

創立90周年にあたって

財団法人 乙卯研究所

理事長

夏目 充隆

乙卯研究所は東京市芝区に、塩野義三郎氏の基金のもと、大正4年6月10日に設立され、本年 平成17年は満90歳の誕生日を迎えます。設立の経緯は「乙卯研究所小史」に記されています。当時はまだ十分な規格の医薬品製造が著しく未熟な時代でした。そのような時代にあって、近藤教授の医薬製造にかける熱意は「藤園回想」に生き生きと語られています。設立後は、関東大震災、第二次大戦を経験し、戦後の物資が極端に不足する時代にも、着実に研究が続けられてまいりました。この間、昭和13年には文部省所管の財団法人となり、現在では薬学唯一の、研究を主体とする財団法人であります。昭和38年に近藤先生はなくなりましたが、新しい時代の薬学研究をめざして、昭和41年に当時渋谷にあった研究所を二子玉川に移転しました。

昭和42年当時は、有機合成化学の隆盛がはじまる前でしたが、天然有機化合物の合成研究を精力的に開始しました。合成にあたっては、独自の方法を開発し、それを応用するという、一般性を目指した有機化学研究でありました。テレオキシンの全合成、トリカブトアルカロイドの全合成などは、技術的にも非常に高度な研究であると思っております。多数の合成された天然物関連の化合物はこの小冊子の巻末にまとめました。これらの成果を生み出した合成技術は、有機化学の基盤となる数々の新しい反応を含んでおり、純粋学問としての有機化学の発展にも大きな寄与をもたらし、公益法人としての役割を十分に果たしたものと確信しております。

近年、建物の改装を実施し、新築同様に整備いたしました。そして、新たな時代の要請に応えるべく、明確に医薬志向へと軸足を移した医薬化学研究をすすめております。本研究所は、これまで蓄積した技術と経験をいかして、真に医療に役立つ医薬を創生するための新時代の薬学研究所たらんと、決意を新たに致す所存であります。

各位には、今後とも変わらぬご支援ご指導を賜りますようお願い申し上げます。

平成17年6月10日

目次

理事長 あいさつ

1 研究所のこれまで

乙卯研究所創立前後

乙卯研究所 研究の流れ
(昭和41年～平成16年)

13 記念講演要旨

(±)-Nominineの全合成
～7環性トリカプトアルカロイド～

核内受容体を分子標的とした
医薬化学研究

19 全合成天然有機化合物構造式集
(1965～2004)

平成17年6月10日

研究所のこれまで

乙卯研究所創立前後

乙卯研究所 研究の流れ
(昭和41年～平成16年)



乙卯研究所創立前後

近藤博士は明治十年、静岡県加茂郡松崎港(いまの松崎町)に生まれた。本郷のドイツ語学校を経て一高に学び、明治三十年九月中旬、東京帝国大学薬学科に入学した。博士が入学した当時の講義陣には下山順一郎、長井長義、丹波敬三、丹波藤吉郎氏ら草創期の薬学界を背負う巨星が並んでいたが、博士は「エフェドリン・ナガサキ」で知られる長井博士にとくに私淑した。

明治三十三年七月、卒業と同時に陸軍薬剤官として陸軍衛生材料廠に勤務し、人生の第一歩を軍人として踏み出したが、博士の才能を惜しむ大学側では軍在籍のまま大学勤務という前例のない措置をとり、軍服姿の研究生活が開始された。

その後、日露戦争に出征して活躍したが、戦後約四年間、ドイツへ留学して有機化学、放射能の研究を積み、同四十四年三月帰国した。

その年の初夏も近いある日、ドイツ留学を終えて帰国した近藤平三郎博士は岐阜市花屋旅館の一室で、二人の客と会った。風は暖かく、戸外には木々の新緑が燃えるようであった。

二人の客は塩野正太郎と弟の長次郎である。紹介の労を取ったのは北畠安五郎氏。北畠氏はこの年、日本エナメル株式会社を創立したばかりで、知り合いの長次郎に何かと相談を持ちかけていたし、長次郎の方も塩野製薬所の設備や技術改善について同氏の意見を聞くことが多かったが「技術指導には近藤博士が最適任者だ」という氏の勧めによって、両者の初顔合せとなった。博士はこのとき陸軍省の療養所建設用地を選定するために東北地方の視察を終えて岐阜に入ったときである。(二代塩野義三郎伝から)

「……長井先生は大日本製薬、下山先生は三共、丹波先生はパラ歯磨本舗などと技術顧問を引き受けておられたが、何れもその製品はほとんど外国処方域を出てはおらなかった。

治療界もまた洋薬依存のため、薬業界も自づと輸入医薬品に主力を注いで国内生産が振わないという因果関係を塩野長次郎は突き破ろうと近藤博士の助勢を求めたのであった。……」これは近藤博士が「藤園回想」で語った言葉であるが、塩野長次郎の熱意がうかがわれる。

花屋旅館で東西に別れてから間もなく塩野義三郎、正太郎、長次郎三人連れで近藤

博士宅を訪ねて正式に塩野製薬所の顧問になることを依頼され、ここにはじめて快諾を得て、シオノギと近藤博士との結び付きが出来たのである。

当時、塩野長次郎は淀川河畔に塩野製薬所を建設(明治四十三年)、五千元、一万円と二年間赤字が続いていたときであった。

開所当時の製品は塩酸キニーネおよび相生町から引き継いだサリチル酸ソーダやアンタチデンであったが、近藤博士にはコカインの精製法とエチル炭酸キニーネの製造を依頼した。

博士は公務の余暇にこれらの実験をこころみ、期待に応じることが出来た。技術上の参考意見は主に長次郎あてに書面の往復で提供していたが、塩野製薬所の実地指導は博士が休暇を利用して西下し、往復夜行の強行にも疲れを知らなかったといわれる。

当時の製品に近藤博士が、犬馬の労をとったというヂギタミンがある。このことについて近藤博士は「藤園回想」で「ある日偶然乗合せた電車の立話で、渡辺から研究の製品化の相談を持ちかけられた。ちょうど塩野義と関係を結んだ直後なので、早速塩野長次郎に橋渡しをすると否やはなく(原文のまま)、円満に交渉が成立した。私がヂギタミンと命名して具体化の運びになり、多年の渡辺の友情にむくいることが出来て愉快であった。」と語っている。

当初の新薬界は輸入品偏重のときであり、強心剤としてはロシュのヂガーレンが圧倒的な地盤を保持しており、売込みには大変な苦勞が伴った。

明治四十五年七月二十五日の薬業時論は「心臓新薬ヂギタミン」と題して紹介記事を掲げた。

ヂギタミンは渡辺薬学士が数年に亘り研究せられたるヂギタリス製剤にして、氏は化学的及動物試験に於て其効価を確定し、次いで木下医学士監督指導により、最も精密なる動物試験を経、塩野薬学士により製造せられ而して武井高医学士に依て、毎次有効成分の含量を一定したる理想の新薬にして、既に最高学識ある多数医家の臨床的実験を経、無害にして実効を認められたる例証数百に達し其価値愈々確定し、茲に発売せらるるに至る。

発売元 大阪道修町 塩野商店

〔容器と消毒〕

- (1) 壺瓶 15CC 入 (内服及注射用) にして五瓶を以て壺箱とし每瓶ゴム質を以て密栓す。
- (2) 外に壺、壺 CC を注射専用品として小瓶 (アンピューレ) に収め五本を以て壺箱とす。每品完全なる設備のもとに薬剤師によって取扱われ充分なる滅菌を施せるを以て内服、注射、洗腸等又何等の差支えなし。

〔本品とヂギトキシン溶液の比較〕

近來各地に於て粗製ヂギトキシン溶液に対し種々の名称を附し販売せる向、少なからず。之れらは種々の原因により時に何等の効を奏せず、為めに瀕死の重患に対し恐る可き結果を呈するは往々目撃する所にして、本品の如く、完全ヂギタリスプレバートは同一の論に非ざるは臨床医家の大いに注意を要する所なり。

児玉秀衛の回顧談によると「ヂギタミンに対するロシュ社ヂガーレンとの競争も又一段と激化する様になり、角帯、前垂姿で医者に売込みやら宣伝に参るのはどうも具合が悪いので初めて三十円也を出し洋服を一着新調して道修町で異彩を放ちました。地方廻りをするのにフロックコートに山高帽子という堂々たる風采で汽車に乗り込み来客の目を瞠らしたものでした」と新奇をこらした宣伝に努めたようである。

大正三年の第一次世界大戦によってこの頃まで尠からず輸入品の圧迫を受けて思うように売行が進展しなかったヂギタミンも、ヂガーレンの輸入杜絶によって半独占的強味を發揮、注文殺到へと好転した。

芝区葦手町の乙卯研究所

塩野製薬所からの研究依頼が来ても公務の余暇では充分な研究が出来ぬ。

公然と実験の出来る研究所(決して他人が見てこれは立派な研究所であるというような必要もないが)を東京に設置しなければ駄目だと塩野長次郎に提案した。この案は直ちに受け入れられて実現の運びとなった。それは丁度大正三年頃であった。

博士が盲腸で寝ているとき見舞に来た岡田十一郎(得業士)にこの計画を伝え、土地の物色を依頼した。たまたま全氏の住んでいる近くに青木周蔵子爵の屋敷があり、

その山裾は実験の臭いガスが発生しても附近には迷惑にならぬということで芝区葦手町十六番地が候補地に上がった。場所は愛宕山の裏に出るトンネルの筋向を横に入ったところであった。

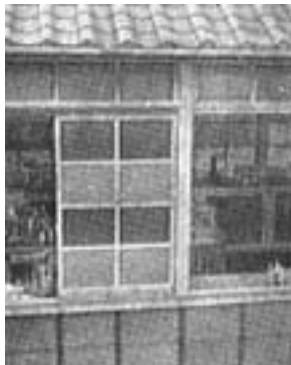
この研究室は三十平方メートル(十坪)程のもので板張りの実験室である。大きな実験台を一つ置き、隣に洗瓶室も設け大正四年六月十日開所式を行なった。

この研究所を命名するに最初塩野正太郎は近藤研究所はどうかと提案した。博士は近藤研究所では何んとなく目立って具合が悪いと賛意を示さず、“塩野研究所”も案には出たが結局この年に因んで“乙卯研究所”がよいだらうということになり、正太郎も博士もオツウと呼んだ。

英文では Research Foundation Ituu Laboratory である。

(近藤平三郎博士談) あっちこっちから何と読むんだ、読めないじゃないかと云って来る。おれはオツウと読むというと、真島君はそれはだめだ重箱読みだ、オツボウと読むのだ。しかし仮名をつけていないから大丈夫だ、お前の読みたように読んでおればいいんだと云ったがね。(昭和34年8月 帝国ホテル座談会で)

ここでの仕事はプロタルゴールの研究が真先にとり上げられてプロテイン銀が生れた。助手は成田象一、岡田十一郎(衛生材料廠助手)で他に器具洗滌の女子を加えて三名であった。博士は研究所の出勤日を原則的に、公職に障らない週末の土、日曜日に



葦手町時代の乙卯研究所
(大正4年11月3日)



葦手町時代の研究所員
左から 近藤博士、岡田十一郎、
成田象一両氏 (大正4年11月3日)

当て、特に木曜日には都合をつけて見えることもあった。所員の休日は、月二回(一日、十五日)とし、月曜日を休日とすることになったのは青山南町に移転後で、富田真雄、矢野潔入所後のことであった。木曜日に博士の来研ないときは助手二人で報告や打合せに本郷の博士宅を訪問し、話に興がのって終電の間に合わず、芝の研究所宿舎まで十キロ余の夜道を歩いて帰ったこともあったという。また、午後から来研されて研究指導をされる場合は、熱心のあまり、しばしば時間の過ぎるのも忘れ、夜八時 九時までも続けられるので若い成田所員などは空腹に閉口したと当時を回想して語っているが、温厚で敬慕せる博士の指導のもと、所員一同和気藹々の研究生活であったことが伺われる。

博士は同年秋、青山渋谷の長井邸敷地内に和風の住居を新築移転した。

塩野正太郎は、この研究所育成のため人件費、維持費として半期三百円と別に三百円を博士に送っていた(大正五年十二月十一日書翰)が一名近藤(宗)の増員もあり、博士からの要望で千二百円を来年五月末までの分として送金することとなった。

この頃、時局に先手を打って塩酸プロカイン(ネオカイン)やフェノバリン(ラキサートル)の研究もすすめ、事業は順調に伸びて一年後には拡張の必要に迫られた。

乙卯研究所とは別個に博士は水金製造の研究をこの頃すでに開始していた。若しここで成功すれば具体的に大阪に水金製造工場建設という計画もあり、そのときは成田を指導者として派遣する手筈になっていた。

乙卯研究所小史 — 特にシオノギとの関連において —
(塩野義製薬株式会社資料室、昭和42年発行)より抜粋
●全文はホームページ (<http://www.itsuu.or.jp>) で
ご覧いただけます。

乙卯研究所 研究の流れ

[昭和41年～平成16年]

財団法人 乙卯研究所は大正4年(1915年)6月10日芝区 葦手町(芝区時代の写真については前出「乙卯研究所創立前後」をご覧ください。)に設立されて以来、大正6年(1917年)には赤坂区 青山南町、昭和9年(1934年)には渋谷区 金王町へ移転した。さらに現在の世田谷区 玉川に移転した昭和41年(1966年)は、創立51年目である。

その時期は有機化学の分野においても新しい流れが加わった時代である。すなわち、天然物化学の分野において、それまでは天然有機化合物の構造決定が研究の中心であったが、これに加え、次にこれらを全合成しようとする試みが世界中で本格化した。

乙卯研究所でも故 落合英二先生の跡を継承した夏目充隆所長(現 理事長)の下、有機反応、有機合成化学の分野で活発な研究が開始された。この小文では昭和41年～平成16年における(財)乙卯研究所の研究概略を俯瞰する。

乙卯研究所には「芳香族異項環塩基の薬学的研究」という大きな研究の流れ(テーマ)があった。これはピリジン、イソキノリン、インドール等の含窒素芳香族化合物を素材として、新規な反応を開発し、これを天然物や生理活性物質の合成などに応用利用しようとするものである。事実、乙卯研究所では、まず i) 独自の反応を見出し、ii) これを活用して天然物を全合成し、その有用性を実証する、という研究スタイルを貫いてきた。その研究事績をすべて網羅することは、もとより不可能である。そこでこの概要では、研究所で見出された“反応”ごとにその背景とともに、跡をたどりやすい成果である“天然物合成”を軸に年代を追ってみることをお許し願いたい。

芳香族異項環塩基に対する光化学的付加反応(1960年代終盤から)

前述したテーマに沿って、当初、1)キノリン誘導体からのインドール骨格合成、2)芳



青山南町の乙卯研究所図書館



渋谷の乙卯研究所、正門は右手(門標と門扉の一部が見えている)

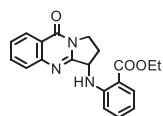


乙卯研究所の門標 二代塩野義三郎翁揮毫 現在(世田谷)の乙研入口に移され掲げられている



現在の乙卯研究所(世田谷区玉川)(平成15年1月17日撮影)

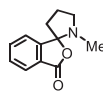
香族アミノキシドのラジカル反応、光化学反応、3)天然有機化合物の簡単な合成、などが精力的に研究され、これにより独自の手法を駆使した 1, 2, 3, 4 などの簡便合成がなされた。また、「インドール系薬理活性物質の合成研究」の一環として1-アミノインドールの物性や1-アシルインドールの Fries 型光化学転移反応で種々の有用な知見



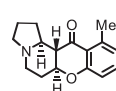
Anisessine (1)



Withasomnine (2)

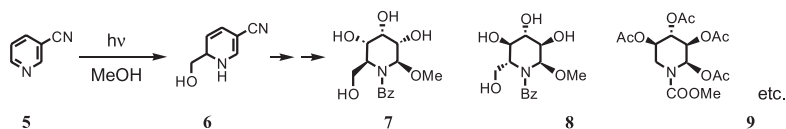


Nobilonine (3)



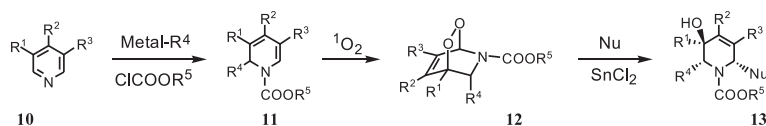
Elaecarpine (4)

を得た。さらに、この間の基礎研究成果を基盤として「芳香族異項環塩基に対する光化学的付加反応による炭素側鎖導入反応」(e.g. 5 6) が見出された。この反応を応用することにより、「ピリジンを原料とするアミノ糖の合成 (e.g. 7, 8, 9)」が確立された。この反応には、数年前から蓄積されてきた「ジヒドロピリジン類の合成中間体としての利用」に関する知見が有効に活用されている。



ピリジン環への新規炭素側鎖導入反応 (1970年代後半から)

乙卯研究所の主要な研究業績の一つであるピペリジナルカロイドの全合成は、「ピリジン環への新規炭素側鎖導入反応」を応用して達成された。これは「キノリン、イソキノリン誘導体に対するカルバニオンの反応」など過去10年ほどに亘る知見の蓄積の結果見出された反応であり、一重項酸素を用いたジヒドロピリジンに対する酸化

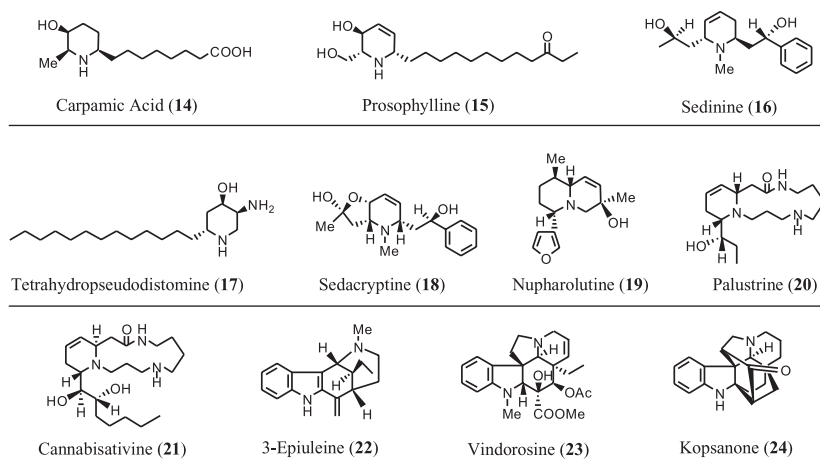


Nu: nucleophile, e.g. silyl enol ether, indole

的求核試剤の新規導入法として理解できる(10 11 12 13)。R⁴としてはヒドリド (NaBH₄) の他、alkanoyl-, alkenyl-, alkynyl Grignard 試薬 (Metal = MgX) などを利用できる。また求核剤 (Nu) としては silyl enol ether や vinyl ether の他 indole

などを使用できる。この際、還元能のあるルイス酸として塩化第一スズ(SnCl_2)を共存するところが“味噌”である。

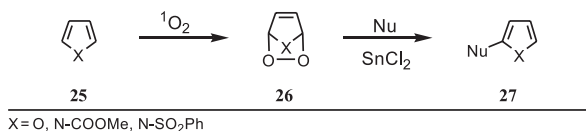
この基本反応を応用することにより、ピペリジン環をその構成要素として含む数々の天然有機化合物が効率的に全合成されたが、紙幅の都合上ここにはその一部(14 - 24)を示した。



核磁気共鳴装置は有機化学に必須な測定機器の一つであり、それまで Varian 製 A - 60 (60 MHz) を使用してきた。1mm/Hz の細長いチャート、真空管と水冷のマグネットが懐かしい名機であったが致命的な故障に見舞われ、1978年 Varian EM-390 (90 MHz) が導入されて、より詳細な構造解析が可能となった。

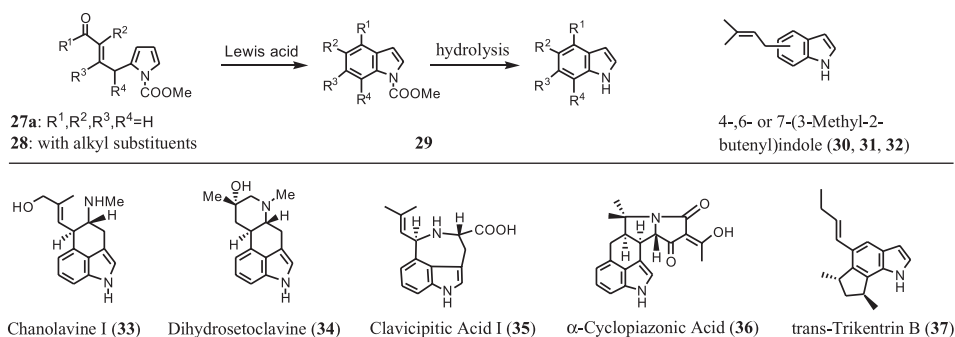
ベンゼン環部置換インドール新規合成法

上記の一重項酸素を利用した求核剤導入法はフラン環、ピロール環にも適用でき、2位への置換基が導入後、再度芳香化した成績体が得られる(25 26 27)。この反応は次に示す2ステージを経てベンゼン環部置換インドール一般合成法の確立へと展開した。



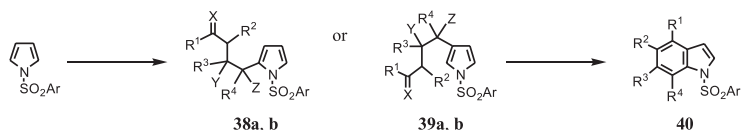
i) 27を利用するベンゼン環部置換インドール合成法 (1970年代終盤から)

27のうちの一つである27aをLewis酸処理すると容易にインドール環へと閉環することを見出した。そこで求核剤の工夫や、27aからの変換により28とし、ベンゼン環部アルキル置換インドール(29)の効率的な調製法を完成した。この手法を活用して30 - 37の如き天然物の全合成を行なった。



ii) ベンゼン環部置換インドール一般合成法 (1980年代後半から)

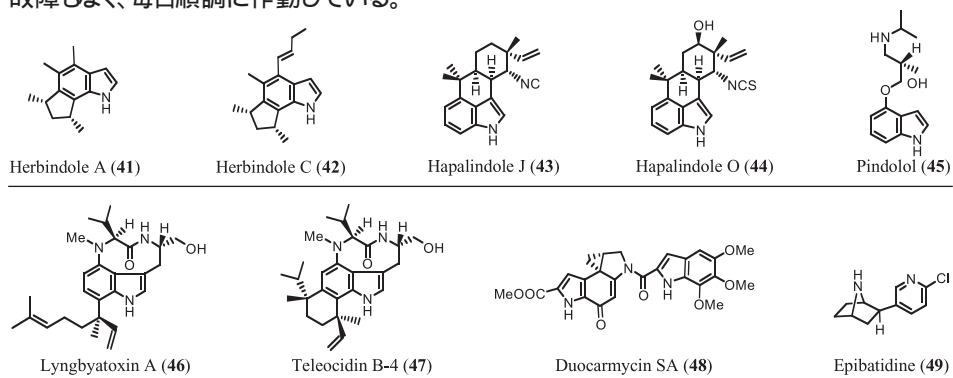
更に検討を重ねた結果、インドールへの閉環には必ずしも28のごときエノン構造は必要なく、一般式38a, bや39a, bで表わされる構造があれば、硫酸により簡単に40へと閉環することがわかった。これらは26を経由せずに様々な手順で調製可能であり、簡便かつ



X: carbonyl or its equivalent; a: Y=H, Z=OH or alkoxy; b: Y=OH or alkoxy, Z=H

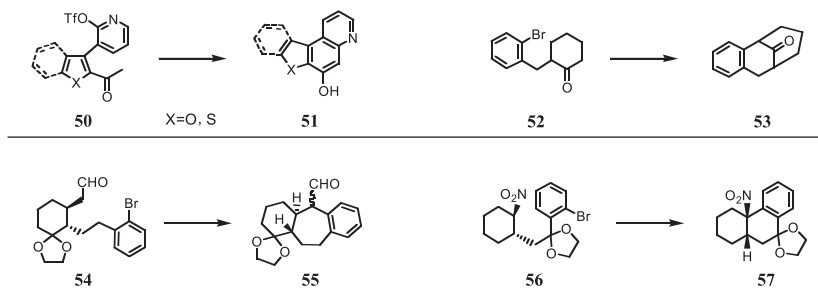
汎用性に富むうえに、N, Oなどヘテロ置換基も導入できる。また、インドールは酸に対し不安定であるが、一見ピロールの反応性を落してしまうarylsulfonyl基で窒素を保護したことによりスムーズに閉環が進行する。インドール誘導体への置換反応によってベンゼン環部の任意の位置に任意の置換基を導入することは、位置選択性や収率の観点から実用性に乏しく、このベンゼン環部4炭素をピロール環上脂肪族側鎖として捉えたところが成功の大きな要因である。このインドール合成法を活用して41 - 48に例示した天然物等の全合成が完成した。強い鎮痛作用を有するEpibatidine(49)の全合成もこの時期である。

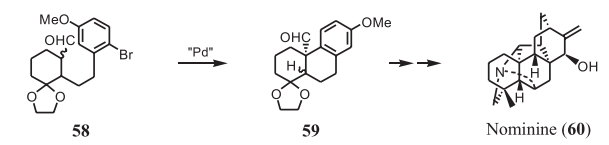
1990年には質量分析装置が、長年使用してきた Hitachi RMS-4 から Hitachi M-80B へと更新された。これにより、ガスマススペクトルや高分解能マススペクトルが容易に測定可能となり、合成化合物の定性が大幅に効率化した。この装置は15年を経た現在でも故障もなく、毎日順調に作動している。



ケトン、ホルミル、ニトロ基に対するパラジウム触媒分子内 γ -アリール化 (1990年代おわりから) 表記反応は、Duocarmycin SA (48) の類縁体合成時に見出された。48 は強力な抗腫瘍活性を有することから、実用性を念頭に3種合成ルートを確認した。そのうちの一つを利用するA環部類縁体合成を企画したが、その過程で48 合成時には有機スズ化合物を用いる既存法で容易に進行していた50 51のフェノール環形成が、類縁体合成では収率が極めて低いという困難に直面した。

そこで試行錯誤を繰り返した結果、パラジウム触媒条件 [PdCl₂(Ph₃P)₂, Cs₂CO₃] で、従来の方法に比べ、はるかに簡便かつ高収率で進行することを見出した。この方法では、有毒な有機スズを使用せず、ケトン (52 53) の他、ホルミル (54 55)、ニトロ基 (56 57) にも適用可能である。





思わぬところから“ネタ”を手に入れたが、これを利用する全合成計画の第一標的をトリカプトアルカロイドに設定した。トリカプトの主として塊根部に含まれるアコニットアルカロイドは乙卯研究所にとって殊にかかり深いアルカロイドである。その中でもいわゆるヘチジン骨格と称する一群の7環性アルカロイドはこれまで全合成されていない。そこで、上記 54 55 の閉環反応を応用する合成検討を重ね、(±)-Nominine(60)の全合成を完成した。58 59の変換に表記反応が有効に機能している。

1998年には核磁気共鳴装置が上記 EM-390 から超伝導マグネット、4核プローブを備えた Varian 製 Mercury 300(300 MHz)に更新された。これにより FT による微量測定や、2次元を含めた各種測定実験が可能となり、60 MHz の時代から考えるとまさに隔世の感がある。

以上は乙卯研究所(世田谷区 玉川)において、1966～2004年に夏目 充隆 博士と以下に記した研究員諸氏の協力のもと報告された成果について、その一端を概略したものである。詳しくは後出の「乙卯研究所全合成天然有機化合物構造式集」及び(財)乙卯研究所ホームページ (<http://www.itsuu.or.jp>) をご覧ください。

(以下敬称略)高橋 誠、尾中 忠正(故人)、田辺 了資、立崎 隆、熊懐 節子、菅谷 秀樹、上野 哲郎、和田 盛隆、染井 正徳、及川 忠彦、神田 好宏(故人)、宇都宮 岩生、染井 和子、横沢 順子、徳吉 由美子、関根 安男、柏崎 真理、小川 正志、村竹 英昭、十八公 宏衣、北川 芳則、阿部 芳廣、高野 進一、岡部 一顕、富士 雅弘、阪上 昌浩、そのほか多数の卒業研究生。

記念講演要旨

(±)-Nominineの全合成 ~ 7環性トリカブトアルカロイド ~

(財) 乙卯研究所
村竹 英昭



核内受容体を分子標的とした 医薬化学研究

東京医科歯科大学大学院 疾患生命科学研究所
(財) 乙卯研究所
影近 弘之

(±)-Nominineの全合成

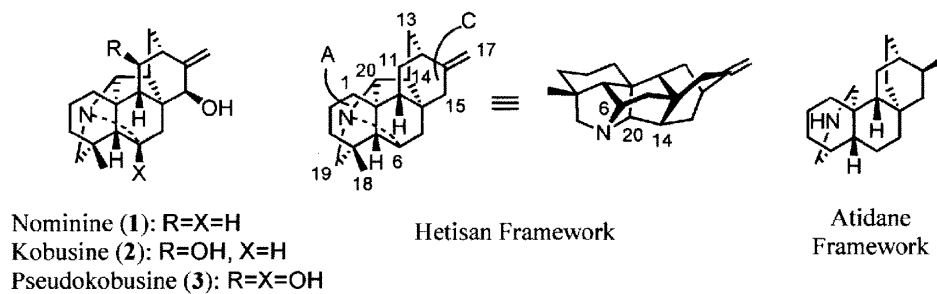
~ 7環性トリカプトアルカロイド ~

(財)乙卯研究所

村竹 英昭

Nominine(1)は1956年、落合、坂井らにより京都府左京区能見で採集されたトリカプト、*Aconitum sanyoense* Nakaiから、当初“ Nomi-base 1 ”という名称で単離されたトリカプトアルカロイドである。^[1] その後1982年、坂井らはKobusine(2)を化学変換により1へ導き、その絶対配置を含めた構造を確定して、“ Nominine と命名した(Figure 1)”。^[2]

Figure 1



トリカプト毒として著名なアコニットアルカロイド(Aconite alkaloid)は、これまで400種以上が単離されており、それらはその母核からおおまかに5種(Atidane, Veatchane, Cycloveatchane, Aconitane, Hetisan)に大別される。その顕著な生理活性のみならず、骨格のユニークさから格好な合成標的となり、全合成研究の歴史は古く1960年代に始まり、故 永田(シオノギ)らによる Atisine(Atidane骨格)の全合成(1963年)をその嚆矢とする。^[3] しかしながら、上記5種骨格のうち Nominine (1) Kobusine (2) Pseudokobusine (3)をはじめとする最も構造の複雑な骨格の一つであるHetisine型アルカロイド(Hetisan骨格)のみが、その全合成はもちろん骨格構築さえも報告されていなかった。

我々はこの数年来、トリカプトアルカロイドの全合成を検討し、試行錯誤の末漸く(±)-Nominineの全合成を達成できた。^[4] これはHetisine型アルカロイド群における初の全合成例であるが、既に報文や乙卯研ホームページで紹介していることでもあり、この要旨ではまず本合成研究の背景について纏述し、本題の合成ルートについてはその概要のみに留めることとしたい。

トリカプト族アルカロイドは、歴史的に東大薬学部 薬化学教室、シオノギ製薬や乙卯研究所にとっては殊に関わりが深い天然物である。その抽出、単離、構造研究が故 落合 英二博士(元乙卯研究所 所長、理事長)の東大時代からの主要な研究テーマのひとつであったばかりでなく、上述のようにAtisine全合成がシオノギ研究陣によって世界に先駆けて成し遂げられ、さらに、Pseudokobusine(3)の構造研究が夏目 充隆博士(現 乙卯研理事長)の研究生生活の初期(東大)における研究課題^[5]であったか

らである。

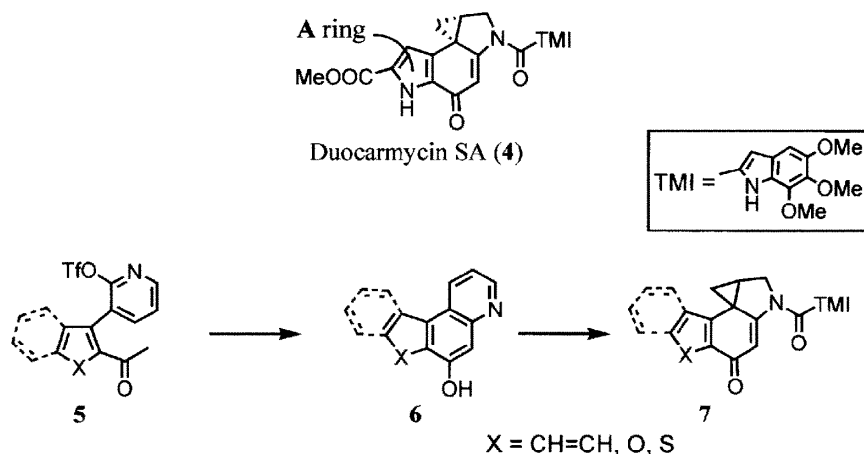
乙卯研究所で始まったアコニットアルカロイド全合成研究のきっかけは1990年代後半に遡る。当時、乙卯研究所では強力な抗腫瘍性抗生物質である Duocarmycin SA (DSA, 4) の三種全合成ルートを完成し、次いでこれらを利用する活性の増強や毒性の軽減を目指した 4 の各種類縁体合成を実施した。

その一環として A 環部類縁体(7)の調製を試みたが、4 の合成時には既存法 [(i) TBDMSTf, Et₃N (ii) PdCl₂(Ph₃P)₂, Bu₃SnF, LiCl] により好収率で進行したフェノール環形成反応(5 - 6)が、類縁体合成時には種々条件下低収率であった(Figure 2)。そこで新規な条件を見出すべく検討を重ねた結果、パラジウム触媒条件 [PdCl₂(Ph₃P)₂, Cs₂CO₃, with or without Ph₃P, in THF or toluene] で、既存法に比べはるかに簡便かつ高収率で進行することを見出し、所期の目的を果たした。

この反応ではフェノールが生成しているものの、反応の本質はケトンα位の分子内アリール化である。しかもケトンの他、ホルミル基、ニトロ基にも適用可能であり、多様な多環系化合物の調製が可能となった^[6] [図は前出の“ 乙卯研究所 研究の流れ ”(p.11)をご覧ください]。そこで次に、これを応用し Hetisan 骨格を有する7環性トリカプトアルカロイドの初の全合成を達成すべく検討を開始した。

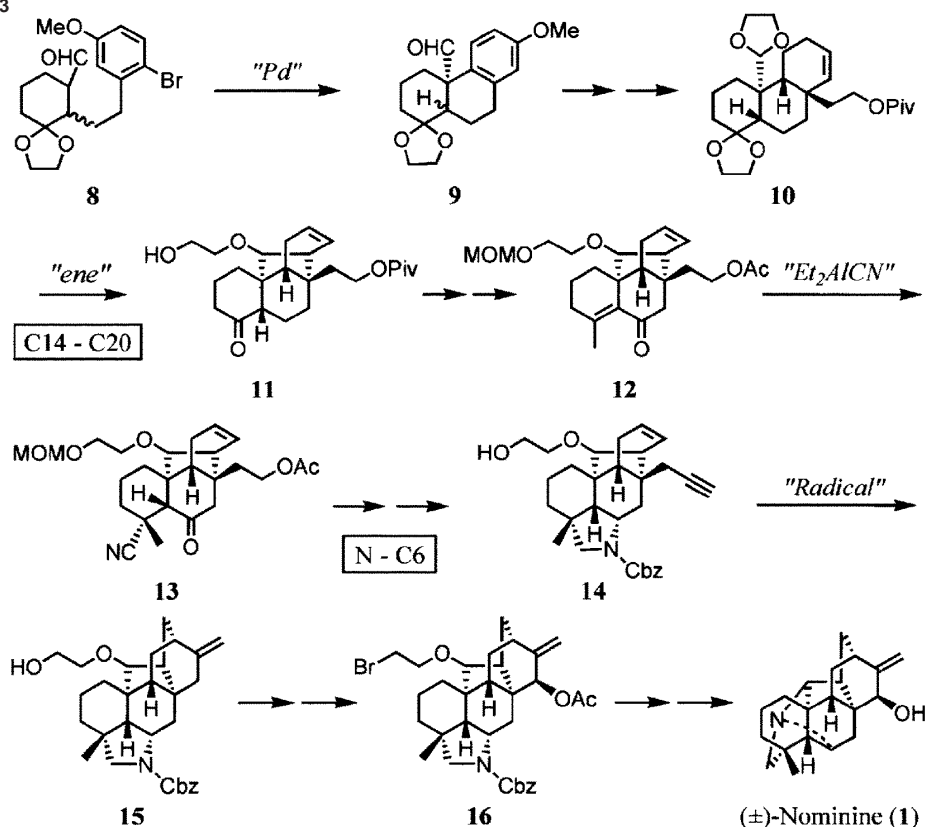
Hetisan 骨格の特徴は N-C6 と C14-C20 の二つの結合である。すなわち、この骨格から両結合を切断すると5環性 Atidane 骨格となるが(Figure 1)、全ての環が6員環である Atidane に比べ、Hetisan では両結合の存在ゆえに分子の自由度が大きく制約を受け、本骨格の構築が困難なものになっている。複雑に縮環した骨格では結合形成の順序が合成の成否を決定付けるが、これら結合を合成の早期段階で導入することを基本方針として全合成を開始した。

Figure 2



8を調製後、上記Pd触媒反応を用いて9とし、更に10に変換後ene反応によりC14-C20結合を形成(11)した(Figure 3)。次いでenone 12に対する永田反応で13を得、シアノ基を還元してN-C6結合を導入した。14をラジカル反応に付してC環を形成(15)後16を経て、アザビシクロ環を構築し1の全合成を完成した。文献記載の化合物より総計40工程であり、得られた(±)-1の構造はX線結晶解析により確認した。

Figure 3



謝辞 天然 Nominineをご恵与頂いた坂井 進一郎先生(千葉大名誉教授) 高山 廣光教授(千葉大院薬) ならびにX線結晶解析をお願いしたシオノギ製薬 中井 博氏にお礼申し上げます。

文献 [1] E. Ochiai, T. Okamoto, S. Sakai, A. Saito, *Yakugaku Zasshi* **1956**, *76*, 1414-1418. [2] S. Sakai, I. Yamamoto, K. Yamaguchi, H. Takayama, M. Ito, T. Okamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 4579-4582. [3] W. Nagata, T. Sugawara, M. Narisada, T. Wakabayashi, Y. Hayase, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2342-2343. [4] H. Muratake, M. Natsume, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4646-4649. [5] M. Natsume, *Chem. Pharm. Bull.* **1962**, *10*, 879-883. [6] H. Muratake, M. Natsume, H. Nakai, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11783-11803.

核内受容体を分子標的とした 医薬化学研究

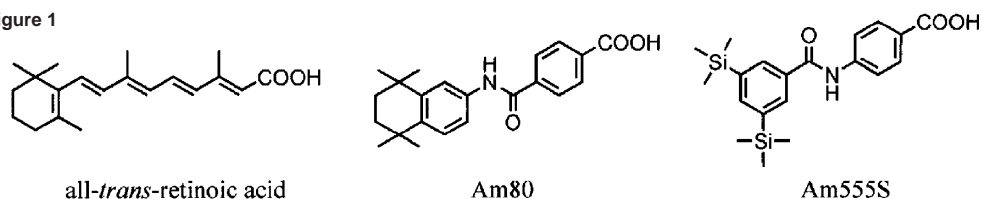
東京医科歯科大学
大学院 疾患生命科学研究所
(財) 乙卯研究所

影近 弘之

ステロイドホルモンやビタミンA、Dなどの脂溶性低分子化合物が個体や細胞の分化、発生、代謝、ホメオスタシスといった重要な生物作用を担っていることは古くから知られていた。1980年代後半、これらの分子の代謝物が「核内受容体」のスイッチとして働き、直接、特異的遺伝子発現を制御するという作用機が示され、核内受容体を中心とした転写制御研究は急速な展開を見せた。特に、1987年、レチノイン酸の核内受容体 RAR(Retinoic Acid Receptor)の cDNA が発見されて以後は、それまでのステロイドホルモン研究とは異なり、遺伝子がまずクローニングされ、その後、タンパクそしてリガンドの同定という研究の流れが確立した。

私たちのレチノイド研究は、1980年前後に東京大学薬学部(首藤紘一 名誉教授)において開始された。当時はレチノイドの核内受容体が発見される以前であったが、レチノイド作用が epigenetic なものであるとの想定のもと、特異的な細胞分化誘導剤としての構造展開をはかった。その結果、Am80 や Am555S をはじめとする多くの芳香族レチノイドをみいだしてきた(Figure 1)。現在、Am80 は急性前骨髄球性白血病(APL)の治療薬として承認され、更に、多くの機関と協力して、多発性骨髄腫、リウマチ、自己免疫疾患などの疾患治療薬としての開発計画が具体化しつつある。また、Am555S も固形癌に対する臨床試験が進行中である。一方で、Am80 の 3H-ラベル化合物やアフィニティークロマト等を用いた受容体探索(橋本祐一 教授、現・分生研)も行われ、RAR の cDNA が発見されると同時期にタンパクを見だし、直ちに RAR であることを同定した。

Figure 1

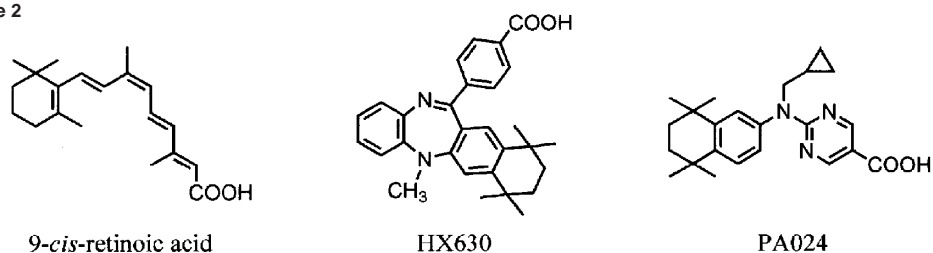


all-*trans*-retinoic acid and synthetic retinoids

ゲノム解析から、ヒトにおいては48種類の核内受容体遺伝子が存在するとされている。様々な核内受容体の機能が明らかになるにつれて、核内受容体とそのリガンドが種々の難治性疾患の発症もしくは治療に関与していることが示され、医薬化学における重要な分子標的として捉えられるようになってきた。リガンドや機能の未知な、いわゆるオーファン受容体も多数存在している。RXR(Retinoid X Receptor)は当初オーファン受容体として見いだされ、その後、9-*cis*-レチノイン酸が内因性リガンドとされたレチノイド受容体である。RXRはRARとヘテロダイマーを形成してレチノイド作用に関わるほか、ビタミンD受容体 VDR、甲状腺ホルモン受容体 TR、パーオキシゾーム増殖剤応答性受容体 PPAR、オキシステロール受容体 LXR、胆汁酸受容体 FXR などともヘテロダイマーを形成してこれらの核内受容体の機能を制御している。我々は、RXR についても特異的なアゴニスト、アンタゴニストを種々創製し、その機能を解明してきた(Figure 2)。例えば、RXR アゴニスト HX630 は、ピオグリタゾンな

どのチアゾリジンジオン系インスリン抵抗性改善薬(PPAR アゴニスト)同様、PPAR-RXRヘテロダイマーを活性化し、db/dbマウスなどの動物モデルにおいて抗糖尿病効果を発揮する。興味深いことに、RXRアンタゴニストHX531は、他の動物モデル(高脂肪食下のKKAYマウス)において、抗糖尿病効果と抗肥満効果を示した(門脇孝教授との共同研究)。これは一見相反する結果であるが、PPAR-RXRヘテロダイマーの適度な抑制による糖尿病や肥満の改善という新しい治療法を提案するに至った。

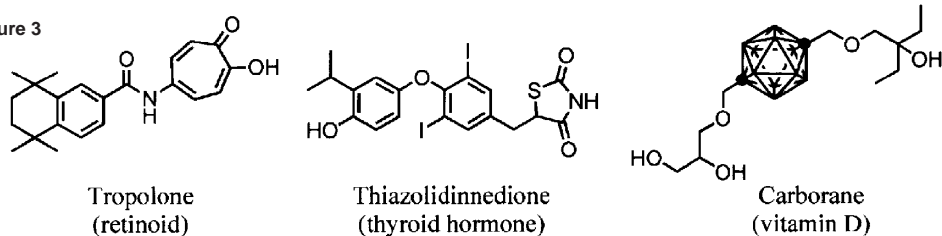
Figure 2



9-cis-retinoic acid and synthetic RXR agonists

現在、レチノイド研究は乙卯研究所と東京医科歯科大学に引き継がれている。最近では、カルボキシル基(または安息香酸)の等価性基として、チアゾリジンジオン、ベンゾフロキサン、トロポロンを見いだした。また、脂溶性ファーマコフォアとしてポロクラスターであるカルボランが有用であることを明らかとした。これらの構造展開はレチノイドばかりでなく、ビタミンDや甲状腺ホルモンなど多くの核内受容体リガンドにも適応でき、一般性があることも示した(Figure 3)。

Figure 3



Various nuclear receptor ligands bearing a unique pharmacophore

核内受容体の機能は、リガンド結合によって引き起こる核内受容体と様々なコファクターとの複雑な相互作用によって発揮される。このようなリガンド構造の多様化によって、興味深い活性特性を持ったリガンドの創製を期待している。臨床応用が検討され、現実化したものに加えて、新規骨格を有する核内受容体リガンドを用いた難治性疾患の新たな治療法の開発研究を押し進めている。

文献

1. Kagechika, H.; Shudo, K. Synthetic Retinoids: Recent Developments Concerning Structure and Clinical Utility. *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, in press.
2. Kagechika, H. Novel Synthetic Retinoids and Separation of the Pleiotropic Retinoidal Activities. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 591-608.