

**【目的】** 海洋天然物アプリロニン A は海洋軟体動物アメフラシから我々の研究グループにより単離されたマクロリド化合物であり、その抗腫瘍活性は既存の抗がん剤を大きく上回る。2013 年には、その強力な抗腫瘍性の作用機序はアプリロニン A が細胞骨格タンパク質であるアクチンとチューブリンとのタンパク質間相互作用を引き起こすという新規メカニズムであることを明らかにした。しかし、天然からの供給量が限られており、17 個の不斉中心、分子量 1,000 を超える本化合物自身を用いての創薬展開は、サンプル供給の面、誘導化の面から制限されている。そこで、アプリロニン A の構造活性相関研究を行い、創薬リードへの展開を目指すことにした。

**【方法】** アプリロニン A はその側鎖部でアクチンと結合し、生じたアプリロニン A-アクチン複合体がチューブリンと作用することで抗腫瘍活性を発現する。そのため、アクチン脱重合活性と抗腫瘍活性の強弱は比例関係にあることが予想される。すなわちアクチン脱重合活性を示す側鎖部をアプリロニン A マクロラクトン部に連結するハイブリッド化による構造活性相関研究を行うことにした。そこでまず、アプリロニン A の側鎖部と同じ位置でアクチンと結合するスウィンホライド A、イェジマライド B、サイトファイシン C の側鎖部を設計・合成し、アクチン脱重合活性を評価することにした。その後、得られた情報を基にハイブリッド化を検討することにした。

**【結果】** スウィンホライド A、イェジマライド B、サイトファイシン C 側鎖部を合成し、アクチン脱重合活性を評価したところ、サイトファイシン C 側鎖部がアクチン脱重合活性を示すことを明らかにした。そこで、アプリロニン A-サイトファイシンハイブリッド化合物を合成することにした。現在、三つに分割した各セグメントの合成を完了し、それぞれの連結について検討している。

アプリロニン A-サイトファイシンハイブリッド化合物の設計

