

シャジーン類の全合成と構造活性相関

リーシュマニア症への化学的アプローチを目指して

京都大学大学院薬学研究科
代表研究者 塚野 千尋

研究要旨

リーシュマニア症は、サシチョウバエ類により媒介される寄生虫感染症である。熱帯・亜熱帯の途上国を中心に 100 ヶ国近くで蔓延しており、年間 1200 万～1400 万人の人が感染している。特に、内蔵リーシュマニア症は治療しなければ死に至る病であり、皮膚リーシュマニア症と合わせて、WHO により「顧みられない熱帯病」に分類されている。現在、リーシュマニア症の治療法は低分子化合物を利用した化学療法が主である。しかし、一般的に利用される 5 価アンチモン剤、アンフォテリシン B、ミルテフォシンは薬剤耐性種が報告されるようになり、新規作用機序でリーシュマニア原虫に効果のある治療薬の開発が強く望まれている。そのような背景のもと、シャジーン A および B は 2014 年に Baker らによって南米大陸と南極大陸の間に位置するスコシア海に生息する軟サンゴより単離・構造決定された。その絶対立体配置を含めた構造は三、六、五員環が縮環した新奇三環性骨格に、シクロプロパン環の主鎖置換基がすべて同じ方向を向いている（以下、全シス置換シクロプロパンと呼ぶ）セスキテルペンであることが明らかにされている。特に重要な点は、生物活性としてシャジーン A はリーシュマニア症原因原虫 *Leishmania Donovanii* に対する強い毒性 ($IC_{50} = 5 \mu M$) が報告されている点である。さらに現在利用されている医薬品ミルテフォシン ($IC_{50} = 3 \mu M$) と比べて同程度の活性を示し、かつ、ヒト細胞への毒性が低い。このようにリーシュマニア原虫に対し選択性を示す化合物は、リーシュマニア症治療薬開発の新規リード化合物として期待できる。我々は本化合物を基盤に、より強力な抗リーシュマニア活性を有する新規薬剤を創出することを目指して本化合物の合成研究に取り組んだ。その結果、アレンを有する α -ジアゾ- β -ケトニトリルの分子内シクロプロパン化でアルキリデンシクロプロパンを構築し、続く、Crabtree 型触媒による異性化で全シス置換シクロプロパンのジアステレオ選択的合成に成功した。特に、アルキリデンシクロプロパンのひずみを駆動力として四置換オレフィンのみを選択的に異性化した点は重要である。さらに、シャジーン類の全合成の鍵となる三環性化合物の合成に成功した。現在、シャジーン類の全合成の終盤で官能基変換について詳細に検討している。