

平成22年 5月 1日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2009

課題番号：19310137

研究課題名（和文） 脳神経系に機能する植物アルカロイド類の探策・不斉全合成・医薬化学

研究課題名（英文） Search, asymmetric synthesis, and medicinal chemistry study on the plant alkaloids that regulate the brain nervous system.

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

研究成果の概要（和文）：脳機能、特に記憶と痛みに関与する天然有機化合物の探索、化学合成およびそれらの医薬化学研究を実施した。その結果、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性あるいはオピオイドアゴニスト活性を有する新規天然アルカロイド類の発見とそれらの不斉全合成ルートの開拓に成功した。また、天然アルカロイドを素材とした医薬化学研究により、脳機能改善薬創製に繋がる NMDA 受容体チャネルブロッカーと新骨格オピオイド性鎮痛剤リード化合物の取得に成功した。

研究成果の概要（英文）：In order to find new biologically active compounds that act on the brain nervous systems, we have investigated plant alkaloids. As a result, several new alkaloids having opioid agonistic activity or acetylcholine-esterase inhibitory activity were found. Their asymmetric total syntheses were also achieved. Further, based on those natural products, we have developed potent channel blocker on NMDA receptors, which would be a seed molecule for dementia medicine, as well as novel and quite potent opioid agonist, which would be a lead compound for new analgesic.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	7,700,000	2,310,000	10,010,000
2008年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2009年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
年度			
年度			
総計	14,700,000	4,410,000	19,110,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

キーワード：鎮痛薬、脳機能改善薬、アルカロイド、成分探索、不斉全合成、構造活性相関

1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会に突入した現在、有効で安全な認知症改善薬の開発は緊急度の高い重要課題である。アルツハイマー病治療薬としてこれまでに開発された薬剤はアセチル

ルコリンエステラーゼ阻害剤が主なものであり、それらの有効性は十分なものとは言えない。これら薬剤を凌駕し、より有効で根本的な治療薬の開発、特にそのための新規構造および作用機序を有する創薬リード

化合物の創製が強く望まれている。一方で、がんの急増に伴い、がん疼痛患者の QOL 向上をはかるための方策も医療の現場や社会で強く望まれている。常用されているモルヒネは皮下注射等に比べ経口投与による有効性が低いこと、さらには麻薬性などの副作用を持つことから、これに替わる理想的鎮痛剤の登場が古来熱望されてきた。しかしこれまでにモルヒネ骨格に替わる有効なオピオイド性鎮痛物質が開発された例はほとんどない。本研究では中枢神経系受容体に機能するリガンド類の化学的、薬理的、医薬化学的研究を通して二つのテーマ、即ち新規認知症改善薬およびオピオイド性鎮痛薬の発見と創製に取り組むこととした。

2. 研究の目的

脳機能、特に記憶と痛みに関与する天然有機化合物の探索、化学合成およびそれらの医薬化学研究を実施し、新規認知症改善薬とオピオイド性鎮痛薬の創製のため、下記の二点に取り組む。

(1) NMDA受容体はCa²⁺をニューロンに輸送することにより、記憶の形成、脳虚血時の症状悪化に強く関与していることから、本分子標的のチャンネルブロッカーは脳機能改善に大きく寄与すると考えられる。そこで我々のシード化合物を基本として合理的分子設計により種々の誘導体を合成し、有力なアルツハイマー型認知症治療薬のための医薬候補化合物の創製を目指す。一方、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を持つアルカロイド発見のため、未開拓植物成分の探索とともに、既に同活性が確認された化合物類の不斉全合成と構造活性相関研究を実施し、有効な阻害剤創製を目指す。

(2) モルヒネとは基本骨格が全く異なる新しいタイプの鎮痛作用発現インドールアルカロイド類を利用することにより、生体内においてレセプターサブタイプ (μ 、 δ 、 κ -受容体) に選択的でより強力なオピオイドリガンドの創製を目指す。

3. 研究の方法

(1) アルツハイマー型認知症治療薬創製のための研究

① NMDA受容体チャンネルブロッカーに関する研究：既にNMDA受容体チャンネル領域に強く結合する化合物を見いだしている。そこでこれらシード化合物を基本として簡易合成法の開拓と合理的分子設計により種々の誘導体を合成し、これらの活性評価と構造活性相関の検討を行った。これらの活性評価はアフリカツメガ

エルの卵母細胞にNR1/NR2AまたはNR1/NR2BといったNMDA受容体mRNAを発現させて、受容体に対する作用を受容体との親和性も含めて解析した。

② 強力なAChエステラーゼ阻害活性を有するアルカロイド類を生産することで知られるヒカゲノカズラ科*Lycopodium*属植物およびヒガンバナ科*Lycoris*属、*Haemanthus*属植物の成分検索を実施した。得られたアルカロイドについてAChエステラーゼ阻害活性を評価した。また、我々がヒカゲノカズラ科*Lycopodium*属植物より単離し、同活性を示した新規アルカロイド類の合成研究も合わせて実施した。

(2) オピオイド性鎮痛剤に関する研究

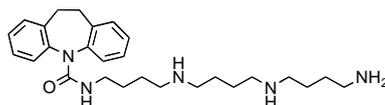
① モルヒネを凌ぐ活性が確認された7-Hydroxymitragynine をリードとして各種誘導体を合成した。本物質はそのメッセージ部位についてはモルヒネで提唱されている構造とは大きく異なっており、新しいタイプのオピオイドアゴニストであることが示唆されている。そこで、この部位について更なる検討を行うため、各官能基の化学修飾を行い受容体結合における影響を考察した。

② ピロリジノインドリン骨格を持つアルカロイドが同様にオピオイド性鎮痛活性を発現することが見いだされた。この新発見を基に、多重型アルカロイド構造を持つ新規オピオイド作動性化合物を見いだすため、未開拓植物資源（中国雲南省産 *Kopsia* 属植物）の成分探索と、我々が見いだした新規アルカロイドの全合成研究を実施した。

4. 研究成果

(1) アルツハイマー型認知症治療薬創製のための研究：

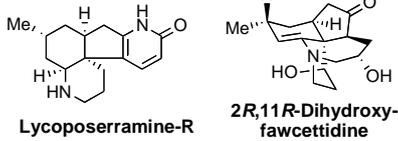
① NMDA 受容体を分子標的としたポリアミン系チャンネルブロッカーとして、既存の開発中薬剤であるメマンチンの10倍程度の活性 (IC₅₀=0.072 μ M) を持つジヒドロジベンジアジピン—ホモスペルミン結合体（下記構造式）を見出した。本シード化合物は細胞毒性、心毒性を持たないが、体内動態、特に脳組織への移行性に難点を示した。今後、さらなる分子修飾による動態改善を目指したい。



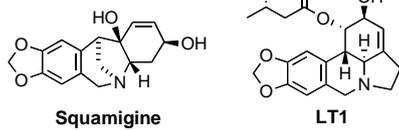
② アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を持つアルカロイド発見のため、ヒカゲノ

カズラ属植物とヒガンバナ科植物の成分探索を実施し、下記の新規アルカロイド類を得た。

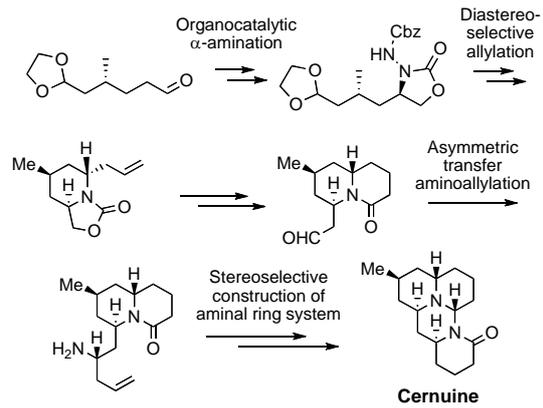
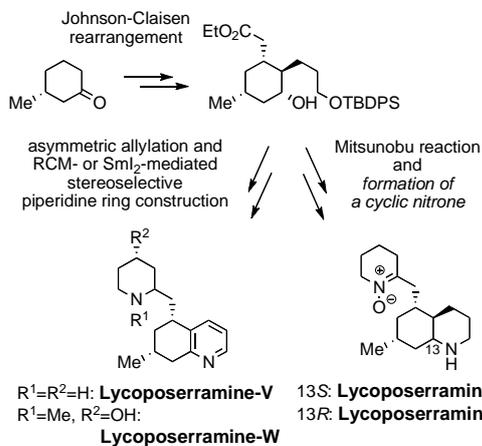
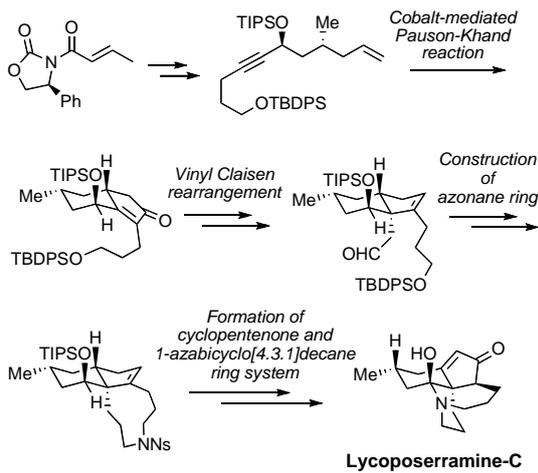
from *Lycopodium* plants



from *Lycoris* plants

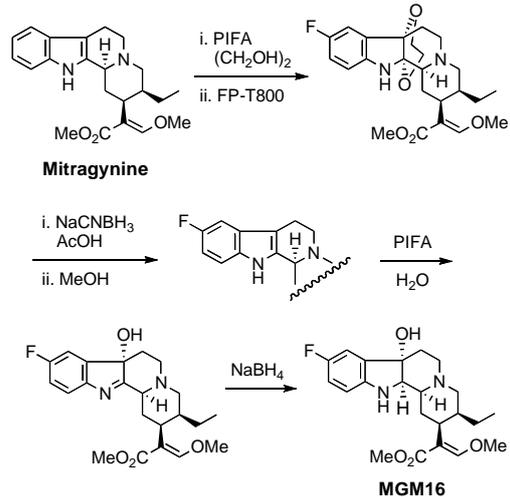


アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有する新規アルカロイド類の供給法開発を目的に、下記天然物の不斉全合成ルートを開拓できた。今後、これらアルカロイドをシード化合物として、既存の同効薬剤ドネペジルやガランタミンを凌駕する脳機能改善薬の創製を目指す。

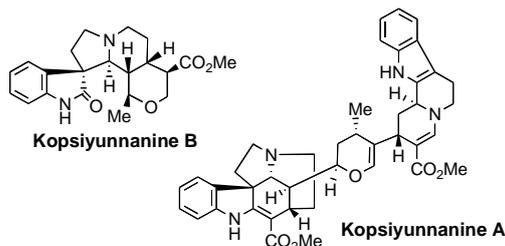


(2) オピオイド性鎮痛剤に関する研究

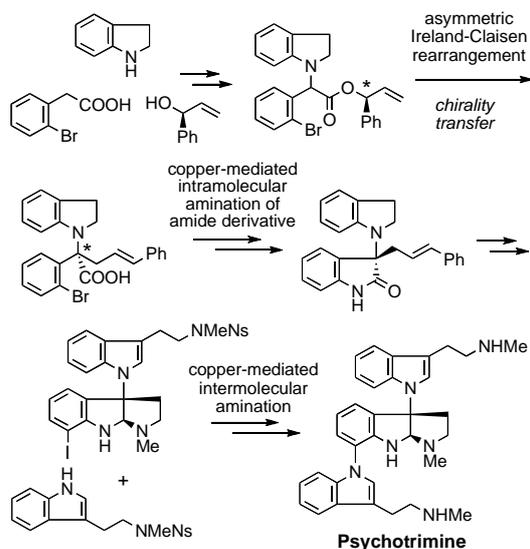
① モルヒネとは基本骨格が全く異なる新しいタイプの鎮痛性インドールアルカロイド **7-Hydroxymitragynine** をリードとして各種誘導体を合成し、活性の更なる向上と *in vitro*, *in vivo* での作用を評価した。その結果、基質のベンゼン環上にフッ素原子を導入し、さらにインドール核の一部を還元した誘導体が、マウス経口投与においてモルヒネの200倍を超える鎮痛活性を有することが明らかとなった。本誘導体は、鎮痛活性、バイオアベイラビリティ共に優れているが、ラットにおける肝代謝安定性に欠けることが判明した。この点を克服するために、代謝安定性を有した誘導体（重水素化誘導体など）の設計と合成を行った。現在これら化合物の評価を実施しており、今後、鎮痛薬開発候補化合物の創製を目指す。



② オピオイドアゴニスト活性を持つアルカロイド発見のため、*Kopsia* 属植物の成分探索を実施し、下記の新規アルカロイド類を得た。



オピオイド活性を有する新規三量体型アルカロイド類の供給法開発を目的に、下記天然物の不斉全合成ルートを開拓できた。今後、これらアルカロイドをリード化合物として、既存のモルヒネ類を凌駕する鎮痛剤の創製を目指す。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 38 件)

- ① N. Takahashi, T. Ito, Y. Matsuda, N. Kogure, M. Kitajima, H. Takayama: Determination of Absolute Configuration of Trimeric Indole Alkaloid, Psychotrimine, by First Asymmetric Total Synthesis. *Chem. Commun.*, **46**, 2501-2503 (2010) (査読有).
- ② A. Nakayama, N. Kogure, M. Kitajima, H. Takayama: First Asymmetric Total Syntheses of Fawcettimine-Type *Lycopodium* Alkaloids, Lycopserramine-C and Phlegmariurine-A. *Org. Lett.*, **11**, 5554-5557 (2009) (査読有).
- ③ T. Tanaka, N. Kogure, M. Kitajima, H. Takayama: Asymmetric Total Syntheses of Cyclic-Nitrone-Containing Phlegmarine-Type *Lycopodium* Alkaloids, Lycopserramines-X and -Z. *J. Org. Chem.*, **74**, 8675-8680 (2009) (査読有).
- ④ Y. Wu, M. Suehiro, M. Kitajima, T. Matsuzaki, S. Hashimoto, M. Nagaoka, Masato, R. Zhang, H. Takayama: Rhazinilam and Quebrachamine Derivatives from Yunnan *Kopsia arborea*. *J. Nat. Prod.*, **72**, 204-209 (2009) (査読有).
- ⑤ Y. Nishikawa, M. Kitajima, N. Kogure, H. Takayama: A Divergent Approach for the Total Syntheses of Cernuane-type and Quinolizidine-type *Lycopodium* Alkaloids. *Tetrahedron*, **65**, 1608-1617 (2009) (査読有).
- ⑥ K. Katakawa, N. Kogure, M. Kitajima, H. Takayama: A New *Lycopodium* Alkaloid, Lycopserramine-R, with a Novel Skeleton and Three New Fawcettimine-Related Alkaloids from *Lycopodium serratum*. *Helv. Chim. Acta*, **92**, 445-452 (2009) (査読有).
- ⑦ Y. Wu, M. Kitajima, N. Kogure, Y. Wang, R. Zhang, H. Takayama: Kopsiyunnanines F and Isocondylocarpines: New Tubotaiwine-type Alkaloids from Yunnan *Kopsia arborea*. *J. Nat. Med.*, **63**, 283-289 (2009) (査読有).
- ⑧ Y. Matsuda, M. Kitajima, H. Takayama: First Total Synthesis of Trimeric Indole Alkaloid, Psychotrimine. *Org. Lett.*, **10**, 125-128 (2008) (査読有).
- ⑨ Y. Nishikawa, M. Kitajima, H. Takayama: First Asymmetric Total Syntheses of Cernuane-Type *Lycopodium* Alkaloids, Cernuine, and Cermizine D. *Org. Lett.*, **10**, 1987-1990 (2008) (査読有).
- ⑩ K. Matsumoto, H. Takayama, M. Narita, A. Nakamura, M. Suzuki, T. Suzuki, T. Murayama, S. Wongseripipatana, K. Misawa, M. Kitajima, K. Tashima, S. Horie: MGM-9 [(*E*)-Methyl 2-(3-ethyl-7a, 12a-(epoxyethoxy)-9-fluoro-1,2,3,4,6, 7,12,12b-octahydro-8-methoxyindolo[2,3-a]quinolizin-2-yl)-3-methoxyacrylate], a Derivative of the Indole Alkaloid Mitragynine: A Novel Dual-acting μ - and κ -Opioid Agonist with Potent Antinociceptive and Weak Rewarding Effects in Mice. *Neuropharmacology*, **55**, 154-165 (2008) (査読有).

- ⑪ Y. Wu, M. Kitajima, N. Kogure, R. Zhang, H. Takayama: Two Novel Indole Alkaloids, Kopsiyunnanines A and B, from a Yunnan *Kopsia*. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 5935-5938 and 6596 (2008) (査読有).
- ⑫ K. Katakawa, A. Nozoe, N. Kogure, M. Kitajima, M. Hosokawa, H. Takayama: Fawcettimine-Related Alkaloids from *Lycopodium serratum*. *J. Nat. Prod.*, **70**, 1024-1028 (2007) (査読有).
- ⑬ H. Takayama, Y. Yaegashi, M. Kitajima, X. Han, K. Nishimura, S. Okuyama, K. Igarashi: Design, Synthesis and Biological Evaluation of Tricyclic Heterocycle-Tetraamine Conjugates as Potent NMDA Channel Blockers. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 4729-4732 (2007) (査読有).
- ⑭ T. Shigeyama, K. Katakawa, N. Kogure, M. Kitajima, H. Takayama: Asymmetric Total Syntheses of Two Phlegmarine-Type Alkaloids, Lycoposerramines-V and -W, Newly Isolated from *Lycopodium serratum*. *Org. Lett.*, **9**, 4069-4072 (2007) (査読有).

[学会発表] (計 81 件)

- ① 高山廣光: リコポジウム属植物トウゲシバ含有アルカロイドの探索と化学. 日本薬学会第 130 年会, 2010 年 3 月 29 日, 岡山.
- ② 高橋伸明, 伊藤健, 松田洋平, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: 不斉 Claisen 転位を鍵段階とした三量体型インドールアルカロイド Psychotrimine の不斉全合成. 日本薬学会第 130 年会, 2010 年 3 月 28 日, 岡山.
- ③ 中山淳, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: Lycoposerramine-C および-S の不斉全合成研究. 日本薬学会第 130 年会, 2010 年 3 月 28 日, 岡山.
- ④ 佐々木みゆき, 吳煜秋, 北島満里子, 小暮紀行, 張榮平, 高山廣光: 中国雲南省産 *Kopsia arborea* 含有新規アルカロイド成分の探索研究. 日本薬学会第 130 年会, 2010 年 3 月 29 日, 岡山.
- ⑤ 片川和明, 小暮紀行, 北島満里子, 本澤勝年, 有澤宗久, 高山廣光: ヒカゲノカズラ科植物 2 種より単離した新規アルカロイド類の構造. 日本薬学会第 130 年会, 2010 年 3 月 29 日, 岡山.
- ⑥ 小柳美寿々, 中山輝美, 三澤香織, 小暮紀行, 北島満里子, 松本健次郎, 堀江俊治, 高山廣光: オピオイド性鎮痛アルカロイド mitragynine の構造活性相関研究. 日本薬学会第 130 年会, 2010 年 3 月 29 日, 岡山.
- ⑦ 高山廣光: 化学研究デザイン塾 創薬をリードする新しい機能性天然分子の発見と創薬を目指して. 第 26 回和漢薬医薬学会, 2009 年 8 月 29 日, 千葉.
- ⑧ 中山淳, 田中智之, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: *Lycopodium serratum* 由来新規 *Lycopodium* アルカロイド類の不斉全合成. 第 51 回天然有機化合物討論会, 2009 年 10 月 7 日, 名古屋.
- ⑨ 高橋伸明, 伊藤健, 松田洋平, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: 抗腫瘍性新規三量体型インドールアルカロイド Psychotrimine の不斉全合成. 第 28 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2009 年 11 月 25 日, 東京.
- ⑩ 中山淳, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: 新規リコポジウムアルカロイド Lycoposerramine C の不斉全合成研究. 日本薬学会第 129 年会, 2009 年 3 月 28 日, 京都.
- ⑪ 高橋伸明, 吳煜秋, 北島満里子, 高山廣光: 新規 *Kopsia* アルカロイド Kopsiyunnanine E の不斉全合成研究. 日本薬学会第 129 年会, 2009 年 3 月 28 日, 京都.
- ⑫ 見藤裕子, 北島満里子, 小暮紀行, 高山廣光: タイ産 *Lycopodium squarrosam* 含有アルカロイドの成分探索. 日本薬学会第 129 年会, 2009 年 3 月 27 日, 京都.
- ⑬ 吳煜秋, 末弘真有, 高橋伸明, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光, 張榮平: Novel Indole Alkaloids, Kopsiyunnanines A~D from *Kopsia officinalis*. 第 50 回天然有機化合物討論会, 2008 年 9 月 30 日, 福岡.
- ⑭ 田中智之, 重山貴秀, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: 新規リコポジウムアルカロイド Lycoposerramine-X および Z の不斉全合成研究. 第 27 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2008 年 11 月 26 日, 大阪.
- ⑮ 西川泰弘, 北島満里子, 高山廣光: Cernuine および関連リコポジウムアルカロイド類の全合成. 第 93 回有機合成シンポジウム, 2008 年 6 月 13 日, 東京.
- ⑯ 西川泰弘, 北島満里子, 高山廣光: Quinolizidine 型リコポジウムアルカロイド類の全合成研究. 日本薬学会第 128 年会, 2008 年 3 月 27 日, 横浜.
- ⑰ 中山輝美, 松本健次郎, 北島満里子, 堀江俊治, 高山廣光: オピオイド性鎮痛アルカロイド、mitragynine を基盤とした構造活性相関研究. 日本薬学会第 128 年会, 2008 年 3 月 26 日, 横浜.
- ⑱ 吳煜秋, 小暮紀行, 北島満里子, 張榮平, 高山廣光: 中国雲南省産 *Kopsia*

officinalis より新規アルカロイドの探索.
日本薬学会第 128 年会, 2008 年 3 月 26
日, 横浜.

- ①⑨ 松田洋平, 北島満里子, 高山廣光: 新規四
量体型インドールアルカロイド
psychotetramine の全合成研究. 日本薬
学会第 128 年会, 2008 年 3 月 26 日, 横浜.
- ②⑩ 松田洋平, 森郁江, 北島満里子, 高山廣
光: 新規三量体型インドールアルカロイ
ド psychotrimine の全合成. 第 49 回天然
有機化合物討論会, 2007 年 9 月 20 日, 札
幌.
- ②⑪ 重山貴秀, 片川和明, 小暮紀行, 北島満里
子, 高山廣光: 新規 Phlegmarine 型リコ
ボジウムアルカロイド
Lycoposerramine-V および W の不斉全合
成. 第 92 回有機合成シンポジウム, 2007
年 11 月 8 日, 東京.
- ②⑫ 西川泰弘, 北島満里子, 高山廣光:
Quinolizidine 型リコボジウムアルカロイ
ド類のダイバージェント合成研究. 第 33
回反応と合成の進歩シンポジウム, 2007
年 11 月 5 日, 長崎.
- ②⑬ 八重樫優一, 北島満里子, 韓霞, 西村和洋,
奥山茂, 五十嵐一衛, 高山廣光: 三環性複
素環とポリアミンのハイブリッド型構造
を有する新規 NMDA 受容体阻害剤の創
製研究. 第 26 回メディシナルケミストリ
ーシンポジウム, 2007 年 11 月 29 日, 東
京.

[図書] (計 8 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 7 件)

名称: コルヒチン誘導体
発明者: 高山廣光, 八十歩直子, 北島満里子,
八重樫隆, 松崎健, 長岡正人, 橋本秀介
権利者: 千葉大学, 株式会社ヤクルト本社
種類: 特許
番号: 2010046498
出願年月日: 平成 22 年 3 月 3 日
国内外の別: 国内

名称: オピオイド性鎮痛剤
発明者: 高山廣光, 北島満里子, 松本健次郎,
堀江俊治
権利者: 千葉大学, 城西国際大学
種類: PCT Int. Appl.
番号: PCT/JP2008/071689
出願年月日: 平成 20 年 11 月 28 日
国内外の別: 国外

名称: Indole Alkaloid Derivatives Having
Opioid Receptor Agonistic Effect, and
Therapeutic Compositions and Methods

Relating to Same.

発明者: Hiromitsu Takayama, Mariko
Kitajima, Kenjiro Matsumoto, Syunji Horie
権利者: 千葉大学, 城西国際大学
種類: *U.S. Pat. Appl.*
番号: 12/266579
出願年月日: 平成 20 年 11 月 7 日
国内外の別: 国外

名称: オピオイド性鎮痛剤
発明者: 高山廣光, 北島満里子, 松本健次郎,
堀江俊治
権利者: 千葉大学, 城西国際大学
種類: 特許
番号: 2007-310939
出願年月日: 平成 19 年 11 月 30 日
国内外の別: 国内

名称: Compound Having Activity of
Blocking NMDA Receptor Channel, and
Pharmaceutical Agent Using the Same.
発明者: Kazuei Igarashi, Hiromitsu
Takayama
権利者: 千葉大学
種類: PCT Int. Appl.
番号: PCT/JP2007/059108
出願年月日: 2007 年 4 月 26 日
国内外の別: 国外

○取得状況 (計 0 件)

[その他]
ホームページ等
[http://www.p.chiba-u.ac.jp/lab/seitai/index.
html](http://www.p.chiba-u.ac.jp/lab/seitai/index.html)

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者
堀江 俊治 (HORIE SHUNJI)
城西国際大学・薬学部・教授
研究者番号: 50209285

北島 満里子 (KITAJIMA MARIKO)
千葉大学・大学院薬学研究院・准教授
研究者番号: 60195261

小暮 紀行 (KOGURE NORIYUKI)
千葉大学・大学院薬学研究院・助教
研究者番号: 80396689