

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 補助事業名：創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業）
2. 補助事業課題名：メカニズムを基盤としたデザインと先端的合成法による画期的な次世代医薬品候補化合物の創出
3. 研究開発代表者：昭和薬科大学薬学部 教授 山本恵子
4. 研究開発の成果

① SPU 化合物ライブラリーの充実

- ・昭和薬科大学内各研究室所有化合物を SPU 化合物ライブラリーへ移管
これまで研究室単位で保存・ライブラリー化していた本学所有の化合物を昭和薬科大学化合物ライブラリー(SPU 化合物ライブラリー)として管理するシステムを構築中であり、平成 27 年度も充実に向け化合物移管を行った。平成 24 年度以降、毎年 200-300 程度の化合物を移管し、平成 26 年度までに 846 化合物を収集・保管した。平成 27 年度は 304 化合物を保管し、合計 1150 化合物となった。平成 27 年度もテルペノイドを中心とした天然物を 46 種類含んでおり、天然物の多い SPU 化合物ライブラリーをさらに充実させることができた。
- ・昭和薬科大学独自の化合物を東京大学のライブラリー・スクリーニング領域へ提供
構築中の SPU 化合物ライブラリーの中から東京大学より要望のあった天然物や合成化合物を東京大学ライブラリー・スクリーニング領域に提供した。平成 27 年度は 190 個提供し、平成 24 年度から平成 27 年度までの 4 年間で提供化合物数は合計 714 個となった。当初 5 年間で 600 化合物の提供を目指していたが、4 年間で目標を大きく上回る実績を上げることができた。本学からの提供化合物は天然物であるテルペノイドを含んでいることが特徴である。それ以外にもアルカロイドやアルカロイドの合成中間体、ステロイド誘導体など大学独自の化合物である点が特徴である。

② 化合物の最適化と簡便な合成法の開発

- ・高度不飽和脂肪酸を含むリゾホスファチジン酸の合成
(共同研究)
リゾホスファチジン酸 (LPA) は、がん・動脈硬化・肺線維症などの疾病に関与していることが示唆され、中でもドコサヘキサエン酸 (DHA, C22:6 ω3) を含む LPA が心筋梗塞時に大量に放出されることが示され、DHA 含有 LPA は心臓を保護する役割があるのではないかと考えられた。そこで、DHA 含有 LPA を合成し、心臓保護作用を検討することとなった。DHA 含有 LPA の合成法に関する報告は今までなかったことに加え、2-アシル LPA は不安定で容易に転位反応を起こし 1-アシル LPA に変換されることが知られていた。そこで、平成 27 年度は、2-アシル LPA 並びに 1-アシル LPA の選択的合成法を検討し、転位反応の防止法を検討した。その結果、2-アシル LPA 並びに 1-アシル LPA の効率の良い選択的合成を達成し、転位を防止するための保存法を見出した。更に、本法により 1-DHA-LPA と 2-DHA-LPA の合成を達成した。

③ 金触媒反応や付加環化反応を用いた環状化合物合成

- ・金触媒による環化反応を用いた化合物の合成
側鎖に保護したアミノ基を有するプロパルギルアルコールを金触媒で環化反応を起こさせることを検討した。その結果、3 価の金触媒で処理するとプロパルギルアルコールの位置で側鎖のアミ

ノ基が置換反応を起こしてアルキンを側鎖に有するピペリジンが得られることを見いだした。一方、同じプロパルギルアルコールを1価の金触媒で処理すると、Meyer-Schuster 転位が進行して、 α , β -不飽和ケトンが生成し、これに分子内のアミノ基が共役付加して、側鎖にケトンを有するピペリジンが得られることを明らかにした。同じ出発物質から側鎖の異なるピペリジン環を合成することが出来るようになり、誘導体合成に有用な手法となった。

・付加環化反応を用いたグルタミン酸誘導体の合成

グルタミン酸などアミノ酸誘導体の合成に有用なカルボニル基を有するニトロンの付加環化反応を検討した。その中で、アミドを有する N-ボラノニトロンの反応を明らかにした。この反応を用いる syn-HPA12 の合成を含むデータを論文化した。また、立体化学の予測が容易な光学活性な環状ニトロンを用いるグルタミン酸合成法を検討しており、その一例として neodysiherbaine A の合成を検討している。この合成に必要な高度に酸素官能基化された親双極子とニトロンとの反応が予想通りに進行することを明らかにした。

④ 天然資源植物から新規化合物の探索

・天然資源の成分検索と新規化合物の構造解明

ネパール産ホウライシダ科 *Adiantum capillus-veneris* から新規トリテルペノイド 2 種及び既知トリテルペノイド 11 種を単離し、構造を決定または同定した。ネパール産ホウライシダ科 *Lindsae cultrata* から既知化合物 5 種を単離し、構造を同定した。中国産ホウライシダ科 *A. davidii* から新規トリテルペノイド 6 種と既知トリテルペノイド 11 種をそれぞれ単離し、構造を決定または同定した。ブラジルにて入手した生薬 100 種及びネパールで入手した生薬 50 種について、cAMP/CREB 依存的転写阻害活性試験に供与し、活性が認められたシソ科 *Hyptis crenata* から活性本体とは異なるが、新規骨格 bis-secoabietane 型ジテルペノイド hyptioside A を単離し、構造決定した。

⑤ リガンドの高機能化

・タンパク質の特異的リガンドへの機能性ペプチドの付与

ペプチド研究の一環として、「1 点に変異を導入したペプチドライブラリー」の効率良い固相合成法の開発を試みた。ビタミン D 受容体 (VDR) に親和性のあるコアクチベータペプチド (DRIP205-2) 中の 1 残基を X とし、固相合成をおこなった。ペプチドにアミノ酸残基を伸長する際、X に 20 種類のアミノ酸を含む反応混合物を作用させた。種々の試薬、温度、マイクロ波の出力、反応時間の条件検討の結果、質量で区別可能なアミノ酸残基全ての導入が可能となる条件を見出すことができた。これにより、1 残基のみ 20 種類が存在する DRIP205-2 のペプチドライブラリーを簡便に構築することに成功した。また、VDR を担持させたアフィニティーカラムを製作し、これに 1 点変異 DRIP205-2 ライブラリーを通じ質量分析にて追跡した。保持時間の比較により DRIP205-2 ペプチドの VDR に対する親和性向上に有利なアミノ酸残基 X を明らかにすることができた。