

生物活性アルカロイドの探索・全合成と 医薬化学研究



高山 廣光 Takayama Hiromitsu

大学院薬学研究院教授

専門分野：天然物化学、有機化学、医薬化学

1977年千葉大学薬学部卒業、1982年同大学院博士課程修了。ドイツ留学後、富山医科薬科大学助手、千葉大学助手、助教授を経て2004年より現職、2014～2015年度薬学研究院長。2014～2015年度日本薬学会理事、2019年～2020年度日本薬学会副会頭。2004年日本薬学会学術振興賞受賞、2015年日本生薬学会賞受賞、2018年日本薬学会賞受賞。

—— どのような研究内容か？

私たち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ました。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」ことと「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ました。(図1) ここでは中枢神経系に作用するアルカロイドの発見について紹介します。

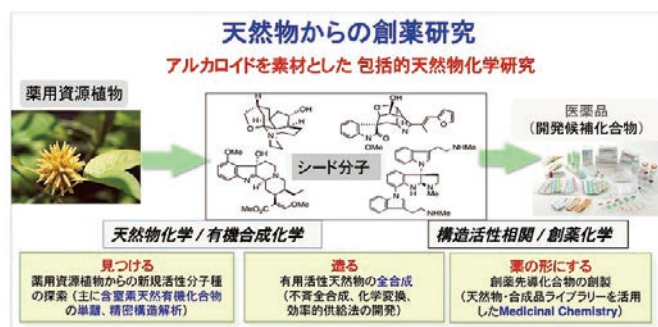


図1 研究の概要

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ました。その結果、新規微量インドールアルカロイド成分の7-ヒドロキシミトラガイニン(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みだしました。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、マウスを用いた *in vivo* 試験においてモルヒネの活性を遥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) の取得に成功しました。(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ましたが、肝ミクロソームでの代謝安定性に課題を残しました。そこで代謝安定性を改善するために、化合物2のヘミアミナー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創出に成功しました。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二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ました。我々が発見し研究を展開してきたミトラガイナルカロイドが、副作用に関与するβアレチン系を活性化しないことも明らかとなり、ミトラガ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鎮痛剤開発のための先導化合物として期待されています。

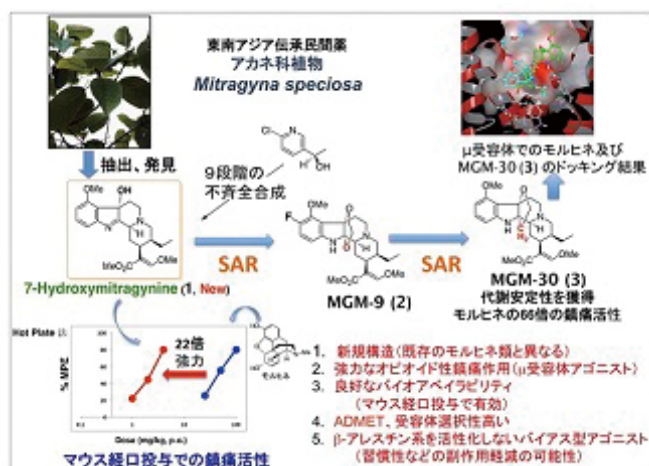


図2 新規オピオイド性鎮痛アルカロイドの発見と鎮痛剤の創製研究

その他に、ハーブ系危険ドラッグとしても知られるアフリカ産の *Voacanga* 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ました。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とって必要なファーマコフォアを明らかにしました。また、リコポ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、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、我々も数種のコポ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ました。この内の19種のアルカロイドの不斉全合成を達成しましたが、この中で、リコジン型とリコボジン型アルカロイドの合成にあたっては、生合成経路にヒントを得た合成法、いわゆる Bioinspired Synthesis による効率的合成経路を開発しました。

—— 何の役に立つ研究なのか？

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ます。

—— 今後の計画は？

上で紹介した中枢神経系に作用する天然物に加えて、抗腫瘍活性を有するアルカロイド類を、Kopsia 属、Gelsemium 属、Ophiorrhiza 属、Pandanus 属などの植物から見出しています。このように、創薬の種となる魅力ある天然有機化合物がたくさん手元にありますので、これらの化合物を素材とした医薬化学研究を展開することで、創薬に貢献したいと考えています。

—— 関連ウェブサイトへのリンク URL

▶ <http://www.p.chiba-u.jp/lab/skb/index.html>

—— 成果を客観的に示す論文や新聞等での掲載の紹介

1. 2018年度日本薬学会賞受賞
2. 薬事日報報道2018年3月19日（12面）
3. 特許: Opioid Analgesic. Patent No. US 9957262 B2(2018.5.1)、オピオイド鎮痛剤. 特許第6376702号（平成30年8月3日）
4. M. Azuma, T. Yoshikawa, N. Kogure, M. Kitajima, H. Takayama, Biogenetically Inspired Total Synthesis of (+)-Flabellidine and (-)-Lycodine. J. Am. Chem. Soc., 136, 11618 (2014) .

—— この研究の「強み」は？

生物活性天然物を「見つける」「造る」「薬の形にする」という研究を系統的に一つの研究室で展開するスタイルは世界的にも稀で、オリジナリティの高い成果を出し続けることができます。