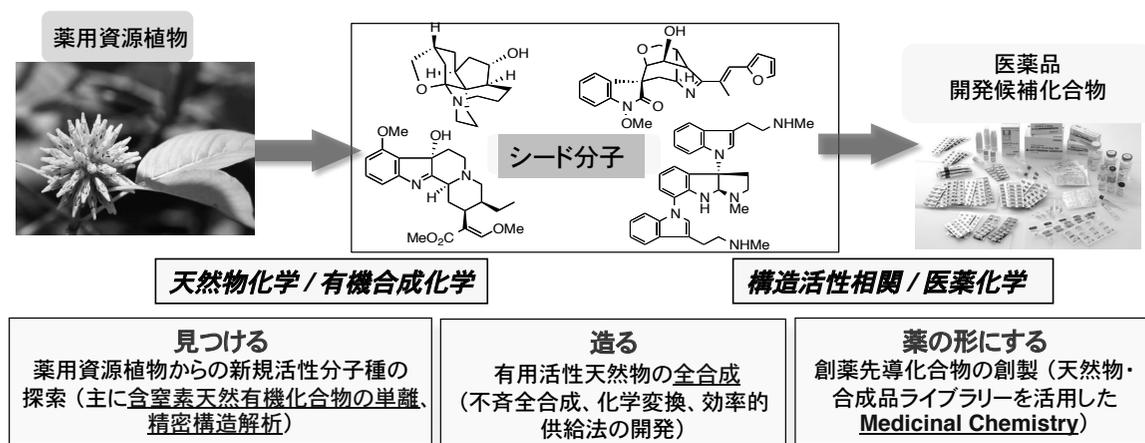


高山 廣光 (Hiromitsu TAKAYAMA)

千葉大学大学院薬学研究院 (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University)

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研究から、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」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た。本講演では、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したい。

アルカロイドを基盤とした包括的天然物化学研究



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-ヒドロキシミトラガイニンに、モルヒネを超える強力なオピオイド性の鎮痛活性をみいだした。続いて、より強力な活性発現化合物の創製を目指し数多くの誘導体を合成しその中から、モルヒネとは基本骨格が異なり、経口投与においても強力な鎮痛活性を発揮する極めて有望な創薬リード化合物を見出すことに成功した。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 *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た。加えて、強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を示す *Lycopodium* 属アルカロイドの研究では、多様な骨格を有する数多くのアルカロイドを発見するとともに自ら見出したアルカロイド類の不斉全合成を達成した。

抗腫瘍活性を有する天然物に関しては、*Kopsia* 属、*Gelsemium* 属、*Ophiorrhiza* 属、*Pandanus* 属などの植物に含有されるアルカロイドの研究を実施した。この中で、有毒植物と知られる *Gelsemium* 属植物の成分探索研究では多種多様な新規アルカロイドを発見するとともに、微量成分として単離されたゲルセジン型アルカロイドに強力な腫瘍細胞毒性作用を見出し、これらの合成研究を展開した。

上述した新規生物活性アルカロイドの全合成における戦略の特徴の一つは、独自に考察・提案した生合成経路を、全合成の鍵反応に取り入れる生合成模倣合成 (Bioinspired Synthesis) である。この手法により、代表的リコポジウムアルカロイド *Lycodine* のこれまでで最短の究極的全合成を含め様々なアルカロイドの効率的な全合成を達成した。