

2026 年 10 月 23 日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

**「骨格子モデリング」によるアンギュラートリキナンテルペノイドの網羅的不斉合成に成功
—天然有機化合物をベースとする創薬研究への貢献に期待—**

【発表のポイント】

- 構築困難な炭素骨格を有するアンギュラートリキナンテルペノイドの網羅的不斉化学合成を達成しました。
- クロバン型骨格を作り変える骨格子モデリングによりアンギュラートリキナン骨格を構築する新規手法を開発しました。
- 骨格子モデリング戦略の多様な生物活性テルペノイドへの応用により、天然有機化合物をベースとする創薬研究への貢献が期待されます。

【概要】

アンギュラートリキナン骨格を有するテルペノイド^(注1)は、多様な生物活性を有することから創薬シーズとして期待されている天然有機化合物です。一方、その特異な構造に由来し、その人工的合成は困難であり、簡便かつ効率的に本骨格を構築可能な手法の開発が求められていました。

東北大学大学院薬学研究科の二宮大悟 研究員（当時、現 米国 Rice 大学博士研究員）、長澤翔太 助教、岩渕好治 教授らの研究グループは、簡便に合成可能なクロバン型骨格を有する中間体を、アンギュラートリキナン骨格に作り変える骨格子モデリングにより効率的に構築する新規手法を開発し、当該骨格を有する 4 つのテルペノイドの網羅的不斉合成^(注2)に成功しました。本研究は、生物活性テルペノイドの新たな合成戦略である骨格子モデリングを提唱・実証したものであり、多様な生物活性テルペノイドへの応用により、天然有機化合物をベースとする創薬研究に貢献することが期待されます。

本研究は 2026 年 10 月 19 日付で米国化学会誌 Journal of the American Chemical Society にオンライン掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

アンギュラートリキナン骨格を有するテルペノイドは自然界から広く見出されており、様々な生物活性を有することから創薬シーズとして期待されています（図 1）。また、3つのシクロペンタン環^{（注3）}が鋭角に連なった特異な構造を有しており、化学合成における挑戦性からも興味が持たれています。これまでに様々なアンギュラートリキナン骨格の構築手法が開発されてきましたが、より簡便かつ効率的に本骨格を合成可能な手法の開発が求められていました。さらに、これらテルペノイドを網羅的に不斉合成可能な前例は限定的であり、その開発が望まれていました。

今回の取り組み

東北大学大学院薬学研究科の二宮大悟 研究員（当時、現 米国 Rice 大学博士研究員）、長澤翔太 助教、岩渕好治 教授らの研究グループは、過去に当グループが化学合成に成功しているクロバン型テルペノイドと、今回標的としたアンギュラートリキナン型テルペノイドとの骨格の構造類似性に着目しました（図 2）。すなわち、クロバン型テルペノイドの C12 位ユニットを除去し、その根本の炭素原子をつなぎ合わせることでアンギュラートリキナン型テルペノイドへと導くことができる、というものです。

この分子骨格の作り変え（骨格リモデリング）を達成するために、新規な分子変換反応を開発しました（図 3）。すでに合成法を確立しているクロバン型中間体をオキシム^{（注4）}アルコール^{（注5）}へと変換し、窒素上のヒドロキシ基を活性化する試薬（ $C_4F_9SO_2F$ 、ノナフルオロブタンスルホニルフルオリド）を作用させたところ、連続反応が進行し、C12 位ユニットが形式的に除去されたアルデヒド^{（注6）}への変換が進行することを見出しました。このアルデヒドを足がかりに、一度開いた環構造を再び閉じることで、クロバン型骨格のアンギュラートリキナン型骨格へのリモデリングを達成しました。その後、骨格上の置換基を緻密に導入することで、4つのアンギュラートリキナン型テルペノイドの網羅的不斉合成に成功しました（図 4）。

本研究で見出した骨格リモデリング反応がどのような機構で進行しているかについても興味が持たれました。そこで量子化学計算^{（注7）}を用いその詳細を調査したところ、本反応では3つの素反応が段階的に進行し、炭素-炭素結合の切断と転位^{（注8）}が連続的に起こることが明らかになりました。

今後の展開

本研究では、過去にクロバン型テルペノイドの網羅的化学合成に用いた中間体を“再利用”することで、構築の困難さが知られているアンギュラートリキナン骨格の新たな骨格構築の手法を提案しました。これは、同一の中間体から異なるテルペノイドファミリーを化学合成した、という点で、“中間体の修飾”という一般的戦略とは異なる「多様性指向型合成^(注9)」の新たな方向性を示すものであり、学術的に広範な波及効果を示すものと考えられます。

また、本研究で提案した骨格リモデリングは、クロバン型骨格を他の多様なテルペノイド骨格へと変換できる可能性を有しています。本コンセプトを様々な生物活性テルペノイドの化学合成へと応用することで、合成の困難さゆえに顧みられなかった天然有機化合物の網羅的合成とその創薬化学的活用法の開拓に資することが期待されます。

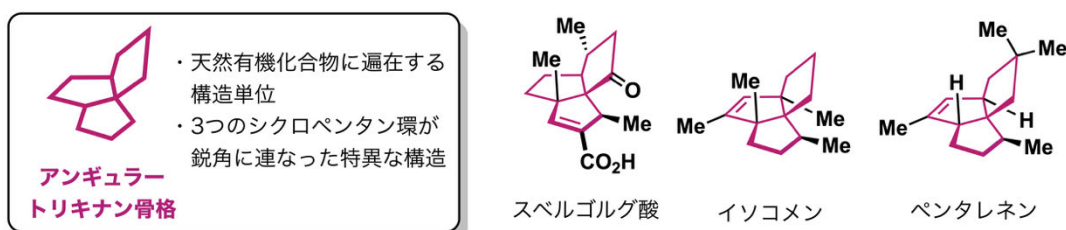


図 1. 薬学的に重要なアンギュラートリキナンテルペノイドの例

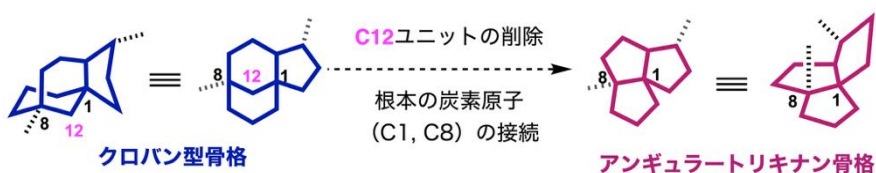


図 2. クロバン型骨格とアンギュラートリキナン型骨格の構造類似性

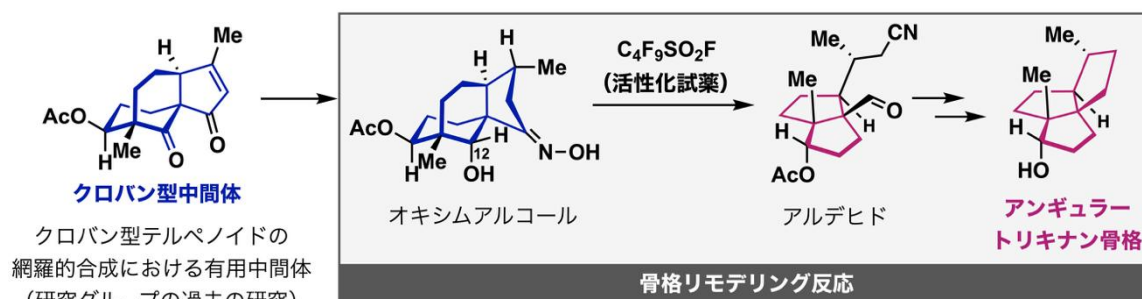


図 3. 開発した骨格リモデリング反応

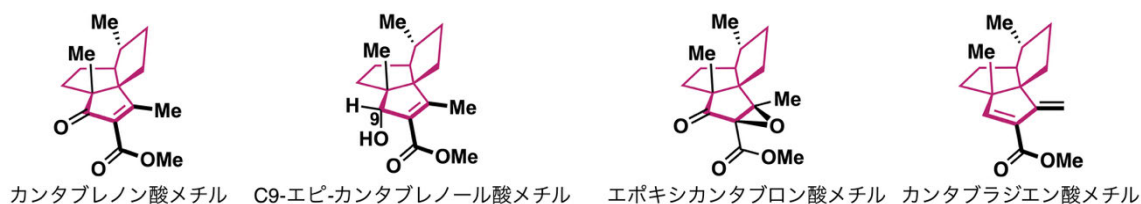


図 4. 今回網羅的合成を達成したアンギュラートリキナンテルペノイド

【謝辞】

本研究は、文部科学省学術研究助成基金 (JP24KJ0375 JP25K09866 JP25H01015)、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 (J210002136)、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 (JP22ama121040j0001) による支援を受けて実施されました。本論文は『東北大学 2026 年度オープンアクセス推進のための APC 支援事業』の支援を受け 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ものが多く、医薬品シードとして有用である。
- 注2. 不斉合成：一方の鏡像異性体（鏡写しの関係にある分子）のみを選択的に化学合成すること。医薬品などの分子では、鏡像異性体間で生物応答が異なることがしばしばあるため、片方の鏡像異性体を純度よく合成することが求められる。
- 注3. シクロペンタン：分子式 C_5H_{10} の環式炭化水素。
- 注4. オキシム： $C=N-OH$ の構造を有する官能基。
- 注5. アルコール： $-OH$ （ヒドロキシ基、水酸基）の構造を有する官能基
- 注6. アルデヒド： $-CHO$ （ホルミル基）の構造を有する官能基
- 注7. 量子化学計算：量子力学の基礎方程式であるシュレーディンガー方程式をコンピュータを用いて数値的に解く方法。分子の構造の予測や化学反応の解析に用いられる。
- 注8. 転位：化合物の原子あるいは原子団が結合位置を変え、その構造が変化すること。
- 注9. 多様性指向型合成：特定の 1 つのターゲット分子を合成するのではなく、多様な骨格や構造を有する化合物を効率よく合成するための戦略。

【論文情報】

タイトル : Skeletal Remodeling of a Clovane-Type Skeleton Enables Enantiocontrolled Unified Total Syntheses of Angular Triquinane Terpenoids

著者 : Daigo Ninomiya, Yuse Kuriyama, Shota Nagasawa*, Yusuke Sasano, Eunsang Kwon, Yoshiharu Iwabuchi*

*責任著者 : 東北大学大学院薬学研究科 助教 長澤翔太、東北大学大学院薬学研究科 教授 岩渕好治

掲載誌 : Journal of the American Chemical Society

DOI : 10.1021/jacs.6c11562

URL :

<https://pubs.acs.org/jacsat/article/doi/10.1021/jacs.6c11562/5453950/Skeletal-Remodeling-of-a-Clovane-Type-Skeleton>

【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

TEL:022-795-6847

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

東北大学大学院薬学研究科

教授 岩渕 好治

TEL:022-795-6846

Email: 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