

シンポジウムⅤ 15:15～18:15

(A会場:14号館1441教室)

創薬とバイオサイエンスにおける 合成化学の底力

オーガナイザー:小林 進、青木 伸、西谷 潔(東理大薬)

S-V-1 芳香族複素環化合物を利用する Wittig 転位反応の開発
と天然物合成

津吹政可(星薬大)

S-V-2 微生物間コミュニケーションの化学的制御

池田 宰(宇都宮大院工)

S-V-3 構造最適化に適した新規合成法の開発に基づく生物
活性物質の合成研究

内呂拓実(東理大薬)

S-V-4 高度な治療に貢献するバイオナノ粒子の設計と評価

長崎幸夫(筑波大学際物質科学研究センター)

S-V-5 マクロライド抗生物質、化学修飾から分子設計へ

味戸慶一(明治製菓(株))

S-V-6 精密自己集積化によるナノ配列、ナノ空間、ナノ
モーションの創出

塩谷光彦(東京大院理)

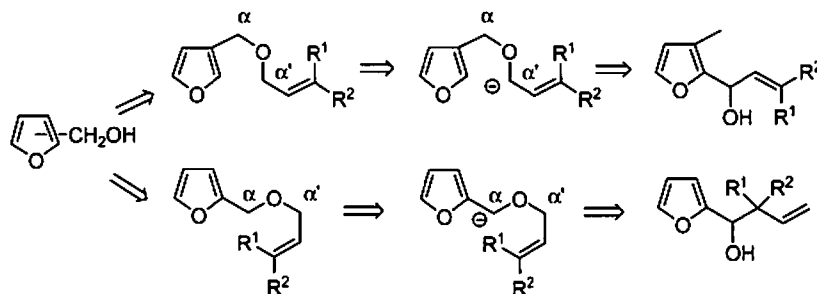
S-V-1

芳香族複素環化合物を利用する Wittig 転位反応の開発と天然物合成

星葉大・津吹 政可

Wittig 転位はオキシカルボアニオンによる [1, 2] あるいは [2, 3] 転位の総称であり、分子内での炭素-炭素結合形成反応のひとつである。とりわけ、[2, 3] 転位は 5 員環遷移状態を経由して進行することから、立体特異的に炭素-炭素σ結合を形成しうる特徴を有している。一般に、基質としてはカルボアニオンの安定化基であるビニル、エチニルアール、カルボニル基等をもつアリルエーテル系が用いられるが、芳香族複素環化合物を安定化基に用いる Wittig 転位の例はピリジン等のπ電子欠如系芳香族複素環化合物に限られている。

我々は、アリルフリルメチルエーテル系での Wittig 転位が進行するならば、フラン誘導体の新規合成法の開発につながるものと考え、2-並びに 3-フリルメチルエーテル類の Wittig 転位を検討した。これまでにフランを用いる Wittig 転位はシアノヒドリンを安定化基とする 3-フリルメチルエーテルの 1 例のみであり、π電子過剰系芳香族複素環化合物フランを安定化基に用いる例は知られていない。



アリル 3-フリルメチルエーテルを BuLi と処理すると、アリル位のα'位で脱プロトン化が進行し対応する[2,3]並びに[1,2]転位成績体が得られた。基質と塩基の組合わせを換えることで、[2,3]並びに[1,2]転位成績体が主生成物として得られることがわかった。

一方、2-フリルメチルエーテルでは、α並びにα'位で脱プロトン化が進行し、4 つの生成物が得られた。幸いに、*t*-BuLi を塩基に用いると、α位での[2,3]転位が優先することが判明した。

これらの知見を基に、鎖状のフラノテルペンの dendrolasin、環状フラノセスキテルペンの bippinatin J、さらに抗腫瘍性サポニン OSW-1 等の合成研究を行ったので、これらの成果を発表する。

S-V-2

微生物間コミュニケーションの化学的制御

宇都宮大院工・池田 宰

化学療法の進展にともない、薬剤耐性菌の出現が、医療機関において深刻な問題となってきた。一方、多くの病原性細菌が、その病原性の発現に微生物間コミュニケーション機構 (Quorum Sensing: QS) を利用していることが明らかになってきている。そこで、病原性細菌の QS を制御することによる病原性発現抑制の研究が進められている。細菌は、QS により、発光、色素生産、菌体外酵素や毒素の生産、さらにバイオフィーム形成など、様々な機能発現を行なっている。しかし、QS 機構自体は細菌の増殖には直接影響を与えないことから、QS 機構を制御することにより、細菌の増殖は阻害せず、細菌の特定の機能のみを制御することが可能となる。すなわち、QS 制御に対する耐性の発現が起りにくいことが予想される。QS 制御に関する研究は、遺伝子工学、生物工学など、様々な手法で行なわれているが、本講演では、特に、合成化学的な手法によるグラム陰性細菌における QS 制御方法の開発について紹介する。

緑膿菌やセラチア菌などのグラム陰性細菌の QS には、そのシグナル物質として、アシル化ホモセリンラクトン (AHL) や AI-2 が用いられており、細菌より分泌されるシグナル物質の濃度を菌体濃度として感知している。我々は、AHL が関与する QS を標的として、AHL の構造類似体を種々化学合成し、QS 阻害剤としての効果を検証した。AHL のラクトン環部分をチオラクトン環に置換したアシル化ホモシステインチオラクトン類は、緑膿菌に対して AHL と同様な効果、すなわちアゴニスト活性を示した。一方、AHL のラクトン環部分をシクロペンタン環で置換したアシル化シクロペンチルアミドは、緑膿菌やセラチア菌などの QS を効果的に阻害するアンタゴニスト活性を示し、また、それぞれの菌の増殖には何ら影響を与えなかった。一方で、我々は、QS 制御の新たな手法として、菌体外に分泌される AHL をトラップする方法の開発を進めている。AHL トラップ剤として、水溶液中で種々のゲスト化合物と包接化合物形成能を有するシクロデキストリン (CD) を用いたところ、CD は AHL を包接し、培養液中に CD を投与することにより、緑膿菌やセラチア菌の QS を制御可能なことが確かめられた。

QS 制御方法の開発は、今回紹介した化学的手法以外にも、様々な手法を用いて世界的に行なわれており、病原性の発現抑制やバイオフィーム形成制御など、その実用化への発展は、大きく期待されている。

S-V-3

構造最適化に適した新規合成法の開発に基づく生物活性物質の合成研究

東理大薬・内呂 拓実

天然有機化合物は、現在もなお医薬品のリード化合物として重要な位置を占めている。しかし、これらの天然有機化合物をリードとして実用的な医薬品を創出するにあたっては、副作用や毒性、体内動態、物理化学的性質といった、望みの薬理作用以外の性質にも配慮した構造最適化が必須の要件となる。また、多くの天然有機化合物の化学構造は、医薬品として用いるには複雑に過ぎる場合も多く、活性発現にとって不要な部分構造の除去、不斉炭素原子をもたない化合物への展開といった、いわゆる単純化という観点からの構造最適化も重要である。これらの構造最適化研究の成否は、リード化合物のどの部分構造をどのように変化させていくかという合成戦略と、実際にその合成を担っていく新たな方法論の開発という2つの要素に大きく左右される。特に後者は、研究の効率化という観点からも極めて重要な要素であり、創薬研究における競争力の源ともなりうるものである。

本講演では、演者らが行ってきた β -メトキシアクリレート類 (MOAs) および γ -ヒドロキシラクタム類の合成研究を通じて、構造最適化に適した新規合成法の開発の重要性について述べたいと考えている。

このうち、9-Methoxystrobilurin K や Cystothiazole A などの β -メトキシアクリレート類 (MOAs) は、既に生体内でのターゲット分子がほぼ明らかにされているリード化合物であるが、リード化合物が元来有している抗腫瘍活性と抗真菌活性という2つの生物活性を分離し、その構造をより最適なものとしてきたプロセスについて、いわゆる Structure-based なアプローチも含めてご紹介したい。

一方、GKK1032A2 や Myceliothermophin A などの γ -ヒドロキシラクタム類は、近年これと類似した化学構造をもつ多くの生物活性物質が報告され、新規医薬品のリードとして期待されているものの、その多くは未だ生体内のターゲット分子や作用機序が明らかにされていない。演者らは、これらのリード化合物の分子中には、酵素阻害などの共通の分子機能を発現する部分構造と、生体内でのターゲット分子を決定づける部分構造が存在すると予想している。そこで、これら2つの部分構造を独立して構造最適化する合成法を開発するとともに、それを利用した全合成と各部分構造の分子機能の解明に取り組んでいるので、その最新の成果についてご紹介したい。

高度な治療に貢献するバイオナノ粒子の設計と評価

筑波大TIMS・筑波大TARA・筑波大院数理解物質・筑波大院人間総合・物材MANA 長崎幸夫

近年、活性酸素やラジカル種 (ROS) による生体内の反応を追う EPR イメージングや治療など、安定ラジカルを経由する診断、治療が重要になっている。しかしラジカル種は生体中のグルタチオンのような還元種で容易に還元されるため、従来、造影剤や薬物に利用することは困難であった。

本研究では、EPR イメージング用材料として安定ラジカルを内包するナノ粒子の調製を行い、その特性を評価するだけでなく、新型の薬物、例えば脳虚血性疾患薬、抗炎症剤や血圧降下剤、抗脂血症治療薬、減量薬などへの応用が期待される材料として評価した結果をまとめる。

アセタール-PEG-PCMS(TEMPO)から得られた RNP は疎水セグメントにアミノ基を有するため、中性からアルカリ性ではコア-シェル型を維持し、酸性になるとプロトン化して崩壊する。これとともに EPR スペクトルが変化することが確認された。RNP 溶液にグルタチオンを添加し、EPR スペクトルを測定したところ、分子状の電子スピン(TEMPOol)では1時間で1/2程度に減少したのに対し、RNP では殆ど変化していなかった。これは RNP コアに閉じこめられた TEMPO ラジカルが外部グルタチオンに対して隔離されているためと考えられる。

マウス尾静脈注射により RNP を投与し、血中滞留性を EPR によって調査した。図 2 に示すように TEMPOL では3分の最短観測時間で全くシグナルを観測することは不可能であったものの、RNP では数時間は信号を観察することは可能であった。実際の EPR 強度半減期はおよそ15分程度であることを確認した。

ラジカルをこの様に内包したナノ粒子 RNP の活性酸素種 (ROS) 消去能を脳虚血再還流ラットを用いて評価した。図 3 に TTC 染色による脳切片写真を示す。障害を受けると染色されずに白く見えるところが RNP 投与では殆どみられず、障害を受けていないことがわかる。これらの結果は ROS による虚血脳障害を RNP により効果的に消去した結果と判断される。RNP は安全に投与可能であるだけでなく、脳に入り効果的に機能する新しいナノ粒子として期待される。

本研究成果は博士後期課程吉富 徹君を中心に行われた。合成と動物実験では宮本大輔博士研究員及び藤 加珠子博士研究員にそれぞれご協力頂いた。EPR 測定及び体内動態測定では筑波大学大学院人間総合科学研究科松井裕史講師、博士課程間宮 孝氏、筑波技術大学平山 暁教授との共同で行った。脳梗塞評価は筑波大学大学院人間総合科学研究科松村 明教授、鈴木謙介講師、博士課程丸島愛樹氏、産総研鶴嶋英夫博士との共同で行った。ここに感謝致します。

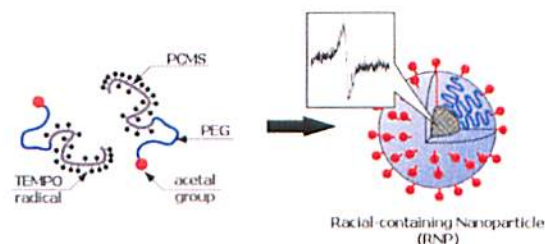


Figure 1. Schematic illustration of nanoparticle with pH-sensitive EPR signals

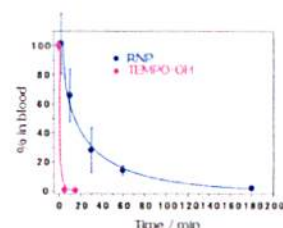


Figure 2. EPR signal intensity of mouse serum as a function of time

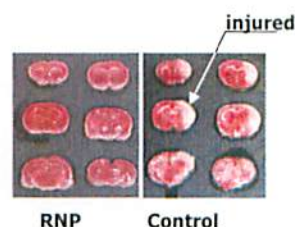


Figure 3. TTC staining of rat brain

マクロライド抗生物質、化学修飾から分子設計へ

明治製菓（株）・味戸 慶一

【背景】

Clarithromycin (CAM) および azythromycin (AZM) に代表されるマクロライド系抗生物質（以下、マクロライド）は、呼吸器感染症の主要な起炎菌及び非定型菌に有効で経口投与が可能であり、高い安全性より小児への適用が認められていることから、臨床上有用な抗菌剤に分類される。しかし近年、CAM、AZM が何れも無効な erythromycin 耐性肺炎球菌 (ERSP) の割合が増加してきた。そこで、呼吸器感染症の主要な起炎菌に加え ERSP にも有効で、かつ安全性の高い新規マクロライドが求められている。

【分子設計】

耐性肺炎球菌に有効なマクロライドとして、telithromycin (TEL)、臨床開発中の cethromycin、S-013420 等が知られており、その構造は 14 員環ラクトン上の特定の位置に固有の arylalkyl 基が導入されている。メカニズムに関しては、適切な空間に配置された芳香環が、rRNA の一定の部位と相互作用することにより、抗耐性肺炎球菌活性が発現・増強すると考察されている。そこで、rRNA との相互作用を有する arylalkyl 基を、予め計画された位置の 16 員環マクロライドのラクトン環へ導入することで、安全性が高く、ERSP を含む呼吸器感染症の主要な起炎菌に有効な新規マクロライドの創出が可能であると考えた。

【結果】

新たな合成展開を指向して、反応性に富むジアルデヒド中間体 **1** を経て、15 員環アザライド **3**¹⁾ を合成した。最適化された 15 員環アザライドは目的とする抗耐性肺炎球菌活性を示したが、十分ではなかった。一方、**1** を有機溶媒に溶解し溶媒を乾燥すると、ホルミルカルボン酸 **2** が得られることを偶然見出した。そこで、アザラクトン部分の構造をさらに多様化す

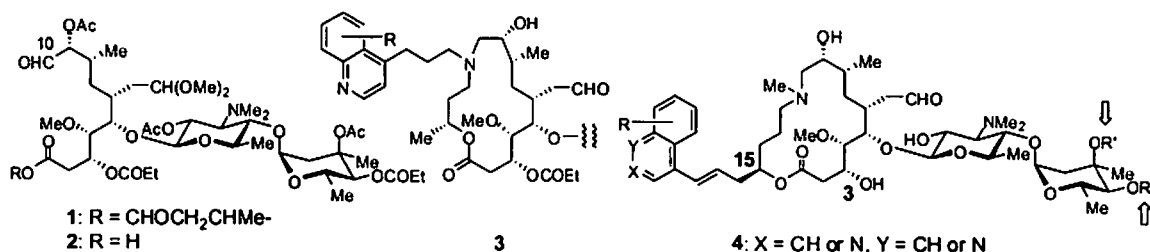


Fig. 1. Dialdehyde (**1**), formylcarboxylic acid (**2**), 15-membered azalide (**3**), and optimized 16-membered azalide (**4**).

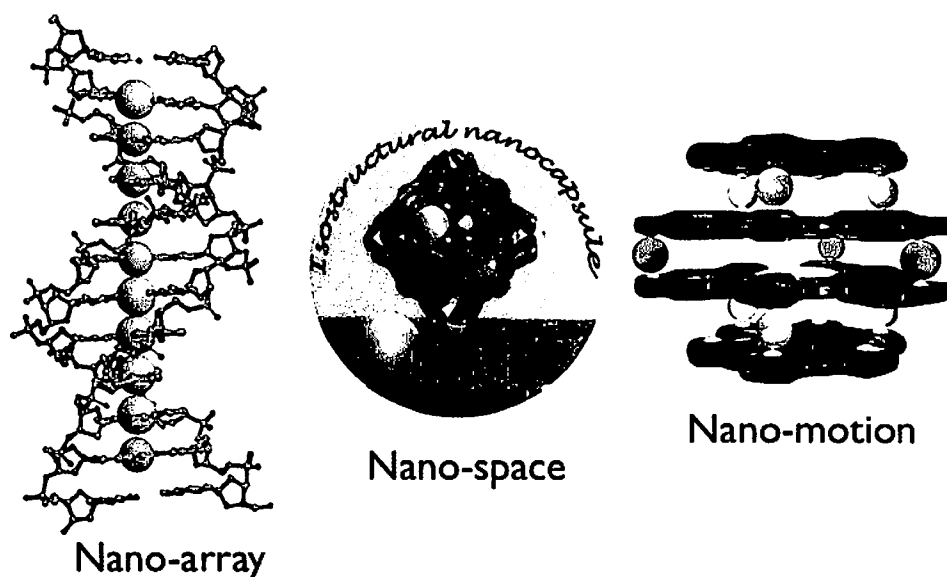
べく、ホルミルカルボン酸 **2** を中間体として用い arylalkyl 側鎖導入後に再閉環し、種々の 14~16 員環アザライドと 14~16 員環アザラクタムを合成した。その結果 16 員環アザライドがリードとして選択されたので、16 員環に固定し、置換基導入位置と arylalkyl 基、さらに中性糖部分を最適化し、代謝に安定で、かつ ERSP を含む主要起炎菌に対し強い抗菌活性を有する化合物 **4** を見出した。化合物 **4** の ERSP を含む肺炎球菌に対する抗菌活性は TEL と同等であり、16 員環アザライドが新たな有望化合物となる可能性が示唆された。

【文献】 1) Tomoaki Miura *et al.*, *J. Antibiot.*, **60**, 407-435 (2007)

精密自己集積化によるナノ配列、ナノ空間、ナノモーションの創出

東大院理・塩谷 光彦

複数の分子やイオンがある特定の化学環境の中で非共有結合的に集積化する化学現象を利用して、ナノサイズの機能性分子や分子システムを定量的に設計することは、新しい物質構築原理を確立する上で極めて重要である。本講演では、人工 DNA を用いた金属配列プログラミング、動的機能をもつナノカプセル、分子ボールベアリングなどの分子機械を例に挙げて、精密分子設計によるナノ配列、ナノ空間、ナノモーションへの超分子的アプローチについて報告する。



- [1] Nano-array: *Programmable Metal Arrays in Artificial DNA and Peptides*
 Artificial DNA: *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8802; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12494; *Science* **2003**, *299*, 1212; *Nature Nanotech.* **2006**, *1*, 190 (Highlighted in *Nature* **2006**, *444*, 698); *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6092.
 Artificial Peptides: *Chem. Commun.* **2005**, 1484; *Dalton Trans.* **2007**, 5369; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5646.
- [2] Nano-space: *Dynamic Coordination Capsules and Molecular Recognition*
J. Am. Chem. Soc. **2002**, *124*, 14510; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2727; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6488; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5300.
- [3] Nano-motion: *From Molecular Ball Bearings to Rotor-Transmitter-Rotor Systems*
Angew. Chem. Int. Ed. **2003**, *42*, 5182; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1214 (Highlighted in *Nature* **2004**, *427*, 597); *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3814; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13038; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9089 (Highlighted in *Science*, **2008**, *321*, 17).