

## 巨大複雑天然物群の網羅的創出による未踏創薬モレキュラースペースの開拓

Expanding the medicinally relevant chemical space with  
architecturally complex natural products and their synthetic analogues

課題番号：17H06110

井上 将行 (INOUE, MASAYUKI)

東京大学・大学院薬学系研究科（薬学部）・教授



### 研究の概要（4行以内）

分子量が500を超え官能基が密集した巨大複雑天然物は、一般的な医薬品や天然物では実現不可能な、タンパク質の高選択的阻害・活性化を可能にする。本研究では、巨大複雑天然物の全合成を可能にし、巨大複雑天然物の構造を基盤とした新たな創薬ケミカルスペースを開拓する。さらに、天然物を凌駕する高活性・高選択性を有する人工類縁体を創出する。

研究分野：天然物合成化学、生物有機化学

キーワード：合成化学、全合成、天然物、生物活性分子の設計、生理活性

### 1. 研究開始当初の背景

生物活性天然物からの医薬品の合理的な開発は、現代科学における緊急課題である。分子量が500を超え官能基が密集した巨大複雑天然物は、一般的な医薬品や天然物では実現不可能な、タンパク質の高選択的阻害・活性化を可能にする。しかし、巨大複雑天然物は、自然界から少量しか単離されないことが多く、生物活性を担う高い分子量・構造複雑性のため、化学合成による供給(全合成)も極めて困難である。そのため機能のほとんどは未解明であり、創薬に活用されていない。巨大複雑天然物からの新たな医薬品のリード・リード化合物の発見は、広範な科学技術・公衆衛生分野に大きな影響を与える。

### 2. 研究の目的

我々は巨大複雑天然物の全合成からはじまる新たな創薬ケミカルスペースの開拓を目的とした。革新的な合成戦略を開発・応用し、様々な構造クラス(図1, テルペン系・核酸系・ペプチド系など)の複雑天然物の全合成を達成する。さらに、巨大複雑天然物の全合成、全合成ルートを応用した10~10000個の類縁体の網羅的創出法を開発する。続いて、人類が初めて手にするこれら全合成された分子群の機能解明を行う。すなわち、総合的に活性を評価することで、多様な生物活性に必要な構造要件を精密に明らかにし、構造・機能情報から、天然物を凌駕する高活性人工類縁体を開発する。

### 3. 研究の方法

本研究は、強力な生物活性を有する巨大複雑天然物の構造と機能をモチーフとした、全合成から人工分子創製・活性評価・応用までを研究課題としている。実現すべき項目としては、①テルペン系・核酸系巨大複雑天然物の全合成、②ペプチド系巨大複雑天然物の固相全合成、③テルペン系・核酸系天然物の類縁体網羅的創出、④ペプチド系天然物の類縁体網羅的創出および⑤合成分子群の構造・機能解析と活性発現要件の解明・応用があげられる。多角的かつ総合的に研究を推進するため、これら項目を同時並行して遂行する。

### 4. これまでの成果

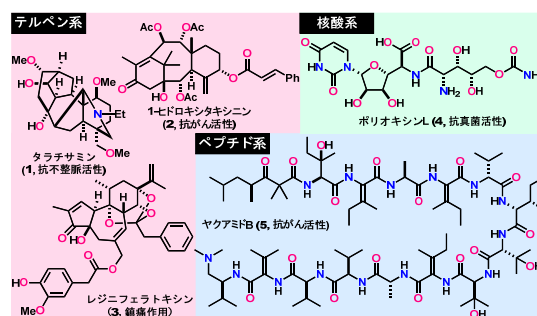


図1 全合成した巨大複雑天然物の例

項目①~⑤のすべてにおいて顕著な研究成果を得た。

#### ①テルペン系・核酸系巨大複雑天然物の全合成

テルペン系巨大複雑天然物として、タラチサミン(1, 抗不整脈活性, 図1)、1-ヒドロキ

シタキシニン(2, 抗がん活性)、レジニフェラトキシニン(3, 鎮痛活性)、5-エピオイデスム-4(15)-エン-1 $\beta$ ,6 $\beta$ -ジオール(抗 HIV 活性)、およびカルデノリド類(抗がん活性)の全合成を達成した。核酸系巨大複雑天然物として、ポリオキシニン類(4 など, 抗真菌活性)を全合成した。すべての全合成において新合成戦略を開発し、既存の合成よりも効率性を向上した。

#### ②ペプチド系巨大複雑天然物の固相全合成

ペプチド系巨大複雑天然物として、大環状マクロラクタム構造を持つ WAP-8294A2 (抗菌活性)、世界最大の天然物であるポリセオナミド B (抗がん活性) および多数の不飽和アミノ酸を含むヤクアミド B (5, 抗がん活性)の固相全合成を達成した。これらはすべて世界初の成果である。

#### ③テルペン系・核酸系天然物の類縁体網羅的創出

ポリオキシニンやカルデノリドの網羅的全合成により、創薬研究に極めて重要な知見を得た。すなわち、4 の C5 位を F で置換した人工類縁体が、天然物の持たない抗菌活性を有することを明らかにした。また、全合成した4個のカルデノリド類に対する細胞毒性評価の結果、生物活性発現に重要な部分構造を明らかにした。

#### ④ペプチド系天然物の類縁体網羅的創出

大環状マクロラクタム構造を持つライソシン E は、薬物耐性菌であるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に対して抗菌活性を持つため、新規抗菌薬のリード化合物として期待されている。我々は、本天然物の固相合成法を応用し、2000 個を超える類縁体の網羅的創出に成功した。続いて、構造決定・生物活性評価等を簡便化して、構造類縁体群を一挙に構築・スクリーニングする方法を確立した。この結果、18 個の強力な抗菌活性を示す人工類縁体を見出した。さらに、その内の3個は天然物よりも4倍強力な抗菌活性を示した。本成果は、新規医薬品候補化合物の効率的創出への応用が可能である。

#### ⑤合成分子群の構造・機能解析と活性発現要件の解明・応用

ペプチド系巨大複雑天然物である、WAP-8294A2、ポリセオナミド B およびヤクアミド B (5)の未知機能を世界で初めて解明し、巨大複雑天然物に関する生物活性の創薬応用への可能性を開拓した。以下に、5 に関する成果のみ概略する。5 は複数のがん細胞系列に対して既存の抗がん薬とは異なるパターンで極めて顕著な増殖抑制活性を示すため、新たな抗がん薬シーズとして期待されている。我々は、開発した5の全合成法を応用し、ヤクアミド B 誘導体群の合成とこれらを用いた標的タンパク質同定を遂行した。その結果、5 が F<sub>0</sub>F<sub>1</sub>-ATP 合成酵素による ATP 産生を抑制する上、同酵素による逆反応である ATP 加水分解を亢進することを見出した。

このような作用を示す化合物は5が初めての例である。

#### 5. 今後の計画

当初の目標に向けて、順調に研究は進展している。また、今後の研究計画・方法および研究体制に関する大幅の変更はない。項目①～⑤において、達成されていない課題を総合的に遂行する。研究推進により、今まで合成調達が不可能なため利用できなかった分子を創出し、前人未踏の創薬ケミカルスペースを開拓・拡張する。

#### 6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

[雑誌論文] (計 35 件)

学術論文: 31 件 (全て査読有)

1. D. Kamakura, H. Todoroki, D. Urabe, K. Hagiwara, \*M. Inoue, "Total Synthesis of Talatisamine," *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 479-486.

2. H. Itoh, K. Tokumoto, T. Kaji, A. Paudel, S. Panthee, H. Hamamoto, K. Sekimizu, \*M. Inoue, "Development of a High-Throughput Strategy for Discovery of Potent Analogues of Antibiotic Lysocin E," *Nat. Commun.* **2019**, *10*, Article number: 2992.

3. Y. Imamura, S. Yoshioka, M. Nagatomo, \*M. Inoue, "Total Synthesis of 1-Hydroxytaxinine," *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 12159-12163.

4. K. Kitamura, H. Itoh, K. Sakurai, S. Dan, \*M. Inoue, "Target Identification of Yaku'amide B and Its Two Distinct Activities against Mitochondrial F<sub>0</sub>F<sub>1</sub>-ATP Synthase,"

*J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 12189-12199.

5. S. Hashimoto, S. Katoh, T. Kato, D. Urabe, \*M. Inoue, "Total Synthesis of Resiniferatoxin Enabled by Radical-Mediated Three-Component Coupling and 7-endo Cyclization,"

*J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 16420-16429.

総説: 計 4 件 (全て査読有)

6. H. Itoh, \*M. Inoue, "Comprehensive Structure-Activity Relationship Studies of Macrocyclic Natural Products Enabled by Their Total Syntheses," *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 10002-10031.

[学会発表] (計 63 件)

招待講演-国際学会: 計 36 件

招待講演-国内学会・学術講演会: 計 27 件

[図書] (計 1 件)

[受賞] (計 6 件)

1. 2019 年 第 36 回 井上 学術賞

2. 2018 年 読売テクノ・フォーラム ゴールド・メダル賞

7. ホームページ等

東京大学大学院薬学系研究科天然物合成化学教室ホームページ

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~inoue/index.html>