリプトファンにも適用可能であり、非天然物も含む多数の二量体型ピロロインドールの化学合成を達成した (図 2)⁴⁾。

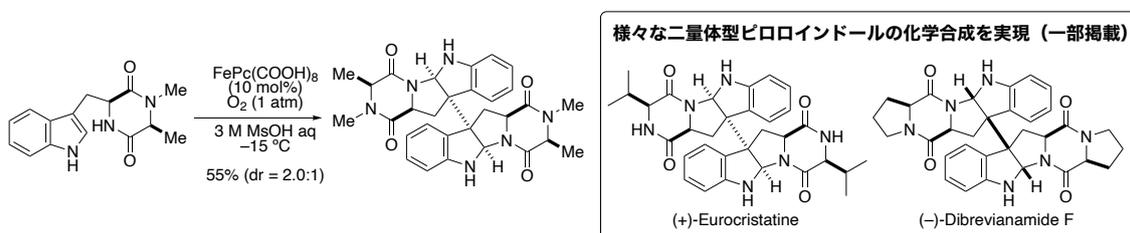


図 2. 二量体型ピロロインドールの効率的化学合成

実験結果 2：キョウチクトウ科由来の二量体型天然物の化学合成⁵⁾

キョウチクトウ科の熱帯植物から単離される二量体型天然物は、構造の多様性と強力な生物活性を兼ね備えた化合物群である。中でも、ビンブラスチンは抗がん剤として、ポアカミンはアフリカにおいて抗マラリア剤として使用されている。天然から十分な量が単離できる化合物は、医薬品として実用化されている一方で、天然供給量が乏しく、創薬研究への応用が進んでいない天然物も数多く存在する。本研究では、これらの未活用の天然物の医薬品としての可能性を引き出すべく、合成研究に取り組んだ。はじめに、ビンクリスチン耐性がん細胞に対して高い活性を示す二量体型天然物であるビプレイオフィリンの合成を展開した。その結果、我々が独自に開発した鉄触媒を用いた連結法を駆使することで、合成の最

終段階において、2分子のプレイカルパミンとピロカテク酸を効率的に連結し、「合成最難関化合物」とも称されるビプレイオフィリンの完全化学合成を世界で初めて達成した(図3)5)。

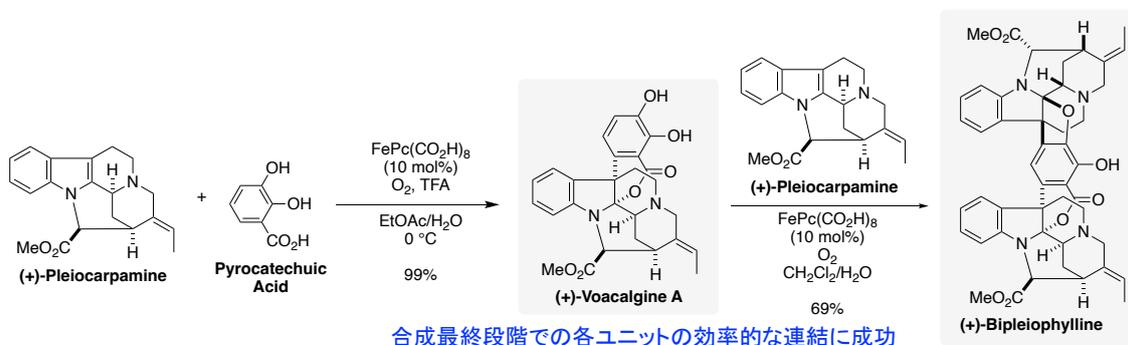


図3. ビプレイオフィリンの世界初の完全化学合成

現在の研究状況と今後の展望

現在、我々は独自に開発した手法を用いて、未だ化学合成が達成されていない二量体型天然物の合成研究を継続している。また、すでに合成が完了した天然物については、結核菌に対する生物活性評価を実施している。さらに、抗がん活性や抗マラリア活性の評価、ならびに誘導体の合成にも取り組むことで、低分子化合物を基盤とした独自の創薬研究を今後一層展開していく予定である。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、本研究助成を賜りました公益財団法人、インテリジェント・コスモス学術振興財団に心より御礼申し上げます。また、本研究は東北大学大学院薬学研究科徳山研究室との共同研究で行われたものです。徳山英利教授ならびに本研究に関わる全ての皆さまに感謝申し上げます。とりわけ献身的に研究に励んでくれた佐藤壮一郎博士、小島健一博士、岡田康佑博士、野田健太博士のたゆまぬ努力に心より謝意を表します。

参考文献

1. Bérude G. *Curr. Med. Chem.*, **13**, 131–154 (2006).
2. Hadden M. K., Blagg B. S. J. *Anticancer Agents Med. Chem.*, **8**, 807–816 (2008).
3. Sun J., Yang H., Tang W. *Chem. Soc. Rev.*, **50**, 2320–2336 (2021).
4. Ueda H., Sato S., Noda K., Hakamata H., Kwon E., Kobayashi N., Tokuyama H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **62**, e202302404 (2023).
5. Okada K., Ojima K., Ueda H., Tokuyama H. *J. Am. Chem. Soc.*, **145**, 16337–16343 (2023).
6. Nakagawa M., Sugumi H., Kodoto S., Hino T. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 5323–5326 (1981).