

2026年4月1日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

抗マラリア性をもつ新規天然物 ストラセリオリド A の効率的な合成に成功

【発表のポイント】

- ストラセリオリドは抗マラリア活性を有する新規マクロリド天然物であり、合成的にチャレンジングな 18 員環構造を有しています。
- 今回、ニッケル触媒を用いたカップリング反応を駆使してストラセリオリド A の効率的な化学合成に成功しました。
- 本研究は、ストラセリオリド類縁体の合成や構造活性相関研究につながる重要な成果であり、新規医薬品の開発への貢献が期待できます。

【概要】

マラリアは、1年間で約2億5千万人が感染し、年間の死亡者数は約62万人と推定されている深刻な感染症です。現在のマラリア治療法として、多剤を組み合わせる方法が最も一般的です。しかし、マラリア治療薬に対する薬剤耐性の発生が近年深刻な問題となりつつあります。したがって、新しい作用機序を有する有効な低分子薬の開発が強く求められています。この様な背景の中、最近新規マクロリド^(注1)であるストラセリオリド A-D が発見されました。これら天然物は、強力な抗マラリア活性を有しており、次世代の抗マラリア薬開発の出発点となるリード化合物^(注2)として期待が持たれています。

東北大学大学院生命科学研究科の梅原厚志助教、佐々木誠教授は、ニッケル触媒を用いたカップリング反応を駆使した収束的^(注3)な合成戦略によりストラセリオリド A の全合成^(注4)に成功しました。既存の合成法よりも約4倍となる高い効率性（総収率4.3%）で全合成を実現しています。本研究は、ストラセリオリド類縁体の合成や構造活性相関研究につながる重要な成果であり、新規医薬品の開発への貢献が期待できます。

本成果はアメリカ化学会誌 The Journal of Organic Chemistry に3月26日付で掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

マラリアはアフリカ、アジア、オセアニアおよび中南米の熱帯・亜熱帯地域で流行しており、1年間で約2億5千万人が感染し、年間の死亡者数は約62万人と推定されている深刻な感染症です。現在のマラリア治療法として、アルテミシニン系薬剤をベースとした多剤を組み合わせる方法が最も一般的です。しかし、マラリア治療薬に対する薬剤耐性の発生が近年深刻な問題となりつつあります。したがって、新しい作用機序を有する有効な低分子薬の開発が強く求められています。この様な背景の中、最近、ニュージーランドの植物から採取した真菌菌株の抽出物から、新規マクロリド^(注1)であるストラセリオリドA-Dが発見されました(図1)。これら4つのマクロリドはいずれも、薬剤感受性(3D7)および薬剤耐性(Dd2)のマラリア原虫株に対して、成長を強力に阻害する有望な生物活性を示しました。そのため、ストラセリオリドは次世代の抗マラリア薬開発の出発点となるリード化合物^(注2)として期待が持たれています。化学構造として、高度に官能基化された特異な18員環構造を有しています。これまでに計4つの合成報告例がありますが、その総収率は最高でも1.1%でした。

今回の取り組み

今回、東北大学大学院生命科学研究科の梅原厚志助教、佐々木誠教授の研究グループは、新たな2つの合成アプローチによりストラセリオリドAの収束的^(注3)な全合成^(注4)に成功しました。1つ目の合成アプローチでは、ニッケル触媒によるクロスカップリング^(注5)と分子間エステル化と続く18員環を形成する分子内ニッケルカップリングを鍵反応として用いています(図2)。中でも、18員環などの大員環形成^(注6)はエントロピー的に不利であり、合成的な難易度は一般的に高くなります。今回我々は、独自に開発したニッケル/ジルコニウム/クロムを用いる分子内カップリングを用いることで18員環形成を実現しています(参考文献1)。このアプローチにより、市販の原料から26工程、総収率1.7%でストラセリオリドAを合成しました。一方2つ目の合成アプローチでは、分子間ニッケルクロスカップリングと続くマクロラクトン化を用いていません(図3)。このアプローチでは、総収率4.3%でストラセリオリドAの合成に成功しています。これは、既存の4つの合成法と比べると4~8倍ほど高い収率です。

今後の展開

本研究により、ストラセリオリド類縁体の効率的な合成が可能となりました。実際に、ストラセリオリドBはストラセリオリドAの還元によって合成できることが他の研究グループによって報告されています。本研究は、ストラセリオ

リド類縁体の合成や構造活性相関研究を加速化させる重要な成果であり、新規医薬品の開発への貢献が期待できます。また、我々が開発したニッケル/ジルコニウム/クロムを用いる分子内カップリングという大員環の新たな合成戦略は、構造的に複雑な様々な大員環を有する天然物の化学合成に柔軟に応用可能であると考えられます。今後、多くの合成化学者がこの方法論に着目し、様々な複雑天然有機化合物の合成に応用されると期待できます。

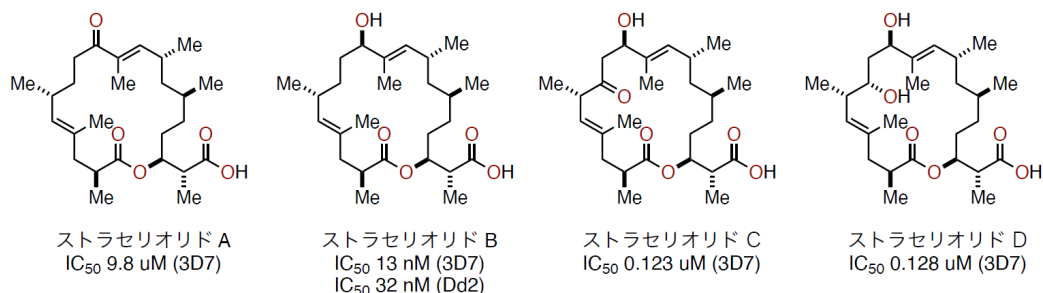


図 1. ストラセリオリドの化学構造

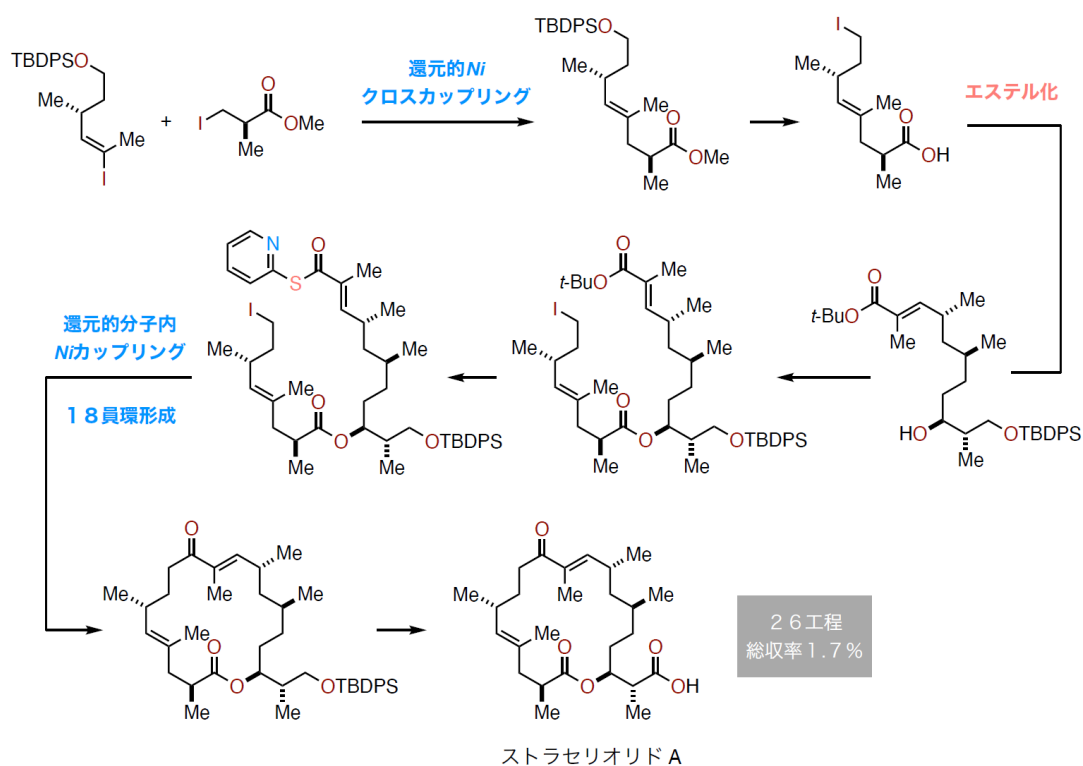


図 2. 1つ目の合成アプローチ

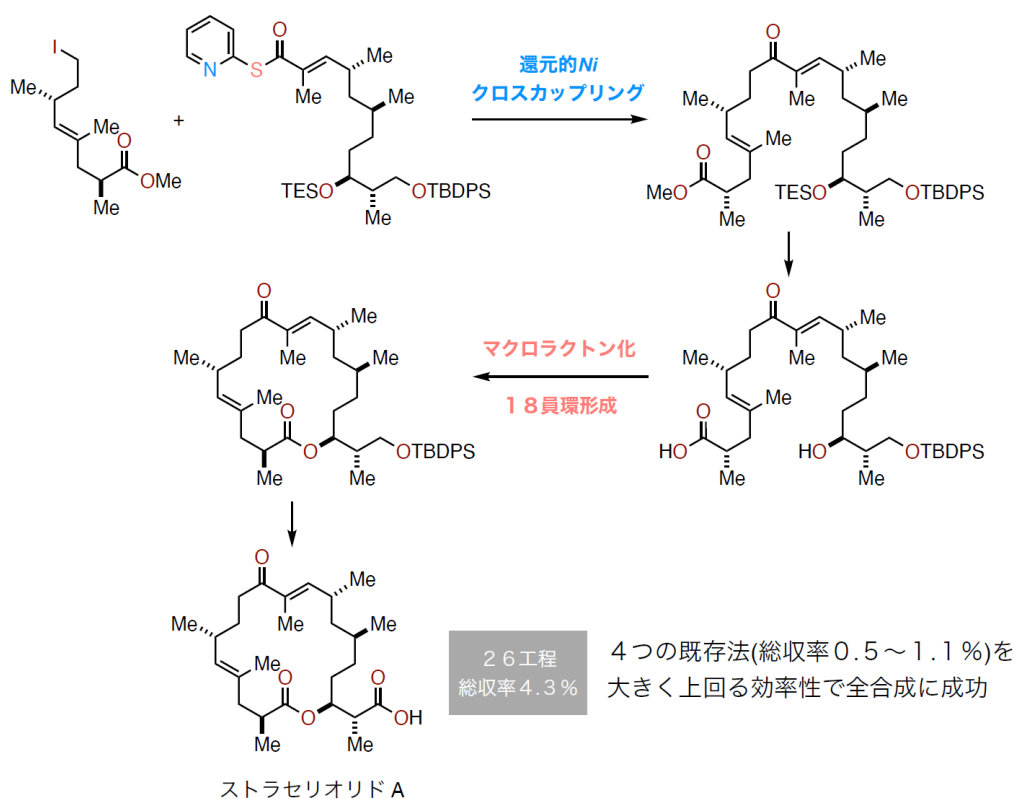


図 3. 2 つ目の合成アプローチ

【謝辞】

本研究は文部科学省科学研究費 若手研究(JP23K14314) の支援のもとで行われました。掲載論文は『東北大学 2025 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。

【参考文献】

1. 東北大学大学院生命科学研究科 2024 年 9 月 11 日
 『(-)-ゼアラレノンと(-)-ゼアララノンの効率的全合成 ~大員環の新たな合成戦略~』
<https://www.lifesci.tohoku.ac.jp/date/detail---id-52183.html>

Atsushi Umehara,* Ko-Hei Kawakita, Makoto Sasaki (2024)
 Total Synthesis of (-)-Zearalenone and (-)-Zearalanone: A Macrocyclization
 Strategy by Ni/Zr/Cr-Mediated Reductive Ketone Coupling.
 The Journal of Organic Chemistry, 2024, 89, 13800–13805.
 DOI: 10.1021/acs.joc.4c01793

【用語説明】

- 注1. マクロリド：マクロリドは、大きな環状構造を有することが特徴であり、主に細菌感染症の治療等に用いられる有用な有機化合物群である。代表的な薬剤として、エリスロマイシンやクラリスロマイシンなどがある。
- 注2. リード化合物：医薬品開発の出発点となる新薬候補化合物のこと。天然物は、構造および生物活性の多様性が高く、有用なリード化合物となる。
- 注3. 収束的：合成経路を設計する方法には、1つの出発原料から直線的に経路をたどって目的物を得る「直線型合成」(linear synthesis；リニア合成)と、複数の出発原料から複数の中間体をそれぞれ合成し、適当な段階でこれら中間体を結合させて目的物を得る「収束型合成」(convergent synthesis；コンバージェント合成または並列型合成)がある。複雑な構造を持つ巨大分子を合成する場合には、総収率などの点で収束型合成が圧倒的に有利である。
- 注4. 全合成：天然物を適切にデザインした合成経路を経て人工化学合成すること。多段階の精密有機合成反応を駆使して達成される。
- 注5. カップリング：今回の発表におけるカップリングとは、炭素-炭素結合形成を伴いながらそれぞれ異なる有機分子同士を繋げることを指す。パラジウムや鉄やニッケルなどの遷移金属触媒が用いられる。
- 注6. 大員環形成：タクロリムス（免疫抑制剤）やバンコマイシン（抗菌薬）など重要なものをはじめ、その構造内に大員環（一般的には12員環以上の環）を有する天然物や医薬品は数多く存在する。最近は新規の創薬モダリティとして環状ペプチドや環状中分子に注目が集まっている。それらの化学合成のためには、信頼性の高い効率的な大員環形成法が求められる。しかし、大員環形成はそもそもエントロピー的に不利であり、環化の効率性が基質のコンフォメーションに大きく依存する。そのため、大員環状有機化合物の合成は一般的に難易度が高く、極めて緻密な合成設計が求められる。

【論文情報】

タイトル：Total Synthesis of Antimalarial Macrolide Strasseriolide A by Ni/Zr-Mediated Reductive Ketone Coupling

著者：梅原厚志*、川北皓平、佐々木誠

*責任著者：東北大学大学院生命科学研究科 助教 梅原厚志

掲載誌：The Journal of Organic Chemistry

DOI：10.1021/acs.joc.6c00278

URL：https://doi.org/10.1021/acs.joc.6c00278

【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

助教 梅原厚志

TEL: 022-217-6214

Email: atsushi.umehara.e3@tohoku.ac.jp

<http://sasaki-umehara-lab.moon.bindcloud.jp/>

(報道に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科広報室

高橋さやか

TEL: 022-217-6193

Email: lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp