



## 天然由来の免疫抑制物質の完全化学合成に成功

### 研究成果のポイント

- ・ ミクロネシアの海綿から発見された免疫抑制物質パラウアミンの完全化学合成を達成した。
- ・ 複雑な構造のため、多くの化学者が挫折してきた中で、日本初（世界で 2 例目）の化学合成に成功。
- ・ 臓器移植を受けた患者の生存に不可欠である免疫抑制剤の、新たな開発につながる成果である。

### 研究成果の概要

パラウアミン<sup>※1</sup>は、ミクロネシアの西カロリン諸島近海に生息する海綿から発見された天然有機化合物です。この化合物は、臓器移植患者の拒絶反応予防に広く用いられている免疫抑制剤シクロスポリンに匹敵する、強力な免疫抑制活性を示すことから世界的な関心を集めてきました。パラウアミンとその類縁体の化学合成は、免疫抑制活性のメカニズムを解明するために必須であり、新たな医薬品の開発につながる社会的な意義があります。

パラウアミンの分子構造は、1つの炭素環と5つの含窒素環が互いに複雑に組み合わさった複雑なものであり、数年前まで「最も合成困難な有機化合物」と見なされていました。北海道大学の谷野圭持教授は、徳島大学の難波康祐教授との共同研究により、日本初（世界で 2 例目）のパラウアミンの化学合成に成功し、本合成品が強力な免疫抑制作用を示すことを確認しました。

この研究成果は、11月4日付で英国の科学誌「ネイチャー・コミュニケーションズ」電子版に掲載されます。

### 論文発表の概要

研究論文名：Total synthesis of palau' amine（パラウアミンの全合成）

著者：難波 康祐（徳島大学）、竹内 公平（北海道大学）、海原 由加理（北海道大学）、小田 真隆（新潟大学）、中山 哲（北海道大学）、中山 淳（徳島大学）、吉田 昌裕（徳島大学）、谷野圭持（北海道大学）

公表雑誌：Nature Communications

公表日：日本時間（現地時間）2015年11月4日（水）午後7時（英国時間 2015年11月4日（水）午前10時）

## 研究成果の概要

### (背景)

近年、新しい医薬品の候補となる有機化合物が、海洋に生息する様々な生物から発見されています。例えば、乳がんに対する抗がん剤として最近認可されたエリブリンは、海綿の一種であるクロイソカイメンから発見されたハリコンドリンBという有機化合物の化学構造を元に開発された医薬品です。このように、海綿は医薬品の候補化合物の宝庫として注目を集めており、世界中で探索研究が行われてきました。1993年に、西太平洋ミクロネシアの西カロリン諸島近海に生息する海綿 *Stylotella agminata* から、天然有機化合物パラウアミンが発見されました。パラウアミンは極めて強力な免疫抑制作用を示し、その活性強度は臓器移植患者の拒絶反応予防に広く用いられている免疫抑制剤シクロスポリンに匹敵することが明らかとなっています。この背景から、多くの有機合成化学者がパラウアミンの化学合成に挑戦してきました。しかし、1つの炭素環と5つの窒素素環が互いに複雑に組み合わさった複雑な分子構造のため、2010年に米国のグループが成功するまで「最も合成が難しい有機化合物」と見なされていました。

### (研究手法)

パラウアミンは、一般的な有機化合物を構成する炭素・水素・酸素に加え、窒素原子を含むアルカロイド<sup>※2</sup>と呼ばれる天然有機化合物の仲間です。有機化合物に窒素原子が1個でも含まれると、その化学合成は格段に難しくなりますが、パラウアミンは合計9個もの窒素原子を有します。本研究では、独自に開発した触媒的オレフィン環化反応<sup>※3</sup>によって互いにつながった2個の窒素原子を分子内に組み込みました。さらに、これら2個の窒素原子を切り離しながら、1度の反応で2つの環構造をつくる画期的な手法を開発し、パラウアミンの主要な分子構造を効率的に組み立てることに成功しました。

### (研究成果)

市販の化合物から出発し、合計44回の合成反応を行って、パラウアミンの全合成（生物の力を借りず、全ての反応を人工的に行う合成）を達成しました。この合成物を培養細胞に加えて活性試験を行った結果、免疫抑制剤シクロスポリンと同等の顕著な免疫抑制作用を示すことが認められました。つまり、生物が産生したものと同一機能を持つ物質が、試験管とフラスコの中で人工的に合成できたこととなります。

### (今後への期待)

パラウアミンは希少な海洋生物から微量しか得られない化合物であり、医薬品としての開発研究には化学合成によるアプローチが不可欠です。また、免疫抑制作用のメカニズムは不明とされており、その解明研究にはパラウアミンと部分的に化学構造が異なる類縁体の供給が必要です。本研究成果は、世界で2番目（日本で初めて）となる化学合成ですが、パラウアミンと類縁体の双方を合成する新手法を提供するものであり、薬理学・医学研究への道を拓く重要な成果といえます。

## お問い合わせ先

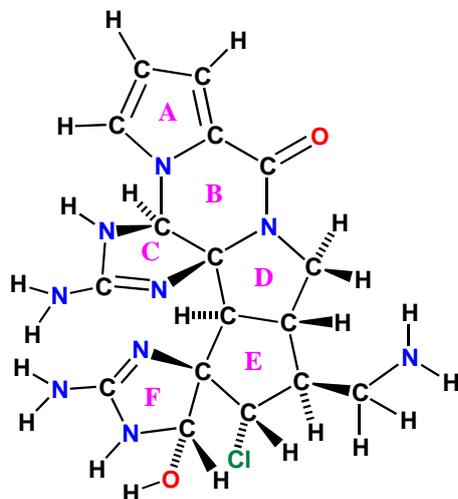
所属・職・氏名：北海道大学大学院理学研究院化学部門 教授 谷野 圭持（たにの けいじ）

TEL：011-706-2705 FAX：011-706-4920 E-mail：ktanino@sci.hokudai.ac.jp

ホームページ：http://barato.sci.hokudai.ac.jp/~oc2/

〔用語解説〕

※1 パラウアミン：パラウアミンの名称は、パラオ共和国にちなんで付けられたもの。6個の環には記号が付いており、A, B, C, D, F環は「含窒素環」、E環だけが窒素を含まない「炭素環」である。



パラウアミンの分子構造

※2 アルカロイド：生物が体内で生産する様々な有機化合物のうち、窒素原子を分子内に含み、アルカリ性を示すものの分類名。タバコに含まれるニコチン、アヘンに含まれるモルヒネ、コカに含まれるコカインなど、強い生理的作用を示す化合物が多く知られている。

※3 触媒的オレフィン環化反応：窒素原子が2つ並んだ青色の部分と、オレフィン（赤色の二重結合をもつ部分）を、金属触媒の作用により結びつけて6員環（炭素4つと窒素2つを含む六角形の部分）を作る反応。

