

HIV インテグラーゼ阻害剤ラメラリン α 20-サルフェートの合成法○福田 勉^{a)}、石橋 郁人^{a)}、岩尾 正倫^{b)*}^{a)}大学院生産科学研究科^{b)}工学部応用化学科 生物分子工学講座 天然分子化学研究室

*TEL & FAX: 095-819-2681, e-mail: iwao@nagasaki-u.ac.jp

1. 研究の背景

後天性免疫不全症候群 (AIDS) は、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) により引き起こされる感染症です。現在、逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤が抗 HIV 剤として利用され、大きな成果を収めています。しかしながら、耐性ウイルスの出現などにより新たな作用機序に基づく抗 HIV 剤の開発が求められているところです。その候補の一つがインテグラーゼ阻害剤で、現在、国内外を問わず研究開発が進んでいますが、インテグラーゼ阻害を基本とした抗 HIV 剤は未だ承認されていないのが現状です。

ラメラリン α 20-サルフェートとは、1999年、米国スクリプス海洋研究所の Faulkner らがアラビア海産ホヤから単離した多環性海洋ピロールアルカロイドの一種で、実際 HIV 増殖を阻害し (IC₅₀ 8 μ M)、なおかつ細胞毒性が低いため (LD₅₀ 274 μ M)、理想的なインテグラーゼ阻害剤のリード化合物です¹⁾。

2. 研究の概要

本研究グループでは近年、多環性海洋ピロールアルカロイドであるラメラリン類の収束的な骨格構築法を開発し、実際に天然物であるラメラリン D、ラメラリン L、ラメラリン N の全合成を達成しました²⁾。そこでこの手法をラメラリン α 20-サルフェートの全合成へと適用を図ることにしました。ここで問題となってくるのがフェノール性水酸基に対する位置選択的な硫酸化ですが、これを新たに開発することで、ラメラリン α 20-サルフェートの世界で初めての全合成に成功しました³⁾。

今回の手法は、入手容易な原料を使用しなおかつ収束的な合成手法を採用しているため、①通算収率が高い、②ラメラリン α 20-サルフェート類縁体の合成が容易であるといった利点があります。

3. 研究の応用展開

上述した手法を応用し、ラメラリン α 20-サルフェート類縁体合成を行うとともに、*in vitro* での感染抑制評価を行い、構造活性相関解析を行います。その後、インテグラーゼ阻害活性に必要なラメラリン α 20-サルフェート骨格の最適化を検討する予定です。

文献

- (1) M. V. R. Reddy, M. R. Rao, D. Rhodes, M. S. T. Hansen, K. Rubins, F. D. Bushman, Y. Venkateswarlu, and D. J. Faulkner, *J. Med. Chem.*, **42**(11), 1901-1907 (1999).
- (2) N. Fujikawa, T. Ohta, T. Yamaguchi, T. Fukuda, F. Ishibashi, and M. Iwao, *Tetrahedron*, **62**(4), 594-604 (2006).
- (3) T. Yamaguchi, T. Fukuda, F. Ishibashi, and M. Iwao, *Tetrahedron Lett.*, **47**(22), 3755-3757 (2006).

1. 研究の背景

現在の抗HIV剤によるHIV感染症治療

- ・逆転写酵素阻害剤
- ・プロテアーゼ阻害剤

多剤併用療法

AIDS発症の抑制が可能

現在の抗HIV治療による問題点

- ・薬剤耐性ウィルスの出現

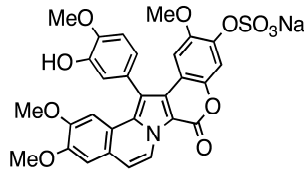
新たな作用機序に基づく
治療薬が望まれている

候補の一つ

インテグラーゼ
阻害剤

ラメラリン α 20-サルフェート

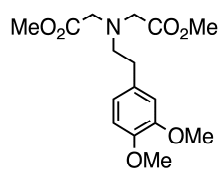
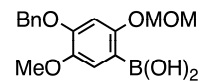
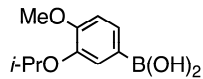
- ・選択的なインテグラーゼ阻害活性
- ・HIV増殖を抑制 (IC_{50} 8 μ M)
- ・低い細胞毒性 (LD_{50} 274 μ M)



インテグラーゼ阻害剤の
リードとして理想的

2. 研究の概要

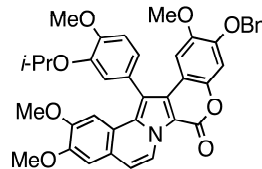
ラメラリン α 20-サルフェート合成



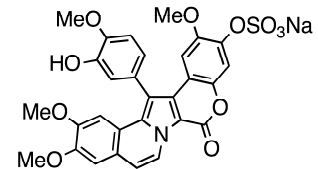
市販品から容易に
合成可能な化合物

収束的な
合成

位置選択的な
硫酸化



基本骨格の構築



ラメラリン α 20-サルフェート

本手法の利点

- ・通算収率が高い
- ・ラメラリン α 20-サルフェート類縁体の合成が容易

3. 研究の展開

- ・ラメラリン α 20-サルフェート類縁体合成
- ・感染抑制評価
- ・構造活性相関



ラメラリン α 20-サルフェートより
有効な類縁体の設計、合成