

海洋天然物ラメラリンを先導物質とする新規抗がん、  
抗 HIV 活性物質の創製

長崎大学大学院生産科学研究科

太田 剛

ラメラリンとは、14-phenyl-6*H*-[1]benzopyrano[4',3';4.5]pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolin-6-one を共通骨格とする海洋天然物である。1985 年の Faulkner らによる、最初のラメラリン系天然物の単離・構造決定以来、現在までに基本骨格上の置換様式が異なる 40 種以上の天然物が、海綿や海鞘などから単離されている。これら天然物の多くが、様々な有用生理活性を示す。例えば、ラメラリン D トリアセテートやラメラリン K トリアセテートは、肺がん細胞 A599 に対して nM レベルで細胞増殖抑制作用を示す。また、これらは多剤耐性がん細胞に対しても有効である。一方、ラメラリン骨格上のフェノール性水酸基が硫酸化されたラメラリンサルフェート類は、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の増殖に必須である酵素インテグラーゼを阻害し、HIV 増殖抑制活性を示す。

今回、このような生理活性を持つ海洋天然物ラメラリンを先導物質として新規抗がん活性物質並びに抗 HIV 活性物質の創製を試みた。本論文はそれらの研究成果をまとめたものである。論文の構成は以下のとおりである。

第 1 章においては、研究のバックグラウンドとなる、ラメラリン系海洋天然物の単離・分類、生理活性、並びに現在までに開発された化学合成法についてまとめた。

第 2 章においては、新規抗がん活性物質の創製研究について記した。抗がん活性を示すラメラリン D の分子標的が DNA 複製に必須な酵素トポイソメラーゼ I であることを、フランス国立医学研究機構の Bailly らは報告している。また、彼らは、ドッキングシミュレーションによりラメラリン D-DNA-トポイソメラーゼ I 三元複合体モデルを提案している。本モデルによれば、ラメラリン D の 8 位水酸基はトポイソメラーゼ I の Asn722 と、20 位水酸基は Glu356 と、ラクトン環カルボニル基は Arg364 とそれぞれ水素結合を形成しており、複合体を安定化している。その結果、トポイソメラーゼ I によって切断された DNA 鎖は再結合できず、細胞はアポトーシスに至ると考えられる。一方、14 位水酸基を有する 1 位アリアル基は DNA 主溝方向に配向しており、トポイソメラーゼ I との相互作用は認められない。従って、1 位アリアル基を除去した 1-デアリアルラメラリン D、さらに 1 位に置換基を導入した 1 位置換 1-デアリアルラメラリン D は、トポイソメラーゼ I 阻害活性を保持し、天然物と同様の細胞増殖抑制作用を持つと期待された。そこで、そのようなアナログの合成と活性評価に取り組んだ。

まず始めに、1-デアリアルラメラリン D の合成を試みた。筆者らは、すでにヒンスバーグ反応と鈴木-宮浦カップリングを鍵反応とするラメラリン系天然物の合成法について報告している。まず、この方法を用いて 1-デアリアルラメラリン D の合成を試みたが、ラメラリンの 5 環性骨格構築の際に用いる酸化閉環が予想どおりには進行せずに、目的を達することができなかった。そこで、*N*-ベンゼンスルホニル-3-ブロモピロールの 2 位選択的リ

チオ化反応を利用する新たなラメラリン骨格構築法の開発を行った。また、ラメラリンの5環性骨格を構築する鍵反応としてPd触媒分子内アリール化反応を用いた。その結果、1-デアリールラメラリンDの合成を達成した。

引き続き、1位置換1-デアリールラメラリンDの合成について検討を行った。その結果、1-デアリールラメラリンDの8位、20位水酸基のイソプロピル保護体に対して、求電子置換反応を適用することで、1位選択的にハロゲン、ホルミル、ジメチルアミノメチルを導入することができた。さらに、得られた臭化物に対してCsF-Ag<sub>2</sub>Oをプロモーターとする鈴木-宮浦カップリングを行うことにより、1位にメチル基やアリール基を導入することができた。最後に、得られた1位置換体のイソプロピル基の脱保護を行うことで1位置換1-デアリールラメラリンDの合成も達成した。

このようにして得られたラメラリンDアナログについて、細胞増殖抑制活性評価を行った。その結果、1位に塩素、メチル基、3,4-ジメトキシフェニル基を持つ化合物がラメラリンDと同様に強い活性を示した。一方、1位にフッ素、N,N-ジメチルアミノメチル基、フェニル基を持つ化合物については活性の低下が確認された。これらの結果は、1位置換基の立体的、電子的効果の違いが、ラメラリンD-DNA-トポイソメラーゼI三元複合体の安定性に影響を及ぼし、細胞増殖抑制活性が変化したと考えられる。また、これらの結果は、当初の分子設計の妥当性を支持するものであった。

第3章では、抗HIV活性を示すラメラリン $\alpha$ サルフェート誘導体の創製研究について記した。まず、ラメラリン $\alpha$ 骨格上にある13位と20位の水酸基に任意に硫酸基を導入することを念頭に保護基を選択し、ラメラリン $\alpha$  13-サルフェート、20-サルフェート、13,20-ジサルフェートの全合成を検討した。その結果、20-ベンジル-13-メトキシメチルラメラリン $\alpha$ を共通中間体として合成し、13位メトキシメチル基並びに20位ベンジル基の選択的脱保護、硫酸化、他方の保護基の除去という手法により当初の目的を達成することができた。

このようにして合成した3種のラメラリン $\alpha$ サルフェート誘導体について抗HIV活性評価を行った結果、ラメラリン $\alpha$  13-サルフェートが強い活性を示すという知見を得た。

第4章においては、本研究の総括と今後の展望について記した。