

Title	天然物の再構築戦略を用いた中分子化合物ライブラリーの創出
Sub Title	Synthesis of med-molecule library based on natural product re-construction strategy
Author	西村, 壮央(Nishimura, Takehiro)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2024
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	近年注目を集めている中分子医薬品は、低分子医薬品の特徴である経口投与が可能でありながら、抗体医薬品の特徴である標的分子への強い結合力と選択性があると期待されている。現在利用されている中分子医薬品の多くは天然物もしくはペプチドであるが、これらに変わる構造を有する化合物の探索源が求められている。本研究では、既存の合成医薬品や天然物を越えた構造多様性を持つ中分子化合物ライブラリーを体系的に構築し、新たな中分子化合物ライブラリー構築方法論の確立を目的として研究を行った。 本研究では、「天然物の再構築戦略」と名付けた手法により化合物ライブラリーの構築を行った。元々複雑な構造を有する天然物を分解し、種々の天然物から誘導したビルディングブロックを組み合わせることで天然物を再構築することで、これまでに構築例のない化合物を創出できると期待した。天然物の再構築戦略に基づいた中分子化合物ライブラリーの構築にあたって、「分子量>800」「植物-微生物ハイブリッド構造」および「大環状構造」というテーマを設定した。 まず、植物由来成分であるアビエチン酸を原料として、合成するビルディングブロックのデザイン、適正な開環反応の条件検討および官能基変換反応について検討を行った。その結果、2種の非天然型のビルディングブロックを合成することに成功した。これに対してアミノ酸を導入するため、適切な保護基の検討および縮合反応の条件検討を行い、分子量800以上の化合物の合成を目指した。現時点では、これらの検討はすでに完了しており、今後、大環状構造の構築を検討することで目的とした化合物群の構築が可能である。 また、本研究により得られると期待できる化合物について、ケモインフォマティクス的手法を用いた解析を行い、天然アミノ酸により構築される化合物群や既存の天然物・医薬品とは異なるケミカルスペースを有することを明らかにした。 Med-molecular drugs are expected to have the characteristics of small-molecule drugs with those of antibody drugs. Most of the currently used med-molecule drugs are natural products or peptides, but there is a need for a new source of compounds with alternative structures to these. In this study, we plan to construct a library of mid-molecular compounds with structural diversity beyond existing synthetic drugs and natural products and conduct research to establish a new methodology for building a middle-molecular compound library. In this study, we constructed the compound library by the method named "Natural Product Re-Construction Strategy". We expected to create compounds that have never been constructed before by decomposing natural products that originally had complex structures and reconstructing them by combining building blocks derived from various natural products. In constructing a library of middle-molecular compounds based on the "Natural Product Re-Construction Strategy," we set the themes of "molecular weight >800," "plant-microbe hybrid structure," and "macrocyclic structure." First, using abietic acid, a plant-derived component, as a raw material, we investigated the design of the building blocks to be synthesized, the conditions for appropriate ring-opening reactions, and functional group transformation reactions. As a result, we succeeded in synthesizing two types of unnatural building blocks. In order to introduce amino acids into these building blocks, we investigated appropriate protecting groups and conditions for condensation reactions, aiming to synthesize compounds with molecular weights of 800 or more. At this point, these studies have already been completed, and it will be possible to construct the desired group of compounds by examining the construction of macrocyclic structures in the future. In addition, the compounds expected to be obtained through this study were analyzed using chemoinformatics methods, and it was revealed that they have a different chemical space from the compound groups constructed by natural amino acids and existing natural products and drugs.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2023000010-20230185

2023年度 学事振興資金（個人研究） 研究成果実績報告書

研究代表者	所属	薬学部	職名	助教	補助額	300千円 (A)
	氏名	西村 壮央	氏名（英語）	Takehiro Nishimura		
研究課題（日本語）						
天然物の再構築戦略を用いた中分子化合物ライブラリーの創出						
研究課題（英訳）						
Synthesis of med-molecule library based on natural product re-construction strategy						
1. 研究成果実績の概要						
近年注目を集めている中分子医薬品は、低分子医薬品の特徴である経口投与が可能でありながら、抗体医薬品の特徴である標的分子への強い結合力と選択性があると期待されている。現在利用されている中分子医薬品の多くは天然物もしくはペプチドであるが、これらに変わる構造を有する化合物の探索源が求められている。本研究では、既存の合成医薬品や天然物を越えた構造多様性を持つ中分子化合物ライブラリーを体系的に構築し、新たな中分子化合物ライブラリー構築方法論の確立を目的として研究を行った。 本研究では、「天然物の再構築戦略」と名付けた手法により化合物ライブラリーの構築を行った。元々複雑な構造を有する天然物を分解し、種々の天然物から誘導したビルディングブロックを組み合わせることで天然物を再構築することで、これまでに構築例のない化合物を創出できると期待した。天然物の再構築戦略に基づいた中分子化合物ライブラリーの構築にあたって、「分子量>800」「植物-微生物ハイブリッド構造」および「大環状構造」というテーマを設定した。 まず、植物由来成分であるアビエチン酸を原料として、合成するビルディングブロックのデザイン、適正な開環反応の条件検討および官能基変換反応について検討を行った。その結果、2種の非天然型のビルディングブロックを合成することに成功した。これに対してアミノ酸を導入するため、適切な保護基の検討および縮合反応の条件検討を行い、分子量800以上の化合物の合成を目指した。現時点では、これらの検討はすでに完了しており、今後、大環状構造の構築を検討することで目的とした化合物群の構築が可能である。 また、本研究により得られると期待できる化合物について、ケモインフォマティクス的手法を用いた解析を行い、天然アミノ酸により構築される化合物群や既存の天然物・医薬品とは異なるケミカルスペースを有することを明らかにした。						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
Med-molecular drugs are expected to have the characteristics of small-molecule drugs with those of antibody drugs. Most of the currently used med-molecule drugs are natural products or peptides, but there is a need for a new source of compounds with alternative structures to these. In this study, we plan to construct a library of mid-molecular compounds with structural diversity beyond existing synthetic drugs and natural products and conduct research to establish a new methodology for building a middle-molecular compound library. In this study, we constructed the compound library by the method named "Natural Product Re-Construction Strategy". We expected to create compounds that have never been constructed before by decomposing natural products that originally had complex structures and reconstructing them by combining building blocks derived from various natural products. In constructing a library of middle-molecular compounds based on the "Natural Product Re-Construction Strategy," we set the themes of "molecular weight >800," "plant-microbe hybrid structure," and "macrocyclic structure." First, using abietic acid, a plant-derived component, as a raw material, we investigated the design of the building blocks to be synthesized, the conditions for appropriate ring-opening reactions, and functional group transformation reactions. As a result, we succeeded in synthesizing two types of unnatural building blocks. In order to introduce amino acids into these building blocks, we investigated appropriate protecting groups and conditions for condensation reactions, aiming to synthesize compounds with molecular weights of 800 or more. At this point, these studies have already been completed, and it will be possible to construct the desired group of compounds by examining the construction of macrocyclic structures in the future. In addition, the compounds expected to be obtained through this study were analyzed using chemoinformatics methods, and it was revealed that they have a different chemical space from the compound groups constructed by natural amino acids and existing natural products and drugs.						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			