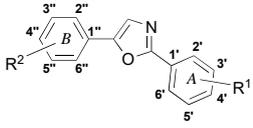


帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究報告書

令和3年5月6日

採択番号	2020-共同-13		
研究部門	診断治療研究部門	原虫病研究センター 内共同研究担当教員	菅沼 啓輔
研究課題名	モンゴル国薬用植物由来 2,5-ジフェニルオキサゾールをシード化合物とした 安全性の高い新規トリパノソーマ症治療薬の開発		
研究代表者	(ふりがな) 氏 名	所属部局等・職名	
	なりた こういち 成田 紘一	東北医科薬科大学・薬学部・助教	
研究分担者	むらた としひろ 村田 敏拓	東北医科薬科大学・薬学部・講師	
	すがぬま けいすけ 菅沼 啓輔	帯広畜産大学原虫病研究センター・助教	
研究期間	2020年4月1日 ～ 2021年3月31日		
目的・趣旨	<p>これまでの共同研究の成果としてモンゴル国薬用植物より抗トリパノソーマ活性を示す2,5-ジフェニルオキサゾールを見出している。さらに本化合物の水酸基をメチル化することで得られる派生物 A1 では <i>Trypanosoma congolense</i> に対する高い阻害活性を維持したまま、著しく細胞毒性が低下することを明らかにしている。</p> <p>そこで、本申請では派生物 A1 を基に類縁化合物を設計し、その合成を行うことで活性増強および最適な薬物動態を示す化合物の創製を目指す。また、構造最適化のヒントを得るため、天然からの候補化合物の探索も並行して行う。これらの研究を通して安全性の高いトリパノソーマ症治療薬の開発を目指す。</p>		
研究経過の概要	<p>1. 新規類縁化合物の設計と合成 これまでの類縁体合成から得られた構造活性相関に関する知見を基に更なる構造修飾が可能な部位として B 環部 5 位を選択し、置換基導入法の確立に向けた検討を行った(成田)。</p> <p>2. 天然資源からの新規物質の探索 これまで当グループで見出し報告してきた抗トリパノソーマ活性化合物と同様の骨格を有する化合物を継続的に探索した(村田)。</p> <p>上記 1 および 2 で得た化合物について随時、5 種類の病原性トリパノソーマ <i>Trypanosoma congolense</i>, <i>T. brucei brucei</i>, <i>T. evansi</i>, <i>T. b. rhodesiense</i>, <i>T. b. gambiense</i> に対して抗トリパノソーマ活性を評価した。また細胞毒性 (MDBK ウシ腎臓細胞株) を評価した(菅沼)。</p> <p>COVID-19 パンデミックのため、サンプルは郵送でやり取りをし、その結果についてメールにてディスカッションを行った。</p>		

<p>研究成果の概要</p>	<p>1. 2,5-ジフェニルオキサゾール類の構造活性相関の解析</p> <p>モンゴル国薬用植物由来の 2,5-ジフェニルオキサゾールを基に、これまでに設計および合成した類縁化合物の抗トリパノソーマ活性の結果について詳細な構造活性相関の解析を行った。その結果、<i>Trypanosoma congolense</i> に対する高い選択毒性を発現するためにはオキサゾール骨格およびメトキシ基の位置が重要であることが明らかとなった。(特許出願済み。論文投稿中。)また、更なる構造修飾のために許容される位置は B 環部 4 位あるいは 5 位であることが示唆された。</p> <div data-bbox="1129 342 1414 562" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;">  <p style="text-align: center;">2,5-ジフェニルオキサゾールの化学構造</p> </div> <p>2. B 環部 5 位の構造修飾に焦点を当てた類縁化合物の創製</p> <p>上記 1 で得られた知見を基に、基質の入手および合成の容易性の観点から 5 位を選択し、新たな類縁化合物創製に向けた検討を行った。5 位にベンジルオキシ基を有するアセトフェンを出発物質として用い、2,5-ジフェニルオキサゾールへと誘導した。次いで、ベンジルオキシ基を除去し、対応するフェノールを得た。得られたフェノールに対し、①ジメチルアミノ基、②アリール基の導入という2つの異なる系統の側鎖導入について検討を行った。①ジメチルアミノ基の導入では対応するハロゲン化アルキルとともにヨウ化テトラブチルアンモニウムを共存させることで、良好な収率で目的の化合物を得ることができた。②アリール基の導入ではトリフラート体へと変換後、鈴木-宮浦クロスカップリング反応によりフェニル基の導入が可能であった。現在、種々のボロン酸を用いた多様なアリール基の導入について検討を行っている。</p> <p>3. 合成した化合物の抗トリパノソーマ活性評価</p> <p>上記 2 で得られた新規類縁化合物について抗トリパノソーマ活性を評価した。ジメチルアミノ基を有する化合物では <i>T. congolense</i> に対してのみならず、他のトリパノソーマに対しても抗トリパノソーマ活性を示し、抗トリパノソーマスペクトルの拡大が見られた。しかし、MDBK 細胞に対し比較的強い細胞毒性を示し、選択毒性が低下する結果となった。フェニル基を有する類縁化合物では <i>T. congolense</i> に対する選択毒性が維持されたが、派生物 A1 の活性を上回ることはできなかった。一方で合成中間体であるベンジルオキシ基を有する化合物が派生物 A1 を上回る抗トリパノソーマ活性および選択毒性を示した。</p> <p>現在、上記知見を基に更なる類縁化合物の創製および活性評価を行っている。</p>
<p>研究成果の発表</p>	<p><特許></p> <p>1) トリパノソーマ症の治療薬及び予防薬 菅沼啓輔、成田紘一、村田敏拓、特願 2020-081936</p> <p><論文></p> <p>1) Synthesis and evaluation of trypanocidal activity of derivatives of naturally occurring 2,5-diphenyloxazoles, Koichi Narita, Keisuke Suganuma, Toshihiro Murata, Ryutaro Kondo, Hiroka Satoh, Kazuhiro Watanabe, Kenroh Sasaki, Noboru Inoue, Yuichi Yoshimura, <i>Bioorg. Med. Chem.</i>, under review.</p>