



TOHOKU
UNIVERSITY

平成27年8月6日

報道機関 各位

東北大学大学院薬学研究科

医薬品シーズ創出への新たなアプローチ
—カビが作り出す二次代謝物の生合成中間体から導かれる多様な分子—

【概要】

東北大学大学院薬学研究科は、同大大学院農学研究科、同大大学院医学系研究科、岩手医科大学と共同で、カビが作り出すポリケタイド化合物^{注1}の生合成中間体を利用して、医薬品を開発するうえで鍵となるシーズを創出するための新たなアプローチを提示しました。この方法では、生合成中間体の潜在的な反応性の高さを利用した半合成プロセスを開発することで、多様な化学構造を有する数多くの非天然型新規ポリケタイド化合物を簡単に合成可能となりました。今回合成した化合物から、これまで治療薬がなかったアデノウイルスに対して抗ウイルス効果を発揮する化合物を見出しました。

この成果は、平成27年8月3日午後4時（ロンドン時間、日本時間8月4日深夜12時）に、Nature Chemistry 誌電子版に掲載されました。

問い合わせ先

東北大学大学院薬学研究科

助教 浅井禎吾

教授 大島吉輝

電話：022-795-6823, 6824

E-mail：tasai@m.tohoku.ac.jp

oshima@m.tohoku.ac.jp

【詳細】

背景

新しい化学種の発見は、時に科学や産業を大きく発展させる契機となることがあります。生物が作り出す二次代謝物^{注2}である“天然物”は、その化学構造の多様性は言うまでもなく、合成ライブラリーとは異なるケミカルスペース^{注3}を占有しています。2010年に上市された抗がん剤であるエリブリンは、海綿の成分ハリコンドリン B を元にして開発されたように、天然物は新規医薬品開発において再び注目されています。このように、天然物をベースとした新しいケミカルスペースを開拓することが、新しい医薬品を開発においても重要な課題の一つとなっています。

内容

天然物の構造多様性は、生合成の初期段階で生成する中間体が、その後の代謝過程で様々な構造の化合物へと変化することで生み出されます。生物資源のなかで既にプログラムされた経路からこの中間体をいったん切り離して、人為的に異なる代謝を授けることにより、多様な分子に変換できれば、新たなケミカルスペースの開拓に繋がります。

ケタマカビ (*Chaetomium*) は構造的に興味深いポリケタイド化合物を生産します。本研究では、これらの中間体の生合成に関わる遺伝子を麹カビ (*Aspergillus oryzae*) で異種発現させる方法と単離した中間体を化学変換する方法を組み合わせた半合成的なアプローチにより、天然物と類似した骨格を有する分子の多様性を飛躍的に拡大させることに成功しました。また、合成した化合物から、これまで治療薬がなかったアデノウイルスに対して抗ウイルス効果を発揮する化合物を見出しました。本来の代謝過程において様々な構造へと変化する中間体は、人為的に容易に多様化することができ、新しいケミカルスペースの開拓に有用であることを実証したことになります。

意義

私たちの方法は、天然物の生合成中間体を上手に活用し、新規医薬品の開発に貢献するもので、その拡張性を考えれば、最近低迷している低分子医薬品における生物資源およびその成分の利用に弾みをつけるものです。本成果は、学問上のインパクトのみならず、社会的インパクトも極めて大きいといえます。

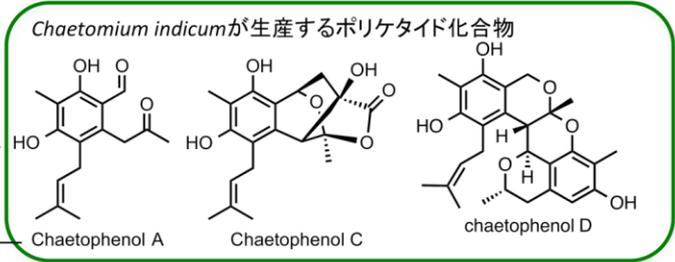
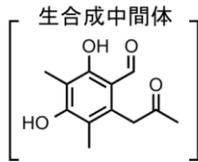
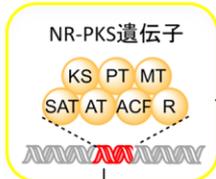
【用語集】

注1 ポリケタイド化合物：マロニル CoA を基本的な伸張単位とする二次代謝物の総称。植物から微生物まで幅広く分布する。非常に多様性に富む化学構造が存在する。エリスロマイシンやロバスタチンなど有用な薬理活性物質が多く属していることから医薬品開発において最も重要な化合物群の一つである。本研究で対象としたものは、カビに特有の非還元型ポリケタイド (NR-PKS) であり、芳香族化合物の生合成に関わっているものが多い。

注2 二次代謝物：生物が作り出す有機化合物であり、薬学の分野では天然物と同義語としてしばしば使われる。生育には必須ではないが、生存競争や環境への適応など、様々な役割を担っていることが示唆されている。二次代謝物の化学構造は非常に多様性に富み、様々な薬理活性を示すことから、創薬において非常に重要な役割を果たしている。

注3 ケミカルスペース：化合物の構造の特性を n 個パラメーターで表した時に形成される n 次元の空間。化合物ごとにプロットしたときに空間的な広がり大きいほど構造多様性に富んでいることを示す。合成化合物と天然物では異なる空間を占有する。一般的に天然物の方が広い空間を占有する。新規性の高い医薬品を開発する時の初期スクリーニングでは、評価する化合物ライブラリーが天然物の様に広いケミカルスペースを占有していることが望まれる。このため、最近、天然物の様に sp^3 炭素が多く、空間的に広がりを有する化合物ライブラリーの構築が望まれている。

天然型の二次代謝経路

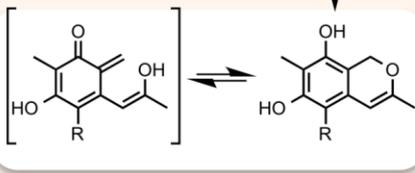
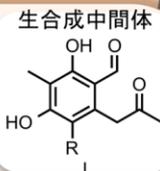


本研究：生合成中間体を利用する半合成的アプローチによる分子多様性の創出

異種発現

麹菌

異種生合成



形質転換麹菌の培養



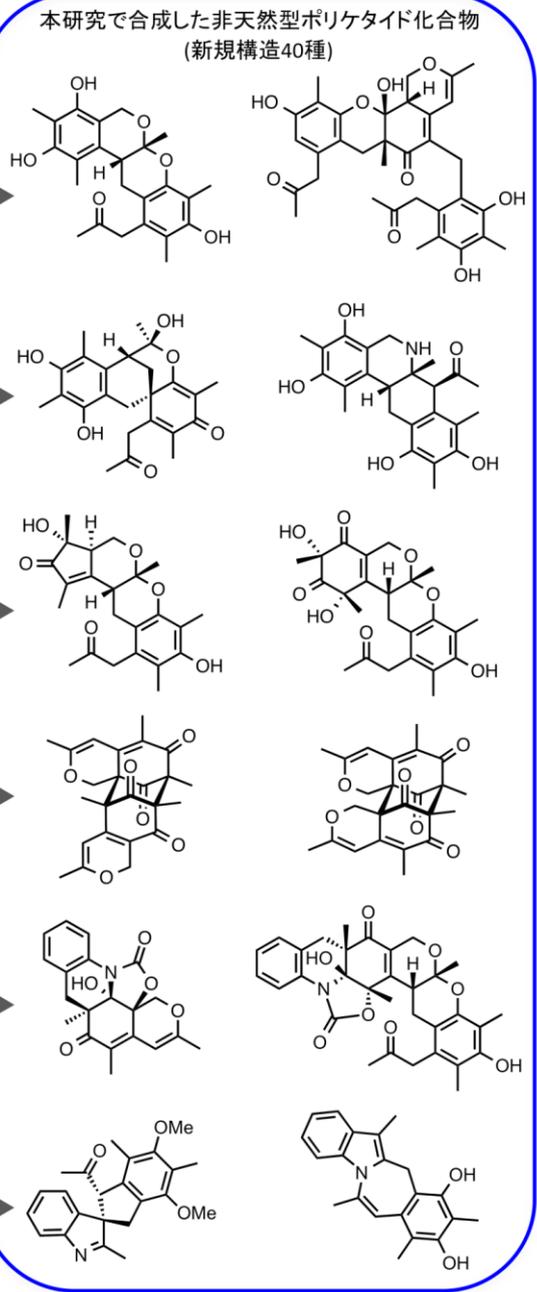
Lewis酸条件

塩基性条件

酸化条件

カップリング

カップリング



医薬品シーズ探索

参考図