

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		天然物の効率的合成を基軸としたがん-間質相互作用に関するケミカルバイオロジー研究			
研究テーマ (欧文) AZ		Chemical biology of tumor-stroma interaction based on the efficient synthesis of natural products			
研究氏 代表 者	カタカナ CC	姓)ワタナベ	名)タクミ	研究期間 B	2014 ~ 2015 年
	漢字 CB	渡辺	匠	報告年度 YR	2015 年
	ローマ字 CZ	Watanabe	Takumi	研究機関名	公益財団法人 微生物化学研究会 微生物化学研究所
研究代表者 CD 所属機関・職名		公益財団法人 微生物化学研究会 微生物化学研究所 有機合成研究部・部長			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>がんの増殖はその組織を取り巻く間質に存在する正常細胞(間質細胞)由来のシグナルに制御されており、ここに作用する化合物は原理的に耐性の発現し難い新しいタイプの抗がん剤のリード候補となる。天然物ロイシノスタチン A は当該活性を有する。</p> <p>本研究においてまずはロイシノスタチン A を構成する異常アミノ酸の触媒的不斉合成法を開発し、全合成の完成を目指した。AHMOD と略称される側鎖上のメチル基置換部位の立体制御には二核ニッケル-キラルシッフ塩基錯体を用いた 3-メチルグルタル酸無水物の触媒的不斉メタノリシス (93% ee), 同側鎖水酸基には 1 価銅-Ph-BPE 錯体によるチオアミドアルドール反応 (dr = >20:1), 主鎖には Al-BINOL 型錯体を触媒としたジアステレオ選択的 Strecker 反応 (dr = 5.3:1), ヒドロキシロイシンの水酸基には LLB* による不斉 Henry 反応 (dr = 12:1, 97% ee) を適用し、それぞれ高い選択性にて立体制御に成功している。その後別途合成した他残基と共に固相合成法によるペプチド縮合を行った。固相法を用いた全合成には 2 残基の縮合・脱保護・切り出し・C 末端アミド化の 5 工程を残すのみとなり、新規生物機能開拓に必要な技術基盤の大枠が完成した。また固相合成の途上、C 末端からアミノ酸単位を 1 残基伸長する毎にサンプルを取り分け、N 末端のアセチル化と切り出しを行い生物活性の測定に供した。</p> <p>上述の短縮されたペプチド鎖からなるロイシノスタチン A 誘導体に関し、前立腺がん由来の DU-145 細胞に対する増殖抑制効果を間質細胞 PrSC の共存下もしくは非共存下で測定した。その結果、全ての化合物はいずれの条件においても増殖抑制を示さなかった。このことから、ロイシノスタチン A のがん-間質相互作用に対する干渉は AHMOD 側鎖から N 末端側の構造を必要とすることが強く示唆される。</p>					
キーワード FA	がん-間質相互作用	触媒的不斉合成	創薬化学	ケミカルバイオロジー	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

Proliferation of tumor cells are in part regulated by the signals emitted from the surrounding normal cells (stromal cells), which renders the compounds with ability to intervene the communication between tumor- and stromal cells the promising candidates for anti-cancer leads. A peptidyl natural product, leucinostatn A, belongs to the compound of this class.

In this study, we tried to establish the catalytic asymmetric synthesis of the unnatural amino acid components of leucinostatin A, AHMDO and hydroxyleucin namely. The stereochemistry of the key elements was controlled as follows: catalytic asymmetric alcoholysis of 3-methylglutaric anhydride was used for Me-substituted carbon in the side chain part of AHMDO (93% ee), catalytic asymmetric thioamide aldol reaction condition was utilized for HO-substituted carbon in the side chain part of AHMDO (dr = >20:1), diastereoselective Strecker reaction was employed for main chain of AHMDO (dr = 5.3:1), and catalytic asymmetric Henty reaction was effective for the synthesis of hydroxyleucin derivative (dr = 12:1, 97% ee). All the stereoselective transformations have been developed in this laboratory. Then, the peptidyl backbone could be formed by the solid phase synthesis. During the process, truncated analogs were taken and were submitted to biological test.

For all the analogs, growth inhibitory activity against DU-145 cells from prostate cancer in the presence or absence of the corresponding stromal cells, PrSC. So far, no derivatives was found to exhibit growth inhibitory activity under either of conditions.