



Title	新規プロテアソーム阻害剤の論理的設計と新規マクロライド系抗生物質の合成研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	北畑, 舜
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第13959号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77846
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Shun_KITAHATA_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士(薬科学) 氏 名 北畑 舜

学 位 論 文 題 名

新規プロテアソーム阻害剤の論理的設計と新規マクロライド系抗生物質の合成研究

筆者は多発性骨髄腫治療薬創製を目指した新規プロテアソーム阻害剤の論理的設計に関する研究と多剤耐性菌に対する新規マクロライド系抗生物質の合成研究の2つの研究を行った。

多発性骨髄腫は血液のがんの一つであり、骨病変、免疫不全などを引き起こす難治性疾患である。多発性骨髄腫の細胞では自身が大量に産生する異常なタンパク質を分解するため、タンパク質分解を担うプロテアソームの発現が亢進している。このプロテアソームの機能を阻害することで異常タンパク質の蓄積による小胞体ストレスが生じ、細胞のアポトーシスが誘導されることから、プロテアソーム阻害剤は多発性骨髄腫の治療薬として開発が行われている。しかし、既存の阻害剤では副作用や薬剤耐性の発現が問題となっており、新規作用機序を有する次世代プロテアソーム阻害剤の開発が急務である。

シリングリンAはプロテアソーム阻害活性を有する天然物であり、既存の阻害剤と異なる阻害機構を有することから、次世代プロテアソーム阻害剤のリード化合物になると考えられる。しかし、シリングリンAのプロテアソーム阻害活性は医薬品として用いるには不十分であるため、構造の最適化が必須となるが、その際には二つの問題点がある。一つ目は高度に歪んだ環状部の合成が多工程かつ低収率であることである。二つ目は、シリングリンAはプロテアソームと共有結合を形成するため、一般的な薬物設計に用いられるX線結晶構造からは活性配座の情報が得られず、誘導体設計が難しいことが挙げられる。特にシリングリンAのような共有結合部位が母核に存在する化合物においてはその作用機構を詳細に解析した例は無かった。そこで、筆者はこれら2つの問題点を解決し、シリングリンAを基盤とした次世代プロテアソーム阻害剤の開発を目的として研究を行った。シリングリンAの構造は母核である環状部と側鎖部に分けることができ、特に環状部の合成経路に問題があった。筆者は誘導体合成を可能とする新たな合成法として、合成容易なフラグメントから縮合と光延反応を用いて環状骨格を構築し、最後に側鎖部を導入する新たな合成法を確立した。続いて確立した合成法に従って環状部誘導体群を合成し、当研究室でこれまでに行った側鎖部の構造活性相関研究の結果を参考にして側鎖部を変換した誘導体も合成した。合成した各誘導体を用いて、プロテアソームとの詳細な作用機構解析を行うために反応速度論解析を行った。その結果、側鎖部の構造と環状部の配座はプロテアソームとの共有結合形成前の非共有結合形成段階に大きく影響を与え、環状部の歪みの大きさが共有結合形成の速度に関わることが示唆された。以上の反応速度論解析の結果に基づいて、環歪みの大きな環状部に対して側鎖部の構造を更に最適化したところ、天然物の883倍のプロテアソーム阻害活性を有する誘

導体を見出した。また、本研究により見出された新規プロテアソーム阻害剤は骨髄腫細胞に対して増殖抑制活性を示すことを明らかにした。以上の1つ目の研究内容では、プロテアソーム阻害活性を有する天然物シリングリンAを基盤とした創薬研究を行った。これまでの合成と活性の問題点を克服するべくシリングリンAの誘導体合成が可能な新規合成法を開発し、誘導体合成とプロテアソームとの反応速度論解析を行うことで詳細な作用機構解析を行った。その結果、環状部と側鎖部の構造が活性に与える影響を明らかにすることで論理的な薬物設計を行い、高活性新規プロテアソーム阻害剤を見出した。

細菌感染症はペニシリンやバンコマイシン等の抗菌薬の開発により治療可能な疾患となってきたが、近年では既存の抗菌薬への耐性を獲得した薬剤耐性菌の出現が問題となっている。2014年に粘液性細菌から単離・構造決定されたグルミレシン類及びディシホルマイシン類は、MRSAおよびVREを含む薬剤耐性グラム陽性細菌に対して抗菌活性を有する新規マクロライド系抗生物質である。これら天然物群の構造的特徴として、類似した12員環のマクロラクトン構造にD-アラビノフラノースが結合した共通のコア構造を有している。筆者の研究開始当初は合成研究の報告はなかったが、現在までに2例の合成研究、ディシホルマイシン類に関しては2例の全合成が報告されている。しかし、グルミレシン類の全合成やこれらの天然物に関する構造活性相関についての研究報告例はない。筆者はグルミレシン類及びディシホルマイシン類が薬剤耐性菌に対する新たな抗菌薬のリード化合物になり得ると考え、これらの天然物群の全合成研究を行った。グルミレシン類及びディシホルマイシン類は、合成終盤に糖部とアシル側鎖部の導入、及びケトンへの酸化を行うこととし、天然物鍵中間体を設計した。設計した鍵中間体から上記4つの天然物への合成経路が確立可能であると考え、多様な誘導体合成も可能な合成経路を考案した。鍵中間体となる12員環マクロラクトン部は0価有機ニッケル触媒を用いた還元的カップリング反応を用いて構築することとした。この還元的カップリング反応は金属のリガンドを使い分けることで位置選択性や立体選択性を制御することができることが知られており、筆者はこの反応を鍵工程として合成研究を行った。まず、カルボン酸フラグメントは市販のL-酒石酸ジエチルを出発原料として合成したアルデヒドとアシル化したオキサゾリジノンを用いて、四塩化チタンを用いたエバンスアルドール反応を経て合成した。アルコールフラグメントは、アルキンを用いたエポキシドの開環反応と不安定イリドを用いたウィティッヒ反応を経て合成した。合成した両フラグメントのエステル化と保護基の除去は収率よく進行し、環化前駆体を良好な収率で得ることができた。本化合物の環化反応の検討を行ったところ、ビス1,5-シクロオクタジエンニッケルを用い、1,3-ジメシチルイミダゾリウムカルベンを配位子として反応を行ったところ、目的の12員環マクロラクトンを得ることができた。また、環化前駆体の保護様式や立体配置によって還元的カップリング反応が進行するかが決まり、ジアステレオ選択的に環化反応が進行する保護様式を見出した。得られた環化体の保護基の変換とパラニトロ安息香酸を用いた光延反応による立体反転官能基変換を行うことで天然物鍵中間体の合成を達成した。また、得られた中間体に対してグリコシル化反応を行うことでグルミレシンAのすべての不斉点を導入したマクロライドグリコシド骨格を合成した。以上の2つ目の研究内容では、薬剤耐性菌に対する新規マクロライド系抗生物質であるグルミレシン類とディシホルマイシン類を基盤とした新規抗菌薬の創製を目的として合成研究を行った。その結果、0価有機ニッケル触媒を用いた還元的カップリング反応による環化を鍵工程として天然物の鍵中間体を合成し、グルミレシンAに含まれる不斉点をすべて導入したマクロライドグリコシド骨格の合成に成功した。