

(+)-Epogymnolactam 誘導体の合成

応用生物科学専攻 生命分子化学講座 木質生命化学 岡戸 祐治

1. 緒言

(+)-Epogymnolactam(**1**)は当研究においてモリノカレバタケ属の一種(*Gymnopus* sp.)から単離・構造決定された化合物であり、動物細胞においてオートファジー誘導活性を示すことが確認された(図 1)¹⁾。オートファジーは細胞内のタンパク質分解機構の一つとして飢餓対応や細胞内の恒常性維持に関わっており、癌や神経疾患を対象とした創薬ターゲットになっている。我々は(+)-epogymnolactam をリード化合物としてオートファジー研究のさらなる進展や創薬への貢献を最終目標として掲げ、これまでに本化合物の全合成を達成した²⁾。本研究では、合成した(+)-epogymnolactam が天然物同様にオートファジー誘導活性を示すか確認した後、構造活性相関研究に向けて誘導体の合成に取り組んだ。

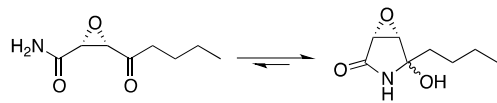


図 1. (+)-Epogymnolactam(**1**)の構造

2. 方法

合成物のオートファジー誘導活性の評価： 3.3×10^5 cells/well の NIH3T3 細胞を 6 穴プレートに播種し、(+)-epogymnolactam を 25、100 μM の濃度で投与後、4 時間処理した。細胞を回収し、溶解した後、ウェスタンブロット法によりオートファジー関連タンパク質 LC3-II および細胞内標準タンパク質としてアクチンを検出した。；(+)-Epogymnolactam 誘導体の合成：(+)-Epogymnolactam 類縁体として、ラクタム化しない鎖状類縁体、ラクタム型から開環しない環状類縁体の合成を検討した。また、脂肪鎖部分に関する類縁体の調製を目的として、その前駆体の合成を検討した。

3. 結果と考察

合成物のオートファジー誘導活性の評価：活性評価の結果、合成した(+)-epogymnolactam は 25- 100 μM において濃度依存的な LC3-II/アクチン相対量の増加を示し、天然物と同様の活性を示すことが確認できた(図 2)。(+)-Epogymnolactam 誘導体の合成：全合成経路における中間体ラクトンを dimethylamine で処理することにより鎖状類縁体として *N,N*-dimethyl 体 (**1a**) を得た(図 3)。また、*O*-methyl 類縁体の調製について検討した結果、酸性条件を用いることで **1b** を合成できた。脂肪鎖についての類縁体を効率的に合成するた

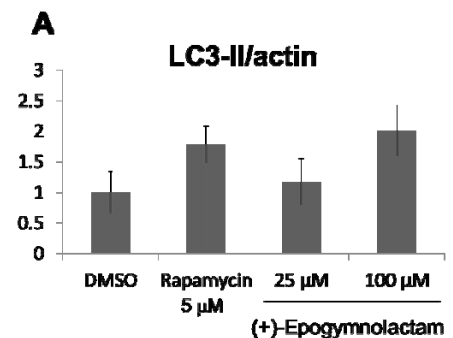


図 2. 合成(+)-Epogymnolactam のオートファジー誘導活性

め、オレフィンメタセシス反応を用いた合成を行うこととし、その前駆体となる 4-allyl 体 (**1c**) の合成を検討した。現在母核構造への allyl 基導入を達成しており、今後、数段階を経て **1c** ならびに各種誘導体を合成する予定である。

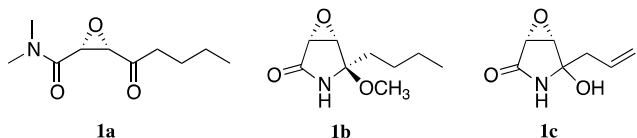


図 3. (+)-Epogymnolactam 類縁体

1) Shinya Mitsuhashi, Chihaya Shindo, Kengo Shigetomi, Toshizumi Miyamoto and Makoto Ubukata *Phytochemistry* (2014) **114**, 155-159. ;

2) Yuji Okado, Kengo Shigetomi, Shinya Mitsuhashi and Makoto Ubukata *The Journal of Antibiotics* (2015) **68**, 712-724.