

## エクテナサイジン類のマクロ環状骨格多様化による抗腫瘍性 中分子群創出と細胞内 DNA 二重鎖切断

(東大院理<sup>1</sup>, 東京農工大院工<sup>2</sup>, がん研化学療法センター<sup>3</sup>) ○谷藤 涼<sup>1</sup>・細野 絵里奈<sup>2</sup>・  
村松 由起子<sup>3</sup>・清宮 啓之<sup>3</sup>・大栗 博毅<sup>1</sup>

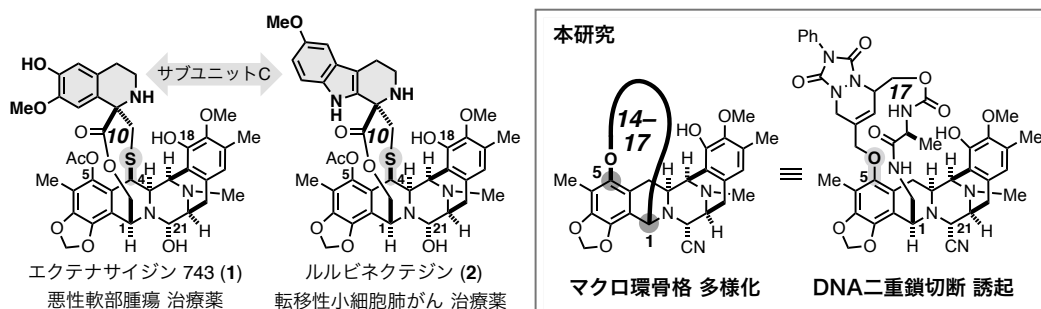
Systematic Diversification of Ecteinascidin Macrocyclic Framework to Generate Potent Anticancer Mid-sized Alkaloidal Compounds Capable of Inducing DNA-double Strand Breaks in Cells (<sup>1</sup>Graduate School of Science, The University of Tokyo; <sup>2</sup>Graduate School of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology; <sup>3</sup>Cancer Chemotherapy Center, Japanese Foundation for Cancer Research)

○Ryo Tanifuji,<sup>1</sup> Erina Hosono,<sup>2</sup> Yukiko Muramatsu,<sup>3</sup> Hiroyuki Seimiya,<sup>3</sup> Hiroki Oguri<sup>1</sup>

Ecteinascidin 743 (**1**) bearing a 10-membered macrocycle is an approved antitumor agent. We are developing a semi-synthetic process that allowed systematic diversification of macrocyclic frameworks of **1** to generate a series of macrocycles ranging from 14 to 17 membered rings with installation of functional groups. The designed mid-sized molecules induced DNA double-strand breaks in cells and exhibited potent cell growth inhibition activity. **Keywords:** Tetrahydroisoquinoline Alkaloids; Macrocyclic; Antitumor Natural Products; Mid-sized Molecules; DNA double-strand break

海洋天然物エクテナサイジン **743 (1)** と半合成誘導体ルルビネクテジン (**2**) は、悪性軟部腫瘍・転移性小細胞肺がんの治療薬である。これら中分子抗腫瘍薬は 21 位で DNA をアルキル化して共有結合複合体を形成する。更に、サブユニット C を含むマクロラクトン骨格を介して核内タンパク質と相互作用し、DNA 二重鎖切断や細胞死を誘導する。本機構を踏まえたマクロ環の改変により、DNA-タンパク質間相互作用を標的とした抗腫瘍性中分子群の創出が見込まれる。しかし、**1, 2** の半合成には 20 以上の工程が必要であり、マクロ環の構造展開はスピロ環部位に限定されていた。

本研究では、マクロ環構造の架橋部位を 4 位から 5 位へ改変した 4 系統 (14, 15, 16, 17 員環) の天然物類似中分子群を設計した。分子量 600–850 程度のマクロ環状中分子群を既存薬 **1, 2** と同一の出発原料から 6–10 工程で骨格多様化合成した。免疫蛍光染色により本中分子群が DNA 二重鎖切断を誘起することを明らかにした。39 種類のがん細胞を用いた活性評価により、抗腫瘍薬 **1, 2** に比肩する細胞増殖阻害活性を発現することを見出した。さらに、マクロ環サイズや官能基の違いによって活性発現機構が異なることを示唆する結果が得られた。



1) 特願 2021- 33773 (出願日 2021. 3. 3)、PCT/JP2022/008664 (出願日 2022. 3. 1)