

財団使用欄

令和2年 1月23日 受理
No. 4

完了報告書

(兼 会計報告書)

2020年1月14日

公益財団法人 シオノ健康財団
理事長 塩野谷 貫一 殿

個人の方

氏名 市川 聡



団体の方

団体名

代表者



貴財団より助成いただいた活動が完了いたしましたので、下記のとおり報告します。

活動内容	新規抗菌薬開発を指向した環状ペプチド系天然物誘導体の網羅的化学合成
------	-----------------------------------

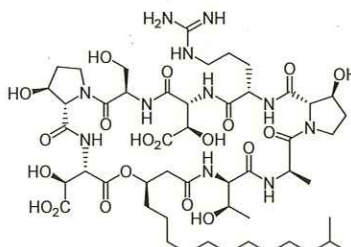
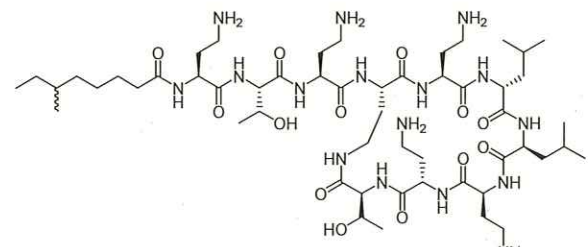
※今後の連絡に必要となりますので、全ての項目にご記入ください。

提出者に関する事項	(フリガナ) 氏名又は団体名	イチカワ サトシ 市川 聡	生年月日 又は設立年月日	1971年9月28日
	(フリガナ) 提出担当者	イチカワ サトシ 市川 聡		
	住所	〒060-0812 北海道札幌市北区北12条西6丁目北海道大学薬学研究院 創薬科学研究教育センター有機合成医薬学部門 (TEL) 011-706-3228 (FAX) 011-706-4980 (E-mail) ichikawa@pharm.hokudai.ac.jp		
	連絡先 ・ 郵送先	〒060-0812 北海道札幌市北区北12条西6丁目北海道大学薬学研究院 創薬科学研究教育センター有機合成医薬学部門 (TEL) 011-706-3228 (FAX) 011-706-4980 (E-mail) ichikawa@pharm.hokudai.ac.jp		

※提出後の住所・連絡先変更の際は、速やかに事務局までご連絡ください。

I. 活動成果及び今後の課題

(注) 各項目の記述には必要な分量のスペースを使ってください。

<p>(1) 活動成果</p>
<p>薬剤耐性菌の克服は現代医療の重要な課題の一つであり、薬剤耐性菌に有効な新規作用機序を有する創薬リードの創製は世界的急務である。申請者は、薬剤耐性菌にも有効であるばかりでなく、薬剤耐性が付きにくいプラスバシン A₃の全合成を液相合成法により達成している。本研究では、類縁体であるエンペドペプチンや誘導体供給に適した固相合成法へと展開することを計画した。プラスバシンやエンペドペプチンは、非天然アミノ酸を含む。まずモデル実験として、非天然アミノ酸を対応する天然アミノ酸に置換して、2-クロロトリチル樹脂上での Fmoc 法により非環状ペプチドを合成した。本ペプチドは、鎖内にエステル結合を有するが、通常 Fmoc 基の除去条件で切断される事がわかった。各種条件を検討する事で、本副反応を抑制する事が出来た。樹脂からの切り出しの後に、得られた非環状ペプチドの環化反応を検討した。各種ペプチド縮合試薬を検討する事で、環化反応が収率良く進行する条件を見出した。以上の結果から、総収率 35%で目的とするモデル環状ペプチドの固相合成法を確立する事が出来た。</p>
<p>次にプラスバシンやエンペドペプチンが有する非天然アミノ酸である、β-ヒドロキシアスパラギン酸の両エナンチオマーの大量合成と、ヒドロキシプロリンを含むペプチドフラグメントの合成を行った。後者については、当研究室で開発したジアステレオ選択的 Ugi-3 成分反応を用いる事で合成する事ができた。現在、これらの非天然アミノ酸を用いた固相合成を検討している。</p>
<p>コリスチンは、グラム陰性菌に対する最後の砦として使用されている抗菌薬であるが、その耐性菌の出現が現在問題となっている。コリスチン耐性菌に対する新規誘導体を見出すべく、コリスチン誘導体の網羅的的化学合成も行った。コリスチンは、環状ペプチド部に、アシル化ペプチドが付与した「ラリアット型」構造を有する。本構造を、環状ペプチド部とアシル化ペプチドに分割し、各部位の小規模ライブラリーを調製した。次に、これらの2つの部位を、ヒドラゾン形成反応もしくは、セリンライゲーションにより連結する事で、400個を超える誘導体の網羅的な合成を達成した。</p>
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>plusbacin A₃</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>colistin</p> </div> </div>
<p>(2) 今後の課題</p>
<p>確立した固相合成法を用いて、エンペドペプチン等の類縁天然物や誘導体の合成を行う。本合成法に加えて、コリスチン誘導体の網羅的的化学合成法を適用する事で、これらの誘導体の網羅的な合成が可能になると予想される。得られた誘導体ライブラリーを各種生物活性評価を行う事で、薬剤耐性菌に有効な創薬シーズの取得を目指す。</p>