

がん-間質相互作用に働く天然物の生物有機化学的研究

公益財団法人 微生物化学研究会 微生物化学研究所
 有機合成研究部
 渡辺 匠

1. 目的

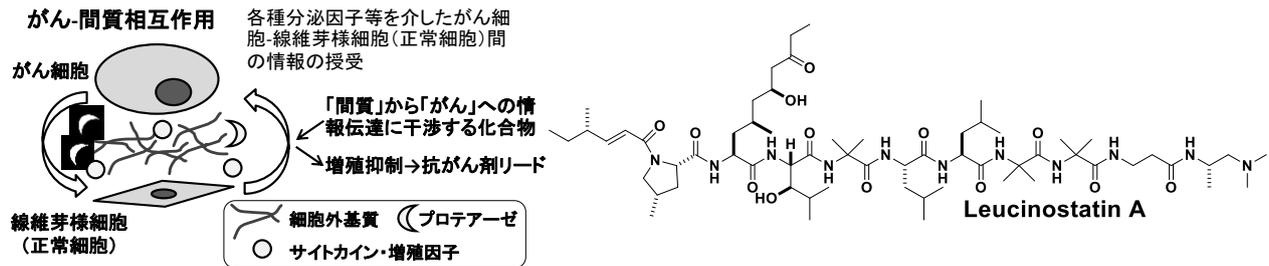


図1 がん-間質相互作用とロイシノスタチンA

本課題ではがん組織と周囲の間質との情報伝達(がん-間質相互作用, 図1左)に働く天然物の触媒的不斉合成を基軸とし, 正常細胞をターゲットとした画期的がん分子標的薬の創製を目指す. 既存のがん分子標的薬は通常, ターゲットをがん細胞自体に求めているが, 遺伝子の不安定性に起因する容易な耐性発現が問題となる. 一方, がんの増殖はその組織を取り巻く間質に存在する正常細胞由来のシグナルにも制御されており, ここに作用する化合物は原理的に耐性の発現し難い新しいタイプの抗がん剤のリード候補となる. 今回扱う天然物ロイシノスタチンA(図1右)は間質細胞の共存下, より強力にがん細胞の増殖を抑制する¹. ターゲットはがん-間質相互作用に関わる正常細胞由来因子と考えられるが詳細は不明であり, その同定によるがん治療薬の新しい分子標的の提示を目標とした. 本研究では, 申請者の所属研究室で開発された触媒的不斉反応を鍵工程に用いたロイシノスタチンAの効率的全合成を技術基盤としており, 骨格上の構造変換を含む対象天然物の効率的かつ多彩な誘導化が可能である. これは活性・物性の改善のみならず, ファーマコフォア同定やアフィニティ技術導入の際に必要な構造最適化への迅速な対応にも寄与し得る. 近年進歩の著しい相互作用蛋白の同定手段も活用し, 社会的要請の高い医薬の創出に資する新しい研究分野の開拓に貢献したい.

2. 方法

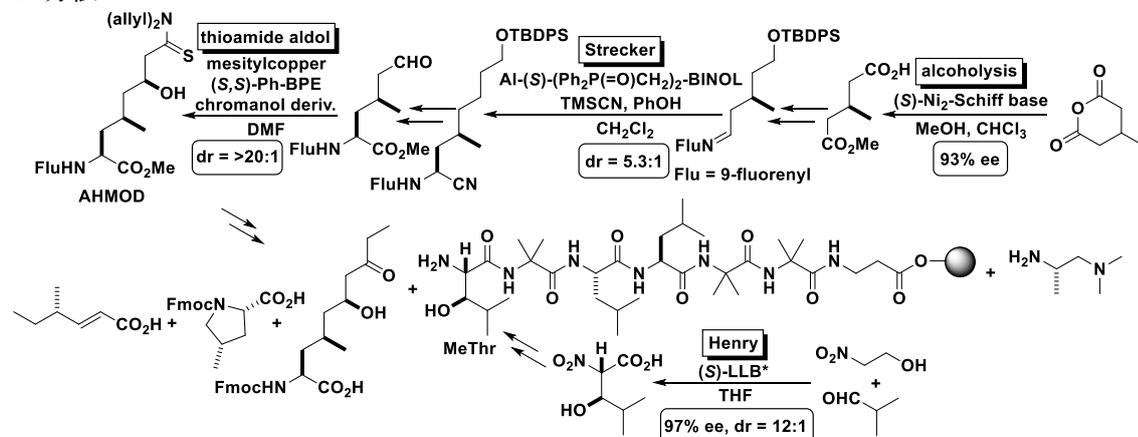


図2 ロイシノスタチンAを構成する異常アミノ酸の触媒的不斉合成

まずはロイシノスタチンAを構成する異常アミノ酸の触媒的不斉合成法を開発し, 全合成の完成を目指した. AHMOD(図2)側鎖上のメチル基置換部位の立体制御には二核ニッケル-キラルシッフ塩基錯体を用いた3-メチルグルタル酸無水物の触媒的不斉メタノリシス²(93% ee), 同側鎖水酸基には1価銅-Ph-BPE錯体によるチオアミドアルドール反応³(dr = >20:1), 主鎖にはAl-BINOL型錯体を触媒としたジアステレオ選択的Strecker反応⁴(dr = 5.3:1), メチルスレオニン(MeThr)の水酸基にはLLB*による

不斉 Henry 反応⁵ (dr = 12:1, 97% ee) を適用し, それぞれ高い選択性にて立体制御に成功している. その後別途合成した他残基と共に固相合成法によるペプチド縮合を行った. 固相法を用いた全合成には 2 残基の縮合・脱保護・切り出し・C 末端アミド化の 5 工程を残すのみとなり, 新規生物機能開拓に必要な技術基盤の大枠が完成した (図 3). また固相合成の途上, C 末端からアミノ酸単位を 1 残基伸長する毎にサンプルを取り分け, N 末端のアセチル化と切り出しを行い生物活性の測定に供した.

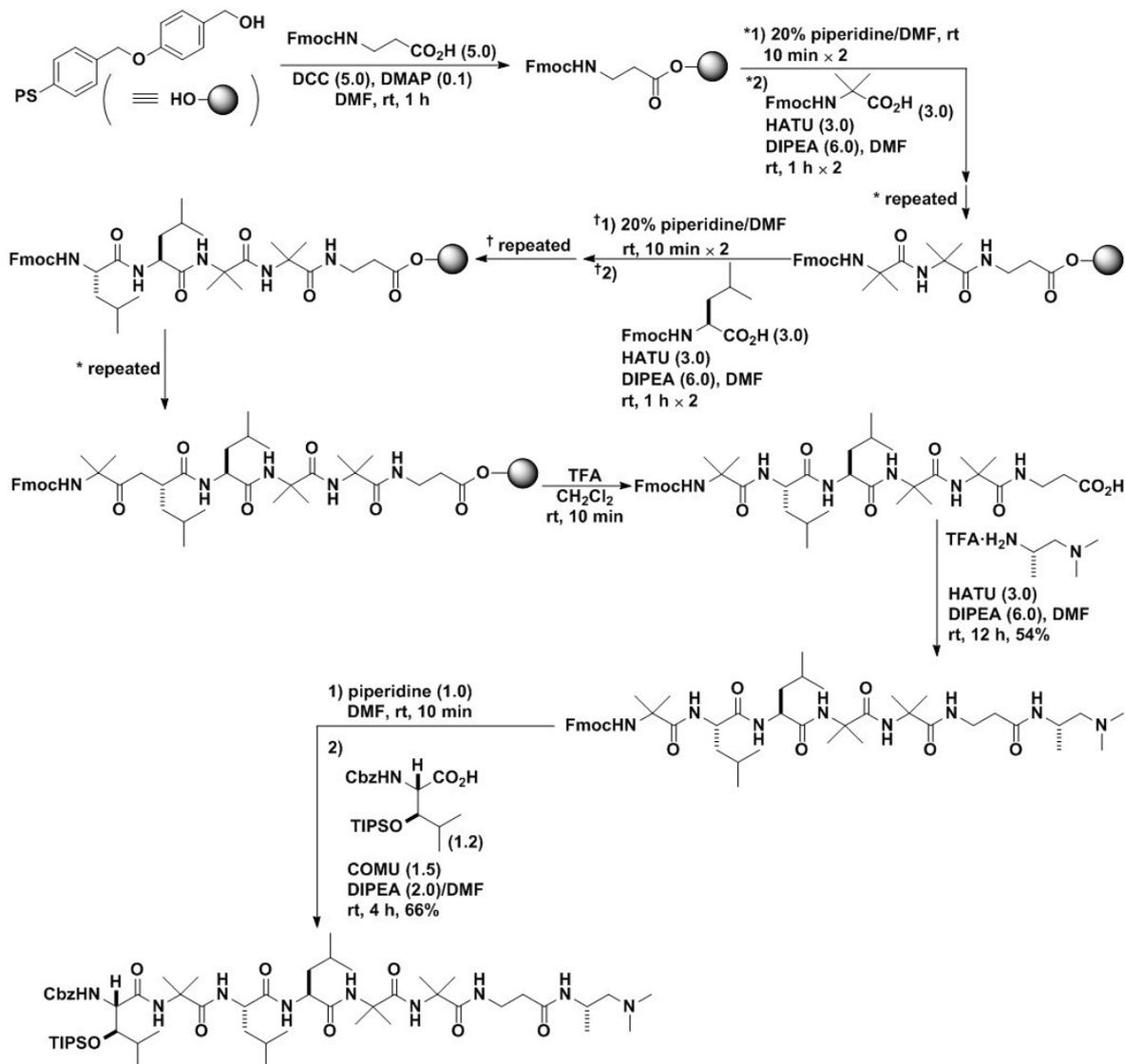


図3 ロイシノスタチンA主鎖の構築

3. 結果

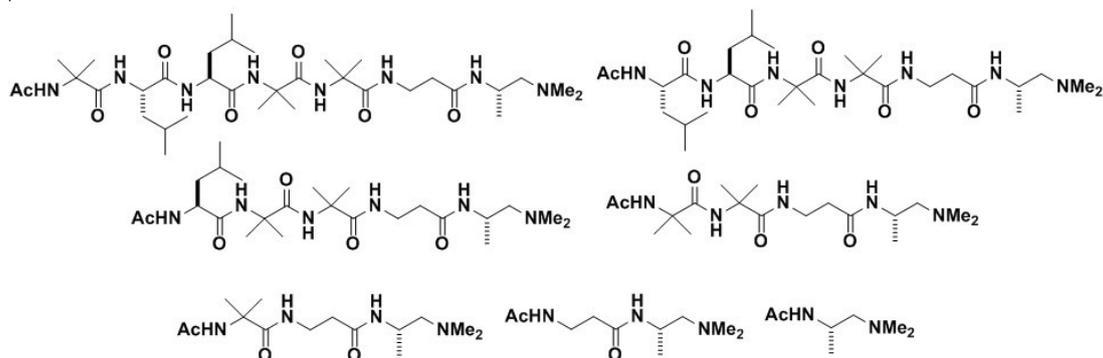


図4 生物活性を測定したロイシノスタチンA誘導体

図4に示したロイシノスタチンA誘導体に関し, 前立腺がん由来のDU-145細胞に対する増殖抑制効果を間質細胞PrSCの共存下もしくは非共存下で測定した. 全ての化合物はいずれの条件においても増殖抑制を示さなかった.

4. 考察

ロイシノスタチンAの異常アミノ酸の触媒的不斉合成は完成したが, 最も複雑な構造を有する異常アミノ酸

AHMODの固相合成用の保護体を調製する際に22工程を要する点が解決すべき問題点として残った。例えば図5に示すような末端にオレフィンを有する基質に対する触媒的不斉Strecker反応が利用可能となった上で適切な保護基を選択すれば工程数の削減を図ることが可能となる。

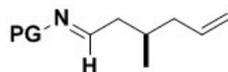


図5 改良合成での利用が想定される反応基質

固相合成の途上で得られたロイシノスタチンAのアミノ酸残基数を減じた誘導体7種については、前立腺がん由来細胞に対する増殖抑制が全く観察されなかったことから、当該生物活性の発現にはメチルスレオニン側鎖よりN末端側の残基が必要であることが強く示唆された。今後は更に1残基ずつ伸長した誘導体、逆にN末端側から伸ばしたもの、異常アミノ酸側鎖の構造を改変した類縁体等を合成し、ファーマコフォアの同定と分子標的との相互作用に関する考察を深めたい。

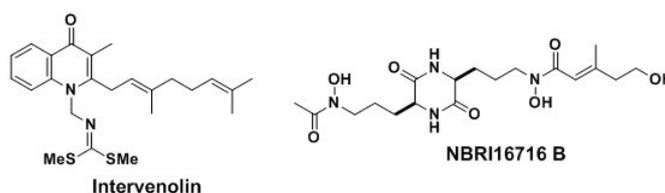


図6 インターベノリンとNBRI16716 B

なお、同様にがん-間質相互作用に働く天然物インターベノリン⁶はがん細胞パネルを用いた増殖抑制試験においてビグアナイド系薬剤と同様のプロファイルを示した（共同研究者川田ら、未発表）。その後の検討でミトコンドリア電子伝達系複合体Iを阻害することが判明したが、これが間質由来の分子標的であるかは不明で他のターゲットの存在も示唆される。ロイシノスタチンAも呼吸鎖への作用が見られることから、本化合物をツールとして複合体Iとがん-間質相互作用の関連の有無に関する手掛かりが得られる可能性がある。また同じくがん-間質相互作用に働く天然物NBRI16716 Bについても既に合成法は確立し⁷、構造活性相関（SAR）研究に着手している。これら3種の天然物の分子標的を探り得られた知見からがん-間質相互作用に関わるシグナル伝達系の一端を解明したい。

5. 参考文献

1. Kawada, M.; Inoue, H.; Ohba, S.-i.; Masuda, T.; Momose, I.; Ikeda, D. *Int. J. Cancer*, **2009**, *126*, 810-818.
2. Gopinath, P.; Watanabe, T.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1358-1361.
3. Iwata, M.; Yazaki, R.; Suzuki, Y.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 18244-18245.
4. Takamura, M.; Hamashima, Y.; Usuda, H.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 1650-1652.
5. Sasai, H.; Tokunaga, T.; Watanabe, S.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7388-7389.
6. Kawada, M.; Inoue, H.; Ohba, S.-i.; Hatano, M.; Amemiya, M.; Hayashi, C.; Usami, I.; Abe, H.; Watanabe, T.; Kinoshita, N.; Igarashi, N.; Masuda, T.; Ikeda, D.; Nomoto, A. *J. Antibiot.*, **2013**, *15*, 543-548.
7. Abe, H.; Sakashita, C.; Kawada, M.; Nomoto, A.; Watanabe, T.; Shibasaki, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2015**, *63*, 463-468.