

【目的】天然物化学は、新規な母核構造を有し、特異な生物活性を示す多種多様な天然由来化合物を、生命科学・創薬科学など様々な分野に対して提供するという重要な役割を担っている。このような有用性をもたらしている要因としてはいくつか挙げられるが、最も大きい要因は、化合物の高度な構造多様性であると考えられている。しかし、天然由来化合物の探索は古くから行われており、多様な新規骨格を含む化合物の発見は困難になりつつあるのが現状である。したがって、今後も創薬等に重要な役割を果たしていくためには、多様な構造を有した天然化合物または天然化合物類縁体を継続的に得る手法を開発しなければならない。本研究は、我々が独自に開発した手法である「多様性拡大抽出物」を活用することで、高度な構造多様性と生物活性を示す可能性の高い化学構造とを併せ持つ創薬を指向した天然化合物類縁体ライブラリーの構築を目的とする。

【方法】本研究の基盤となる技術である「多様性拡大抽出物」は、従来の天然由来化合物の探索研究に多様性指向型合成の考え方を組み合わせたものである。すなわち、天然資源の抽出物に対して直接、化合物の分子骨格を変化させるような反応をおこなうことで、それに含まれる化合物の構造多様性が一層高められた多様性拡大抽出物が得られる。これをカラムクロマトグラフィ等によって各化合物を分離・精製することで、構造多様性の高い化合物ライブラリーを取得することができる、といった手法である。実際に創薬等に役立つような化合物ライブラリーとするためには、単に分子骨格が新しいというだけでは不十分であることから、本研究では、これまでに知られている生物活性天然化合物や医薬品の構造を参考にし、メロテルペノイド型化合物およびモノテルペンインドールアルカロイド型化合物ライブラリーの構築を行った。

【結果】ガジュツ、ハマスゲ、オケラなどのセスキテルペン類を多く含む薬用植物を原料として、これらの抽出物に対してDIBALを作用させて、含まれる化合物中のケトンを第二級アルコールへと還元した。つづいて光延反応によって σ ヨードフェノール誘導体あるいはヒドロキシヨードピロン誘導体とエーテル結合させ、さらに溝呂木-Heck反応をおこなうことで環状エーテル構造を形成し多様性拡大抽出物とした。これを分離することで、非天然型骨格を有するメロテルペノイド類縁体 25 種を得た。得られたメロテルペノイド型化合物群について広範な生物活性スクリーニングを行った結果、骨粗鬆症などの治療薬のシーズとなり得る破骨細胞分化抑制作用を有する化合物を見出した。一方、イリドイド配糖体を多く含む薬用植物であるサンシュユおよびクチナシのメタノール抽出物を脱グルコシド化し、さらにビスマストリフラートを触媒として芳香族非天然アミンをそれぞれ作用させることで、Pictet-Spengler型に縮合した化合物群を含む多様性拡大抽出物を得た。これらを分離することで非天然型インドールアルカロイド型化合物 17 種を得た。得られた化合物はいずれも、これまで天然化合物としても合成化合物としても報告例の無い 6 種の新規五環式あるいは多環式骨格を含んでいた。

以上のように、多様性拡大抽出物を用いることで、薬用植物などの容易に入手可能な天然資源から、新規骨格を有する多くの天然化合物類縁体を得ることができた。引き続き、創薬研究に十分利用できる構造多様性の高い化合物ライブラリーの構築を進めていきたい。

多様性拡大抽出物より得られたメロテルペノイド型化合物およびインドールアルカロイド型化合物

