

研究課題	4' 位に置換基を導入したチオリボヌクレオシドの合成研究
キーワード	①有機化学、②医薬品化学、③ヌクレオシド

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	カタオカ ヒロキ 片岡 裕樹	所属等	日本薬科大学 薬学部 講師
プロフィール	博士(薬科学)。慶應義塾大学薬学部薬科学科卒業、同大学院薬学研究科後期博士課程修了。日本薬科大学助教を経て現職。医薬品化学を専攻しており、有機合成に取り組むのみならず、大腸菌からの酵素精製、放射性同位体を用いた酵素活性試験、細胞実験、LC-MS や ESR(電子スピン共鳴)法を用いた活性試験の手法を習得しており、幅広いバックグラウンドを持つ。		

1. 研究の概要

良い抗 C 型肝炎ウイルス(HCV)薬の候補化合物となることを期待して 4'-置換-4'-チオリボヌクレオシド **1** (Figure 2) を本研究の標的化合物として設定した。化合物 **1** 自体は、既知の **2** を基にした方法よりおそらく合成可能だが、当該方法は導入可能な置換基 R に制約があり発展性に乏しい。将来、R を様々なものに置き換えて、より良い抗 HCV 活性をもつ化合物の創出を指向するにあたって、発展性を十分に秘めた合成法の確立に邁進することが本研究の特色である。またチオリボヌクレオシド骨格に関する研究は 1960 年代と古くから研究が進んでいるため、新規化合物は創出しにくい。こうした状況の中でおおよそ 20 工程以上を要する合成経路を確立し、医薬品化学への貢献を志す点が本研究の独創的な点である。

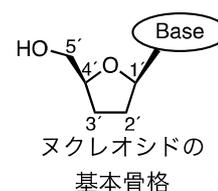


Figure 1

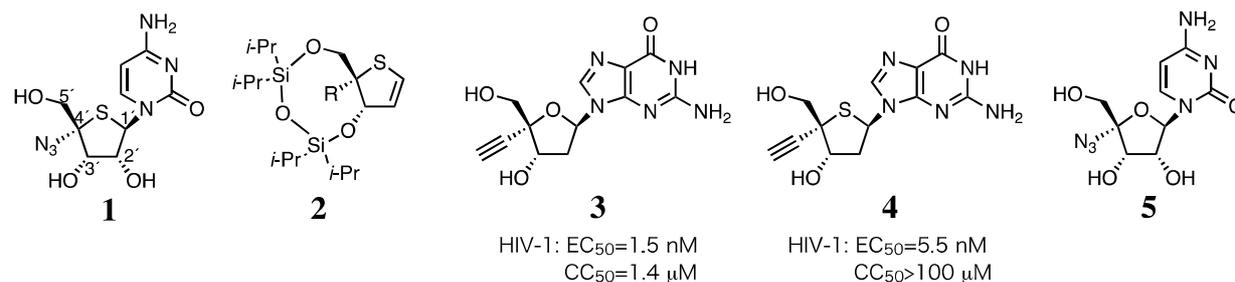


Figure 2

2. 研究の動機、目的

ヌクレオシドのフラノース環に置換基が結合した人工ヌクレオシドは、様々な生理活性を發揮することが知られている。一方で、フラノース環上の酸素原子を生物学的に等価な硫黄原子に置き換えたチオリボヌクレオシドも種々の生理活性を示すことが報告されている。さらに 4'-チオリボヌクレオシドは単純なフラノース型ヌクレオシドとは異なり、生体内の代謝酵素による分解に強い抵抗性をもつことが見出されていることから、医薬品候補化合物の創製を考えるにあたっては魅力的な骨格の 1 つであるといえる。

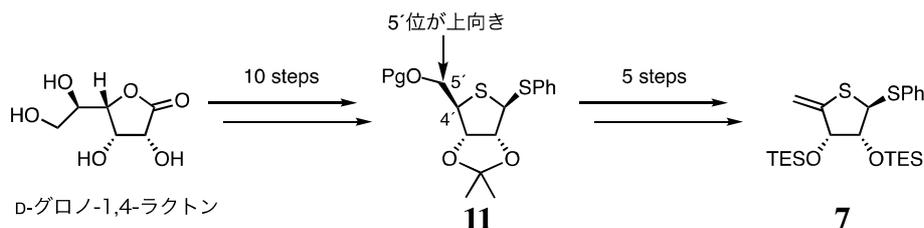
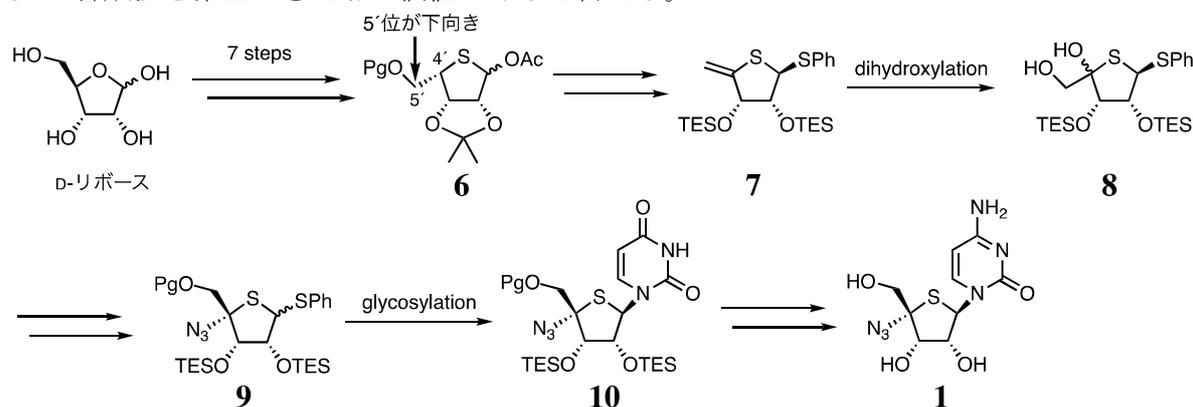
抗ヒト免疫不全ウイルス(HIV)活性(EC₅₀:低いほど活性が強い)を示すが細胞毒性(CC₅₀:低いほど毒性が強い)も強いデオキシリボヌクレオシド **3** の酸素原子を硫黄原子に置き換えた **4** は抗 HIV 活性を維持しながら毒性が約 1/100 に低減することが報告されている。ここから筆者

は、抗 HCV 活性を示すがやや強い細胞毒性を示すことが報告されているリボヌクレオシド **5** の酸素原子を硫黄原子に置き換えた **4** は、より良い抗 HCV 薬リードになると考えた。本研究では、化合物 **1** の合成を達成するだけでなく、今後の研究の展開も考慮して発展性の高い合成経路を確立することを目的とした。

3. 研究の結果

当該年度の開始時、化学構造を決定するために重要な役割を果たす日本薬科大学の NMR (核磁気共鳴) 測定装置が故障していた。初の緊急事態宣言が発令され、またコロナ禍において学内研究予算が不透明であったため、7 月中旬まで NMR の修理が滞り使用できなかった。そのため、最初の 3 ヶ月の中で研究を進めるにあたっては、過去の実験データのうち類似したものから推測するか経験則に頼らざるを得ず、研究自体がかなり遅延することになった。発展性のある **1** の合成法確立までは至らなかったものの、それでも本研究のマイルストーンになる重要なデータが得られたので、ここで報告したい。

本研究ではまず市販品が入手可能で安価な D-リボースを出発原料として、既知の方法を利用して **6** を合成し、重要な鍵中間体となる **7** の合成を指向した (Scheme 1)。詳細な条件検討を重ねたが、合成途中で分解するか、もしくは意図しない副生成物が得られ、**6** を経由して **7** を合成することができなかった。ここで筆者は、5' 位置換基がチオフラノース環に対して下向き (Scheme 1) という配置が分解しやすい要因になっているために **6** から **7** が得られないと考えた。ここで 5' 位置換基のみを上向きに変更した **11** をデザインし、出発原料として市販品が入手可能で安価な D-グルノ-1,4-ラク톤を選択して **7** の合成を指向するように方針転換した (Scheme 2)。まず文献既知の 4 工程と新たに見出した 6 工程を組み合わせることで **11** を得た。続いて化合物 **11** を足掛かりにして **7** の合成を試み、条件検討の末、途中で分解することなく **11** から 5 工程で **7** を得ることができた。化合物 **7** からはおよそ 8 工程で **1** を合成できる。化合物 **1** の塩基部分はシトシンであり、4' 位置換基はアジド基 (N₃) だが、例えば塩基部分をグアニンに替えたり、4' 位置換基をシアノ基 (CN) に替えたりすることも可能である。塩基部分と 4' 位置換基の導入は **7** を合成後の工程の中で行うものであり、この観点に立つと本研究では様々な塩基や 4' 位置換基を導入できる 4'-チオヌクレオシドを合成するために重要な中間体が得られたと言える。本研究では最終目的化合物とした **1** の合成達成こそなし得なかったものの、今後の研究発展に寄与する **7** の合成法を確立できた点で価値があると言える。



4. 研究者としてのこれからの展望

筆者は医薬品化学を専攻して博士号を取得しました。医薬品化学は薬学の中でもまさに創薬に直結する分野で薬学の花形といえは聞こえは良いですが、有機化学や生化学をそれぞれ専攻してきた研究者と比較するとどうしても専門分野の経験値が不足している感じが否めません。「何でもできる」は製薬企業においては「どれも中途半端」となるようで、特に就職活動において大変苦勞しました。それでも筆者が研究をやめずに大学教員としての道を選んだのは、製薬企業にはできないもので、アカデミア創薬の中で何かできないかと考えたからです。企業は利益を追求するという体質を持つがゆえ、開発費の回収が困難だと考えられる難病には手を出しません。そういったアンメットメディカルニーズにこそ、アカデミア創薬の価値が見出せるものと考えていました。しかしながら実際には、大学教員として教育業務やその他雑務に追われる中では、疾病のモデル構築から候補化合物の選定、活性試験、最適化を一人で担うのはとても無理だということを痛感しています。筆者は大学教員になって5年目を迎えましたが、医薬品化学研究者として、いま、何ができるかを深く考えるようになりました。その明確な答えはまだ見つかっていませんが、他の研究者との連携を強く意識しはじめています。他分野の研究者は、各々の専門分野に対する知識は膨大であるものの、それ以外の分野については全くわからないという人が多くいます。筆者は幅広いバックグラウンドを持つがゆえそういった研究者とコラボレーションできるポジションにおり、より壮大な研究プランを企図できます。ゆくゆくは様々な分野の研究者とのコラボレーションを自由に楽しみながら、医薬品化学界に貢献できるような研究者になりたいと考えます。また地道に研究成果をあげ、ゆくゆくは研究主宰者として研究室を立ち上げ、大きな研究資金が獲得できるようになったら、難病に対する創薬にも改めて挑戦したいと思っています。

5. 社会（寄付者）に対するメッセージ

本研究課題にご支援いただきましてありがとうございます。2020年度若手研究者奨励金は筆者が初めて獲得した外部競争的資金です。当研究資金を得たことにより、限られた研究資金を何に分配し、どのように研究を進めると目標を達成できるか、また効率よく進行できるかを強く意識するようになりました。研究だけであればそれほど難しいことではないと思いますが、研究以外の業務の進行も考慮しながら、研究資金のこともしっかり考えるということができたので、大学教員の研究者としてステップアップができたと思います。

抗HCV薬ハーボニーが2015年に登場してから、C型肝炎は治せる疾患として認知されるようになってきました。しかしながらマヴィレットのような有効性が高い新薬が開発されてもなお、比較的長い治療期間を要する、薬価が高く治療費が高額になる、治療が奏功せず再燃した患者の治療が困難であるといった問題を抱えており、HCVや他のウイルスに対する備えはいくらあっても多すぎることはありません。今後本研究で到達目標とした化合物を合成し、それらが抗HCV活性を示す化合物として有用であることを示せば、人類のHCV感染克服における一助となりえます。HCVに有効性を示さなかったとしても、ヌクレオシドはすべての生物やウイルスの遺伝情報を構成している都合上、他のウイルスや悪性腫瘍に対して有効性を示すことも考えられます。そのため、本研究が達成されれば何らかの形で医薬品化学界に貢献できます。

最後になりましたが、本研究課題をご支援いただいた皆様に厚く御礼申し上げます。