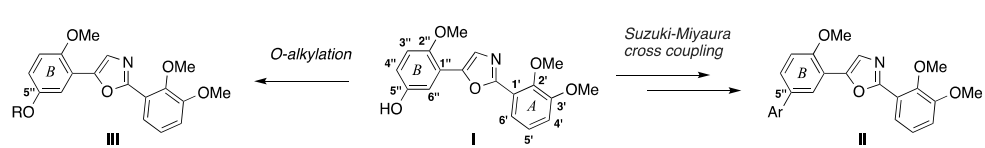


帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究報告書

2022年6月2日

採択番号	2021-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	安全性の高いトリパノソーマ症新規治療薬の開発を目指した モンゴル国薬用植物由来 2,5-ジフェニルオキサゾール誘導体の合成と活性評価		
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	2021年4月1日 ~ 2022年3月31日		
目的・趣旨	<p>これまでに申請者らはモンゴル国薬用植物由来 2,5-ジフェニルオキサゾール化合物を標的化合物とした創薬研究を展開してきた。有機合成化学的手法により天然物のみならず、多種多様な類縁化合物を創製し、その抗トリパノソーマ活性評価を行なっている。</p> <p>これまでの研究成果から天然物よりも優れた活性を示す化合物を見出すことができたものの、溶解性が悪く扱いにくい欠点を持っていた。そこで、溶解性改善と活性増強を狙い更に類縁化合物の合成を行う。また、構造最適化の手がかりを得るため、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><b>1. 新規類縁化合物の設計と合成</b> 昨年度までに確立した類縁体合成法を用い、B 環部 5 位におけるアルキル基やアリール基の置換基が生物活性に与える影響を明らかにするため、類縁体の合成を行った(成田)。</p> <p><b>2. 天然資源からの新規物質の探索</b> 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および web 会議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>昨年度、モンゴル国薬用植物由来 2,5-ジフェニルオキサゾールの B 環部 5 位における構造修飾に焦点を当てた類縁化合物合成法の検討から以下の 2 つの手法を確立している。すなわち、① 鈴木-宮浦クロスカップリング反応によるアリール基の導入 (I → II) および ② O-アルキル化反応によるアルキル基の導入 (I → III) である。そこで、これらの方法論を用いて様々な置換基を有する類縁化合物の合成を行った。5 位にベンジルオキシ基を有するプロモアセトフェンを出発物質として用い、オキサゾール環の構築、接触水素化反応を経てフェノール I を合成した。フェノール I に対し、① の方法論に従い、種々のボロン酸を用いて反応を行うことでフェニル基上にメキシ基、アルキル基、ハロゲン、ピリジル基、フリル基、チエニル基などを有する類縁体を合成した。また、② の方法論によりシクロヘキシル基あるいはフェニルエチル基を有する化合物の合成を行った。</p>  <p>昨年度までに得られている知見から、5 位にフェニル基やベンジルオキシ基を有する化合物が <i>T. congolense</i> に対する選択的抗トリパノソーマ活性と MDBK 細胞に対する低い細胞毒性を示すことが明らかとなっている。しかし、今回合成した化合物はそれらの化合物と非常に類似した構造を有しているにも関わらず、非常に弱い抗トリパノソーマ活性を示した。この原因として、構造的な変化により化合物の溶解性が低下しており、DMSO へ溶解しづらいことが一因として考えられた。現在、試験濃度について検討を行っており、各化合物が溶解する適切な濃度の溶媒を用いて再度試験を実施する予定である。</p> <p>上記課題を解決するために、極性溶媒への溶解性向上を狙って化合物 I のグリコシル化反応について検討を行った。反応条件について検討を行ったところ、化合物 I に対する相間移動触媒を用いた D-グルコース誘導体のグリコシル化反応が進行し、中程度の収率ながら目的のカップリング体を得ることができた。さらに、アセチル基の除去を行うことで O-グリコシド体へと導くことができた。現在、本化合物の活性評価を行っている。</p> <p>今後、得られた知見を基に更なる構造展開を行い、優れた抗トリパノソーマ活性を示す新規化合物の創製を目指したいと考えている。</p>
<p>研究成果の発表</p>	<p>&lt;論文&gt;  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>, 42, 116253 (2021).</p> <p>&lt;学会発表&gt;  天然由来の 2, 5-ジフェニルオキサゾール誘導体の合成と抗トリパノソーマ活性評価、成田紘一、菅沼啓輔、村田敏拓、近藤龍太郎、佐藤廣河、渡邊一弘、佐々木健郎、井上昇、吉村祐一、日本薬学会第 142 年会、名古屋(オンライン開催)、2022 年 3 月、演題番号 28PO9-pm1-15。</p>