

令和元年5月16日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05094

研究課題名(和文)植物アルカロイドの探索と合成研究を基盤とした、疼痛および脳機能改善薬の創成

研究課題名(英文) Studies on search and synthesis of plant alkaloids for the development of new medicines for pain and improving the memory disorders

研究代表者

高山 廣光 (TAKAYAMA, HIROMITSU)

千葉大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号：90171561

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：TRPチャンネルアンタゴニスト活性を持つイボガ型インドールアルカロイドの探索、合成研究を実施し、新規アルカロイドの発見とイボガ型インドールアルカロイド類の不斉全合成ルートを開拓した。オピオイド受容体アゴニスト活性を持つミトラガイナ属アルカロイドをシード分子として、有効な鎮痛作用を有する化合物を創製した。アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を持つリコポジウム属アルカロイドの探索、合成研究を実施し、3種のアルカロイドの不斉全合成を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢化社会を迎えた中、がん性疼痛に対する鎮痛剤や認知症改善薬(治療薬)の開発が強く求められている。これらの薬剤を開発するためのアプローチとして、オピオイド受容体アゴニスト活性、TRPチャンネルアンタゴニスト活性、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性などを有する新規なシード分子の発見と開発が挙げられる。本研究では、これら活性を持つ天然物の探索と合成研究、活性評価を行うことで、今後新薬開発に繋がる可能性を持ついくつかの有用な分子を見出した。

研究成果の概要(英文)：By chemical investigation and synthetic studies on Iboga-type indole alkaloids with TRPV1 antagonistic activity, we found new alkaloids from *Ervatamia* plant and developed a new route for asymmetric total synthesis of Iboga-type indole alkaloids. Based on the indole alkaloid isolated from *Mitragyna* plant, we also developed an effective analgesic compound, which acted on opioid receptors as bias-agonist. Asymmetric total syntheses of three *Lycopodium* alkaloids having anti-acetylcholine esterase activity were achieved.

研究分野：天然資源系薬学

キーワード：天然活性物質 アルカロイド 全合成 構造決定 鎮痛活性 リコポジウム インドール

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会を迎えた中、患者数が増加し、国民の生活の質を脅かす「がん」や「生活習慣病」に対応するための質の高い薬剤、特に抗がん剤、がん性疼痛に対する鎮痛剤、認知症改善薬（治療薬）の開発が強く求められている。

2. 研究の目的

薬用資源植物の成分探索により、「疼痛」と「記憶」の制御に関与する天然リガンドを見出し、これらリード分子の化学合成および医薬化学研究を実施することで、新規な「鎮痛剤」および「認知症改善薬」開発のための先導化合物を創出する。具体的には、(課題1) TRP チャネルアンタゴニスト活性及びオピオイド受容体アゴニスト活性を持つリガンドを探索し、鎮痛剤開発のための先導化合物を創製する。加えて、(課題2) アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を持つリード化合物を探索し、アルツハイマー型認知症改善薬開発のための先導化合物を創出するための化学合成法を確立する。

3. 研究の方法

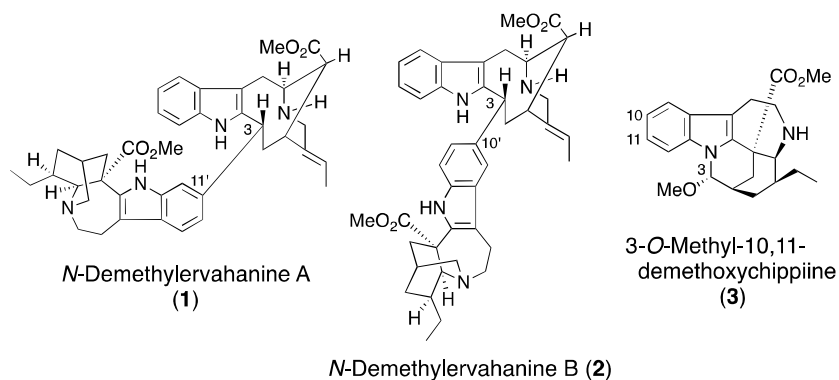
研究全体としては、天然物の探索・活性評価・合成研究・機能評価を系統的な研究の流れの中で実施する。

(1) 課題1に関しては、植物アルカロイドから更なる TRP チャネルリガンドの探索を行うため、*Ervatamia cumingiana* の微量成分を含めた各種アルカロイド類を取得し、化学構造を決定する。得られたアルカロイドについて活性評価を行う。*Voacanga africana* より見出した TRPV1 並びに TRPM8 アンタゴニストであるイボガ型インドールアルカロイドの不斉合成による網羅的および効率的な大量供給法の確立を目指す。また、古くから民間伝承薬として用いられてきた *Heimia salicifolia* は危険ドラッグ「シニクイチ」としても知られており、向精神作用の活性本体を解明することによる新たな創薬リード化合物の発見を目指す。オピオイド受容体アゴニストに関しては、すでに創製した仮称 MGM-30 のオピオイド受容体への親和性を計算科学による検証とともに、薬理的特性をさらに探求する。

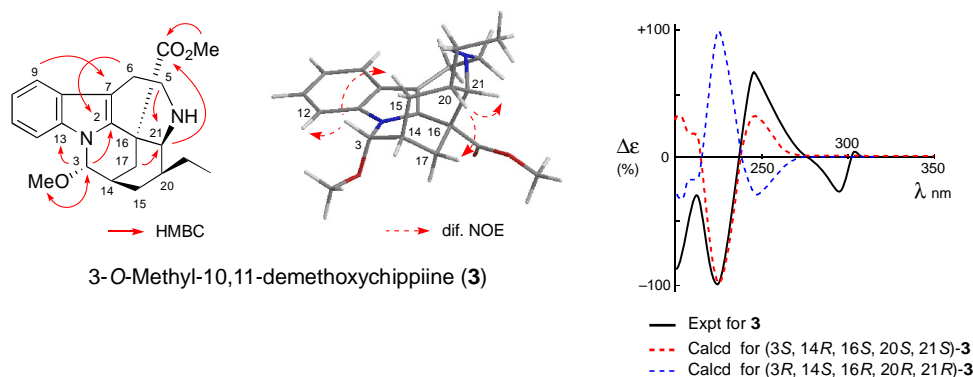
(2) 課題2に関しては、アセチルコリン(ACh)エステラーゼ阻害剤を持つ新規リコポジウムアルカロイドの探索と活性を示したアルカロイド類の不斉合成を行う。

4. 研究成果

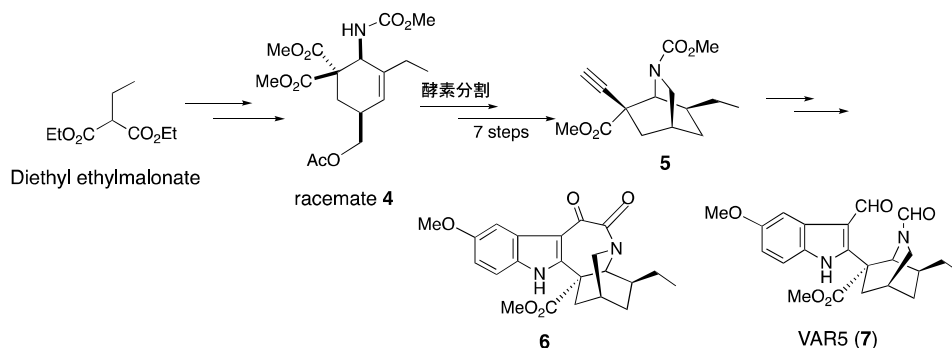
(1) 課題1-1: *Ervatamia cumingiana* のアルカロイド成分探索の結果、イボガ型5種、二量体型4種を含む、計14種のインドールアルカロイドを単離構造決定できた。そのうち、下記の3種(化合物1, 2, 3)が新規天然物であった(成果1)。



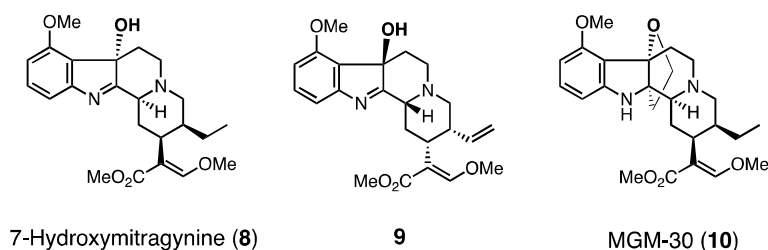
化合物3に関しては、NMRなどのスペクトル解析に加え、CDスペクトルの計算化学を用いて、その絶対立体配置を決定した。



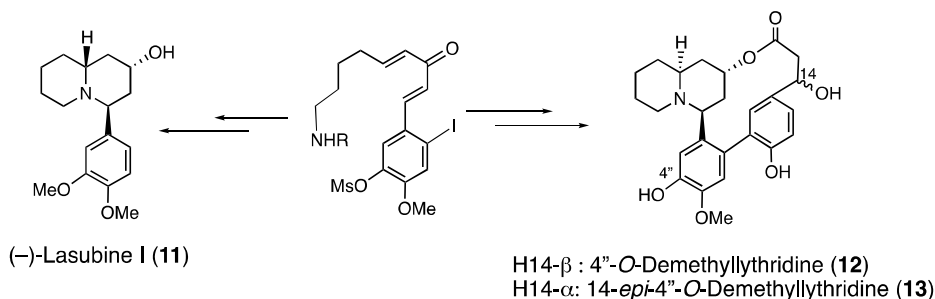
課題 1-2: TRPV1 アンタゴニスト活性を有するイボガ型インドールアルカロイドの不斉全合成研究では以下の成果を得た。Diethyl ethylmalonate から 11 段階で合成したラセミのシクロヘキセン誘導体 **4** を酵素を用いて光学分割することに成功した。一方のエナンチオマーを 7 段階にてイソキヌクリジン誘導体 **5** に導き、さらにインドール環の構築を行うことで、新規アルカロイド **6** と **7** の初の不斉全合成を達成した。本手法を用いることで、カタランチン、ポアカンジン、チッピン類を含む種々のイボガ型アルカロイドの網羅的全合成を検討中である。



課題 1-3: アカネ科植物 *Mitragyna speciosa* の鎮痛活性本体である 7-Hydroxymitragynine (**8**) の鏡像異性体関係にある *ent*-18,19-Dehydro-7-hydroxymitragynine (**9**) を不斉全合成した。本品は、オピオイド受容体アゴニスト活性をもつ天然物 **8** とは逆の絶対配置をもつことから、その活性評価の結果が待たれる。また、強力な鎮痛活性を発現する新規誘導体 MGM-30 (**10**) のオピオイド受容体とのドッキング計算を行った。その結果、本化合物は活性型オピオイド μ 受容体に於いて、モルヒネとは異なる部位で、非常に効率よくポケットにはまっていることがわかった。MGM-30 を再度合成し、オピオイド受容体におけるバイアス型アゴニスト活性試験を行った。その結果、本化合物は β -Arrestine をリクルートせず G タンパク質のみを活性化しているバイアスアゴニストであることが示された(未発表データ)。本試験結果は今後の創薬研究に向けて極めて有益な知見を含んでいる。

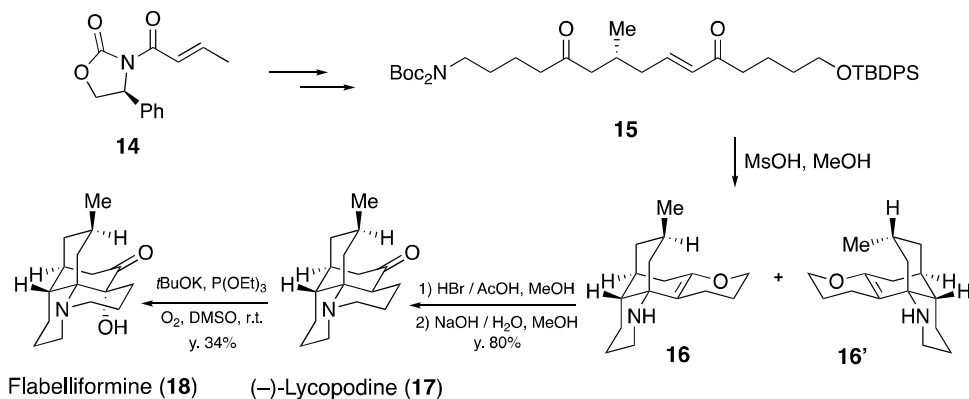


課題 1-4: 中枢神経系に作用する天然物の探索を目的に、いわゆる脱法ハーブとして知られる「シニクイチ」の成分探索を行い、新規キノリチジンアルカロイドを発見、構造決定した(成果 2、及び論文投稿中)。ヘイミア属植物アルカロイドである Lasubine I (**11**) の不斉全合成を達成した(成果 3)。さらにこの成果を展開することで、2 種の新規アルカロイド 4''-*O*-Demethyllythridine (**12**) と 14-*epi*-4''-*O*-Demethyllythridine (**13**) の触媒的不斉全合成を達成し、それぞれの構造を確認できた(投稿論文執筆中)。これらアルカロイドの中枢性作用については活性評価中である。

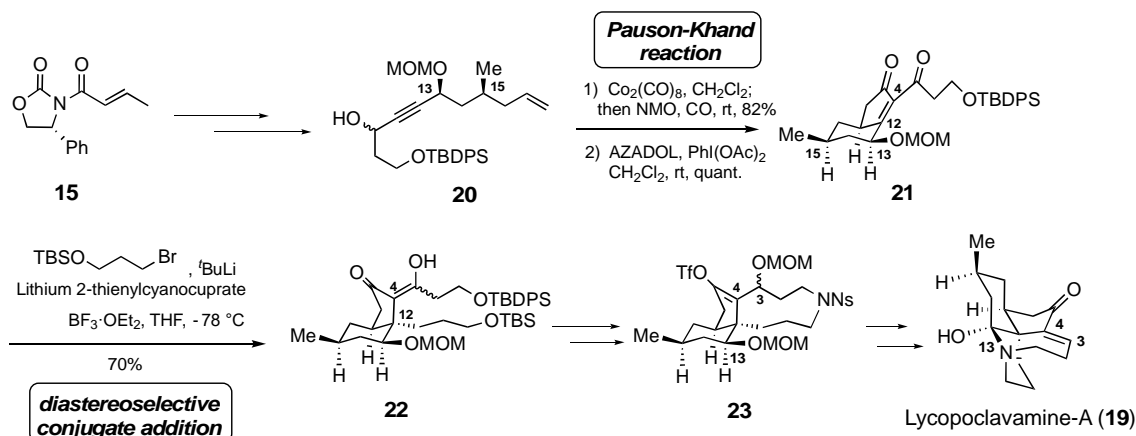


(2) 課題 2-1: アセチルコリン(ACh)エステラーゼ阻害剤を見いだすために、*Lycopodium* アルカロイドの合成研究を行い、3 種のアルカロイド (*Lycopodine*、*Flabelliformine*、*Lycopoclavamine-A*) の不斉全合成を達成した。まず、*Lycopodium* アルカロイドの生合成経

路を模擬した合成戦略により、リコポジン型アルカロイドの合成研究を行った。クロトンアミド **14** より 4 工程で直鎖状環化反応基質 **15** を調製した。これを酸性条件に付すと、所望の連続的環化反応が進行し、天然物と同一の立体化学を有する四環性化合物 **16** を得ることに成功した。収率及びジアステレオ選択比に関して、未だ改善の余地はあるものの所望の四環性化合物を得ることに成功したため、この基質を用いて Lycopodine (**17**) と Flabelliformine (**18**) へと変換を行った。その結果、これまでで最も短段階となる (-)-Lycopodine (**17**) の不斉全合成 (7 工程) と (-)-Flabelliformine (**18**) の初の不斉全合成を達成した (成果 4)。



さらに、新規 Fawcettimine 型アルカロイド Lycopoclavamine-A (**19**) の不斉全合成を行った。本アルカロイドは代表的なリコポジウムアルカロイドの Fawcettimine とは縮環様式が異なり、また C-3-C-4 位がデヒドロ化された興味深い構造を有している。クロトンアミド体 **15** を出発原料にジアステレオ選択的の細見-櫻井アリル化反応や CBS 還元を含む 8 工程で立体選択的にエンイン **20** を合成した。続いて、**20** を Pauson-Khand 反応、続く AZADOL 酸化に付すことで所望の立体化学を有する二環性化合物 **21** の合成に成功した。次に、**21** の 12 位に対して有機銅試薬を用いた 1,4-付加反応によって C3 ユニットの立体選択的に導入後、Ns ストラテジーを適用することで含窒素 9 員環を構築し、3 環性化合物 **23** を得た。最後に 13 位水酸基を酸化後、Ns 基の脱保護を行うことで Lycopoclavamine-A (**19**) の不斉全合成を達成した (成果 5)。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 19 件)

1. H. Kaneko, S. Takahashi, N. Kogure, M. Kitajima, and H. Takayama: Asymmetric Total Synthesis of Fawcettimine-Type *Lycopodium* Alkaloid, Lycopoclavamine-A. *J. Org. Chem.*, **84** (9), 5645–5654 (2019). DOI: 10.1021/acs.joc.9b00586. 査読有 (成果 5)
2. K. Sato, N. Kogure, M. Kitajima, and H. Takayama: Total Syntheses of Pleiocarpamine, Normavacurine, and C-Mavacurine. *Org. Lett.*, **21** (9), 3342–3345 (2019). DOI: 10.1021/acs.orglett.9b01084. 査読有
3. K. Wada, N. Kogure, M. Kitajima, and H. Takayama: Concise Asymmetric Total Synthesis of Lycopodine and Flabelliformine via Cascade Cyclization Reaction. *Tetrahedron Lett.*, **60** (2), 187–190 (2019). DOI: 10.1016/j.tetlet.2018.12.007. 査読有 (成果 4)
4. M. Kitajima, S. Nakano, N. Kogure, S. Subhadhirasakul, and H. Takayama: New Indole Alkaloids from *Ervatamia cumingiana*. *Heterocycles*, **99**, published on web

- (2019). DOI: 10.3987/COM-18-S(F)11. 査読有 (成果 1)
5. K. Sato, N. Takanashi, N. Kogure, M. Kitajima, and H. Takayama: Formal Total Synthesis of (±)-Strictamine. *Heterocycles*, **97** (1), 365-382 (2018). DOI: 10.3987/COM-18-S(T)24. 査読有
 6. M. Kitajima, T. Yanagisawa, M. Tsukahara, Y. Yamaguchi, N. Kogure, R. Kikura-Hanajiri, Y. Goda, O. Iida, Y. Sugimura, N. Kawahara, and H. Takayama: Biphenyl Ether and Biphenyl Quinolizidine Lactone Alkaloids from *Heimia salicifolia*. *Tetrahedron*, **74** (4), 441-452 (2018). DOI: 10.1016/j.tet.2017.12.012. 査読有 (成果 2)
 7. T. Hiramata, T. Umemura, N. Kogure, M. Kitajima, and H. Takayama: Synthetic Study of Biphenylquinolizidine Alkaloids I. Asymmetric Total Synthesis of Lasubine I Featuring Organocatalyzed Asymmetric Intramolecular *aza*-Michael Addition. *Tetrahedron Lett.*, **58** (3), 223-226 (2017). DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.12.008. 査読有 (成果 3)
 8. S. Tooriyama, Y. Mimori, Y. Wu, N. Kogure, M. Kitajima, and H. Takayama: Asymmetric Total Synthesis of Pentacyclic Indole Alkaloid Andranginine and Absolute Configuration of Natural Product Isolated from *Kopsia arborea*. *Org. Lett.*, **19** (10), 2722-2725 (2017). DOI: 10.1021/acs.orglett.7b01076. 査読有
 9. R. Tokuda, Y. Okamoto, T. Koyama, N. Kogure, M. Kitajima, and H. Takayama: Asymmetric Total Synthesis of Kopsiyunnanine K, a Monoterpenoid Indole Alkaloid with a Rearranged Skeleton. *Org. Lett.*, **18** (14), 3490-3493 (2016). DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01704. 査読有

[学会発表](計 58 件)

1. 和田健太郎, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: Lycopodium アルカロイド Lycopodine の生合成経路を模擬した不斉全合成. 日本薬学会第 139 年会 (2019).
2. 多田隈太輝, 宮路和則, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: Iboga 型インドールアルカロイド類の網羅的不斉全合成研究. 日本薬学会第 139 年会 (2019).
3. 小暮紀行, K. Wilailak, 早乙女航, 北島満里子, T. Charnsak, 高山廣光: 転位型新規リコポジウムアルカロイド Huperzine H の不斉全合成. 日本薬学会第 139 年会 (2019).
4. 高山廣光: 生物活性アルカロイドの探索・全合成と医薬化学研究. 日本薬学会第 138 年会 (2018). 日本薬学会賞受賞講演
5. 林弥沙, 中野秋香, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: 新規二量体型ヒガンバナ科アルカロイド Albifloramine の不斉全合成研究. 日本薬学会第 138 年会 (2018).
6. 金子弘樹, 高橋駿介, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: Fawcettimine 型リコポジウムアルカロイド Lycopoclavamine-A の不斉全合成. 日本薬学会第 138 年会 (2018).
7. 和田健太郎, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: Lycopodium アルカロイド Lycopodine の生合成経路を模擬した不斉全合成. 日本薬学会第 138 年会 (2018).
8. 川端遥, 平間拓, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: ミソハギ科植物含有新規ビフェニルキノリチジンアルカロイド類の不斉全合成研究. 日本薬学会第 138 年会 (2018).
9. 宮路和則, 原口敬佑, 和田凌太, 浅場絢又ネッツ, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: Iboga 型インドールアルカロイド Voacangine 類及び Catharanthine の不斉全合成研究. 日本薬学会第 138 年会 (2018).
10. 川端遥, 平間拓, 北島満里子, 小暮紀行, 高山廣光: シニクイチ (*Heimia salicifolia*) 含有新規ビフェニルキノリチジンアルカロイド類の不斉全合成研究. 第 22 回天然薬物の開発と応用シンポジウム (2018).
11. 金子弘樹, 高橋駿介, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: Fawcettimine 型リコポジウムアルカロイド Lycopoclavamine-A 及び Lycophlegmarinone の不斉全合成研究. 第 44 回反応と合成の進歩シンポジウム (2018).
12. 原口敬佑, 宮路和則, 和田凌太, 浅場絢又ネッツ, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: TRPV1 アンタゴニスト活性を有する Voacangine 類の不斉全合成研究. 第 54 回メディスナルケミストリーシンポジウム (2018).
13. H. Takayama: Bioinspired Total Syntheses of Alkaloids Isolated from Medicinal Plants. *Frontiers on Medicinal Chemistry* (2017). Invited Lecture
14. 和田凌太, 浅場絢又ネッツ, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: Iboga 型インドールアルカロイド Voacangine 類の不斉全合成研究. 日本薬学会第 137 年会 (2017).
15. 和田健太郎, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: Lycopodium アルカロイド Lycopodine 類の生合成経路を模擬した不斉全合成研究. 日本薬学会第 137 年会講演要旨集 2, 74 (2017).
16. 川端遥, 平間拓, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: ミソハギ科植物含有新規ビフェニルキノリチジンアルカロイド類の不斉全合成研究. 日本薬学会第 137 年会 (2017).
17. 金子弘樹, 高橋駿介, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: Fawcettimine 型リコポジウムアルカロイド Lycopoclavamine-A の不斉全合成研究. 日本薬学会第 137 年会 (2017).
18. 塚原真理, 柳沢朋美, 山口恭加, 小暮紀行, 北島満里子, 杉村康司, 飯田修, 川原信夫, 花尻(木倉)瑠理, 高山廣光: 植物系危険ドラッグ・シニクイチ *Heimia salicifolia* 含有新規生

- 物活性アルカロイドの探索研究. 日本薬学会第 137 年会 (2017).
19. 和田健太郎, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: 生合成経路模擬の連続的環化反応を鍵とする Lycopodine の不斉全合成研究. 創薬懇話会 2017 in 加賀 (2017).
 20. 中野峻平, 小暮紀行, 北島満里子, S. Subhadhirasakul, 高山廣光: キョウチクトウ科 *Ervatamia cumingiana* 含有新規インドールアルカロイドの構造解析. 日本生薬学会第 64 回年会 (2017).
 21. 森田暁洋, 片山健, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: 有機分子触媒を用いた立体選択的 3,3-二置換ピペリジン骨格構築法の開発と天然物合成への応用. 第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム (2017).
 22. H. Takayama: Bioinspired Syntheses of Alkaloids Isolated from Medicinal Plants. Proceeding of the 9th CSP-KSP-JSP Joint Symposium on Pharmacognosy & 2016 Annual Conference of Committee of Chinese Traditional and Natural Medicines, Chinese Pharmaceutical Association (2016). Invited Lecture
 23. 高山廣光: 生物活性アルカロイドの探索と精密構造解析. 理研シンポジウム: 高磁場・高感度 NMR 利活用促進のための天然物関連シンポジウム 2016 (2016).
 24. 平間拓, 梅村隆之, 川端遥, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: ミソハギ科植物含有新規ビフェニルキノリジジンアルカロイド類の不斉全合成研究. 第 58 回天然有機化合物討論会 (2016).
 25. 和田凌太, 浅場絢又ネッツ, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: Iboga 型インドールアルカロイド Voacangine 類の全合成研究. 第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム (2016).
 26. 徳田涼子, 岡本佳樹, 小山徹也, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: 新規 *Kopsia* アルカロイド Kopsiyunnanine K の不斉全合成. 第 34 回メディシナルケミストリーシンポジウム (2016).

〔図書〕(計 6 件)

1. 高山廣光, 第 22 章 インドールアルカロイド - ヒトを虜にする不思議な力, 天然物の化学 II 自然からの贈り物 (科学のとびら 64), 上村大輔編, 東京化学同人, 148-154 (2018).
2. 高山廣光編, アルカロイドの科学 生物活性を生み出す物質の探索から創薬の実際まで, 化学同人, 560 ページ (2017).
3. 高山廣光, 第 9 章 生合成にヒントを得たアルカロイドの化学合成 (第 III 部 アルカロイドの全合成), アルカロイドの科学, 高山廣光編, 化学同人, 169-190 (2017).
4. M. Kitajima and H. Takayama: Monoterpenoid Bisindole Alkaloids. "The Alkaloids: Chemistry and Biology", ed. by H.-J. Knölker, Academic Press, Vol. 76, p. 259-309 (Chapter 4) (2016).

〔産業財産権〕

取得状況 (計 2 件)

名称: Opioid Analgesic

発明者: 高山廣光

権利者: 千葉大学

種類: US Patent

番号: US 9957262 B2

取得年: 2018 年

国内外の別: 国外

名称: オピオイド鎮痛剤

発明者: 高山廣光

権利者: 千葉大学

種類: 特許

番号: 第 6376702 号

取得年: 2018 年

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

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