

2024年度 TIA 連携プログラム探索推進事業「かけはし」 調査研究報告書(公開版)

【研究題目】

プレニル化フェノール類の医薬品への可能性に関する調査研究
Research Study on Potential of Prenylated Phenols for Pharmaceuticals

【整理番号】 24-筑波大4

【代表機関】 筑波大学

【調査研究代表者(氏名)】 杓村 憲樹

【TIA 内連携機関：連携機関代表者】

産業技術総合研究所 食薬資源工学 OIL：富永 健一

【TIA 外連携機関】

【報告書作成者】 杓村 憲樹 【報告書作成年月日】 2025年3月31日

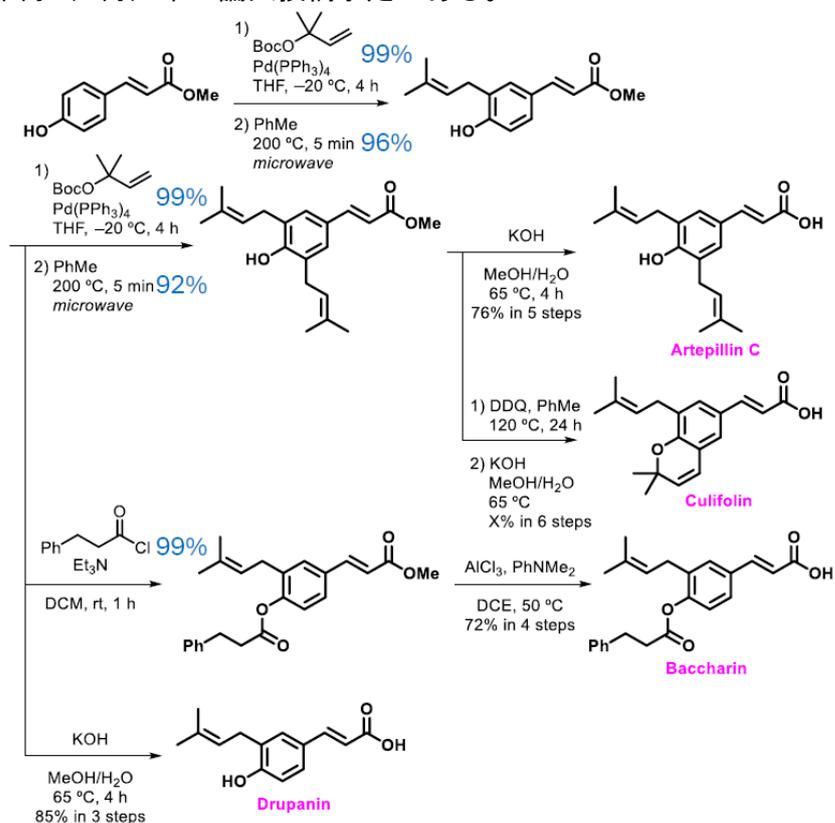
【連携推進(具体的な連携推進活動内容とその活動の効果等)】

前年度(TK23-045)に引き続き、筑波大学内 杓村研究室にて、4置換フェノール誘導体 Amorfrutin A およびその類縁体、5置換フェノール誘導体 Amorfrutin C およびその類縁体、さらにはカルボン酸の配向性を固定する目的で二環性誘導体の合成を行った。筑波大 国際統合睡眠医科学研究機構が所有する、哺乳動物の睡眠・覚醒機構と関連するキナーゼアッセイ系にて、新たに約100種類の化合物を評価した。また、昨年引き続き一部のプレニル化フェノール誘導体は、食薬資源工学 OIL にも送付して、小腸上皮細胞を用いた評価系にて調査を進めている。全ての誘導体には優れた細胞膜透過性が期待されるプレニル基を1つまたは2つ導入しており、本連携研究によりプレニル化フェノールにおける広範な構造活性相関情報の取得が期待される。

【調査研究内容(実験等中心に背景・課題と実行された課題解決の内容と結果)】

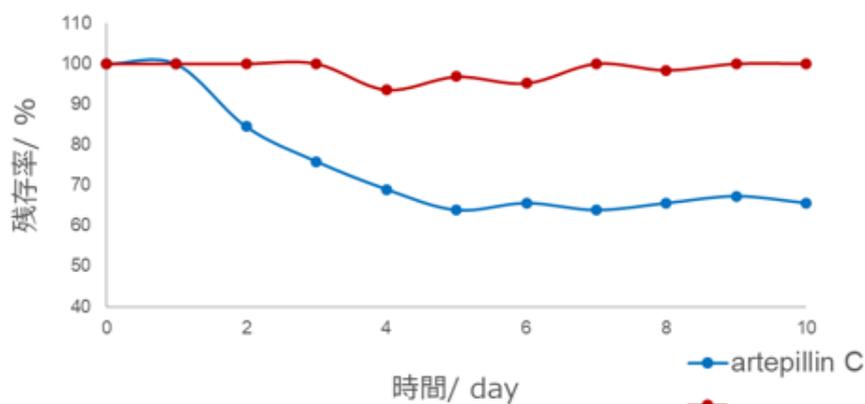
前年度(TK23-045)に引き続き、研究題目の研究を実施してきた。前年度は、マイクロウェーブを利用した独自の手法により、フェノール性水酸基を介してプレニル基を短時間かつ高収率で導入する合成法を開発し、Amorfrutin A, C および関連するプレニル化フェノール誘導体の合成を達成した。今年度は、さらに効率性を求めて合成法を改良した結果、評価系へ効率よく被験化合物を提供できるようにグラムスケールでの合成、および、精製工程におけるカラムクロマトグラフィーの操作を最少回数まで制限した合成法へと改良した。結果を下記の Scheme に示す(Culifolin は現在精製中)。本合成では市販の *p*-クマル酸メチルエステル (>2 g) を出発原料として、フェノール性水酸基を介した独自の短時間高効率プレニル基導入法の利用、および、その後の加水分解や酸化、あるいはエステル化に続く選択的脱保護などの工程を経て、それぞれのプレニル基置換天然物の合成に成功した。また、これらの中間体や最終生成物を介して、さらに約60種の誘導体の合成を達成した。天然物合成の結果に関しては、担当している大学

院生が昨年5月、第86回有機合成化学協会関東支部シンポジウムにて「キナーゼ種を標的とした多置換フェノール誘導体の構造活性相関研究」という演題で口頭発表し、学生講演賞を受賞した。また、天然物合成に関する部分については現在論文執筆中であり、来月(4月)中に論文投稿予定である。



一方、特許申請の都合上、今回の報告書に構造を記載することは割愛させて頂くが、キナーゼ活性が最も強い Artepillin C の不飽和カルボン酸部分の配向性の固定化を目的として二環性の新規プレニル化フェノール誘導体も数種合成した。その結果、Artepillin C とほぼ同等の活性を有しつつも、Artepillin C の欠点であった光に対する不安定性を大きく改善した二環性化合物の創出に成功した(下図; 赤が新規化合物)。

光に対する安定性



【今後の活動予定】

現在執筆中の論文を早急に論文投稿し、また、上述の新規二完成化合物に関しては水溶性試験、塩化により水溶性の向上などを経た後、マウスへの髄腔内投与、腹腔内投与実験を実施して特許化を急ぐ。また、この二環性化合物の構造活性相関の結果、キナーゼ活性化に重要な構造活性相関情報が得られたため、今後は該当キナーゼとの結合状態におけるX線結晶構造解析、あるいはクライオ電顕による解析を共同研究者に実施していただき、未だに報告例のない該当キナーゼの低分子による活性化に関する構造情報の取得に努める。一方、小腸上皮細胞を用いたアッセイ系による評価については、今年度、評価系の不具合により十分な構造活性相関情報を取得することができなかった。評価系における課題の改善およびOILの膨大な評価系の中から新たに有望な評価系探索を行う予定である。