

Title	含窒素複素環を導入したバンレイシ科アセトゲニン類の合成とがん細胞増殖抑制活性
Author(s)	伏見, 哲也
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58555
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文内容の要旨

バンレイシ科アセトゲニン類は、比較的新しい分類に入るポリケチド群の名称であり、1982年にJoladらの研究グループによって *Uvaria acuminata* から *uvaricin* が単離されたのが最初の報告である。それ以降、現在までに400種以上の化合物が単離、構造決定されているが、その構造的特徴として、1から3個のテトラヒドロフラン (THF) 環を含む脂肪鎖の末端に γ -ラクトン環を有することが挙げられる。アセトゲニン類は、抗マalaria活性や免疫抑制活性、抗寄生虫活性、殺虫活性など多岐にわたる生物活性を有しているが、最も注目されているのは抗腫瘍活性である。アセトゲニン類はミトコンドリアの複合体Iを阻害することにより、エネルギー代謝の激しいがん細胞をアポトーシスへと導くものと考えられている。その際、THF環部が脂肪膜中で親水性のアンカーとして働き、炭素鎖により適当な位置に配置された γ -ラクトン環部が、脂肪膜を貫いて酵素の結合部位と直接作用すると考えられている。

ところで、農薬分野には呼吸鎖阻害系殺虫剤と呼ばれる化合物群が存在する。これらの化合物は、ミトコンドリア電子伝達系複合体Iを阻害することにより殺虫作用を示すことが知られており、脂溶性側鎖を有する含窒素複素環という共通する骨格を有している。これらのことから、著者はアセトゲニン類の γ -ラクトン環部を含窒素複素環に置き換えた化合物は、新規な複合体I阻害剤、延いては新規な抗腫瘍活性物質と成り得るのではないかと考えた。

そこで著者は、新規複合体I阻害剤さらには抗腫瘍活性物質の探索を目的に *momo*-THFアセトゲニン *solamin* の γ -ラクトン環部を様々な含窒素複素環に置き換えたハイブリッド型アセトゲニンを合成し、その生物活性を評価することにした。

含窒素複素環として、呼吸鎖阻害系農薬 *tebufenpyrad* の母核である *N*-メチルピラゾール環や *pyrimidifen* と同じピリミジン環を導入した誘導体を標的化合物に設定した。光学活性な THF 環を有するアルデヒドとリンカー部分、含窒素複素環を順次連結することより、THF 環を有する脂溶性側鎖と含窒素複素環を炭素-炭素結合で連結した誘導体を合成した。それらのヒト培養がん細胞に対する増殖阻害活性の評価を行った結果、ハイブリッド化により特定のがん細胞に対する活性が選択的に増強されることをはじめ興味深い活性を示すことが明らかになった。例えば、*N*-メチルピラゾールの5位で連結した誘導体は、特に肺がんに対する活性が選択的に増大しており、ヒト肺がん細胞 NCI-H522 に対しては *solamin* の約15倍、NCI-H23に至っては、約80倍強い活性を有することが明らかになった。このことから、含窒素複素環は γ -ラクトン環の代わりになるのみならず、活性を増強する、あるいはがん細胞間の選択性にも関わることが明らかになった。

ところで、本研究においてモデルとしている呼吸鎖阻害系殺虫剤である *tebufenpyrad* などは、複素環と脂溶性側鎖がアミド結合によって連結されている。そこで、これまでに合成したハイブリッド型アセトゲニン類へのアミド結合導入による活性への影響を調査することにした。THF 環を有する脂溶性側鎖と含窒素複素環を殺虫剤と同じアミド結合により連結した化合物を合成し、その生物活性を評価したところ、同じ複素環を有する化合物でもアミド結合を導入することより、大幅に活性が増強すると共に、がん細胞間における選択性が大きく向上することが明らかになった。中でも、*N*-メチルピラゾールの5位で連結した誘導体は、天然物 *solamin* に比べて、ヒト乳がん細胞 BSY-1 や大腸がん細胞 HCT116 において、10000倍以上の活性の増強が観察された。また、高活性を示した *N*-メチルピラゾール誘導体を基に、農薬 *tebufenpyrad* と同じ官能基を

[6]

氏名	伏見哲也
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第24513号
学位授与年月日	平成23年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科分子薬科学専攻
学位論文名	含窒素複素環を導入したバンレイシ科アセトゲニン類の合成とがん細胞増殖抑制活性
論文審査委員	(主査) 教授 田中 徹明 (副査) 教授 小林 資正 教授 藤岡 弘道 教授 小比賀 聡

有する誘導体として、3位にエチル基、4位に塩素を有するもの、3位にエチル基のみ有するものを合成し、複素環上の置換基の効果について検討した。その結果、いずれの化合物も強い活性を示すががん細胞の種類はほぼ同じであることが明らかになった。一方で、置換基導入により、それ以外の細胞種に対する活性の向上が観察され、特に4位のエチル基の導入が強く影響することが判明した。

ハイブリッド型アセトゲニン類へのアミド結合の導入は大幅な活性増強をもたらすことが示された。アミド結合導入による活性向上について解明するため、アミド連結型アセトゲニン誘導体の中で最も強い活性を示した*N*-メチルピラゾールを導入した化合物のアミド結合を様々な結合様式に変換した誘導体を合成し、その活性を評価することにした。アミド窒素にメチル基を導入したものやカルボニルを還元したもの、またエステル体などを合成し、それらの生物活性を評価したところ、予測通り結合様式の違いはその活性パターンに大きな変化をもたらすことが明らかになった。また、ハイブリッド型アセトゲニン類の活性発現には、特に複素環側鎖のβ位窒素原子の存在が大きく寄与していることも明らかになった。

また、ハイブリッド型アセトゲニン類の有用性を確立するために、ヌードマウスを用いる抗腫瘍活性試験を実施したところ、毒性を発現することなく腫瘍の増殖を抑制できる化合物も見出された。

以上のことからパンレイシ科アセトゲニン類のγ-ラクトン環部を窒素複素環に置き換えたハイブリッド型アセトゲニン類は、抗がんリード化合物として非常に有望な化合物であると言える。

論文審査の結果の要旨

本論文は、ミトコンドリア複合体Iを阻害することにより抗腫瘍活性を示すと考えられているパンレイシ科アセトゲニン類と、同じくミトコンドリア複合体Iを阻害する呼吸鎖阻害系殺虫剤とを組み合わせたハイブリッド分子の合成およびそれらの活性について述べたものである。アセトゲニン類は、医薬品のリード化合物として注目され、多くの誘導体合成が報告されているが、抗がん剤として上市に至った化合物は未だ存在していない。

申請者は、mono-THFアセトゲニンsolaminのγ-ラクトン環を窒素複素環に置き換えた種々の誘導体を合成し、それらのがん細胞増殖抑制を評価した結果、窒素複素環に置き換えても活性が保持されるだけでなく、特定のがん細胞に対する活性が選択的に増強されることを明らかにした。また同じ複素環を有する誘導体においてもTHF環から伸びる脂溶性側鎖と窒素複素環の結合形式の違いにより活性が大きく変化することを見出し、複素環側鎖のβ位窒素原子の存在が活性増強に大きく寄与していることを明らかにした。さらにヒトがん細胞を移植したヌードマウスを用いる抗腫瘍活性試験により、*in vivo* においても有効な化合物を見出すことに成功し、ハイブリッド型アセトゲニン類が抗がんリード化合物として有望であることを示した。

以上の成果は、博士（薬学）学位論文としてふさわしい内容であると認める。