

抗チングニアウイルス活性を示す稠密官能基化天然物の 全合成研究

代表研究者 長友 優典
北海道大学 大学院薬学研究院 創薬科学部門 教授

共同研究者 島川 典
北海道大学 大学院薬学研究院 創薬科学部門 助教

研究要旨

【研究背景と課題】多環式ノルセンプラノイドジテルペン類は、沖縄・台湾近海の軟体サンゴ（シヌラリア属）から単離される稀少天然物群である。本化合物群は、生合成経路に基づき、i) 経路の上流に位置し、生合成中間体である 5-エピシヌレプトリドに代表される非縮環系大環状ノルセンプラノイド類、ii) 経路の下流に位置し、 γ -ラクトン構造を含む四環(5/5/6/7 員環)が縮環したヨナラン類、iii) 経路の傍流に位置し、縮環様式の異なる稀少多環式ノルセンプラノイド類の 3 種に大別される。これらは抗菌・抗炎症作用に加え、強力な抗チングニアウイルス（CHIKV）活性を示し、分子量 300~400 の低分子創薬シードとして極めて高い可能性を秘めている。しかし、天然資源からの供給量は極めて微量であり、人工培養も不可能なことから、詳細な生物活性試験や創薬への活用が困難な状況にある。

【研究の目的と戦略】本研究は、有機合成化学の観点からこの供給課題を解決し、天然物創薬研究の進展に寄与することを目的とする。第一の目的は、生合成経路を「逆」に辿る、すなわち「縮環構造から非環状構造を構築する」という独創的な合成戦略の確立である。これにより、天然物合成化学における革新的な分子変換技術の基盤提供を目指す。第二の目的は、合成一般論が未確立であった本化合物群の供給路を確保することで、チングニア熱をはじめとする「顧みられない熱帯病（NTDs）」の治療薬創出に向けた創薬研究を促進することにある。

【現在までの研究成果】本化合物群の網羅的全合成を可能とする共通中間体スカブロリド A の全合成に向け、これまでに三世代の合成戦略を立案・遂行した。第一・第二世代の検討では、フラグメント連結および官能基変換における選択性の制御に成功し、中間体の化学安定性に関する重要な知見を得た。これらの知見に基づき、現在は工程数を大幅に削減した第三世代合成研究に従事している。具体的には、ワンポットでの不飽和化を含む A 環フラグメントの効率的合成法を確立し、さらに B 環フラグメントとの連結および官能基変換を経て、マクロラクトン化の前駆体となる重要中間体の合成に成功した。現在は、最終目的物であるスカブロリド A の骨格を一挙に構築する「還元的渡環反応」の実施に向けた条件検討を鋭意進めている。