

天然物化学研究室



研究室構成 (2025年度)

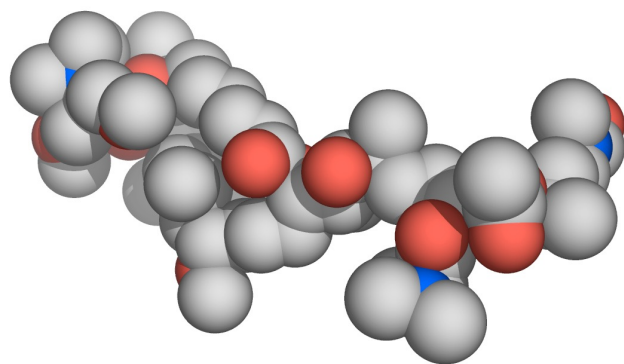
末永、栗澤 (助教)、博士課程: 1名

修士課程7名、4年生 3~4名



自然界から
「宝」をさがす

構造を決める

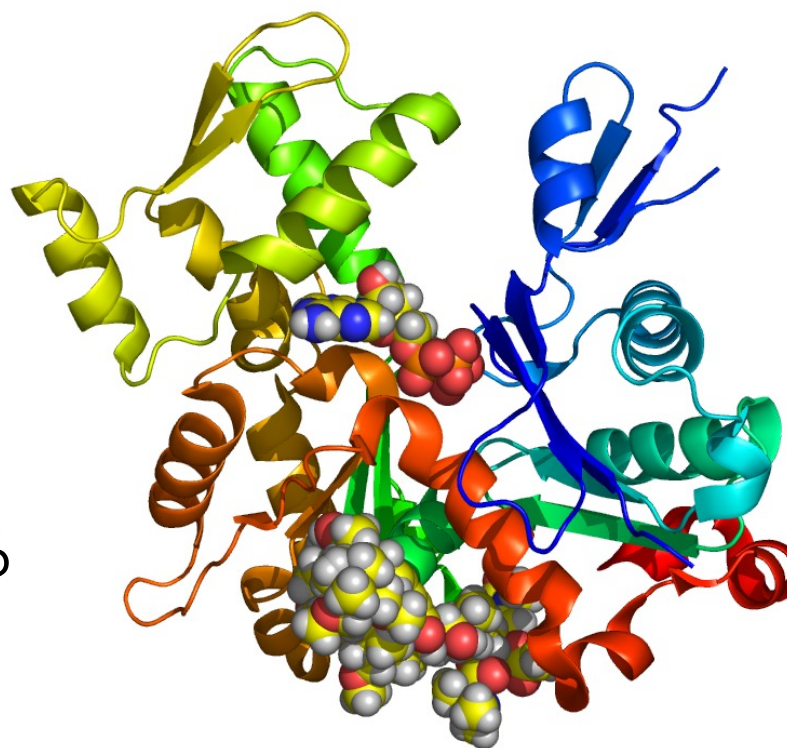


化学的に合成する

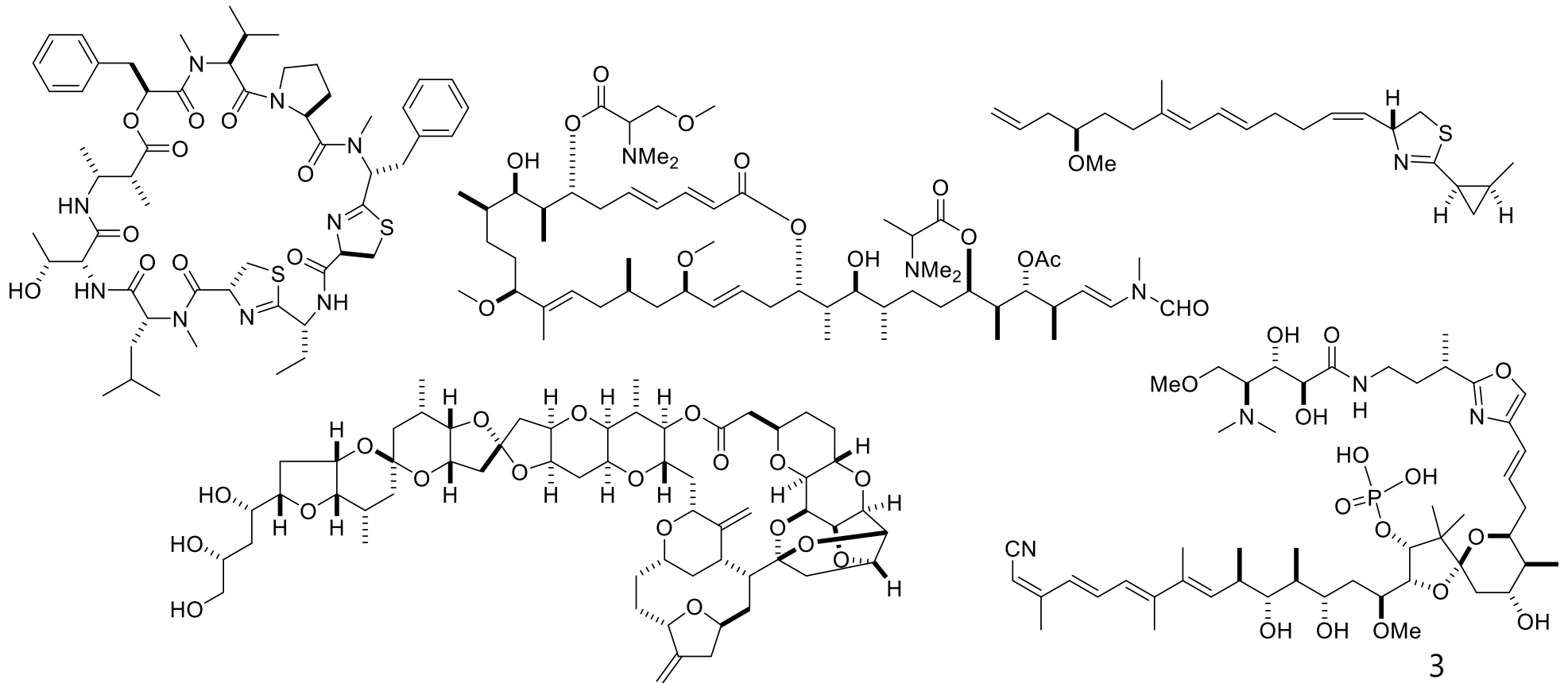


作用を調べる

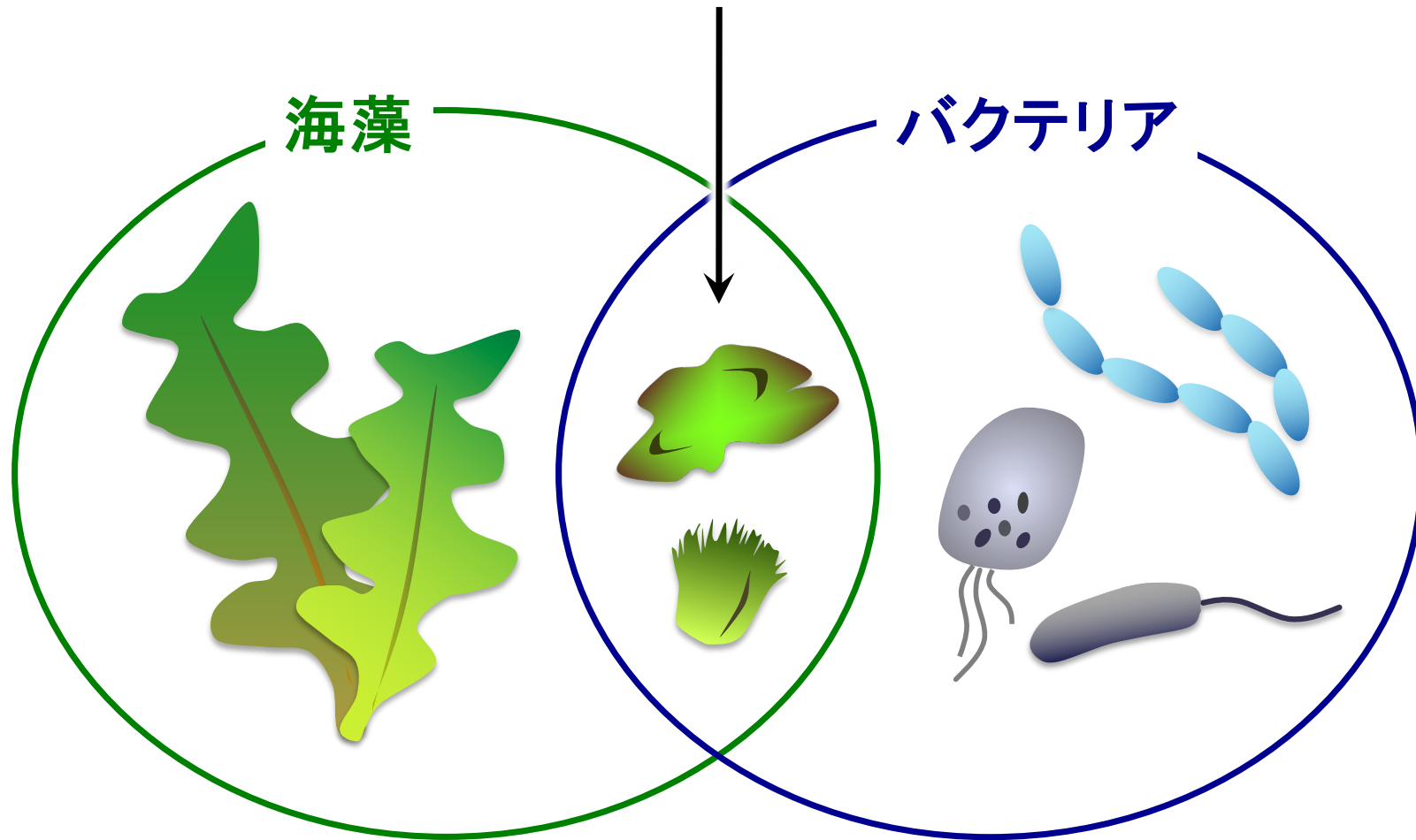
生命現象解明



海洋天然物 ～海洋生物の二次代謝産物～



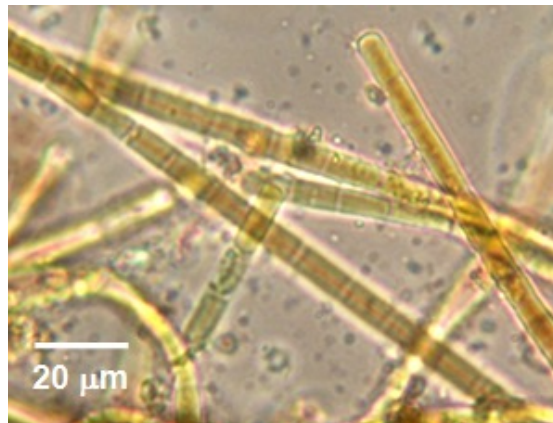
シアノバクテリア (ラン藻ともいう)



探索資源としての海洋シアノバクテリア



海洋シアノバクテリアの例



顕微鏡写真

シアノバクテリアとは

- ・ 光合成を行う原核生物
- ・ 27億年前から地球に存在
- ・ 南極～温泉、砂漠や高塩濃度環境まで幅広く生息

探索源としての有効性

- ・ 未開拓の資源であること。
(年間報告される海洋天然物全体の 2~3% にすぎない*)
- ・ 直接の生産者を利用する事による収量の向上。
(およそ 10^4 倍**)
- ・ 比較的採集が容易。(=微量物質の探索が可能)

⇒海洋シアノバクテリアからの生物活性物質探索は有効である

*Blunt, W. J. et al. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, 30, 237.

Luesch, H. et al. *J. Nat. Prod.* **2001, 64, 907.

海洋シアノバクテリアの採集地域



- ・生物種が豊かな
暖かい海がフィールド
- ・年3～4回採集旅行

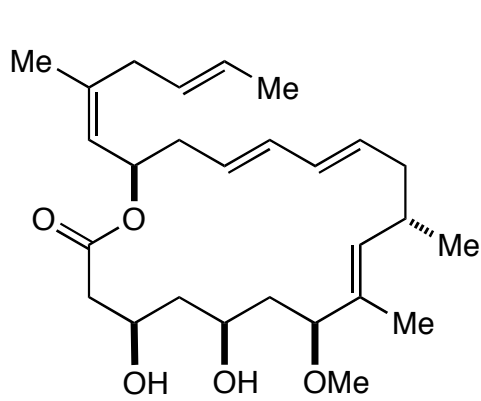


ある日の採集：八重山列島黒島

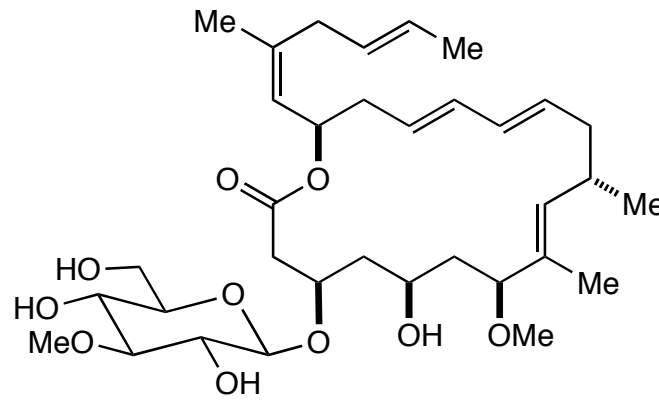


⇒ 干潮時に、リーフの上に生息するシアノバクテリアを採集する。

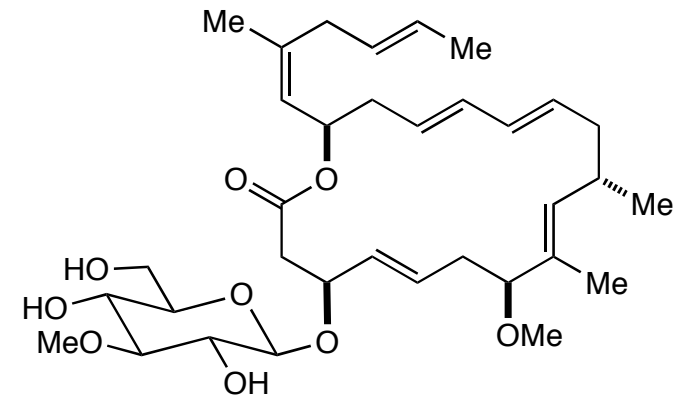
Biselyngbyasides は細胞質のCa²⁺濃度を上昇させる。



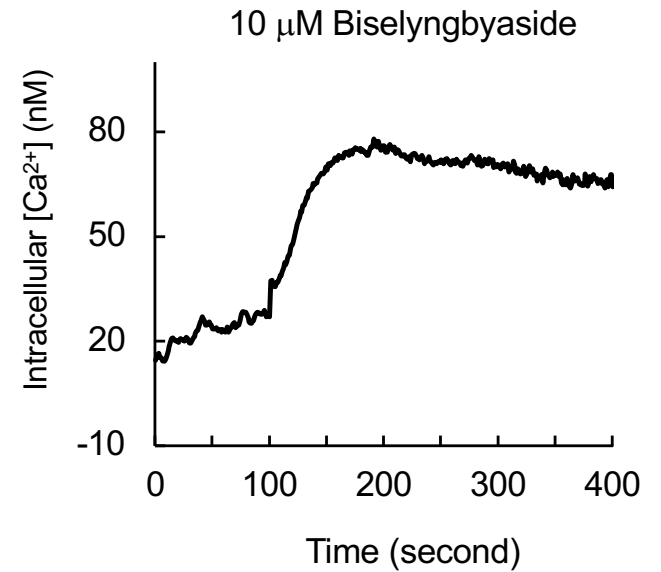
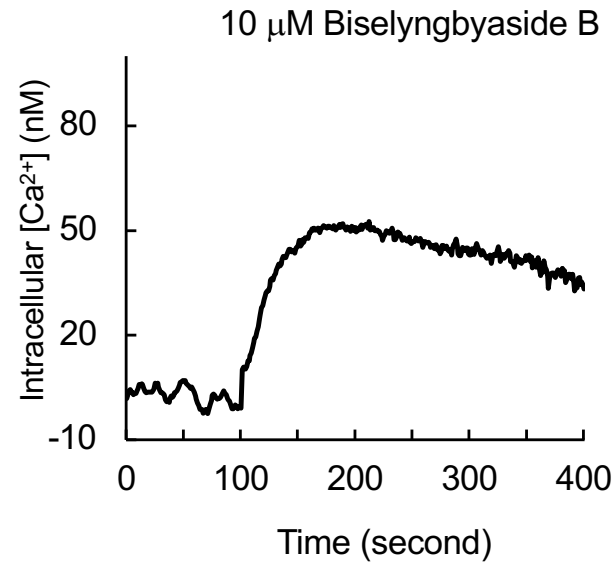
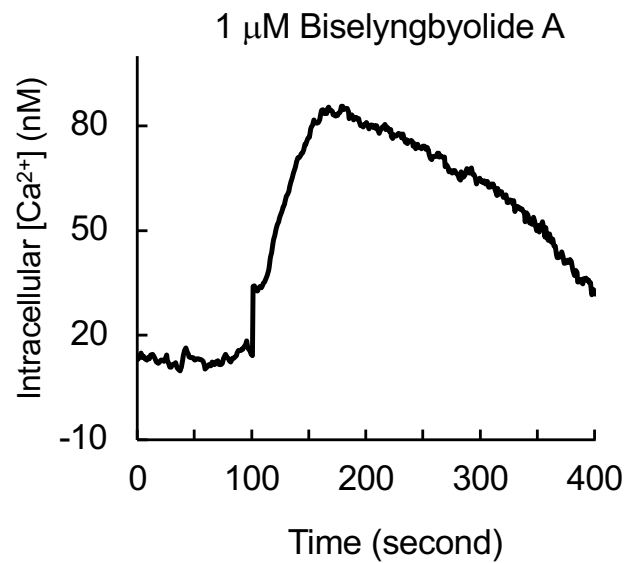
Biselyngbyolide A (1)



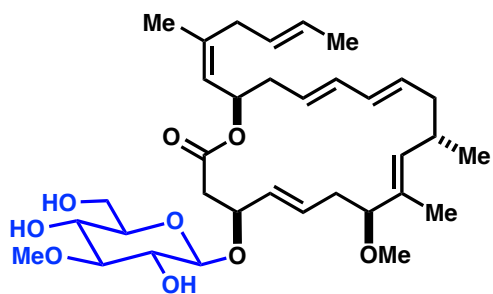
Biselyngbyaside B (2)



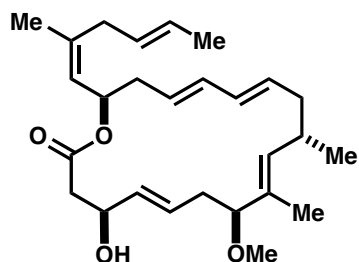
Biselyngbyaside (3)



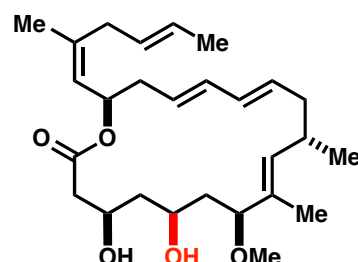
Biselyngbyasides as Novel Inhibitors of SERCA



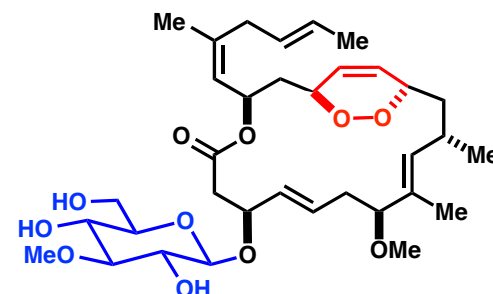
biselyngbyaside
(BLS, 1)
 K_i 19 nM



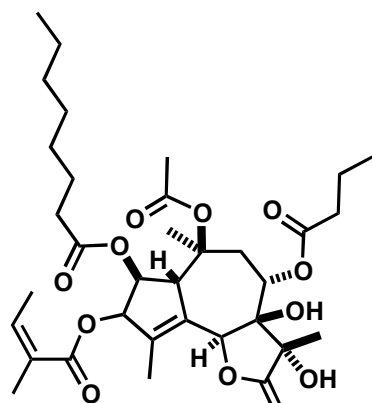
biselyngbyolide B
(BLLB, 2)
 K_i 17 nM



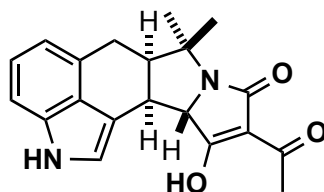
biselyngbyolide A
(BLLA, 3)
 K_i 9.1 nM



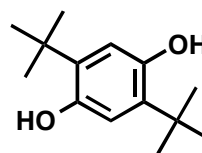
biselyngbyaside C
(BLSC, 4)
 K_i 18 μ M



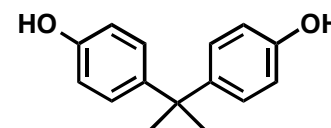
thapsigargin
(TG)
 K_i 0.2-1.3 nM⁷



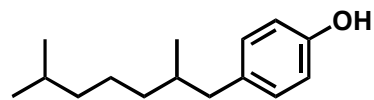
CPA
 K_i 1.8 μ M



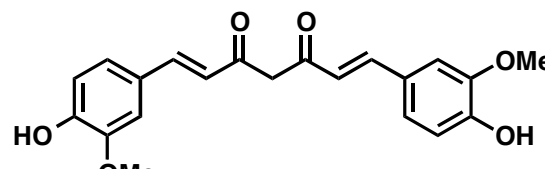
BHQ
 K_i 0.4 μ M⁷



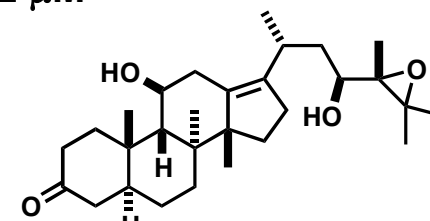
bisphenol
 K_i 2 μ M⁸



nonylphenol
 K_i 6 μ M⁹

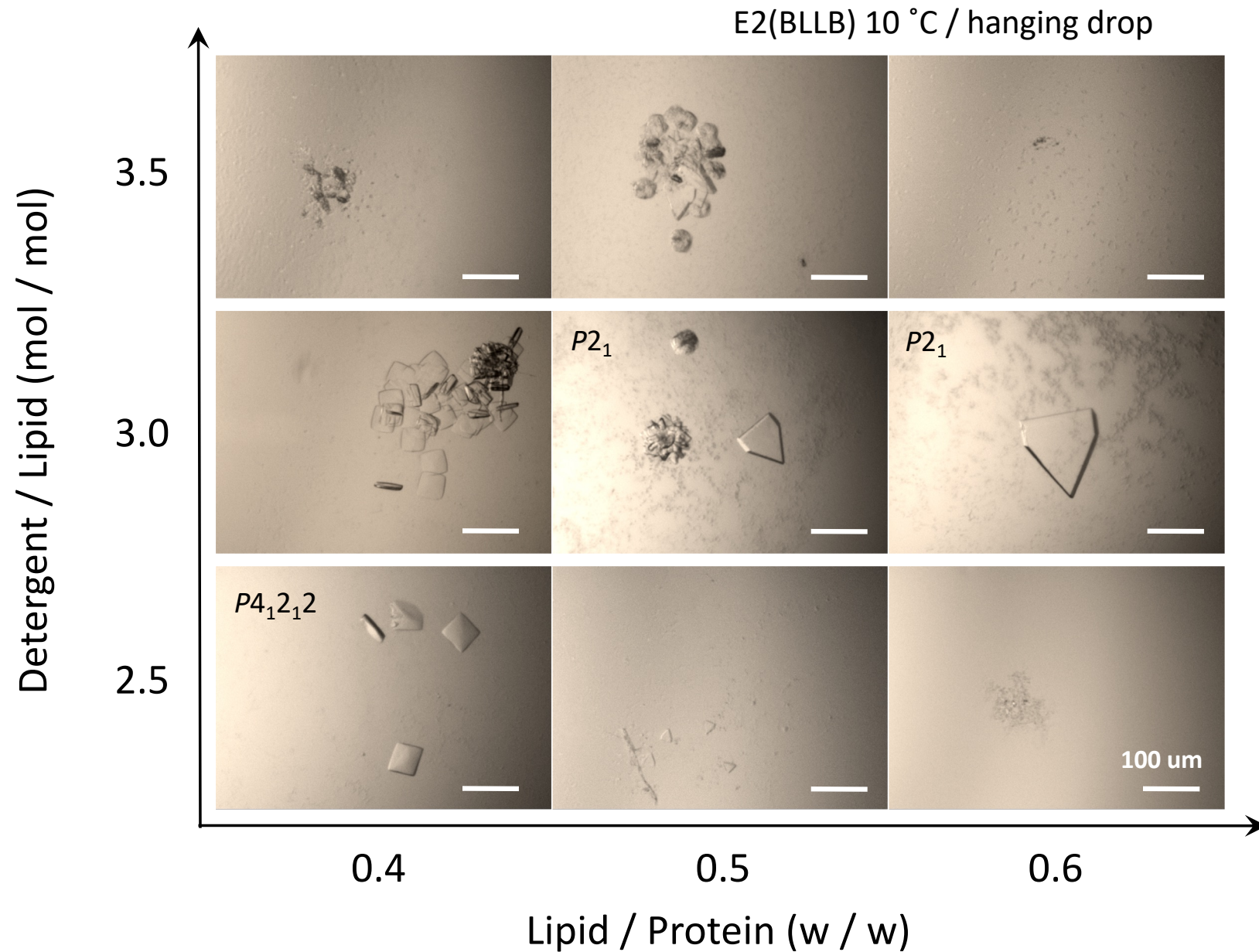


curcumin
 K_i 7 μ M¹⁰

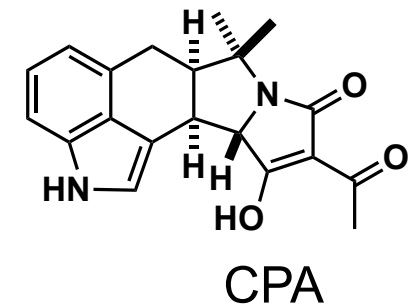
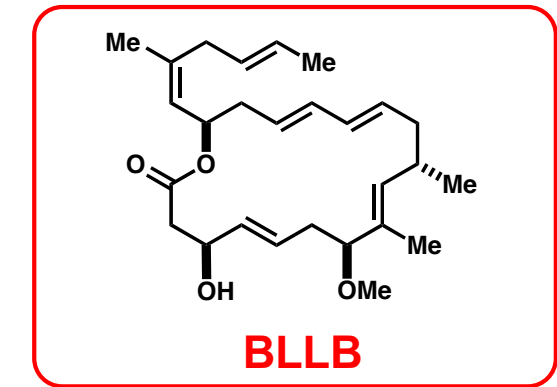
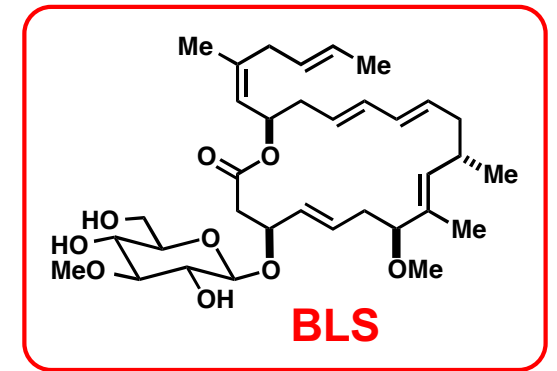
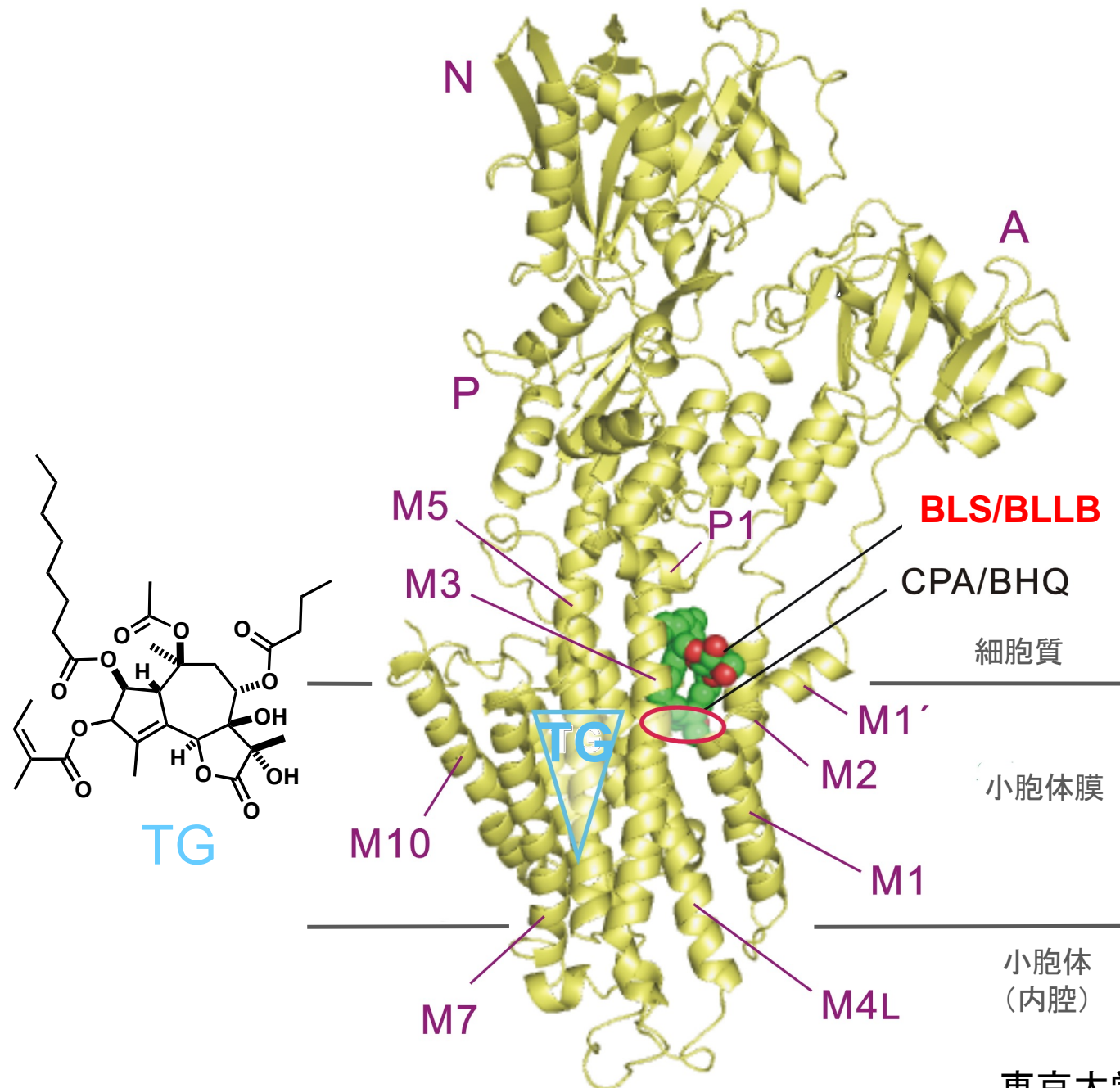


halisol B
 K_i 27 μ M¹¹

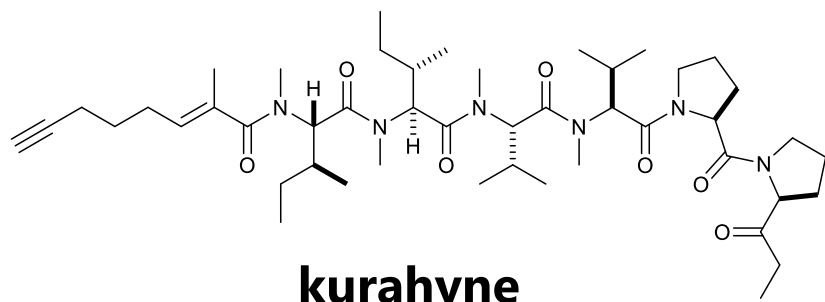
The Effects of Lipid and Detergent in Crystallization



SERCA1a-ビスリングビアサイド類複合体の結晶構造

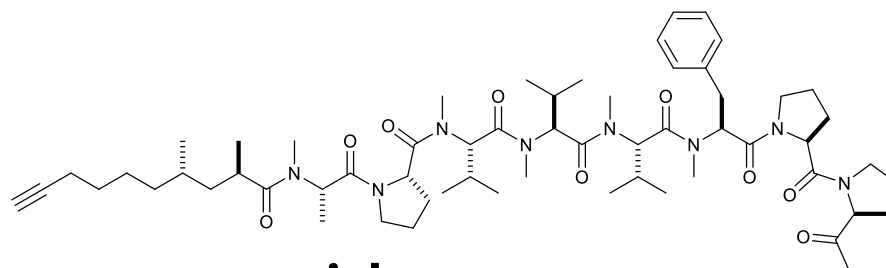


海洋微細藻類由来、新規生物活性物質の探索研究



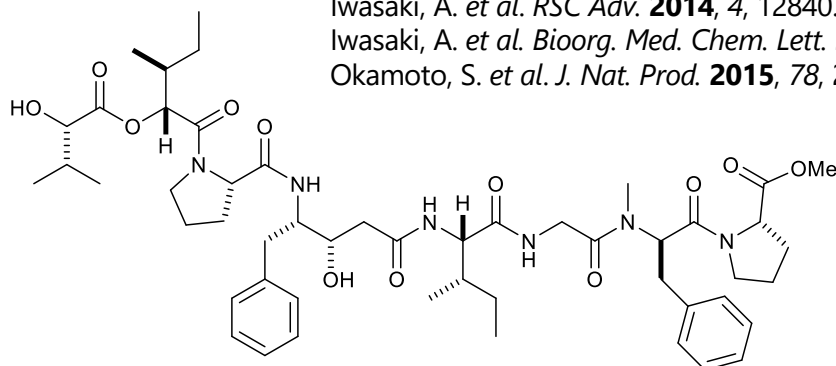
kurahyne

Iwasaki, A. *et al.* *RSC Adv.* **2014**, 4, 12840.
Iwasaki, A. *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 5295.
Okamoto, S. *et al.* *J. Nat. Prod.* **2015**, 78, 2719.



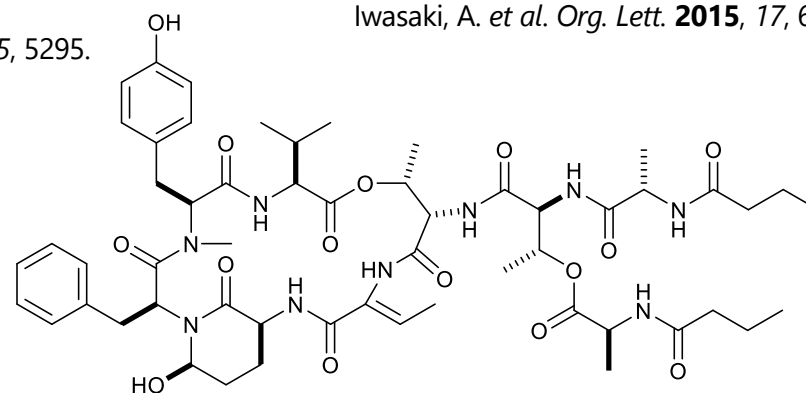
jahanyne

Iwasaki, A. *et al.* *Org. Lett.* **2015**, 17, 652.



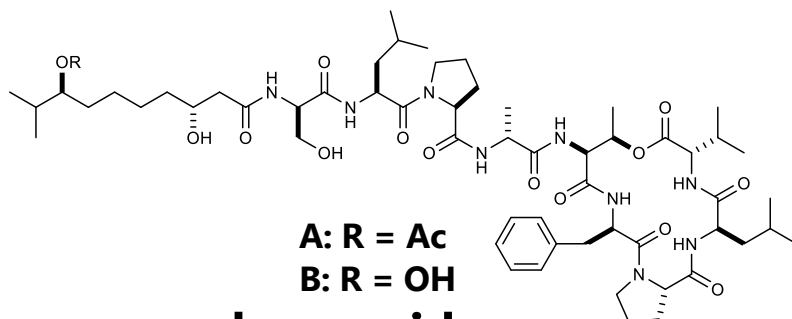
maedamide

Iwasaki, A. *et al.* *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 4126.
Takayanagi, A. *et al.* *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 4947.



kurahamide

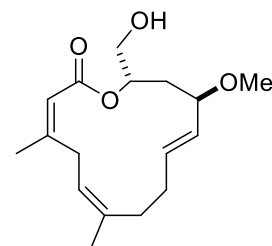
Iwasaki, A. *et al.* *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2014**, 87, 609.



A: R = Ac
B: R = OH

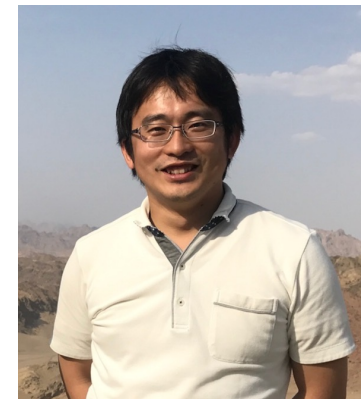
mebamamides

Iwasaki, A. *et al.* *J. Nat. Prod.* **2015**, 78, 901.



koshikalide

Iwasaki, A. *et al.* *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 959.

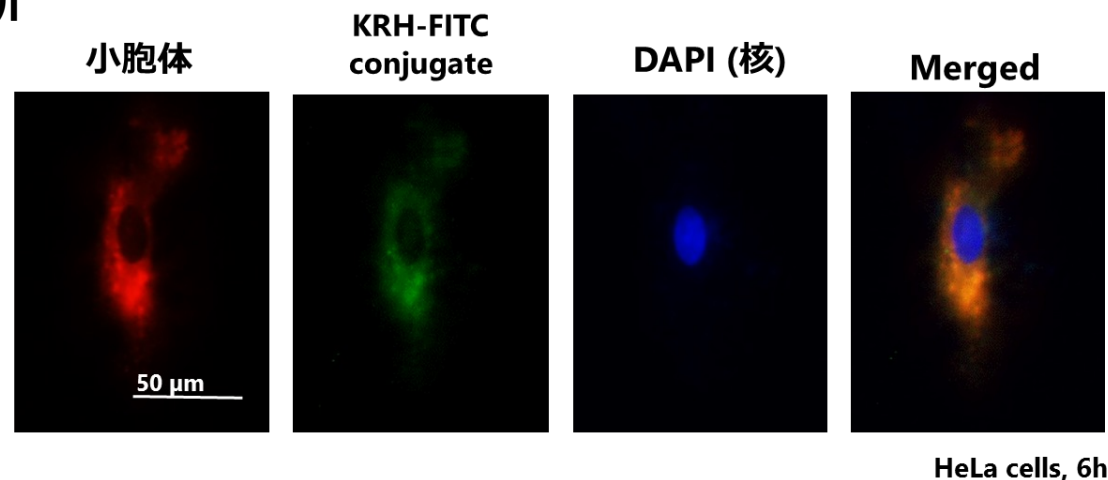
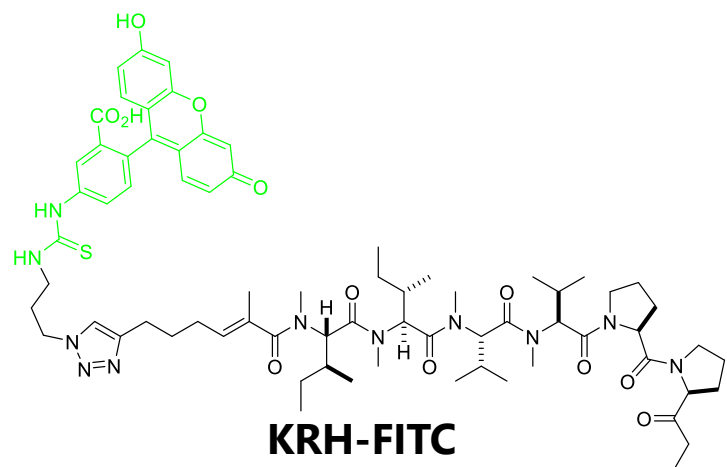


岩崎有紘 博士
(現 中央大学准教授)

⇒ 6種の新規生物活性物質を発見し、
生物有機化学的研究を行った。

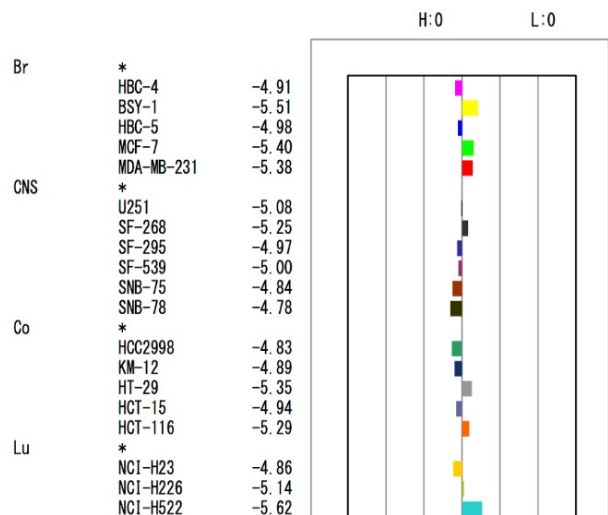
作用機序解明研究 (抜粋)

蛍光プローブを用いた細胞内局在部位解析



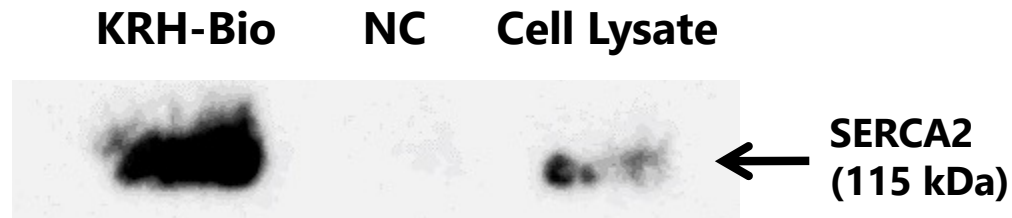
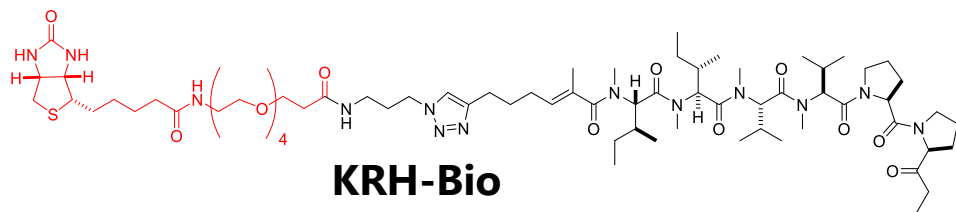
⇒ 小胞体への局在が示唆

ヒトがん細胞パネルスクリーニング



⇒ 既知の小胞体 Ca^{2+} ポンプ 阻害剤と作用機序の類似が示唆

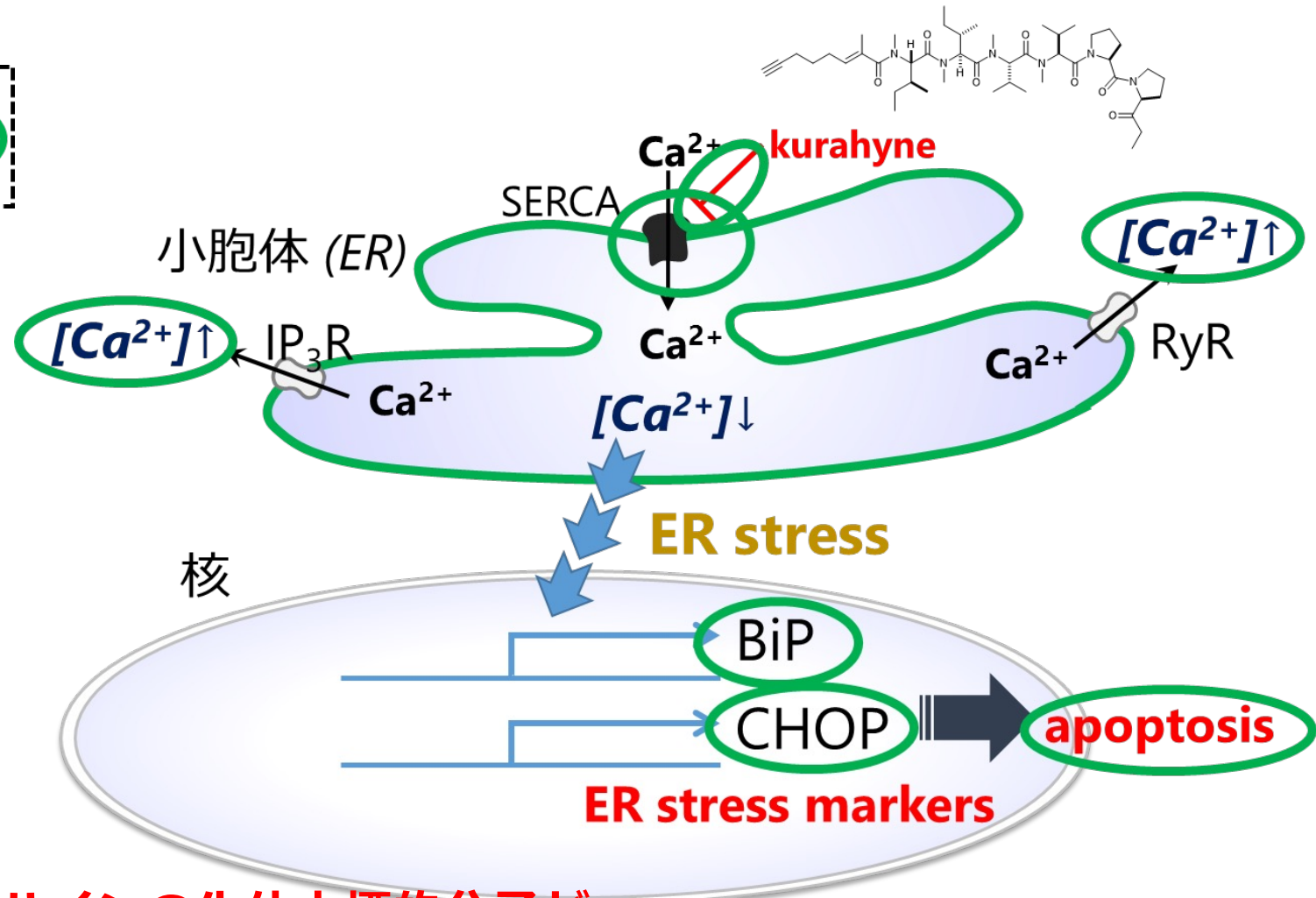
ビオチンプローブを用いたアフィニティー精製による細胞内結合タンパクの同定



⇒ 小胞体膜上の Ca^{2+} ポンプとの結合が示唆

クラハインの作用機序

実験で確認

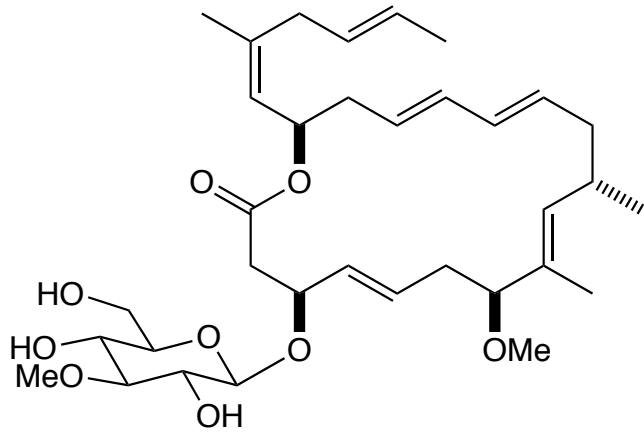


⇒ クラハインの生体内標的分子が
小胞体膜上の Ca²⁺ ポンプであることを解明した。

結論

新規鎖状リポペプチド クラハインを単離し、構造を決定した。
全合成を達成し、生物活性と生体内標的分子を解明した。

ビセリングビアサイド誘導体は抗マラリア薬になり得る？



anti-malaria activity

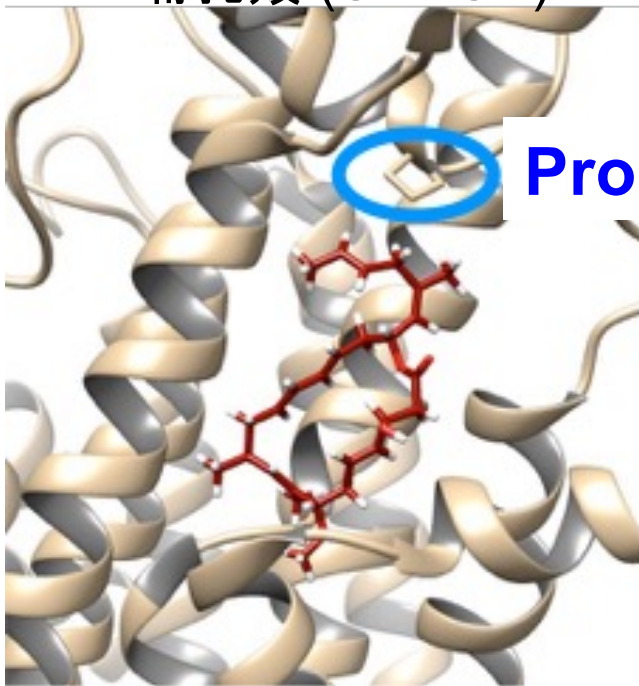
K-1
(drug resistant)
2.09 $\mu\text{g/mL}$

FCR-3
(drug sensitive)
2.66 $\mu\text{g/mL}$

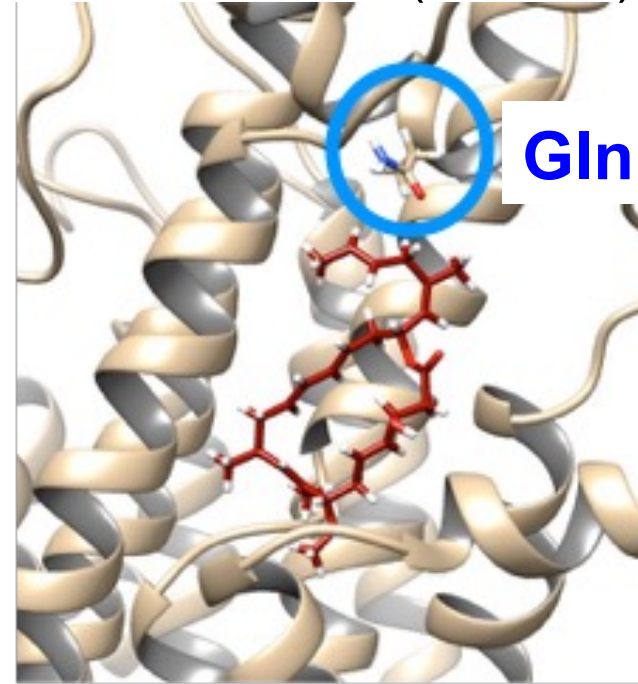
cytotoxicity

MRC-5 cell
0.24 $\mu\text{g/mL}$

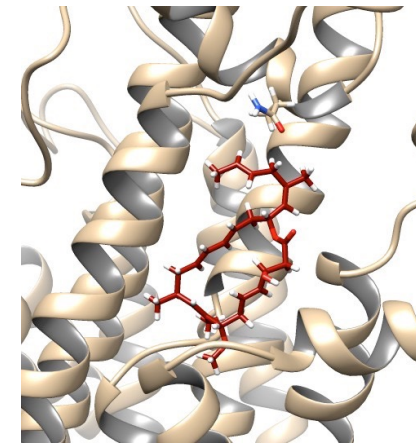
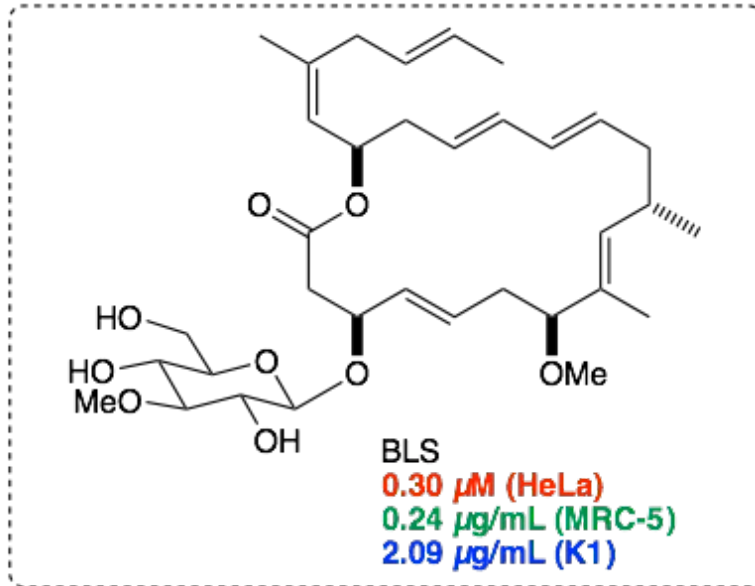
哺乳類 (SERCA)



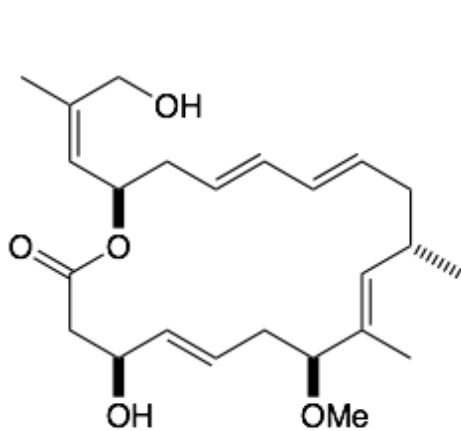
マラリア原虫 (PfATP6)



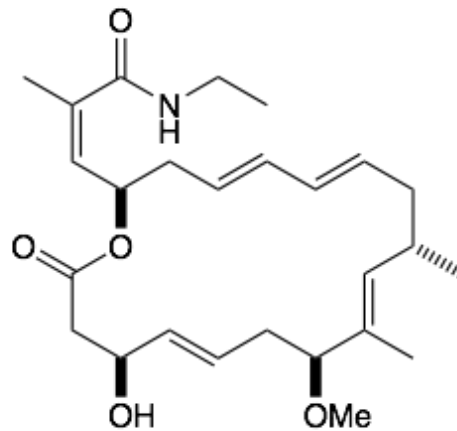
Activity of Synthetic Analogs



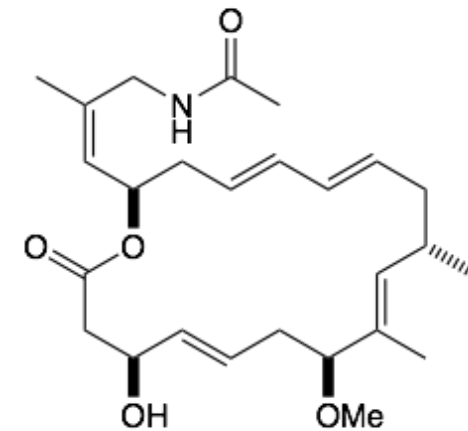
PfATP6(homology model)-BLLB



BLLB_OH
> 1 μ M (HeLa)
1.27 μ g/mL (MRC-5)
> 12.5 μ g/mL (K1)

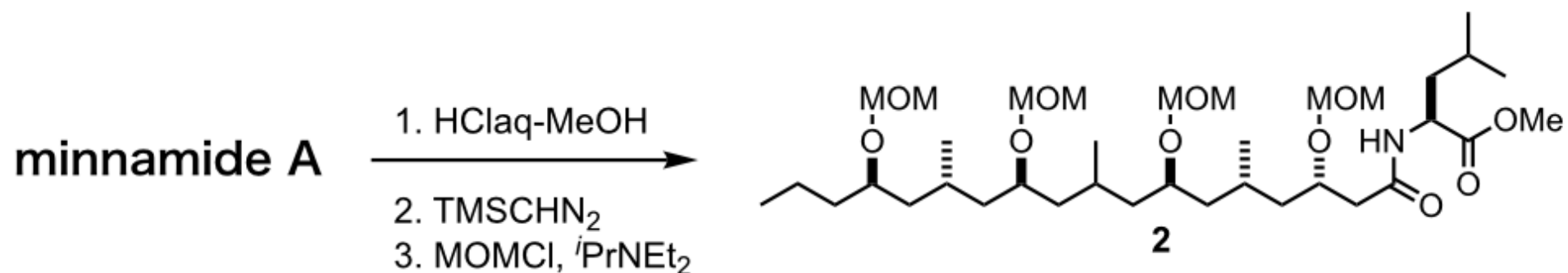


BLLB_amide1
> 1 μ M (HeLa)
1.33 μ g/mL (MRC-5)
7.30 μ g/mL (K1)

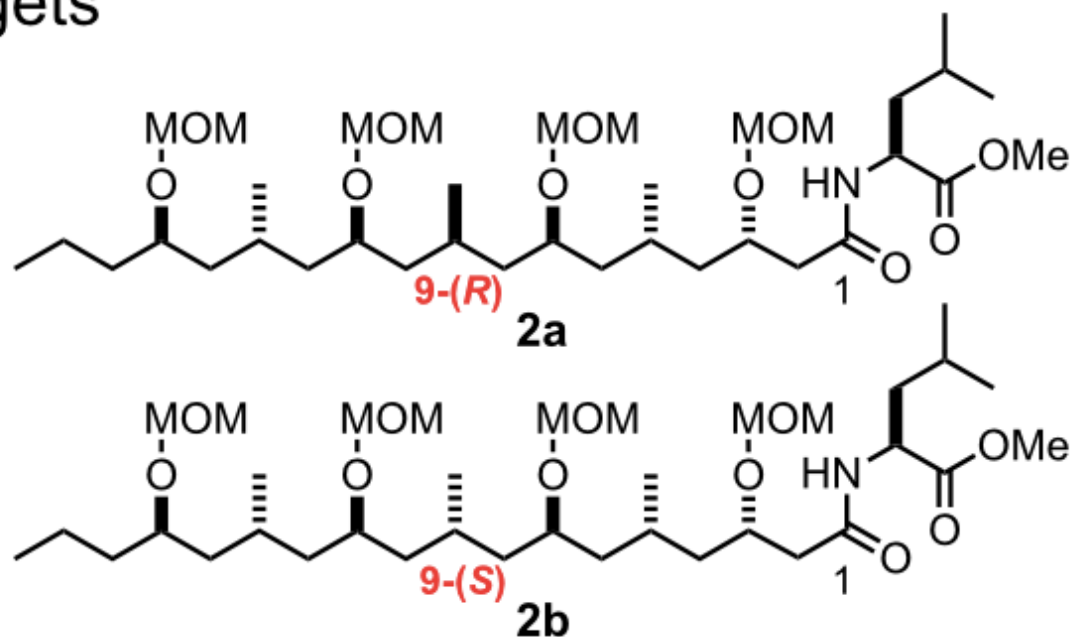


BLLB_amide2
> 1 μ M (HeLa)
7.79 μ g/mL (MRC-5)
8.32 μ g/mL (K1)

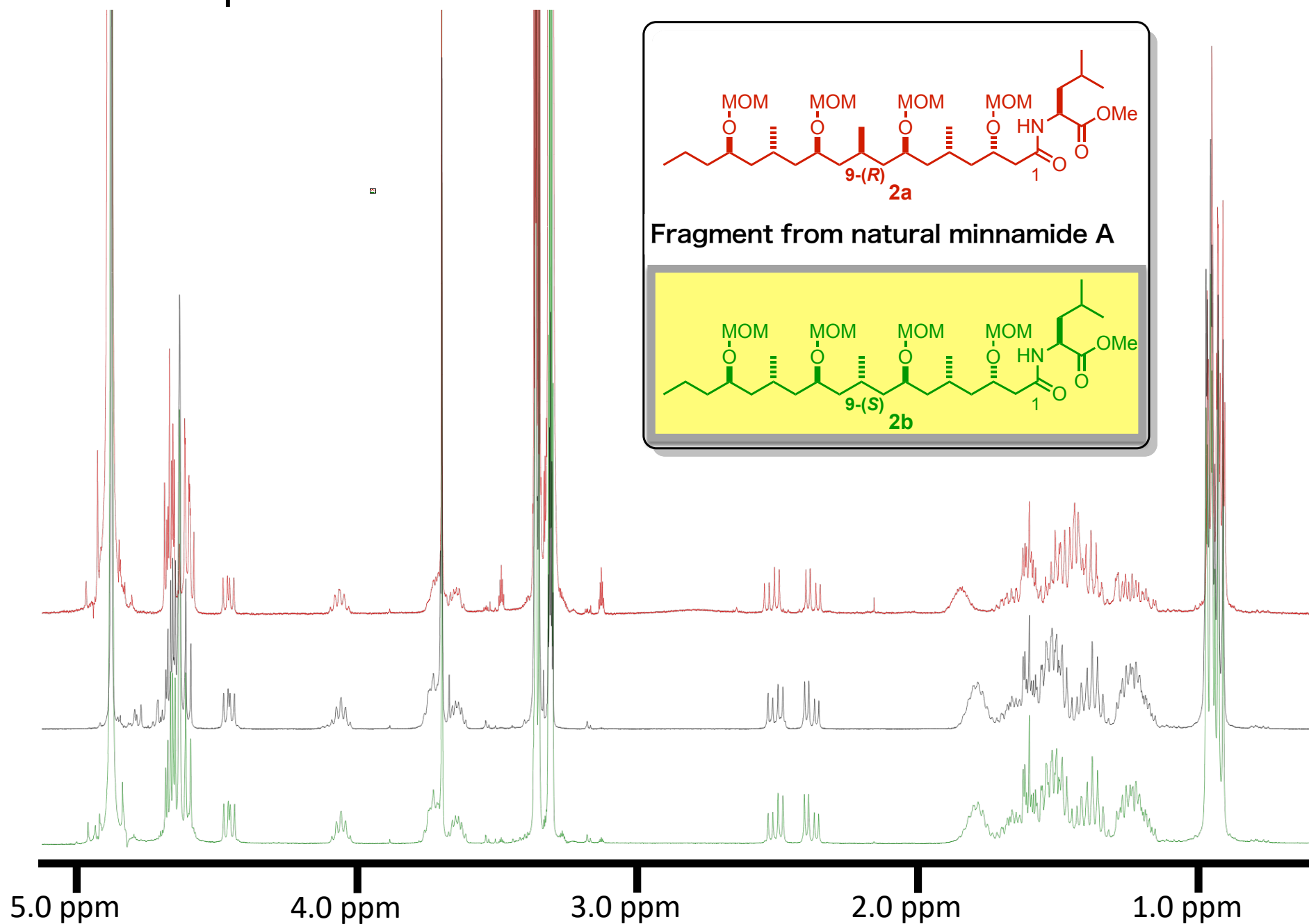
red (cancer cells) : IC₅₀ values against HeLa cells
green (normal cells) : IC₅₀ values against MRC-5 cells
blue (anti-malaria) : IC₅₀ values against K-1 (drug resistant)



Synthetic targets



^1H NMR spectrum data



海洋シアノバクテリア由来 抗トリパノソーマ物質および カルシウムポンプ阻害剤の構造と生物活性



慶應義塾大学大学院

理工学研究科

基礎理工学専攻

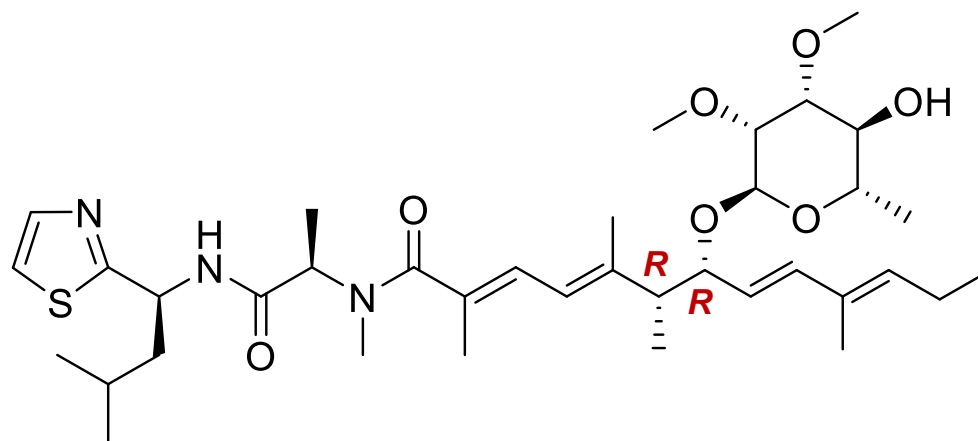
博士課程3年 栗澤 尚瑛

(現助教)

第63回天然有機化合物討論会奨励賞 (口頭発表)

iezoside (5) の絶対立体配置: ③脂肪酸

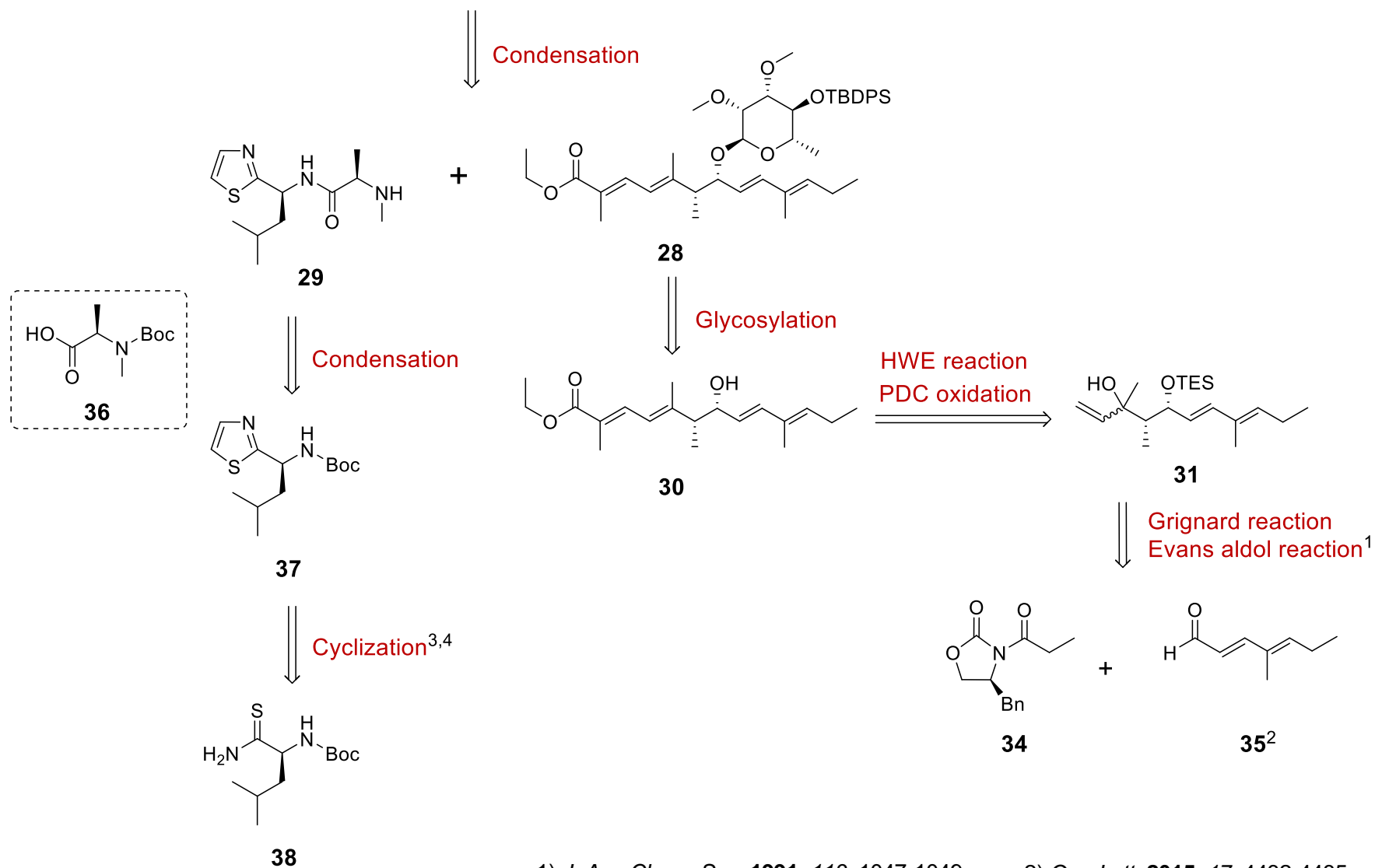
	δ_H	δ_C	$^3J_{H18-H19}$	ECD (理論値)
18 <i>R</i> ,19 <i>R</i>	○	○	○	○
18 <i>S</i> ,19 <i>R</i>	○	○	×	○
18 <i>R</i> ,19 <i>S</i>	○	×	×	×
18 <i>S</i> ,19 <i>S</i>	○	×	×	×



- ▶ 脂肪酸部の絶対立体配置は **18*R*,19*R*** がもっともらしいものの、**18*S*,19*R*** の可能性を完全には否定できない。

● (18*R*,19*R*)-iezoside (5) の逆合成解析

(18*R*,19*R*)-iezoside (5)



1) *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1047-1049.

2) *Org. Lett.* **2015**, 17, 4432-4435.

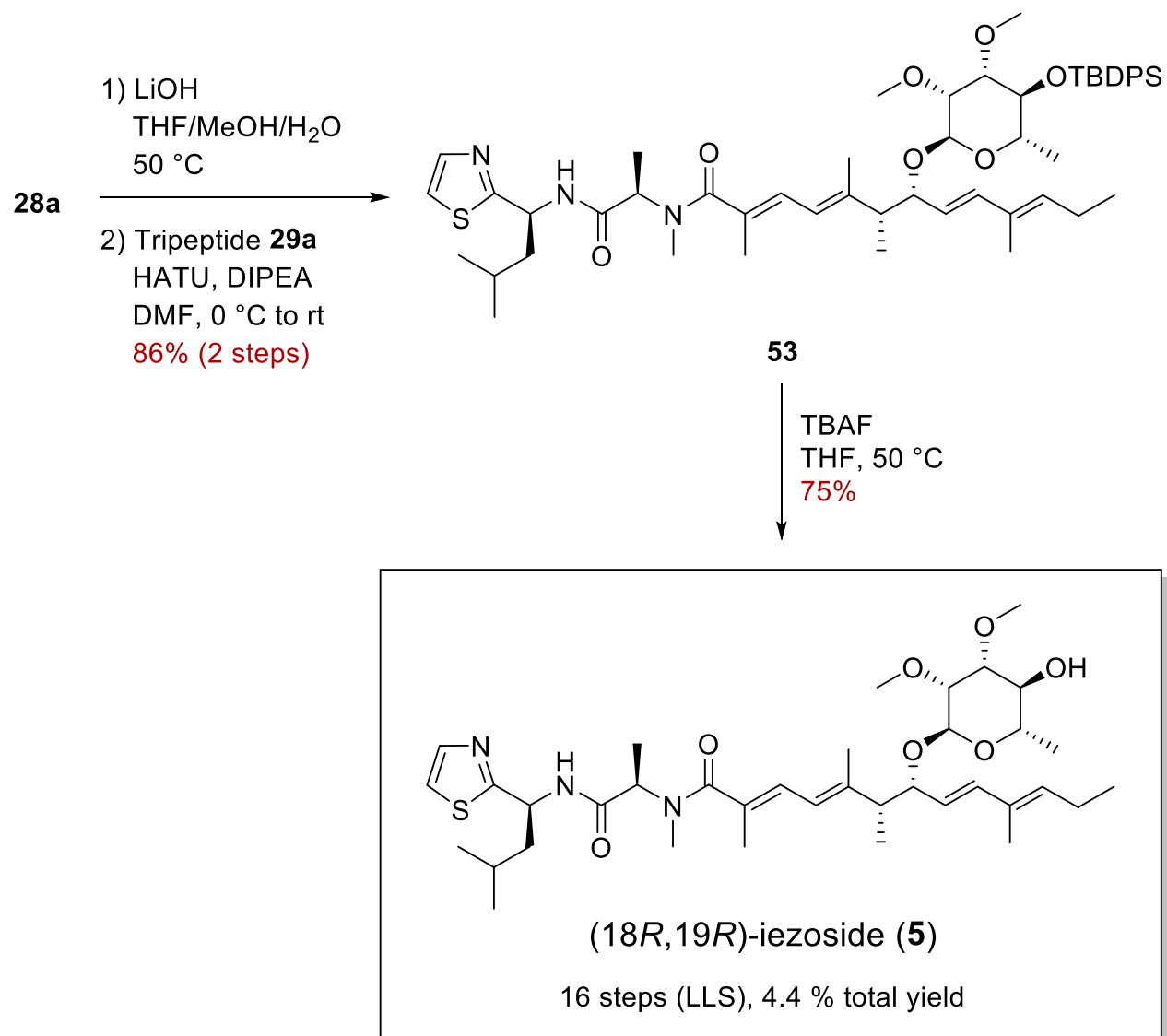
3) *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 265-272.

4) *Org. Prep. Proced. Int.* **2020**, 52, 181-191.

iezoside (5) の全合成 ⑥縮合→全合成

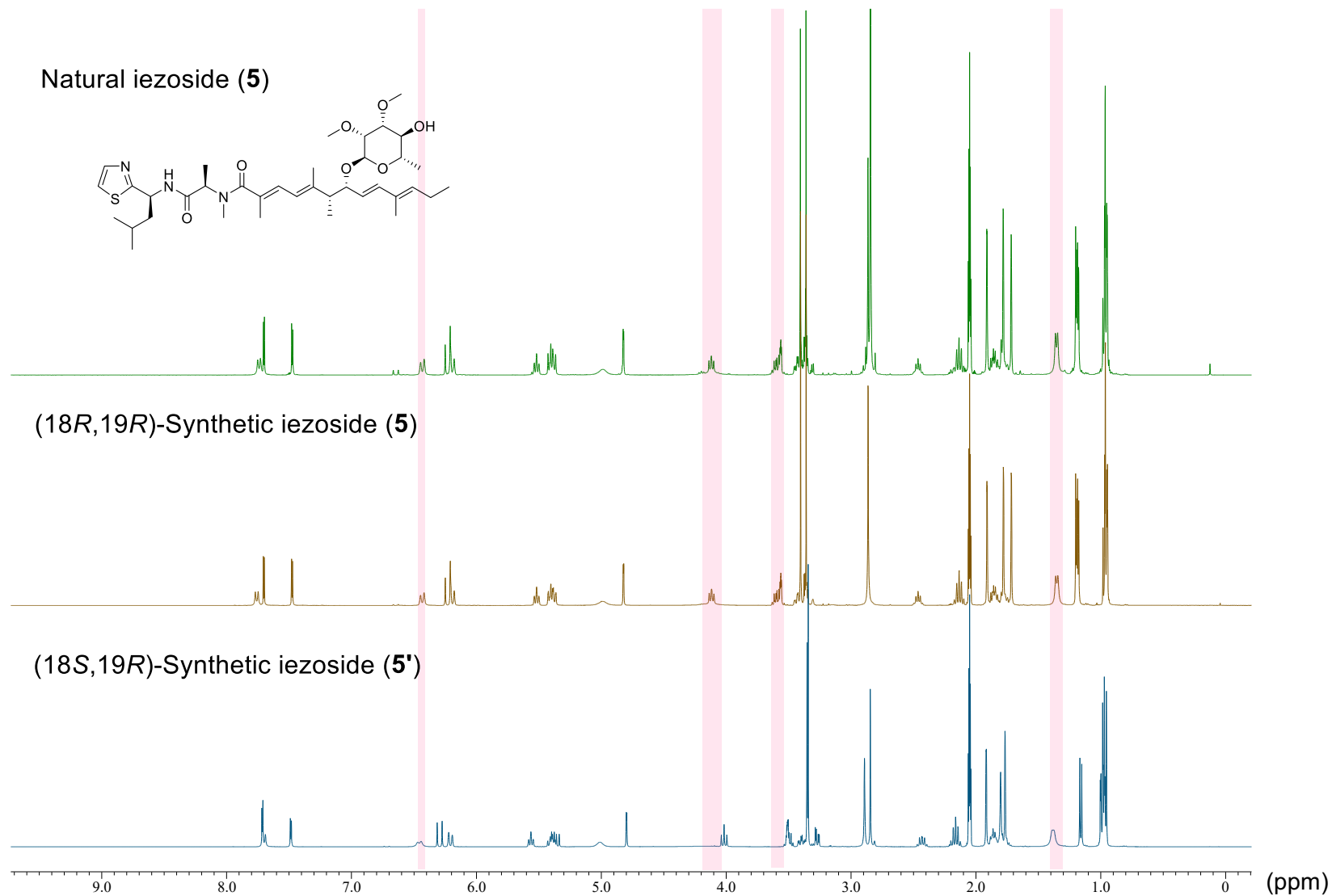
31

● (18*R*,19*R*)-iezoside (5) の全合成



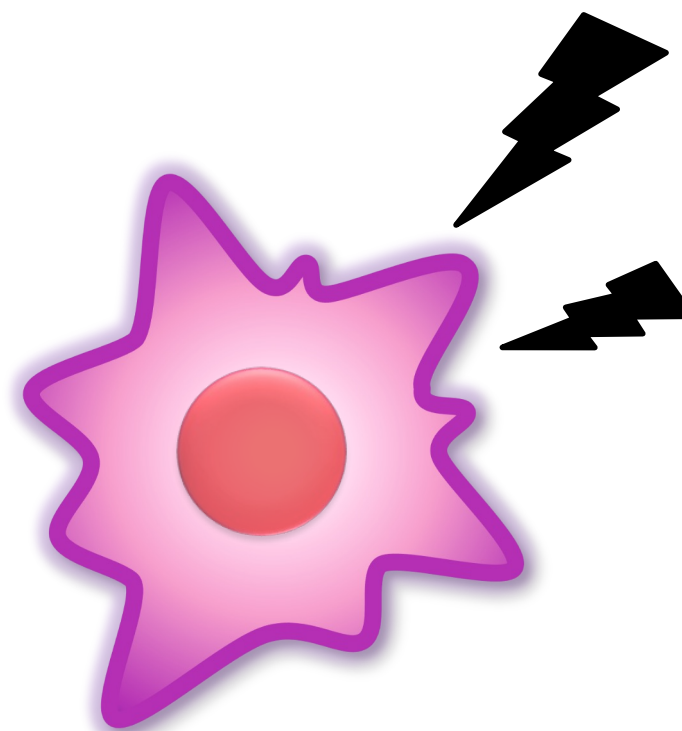
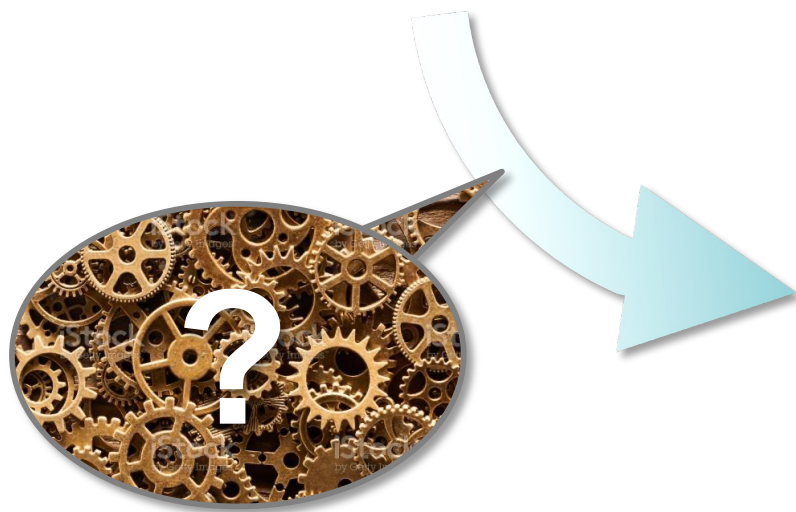
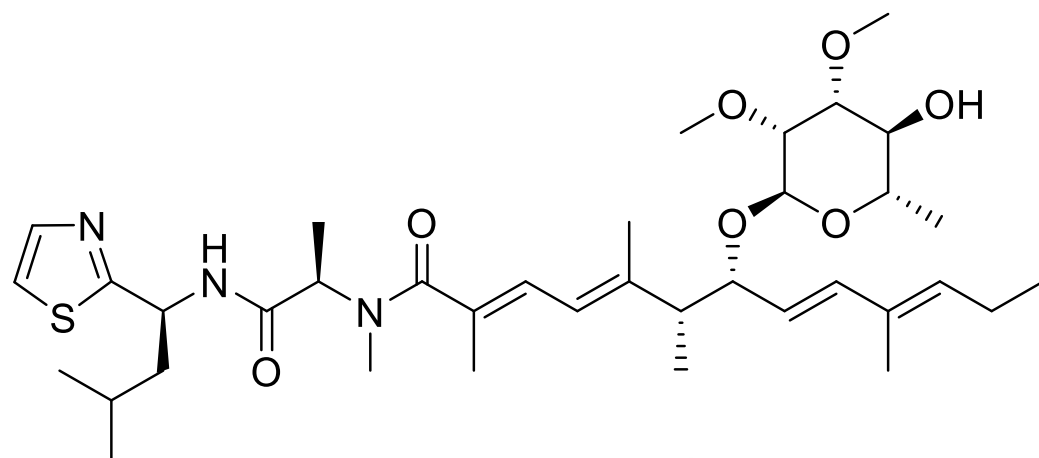
(18*R*,19*R*) および (18*S*,19*R*) 体と天然品の比較

● ¹H NMR の比較 ((CD₃)₂CO, 400 MHz)



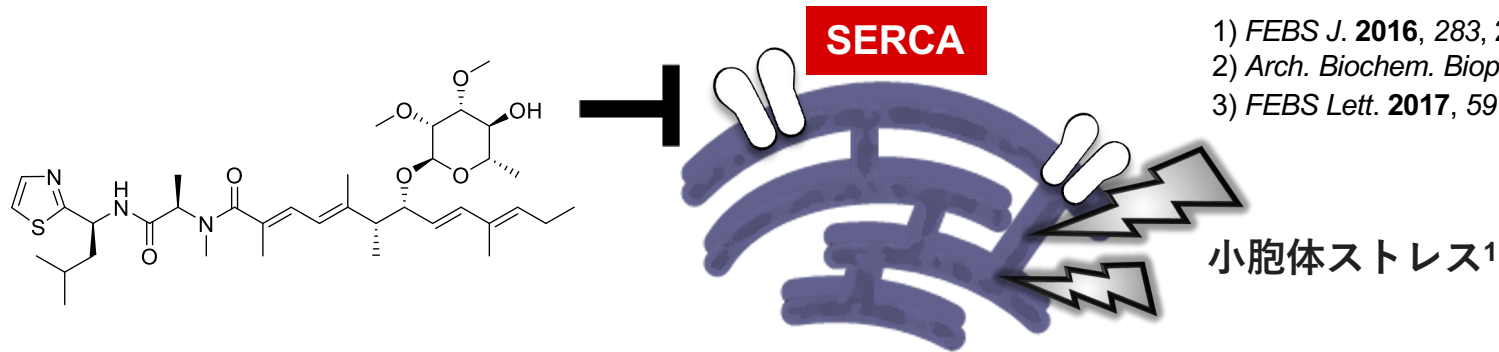
▶ ¹H NMRをはじめ、(18*R*,19*R*) 体の各種スペクトルデータは天然品と完全に一致した。

iezoside (5) の標的分子・作用機序の解明

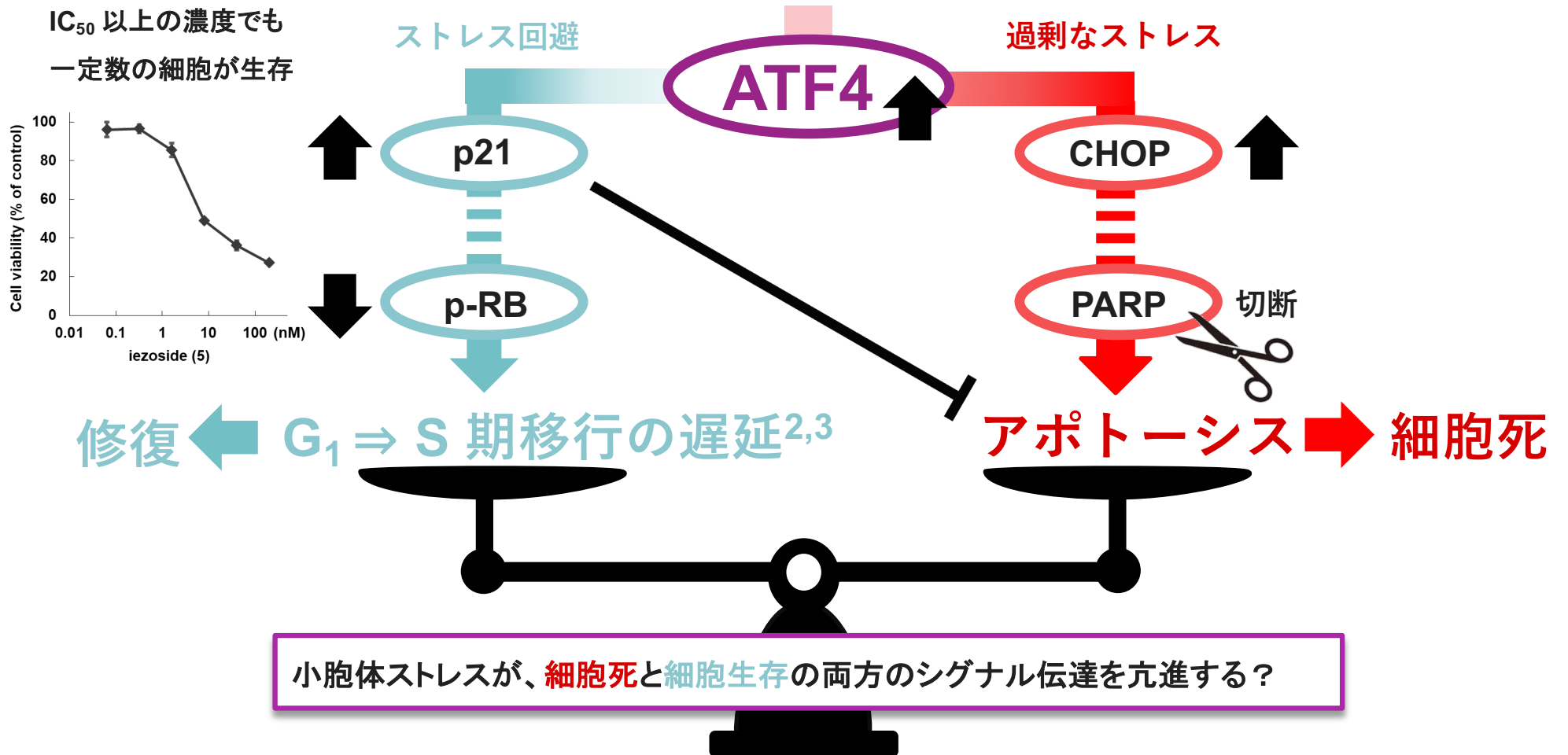


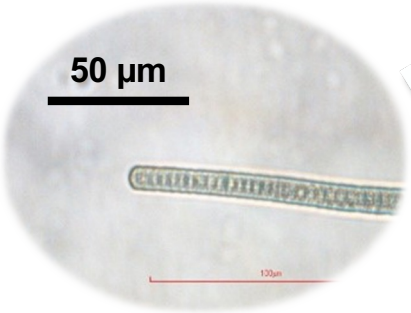
IC₅₀ 6.7 nM against HeLa cells

iezoside (5) の作用機序考察



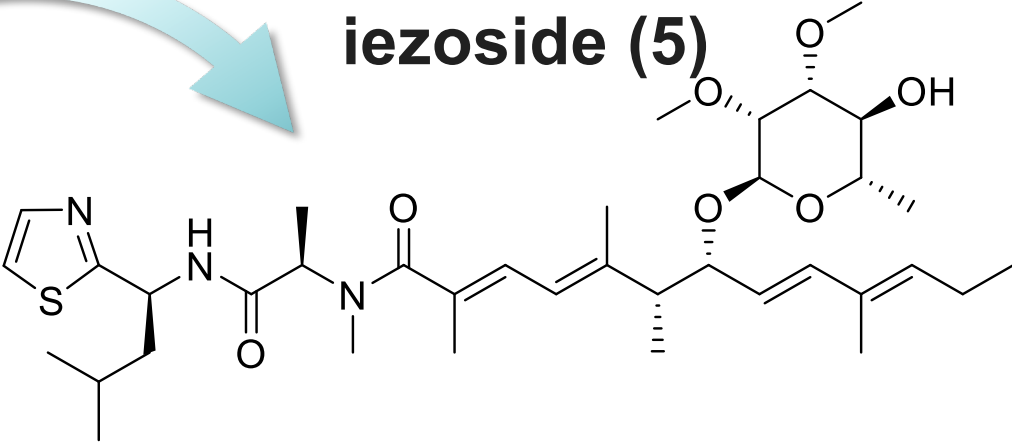
1) *FEBS J.* **2016**, 283, 2640-2652.
 2) *Arch. Biochem. Biophys.* **1996**, 329, 65-72.
 3) *FEBS Lett.* **2017**, 591, 3682-3691.





Leptochromothrix valpaulie

iezoside (5)

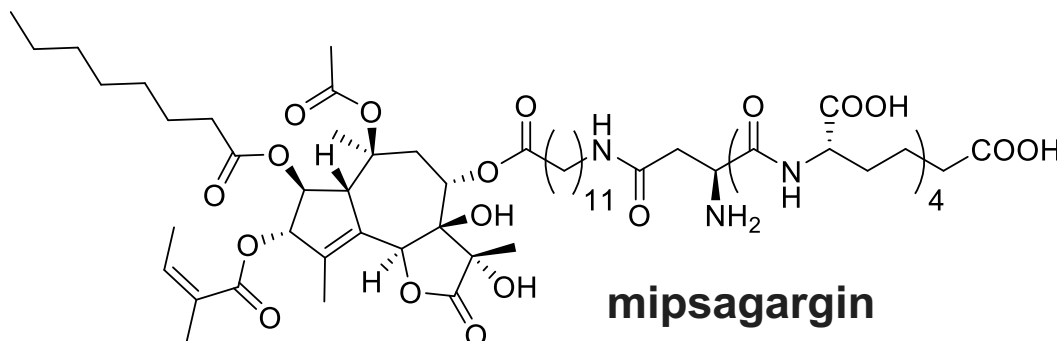


IC₅₀ **6.7 nM** (against HeLa cells)
K_i **7.1 nM** (against SERCA)

J. Am. Chem. Soc. **2022**, 144, 11019-11032.

既存のSERCA 阻害剤とは大きく異なる化学構造・強力な阻害活性

▶ **SERCA の新たな生体機能を発見するケミカルツール** ▶ **新規抗がん剤リード**



前立腺がんの治療薬として
臨床試験中^{1,2} (Phase 2)

1) *Br. J. Cancer* **2016**, 114, 986-994. 2) *Cancers* **2019**, 11, 833.

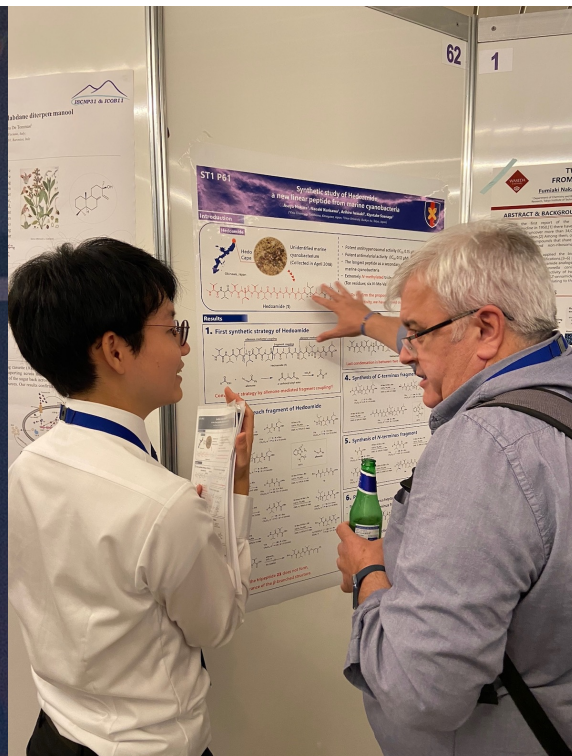
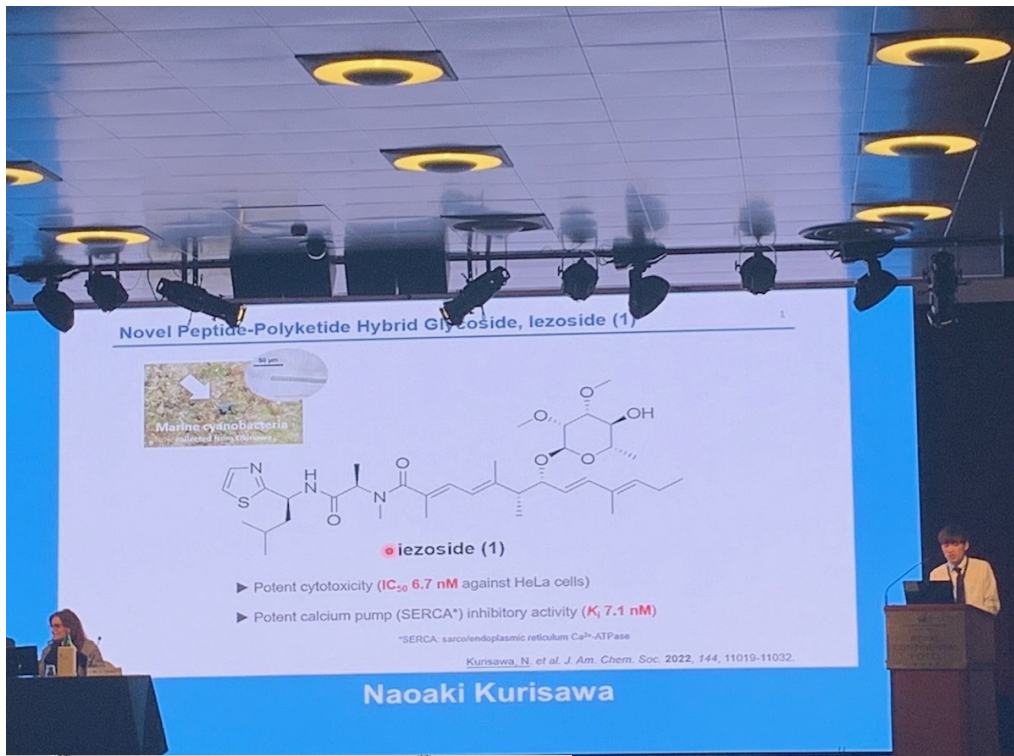
研究室の行事など（予定）

- ・ 研究報告会（週1回、全員が報告）土曜日
- ・ 論文紹介（土曜日、毎回2名）
- ・ 輪講（英語の教科書の輪読）（水曜日、毎回2名）
- ・ NMR化学シフト勉強会（土曜日、毎回1名）
- ・ 反応機構の演習（土曜日、4年生）

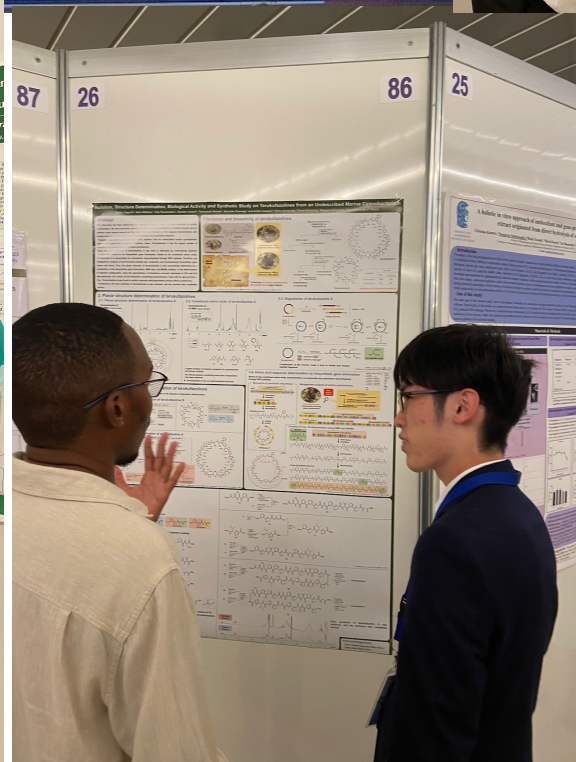
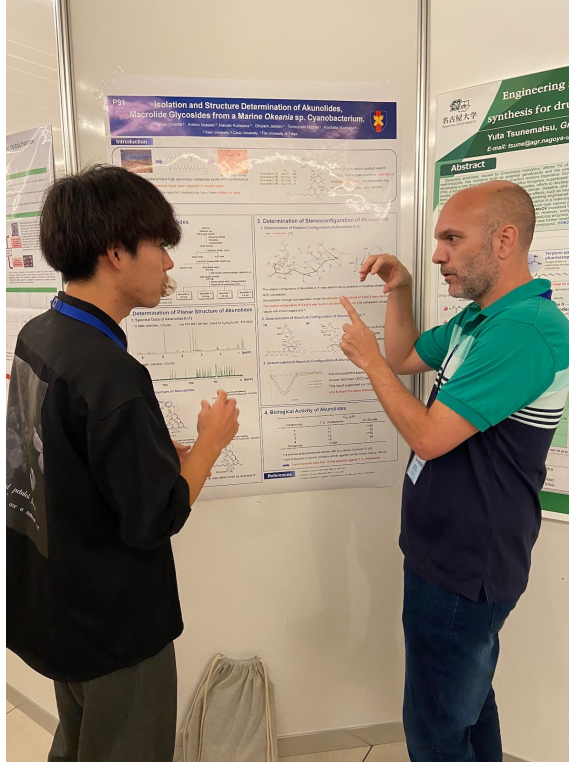
4年生は毎週土曜日 9:30～15:00くらいまで勉強。

まじめに取り組めば、たぶん実力が身につくでしょう。

- ・ 学会（3月：化学会、9月：天然有機化合物討論会、6月：ケミカルバイオロジー学会、7月：天然物談話会など）
- ・ 夏合宿（9月）、冬合宿（1月）、飲み会（不定期）



2023年10月
国際学会
@ナポリ



どんな人に来て欲しいか

- 有機化学が好き
- 実験が好き
- 機器分析が好き

もちろん有機化学、実験、機器分析が得意な人も歓迎です。

- 異分野（生物学、薬学、医学）に関心がある。
- 地道に長期間頑張れる人

天然物化学研究室



研究室構成 (2025年度)

末永、栗澤 (助教)、博士課程: 1名

修士課程7名、4年生 3~4名