

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名「高次構造天然物の全合成:制癌活性物質の探索と創製」

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点)

研究代表者 桑嶋 功 (北里大学・生命科学研究所 教授)

主たる研究参加者

草間 博之 (東京工業大学大学院理学系研究科 助教授)

谷野 圭持 (北海道大学大学院理学系研究科 助教授)

砂塚 敏明 (北里大学生命科学研究所 助教授)

長光 亨 (北里大学薬学部 助教授)

小林 進 (東京理科大学薬学部 教授)

安藤 亮一 ((株)三菱ウェルファーマ基盤第二研究所 所長)

3. 研究内容及び成果:

3-1. 研究の目的

微生物の産出する天然有機化合物群は生理活性物質の宝庫であり、これまでも多くの有用な生理活性物質が単離・発見され、人間社会の発展に重要な役割を果たしてきた。本研究では、生理活性高次構造天然物の全合成を基軸とし、生理活性の中でも特に制癌活性に重点を置き、制癌活性タキソール、発癌性(腫瘍生成促進効果)を示すインゲノール、抗腫瘍活性カズサマイシン並びにその類縁体に加えて、北里研究所で見出された各種の興味ある生理活性を示す天然物を対象として取り上げ、これらの全合成研究を行った。

3-2. 研究構想

上記目的に沿って、最初の研究目標は、以下の各グループにおいて標題の研究を行うことであった。

1) 桑嶋グループ:タキソールの不斉全合成、抗腫瘍活性物質カズサマイシンの不斉全合成と絶対構造の決定、抗腫瘍活性物質GKK1032A₂の全合成、

2) 草間グループ:タキシニンの全合成

3) 谷野グループ:インゲノールの全合成、

4) 砂塚グループ:IL-6阻害活性物質マジンドリンの効率的な全合成、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性物質アリスガシンの全合成

5) 長光グループ:抗マラリア物質ボレリジンの不斉全合成、抗寄生虫物質ナフレジンの不斉全合成と絶対構造の決定

6) 小林グループ:新規方法論の開発と各種生理活性物質の合成

7) 安藤グループ:カズサマイシンおよびその類縁体の活性評価

3-3. 研究実施の概要

3-3-1. タキサン関連物質

タキサジテルペン類はいちい科植物から単離され、橋頭位に炭素-炭素二重結合を含む特異な三環性炭素骨格からなる化合物である。その中でも Pacific Yew Tree の樹皮から単離されたタキソールは強力な制癌活性を示す事で有名であり、その人工類縁体タキソテアも癌の治療剤として市販される段階に至っている。本研究ではタキソールの全合成経路を精査・改良するとともに、未だ全合成が達成されていないタキシニンの全合成研究も併せて行った。

しかし、タキソールの前駆体であるバッカチンがEuropean Yew Treeの葉から容易に得られ、このバッカチンに簡単な化学変換を加えることによりタキソールが大量且つ安価に得る技術が確立された。従って、合成によるタキソール供給の意義が薄れたので、

研究を学術的意義にのみ止め、それ以上の研究を中断した。タキソールの合成研究は、その特異な構造への学術的アプローチと制癌剤としての供給という社会的要請の両面から興味を集め、多くの研究グループが活発に合成研究を展開してきている。この中で、桑嶋グループを含めてHolton(米国)、Nicolau(米国)、Danishefsky(米国)、Wender(米国)および向山(日本)等の6つの研究グループにより全合成が達成されている。現在では、前述のように、前駆体であるパッカチンが安価に入手できることから、合成を通じてタキソールを制癌剤として供給するという面での社会的要請は減じてはいるが、タキソール自体の制癌活性発現機構が今後詳しく解明されていくにつれて、各種の合成中間体から派出する新規化合物の重要性が再認識される可能性は高いものと思われる。

一方、タキサン炭素骨格構築法として開発した8員環環化反応をタキシニンの全合成に適用することを試みた。タキシニンは種々の興味ある生理活性が期待される化合物であるが、これまでに全合成は達成されていない。タキシニンの合成に当たっては、現在の所、必要な全ての官能基を含むタキシニン炭素骨格を構築したが、保護基の脱着等に問題が残り、全合成達成には至っていない。

3-3-2. イングノールの不斉全合成

イングノールはトウダイ草から単離されるホルボール系天然有機化合物であり、Protein Kinase Cを活性化して腫瘍生成を促進する発癌活性物質であるが、その長鎖不飽和脂肪酸エステルは抗白血病および抗 HIV 活性を示す事が知られている。また、イングノールは通常の二環性炭素骨格とは異なり、極めて歪んだ特異な炭素骨格からなっており、この構築はタキサン骨格と並んで、これまで有機合成化学的には最も困難かつ魅力的な合成標的の一つであり、多くの研究者の挑戦を退けてきたものであった。本研究では、この天然物の全合成を目指して、先ず、特異な炭素骨格構築法の開発に取り組んだ。すなわち、カチオン種の環化・転位併発変換法を設計し、これを用いる効率的なインゲナン炭素骨格構築法を開発した。さらに、この手法を基盤として、合成上、最も困難な標的の一つとされて来たイングノールの不斉全合成を達成した。

本研究グループのイングノールの全合成は、残念ながら、タッチの差で米国のWinklerグループに先を越されたが、不斉全合成としては世界最初のものであり、タキサン類の合成と並んで学術的なインパクトは大きく、この分野の進歩に資するであろう。

3-3-3. カズサマイシンおよび関連誘導体

微生物の代謝産物から見出されたカズサマイシンは特異なヒドロキシメチル基を含めて7つの不斉炭素を持つ多官能性脂肪酸であり、抗腫瘍活性を示す事が知られている。合成研究開始当初、この化合物の絶対構造は未定であったが、カリスタチン等類似の構造を持つ天然物から絶対構造を想定して、全合成研究を行った。その結果、合成物質は、スペクトル等の比較によりカズサマイシンのそれと全く一致したので、ここに不斉全合成を達成するとともに、その絶対構造を確定した。

興味深い事に、カズサマイシンはHPAC(膵臓癌)に対するin vitro 活性試験でタキソールの約 10^8 倍の増殖抑制活性を示し、且つタキソールが最も有効性を発揮するMCF-7(乳癌)に対するin vitro 活性試験でもタキソールのそれを大幅に上回る増殖抑制活性を示すことが判明した。

このようにカズサマイシンは強力な制癌活性を示す事が判明したが、この化合物は比較的不安定であり、また、細胞毒性も強い事を考慮して、安定性を高め且つ毒性を低下させる目的で、関連物質を合成し、これらについても活性試験も行った。

3-3-4. その他の生理活性物質

IL-6 阻害活性物質マジンドリン、抗寄生虫物質ナフレジン、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性物質アリスガシン、抗マラリア性物質ボレリジン、抗 HIV 活性物質シトロオヴィラール、抗腫瘍活性物質 GKK1032A₂ の全合成研究も併せて行い、現時点までに、GKK1032A₂ を除いて全て全

合成を完了した。全合成の学術的意義に加えて、各々の化合物が示す特徴的な生理活性は今後の活性物質の創製に益することを期待している。

4. 事後評価結果

4 - 1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

グループ全体として国内2件、海外36件の論文発表を行った。口頭発表は77件である。特許出願は国内4件であった。

4 - 2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

本研究は、抗腫瘍活性天然有機化合物タキソール、インゲノール、カズサマイシン、GKK1032A2(FO-7711CC5)を中心に、各種の興味ある活性を示す天然物の絶対構造の決定も含めた全合成を達成し、これを通じて新たな生理活性類縁体の探索と創製を行うという目的をもって出発した。前半の天然物合成に関しては、途中で中断しているものもあるが、目標とした物質の合成の大半は完了した。この中でも特に、有機合成化学の最も困難かつ魅力的な標的であったタキソールおよびインゲノールの全合成に関しては、その高度に歪んだ炭素骨格の新規且つ効率的な構築法を開発し、これを基盤として全合成を達成したことの学術的意義並びに科学技術への波及効果が大きいといえる。

一方、もう一つの戦略目標である、制癌活性物質の探索と創製については必ずしも十分な成果を上げたとはいえないが、研究終了直前に見いだした、カズサマイシン及びその誘導体の強力な制ガン活性は興味深く、今後の進展が待たれる。

4 - 3. その他の特記事項(受賞歴など)

特になし。