

2025 年 8 月 20 日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

創薬のカギを握るテルペノイド天然物誘導体の 「自在な」合成法を確立

【発表のポイント】

- 免疫系を活性化する珍しい生物活性を示すものの、従来の方法では合成が極めて困難なタイプのクロバン型テルペノイド^{注1}を一挙に合成する新たな方法を確立しました。
- サンゴから発見された新しいクロバン型テルペノイドであるランフルクロバンE、サリンファセタミドA、サリンファセタミドBを、独自に設計した「汎用性中間体」を活用して合成することが可能となりました。
- 多様な生物活性を有するクロバン型テルペノイドを自在に合成できるようになったことで、創薬研究のさらなる発展が期待されます。

【概要】

自然界がつくり出す有機化合物の中でも、「クロバン型テルペノイド」と呼ばれる一群は、抗炎症作用や神経保護作用など、有用な生物活性をもつことから、医薬品の候補として長く注目されてきました。その一方で、近年サンゴから見つかったランフルクロバンE、サリンファセタミドAおよびBといった化合物は、酸素や窒素などを多く含んだ複雑な構造（高度に酸化された骨格）を持ち、これまでの手法では合成が困難とされてきました。

今回、東北大学大学院薬学研究科の二宮大悟大学院生、長澤翔太助教、岩渕好治教授らの研究グループは、本課題を解決すべく、精密に設計した「汎用性中間体」と呼ばれる分子を起点として、3種の天然物および人工誘導体（人工的に構造を変えた類似化合物）を一挙に合成することに成功しました。

本研究により、「高度に酸化された」クロバン型テルペノイド群を、効率的かつ自在な合成を可能とする新しい戦略が拓かれました。本研究を端緒とした、クロバン型テルペノイドを基軸とした低分子創薬研究の進展が大いに期待されます。

本研究成果は、2025 年 7 月 29 日付で英国王立化学会の学術誌 Chemical Science にオンライン掲載されました。

※カテゴリは広報室に一任してください。

研究

【詳細な説明】

研究の背景

クロバン型テルペノイドは、自然界に存在する有機化合物の一種で、抗炎症作用や神経保護作用といった創薬化学的に重要な生物活性を持つことから、長らく医薬品の候補として研究されてきました(図1)。そのため、これまでにさまざまな合成法が開発されてきました。

一方で近年、サンゴから発見された新しいクロバン型テルペノイドである、ランフルクロバン E やサリンファセタミド A・B といった化合物は、構造中に酸素原子や窒素原子を多く含み、「高度に酸化された骨格構造」を持つため、従来の方法では合成が極めて困難でした。特にサリンファセタミド A は、免疫系を活性化する珍しい生物活性を示すことから注目されており、これらの複雑な化合物群を自在に合成するための新たな戦略の開発は、創薬の観点からも強く求められていました。

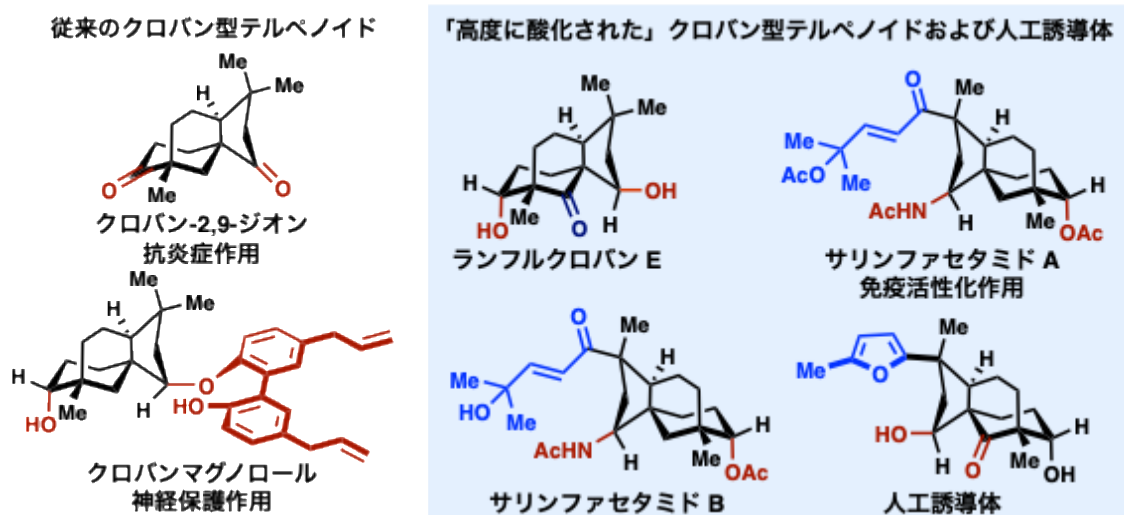


図 1. クロバン型テルペノイド

今回の取り組み

今回、東北大学大学院薬学研究科の二宮大悟大学院生、長澤翔太助教、岩瀬好治教授らの研究グループは、独自に設計した「汎用性中間体」をプラットフォーム分子として、クロバン型テルペノイドであるランフルクロバン E, サリンファセタミド A, サリンファセタミド B の他、非天然型の誘導体をも一挙に合成可能な新規手法を確立しました。

この汎用性中間体は、安価に市販されているジヒドロカルボンという化合物から合成されます(図1)。研究グループは、「マイケル反応」^{注2)}と「アルドール反応」^{注3)}という2つの化学反応を連続的に行い、分子の立体的な形を精密にコントロールしながら、化合物の骨格を一気に組み立てることに成功しました。なお、この反応では、安全に扱うことが難しい「アクロレイン」^{注4)}という物質

を使用する必要がありましたが、同研究グループは今回、アクロレインの安全な等価体を開発し、これを用いて安全な反応を実現しています。この方法により、わずか 5 つの反応のみで汎用性中間体を大量に供給することが可能になりました。また、出発物質を変えることで、「対掌体（たいしょうたい）」と呼ばれる右手と左手のように鏡写しの関係にある汎用性中間体を作り分けることもできます。

その後、この汎用性中間体をもとにして、3 種類の天然由来化合物と人工誘導体の合成に成功しました(図 3)。汎用性中間体は、構造を簡単に変換できるように、骨格上の酸素原子の配置を工夫しており、また、サリンファセタミド A・B の特徴である「側鎖」と呼ばれる枝分かれ部分も導入しやすいように設計されています。最初に、骨格上の構造変換を行いランフルクロバン E を合成しました。続いて化合物の一部である「エノン構造」^{注5)}を活用して、側鎖構造を導入し、サリンファセタミド A・B、および人工誘導体の合成を達成しました。

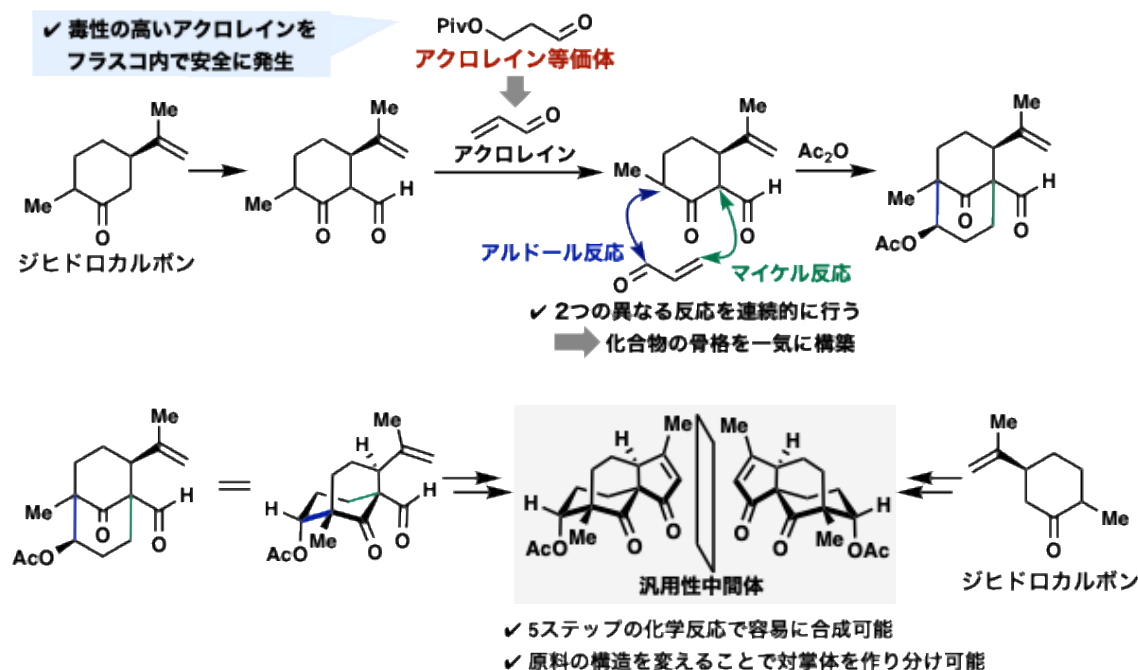


図 2. 汎用性中間体の合成

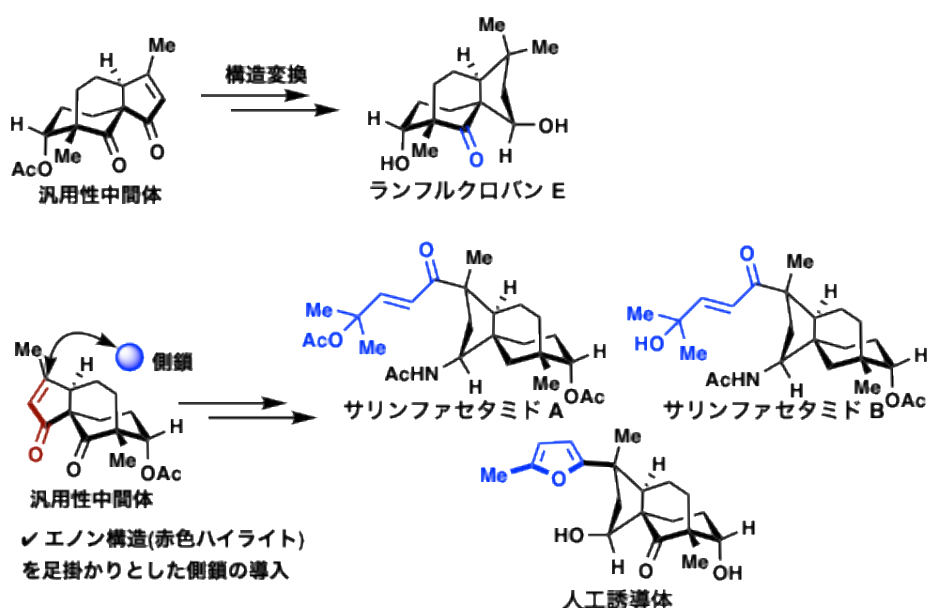


図 3. クロバン型テルペノイドおよび人工誘導体の合成

今後の展開

今回の研究により、「高度に酸化された」クロバン型テルペノイドを、効率よく、柔軟に合成することを可能とする新規戦略が確立されました。本戦略は、すでに知られている天然物やその誘導体だけでなく、将来発見される可能性のある新たなクロバン型テルペノイドにも応用可能です。実際、他グループの先行研究により、自然界には未だ発見されていない、構造的に多様なクロバン型テルペノイドが存在している可能性が示唆されています。今回の戦略は、そうした未知の天然物が将来発見された際にも、それらを迅速に合成し、生物活性の評価や創薬研究に役立てる基盤となるものです。

本研究で確立された合成戦略を端緒として、クロバン型テルペノイドを基軸とした低分子創薬研究の進展が期待されます。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 (24KJ0375, JP21K15218, JP23K14315)、国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) 次世代研究者挑戦的研究プログラム (SPRING, J210002136)、および国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 生命科学・創薬研究支援基盤事業創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS、JP22ama121040j0001) の支援を受けて行われました。また、掲載論文は Open Access となっています。

【用語説明】

注1. テルペノイド: 5炭素のイソプレヌユニットからなる天然化合物の一群。ユニークな生物活性を示す場合が多く、医薬品にも広く利用されている。医薬品以外では香料などに用いられる。

注2. マイケル反応: カルボニル基などの電子求引基が接続した二重結合は電子不足な状態となり、炭素アニオン(今回はカルボニル化合物より生じたエノラート)と反応して炭素—炭素結合を形成する。これをマイケル反応といい、1880年代に Arthur J. Michael によって報告された古典的な反応であるが、現代有機合成化学でも幅広く利用されている。

注3. アルドール反応: カルボニル化合物より生じたエノラートがアルデヒドまたはケトンに付加して炭素—炭素結合を形成する反応。マイケル反応と同様古典的な反応であるが、近年に至るまで幅広く利用されている。

注4. アクロレイン: 刺激臭を持つ揮発性の液体である。反応性に富むため有用な化合物であるが、生体内の分子とも容易に反応し毒性を示すことが知られている。

注5. エノン構造: アルケンとケトンが結合した構造であり、前述のマイケル反応などにおいて良い求電子剤となる。

【論文情報】

タイトル : Unified Approach to Highly Functionalized Clovane-type Terpenoids: Enantiocontrolled Total Synthesis of Rumphellclovane E, Sarinacetamides A and B

著者 : Daigo Ninomiya, Shota Nagasawa,* Yoshiharu Iwabuchi*

*責任著者 : 東北大学大学院薬学研究科 助教 長澤翔太、教授 岩渕好治

掲載誌 : Chemical Science

DOI : 10.1039/D5SC04197J

URL: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2025/sc/d5sc04197j>

【問い合わせ先】

（研究に関すること）

東北大学大学院薬学研究科

助教 長澤翔太、教授 岩渕好治

TEL: 022-795-6847, 6846

Email: shota.nagasawa.d8@tohoku.ac.jp

y-iwabuchi@tohoku.ac.jp

（報道に関すること）

東北大学大学院薬学研究科・薬学部 総務係

TEL: 022-795-6801

Email: ph-som@grp.tohoku.ac.jp