助成番号　210230	５－２

研 究 成 果 報 告 書

研究テーマ（和文）	環状ペプチド天然物が示す可逆的阻害機構の解明を指向した 高活性分子プローブの創製		
研究テーマ（英文）	Development of a biologically active probe for clarification of a mechanism of reversible inhibition		
研究期間	2021年 ～ 2024年	研究機関名　筑波大学	
研究代表者	氏名（漢字）	吉田　将人	
	氏名（カタカナ）	ヨシダ　マサヒト	
	氏名（英文）	YOSHIDA, Masahito	
	所属機関・職名	筑波大学　数理物質系　化学域・准教授	
共同研究者 ＊２名をこえる場合は、【別紙追加用紙】(P3)に３人目以降を追記してください。	氏名（漢字）	中川　大	
	氏名（カタカナ）	ナカガワ　ヒロシ	
	氏名（英文）	NAKAGAWA, Hiroshi	
	所属機関・職名	中部大学　応用生物学部・准教授	
	氏名（漢字）		
	氏名（カタカナ）		
	氏名（英文）		
	所属機関・職名		

概要 （600 字～800 字程度にまとめてください。）

本研究では、近年新たな創薬研究のシーズとして注目されている環状ペプチド天然物を題材として、活性発現機構の解明を指向した高活性分子プローブの創製を目指して、全合成を基盤とした生物有機化学研究を展開した。実際には、糸状菌由来のデストラキシン類、およびその類縁天然物を対象として、全合成と構造活性相関研究を実施した。デストラキシン類については、ヒドロキシカルボン酸側鎖にエポキシドを有するデストラキシン E を標的として、誘導体合成を基盤とした構造活性相関研究を行った。エポキシドが活性発現にどのように関与するかを明らかにするため、エポキシドの代わりにヒドロキシカルボン酸側鎖上へ様々な官能基を導入した誘導体を合成・活性評価を実施した。その結果、細胞内でエポキシドを生成する誘導体が、デストラキシンＥと同等の生物活性を示し、一方でエポキシドが加水分解したジオールは全く生物活性を示さず、強力な生物活性の発現にはエポキシドが必須であることを明らかにした。また、類縁天然物のトリコミド D について、構造活性相関研究を指向した全合成を検討した。マクロラクトン化とヒドロキシカルボン酸側鎖のクロロヒドリン化により全合成を達成したが、天然物のデータとは一致しなかった。構造解析の結果、クロロヒドリン構造の立体化学に誤りがある可能性がわかったため、その推定構造を合成した結果、天然物のデータと一致したことから、全合成によりクロロヒドリン構造の立体化学を訂正した。また、得られた 2 つの化合物についてがん細胞に対する細胞毒性を評価した結果、訂正構造の化合物が１０倍以上強い生物活性を示したことから、クロロヒドリン構造の立体化学が活性発現に強く関与することを明らかにした。以上の結果から、高活性分子プローブの合成に必要な構造情報を取得し、その知見をもとにプローブ合成の足がかりとなる高度官能基化誘導体の合成を達成した。

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	論文課題	Structure Revision of Trichomide D by Total Synthesis				
	著者名	Masahito Yoshida*, Tomoya Matsushita, Shinji Matsushita, Hiroko Isoda, Hideo Kigoshi	雑誌名	Journal of Natural Products		
	ページ	1850 ～ 1860	発行年	2 0 2 2	巻号	85
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	

英文抄録（100 語～200 語程度にまとめてください。）

We attempted a total synthesis and structure–activity relationship study of naturally occurring cyclic peptides toward the preparation of a biologically active molecular probe for clarification of the mechanism of action. As a target for this research, we focused on destruxins and related natural products. Initially, the structure–activity relationship study of destruxin E possessing an epoxide was investigated to elucidate the role of epoxide in biological activity. Based on the synthesis and biological evaluation of destruxin derivatives possessing various functional groups in the side chain of the hydroxycarboxylic acid moiety, we revealed that the derivative forming an epoxide in cells exhibits the same biological activity as destruxin E, resulting in the requirement of the epoxide for inducing a potent activity. In addition, total synthesis and structure revision of the related natural product trichomide D possessing a chlorohydrin moiety was achieved. Biological evaluation of trichomide D and its diastereomer revealed that the absolute configuration of a cholorohydrin moiety is crucial for inducing a potent biological activity.