

# 生物活性アルカロイドの探索・全合成と医薬化学研究



千葉大学大学院薬学研究院教授 高山 廣光

図1 研究の概要

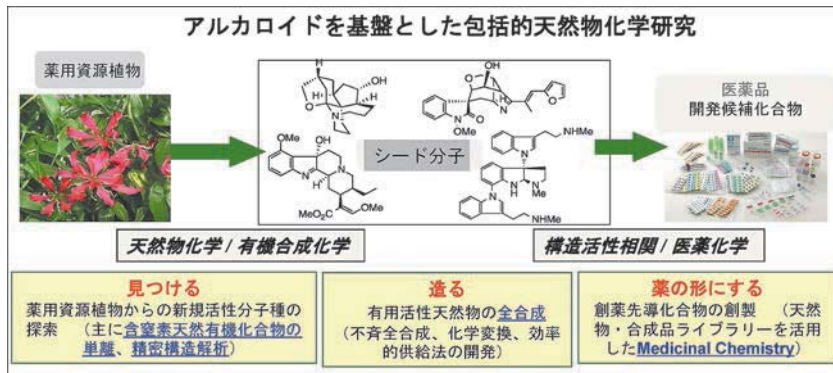


図2 新規オピオイド性鎮痛アルカロイドの発見と鎮痛剤の創製研究

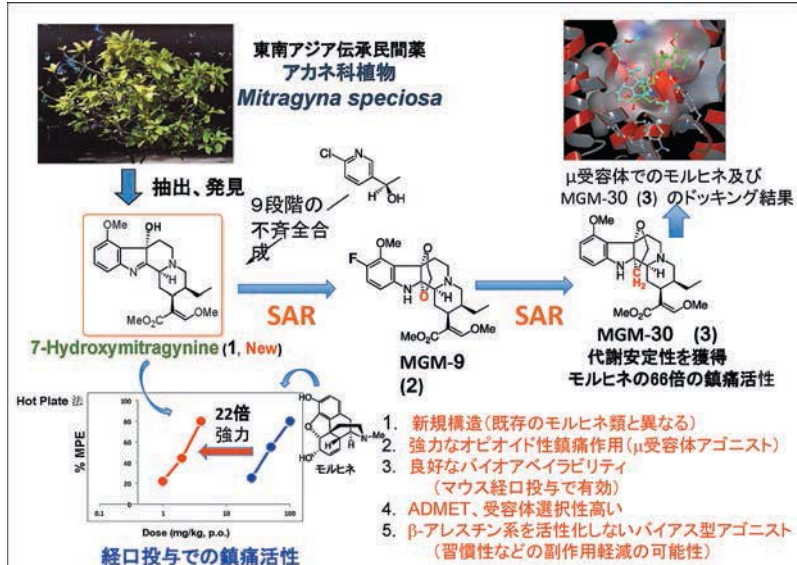
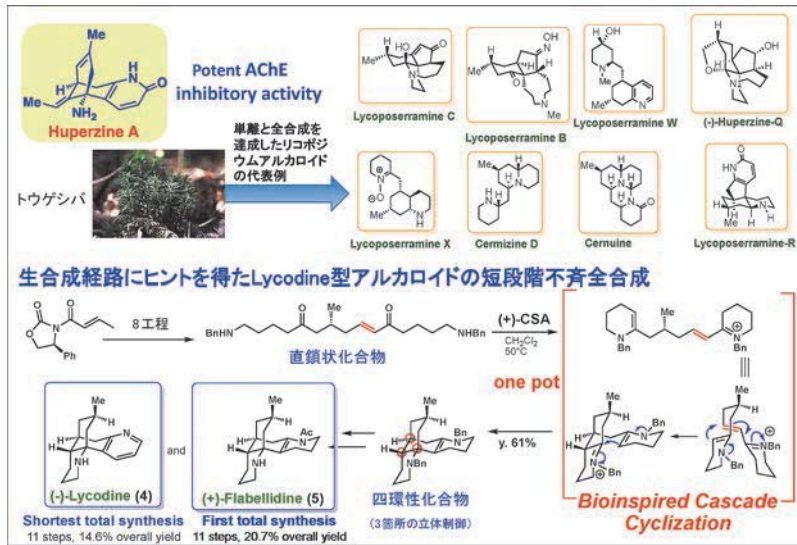


図3 脳機能改善薬の創製を目指したリコボジウム属アルカロイドの探索と全合成



われわれは天然物からの創薬を目指し一貫して、薬用資源植物を素材とした創薬シーズの探索から、合成化学を基盤としたリード分子創製までを包括的に遂行する天然物化学研究を行ってきた。研究対象を顕著で有用な生物活性を示す「アルカロイド」に絞り、「見つける」「造る」ことを車の両輪のように機能させることで「薬の形にする」、独創的な創薬研究を目指してきた(図1)。本稿ではこれまでの研究の中から、神経系に作用するアルカロイドと抗腫瘍活性を有するアルカロイドについて紹介する。

マレー半島域に自生するアカネ科植物の *Mitragyna speciosa* が示すアヘン様の鎮痛作用に着目しその活性本体の化合物レベルでの解明研究を開始した。その結果、新規微量インドールアルカロイド成分の7-ヒドロキシミトラグニン(1)に、モルヒネを超える強力なオピオイド性の鎮痛活性を見出した。本天然物をシード化合物として、その全合成と各種誘導体を用いた構造活性相関研究の結果、*in vivo*試験においてモルヒネの活性を遙かに超える強力なオピオイド性鎮痛作用を有するMGM-9と仮称した誘導体(2)の取得に成功した(図2)。

本リード化合物は、動物を用いた初期動態、毒性試験、受容体特異性などの試験においても良好な結果を示したが、肝ミクロソームでの代謝安定性に課題を残した。そこで代謝安定性を改善するために、化合物2のヘミアミナル構造を回避したカルバ誘導体MGM-30(3)を合成したところ、リード化合物の薬理特性を保持し、なおかつ代謝安定性を獲得した新規ケモタイプの新規に成功した。

近年、モルヒネなどのオピオイド類がオピオイドμ受容体に結合した後の2通りの細胞内情報伝達系が解明され、鎮痛作用と副作用を分離できる可能性が示唆された。われわれが発見し、研究を展開してきたミトラグイナルカロイドが、副作用に關与するβ-アレスチン系を活性化しないとする研究結果が米国のグループにより最近相次いで報告されたことから、ミトラグイナルカロイド類が習慣性などの副作用が軽減された理想的な鎮痛剤開発のための先導化合物として期待されている。

また、ハーブ系危険ドラッグとしても知られるアフリカ産の *Vaccaria* 属植物からカンナビノイド受容体CB1あるいはカプサイシン受容体TRPV1に作用するイボガ型新規インドールアルカロイドを数多く見出し、これらをシード分子とした創薬研究を展開するために、イボガ型アルカロイドの網羅的全合成ルートの開発に成功した。さらに、これらを用いた構造活性相関研究により活性発現に必要十分なファーマコフォアを明らかにした。

リコボジウム属植物から見出されたアルカロイドが強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を示し、テラーゼ阻害活性を示し、アルツハイマー病を含む様々な記憶障害の改善に有効であることが明らかとなったことから、本系アルカロイドを素材とした科学的研究が世界中のグループにより精力的に行われている。われわれも数種のコボジウム属植物の探索研究を行い、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を持つ新規アルカロイド多数を発見し、このうちの17種のアルカロイドの不斉全合成を達成した。この中で、リコジン型アルカロイドのリコジン(4)とララバリン(5)の合成にあたっては、生合成経路にヒントを得た合成法すなわち、*Bioinspired Synthesis* による効率的合成経路を開発した(図3)。

われわれは天然物からの創薬を目指し一貫して、薬用資源植物を素材とした創薬シーズの探索から、合成化学を基盤としたリード分子創製までを包括的に遂行する天然物化学研究を行ってきた。研究対象を顕著で有用な生物活性を示す「アルカロイド」に絞り、「見つける」「造る」ことを車の両輪のように機能させることで「薬の形にする」、独創的な創薬研究を目指してきた(図1)。本稿ではこれまでの研究の中から、神経系に作用するアルカロイドと抗腫瘍活性を有するアルカロイドについて紹介する。

マレー半島域に自生するアカネ科植物の *Mitragyna speciosa* が示すアヘン様の鎮痛作用に着目しその活性本体の化合物レベルでの解明研究を開始した。その結果、新規微量インドールアルカロイド成分の7-ヒドロキシミトラグニン(1)に、モルヒネを超える強力なオピオイド性の鎮痛活性を見出した。本天然物をシード化合物として、その全合成と各種誘導体を用いた構造活性相関研究の結果、*in vivo*試験においてモルヒネの活性を遙かに超える強力なオピオイド性鎮痛作用を有するMGM-9と仮称した誘導体(2)の取得に成功した(図2)。

本リード化合物は、動物を用いた初期動態、毒性試験、受容体特異性などの試験においても良好な結果を示したが、肝ミクロソームでの代謝安定性に課題を残した。そこで代謝安定性を改善するために、化合物2のヘミアミナル構造を回避したカルバ誘導体MGM-30(3)を合成したところ、リード化合物の薬理特性を保持し、なおかつ代謝安定性を獲得した新規ケモタイプの新規に成功した。

近年、モルヒネなどのオピオイド類がオピオイドμ受容体に結合した後の2通りの細胞内情報伝達系が解明され、鎮痛作用と副作用を分離できる可能性が示唆された。われわれが発見し、研究を展開してきたミトラグイナルカロイドが、副作用に關与するβ-アレスチン系を活性化しないとする研究結果が米国のグループにより最近相次いで報告されたことから、ミトラグイナルカロイド類が習慣性などの副作用が軽減された理想的な鎮痛剤開発のための先導化合物として期待されている。

また、ハーブ系危険ドラッグとしても知られるアフリカ産の *Vaccaria* 属植物からカンナビノイド受容体CB1あるいはカプサイシン受容体TRPV1に作用するイボガ型新規インドールアルカロイドを数多く見出し、これらをシード分子とした創薬研究を展開するために、イボガ型アルカロイドの網羅的全合成ルートの開発に成功した。さらに、これらを用いた構造活性相関研究により活性発現に必要十分なファーマコフォアを明らかにした。

リコボジウム属植物から見出されたアルカロイドが強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を示し、テラーゼ阻害活性を示し、アルツハイマー病を含む様々な記憶障害の改善に有効であることが明らかとなったことから、本系アルカロイドを素材とした科学的研究が世界中のグループにより精力的に行われている。われわれも数種のコボジウム属植物の探索研究を行い、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を持つ新規アルカロイド多数を発見し、このうちの17種のアルカロイドの不斉全合成を達成した。この中で、リコジン型アルカロイドのリコジン(4)とララバリン(5)の合成にあたっては、生合成経路にヒントを得た合成法すなわち、*Bioinspired Synthesis* による効率的合成経路を開発した(図3)。

新しい生物活性天然物の発見は新しい医薬の創製に貢献するばかりでなく、様々な生命現象の解明さらには基礎科学研究のツールとして、ますます重要性を増している。この領域の今後のさらなる発展を期待している。