

袖岡有機合成化学研究室
Synthetic Organic Chemistry Laboratory

主任研究員 袖岡 幹子 (薬博)
SODEOKA, Mikiko (D.Pharm.)



キーセンテンス：

1. 新規生物活性化合物を創製し、細胞内情報伝達の分子機構の解明とその制御を目指す。
2. 細胞死制御分子を創製し、細胞死の分子生物学的なメカニズムに迫る。
3. 複雑な構造を有する生物活性分子を効率よく合成するための方法論を新たに開発する。

キーワード：

細胞死, 細胞内情報伝達, 阻害剤, 不斉合成, 天然物全合成.

研究目的

当研究室では、有機合成化学を基盤として、生物活性化合物の合成に有用な合成手法の開発と、新しいユニークな生物活性を有する分子の設計・合成、さらにはその分子を用いて様々な生物現象の解明を行うことを目指している。現在は、細胞死を抑制する低分子化合物の合成とその作用機序の解明、細胞内情報伝達を司るタンパク質リン酸化酵素（プロテインキナーゼ）や脱リン酸化酵素（プロテインホスファターゼ）に対する阻害剤設計とその標的タンパク質の網羅的解析法の開発、ヒトシアリダーゼに対する阻害剤の創製、生物活性天然物の全合成とその誘導体合成、および新規触媒反応の開発と有用物質合成への応用等を展開している。

1. 新規細胞死抑制剤の開発と作用機序解明研究

細胞死（アポトーシスやネクローシス）は、分化や増殖と並んで最も重要な生体内イベントの一つであり、厳密に制御されると同時にその異常は様々な疾患の原因となる。当研究室では、カスパーゼを介して実行されるアポトーシスは抑制せず、酸化ストレスによって誘導されるネクローシス様の細胞死を抑制するユニークな低分子化合物 IM (Indolylmaleimide) 誘導体を見いだしている。ネクローシスは、神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病）や虚血性疾患（脳梗塞、心筋梗塞）をはじめとして様々な疾患への関与が示唆されているものの、いまだその詳細は明らかになっていない。そこで、本研究では IM 誘導体の作用機序解明を通じて、そのメカニズムを分子レベルで解明することを目的としている。昨年度より IM 誘導体のプローブ化とこれを用いた作用機序解明研究を開始し、その作用部位がミトコンドリアであることを明らかにしている。その上で、本年度は引き続き IM 誘導体のプローブ化を行いつつ、そのターゲット分子の同定を目指した。また一方で、IM 誘導体とは異なる化合物からのアプローチも開始した。

(1) フォトアフィニティーラベリングによる IM 誘導体の結合蛋白質同定（一丸, 闔闔, 膝, 袖岡）

昨年度は IM 誘導体を固定化したアフィニティーゲルを用いて、結合蛋白質の候補をいくつか得ることに成功した。そこで本年度は IM 誘導体が直接結合する蛋白質を同定すべく、フォトアフィニティーラベリングの検討を行った。その結果、アフィニティーゲルで同定した蛋白質のいくつかに IM 誘導体が直接結合していることが明らかとなった。

(2) 遺伝子操作によるターゲット蛋白質の検証（膝, 闔闔, 森, 袖岡）

アフィニティーゲルを用いて同定した IM 誘導体のターゲット蛋白質候補に関して、本細胞死に関与するかどうかを検証すべく、そのノックダウンまたは過剰発現を検討し、いくつかの蛋白質に関してその発現量をコントロールした細胞系を構築することができた。また、IM 誘導体との直接的な結合を調べることを目的として、大腸菌での発現系を検討して精製蛋白質を得ることに成功した。

(3) IL 誘導体の開発（早水, 一丸, 闔闔, 袖岡）

より高い活性を有する誘導体を得るべく、IM 誘導体の母核構造を変換することを試みた。その結果、IM 誘導体を上回る新規化合物、IL 誘導体を得ることに成功した。

(4) ネクローシス誘導剤の開発（佐藤, 闔闔, 膝, 袖岡; 橋本 (東大分生研)）

ネクローシスの分子機構を多角的に解明することを目指し、IM 誘導体とは逆にネクローシスを選択的に誘導する分子の探索を行った。その結果、既存のカテプシン阻害剤がカテプシン阻害活性とは関係なくネク

ローシスを誘導することを見出した。さらに、その構造展開によりカテプシン阻害活性を分離した上で数十倍高い活性を有する化合物を得ることに成功した。

2. 細胞内情報伝達酵素の活性を制御する低分子化合物の創製

(1) プロテインホスファターゼ阻害剤 RE 誘導体の合成と活性評価 (小山, 大沼, 土屋, 平井, 袖岡)

RK682 は、強酸性の 3-アシルテトロン酸骨格を有する天然物であり、両特異性プロテインホスファターゼ (DSP)、チロシンホスファターゼ (PTP) の顕著な阻害活性を示すことが知られている。我々は RK682 を基盤として、中性分子で DSP に対する阻害活性を有する RK682 エナミド誘導体 (RE 誘導体) をすでに開発している。今年度は、100 種類程度合成した RE 誘導体の VHR、Cdc25A (ともに DSP 類)、および PTP1B (PTP 類) に対する阻害活性を評価した。その結果、VHR 選択的な RE12、Cdc25A 選択的な RE44 を見出すことに成功した。また、いずれの化合物も PTP1B の阻害活性は低いことを確認した。

(2) RE 誘導体をプローブとしたホスファターゼ網羅的解析法の開発 (土屋, 平井, 袖岡)

プロテインホスファターゼは多くの重要な生理機能を担っているが、分子レベルでの活性制御機構や基質の認識機構についての解明は十分になされていない。本研究室では、様々な生理的条件下におけるホスファターゼ活性をモニタリングすることを目指し、独自に開発したホスファターゼ阻害剤である RE 誘導体をプローブとしてホスファターゼ群を網羅的に標識する新たな手法の開発を検討している。

昨年度までに Cdc25A に対する不可逆的阻害剤 RE20 の開発に成功し、その蛍光ラベル体を用いて細胞内の標的酵素群の検出に成功している。今年度は蛍光タグの影響を排除するため、アルキンタグを RE20 に組み込んだ RE64 を合成し、クリックケミストリーを用いた網羅的解析法の確立を検討した。

(3) ヒトシアリダーゼ Neu3 の機能解析をめざした CF₂-連結型、CHF-連結型ガングリオシド GM3 の合成研究 (加藤, 岡田, 平井, 袖岡; 宮城, 山口 (宮城がんセ))

形質膜に局在するヒトシアリダーゼ Neu3 は、GM3、GM4 等のガングリオシドのシアル酸を選択的に加水分解するユニークなシアリダーゼである。Neu3 はガンや糖尿病等と関連していることが報告されているが、その分子機構はほとんどが未解明のままである。我々は Neu3 の基質特異性に着目し、「加水分解されない」ガングリオシドアナログを分子プローブとして設計した。これまでに、Ireland-Claisen 転位を利用した新規シアル酸 C-グリコシド結合構築法を開発し、CF₂-シアロシド結合を有するガングリオシド GM4 アナログの合成に成功している。今年度は、さらにグルコースが入った CF₂-連結型 GM3 を設計し、その合成を検討した。また、シアロシド結合のミミックを CHF-連結型とした GM3 の合成も目指している。

(4) プロテインキナーゼ C α (PKC α) C1 ドメインリガンド IB-6A および IB-15A の PKC α 阻害活性の発見 (田村, 平井, 袖岡)

プロテインキナーゼ C (PKC) は、細胞内シグナル伝達を介して多くの細胞プロセスに関与する重要なリン酸化酵素である。当研究室ではこれまでに、PKC α C1 ドメインに結合し PKC α を活性化する Isobenzofuranone 誘導体の開発に成功している。今年度は、C1 ドメインへの結合能は低いものの同じ母核構造を有し側鎖の異なる IB-6A が、ホルボールエステルによる PKC α の活性化を阻害することを見出した。さらに側鎖のエステル結合をアミド結合に変えた IB-15A は、約 2 倍程度高い阻害活性を示すことを見出した。

3. 新規不斉触媒反応の開発研究

省資源、省エネルギー型の化学合成が求められるこれからの合成化学において、触媒反応は今後益々その重要性を増していくと考えられる。当研究室では、そのような課題に取り組むべく、金属錯体を用いた選択的触媒反応に関する研究を行っている。

(1) 光学活性フッ素化合物の合成法の開発と応用 (鈴木, 名木, 濱島, 袖岡)

フッ素化合物は医薬品の構成要素として重要であり、効率的な合成法の開発が注目を集めている。我々の研究室では、金属触媒を用いた効率的な不斉フッ素化反応の開発に取り組んでいる。これまでにニッケル錯体を触媒とする 3 成分活性化系を用いることで、反応性が低いアリアル酢酸誘導体のモノフッ素化に初めて成功している。本年度はこの触媒系の一般性を拡大する目的で更なる条件検討を行い、基質適用範囲や触媒の活性に関する新しい知見を得た。1,2-ケトエステルのフッ素化を効率的に進行させる触媒系を見出し、これまでの合成法では多段階を必要とする化合物の合成を簡略化できる可能性を示すことができた。

(2) ニッケルおよびパラジウム錯体を用いた新規不斉骨格構築と応用 (中村, 濱島, 袖岡)

我々はこれまでに、カチオン性パラジウム-ビスホスフィン錯体が酸・塩基触媒として機能することを見

出しており、この性質を利用した種々の分子骨格構築法を開発している。今年度は、酸性条件で生成するエノラートの特性を活かし、酸性条件で活性化されるアセタールを求電子剤として用いることを検討し、これまでに報告例のなかった新規不斉アルドール型反応および Mannich 型反応を開発した。また、後者の反応の発展研究として容易に入手可能なアミンを出発原料とする酸化的不斉 Mannich 型反応の開発にも成功した。

また、穏やかな酸・塩基触媒として作用する新しいニッケル触媒系を開発し、新規分子骨格構築反応がアルコール溶媒中で円滑に進行するという新たな知見を得た。今後、有用生物活性化合物の合成に応用し、その有用性を示す予定である。

(3) アルコールを有効利用する触媒反応の開発 (濱島, 袖岡)

既に我々は、カチオン性パラジウム-ビスホスフィン錯体がエタノールからのヒドリド移動反応に有効であることを見出し、これを利用する不飽和カルボニル化合物の触媒的不斉共役還元反応を報告している。本年度は、このヒドリド移動能を利用することで未だ困難なアリルアルコールの不斉異性化反応を改善できると期待し検討した。その結果、従来用いられてきたロジウム触媒の場合では高温、長時間を必要するのに対して、パラジウム触媒を用いた場合、室温、短時間で反応が完結することを見出した。

4. 生物活性天然物の全合成と構造活性相関に向けた誘導体合成

(1) リベロマイシン A およびその誘導体の合成および活性 (安井, 清水, 袖岡; 川谷, 長田 (長田抗生物質研究室))

リベロマイシン A は isoleucyl-tRNA 合成酵素阻害活性に基づく強いタンパク質合成阻害活性を有する 6,6'-スピロケタールである。また、成熟破骨細胞にアポトーシスを誘導し骨組織吸収活性を阻止することから、新しい骨粗鬆症の治療薬としても期待されている。昨年度、リベロマイシン A の三級アルコールのサクシネートの構築法として δ -ラクトン由来のエノールトリプレートと有機亜鉛試薬から合成したジヒドロピランの酸化的開裂反応を行なう新しい方法を見いだした。本年度はこの方法を γ -ラクトンに応用し、対応するサクシネートが良好に得られることを見出した。また、テトラヒドロピラン誘導体の酸化的閉環法による 6,6'-スピロケタールの新規構築法を開発した。

(2) ヒメイク酸 A の全合成とユビキチン活性化酵素 (E1) 阻害活性 (松重, 清水, 袖岡)

細胞内のタンパク質分解系としてユビキチン-プロテアソームシステムが重要な役割を果たしている。ヒメイク酸 A はユビキチン活性化酵素 (E1) に対する阻害物質として海洋真菌から単離された 3 位に ω -カルボキシル基を有するイミド基および 6 位に ω -カルボキシル長鎖アルケニル基が置換した 4-ピロン化合物である。本年度は 4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロンから出発し、6 位側鎖の構築、3-ホルミル体の合成および 4-ピロンへの環変換反応を経て、その初めての全合成に成功した。また、ヒメイク酸 B の全合成にも成功した。

(3) 抗肥満剤および新規リード化合物の開発に関する研究 (清水; 鈴木, 金子, 平沼 (テクノフロー))

5-カンペステノン (Campest-5-en-3-one) が脂質代謝を促進する核内受容体 PPAR α のリガンドの一つであることが三次元定量的構造解析により明らかにされた。その結果から生理活性のあるカンペステノン誘導体の新しい構造を提案した。

(4) フィサリン B および F の合成研究 (大窪, 平井, 袖岡)

フィサリン B および F はホオズキから単離された複雑な 13,14-seco-16,24-cycloergostane 骨格を有するステロイド成分である。抗腫瘍活性及び NF- κ B カスケードの阻害活性を有しており、炎症性疾患などの治療薬として期待されている。また、ごく最近ヘッジホッグシグナル伝達経路の阻害剤としても報告されており、我々はフィサリン類のもつ特徴的な構造と生物活性との関連性に注目している。今年度は、4段階ワンポットドミノ反応を駆使してフィサリン B, F に特徴的な DFGH 環部の合成を完了した。

(5) ヒストンメチル転移酵素阻害剤 Chaetocin の合成研究 (岩佐, 濱島, 袖岡)。

リジンに特異的なヒストンメチル転移酵素を阻害することが知られている Chaetocin の化学合成法を確立し、様々な誘導体を用いてその構造活性相関を明らかにすることを目指している。ヒストンのメチル化は遺伝子の発現に大きく関与しており、ヒストンメチル転移酵素の阻害剤は細胞の分化や発癌機構の解明に有用なバイオプローブとして期待されている。昨年度に引き続き、生合成経路を参考にした合成計画に従い、L-セリン、L-トリプトファンメチルエステルから Chaetocin のすべての炭素骨格を有する重要中間体を得ることに成功した。現在、Chaetocin の全合成を達成すべく、得られた中間体への硫黄官能基の導入と官能基変

換を検討中である。

Key Sentence :

1. Create novel bioactive compounds to control intracellular signal transductions.
2. Clarify the molecular mechanism of apoptosis and necrosis by using novel cell death control molecules.
3. Develop new and efficient methodologies for the synthesis of complex molecules having important biological activities.

Key Word :

Cell death, Intracellular signal transduction, Inhibitor, Asymmetric catalysis, Total synthesis of natural products.

Purpose of Research

This laboratory focuses on the following researches based on synthetic organic chemistry: 1) development of new reactions and methodologies for the efficient synthesis of bioactive molecules, 2) design and synthesis of molecules having unique biological activity, 3) biological researches using the unique molecule as a biological probe. Our research interests cover from transition metal-catalyzed enantioselective reactions to design and synthesis of intracellular signal transduction modulators and their application to the cell biology research. Cell death control molecules, selective inhibitors of protein kinases and phosphatases, which play important roles in the intracellular signal transduction, inhibitors of sialidase, and enantioselective reactions are of particular interest.

1. Development and Mechanistic Study of Novel Cell Death Inhibitors

Cell death signaling is currently one of the hottest topics in biological research. We have already found that indolylmaleimide derivatives (IM derivatives) are selective inhibitors for necrotic cell death induced by oxidative stress. Necrosis was found to play an important role in pathological cell death, for example, in neurodegenerative disorders and ischemia-reperfusion injury. But the molecular basis of necrosis remains to be elucidated. Therefore, using IM derivatives as a biological tool, we intended to clarify the molecular mechanism of necrosis.

(1) Identification of IM-binding protein using photoaffinity labeling (Ichimaru, Dodo, Teng, Sodeoka)

To identify IM-binding proteins, we performed photoaffinity labeling experiments. Several proteins were labeled by IM derivatives, and some of them were found to be same as the ones previously obtained by using IM-affinity gel.

(2) Validation study of IM target protein by using genetic technique (Teng, Dodo, Mori, Sodeoka)

To determine the real target protein which plays a critical role in the necrosis among the IM-binding proteins, the knockdown and overexpression studies of IM-binding proteins were performed. As a result, we obtained cells showing lower or higher expression level of some candidate proteins. Moreover, to investigate the direct interaction between IM derivatives and purified proteins, overexpression system of one of the candidate protein using *E. coli* was established.

(3) Development of novel IL derivatives (Hayamizu, Ichimaru, Dodo, Sodeoka)

To improve the cell death inhibitory activity, we tried to modify the core structure of IM derivatives. As a result, we obtained novel IL derivatives having more potent activities than IM derivatives.

(4) Development of novel necrosis inducers (Sato, Dodo, Teng, Sodeoka; Hashimoto (IMCB, Tokyo University))

To clarify the molecular mechanism of necrosis, we planned to develop necrosis inducer, which would explore a different approach from IM derivatives. As a result, we found that one of known cathepsin inhibitors had a necrosis-inducing activity, which was not related to the cathepsin inhibition. Moreover, to decrease the cathepsin inhibitory activity, we designed and synthesized various derivatives. Finally, we obtained a novel necrosis inducer lacking the cathepsin inhibitory activity.

2. Synthesis of small molecule modulators of enzymes controlling intracellular signal transduction

(1) Synthesis of RE derivatives and their inhibitory activity against dual-specificity protein phosphatases (Koyama, Oonuma, Tsuchiya, Hirai, Sodeoka)

RK682 isolated by Osada's group is a natural product having highly acidic 3-acyltetronic acid structure and shows potent dual-specificity protein phosphatase (DSP) and protein tyrosine phosphatase (PTP) inhibitory activity. We succeeded in developing non-acidic RK682 enamide derivatives (RE derivatives) as a novel type of DSP inhibitor based on RK682. This year, we synthesized about one hundred of RE derivatives and evaluated their inhibitory activities for VHR, Cdc25A, and PTP1B. Among them, we found RE12 and RE44 to be a VHR-selective and a Cdc25A-selective inhibitor, respectively. Additionally, we confirmed that all compounds showed very weak inhibitory activity against PTP1B.

(2) Development of a new methodology for the comprehensive analysis of protein phosphatases using RE derivatives as a biological probe (Tsuchiya, Hirai, Sodeoka)

Although protein phosphatases are involved in many important biological events, their molecular mechanism of action has been less well studied. Our final goal is to establish a system for profiling phosphatase activities under various physiological conditions. For this purpose, we intended to develop a new method for labeling a class of phosphatases in living cells using phosphatase inhibitors, RE derivatives, originally developed by us.

We have previously succeeded to develop an irreversible Cdc25A inhibitor RE20 and have also confirmed covalent bond formation of fluorescent-labeled RE20 with target proteins in cells. This year RE20 derivative with an "alkyne tag" instead of a fluorescent tag (RE64) was synthesized to eliminate the influence of fluorescent tag fragment. RE64 also bound its target proteins in cells, in which RE64-binding protein was successfully detected by click-chemistry.

(3) Synthesis of novel ganglioside analogues focused on human sialidase Neu3 inhibitor (Kato, Okada, Hirai, Sodeoka; Miyagi, Yamaguchi (Miyagi Cancer Center Research Institute))

Human sialidase Neu3 localized in plasma membrane hydrolyzes terminal sialic acids from ganglioside such as GM3 and GM4. Although Neu3 has been implicated to be involved in the progression of cancers and diabetes, the molecular mechanism remains unclear. Based on the substrate selectivity of Neu3, we designed "unhydrolyzable" ganglioside analogues as molecular probes for Neu3. We have already established a synthetic methodology for constructing α -selective C-sialosides and have achieved the synthesis of ganglioside GM4 analogues possessing CF₂-sialoside linkage. This year we designed CF₂-linked and CHF-linked GM3 derivatives, and their syntheses based on Ireland-Claisen strategy and glycosylation are under investigation.

(4) Discovery of inhibitory activity of PKC α C1 domain ligands, IB-6A and IB-15A, against PKC α activity induced by phorbol ester (Tamura, Hirai, Sodeoka)

Protein kinase C (PKC) is a family of kinases that play important roles in intracellular signal transduction. We have previously developed a novel type of PKC α activator, isobenzofuranone derivatives (IBs), which bind to PKC α C1 domain. This year, we found that IB-6A, which is a derivative of isobenzofuranone with a different acyl chain, inhibited the PKC α activity induced by phorbol ester, although IB-6A bound weakly to C1 domain of PKC α . Furthermore, we also found that its amide derivative IB-15A showed two times higher inhibitory activity against PKC α than that of IB-6A.

3. Development of novel asymmetric reactions

Catalytic reactions that allow a rapid increase of the complexity of molecules have attracted much attention in modern organic chemistry, reflecting the growing importance of environmentally friendly chemical processes. We have been working on the development of unexplored stereoselective catalytic reactions being useful for the synthesis of bioactive compounds.

(1) Synthetic methodologies to produce optically active fluorinated compounds (Suzuki, Nagi, Hamashima, Sodeoka)

Organofluorine compounds are important building blocks in the field of medicinal chemistry, and development of efficient fluorination reactions is highly desirable. We reported the first example of asymmetric fluorination of less reactive aryl acetic acid derivatives using a novel Ni-based ternary catalytic system. This year, we tested various conditions and substrates to improve the generality of the

reaction. We found a catalytic system which is useful for the highly enantioselective fluorination of 1,2-ketoesters, allowing easy access to optically active mono-fluorinated compounds that are difficult to synthesize in short steps. Further study on this reaction and its application to the synthesis of the drug candidates is now under investigation.

(2) Ni and Pd catalyzed C-C bond forming reactions and their applications (Nakamura, Hamashima, Sodeoka)

We previously showed that cationic palladium complexes act as an acid-base catalyst, being applicable to various asymmetric C-C bond forming reactions. Considering the unique property of Pd enolates generated under acidic conditions, we examined reactions with acetals, which are considered to be hard to react under basic conditions, and novel catalytic asymmetric aldol-type reaction and Mannich-type reaction were developed. Additionally, we devised a novel oxidative Mannich-type reaction, and reactions starting from the readily available amines became feasible.

As an alternative mild acid-base catalyst, we explored Ni complexes. Our catalyst allowed novel C-C bond forming reaction to proceed smoothly in environmentally friendly alcoholic solvents. We are planning to apply this reaction to the synthesis of useful bioactive compounds.

(3) Development of the catalytic reactions focusing on the use of alcohols (Hamashima, Sodeoka).

We already reported that Pd(II)-BINAP complex can transfer a hydrogen atom from ethanol, being applicable to asymmetric conjugate reduction of enones. This year, we attempted asymmetric isomerization of allylic alcohols, expecting that the unique reactivity of the Pd complex would be useful to achieve great improvement in this field. The Pd complex was found to be quite active, allowing the reaction to complete at ambient temperature within hours. We believe that this result would provide a clue to develop a practical reaction.

4. Total synthesis of biologically active natural products and their derivatives for structure-activity relationship studies

(1) Synthesis and biological evaluation of reveromycin A derivatives (Yasui, Shimizu, Sodeoka; Kawatani, Osada (Antibiotics Laboratory))

Reveromycin A is a 6,6-spiroketal antibiotic isolated from the genus *Streptomyces* and shows strong biological activities based on the inhibition of isoleucyl-tRNA synthetase. Reveromycin A is also expected as a therapeutic agent for hypercalcemia and bone disease. We have developed a novel method for the preparation of the succinates of tertiary alcohols via oxidative cleavage of dihydropyrans prepared via the palladium-catalyzed coupling of the ketene acetal triflates derived from δ -lactone and γ -lactone with zinc homoenolate. We have also developed a new procedure for the construction of 6,6-spiroketals by oxidative cyclization of tetrahydropyran derivatives.

(2) Total synthesis of himeic acid A, a new ubiquitin-activating enzyme inhibitor (Matsushige, Shimizu, Sodeoka)

Himeic acid A is a novel ubiquitin-activating enzyme (E1) inhibitor isolated from a culture of marine-derived fungus, *Aspergillus sp.* Himeic acid A is a 4-pyrone which is substituted by a ω -carboxyl imide group at the C3 position and a ω -carboxyl alkenyl group at the C6 position. The total synthesis of himeic acid A has just been accomplished starting from 4-hydroxy-6-methyl-2-pyrone via the construction of C6-substituent and formylation at the C3-position, followed by ring opening-ring closure. Himeic acid B, which is substituted by a carboxamide group at the C3-position, has also been synthesized.

(3) Research on the development of anti-obesity drugs and new lead compounds (Shimizu; Suzuki, Kaneko, Hiranuma (Technoflora))

The interaction of campestenone with peroxisomal proliferators-activated receptor α (PPAR α), a nuclear receptor that promotes lipid metabolism, was clarified by the 3D quantitative structural analysis. Based on this analysis, possible structures of the more potent campestenone derivative were newly proposed.

(4) Synthetic studies of physalin B and F (Okubo, Hirai, Sodeoka)

Physalin B and F are the steroidal constituents of *Physalis* plants possessing a novel 13,14-seco-16,24-cycloergostane skeleton. They possess antitumor activity and inhibitory activities on NF- κ B cascade, which make them potentially useful as a therapeutic drug for inflammatory diseases.

Recently, physalin B and F was also isolated as potent inhibitors for hedgehog signaling pathway, therefore we aimed at clarifying the relationship between unique structural features of physalins and their biological activities. This year, we have just completed the synthesis of a characteristic DFGH-ring moiety of physalin B and F through a one-pot 4-step domino reaction.

(5) Synthetic study of chaetocin (Iwasa, Hamahsima, Sodeoka)

Chaetocin, which belongs to a family of mycotoxins isolated from *chaetomium minutum*, is a potent inhibitor of a lysine-specific histone methyltransferase. Our purpose is to establish an efficient methodology for the synthesis of chaetocin and its derivatives for the structure-activity relationship study. Since histone methylation plays an important role in gene expression, potent inhibitors of histone methyltransferases would be useful for clarifying the mechanism of cellular differentiation and cancer progression. We continued the synthesis according to the bio-inspired retro-synthetic analysis, and we have recently succeeded in obtaining a core structure having all carbon skeleton of chaetocin starting from *L*-serine and *L*-tryptophan. We are now trying a crucial step, namely the introduction of a disulfide bond, to complete the total synthesis.

Head

袖岡 幹子 Mikiko Sodeoka

早水 健二 Kenji Hayamizu

大澤 誠也 Seiya Osawa

藤城 信哉 Shinya Fujishiro

高木 隆吉 Ryukichi Takagi

Members

清水 猛 Takeshi Shimizu

濱島 義隆 Yoshitaka Hamashima

平井 剛 Go Hirai

どど 孝介 Kosuke Dodo

原田 久美子 Kumiko Harada

森 靖典 Yasunori Mori

清水 護 Mamoru Shimizu

鈴木 祥子 Shoko Suzuki

田村 結城 Yuki Tamura

滕 玉鷗 Yuou Teng

Assistant and Part-timer

大沼 可奈 Kana Onuma

Special Postdoctoral Researchers

久米田 綾子 Ayako Kumeda

一丸 直哉 Naoya Ichimaru

Visiting Members

大窪 恵 Megumi Ohkubo

岩佐 江梨子 Eriko Iwasa

長澤 和夫 Kazuo Nagasawa

鈴木 邦夫 Kunio Suzuki

平沼 佐代子 Sayoko Hiranuma

金子 恭庸 Yasunobu Kaneko

Trainees

中村 綾子 Ayako Nakamura

佐藤 伸一 Shinichi Sato

小山 佑介 Yusuke Koyama

松重 浩平 Kohei Matsushige

名木 達哉 Tatsuya Nagi

加藤 麻理依 Marie Kato

安井 浩司 Koji Yasui

岡田 光晶 Mitsuaki Okada