

|      |                   |
|------|-------------------|
| 研究区分 | 教員特別研究推進 独創・先進的研究 |
|------|-------------------|

|       |                                 |       |               |    |       |
|-------|---------------------------------|-------|---------------|----|-------|
| 研究テーマ | 医薬品のリード化合物として期待されるパルメロライドAの合成研究 |       |               |    |       |
| 研究組織  | 代 表 者                           | 所属・職名 | 静岡県立大学薬学部・准教授 | 氏名 | 稲井 誠  |
|       | 研究分担者                           | 所属・職名 | 静岡県立大学薬学部・教授  | 氏名 | 濱島 義隆 |
|       |                                 | 所属・職名 |               | 氏名 |       |
|       |                                 | 所属・職名 |               | 氏名 |       |
|       | 発 表 者                           | 所属・職名 | 静岡県立大学薬学部・准教授 | 氏名 | 稲井 誠  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 講演題目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| パルメロライドAの合成研究                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p><b>研究の目的、成果及び今後の展望</b></p> <p>プロトンポンプは、ATP を利用して生体内の水素イオンを能動輸送し、生体膜の内外に膜電位やプロトン勾配を作り出す酵素の総称である。中でも V-ATPase は、骨粗鬆症やがんなどの疾患に深く関わる酵素として注目されていることから、同酵素の三次元構造の解明は、特異的阻害剤の開発を推進し骨粗鬆症治療薬や抗がん剤の革新的創薬研究につながる可能性を秘めている。</p> <p>強力な V-ATPase 阻害活性を有する化合物として海洋性マクロライドであるパルメロライド A (<b>1</b>、IC<sub>50</sub>: 2.0 nM) が知られており、革新的な骨粗鬆症治療薬や抗ガン剤のリード化合物として期待されている。<b>1</b> の基原生物は採集困難な深海ホヤであるため天然からの供給は非現実的であり、化学合成での供給が強く望まれている。本研究課題では骨粗鬆症やガンの新規治療薬創出への貢献を目指し、<b>1</b> の効率的な合成法の確立を目指した。</p> <p>まず、分子量が同程度の 3 つのフラグメント (<b>2, 3, 4</b>) をそれぞれ合成した。続いて、フラグメント A (<b>1</b>) と B (<b>2</b>) を右田-小杉-Stille カップリングにて連結した後、得られた生成物とフラグメント C (<b>3</b>) を山口法にてエステル化し数段階の変換を経て環化前駆体 <b>5</b> を得た。鍵となる <b>5</b> からマクロライド骨格の構築は、野崎-檜山-高井-岸反応 [CrCl<sub>2</sub> (0.1% NiCl<sub>2</sub>) in DMSO] を用いることで、高希釈条件を回避し所望の <b>6</b> を得ることができた。現在、本反応の触媒化を検討するとともに得られた <b>6</b> からカルバモイル基の導入とアシルエナミドの構築を経て、パルメロライド A (<b>1</b>) の合成を検討中である。さらに、合成した <b>1</b> 及びその誘導体は、V-ATPase 阻害活性に関する様々な生物活性試験に提供し構造活性相関研究へと展開する予定である。</p> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |