

【目的】植物酸化ステロイドは、多様な構造・生物活性を持つが、その詳細な機能は未解明のものが多い。我々はこれまでに、最も酸化度の高い植物酸化セコステロイドの1つである physalin 類に着目した研究を展開してきた。部分構造の合成とその NF- κ B 活性化阻害機構研究の結果、physalin 類の右側 (DEFGH 環部) が中程度の NF- κ B 活性化阻害活性を示し、さらにその作用機序も天然物と同様であることを見出している。右側構造の異なる withanolide 類も NF- κ B 活性化阻害を示すが、その作用機序は異なることから、physalin 類の DEFGH 環部が NF- κ B 活性化阻害の作用機序決定に寄与していることが示唆された。これらの知見を活かし、本研究では DEFGH 環部の誘導体を合成し、NF- κ B 活性化阻害能の向上を目指した。

また physalin 類は、酸化度の低いステロイド誘導体から生合成されていると考えられる。植物ステロイドの生合成スキームを倣い、他のステロイド化合物の右側構造を改変することによって、新たな分子群を創製することにも挑んだ。

【方法】これまでの知見から、DEFGH 環部に疎水性置換基を導入することで、阻害活性の向上が期待された。そこで **1** のアルキン部に種々の官能基を Click-Chemistry によって導入後、DFGH 環構造を構築して各種誘導体 **3** を合成した。また、合成した化合物の NF- κ B 活性化阻害能を、培養細胞を用いて評価した。

ステロイド化合物を基盤とした分子創製研究では、コレステロールを原料として誘導体合成を検討した。

【結果】化合物 **1** を 21 工程で合成し、クリック反応を利用して **2** を合成した。得た **2** の環構造を組み換え、3 工程で **3** に導いた。合成した 3 種の NF- κ B 活性化阻害能を評価したところ、以前合成した DEFGH 環化合物と比べ、阻害活性が低下することがわかった。このことから、本生物活性には E 環部が重要であることが示唆された。

各種コレステロール誘導体の合成を種々検討し、これまでに 4 種の化合物を合成することに成功した。なお、本成果に関しては、都合により本報告書では詳細な内容は記載しない。

Physalin 類の DFGH 環部を基盤とする新規生物活性分子創製

