

## 【基盤研究 (S)】

### 生物系 (医歯薬学)



## 研究課題名 希少化合物の供給および有用化合物の構造改変を指向した生体機能分子の合成研究

名古屋大学・大学院創薬科学研究科・特任教授

ふくやま とおる  
福山 透

研究分野： 有機合成化学、天然物合成化学

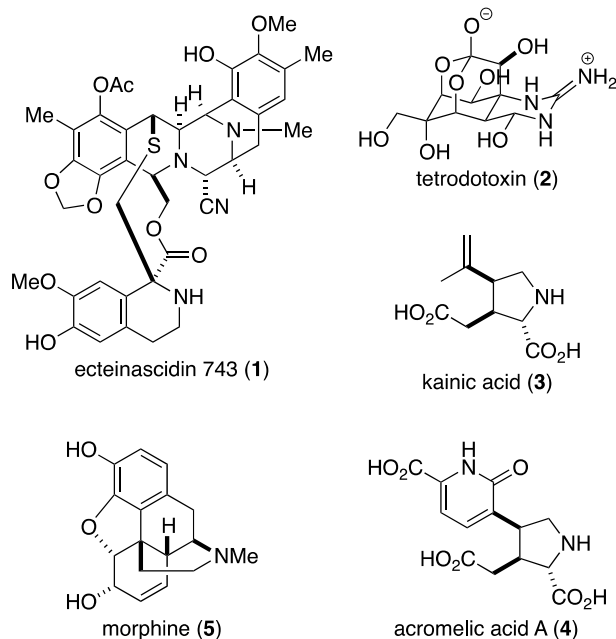
キーワード： 全合成、生体機能分子、量的供給、構造改変、天然有機化合物

### 【研究の背景・目的】

日本は高齢化社会を迎え、がんや認知症といった難治性疾患の克服に対する社会的要請が強く、新規医薬品の開発に対する期待は極めて大きい。とりわけ新規医薬品のシーズとして、幅広い構造的および生理活性の多様性を持つ天然有機化合物に注目が集まっている。しかしながら天然有機化合物は複雑な構造を有するものが多く、優れた活性を有しながらも、その複雑さ故に化合物およびその類縁体の合成・供給に問題が生じて医薬品開発にまで至らないことがある。そこで本研究では、合成デザインの卓越性と高効率性を追求することにより、際立った生物活性を有する希少な天然有機化合物およびその類縁体の量的供給を可能にし、多様な新規生物活性化合物を創出する基盤となる効率的骨格構築法の確立を目的とする。

### 【研究の方法】

本研究課題では、以下にその構造式を示すエクチナサイジン 743 (1)、テトロドトキシン (2)、カイニン酸 (3)、アクロメルリン酸 (4)、モルヒネ (5) などの効率的合成法を確立し、希少化合物の量的供給、新規生体機能分子を創出する基盤となる効率的骨格構築法の確立を行う。



特にエクチナサイジン 743 について述べる。エクチナサイジン 743 (ET-743) は、カリブ海原産のホヤより単離・構造決定されたアルカロイドである。欧米の臨床試験で好成績をあげ、進行性軟部肉腫治療薬として欧州、ロシアなどで承認され、現在、更なる適用拡大を目指した臨床試験が行われている。将来的な需要の増加が見込まれるものの、ホヤからは極微量にしか得ることができない。現在臨床に用いられる ET-743 の供給を行っている PharmaMar 社は、発酵生産で得られるシアノサフラシン B を原料として、22 工程という多段階ルートで ET-743 を半合成している。この半合成ルートよりも高効率な全合成による大量かつ安定的な供給が可能となれば、より安価に ET-743 を供給することが可能となるだけでなく、新たな類縁体の合成による新規抗腫瘍薬の開発へもつながる。研究代表者らはこれまでも ET-743 の全合成を達成し報告してきた。しかしながら、未だに十分量の化合物を供給できるまでには至っていない。本研究課題ではこれまでの合成研究で得られた知見をもとに、全く新しい合成ルートを立案し、超効率的かつ実用的な合成ルートの開発を行う。

### 【期待される成果と意義】

本研究課題の遂行により、入手困難な化合物の供給という観点から、医薬化学の発展に直接貢献することができる。また一連の合成研究の過程で得られる様々な有機合成化学的知見は、医薬品開発の現場に直接・間接的に還元される。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 6552 (2002)
- Imai, T.; Nakata, H.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Synthesis*, 44, 2743 (2012)

### 【研究期間と研究経費】

平成 25 年度 - 29 年度  
165,600 千円

### 【ホームページ等】

[http://www.ps.nagoya-u.ac.jp/lab\\_pages/natural\\_products/index.html](http://www.ps.nagoya-u.ac.jp/lab_pages/natural_products/index.html)