

2024年5月17日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

## 骨粗しょう症治療薬の新たな候補化合物 イリジマシド A の化学合成に成功

### 【発表のポイント】

- イリジマシド A は骨粗しょう症治療薬のリード化合物<sup>(注1)</sup>となりうる医薬的に有用な天然有機化合物です。
- ニッケル触媒とジルコノセン<sup>(注2)</sup>という添加剤を用いるケトンカップリング反応<sup>(注3)</sup>を駆使して、イリジマシド A の化学合成を世界で初めて達成しました。
- イリジマシド A と同様の構造をもつ天然有機化合物の合成にも応用可能で、創薬や有機合成化学の進展に貢献すると期待される成果です。

### 【概要】

イリジマシド A は、沖縄県沖で採取された海洋シアノバクテリア *Okeania* 属から単離・構造決定されたマクロリド天然物です。この海洋マクロリド<sup>(注4)</sup>は、マウス由来の培養細胞において、破骨細胞<sup>(注5)</sup>の分化を抑制する作用を有していることから、新しい骨粗しょう症治療薬のリード化合物として期待されています。しかし、化学合成の例は報告されていませんでした。

東北大学大学院生命科学研究科の梅原厚志助教と佐々木誠教授、諏訪朝也氏（博士後期課程学生）は、ニッケル触媒とジルコノセンを用いるケトンカップリング反応を駆使した独自の合成戦略により、イリジマシド A の世界初となる化学合成に成功しました。開発した新たな合成戦略は、マクロリド主要骨格の柔軟な合成を可能にするものであり、イリジマシド A のみならず構造的に多様な幅広いマクロリド天然物の合成にも応用可能であると考えられます。したがって本研究の成果は、有機合成化学、天然物化学、創薬化学研究の発展に大きく寄与すると期待できます。

本研究の成果は、2024年5月15日付で米国化学会誌 *Organic Letters* にオンライン掲載されました。

## 【詳細な説明】

### 研究の背景

イリジマシド A は、沖縄県沖で採取された海洋シアノバクテリア *Okeania* 属から単離・構造決定されたマクロリドです (図 1)。この海洋マクロリド天然物は、マウス由来マクロファージ様細胞 (RAW264) において、破骨細胞のマーカである骨型酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ (TRAP)<sup>(注6)</sup> 活性を抑制します。その結果、破骨細胞の分化を抑制する作用を有しています。そのため、新しい骨粗しょう症治療薬のリード化合物として期待されている医薬的に有用なマクロリド天然物です。類縁天然物としてイリジマシド B、C、D、E の計 4 つのマクロリドが単離・構造決定されており、いずれも破骨細胞の分化抑制作用を有しています。しかし、天然からの供給量には限りがあるため、創薬研究の観点からマクロリドの構造多様性に柔軟に対応可能な合成法の開発が望まれます。しかし、イリジマシドの化学合成の例はこれまで報告されていませんでした。

### 今回の取り組み

本研究では、ニッケル触媒とジルコノセンを用いるケトンカップリング反応を駆使した独自の合成戦略を立案し、イリジマシド A の世界初の化学合成に取り組みました。用いるケトンカップリング反応はハーバード大学・岸義人教授らによって開発された方法であり (参考文献 1)、構造的に複雑な海洋天然物の合成研究に利用されています (参考文献 2)。しかしこれまで利用数は乏しく、イリジマシド A のような海洋マクロリド天然物の合成への利用実績に関しては皆無でした。実験検討の結果、ケトンカップリング反応は三つのフラグメントの連結を可能にし、マクロリド主要骨格の収束的合成<sup>(注7)</sup> に成功しました (図 2)。さらに、合成終盤でのジエン側鎖とラムノース側鎖の導入によりイリジマシド A の世界初の化学合成を達成しました。

本研究は、ニッケル触媒とジルコノセンを用いるケトンカップリング反応が海洋マクロリド天然物の合成に有効であることを示した世界で初めての研究です。

### 今後の展開

現在、ニッケル触媒とジルコノセンを用いるケトンカップリング反応を駆使した独自の合成戦略により、イリジマシド A のみならずイリジマシド B、C、D、E の全ての類縁天然物の化学合成を目指して研究を進めています。さらに、天然には存在しないアナログの合成も行い、構造活性相関研究を行う計画を立てています。今回開発した新たな合成戦略は、マクロリド主要骨格の柔軟な合成を可能にするものであり、イリジマシド A のみならず構造的に多様な幅広いマクロリド天然物の合成にも応用可能であると考えられます。そのため本研究

の成果は非常に重要であり、有機合成化学、天然物化学、創薬化学研究の発展に大きく寄与すると期待できます。

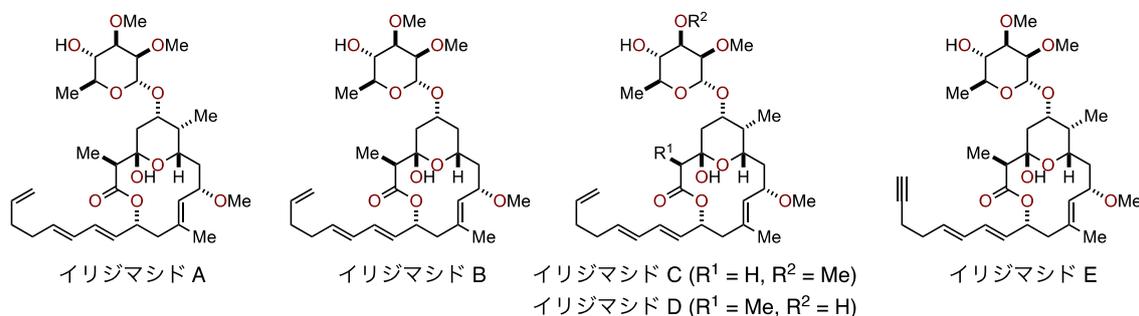


図 1. イリジマシドの構造

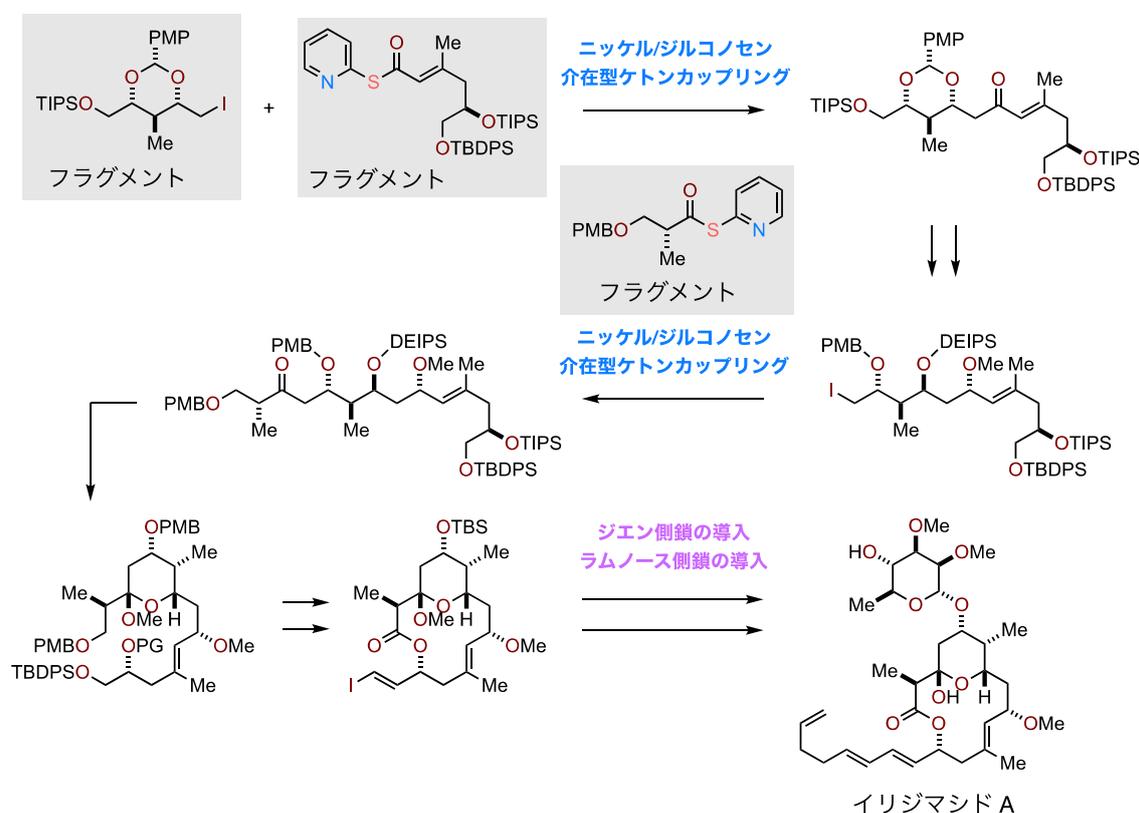


図 2. ケトンカップリングによるイリジマシド A の化学合成

【謝辞】

本研究は文部科学省科学研究費 若手研究(JP23K14314) の支援のもとで行われました。

## 【参考文献】

1. Atsushi Umehara, Yoshito Kishi (2019)  
Further Studies on Ni/Zr-mediated One-pot Ketone Synthesis: Use of a Mixture of Ni<sup>I</sup>- and Ni<sup>II</sup>-catalysts Greatly Improves the Molar Ratio of Coupling Partners  
Chemistry Letters, 2019, 48, 947-950.  
DOI: 10.1246/cl.190405
2. Vemula Praveen Kumar, Yoshito Kishi (2020)  
Total Synthesis of Halistatins 1 and 2  
J. Am. Chem. Soc. 2020, 142, 14743-14749.  
DOI: 10.1021/jacs.0c07390

## 【用語説明】

- 注1. リード化合物: 医薬品開発の出発点となる新薬候補化合物のこと。天然物は、構造および生物活性の多様性が高く、有用なリード化合物となる。
- 注2. ジルコノセン: ビス(シクロペンタジエニル)ジルコノセンジクロリドのこと。カップリング反応を促進する添加剤として使用している。
- 注3. カップリング反応: 2つの化学物質を選択的に結合させる反応のこと。溝呂木-Heck反応、根岸カップリング、鈴木-宮浦カップリングが代表的であり、日本人化学者の名がつく反応が多い。天然物合成や医薬品合成に多用されている。
- 注4. マクロリド: 12以上の炭素や酸素原子から構成される大環状のラク톤を有する天然有機化合物の総称。エリスロマイシンやクラリスロマイシンといった抗生物質が有名であり、様々な生物活性を有することで知られている。
- 注5. 破骨細胞: 破骨細胞は、古い骨を吸収することで骨の新陳代謝を担う重要な細胞であり、血液中のカルシウム濃度を一定に調節する働きも担っている。しかし、その過剰な活性化は骨粗しょう症や関節リウマチ、歯周病、がん骨転移など、様々な疾患に伴う骨破壊の原因となる。
- 注6. 骨型酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ (TRAP): 酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ (Tartrate-resistant Acid Phosphatase = TRAP) は、骨の代謝(骨吸収)に直接関係し、骨吸収によってできる骨の分解産物とともに血中に放出されるため、骨吸収の亢進に伴い血中のTRAPも増加する。ヒトでは、骨(破骨細胞)のみに由来するため、骨吸収の状態を正確に反映すると言われている。このため、代謝性骨疾患及び骨転移(代謝性骨疾患や骨折の併発がない肺癌、乳癌、前立腺癌に限る)の診断補助並びに治療経過観察時の補助的指標として有用である。また、骨粗しょう症の診断及び治療効果判定に有用であり、日本骨粗しょう症学会による骨粗しょう症

診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドラインに骨吸収マーカーとして記載されている。

注7. 収束的合成: 合成経路を設計する方法には、1つの出発原料から直線的に経路をたどって目的物を得る「直線型合成」(linear synthesis; リニア合成)と、複数の出発原料から複数の中間体をそれぞれ合成し、適当な段階でこれら中間体を結合させて目的物を得る「収束型合成」(convergent synthesis; コンバージェント合成または並列型合成)がある。複雑な構造を持つ比較的大きな分子を合成する場合には、総収率などの点で収束型合成が有利である。

#### 【論文情報】

タイトル: Total Synthesis of (-)-Irijimaside A Enabled by Ni/Zr-Mediated Reductive Ketone Coupling

著者: 諏訪朝也、佐々木誠、梅原厚志\*

\*責任著者: 東北大学大学院生命科学研究科 助教 梅原厚志

掲載誌: Organic Letters

DOI: 10.1021/acs.orglett.4c01367

URL: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c01367>

#### 【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科

助教 梅原厚志

TEL: 022-217-6214

Email: [atsushi.umehara.e3@tohoku.ac.jp](mailto:atsushi.umehara.e3@tohoku.ac.jp)

<http://sasaki-umehara-lab.moon.bindcloud.jp/>

(報道に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科広報室

高橋さやか

TEL: 022-217-6193

Email: [lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp](mailto:lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp)