

# 天然物骨格リデザイン戦略による 生理活性大環状分子群の創製

谷 藤 涼\*

## Natural Product Scaffold Redesign Strategy for Generation of Bioactive Macrocycles

Ryo TANIFUJI\*

Natural products provide privileged yet synthetically constrained architectures. In this study, a scaffold redesign of ecteinascidin 743 was conceived and implemented to enable structural diversification and streamline semisynthesis. The DNA-alkylating hexacyclic core was retained, whereas the macrocyclic bridge was relocated from C1–C4 to C1–C5. Concise semisynthetic routes furnished 14–17-membered macrocycles that maintained potent antiproliferative activity. This strategy demonstrates that functional preservation and synthetic accessibility can be reconciled through rational macrocycle redesign.

### 1. 研究背景・目的

革新的医薬品のリード化合物の多くは、微生物や植物が生産する天然物に由来する。三次元的に高度に官能基化された骨格を介して標的生体高分子と多点相互作用し、生体機能を精密に制御する。一方で、その構造的複雑さゆえに供給は天然資源や多段階半合成に依存し、構造改変の自由度も限定されてきた。海洋天然物エクテナサイジン 743 (**1**) は、悪性軟部腫瘍治療薬トラベクテジンとして臨床応用されている (図 1A, B)<sup>1</sup>。機能的観点から、その構造は 6 環性母骨格と C1–C4 位を架橋する 10 員環マクロラクトンに分割できる。母骨格は DNA の 3 塩基対を認識し、GC リッチ領域の副溝で可逆的な共有結合を形成する。RNA ポリメラーゼを停滞させて転写共役型ヌクレオチド除去修復を誘起、さらにエンドヌクレアーゼ XPG を阻害して、DNA 二重鎖の切断と細胞死へと導く<sup>2</sup>。マクロラクトンは核内タンパク質との相互作用に寄与すると考えられている。マクロ環上のユニットを改変したルルピネクテジン (**2**) も小細胞肺癌治療薬として上市され、本天然物骨格の創薬ポテンシャルは高い。しかし、**1** および **2** の供給はいずれも 20 工程を超える半合成に依存している。

本研究では、天然物骨格の特異な機能を保持しながら柔軟な構造改変を可能とする”天然物骨格リデザイン戦略”を提唱、実践した (図 1C)<sup>3</sup>。天然物 **1** の C5 位フェノール性水酸基を新たな架橋点としてマクロ環を再設計した。C1–C5 位架橋へとマクロ環をリデザインし、多彩なマクロ環状中分子を迅速に合成する半合成プラットフォームの構築を進めた。

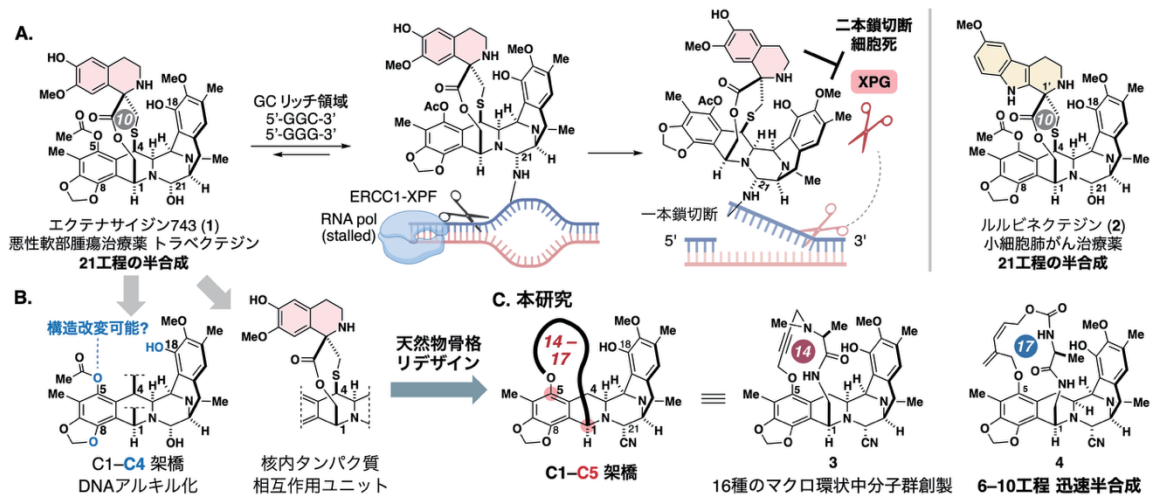


図 1 エクテナサイジン 743 と骨格リデザイン戦略 (本研究)。

2026年2月24日 受理

\* 豊田理研スカラー

東京大学大学院理学系研究科化学専攻

## 2. リデザイン分子の半合成: 14-17 員環の系統的構築

上市薬 **1**, **2** の出発原料として発酵法により大量供給可能なシアノサフラシン B (**7**) から 4 系統のマクロ環状中分子 (**3-6**) を設計・半合成した (図 2A)。アミン・アルデヒド・アルキンを連結する銅触媒 A<sup>3</sup> カップリングを鍵反応として、アルキンを含む 14 員環 **3** を 8 工程で半合成した。続いて、側鎖長を段階的に延長した前駆体に対し、ルテニウム触媒による閉環メタセシスを適用し、15、16、17 員環体 (**4-6**) をそれぞれ 6-9 工程で合成した。さらに、マクロ環内に導入したアルキン、二級アミン、1,3-ジエンといった官能基を足がかりとして後期修飾を行い、16 種類のマクロ環状中分子を系統的に展開した。各化合物について X 線結晶構造を取得し、マクロ環が段階的に拡張されていることを確認した。従来は C1-C4 位架橋に限定され、多大な工程数を必要としていたマクロ環構造を合理的に拡張し、工程数を大幅に抑えた半合成プラットフォームを確立できた。

## 3. マクロ環構造と生理活性プロファイル

肺癌由来 A549 細胞を 14 員環体 **3** で処理したのち、免疫蛍光染色により DNA 二重鎖切断のマーカーである  $\gamma$ H2AX と 53BP1 を可視化すると、核内に多数の foci が形成され、共局在が確認された (図 2B)。天然物 **1** を処理した場合と同様のパターンが観察されたことから、架橋位置を C1-C5 位へと改変した後も、DNA 二重鎖切断の誘導能およびその下流の細胞応答が保持されていることが示された。JFCR39 細胞パネル<sup>4</sup> による評価では、上市薬 **1** に比肩する強力ながん細胞増殖阻害活性を示した (**3**: 50% 増殖阻害濃度 GI<sub>50</sub> 平均値 2.14 nM)。さらに、マクロ環の微細構造の変化に応じた活性プロファイルの系統的な変調も見られた。

## 4. まとめと展望

一般に、シスプラチンなどの DNA 損傷型薬剤は全ゲノム修復 (GG-NER) で除去され、GG-NER が亢進した腫瘍で耐性を生じやすい (図 2C)。これに対し、**1** は転写共役型ヌクレオチド除去修復 (TC-NER) を誘導すると同時に、その過程を担う酵素を阻害する特異な機構をもつ。本研究で開発したリデザイン分子群は、DNA 認識能を保持したまま、マクロ環の占有空間を変化させて核内タンパク質との相互作用を調節し得る。本戦略は、マクロ環構造の改変を通じて DNA 副溝における中分子の結合様式と核内タンパク質との相互作用を制御する、中分子創薬の新たな設計原理を提示する。

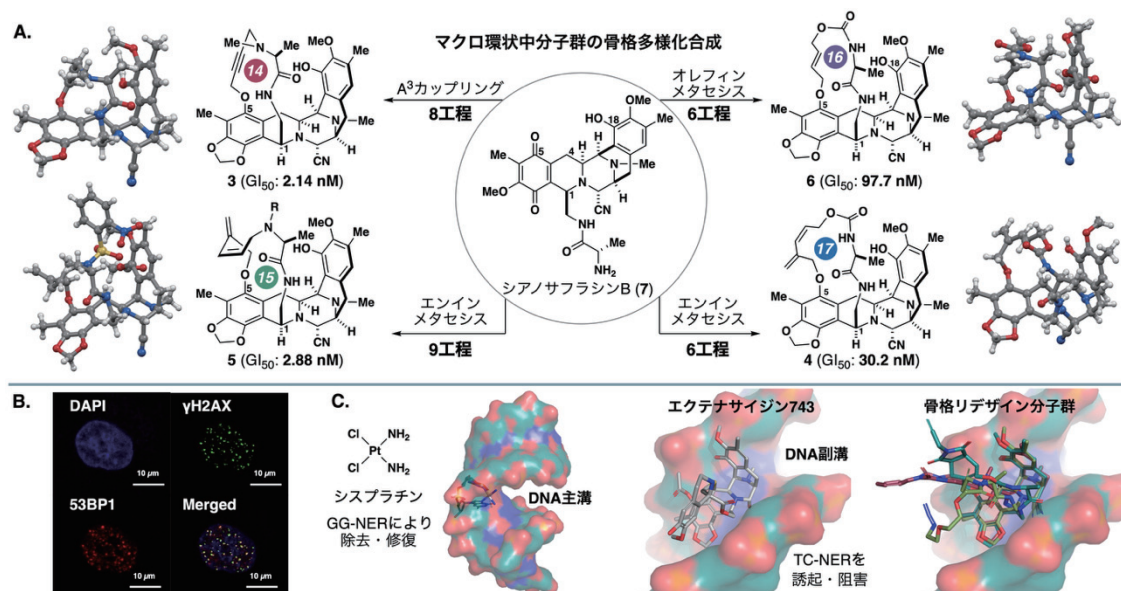


図 2 リデザイン分子群の半合成と機能評価。

## REFERENCES

- 1) V. H. Le, M. Inai, R. M. Williams and T. Kan, *Nat. Prod. Rep.*, **32** (2015) 328-347.
- 2) K. Son, V. Takhaveev, V. Mor, H. Yu, E. Dillier, N. Zilio, N. J. L. Püllen, D. Ivanov, H. D. Ulrich and S. J. Sturla, *et al. Nat. Commun.*, **15** (2024) 1388.
- 3) R. Tanifuji, E. Hosono, H. Kamakura, Y. Muramatsu, S. Yoshida, S. Sato, Y. Ohashi, S. Dan, H. Seimiya and H. Oguri, *Chem*, **11** (2025) 102664.
- 4) S. Dan, T. Tsunoda, O. Kitahara, R. Yanagawa, H. Zembutsu, T. Katagiri, K. Yamazaki, Y. Nakamura and T. Yamori, *Cancer Res.*, **62** (2002) 1139-1147.