

受賞者

高山 廣光

千葉大学大学院薬学研究院生体機能性分子研究室

## 研究テーマ

アフリカ大陸に蔓延する感染症「ねむり病」の治療薬開発のためのシーズ探索とリード創製

### 1. 緒言

ねむり病（アフリカトリパノソーマ）はマラリア同様、アフリカ大陸住民にとって極めて危険な病気であり、近年、戦争や人口移動の増加、保険制度の崩壊により感染者が急増している。この病はツエツエバエにより媒介される住血原虫により引き起こされる感染症で、現在アフリカ大陸の6000万人が感染の危機にさらされており、適切な治療を受けなければ、患者は2週間から長くて2年の間に100%死亡する極めて危険な病気である。治療薬として、ヒ素を含有する薬剤（メラルソプロール）とエフロルニチン（現在製造中止になっている）が知られているが、経口投与できないこと、高い毒性や重篤な副作用を有すること、さらに本原虫がマラリア原虫同様薬剤耐性株を発現することから、有効で安全な新規抗トリパノソーマ剤の開発が強く望まれている。事実、WHOやDNDi (Drugs for Neglected Diseases initiative) といった世界的組織が抗トリパノソーマ剤開発に強い関心を寄せている。このような背景のもと、私たちは、北里研究所熱帯病研究センターとの共同研究体制をとりながら、天然分子を素材とした抗トリパノソーマ剤の探索を実施し、有効な薬剤開発のためのシーズ発見とリード創製を目指し、本研究をスタートした。

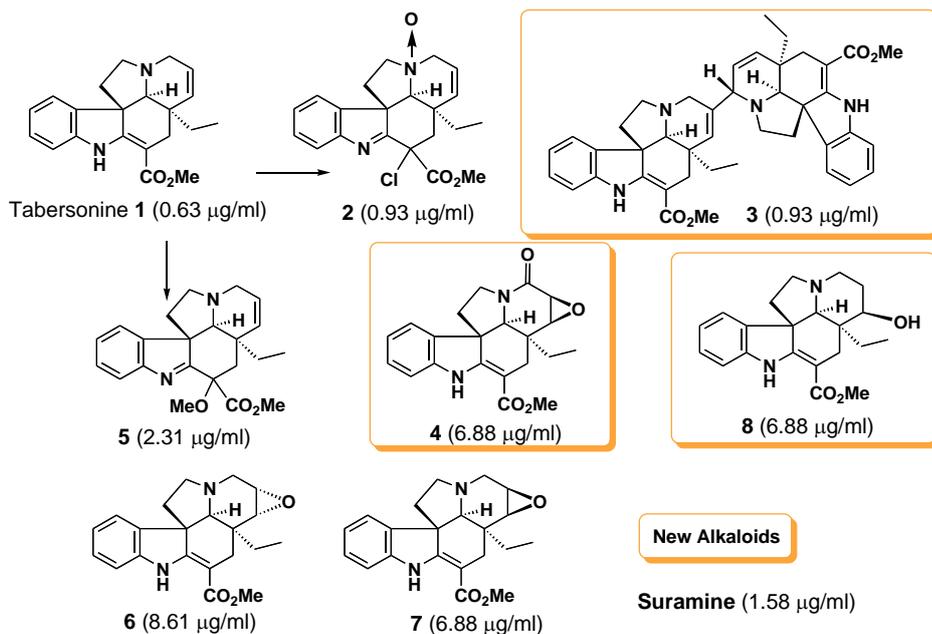
### 2. 方法

当研究室ではかねてより、天然薬用資源からの生体機能性分子の探索とそれを素材とした有機化学的、医薬化学的研究を行っておりこれまでの蓄積と文献調査に基づいて、今回は、アスピドスペルマ型インドールアルカロイド類、特異な骨格を持つヒカゲノカズラアルカロイド、さらに多様な構造を持つことで知られるヒガンバナアルカロイド類に焦点を絞り成分探索と一次スクリーニングを実施した。活性評価により良好な結果を与えた化合物類については、構造活性相関研究のための誘導体合成、さらにin vivo評価のための大量供給を目的に全合成研究を展開した。以下にその成果を記す。

### 3. 研究成果

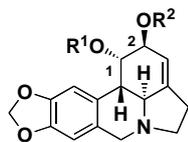
アスピドスペルマ型構造をもつインドールアルカロイドに比較的強い抗トリパノソーマ活性が報告されていたので、まずキョウチクトウ科植物の *Voacanga africana* の種子を入手し、その詳細な成分探索を実施した。その結果、新規アルカロイドを含む多くのアルカロイドを得、さらにより高活性な化合物の取得を目的にタベルソニンの誘導体も合成した。これらの化合物について、in vitroでの抗トリパノソーマ活性を評価した結果、タベルソニンの誘導体や新規二重分子インドールアルカロイド等に、既存の薬剤であるスラミンを超える活性が見出された。

Indole Alkaloids from *Voacanga africana* and their Derivatives (anti-trypanosomal activity *in vitro* IC<sub>50</sub>: µg/ml)



次に、ヒガンバナアルカロイド類の探索と活性評価を行った。ショウキズイセン(*Lycoris traubii*)について詳細な成分探索を行い、種々の骨格をもつアルカロイド類とともに、新規エステル誘導体を得た。この側鎖の絶対配置を含めた構造を、部分合成により決定し、さらに、構造活性相関研究を行うために、リコリンの各種エステル誘導体を合成した。その結果、*in vitro*の評価において、新規天然物とともに、2アセチルリコリンに強力な抗トリパノソーマ活性を見出すことができた。このように、リコリンのアシル誘導体がリード分子としてプロミッシングな結果を与えたので、これらの効率的合成法の開発研究も開始した。以上のように、今回の研究により、薬用植物資源から抗トリパノソーマ活性をもつ数種のアルカロイド類を発見することができた。今後は、*in vivo*での有効性、より詳細な構造活性相関研究と全合成による大量供給法の確立などを継続してゆきたい。

*In vitro* antitrypanosomal activity against *Trypanosoma brucei brucei*  
GUTat 3.1 and cytotoxicity in MRC-5 cells



Compounds	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	IC <sub>50</sub> (μg/ml)			
			Antitrypanosomal activity	Cytotoxicity	Selectivity index (SI) <sup>b</sup>	
Diacetyllycorine	acetyl	acetyl	>12.5	18.11	<1.4	
1-Acetyllycorine	acetyl	H	5.22	1.29	0.2	
<b>2-Acetyllycorine</b>	<b>H</b>	<b>acetyl</b>	<b>0.15</b>	<b>6.11</b>	<b>40.7</b>	
	propanoyl	H	1.34	4.99	3.7	
	butanoyl	H	1.38	3.60	2.6	
<b>New Natural Product</b>	<b>(3'S)-hydroxy butanoyl</b>	<b>H</b>	<b>1.90</b>	<b>8.11</b>	<b>4.3</b>	
Diastereomer	(3'R)-hydroxy butanoyl	H	2.45	6.35	2.6	
-----						
			Pentamidine <sup>a</sup>	0.00158	5.71	3,614
			Suramin <sup>a</sup>	1.58	>100	>63
			Eflornithine <sup>a</sup>	2.27	>100	>44

<sup>a</sup>existing anti-trypanosomal drugs    <sup>b</sup>SI : Cytotoxicity / Anti-trypanosomal activity

#### 4. 謝辞

抗トリパノソーマ活性評価をはじめ有益なご助言をいただいた北里研究所熱帯病センターの乙黒一彦教授に深謝申し上げます。また、本研究を支援していただいた病態代謝研究会に深謝いたします。

#### 5. 発表論文

1. New Lycorine-type Alkaloid from *Lycoris traubii* and Evaluation of Antitrypanosomal and Antimalarial Activities of Lycorine Derivatives; Yosuke Toriizuka, Eri Kinoshita, Noriyuki Kogure, Mariko Kitajima, Aki Ishiyama, Kazuhiko Otoguro, Haruki Yamada, Satoshi Ōmura, and Hiromitsu Takayama<sup>\*</sup>, *Bioorg. Med. Chem.*, 16 (24), 10182-10189 (2008).