



東北大学

平成23年1月25日

報道機関 各位

東北大学大学院生命科学研究所

顕著な抗がん作用を示す海洋天然物の完全化学合成

<概要>

がんは日本人の死亡原因第一位の疾患であり、その効果的な化学療法の開発は、社会的要請が極めて高い重要な課題です。海洋生物が生産する二次代謝産物^{註1}（海洋天然物）の中には、ユニークな作用機序で、顕著な抗がん作用を示す化合物が多く見いだされていることから、画期的な抗がん剤のシードが海洋資源に求められています。しかし、海洋天然物の多くは微量成分であり、海洋資源の乱獲は生態系への悪影響が懸念されるため、詳細な薬効評価や薬剤開発には化学合成による実用的な化合物供給法の開発が必要です。

このたび、東北大学大学院生命科学研究所生命構造化学分野の不破春彦准教授、佐々木誠教授のグループは、奄美大島で採取された海綿より抽出されたマクロリド化合物イグジグオリドの効率的な完全化学合成（全合成）を世界に先駆けて達成しました。さらに、東北大学大学院医学系研究科および財団法人癌研究会癌化学療法センターとの共同研究により、イグジグオリドがヒト肺がん細胞の増殖を顕著に抑制することを初めて明らかにしました。今後、化合物の構造最適化や作用機序の解明により、日本発の画期的な抗がん剤の開発や、新たな創薬ターゲットの発見に結びつく可能性があります。本研究成果は、欧州総合化学誌 *Chemistry—A European Journal* に2011年1月25日付（日本時間）で発表されました。

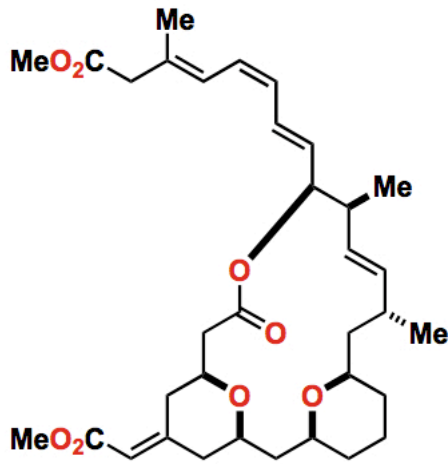
<研究内容>

海洋天然物には、抗がん、抗HIV作用など、人類の健康福祉を維持するために有用な生理活性を示す化合物が多く報告されているため、海洋資源は画期的な新薬の宝庫として期待されています。1980年代以降、ユニークな作用機序で顕著な抗がん作用を示す化合物が海洋生物から次々と発見されました。中でも、慶應義塾大学の上村大輔教授らが海洋生物クロイソカイメンから見だし、ハーバード大学の岸義人教授らが全合成したハリコンドリンBは、エーザイ株式会社ボストン研究所での構造最適化を経て、転移性乳がん治療薬「ハラヴェン」として昨年末に米国食品医薬品局(FDA)により認可されたのは記憶に新しいところです（下図参照）。しかし、海洋天然物の多くは微量成分であり、海洋資源の乱獲は生態系への悪影響が懸念されるため、詳細な薬効評価や薬剤開発には化学合成による実用的な化合物供給法の開発が必要不可欠です。

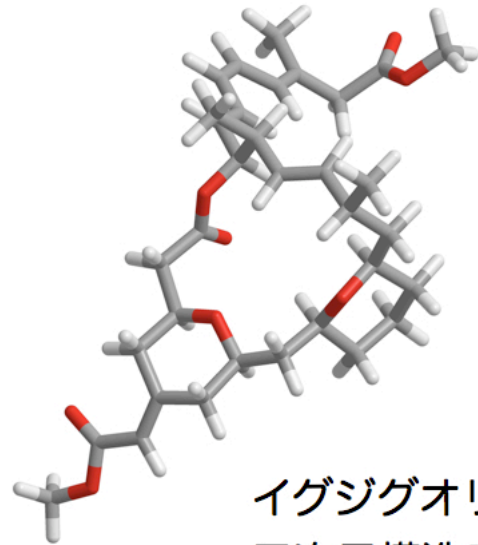
海洋天然物イグジグオリドは、奄美大島で採取された海綿の抽出物より発見された化合物で、2つの6員環エーテルを含む20員環マクロリド骨格^{註2}にトリエン側鎖^{註3}を配した複雑な分子構造を有していますが（下図参照）、その抗がん作用は明らかにされていませんでした。今回、我々のグループは、独自に開発した集積有機合成法^{註4}を鍵とする、イグジグオリドの20員環マクロリド骨格の効率的な化学合成に成功しました。続いて、昨年ノーベル化学賞を受賞した鈴木章・北大名誉教授が開発した「鈴木—宮浦反応」を駆使して側鎖を導入し、イグジグオリドの全合成を世界に先駆けて達成しました。さらに、東北大学大学院医学系研究科および財団法人癌研究会癌化学療法センターとの共同研究により、イグジグオリドが数種のヒト肺がん細胞に対して顕著な抗がん作用を示すことを、初めて明らかとしまし

た。また、ヒトがん細胞株 39 系に対する薬剤感受性を指標とした化合物のフィンガープリント^{注5}から、イグジグオリドは既存の抗がん剤とは異なる、新規な作用機序で抗がん作用を発現することが強く示唆されました。

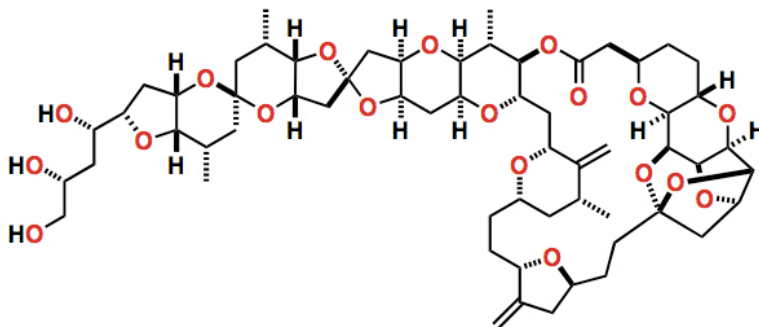
今後、化合物の構造最適化や作用機序の解明により、日本発の画期的な抗がん剤の開発や、新たな創薬ターゲットの発見に結びつく可能性があります。



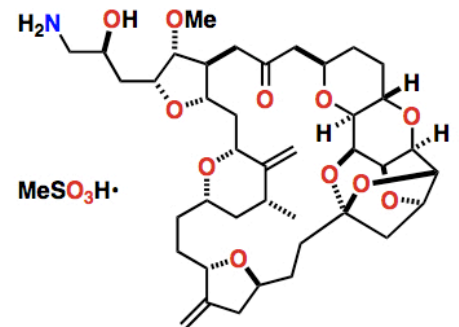
イグジグオリド



イグジグオリドの
三次元構造モデル



ハリコンドリンB



ハラヴェン

<用語説明>

注1 二次代謝産物：生物共通の生命現象には直接関与しない化合物で、生物の体内で酵素や補酵素の働きにより合成される。

注2 マクロリド：12個以上の原子から構成され、エステル結合を含む大環状構造を有する有機化合物の総称。例えば、20員環マクロリドは、20個の原子から構成される大環状構造を有する。

注3 トリエン：3つの炭素—炭素二重結合を含む有機化合物の総称。

注4 集積有機合成：京都大学大学院工学研究科の吉田潤一教授により提唱された概念。複数の有機合成反応を時間的および空間的に結合させ（集積化）、従来は達成が困難であった分子変換法を開発することで、高効率な有機合成を実現する。

注5 フィンガープリント：ヒトがん細胞 39 系を用いた薬剤感受性試験において得られる、個々のがん細胞株に対する感受性の違いのパターンを意味する。分子構造あるいは作用機序が類似した化合物は、統計学的に相関性の高いフィンガープリントを示すことが明らかになっている。

<論文題目>

“Total Synthesis and Biological Assessment of (-)-Exiguolide and Analogues”

Haruhiko Fuwa,^{*1} Takaya Suzuki,² Hiroshi Kubo,² Takao Yamori,³ and Makoto Sasaki¹

Chem. Eur. J., **16**, in press (2011)

DOI: 10.1002/chem.201003135

1: 国立大学法人東北大学大学院生命科学研究科

2: 国立大学法人東北大学大学院医学系研究科

3: 財団法人癌研究会癌化学療法センター

また本研究成果に関する特許も出願しました。

「抗がん作用を有するマクロリド化合物」

特願 2010-286945 (出願人：国立大学法人東北大学)

(お問い合わせ先)

<研究に関すること>

東北大学大学院生命科学研究科生命構造化学分野

准教授 不破 春彦 (ふわ はるひこ)

電話番号：022-217-6214

Email: hfuwa*bios.tohoku.ac.jp

(*を@に置き換えて下さい)

東北大学大学院生命科学研究科生命構造化学分野

教授 佐々木 誠 (ささき まこと)

電話番号：022-217-6212

Email: masasaki*bios.tohoku.ac.jp

(*を@に置き換えて下さい)

<特許、技術移転に関すること>

株式会社東北テクノアーチ

技術移転マネージャー 水田 貴信 (みずた たかのぶ)

電話番号：022-222-3049

E-mail: mizuta*t-technoarch.co.jp

(*を@に置き換えてください)