

2025年6月10日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

創薬に有用なリン酸化インドールの画期的合成法 ～強力な新規抗がん剤の開発にはずみ～

【発表のポイント】

- インドールは、医薬品に最も多く見られる複素環骨格^(注1)で、様々な誘導体の合成に応用可能な汎用性の高い手法の開発が求められていました。
- 創薬に有用なリン酸化インドール^(注2)の汎用合成法を開発しました。
- 強力な抗腫瘍性天然物であるデュオカルマイシン SA^(注3)をもとに、より強力な新規リン酸化誘導体の創製に成功しました。

【概要】

インドールの合成法の開発は創薬研究にとって重要です。これまで世界中の合成化学者により多様なインドール合成法が開発されてきました。

リン酸エステル基を持つインドール類は抗菌活性を示す核酸誘導体など生物活性分子に含まれ、発光材料や、有機反応における触媒としても活用されています。しかし、様々な誘導体の合成に応用可能な汎用性の高い手法は少なく、新たな合成法の開発が求められていました。

今回、東北大学大学院薬学研究科の徳山英利教授、坂田樹理助教、菅野雄亮大学院生らの研究グループは、独自のリン酸化インドール類の合成法開発に成功しました。さらに、本反応を利用して、極めて強力な抗腫瘍活性天然物として知られるデュオカルマイシン SA のリン酸化誘導体の合成に成功しました。本誘導は天然物と比較して、数倍強力な抗腫瘍活性を有し、新規抗がん剤の候補化合物として期待されます。

本研究成果は2025年5月29日、米国化学会誌 Organic Letter に掲載されました。今後、表紙(Front Cover)への採択が予定されています。

【詳細な説明】

研究の背景

インドールは、医薬品に最も多く見られる複素環骨格であり、その合成法の開発は創薬研究にとり重要です。これまで世界中の合成化学者により多様なインドール合成法が開発されてきました。

リン酸エステル基を持つインドール類は抗菌活性を示す核酸誘導体など生物活性分子に含まれ、発光材料や、有機反応における触媒としても活用されています。しかし、様々な誘導体の合成に応用可能な汎用性の高い手法は少なく、新たな合成法の開発が求められていました。

今回の取り組み

今回、徳山英利教授、坂田樹理助教、菅野雄亮大学院生らの研究グループは、ベンゼン環に歪の高い四員環骨格を融合させたベンゾシクロブテノンオキシム誘導体を利用した独自のリン酸化インドール類の合成法開発に成功しました(図 1)。様々な置換基を持つベンゾシクロブテノンオキシム誘導体はベンゼン誘導体から簡便に合成できます。また、本分子が四員環の歪に由来する高い反応性を有するのも本反応のポイントです。本反応では、亜リン酸エステルから発生させたアニオン種をベンゾシクロブテノンオキシム誘導体に反応させると四員環の歪の解消を駆動力として五員環へと環が拡大しインドールを与えます。また、穏和な条件下、進行するため汎用性に優れ、インドール骨格周辺に多様な置換基を持つリン酸化インドールの合成にも適用できます(図 1 には 27 個の実施例のうち一部を掲載)。

さらに、同グループは、DNA のアルキル化に基づく強力な抗腫瘍性天然物であるデュオカルマイシン SA の構造を基に、新たなリン酸化誘導体を設計し、上記反応を応用して合成を行いました(図 2)。その結果、合成したリン酸化新規デュオカルマイシン誘導体は、天然物と比較して、数倍強力な抗腫瘍活性を有することが明らかになりました。

今後の展開

本研究は、幅広い有用性が認められながらも、有用な合成法が限られていたリン酸化インドール類の実用的な合成法の確立に成功し、今後様々な分野での応用が期待されます。特に、デュオカルマイシン SA の誘導体を利用した抗体薬物複合体 (Antibody Drug Conjugate: ADC)^(注 4) の臨床試験が世界中で活発に実施されている背景から、本研究で合成されたリン酸化誘導体が、新規がん治療薬開発に寄与することが大いに期待されます。

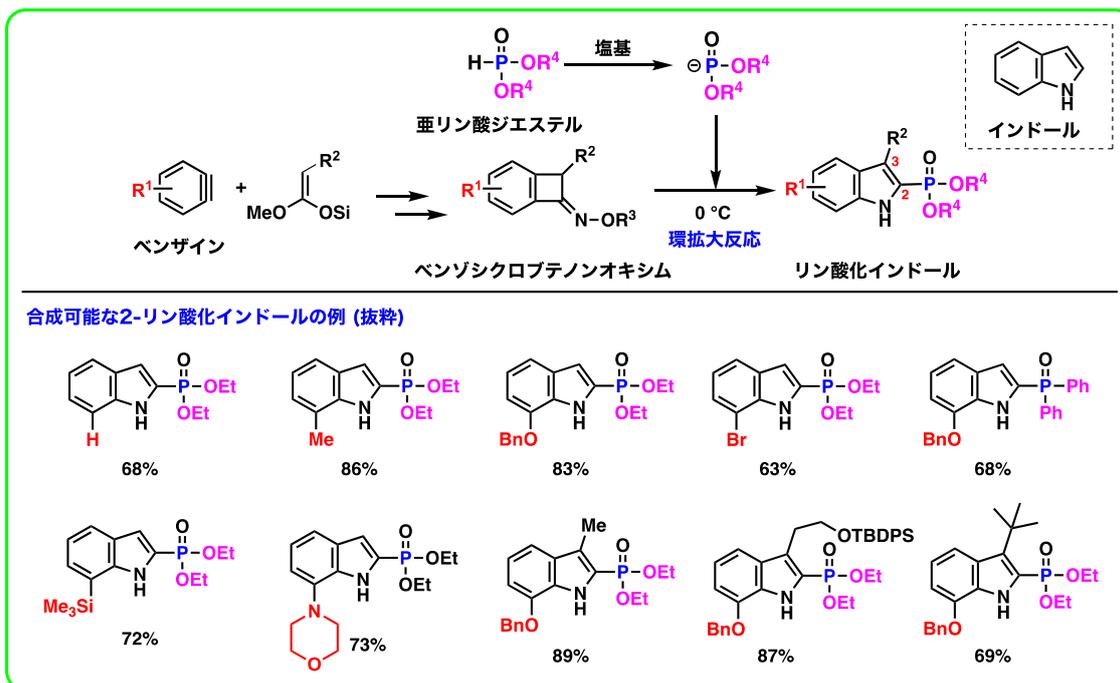


図 1. ベンゾシクロブテノンオキシム誘導体を利用したリン酸化インドールの合成

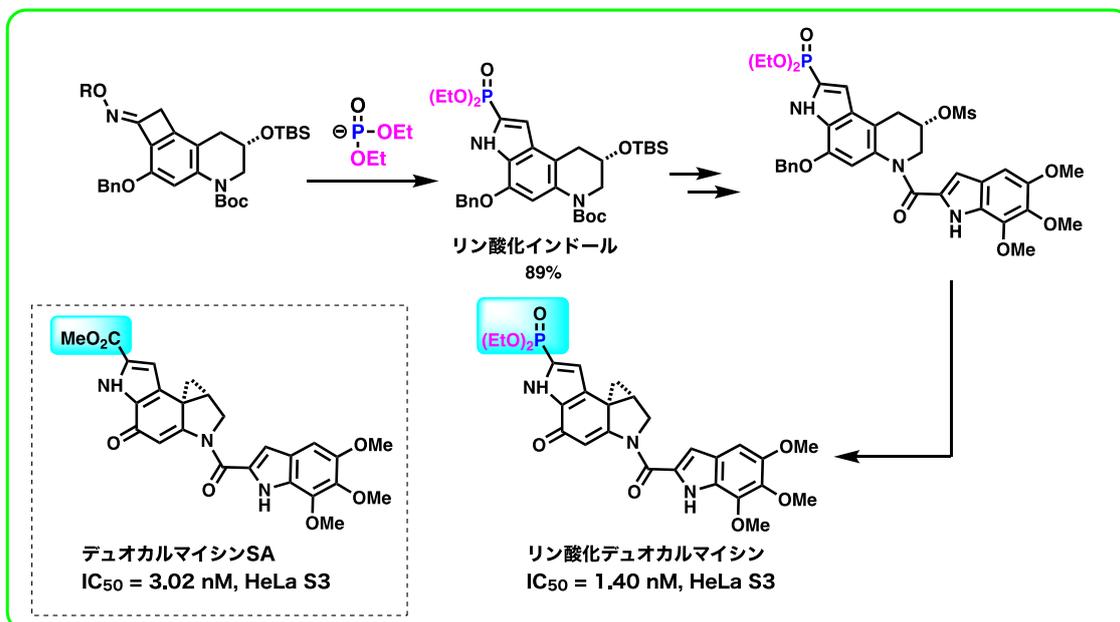


図 2. デュオカルマイシン SA リン酸エステル誘導体の合成

【謝辞】

本研究は、文部科学省 科研費 学術変革領域 (A)「潜在的空間分子設計」(24H01744)、JSPS 科研費(24H00591, 21K15217, 24K09704)、および国立研究開発法人日本医療研究開発 機構(AMED) 生命科学・創薬研究支援基盤事業創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム(BINDS、JP25ama121040)、スマートバイオ創薬等研究支援事業(JP24am0521003)の支援を受けて行われました。また、掲載論文は「東北大学 2024 年度オープンアクセス推進のための APC 支援事業」により Open Access となっています。

【用語説明】

- 注1. 複素環骨格：窒素や酸素、硫黄などのヘテロ原子を環内に持つ環状骨格。
- 注2. インドール:ピロールとベンゼン環が縮合した二つの環からなる化合物。アミノ酸や医薬品、および天然有機化合物の部分骨格に数多く見られる。
- 注3. デュオカルマイシン SA：1990年に協和発酵工業(株)により京都、頂法寺六角堂の土壌サンプルより採取された放線菌から単離・構造決定された天然有機化合物。DNAのアルキル化に基づく極めて強力な抗腫瘍活性を示す。
- 注4. 抗体薬物複合体：抗体と、低分子抗がん剤が鎖状構造で結合された薬剤。抗体の優れた抗原特異性と、低分子化合物の強力な活性を併せ持つ。

【論文情報】

タイトル：Synthesis of 2-Phosphorus-Substituted Indoles via Ring Expansion of Benzocyclobutenone Oxime Sulfonates

著者：Yusuke Kanno, Yumi Yamashita, Akira Sugiyama, Tatsuhiko Kodama, Juri Sakata, Hidetoshi Tokuyama*

*責任著者：東北大学大学院薬学研究科 教授 徳山英利

掲載誌：Organic Letters

DOI：doi.org/10.1021/acs.orglett.5c01778

URL：https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.5c01778

【問い合わせ先】

（研究に関すること）

東北大学大学院薬学研究科

教授 徳山 英利

TEL: 022-795-6887

Email: hidetoshi.tokuyama.d4@tohoku.ac.jp

（報道に関すること）

東北大学大学院薬学研究科 総務係

TEL: 022-795-6801

Email: ph-som@grp.tohoku.ac.jp