

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：12102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2012～2013

課題番号：24810001

研究課題名(和文)新規抗HIV薬創製に向けたインゲノール類の構造活性相関研究

研究課題名(英文)Structure Activity Relationships Study of Ingenols for Novel Anti-HIV Drugs

研究代表者

大好 孝幸(OHYOSHI, TAKAYUKI)

筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・助教

研究者番号：90639303

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円、(間接経費) 690,000円

研究成果の概要(和文)：13- オキシインゲノールは1974年にトウダイグサ科の植物であるカンスイから単離されたジテルペンであり抗HIV活性、PKC(protein Kinase C)活性を示す。今回、13- オキシインゲノールの様々な人工類縁体を合成し、PKC活性化作用を測定しC-3位を官能基化することで強いPKC活性が発現することを明らかにした。また、13- オキシインゲノールの全合成の知見を基にインゲノールの合成研究を行いインゲノールの歪んだinside-outside炭素骨格を含む全炭素骨格の構築を達成した。

研究成果の概要(英文)：13-Oxyingenol is a diterpenoid isolated from the plants of Euphorbia sp. 13-Oxyingenol and its derivatives have strong anti HIV activity and PKC activation. I synthesized many 13-oxyingenol derivatives and measured PKC activation. Also, I have achieved the synthesis of the tetracyclic skeleton of ingenol based on total synthesis of 13-oxyingenol.

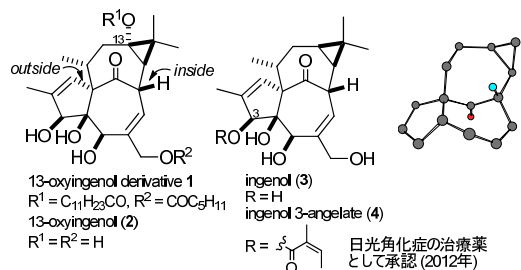
研究分野：天然物化学

科研費の分科・細目：生物分子科学

キーワード：13- オキシインゲノール インゲノール 構造活性相関研究 HIV活性 PKC活性 天然物化学

### 1. 研究開始当初の背景

エイズ患者が増加の一途をたどる現代社会において、その治療技術の発展は科学者のみならず全ての人々の願いである。人体の免疫系を破壊する HIV に感染すると、他の病気の病原体に対する抵抗力が低下し、健康な状態では病気の原因にならないようなカビやウイルス、原虫などの病原体に勝てなくなり、日和見感染を起こしてしまう。HIV は若年層の感染率が非常に高く、母子感染などを通じて子供が感染の危険にさらされやすく深刻な社会問題となっている(HIV 感染者数: 国内 1 万人以上、海外 6000 万人以上)。現在の HIV 治療は数種類の薬剤を服用し HIV の増殖を抑える方法であり、HIV を体内から完全に消すことはできない。したがって、より強力、もしくは異なる作用機序を持つ抗 HIV 薬の創製が急務である。このような背景から、非常に強い抗 HIV 活性が報告されている 13 オキシインゲノールに着目した。13 オキシインゲノールは 1974 年にトウダイグサ科の植物であるカンスイより単離されたジテルペンであり、その誘導体は非常に強い抗 HIV 活性を示す。また、インゲノールアングラートは 2012 年に日光角化症の治療薬として承認されるなど興味深い化合物群である。しかし、13 オキシインゲノールは 2012 年に我々によって初の全合成が達成されたばかりで生物活性に関する詳細な構造活性相関研究は行われていなかった。



### 2. 研究の目的

上記のように、13 オキシインゲノール類は HIV 治療薬の可能性を秘めていることから、この化合物をシーズとして、新しいタイプの抗 HIV 薬のリード化合物の創製を行うことにした。そのため下記 2 つの目的を持ち研究を開始した。(1)13 オキシインゲノールを用いた構造活性相関研究を行い複雑な天然有機化合物を薬のリードとする生命科学分野への貢献を目指す(2)複雑な骨格を有する類縁体インゲノールの効率的合成経路の確立し、有機合成化学分野への貢献を目指す。

### 3. 研究の方法

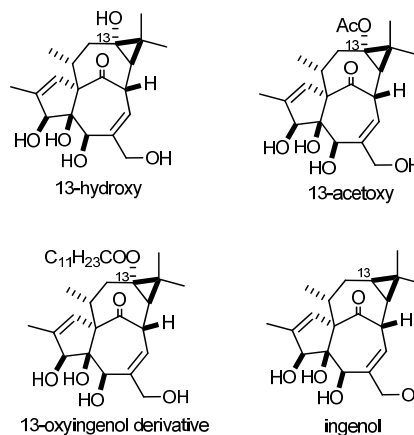
申請者が所属する研究室では、インゲノール類の歪んだ inside-outside 炭素骨格を開環オレフィンメタセシス反応を用いて直接的に構築する手法を開発した。その手法を用いて 2012 年に初の 13 オキシインゲノールの全合成を達成した。この合成法および合成中間体を利用することにした。(1)13 オキシ

ンゲノール全合成中間体を用いて天然からは誘導できない人工類縁体を多数合成し生物活性を評価する。インゲノール類は主に PKC 活性が知られているため 13 オキシインゲノール及びインゲノールを評価し 13 位酸素官能基の影響をまず調べる。(2)生物活性天然物の構造活性相関研究及び活性評価を行う際、量的供給が必要不可欠である。13 オキシインゲノールの全合成経路を基盤としてインゲノールの効率的合成経路を確立することにした。

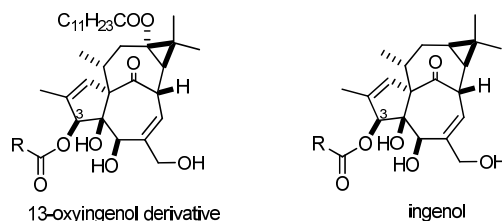
### 4. 研究成果

#### (1)13 オキシインゲノール及びインゲノールを用いた構造活性相関研究

まず、興味を持たれることとして 13 位酸素官能基の生物活性に対する影響を調べた。全合成中間体を用いて 13 位ヒドロキシ体、13 位アセトキシ体を合成し天然物である 13 オキシインゲノール誘導体、インゲノールとともに PKC 活性を評価した。しかし、いずれの化合物においても PKC 活性を示さなかった。



一方、インゲノール類は 3 位水酸基をアシル化すると強い PKC 活性が発現することが知られている。しかしながら 13 オキシインゲノールに関しては知見がなかった。そこで 13 オキシインゲノールの 3 位をアシル化した人工類縁体を合成し生物活性を評価した。その結果、3 位をアシル化した種々の類縁体はいずれも強い PKC 活性を示した。この際、インゲノールに関しても同様の類縁体を合成し生物活性を評価した。

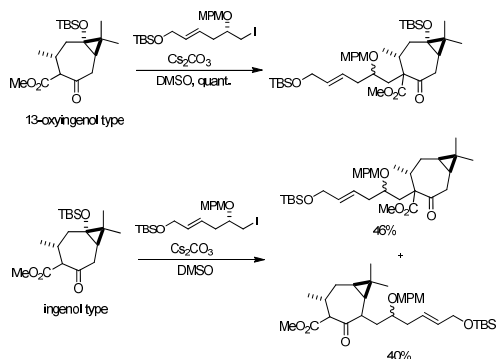


13 オキシインゲノール類縁体およびインゲノール類縁体ともに同等の PKC 活性を示したことから PKC 活性に関して 13 位酸素官能基の影響はほぼないと言える。天然物から 13 位アシル基を変換した類縁体を合成するこ

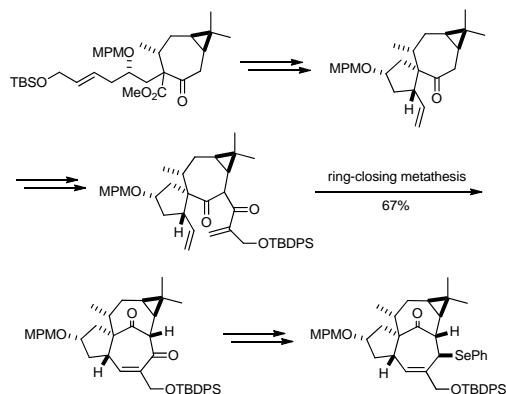
とはこれまでできなかったため、今回得られた結果は初の知見であり非常に有用であると考えている。PKC 活性に関してある程度の知見を得られたので今後 HIV 活性に関して評価を行う予定である。

## (2) イングノールの効率的合成経路の開発

さらなる構造活性相関研究のためのインゲノール類の効率的合成経路の確立を目指しインゲノールの合成研究を行った。13-オキシインゲノールの全合成経路を基盤にインゲノールの全合成研究に取り組んだが 13 位酸素官能基の影響のためか C-8 位アルキル化の収率が中程度となり、望みの環化前駆体の合成の総収率が低かった。pKa が低い活性メチレン部位が反応せずケトン 位が反応したことは非常に興味深い。13-オキシインゲノールタイプでは定量的に反応が進行していることからそのコンフォメーションが反応の制御に大きく関与していると考えられる。今後反応条件の様々な検討が必要である。



一方、得られた環化前駆体を用いて鍵反応である閉環オレフィンメタセシスを行ったところ、良好な収率でインゲノール類の核となる inside-outside 炭素骨格の構築を達成し、インゲノールの全炭素骨格の構築を達成した。



13-オキシインゲノールとインゲノールの合成研究を通じ、たった一つの官能基の違いにより反応性が大きく異なる部分があることは合成化学の視点から考え興味深い知見である。

5. 主な発表論文等  
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

### 大好孝幸

13-オキシインゲノール類の全合成、第 54 回天然有機化合物討論会、2012 年 9 月 18 日～20 日、東京農業大学

### 大好孝幸

13-オキシインゲノール類の全合成、第 56 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、2012 年 10 月 27 日～29 日、鹿児島大学

### 大好孝幸

13-オキシインゲノール類の全合成、第 2 回若手研究者ワークショップ、2012 年 10 月 30 日、大阪大学

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

<http://nagase.wpi-iiis.tsukuba.ac.jp/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

大好 孝幸 (OHYOSHI TAKAYUKI)

筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構

助教

研究者番号：90639303