

創薬を志向した大村天然物の

合成と新手法の開発

北里大学大村智記念
研究所教授 砂塚敏明



北里大学大村智記念研究
所は、微生物由来の有用な
生物活性天然有機化合物の
発見を目指して微生物の新
しい分離・培養法の開発や
独創的で多様な生物活性探

26化合物が医薬、動物薬、
農業および研究用の試薬と
して市販され広く使われて
いる。
筆者らは、これまで一貫
して微生物が生産する生物

特異構造を有する
天然物の全合成
特異な分子骨格を有し有
用な生物活性を示す新規天

天然(大村天然物)を標的
化合物として、効率的かつ
合理的でしかも柔軟性に富
んだ新規分子骨格構築法の
開発を行い、これまでにメ
ローテルペノイド類、イン
ドール化合物群やマクロラ
イド化合物群を含む56種の
生物活性天然物の全合成を
達成した(図1)

また新規環状ペプチドで
あるACAT阻害薬「ポー
ベリオリド」、リアノジ
ン阻害薬「バーティシラ
イド」、キチナーゼ阻害薬
「アジフィン」に関して、
様々な誘導体を合成可能な
固相合成法やTag合成法

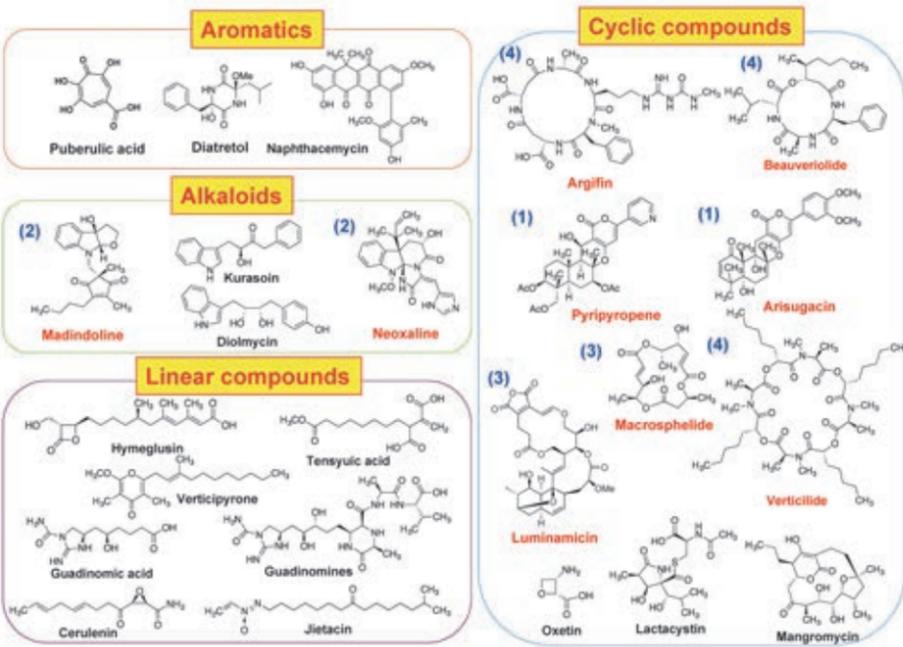


図1 特異な構造を有する大村天然物の実践的全合成

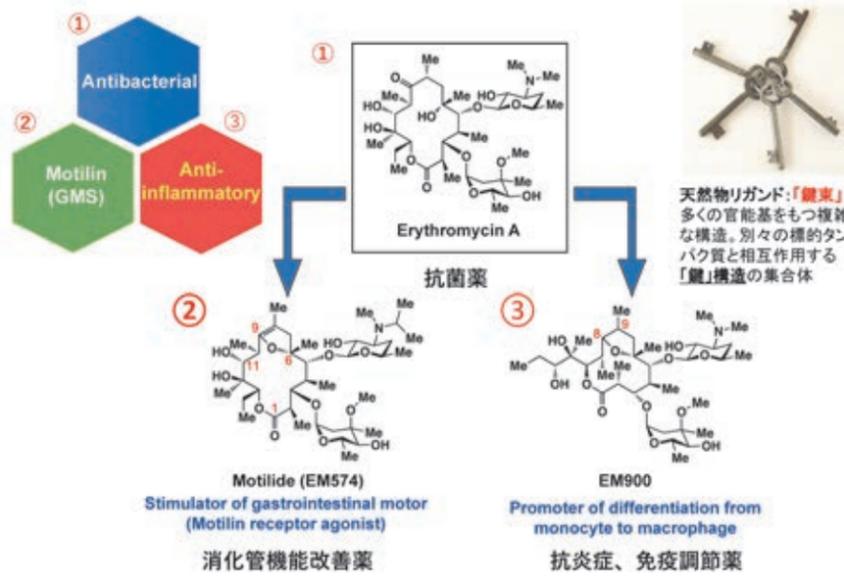


図2 特異な中分子天然物は多様な生物活性を有する

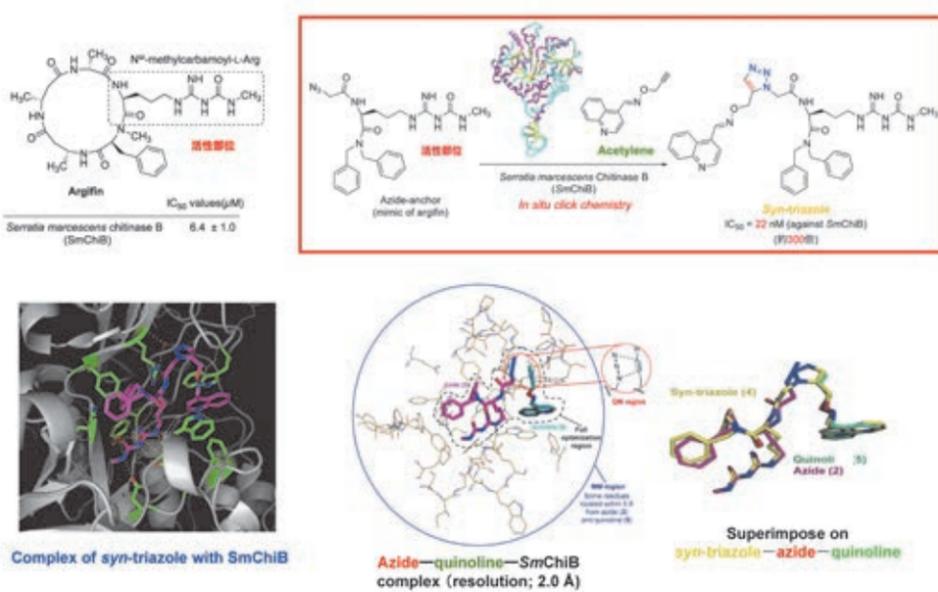


図3 新たな創薬の新手法; In situ クリックケミストリーの展開

を確立し、これらを用いた
実践的な全合成法により、
それぞれ天然物よりも優れた
活性を有する化合物を創
製することも成功した。
マクロライド新作用
の創薬展開
マクロライド系抗生物質
エリスロマイシン(EM)
の副作用である消化管運動
促進作用(GMSA)に着
目した研究では、逆転の発
想でEMの抗菌活性を消失
させ、逆にGMSAの増強
を目的として誘導体の合成
に取り組んだ。その結果、
菌に対する活性を完全に消
失させ、EMよりも274
倍強いGMSA作用を有す
るEM574を合成した。

EM574はモチリンのレ
セプターと特異的に結合す
ることを明らかにし、非ペ
プチド性低分子アゴニスト
開発の成功例となった。
さらにマクロライド系抗
生物質の第3の作用である
抗炎症・免疫調節作用に注
目を提案した(図2)

創薬の新手法として、キ
チナーゼ阻害薬アジフィ
ンを用いた分子骨格の単純
化、*in situ* クリックケミ
ストリーを展開し、単純化し
た化合物を設計して、天然
物より強力な活性を有する
化合物の創製に成功した。
また、アセチレン誘導体
を用いてキチナーゼによる
トリアゾール化を行い、非
常に高活性な新規キチナー
ゼ阻害薬を創製した。加え
て、酵素内でアジド体とア
セチレン体がトリアゾール
を形成する前駆体を世界で
初めて可視化することに成
功し、酵素によるトリア
ゾール形成型効果を実証
した(図3)

「薬学生」「指導薬剤師」必見! 効率のよい充実した実習に役立つ!!

改訂モデル・コアカリキュラム対応 薬学生のための 臨床実習

代表的8疾患の症例について薬物治療の
考え方や進め方を対話形式で解説

カルテや患者情報から、学生と指導薬剤師の
ディスカッションを通して薬物療法を検討し、
医師への処方提案、患者への服薬指導、学生
カルテの記録までの流れがわかります。

薬学生のための
臨床実習



B5判/159頁
定価 2,530円(本体2,300円+税)

一般社団法人日本病院薬剤師会 監修
一般社団法人日本病院薬剤師会薬学教育委員会 編集

◆詳細・購入は、薬事日報社オンラインショップへ
<https://yakuji-shop.jp/>

