

# 希少放線菌が産生する新規抗がん剤リードを開発

## —2-アミノフェノールを利用したプロドラッグ型抗がん剤の開発に期待—

### 概要

京都大学大学院薬学研究科の掛谷秀昭 教授、Shan Lu 同研究員らの研究グループは、希少放線菌サッカロスリックス属 A1506 株が産生するサッカロスリオリド B 及びその前駆体を見出し、両化合物の抗がん剤リードとしての可能性を明らかにしました。さらに、サッカロスリオリド B に含まれる 2-アミノフェノールが、 $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル基を有する医薬品のプロドラッグ型保護基として利用できる可能性を示しました。

本研究成果は、2018 年 7 月 19 日に米国化学会誌「Organic Letters」にオンライン掲載されました。

### 1. 背景

人類は有史以来、微生物、植物、食品、海洋無脊椎動物など、天然資源由来の化合物（天然物）を広く薬として利用しています。例えば、代表的な医薬品の起源を調べると、これら天然物及び天然物誘導体は全体の約 1/4 を占めています。新しい医薬品開発のためには、継続的に新しい化学構造や生物活性を有する化合物の開発が重要です。

### 2. 研究手法・成果

我々は、天然資源を対象とした新規抗がん剤リード（抗がん剤開発の起点となる化合物）の探索研究過程で、希少放線菌サッカロスリックス属 A1506 株が、新規 10 員環マクロリド構造を有するサッカロスリオリド類を産生し、そのうちサッカロスリオリド B (1) がヒト線維肉腫細胞 HT1080 に対して増殖抑制効果を示すことを明らかにしました（図 1）。

また、同菌の代謝物解析（メタボローム解析）の結果、サッカロスリオリド B の活性前駆体 (2) を見出しました。そして、この活性前駆体 (2) に対して核磁気共鳴スペクトル及び質量分析スペクトルなど各種スペクトル解析を行い、その新規化学構造を解明しました。さらに、サッカロスリオリド B (1) は生理的条件下で、2-アミノフェノールが遊離し活性前駆体 (2) に変換され、プロドラッグとして働く可能性を示しました。プロドラッグとは、生体内で代謝され活性代謝物となる薬剤です。

一方、サッカロスリオリド B (1) が高等生物モデルである分裂酵母 (*Shizosaccharomyces pombe*) の生育に与える影響を検討しました。その結果、サッカロスリオリド B (1) は、プロリンを窒素源とした最小生育培地 (EMM-N 培地) において、分裂酵母の増殖を選択的に抑制し、特定のアミノ酸代謝を制御するという非常にユニークな作用機序が示唆されました（図 2）。

### 3. 波及効果、今後の予定

これらの結果は、特異な化学構造を有するサッカロスリオリド B (1) 及び活性前駆体 (2) が抗がん剤リードになりうること、サッカロスリオリド B (1) に含まれる 2-アミノフェノールが医薬品のプロドラッグ型保護基として利用できること、などを示し新しい抗がん剤の開発に有用な知見を与えます。

### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は JSPS 科学研究費、日本医療研究開発機構 (AMED) などの支援のもとに行なわれました。

### <用語解説>

**希少放線菌**：真正細菌の一種である放線菌のうち、ストレプトミセス属以外の非典型的放線菌。

**マクロリド**：分子内に中～大員環ラクトン構造を有する有機化合物の総称。

### <論文タイトルと著者>

タイトル：Discovery of presaccharothriolide X, a retro-Michael product of saccharothriolide B, from the rare actinomycete *Saccharotrix* sp. A1506

著者：Shan Lu, Sinichi Nishimura, Kei Takenaka, Masashi Ito, Taira Kato, Hideaki Kakeya

掲載誌：Organic Letters Doi: 10.1021/acs.orglett.8b01535

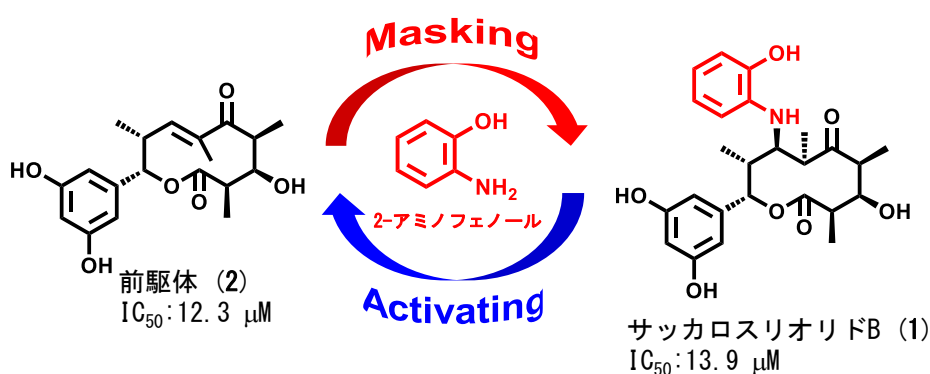


図1. サッカロスリオリド B (1) 及び前駆体 (2) の化学構造。(IC<sub>50</sub> : HT1080 細胞に対する 50%増殖抑制濃度)

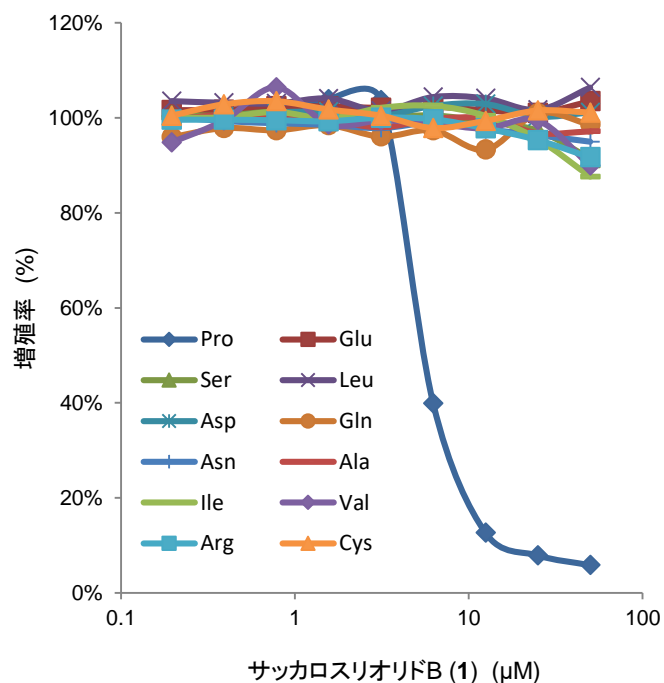


図2. サッカロスリオリド B (1) は、プロリン (Pro) を窒素源とした最小生育培地 (EMM-N 培地) において、分裂酵母 (野生株) の増殖を選択的に抑制する