

令和4年2月10日	発表者 水谷 秀輝
【Journal】 <i>J. Med. Chem.</i> 2022 , XXXX, XXX–XXX.	
【Title】 Elastase inhibitor cyclotheonellazole A: Total synthesis and <i>in vivo</i> biological evaluation for acute lung injury	
【Affiliation & Authors】 State key laboratory of medicinal chemical biology, college of pharmacy, Nankai University. Yingjun Cui, Mengyi Zhang, Honglei Xu, Tingrong Zhang, Songming Zhang, Xiuhe Zhao, Peng Jiang, Jing Li, Baijun Ye, Yuanjun Sun, Mukuo Wang, Yangping Deng, Qing Meng, Yang Liu, Qiang Fu, Jianping Lin, Liang Wang, Yue Chen	
【Abstract】 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス-2 (SARS-CoV-2) 感染によって引き起こされる急性肺損傷 (ALI)、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) は、死亡率が高く、効果的な治療法がないため、SARS-CoV-2 患者の予後を悪化させる要因となっている。SARS-CoV-2 患者における ALI/ARDS では、免疫反応が過剰となることでエラスターゼが大量に産生され、肺胞を構成するエラスチンを分解することが原因と考えられている。そのため、エラスターゼは ALI/ARDS に対する創薬標的として注目されている。マダガスカルで採集された海綿 <i>Theonella affinis swinhoei</i> から単離されたシクロテオネラゾール A (CTL-A) は、スルホン酸ナトリウム、ジアミノプロピオン酸、 α -ケト- β -アミノ酸など特異な構造を持つ大環状ペプチドであり、エラスターゼに対して強力な阻害活性 ($IC_{50} = 0.034$ nM) を示す。しかし、CTL-A は供給量が少ないため、詳細な作用機序の解明がされていない。そのため本研究では、CTL-A の全合成、構造活性相関研究および <i>in vivo</i> での評価を行った。CTL-A の逆合成解析により、最も立体障害が少ない部位を大環状部位として 3 つのフラグメントに結合切断した。L-アスパラギンから 7 工程で合成されたジアミノプロピオン酸部位と、L-チロシンから Lawesson 試薬によるチオアミド化、Bredereck チアゾール合成および 3 成分 masked acyl cyanide (MAC) 反応を含む 8 工程で合成された α -ヒドロキシ- β -アミノ酸部位を縮合し、さらに官能基保護したシステインを縮合した後、大環状化させてマクロライド骨格を構築した。続いて α -ヒドロキシ- β -アミノ酸部位を改良 Moffatt 法で酸化して α -ケト- β -アミノ酸とし、システイン部位を oxone により酸化してスルホン酸とした。最後に 0.2 M NaCl aq. でスルホン酸をナトリウム塩とし、CTL-A を合成した。得られた CTL-A および誘導体の構造活性相関より、CTL-A のフェノール部位、スルホン酸および α -ケト- β -アミノ酸が活性に重要であることが示された。また、CTL-A は、ヒト好中球エラスターゼに対して既知エラスターゼ阻害剤の sivelestat と比較して約 2 倍強力な阻害活性を示し、ブレオマイシン誘発 ALI マウスモデルにおいても sivelestat と同等の抗炎症効果を持つことが確認された。以上より、本研究では CTL-A のエラスターゼ阻害活性に重要な部位を特定し、CTL-A が既知エラスターゼ阻害剤と同等のエラスターゼ阻害活性を持つことを示した。今後、ALI/ARD 治療薬として CTL-A をリード化合物とした新規エラスターゼ阻害剤の開発が期待される。	