

各報道機関 御中

がんの栄養飢餓耐性を解除する天然化合物の合成

～がん特有の環境を狙い撃つ医薬の探索～

神戸薬科大学 薬化学研究室の奥田健介教授、高木晃助教、高嶋一平特任助教らは、東南アジアの植物 *Uvaria dac* の葉部より単離され、がん固有の環境を標的とする生物活性化合物として注目される (-)-uvaridacol L のラセミ体での世界初の全合成を達成しました。

がんは無秩序に増殖することから、固形がんの周辺は酸素や栄養が不足した状態となっています。そのような環境に適応したがんは従来の抗がん剤や放射線などの治療に対して抵抗性を持つ難治性のがんとなることが知られており、新たな治療方法が求められています。近年、この固形がんの特徴的な低栄養環境においてのみ細胞毒性効果を発揮する化合物が天然資源から見出されてきており、副作用の少ない新たな抗がん剤の候補として注目されていますが、大量供給の点で問題があります。

本研究は、安価に入手することができる *myo*-イノシトールから低栄養環境選択的な強い毒性を示す天然化合物 (-)-uvaridacol L のラセミ体を7工程にて合成することで、この化合物の創薬の種としての可能性を見出すことに成功しました。また、合成の過程で新たな化学変換反応を開発することで、本研究が多岐にわたる用途へ応用可能であることも併せて見出しました (図1)。

この研究成果は2021年2月17日にアメリカ化学会の有機化学専門誌 *Organic Letters* への掲載に先立ちweb上で公開されました。さらに、本研究のイメージ図 (図2) が研究成果を発表する論文の掲載号 (23巻11号) での front cover (表紙) に選ばれました。加えて、本論文は Thieme 出版社の *Synfacts* にて紹介されました (*Synfacts* 17(5), 0578 (2021))。

Synfacts は合成化学の研究分野で発表された最新の論文の中から特に注目される研究を当該分野の著名な専門家が選出し、コメントを付して紹介する月刊誌です。今回は Dirk Trauner 教授らの編集により紹介されたものになります。

お問い合わせ先

神戸薬科大学 企画・広報課 (報道関連)

〒658-8558 神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7505 FAX: 078-414-8081

E-mail: kikaku@kobepharma-u.ac.jp

URL: <https://www.kobepharma-u.ac.jp>

薬化学研究室 奥田健介 (研究関連)

住所は同左

TEL & FAX: 078-441-7545

E-mail: okuda@kobepharma-u.ac.jp

URL: <http://kensukeokuda.wp.xdomain.jp/>

【研究背景】

固形がんでは低栄養・低酸素といった劣悪な環境がしばしばみられ、これらの環境に適応したがん細胞は、放射線や薬物治療に強い抵抗性を獲得します。近年、正常組織では見られないこのような劣悪な低栄養状態に適応したがんに対してのみ選択的な毒性を示す化合物が天然資源から見出されてきており、副作用の少ない抗がん剤のリード化合物として注目を集めています。

Uvaria dac 葉部から単離された天然物(-)-uvaridacol Lもこのような作用機構に基づく抗がん剤のリード化合物の一種として注目されており、ヒト膵臓がん細胞の一種である PANC-1 に対して、低栄養環境選択的に細胞毒性を示すことが明らかとなりました。しかし、(-)-uvaridacol Lは天然化合物であるために、任意の類縁体を得ることや、それらを用いた構造活性相関研究を行うことなどはできませんでした。

【研究成果の概要】

大量に供給可能な *myo*-イノシトールを出発原料として、合計 7 回の化学変換を行うことで目的のラセミ体の(±)-uvaridacol Lの世界で初めての人工合成を達成しました。本研究では、合成の途中で位置選択性の高い新たな分子変換法を開発することで合成の短工程化、多様な誘導体への分子変換の可能性も見出すことができました。さらに、合成した(±)-uvaridacol Lとその前駆体の低栄養環境下での細胞毒性を評価したところ、uvaridacol Lの構造のなかで低栄養選択毒性の増強に重要な部位が明らかとなりました。

【研究成果の意義】

天然から得られる有用な化合物には、薬の原薬となり得る有用な成分も多くあります。しかし、供給可能な量が少ない場合があること、入手方法が天然資源に依存する場合には将来その天然物が入手不可となった場合に供給が不可能になることや、天然の成分そのものが薬として利用可能でなければならないことなど、制限が多くあります。一方で入手容易な化合物から化学変換を経て天然成分を人工的に合成する手法を開発することは、安定して大量に天然物の供給を可能とすることや、多くの類縁体を創り出すことにもつながるため、創薬の出発となる重要な知見となります。

また、位置選択性の高い新たな分子変換法は合成の簡便化、低コスト化に繋がり、天然物の合成だけでなく様々な有機合成の分野での応用が期待されます。

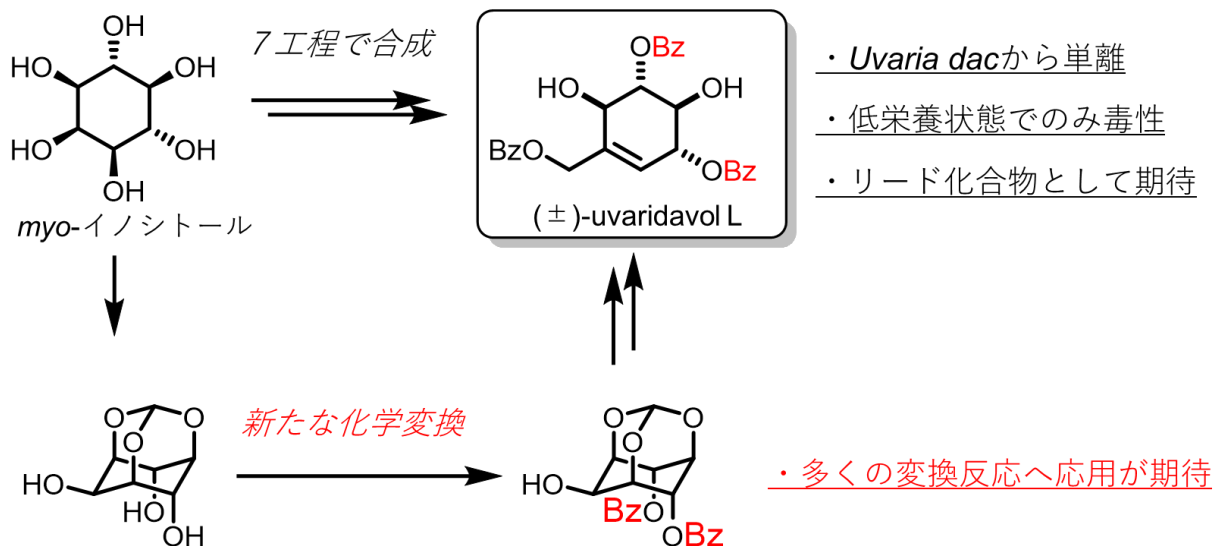


図1 *myo*-イノシトールから出発した(±)-uvaridacol Lの化学合成



ACS Publications
Most Trusted. Most Cited. Most Read.

www.acs.org

図2 背景に描かれた植物 *Uvaria dac* より単離された uvaridacol L は、新しく見出した位置選択性の高い反応を活用して化学的に合成され、「魔法の弾丸」として栄養飢餓環境に適応したがんを選択的に攻撃する。

【用語説明】

全合成：入手容易な原料から天然物（生物活性化合物）を人工的に化学合成すること

ラセミ体：化学構造が鏡映しとなる二種類の化合物が同量混在している状態

リード化合物：有用な薬を開発する起点となる化合物

類縁体：共通の化学構造をもつ、構造の類似した化合物の総称

構造活性相関研究：化合物の化学的構造と薬としての効果の相関性を明らかとする研究

【掲載論文】

雑誌名： *Organic Letters*, **23**(11), 4083–4087 (2021) (doi: 10.1021/acs.orglett.1c00079)

論文名： Total Synthesis of Antiausterity Agent (±)-Uvaridacol L by Regioselective Axial Diacylation of a *myo*-Inositol Orthoester

著者： Akira Takagi, Kazuki Usuguchi, Ippei Takashima, and Kensuke Okuda

以上