

氏名 (生年月日) おおた かいと
大田 海斗 (1995年9月29日)

学位の種類 博士 (薬学)

学位記番号 博薬 第230号

学位授与の日付 2024年3月16日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 抗腫瘍活性物質の創製を指向したエチレングリコール単位含有アルキル鎖を有するアセトゲニンチオフェン誘導体の合成研究

論文審査委員 (主査) 教授 南部 寿 則

(副査) 教授 大石 真 也

(副査) 教授 古田 巧

論文内容の要旨

序章 (はじめに)

がんは 1981 年以降現在に至るまで、我が国における死因の第一位を占める疾患である。これまでに多様な作用機序をもつ抗がん剤が開発されてきたが、耐性株の存在などにより新規作用機序を有する抗がん剤の創製が望まれている。近年、がん細胞におけるミトコンドリア機能が着目され、ミトコンドリア機能の阻害が新たながん治療戦略になり得ると提唱されている。このような背景のもと、著者の所属する研究グループはミトコンドリア電子伝達系複合体 I を阻害することにより抗腫瘍活性を示すバンレイシ科アセトゲニン類を基盤とした抗腫瘍活性物質の創製を指向した研究を展開してきた。その中で、天然 mono-テトラヒドロフラン (THF) 環アセトゲニン類の一種である solamin の γ -ラクトン環部分をチオフェンカルボキサミドに置換した誘導体 JCI-20679 (**1**) が、有望な抗腫瘍活性を示すことを明らかにしている。本研究では、**1** の THF 環部分を簡略化した誘導体の合成とその生物活性評価を行った。

第一章 アセトゲニンチオフェン誘導体の THF 環部分をトリエチレングリコール構造に置換した誘導体に関する構造活性相関研究

先行研究として **1** の膠芽腫幹細胞に対する生物活性が評価されており、マウスを用いる *in vivo* 試験において急性毒性がなく有望な抗腫瘍活性を示すこと、膠芽腫化学療法標準治療薬であるテモゾロミドの効果を相乗的に増強することが報告されている。しかし、誘導体 **1** はその合成に総 23 工程を要し、中でも 2 つの隣接する第二級ヒドロキシ基を含む THF 環部分の構築には 16 工程を要するという合成上の問題を抱えている。そこで、活性を維持しつ

つ合成容易な誘導体の創出を目的に **1** の THF 環部分をトリエチレングリコール構造に置換した誘導体 **2a-k** を設計し、その合成および生物活性評価を行った (Figure 1)。

トリエチレングリコールモノメチルエーテル ($R^3 = \text{Me}$) を出発原料として、リンカー側鎖を伸長した後、様々な置換基を有するチオフェンカルボン酸と縮合することによりメチルエーテル誘導体 **2a-f** を合成した (Scheme 1)。**2a-f** の

膠芽腫幹細胞に対する増殖抑制活性を評価したところ、**1** よりも減弱するものの活性を示す誘導体 **2a, 2e** を見出した。この結果から、**1** の THF 環部分を簡略化しても活性を発現できることが示唆された。次に末端アルキル鎖 (R^1 鎖) の長さが活性に与える影響について検討した。 R^1 鎖の長さの異なる種々の誘導体を効率的に合成することを指向し、合成の終盤に R^1 鎖を導入する分岐型の経路による合成を計画した。mono-TBS 保護トリエチレングリコール ($R^3 = \text{TBS}$) をリンカー側鎖の伸長、還元、縮合 TBS 基の脱

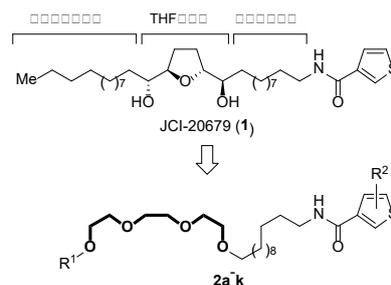
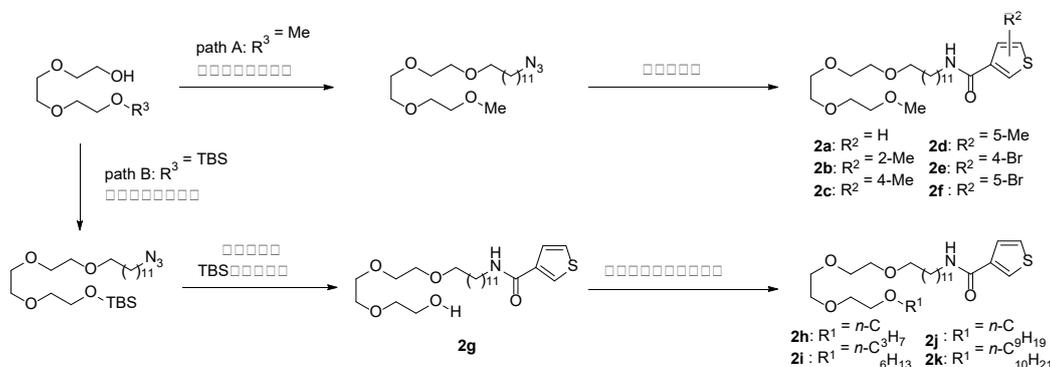


Figure 1. THF 環部分を簡略化した誘導体 **2a-k**



Scheme 1. 誘導体 **2a-f** の合成経路

保護反応に付すことによりアルコール体 **2g** を得た。そのものに 1-ヨードアルカンを作用させ、**2h-k** を最長 7 工程で合成した。**2g-k** の活性を評価したところ、長い R^1 鎖を有する **2j, k** が **1** に匹敵する活性を示したことから、活性増強には一定の長さの R^1 鎖の存在が必要であることが示唆された。強い活性を示す **2k** についてさらなる生物活性を評価したところ、**2k** はテモゾロミドの効果を相乗的に増強することが明らかになった。また、**2k** は **1** と同様に AMPK を活性化したことから、**1** と同じ作用メカニズムにて活性を示すことが示唆された。さらに **2k** の膠芽腫幹細胞移植モデルマウスを用いた評価においても、急性毒性なく腫瘍の増殖を有意に抑制することを見出した。これらの結果から **2k** は、**1** に代わる新規抗がんリード化合物として期待できることが示唆された。加えて、有望な生物活性を示す **2k** の保護基を用いない合成を検討した結果、2 工程短縮することに成功した。

第二章 エチレングリコール単位を側鎖に有するチオフェンカルボキサミド誘導体のエチレングリコール単位、複素環およびその連結部位に関する構造活性相関研究

著者は、第一章にて見出した誘導体 **2k** のさらなる活性増強を指向し、構造活性相関研究を行った。本検討では、**2k** のエチレングリコール単位数、複素環およびその連結部位について着目し、誘導体の合成とその生物活性

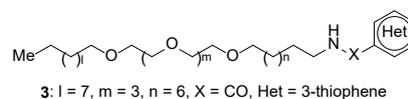


Figure 2. 誘導体 **2k** の構造活性相関研究

評価を行った (Figure 2)。誘導体の合成は **2k** の合成経路を応用することにより達成した。得られた誘導体のヒト肺がん A549 細胞に対する増殖抑制活性の評価を行った。その結果、エチレングリコール単位数、複素環、およびその連結部位はいずれも増殖抑制活性に寄与し、中でもエチレングリコール単位数の増加が活性増強に最も有効であることを明らかにした。本誘導体も AMPK の活性化が観測され、同様の作用メカニズムにて増殖抑制活性を示していることが示唆された。これらの結果から、**3** は前章で見出した **2k** よりも、更に有望なリード化合物であることが示唆された。

総括

本研究において、著者は有望な抗腫瘍活性を有するアセトゲニンチオフェン誘導体 **1** の THF 環部分をエチレングリコール単位に置換した誘導体が抗腫瘍活性を示すことを見出した。これらは、ミトコンドリア機能を阻害することにより活性を示す **1** と同様の作用メカニズムにて活性を発現していることが示唆された。本成果は、ミトコンドリア機能阻害剤によるがん治療戦略の発展に貢献できるものと考えている。

審査の結果の要旨

《緒言》

近年、ミトコンドリア機能の阻害が新たながん治療戦略になり得ると提唱されている。これまでの研究から、バンレイシ科アセトゲニン類はミトコンドリア電子伝達系複合体 I を阻害し、その結果 AMP-activated protein kinase (AMPK) が活性化されることにより抗腫瘍活性を示すことが分かっている。最近、天然物 solamin の γ -ラクトン環部分をチオフェンカルボキサミドに置換した誘導体 JCI-20679 が有望な抗腫瘍活性を示すことを明らかにしている。本研究では、JCI-20679 に含まれるテトラヒドロフラン (THF) 環および隣接したヒドロキシ基を含む部分構造がその合成に多工程を要して誘導体合成を複雑化させていることから、その部分構造をエチレングリコール構造へと簡略化することを計画し、その誘導体合成および生物活性評価を行った。

《審査結果の要旨》

1. JCI-20679 の部分構造をトリエチレングリコールへと簡略化した誘導体の合成と生物活性評価

入手容易なトリエチレングリコールモノメチルエーテルを出発原料としてチオフェン環上に様々な置換基を有するメチルエーテル誘導体を合成し、これら誘導体の膠芽腫幹細胞に対する増殖抑制活性を評価した。その結果、JCI-20679 よりも減弱するものの活性を示す誘導体があったことから、THF 環および隣接したヒドロキシ基を含む部分構造をトリエチレング

リコール構造へと簡略化しても活性を発現できることが分かった。次に、末端アルキル鎖の長さが活性に与える影響を検討した。様々な長さのアルキル鎖をもつ誘導体を効率よく合成するために、合成の終盤にアルキル長鎖を導入する分岐型経路を用いた。ヒドロキシ基一つを保護したトリエチレングリコールを用いて、リンカーの導入、チオフェン部との縮合、脱保護等を経て、アルキル鎖導入前駆体であるアルコール体を得た。これに様々な長さのアルキル鎖を導入し、目的の誘導体を合成した。これら誘導体の生物活性を評価したところ、長鎖を有するものが JCI-20679 に匹敵する活性を示したことから、活性増強には一定の長さのアルキル鎖が必要であることが示唆された。強い活性を示した誘導体についてさらなる生物活性を評価したところ、膠芽腫治療薬テモゾロミドの効果を相乗的に増強することが明らかになった。また、この誘導体は JCI-20679 同様に AMPK の活性化を介して、増殖抑制活性を示すことが示唆された。さらに膠芽腫幹細胞移植モデルマウスを用いた評価においても、急性毒性なく腫瘍の増殖を有意に抑制することを見出した。

さらに、この誘導体の効率的な合成を改めて検討した結果、保護基を用いることなく従来の分岐型経路に比べて 2 工程短縮することに成功した。

2. エチレングリコール単位を側鎖に有する様々な誘導体の合成と生物活性評価

第一章にて見出した誘導体のさらなる活性増強を目指し、エチレングリコール単位数、複素環およびその連結部位が異なる様々な誘導体を合成し、その生物活性評価を行った。誘導体の合成はこれまでの合成経路を応用することにより達成した。得られた誘導体のヒト肺がん A549 細胞に対する増殖抑制活性の評価を行った結果、特にエチレングリコール単位数の増加が活性増強に最も有効であることを明らかにした。また、本誘導体も AMPK の活性化を介して増殖抑制活性を示していることが示唆された。

《審査の結論》

本研究では、アセトゲニンチオフェン誘導体 JCI-20679 の構造の簡略化を目指し、THF 環および隣接するヒドロキシ基を含む部分構造をエチレングリコール単位に置換した様々な誘導体を合成した。これら誘導体の生物活性を評価した結果、簡略化しても活性が保持されることが分かり、中でもアルキル長鎖をもつ誘導体が有望な抗腫瘍活性を示すことを見出した。また、これらの誘導体でも AMPK の活性化が観測されたことから、JCI-20679 と同様に AMPK の活性化を介して増殖抑制活性を発現していることが示唆された。本成果は、ミトコンドリア機能阻害による AMPK の活性化を介する抗がん剤開発の発展に寄与できると考える。

学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士（薬学）の学位論文としての価値を有するものと判断する。