

ミトラガイナ属アルカロイドを先導物質とした
新規オピオイド作用薬の開発研究

(10557229)

平成10年度～平成12年度科学研究費補助金（基盤研究(B)(2)）

研 究 成 果 報 告 書

平成13年3月

研究代表者 高山 廣 光
(千葉大学薬学部助教授)

は し が き

アカネ科に属する *Mitragyna speciosa* Korth. は、マレー半島、ボルネオ島を中心とした東南アジアやアフリカなどの熱帯地方に固有の樹木で、この葉は、タイ国では "Kratom", マレーシアでは "Biak Biak" と呼ばれ、これを噛んだり煎じて飲むことによりアヘン様の中枢抑制作用やコカイン様の興奮作用などが発現されることから、灼熱下における労働力の向上と疲労回復あるいはアヘンの代用薬として伝承的に用いられてきた。しかしながら、その幻覚性や習慣性、中毒作用のため、現在では法律により使用が禁止されている。この特異な生理活性は古くより多くの科学者を魅了し、含有化学成分に関しては 1960年代からのイギリスを中心としたグループの研究により、コリナンテ型インドールアルカロイドの Mitragynine をはじめとした数種の類縁モノテルペノイドインドールアルカロイドの存在が報告された。しかしながら、本伝承民間薬の活性本体の化合物レベルでの解明や、先端的技法を用いた含有成分の精密解析、さらには有効成分を素材とした創薬化学的研究など、基礎的薬学研究の素材として重要な意義を持つにもかかわらず、多くの未解明、未開拓分野が残されていた。我々は、タイ国およびマレーシアの研究者に加えて、薬理学を専門とするグループとの共同研究体制を取りながら、この秘薬に再度化学のメスを入れることにより、以下に記述するいくつかの化学的新知見を得ることができた。さらに、この知見を基盤に、新しいタイプの鎮痛薬開発のための医薬化学的研究を展開した。主塩基 Mitragynine を先導物質として、特に、生体内において、レセプターサブタイプに選択的で強力なオピオイドレセプター刺激作用を発現する新規有用化合物の創製を目指し Mitragynine の各種誘導体を多数合成し、薬理活性評価に付した。その結果、オピオイド性鎮痛薬開発における新しいリード化合物となりうる誘導体を発見するに至った。これらの研究成果について本報告書で詳報する。

研 究 組 織

研究代表者： 高山廣光 (千葉大学・薬学部・助教授)

研究分担者： 相見則郎 (千葉大学・薬学部・教授)

研究分担者： 渡辺和夫 (千葉大学・薬学部・(現)名誉教授)

研究分担者： 堀江俊治 (千葉大学・薬学部・助教授)

研 究 経 費

平成10年度 2,900 千円

平成11年度 2,600 千円

平成12年度 2,200 千円

計 7,700 千円

研 究 発 表

(1) 学会誌等

- 1) Identification of Opioid Receptor Subtypes in Antinociceptive Actions of Supraspinally-Administered Mitragynine in Mice.
S. Thongpradichote, K. Matsumoto, M. Tohda, H. Takayama, N. Aimi, S. Sakai, and H. Watanabe
Life Sciences, **62**, 1371-1378 (1998)
- 2) New Indole Alkaloids from the Leaves of Malaysian *Mitragyna speciosa*.
H. Takayama, M. Kurihara, M. Kitajima, I. M. Said, and N. Aimi
Tetrahedron, **54**, 8433-8440 (1998)
- 3) Antagonistic effect of hirsutine, an alkaloid of *Uncaria rhynchophylla* with hypotensive effect, on opioid receptors in the in vitro assay.
S. Horie, T. Moriyama, S. Tsuchiya, S. Yano, H. Takayama, N. Aimi, S. Sakai, J. Shan, P. K. T. Pang, K. Watanabe
J. Trad. Med., **15**, 360-361 (1998)
- 4) Isolation and Asymmetric Total Synthesis of a New *Mitragyna* Indole Alkaloid, Mitralactonine.
H. Takayama, M. Kurihara, M. Kitajima, I. M. Said, and N. Aimi
J. Org. Chem., **64** (6), 1772-1773 (1999)
- 5) Stereochemical Studies on the *Uncaria* Alkaloid, 3-Oxo-7-hydroxy-3,7-secorhynchophylline: The Absolute Configuration of 3-Hydroxyoxindole Derivatives.
H. Takayama, T. Shimizu, H. Sada, Y. Harada, M. Kitajima, and N. Aimi
Tetrahedron, **55**, 6841-6846 (1999)
- 6) Opioid Receptor Agonistic Characteristics of Mitragynine Pseudoindoxyl in Comparison with Mitragynine Derived from Thai Medicinal Plant *Mitragyna speciosa*.
L. T. Yamamoto, S. Horie, H. Takayama, N. Aimi, S. Sakai, S. Yano, J. Shan, P. K. T. Pang, D. Ponglux, K. Watanabe
General Pharmacology, **33**, 73-81 (1999)
- 7) Effects of Hirsutine and Dihydrocorynantheine on the Action Potentials of Sino-Atrial Node, Atrium and Ventricle.
H. Masumiya, T. Saitoh, Y. Tanaka, S. Horie, N. Aimi, H. Takayama, H. Tanaka, and K. Shigenobu
Life Science, **65** (22), 2333-2341 (1999)
- 8) Structure Elucidation and Chiral-Total Synthesis of a New Indole Alkaloid, (-)-9-Methoxymitralactonine, Isolated from *Mitragyna speciosa* in Malaysia.
H. Takayama, M. Kurihara, M. Kitajima, I. M. Said, and N. Aimi
Tetrahedron, **56** (20), 3145-3151 (2000)
- 9) Chemical Studies on the Analgesic Indole Alkaloids from the Traditional Medicine

(*Mitragyna speciosa*) Used for Opium Substitute

H. Takayama, N. Aimi, S. Sakai

Yakugaku Zasshi, **120** (10), 959-967 (2000)

10) Structure Revision of Mitragynaline, an Indole Alkaloid in *Mitragyna speciosa*.

H. Takayama, H. Ishikawa, M. Kurihara, M. Kitajima, S. Sakai, N. Aimi, H. Seki, K. Yamaguchi, I. M. Said, P. J. Houghton

Tetrahedron Lett., **42** (9), 1741-1743 (2001)

(2) 学会発表

1. H. Takayama and N. Aimi: Chemical Studies on Indole Alkaloids in *Mitragyna speciosa*. *The Japanese Journal of Pharmacology*, vol. 76, Supplement I, 31P (1998), *The 71st Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society, Proceedings*, Kyoto, (1998)
2. T. Moriyama, L. T. Yamamoto, S. Horie, S. Yano, H. Takayama, N. Aimi, S. Sakai, D. Ponglux, P. Tongroach, J. Shan, P. K. T. Pang and K. Watanabe: Antagonistic Effect of Corynantheidine, an Alkaloid from Thai Medicinal Plant *Mitragyna speciosa*, on Opioid Receptors in Guinea-pig Ileum. *The Japanese Journal of Pharmacology*, vol. 76, Supplement I, 58P (1998), *The 71st Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society, Proceedings*, Kyoto, (1998)
3. L. T. Yamamoto, S. Horie, I. Kimura, S. Yano, H. Takayama, N. Aimi, S. Sakai, D. Ponglux, J. Shan, P. K. T. Pang and K. Watanabe: Antinociception and Physical Dependence in Mice Induced by Mitragynine, an Indole Alkaloid Isolated from Thai Medicinal Plant *Mitragyna speciosa*. *The Japanese Journal of Pharmacology*, vol. 76, Supplement I, 156P (1998), *The 71st Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society, Proceedings*, Kyoto, (1998)
4. 高山廣光, 栗原美香, 北島満里子, 相見則郎, Ikram Said: マレーシア産 *Mitragyna speciosa* 含有新規アルカロイドの構造と合成. 日本薬学会第118 年会講演要旨集2, 141 (1998)
5. 高山廣光: 東南アジア産薬用植物 *Mitragyna speciosa* に含有される新規鎮痛性インドールアルカロイドの化学的・薬理的展開. 第19 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム講演要旨集, 63-67 (1998)
6. 高山廣光: 熱帯産薬用資源植物を起源とする新しい生体機能性天然分子の有機化学的展開. 第2 回千葉大学薬学部附属薬用資源教育研究センター・徳島大学薬学部附属医薬資源教育研究センター公開ジョイントセミナー「次世代に向けての薬用資源研究」(1998)
7. 高山廣光, 栗原美香, 増田純一, 北島満里子, 堀江俊治, 渡辺和夫, 相見則郎, I. M. Said: マレーシア産 *Mitragyna speciosa* に含有される鎮痛性インドールアルカロイドの化学的・薬理学的研究. 第40 回天然有機化合物討論会講演要旨集, 73-78 (1998)
8. H. Takayama: Chemistry of Indole Alkaloids from the Medicinal Plants in the Tropics.

Seminar Tahunan Ke 14 Penyelidikan Sebastian Semulajadi, Interdisciplinary Approaches in Natural Product Sciences, Program and Abstract, 12, Selangor, Malaysia, (1998)

9. 高山廣光, 増田純一, 吉永篤二, 相見則郎: プロキラルな環状イミド化合物のエナンチオ化を利用したインドールアルカロイド、Speciogynine の不斉全合成研究. *日本薬学会第119 年会講演要旨集 2*, 84 (1999)
10. 高山廣光, 栗原美香, 北島満里子, 相見則郎, I. Said: マレーシア産 *Mitragyna speciosa* 含有新規アルカロイド、9-Methoxymitralactonine の不斉全合成. *日本薬学会第119 年会講演要旨集 2*, 84 (1999)
11. 高山廣光, 栗原美香, 北島満里子, 堀江俊治, 渡辺和夫, 相見則郎, I. M. Said: 熱帯産薬用植物 *Mitragyna speciosa* 含有新規インドールアルカロイドの化学とオピオイド性鎮痛作用. *第12 回天然薬物の開発と応用シンポジウム講演要旨集*, 79-82 (1999)
12. 松本健次郎, 堀江俊治, 土屋静子, 高山廣光, 相見則郎, 坂井進一郎, D. Ponglux, 渡辺和夫: タイ薬用植物成分 Mitragynine を基礎としてデザインした 9-Hydroxycorynantheidine の opioid 受容体における partial agonist 特性. *第16 回和漢医薬学会大会要旨集*, 106 (1999)
13. 斎藤智亮, 増宮晴子, 田中芳夫, 田中光, 堀江俊治, 高山廣光, 相見則郎, 重信弘毅: 釣藤鈎アルカロイド Hirsutine および Dihydrocorynantheine の心筋活動電位に対する作用, *第16 回和漢医薬学会大会要旨集*, 161 (1999)
14. 北島満里子, 高山廣光, 相見則郎, D. Ponglux, I. M. Said: アカネ科植物由来伝承薬の含有インドールアルカロイドに関する化学的研究; *Uncaria* 属と *Mitragyna* 属を中心に. *第16 回和漢医薬学会大会要旨集*, 162 (1999)
15. 高山廣光: 熱帯産生物資源からの創薬シード分子の検索と合成化学的研究. *日本薬学会第120 年会講演要旨集 1*, 47 (2000)
16. 高山廣光, 石川勇人, 栗原美香, 加藤夏, 北島満里子, 相見則郎, Dhavadee Ponglux, 土屋静子, 堀江俊治, 渡辺和夫: *Mitragyna speciosa* 含有鎮痛性インドールアルカロイドの化学修飾: 誘導体の合成と構造活性相関. *日本薬学会第120 年会講演要旨集 2*, 139 (2000)
17. 高山廣光, 石川勇人, 栗原美香, 北島満里子, 相見則郎, 堀江俊治, 土屋静子, 渡辺和夫, Dhavadee Ponglux: タイ、マレーシア民族薬物 *Mitragyna speciosa* 含有鎮痛性インドールアルカロイドの化学修飾: 誘導体合成と構造活性相関. *第20 回メディシナルケミストリーシンポジウム/第9 回日本薬学会医薬化学部年会講演要旨集*, (2000)
18. 高山廣光, 石川勇人, 北島満里子, 相見則郎: コリナンテ型インドールアルカロイド Mitragynine を基質とした新規二量化反応. *日本薬学会第121 年会講演要旨集 2*, 117 (2001)
19. 高山廣光, 石川勇人, 林出 (旧姓栗原) 美香, 北島満里子, 相見則郎, 関宏子, 山口健太郎, I. M. Said, P. J. Houghton: マレーシア産 *Mitragyna speciosa*

含有アルカロイド Mitragynaline の構造訂正。日本薬学会第121 年会講演要旨集
2, 117 (2001)

(3) 出版物

Pharmacological Properties of Some Structurally Related Indole Alkaloids Contained in the Asian Herbal Medicines, Hirsutine and Mitragynine, with Special Reference to their Ca²⁺ Antagonistic and Opioid-Like Effects.

K. Watanabe, S. Yano, S. Horie, L. T. Yamamoto, H. Takayama, N. Aimi, S. Sakai, D. Ponglux, P. Tongroach, J. Shan, P. K. T. Pang

“*Pharmacological Research on Traditional Herbal Medicines*” ed. by H. Watanabe and T. Shibuya, Harwood Academic Press, Tokyo, Chapter 11, 163-177 (1999)

研究成果

1. マレーシア産 *Mitragyna speciosa* 葉部含有アルカロイドの検索と化学的研究

はしがきで述べたように、熱帯産アカネ科植物 *Mitragyna speciosa* Korth. はその葉部を咀嚼することによりアヘンの代用として伝承的に用いられてきた。われわれは本植物が示す薬理作用の化合物レベルでの解明と、この知見を基盤とした新規医薬品開発のための先導化合物の創製を目的として研究を進めてきた。既に、タイ国産の同植物葉部の成分検索の結果、9位にメトキシ基を持つコリナンテ型インドールアルカロイド類 (1~5) を単離し¹⁾、さらに主塩基である Mitragynine (1) に強い鎮痛活性を見いだしている²⁾。

一方、Houghton らは、マレーシア産同植物から、下図に示した特異な構造のアルカロイド類 (6-9) を単離し、構造を提出している³⁾。これらアルカロイドのような、モノテルペノイドインドールアルカロイドの14位に炭素置換基を有する構造は過去に例がなく、生合成的にも、また合成化学的・薬理的にも興味を持たれる化合物群である。タイに自生する *M. speciosa* と同一の植物として分類されているにもかかわらずタイ産同植物では確認されなかった特異な構造のアルカロイドを産出するマレーシア産同植物にわれわれも興味を持ち、その成熟した葉 (mature leaves) と若葉 (young leaves) につき成分検索を詳細に行った。

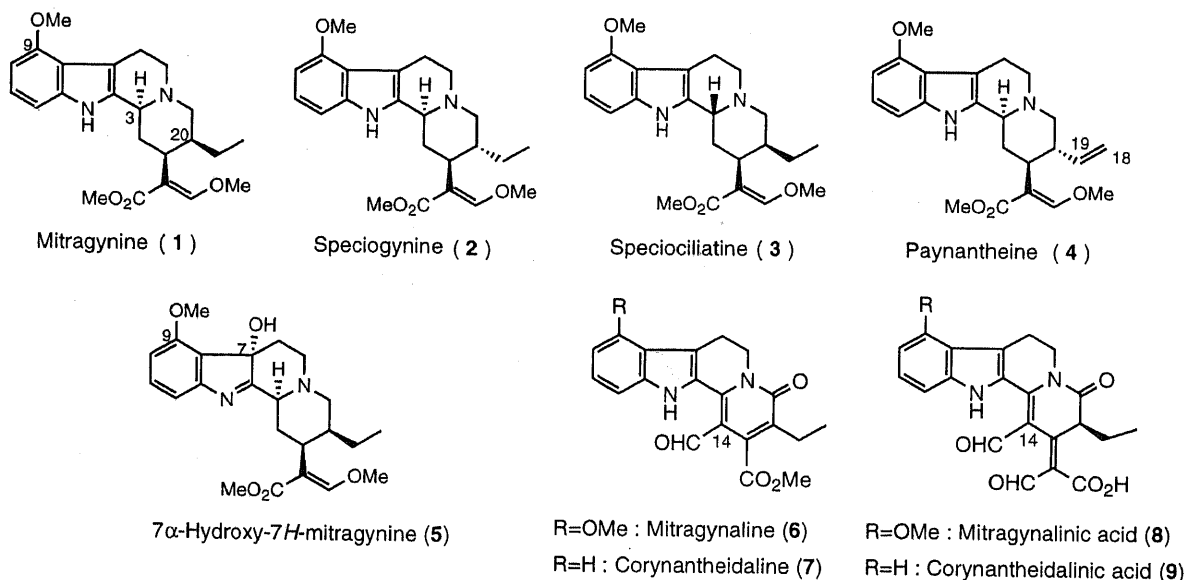


Figure 1

1-1. Mature Leaves の塩基成分

タイ産植物と共通の成分 [mitragynine (1, 12.1%), speciogynine (2, 2.3%), speciociliatine (3, 8.8%), paynantheine (4, 1.8%), 7 α -hydroxy-7H-mitragynine (5, 0.1%)] を含有するものの、主塩基 mitragynine (1) の含有率は低いことが明らかとなった。この他に、mitragynaline (6) と共に、新塩基3種 (10 - 12) を単離した⁴⁾。

新規化合物 (**10**) は 9-methoxyindole 骨格を有し、UV スペクトルが長波長 (469, 363, 202nm) に吸収極大を示すことから分子内に長い共役系の存在が示唆された。¹³C-NMR スペクトルと HMBC スペクトルより、インドール環に C3-C14、C15-C16 間の 2 つの二重結合と 17、22 位の 2 つのカルボニル (アルデヒドとエステル基) が共役した特異な骨格を持つことがわかった。さらに高分解能 FABMS スペクトルより得られた分子式などから、14 位と 22 位との間にラクトン環を形成していることが明らかとなり、mitralactonal と命名した新塩基の構造を **10** 式のように提出した。

9-Methoxy-5,6-dihydro- β -carboline 骨格を持つ新規化合物 (**11**) は、高分解能 FABMS スペクトルで得られた分子式と各種 NMR スペクトルから、14 位にスルホン酸残基を有していること、更にこのスルホニウムアニオンと N4 のイニミウムイオンとの間で、zwitter ion を形成した分子として存在していることが明らかとなった。Mitrasulgynine と命名した新規インドールアルカロイド **11** は、分子内にスルホン酸残基を有する初めてのモノテルペノイドインドールアルカロイドである。

新規化合物 (**12**) は、スペクトル解析により 3,4,5,6-tetradehydropyridine あるいはその立体異性体であると考えられた。そこで、15 位と 20 位の絶対配置を含めた構造を決定するため、mitragynine (**1**) を出発原料として C 環の 2 段階による酸化芳香化を行なって、3,4,5,6-tetradehydropyridine (**12**) へと変換した。この半合成によって得られた化合物を天然品と同定することにより、新規化合物の構造を **12** 式のように決定することができた。

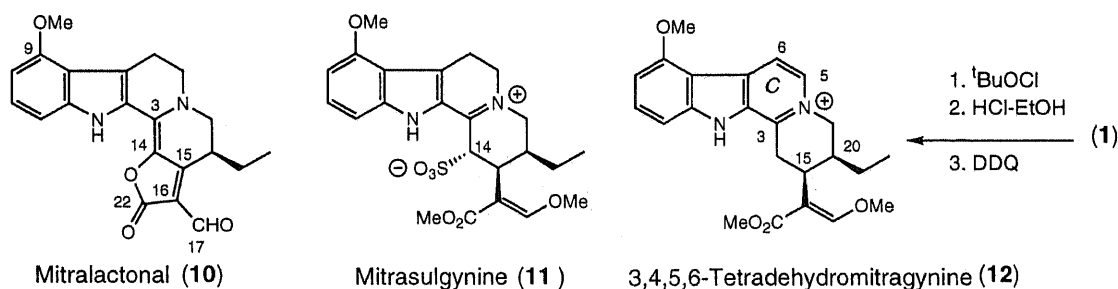
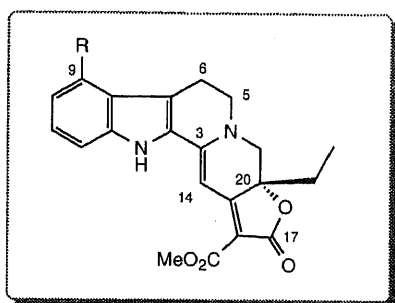


Figure 2

1-2. Young Leaves の塩基成分

若葉を AcOEt にて抽出して得たエキスを各種クロマトグラフィーを繰り返すことにより精製し、8 種の既知コリナンテ型インドールアルカロイド [mitragynine (**1**, 2.1%), speciogynine (**2**, 0.5%), speciociliatine (**3**, 11.7%), paynantheine (**4**, 1.8%), 7 α -hydroxy-7H-mitragynine (**5**, 0.08%), mitragynaline (**6**, 0.17%), corynantheidaline (**7**, 0.14%), corynantheidine (0.1%), isocorynoxine (0.28%)] と共に 9-methoxymitralactonine (**13**)⁵⁾ mitralactonine (**14**)⁶⁾ と命名した新アルカロイドを得た。今回検索した植物の young leaves では mitragynine の 3 位立体異性体である speciociliatine (**3**) が主塩基として存在していることが明らかとなった。



R=OMe : 9-Methoxymitralactonine (13)
 R=H : Mitralactonine (14)

Figure 3

新塩基 9-methoxymitralactonine (**13**) ($[\alpha]_D -123^\circ$, c 0.19, CHCl_3) は ^1H -及び ^{13}C -NMR、HH-COSY スペクトルより、コリナンテ型モノテルペノイドインドールアルカロイドに共通する基本骨格（インドール骨格、5位と6位に位置するエタン架橋構造、20位のエチル基、カルボン酸メチル基）と9位のメトキシ基が存在していることが示唆された。また、UV スペクトルにおいて長波長側 (462, 340, 220nm) に吸収極大を示していること、及び、 ^{13}C -NMR スペクトルと HMBC スペクトルより、インドール環上の芳香族炭素の他に、2個のカルボニル炭素を含む6個の高度に共役した sp^2 炭素が存在していることが分かった。また、14位に帰属される特徴的なプロトンのシグナルが δ 6.39 (1H, singlet) に観測された。さらに、高分解能 FABMS スペクトルより得られた分子式と、20位炭素が低磁場側 (δ 77.36) にシフトして観測されていることから、17位と20位との間でラクトン環を有していると考えられた。以上の各種スペクトルデータを総合した結果、新塩基の構造を、**13** 式と推定した。**13** は ^{13}C -NMR において、14位が sp^2 炭素にもかかわらず、87ppm と異常に高磁場に観測されること、更に20位に不斉中心を有していることから、その絶対配置を含めた構造を決定するため、5-methoxy-3,4-dihydro- β -carboline (**15**), dimethyl malonate, 及び光学活性な合成シントンである epoxy-ketone 体 (**16**) を用いた不斉全合成を計画した。

まず、不飽和ケトン (**18**) を出発原料としてオキサザボロリジンを用いた不斉還元を行い、97% ee でアリルアルコール体 (**19**) を得た。次に、Sharpless の Kinetic Resolution の条件下不斉エポキシ化を行い、>99% ee でエポキシアルコール (**20**) へと変換した。**20** の4級炭素の絶対配置は Sharpless のエナンチオ面選択性の原理⁷⁾に基づき *S*配置と推定した。続いて Swern 酸化にて目的のキラルシントン (**16**) を得た。次に、市販の 4-hydroxyindole から6段階で調製した 5-methoxy-3,4-dihydro- β -carboline (**15**) と **16** を MeOH 中加熱すると、4環性ケトン体 (**17**) が得られた。ケトン体 (**17**) と dimethyl malonate を Knoevenagel 縮合に付すと、自発的にラクトン環を形成した5環性化合物 (**23**) が得られた。最後に、3-14位間に酸化的に二重結合を導入し標的化合物を得た。本品の各種スペクトルデータが天然物のそれらと完全に一致したことから、新規天然物の構造を **13** 式と決定できた。しかしながら、合成品の比旋光度を測定したところ -838 度を示し、天然品の -123 度と比較すると、大きな差を示した。そこで、ラセミ体の 9-methoxymitralactonine (**13**) の全合成も行った上で、天然品、ラセミ体及び不斉合成品のそれぞれについて、光学異性体分離カラムを用いて HPLC 分析を行った。その結果、天然から得られた (-)-9-methoxymitralactonine は、(-)-体と (+)-体の比が 62 : 38 と、(-)-体が (+)-体を上回る鏡像体の混合物であるという興味深い知見が得られた。⁵⁾

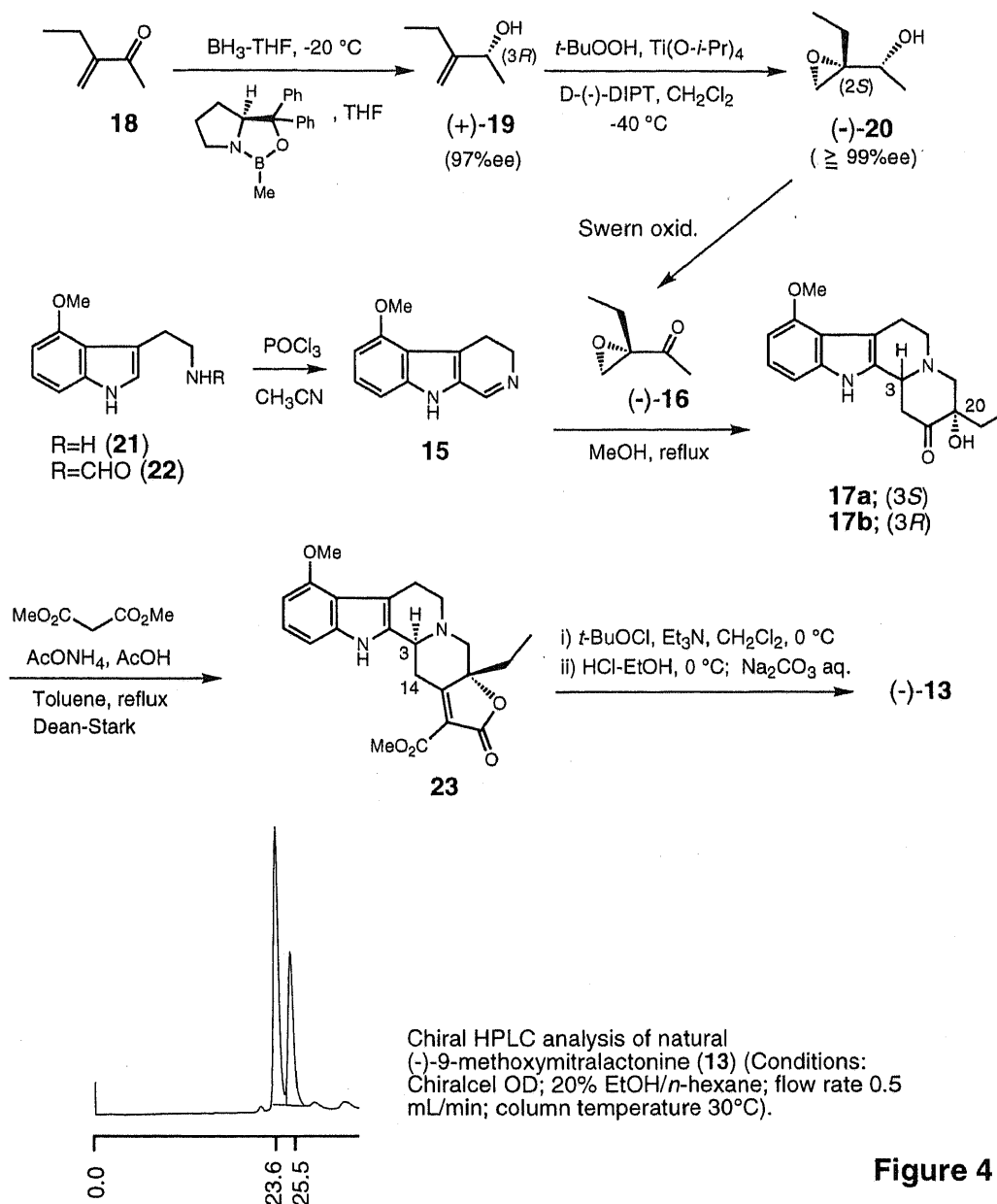


Figure 4

Mitralactonine (**14**) に関しても、**13** と同様にして、スペクトル解析及び不斉合成により構造を決定した。本品も天然品は -16.5 度 ($c 0.17, \text{CHCl}_3$) の比旋光度を与えるのに対し、光学的に純粋な合成品は -892 度 ($c 0.63, \text{CHCl}_3$) を示した。そこで、天然品、ラセミ体及び不斉合成品について、光学異性体分離カラムを用いて HPLC 分析を行った。その結果、天然から得られた Mitralactonine は、 $(-)$ -体と $(+)$ -体の比が $54 : 46$ で、若干 $(-)$ -体が $(+)$ -体を上回る、鏡像体の混合物であることが明らかとなった。⁶⁾

同一種とされてきたタイ産とマレーシア産植物の含有成分を比較してみると、マレーシア産 *M. speciosa* からは、生合成的に、より酸化段階の進行したと考えられる構造を持ついくつかの微量塩基の存在が明らかになった。両植物は、ケモタキソノミーの観点から見て、変種の関係にあると考えられる。

1-3. Mitragynaline の構造検討

マレーシア産 *Mitragyna speciosa* からイギリスの研究グループによって、初めて単離された mitragynaline と corynantheidaline は、スペクトル的な構造解析がなされ、それぞれ 6、7 式に示されるような構造が提出された。³⁾ これら化合物の構造は 14 位にアルデヒド残基を有しており、通常の一モノテルペノイドインドールアルカロイドの生合成経路を考慮すると、特異な構造の化合物であると言える。そこで、これらの構造を合成化学的に証明することとした。その研究過程において⁷⁾、提出された mitragynaline の構造に疑問を抱き、マレーシア産 *M. speciosa* 葉部の再検索を行い、mitragynaline ($C_{22}H_{24}N_2O_4$, $[\alpha]_D^{24} -5.9$ (c 0.34, $CHCl_3$)) を単離した。本品は、 $CDCl_3$ 中、室温において 1H -NMR および ^{13}C -NMR が極端にブローディングしたチャートを示し、構造解析が困難であった。 ^{13}C -NMR は高分解能 Mass スペクトルにおいて 22 個の炭素原子の存在が示唆されているにもかかわらず、16 本のシグナルを与えるのみであった。また、溶媒を $DMSO-d_6$ に変えて、再度測定してみたが、 ^{13}C -NMR において比較的シャープなシグナルが sp^3 領域に 7 本、 sp^2 領域に 13 本観測されるのみであった。続いて、 $CDCl_3$ 中、 $-50^\circ C$ での低温測定を試みたところ、構造解析可能なシグナルを示す 1H 、 ^{13}C -NMR が得られた。これを用いて各種二次元 NMR を測定した結果、コリナンテ型モノテルペノイドインドールアルカロイドの基本的な構造である 9 位メトキシインドール骨格、C5-C6 位のエタン架橋構造、C20 位のエチル側鎖、C21 位の sp^3 炭素、並びにメトキシカルボニル側鎖の存在が示唆された。また、同じく低温測定による ^{13}C -NMR、HMBC スペクトルから、インドールの芳香環からエステルとアルデヒドのカルボニルを含む 6 つの共鳴した sp^2 炭素の存在が明らかとなった。このことは、UV スペクトルにおいて λ_{max} 485 nm の長波長側に強い吸収があることからわかる。さらに、低温測定を行うことで出現した非常に特徴的な水素のシグナルが δ 8.28 (1H, singlet) に観測された。このシグナルは HMQC スペクトルによって C14 について水素であることが示唆され、HMBC 相関が C2, C3, C15, C16, C20 位の炭素と観測されたことから明白となった。 δ 10.00 に観測されたアルデヒドの水素は HMBC 相関が C15, C16 位と観測されたことから C17 位のアルデヒド残基であることが推測された。以上の結果から、mitragynaline の構造を **24** に決定した。C16 位の幾何異性については H-14 とアルデヒドプロトンとの間に差 NOE が観測されたことから決定した⁸⁾。

一方、構造活性相関の検討のため、mitragynine (**1**) の 6 位に対しケトン基を導入することを目的として、2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) を用いて酸化反応を行ったところ、予期せぬ生成物として **24** が収率 13% で得られた。この半合成品 (mp . 220-221 $^\circ C$) は天然 mitragynaline と TLC, UV, 1H -NMR, ^{13}C -NMR, Mass スペクトルが完全に一致した。旋光度も天然の mitragynaline と同一の符号を示したことから C20 位の絶対立体配置は *S* 配置と決定した。 ($[\alpha]_D^{24} -2.4$ (c 0.45, $CHCl_3$)) インドール誘導体の DDQ 酸化は一般的に 3 位 (モノテルペノイドアルカロイドでは 6 位炭素に相当する) 炭素の酸化的カルボニル化が良く知られているが、今回の異常な酸化反応は C3-C14 位の酸化的二重結合形成反応、mitragynine (**1**) のビニルエーテル部位の脱メチル化、さらに C15-C16 位への酸化的二重結合導入を経て生成していると考えられる。

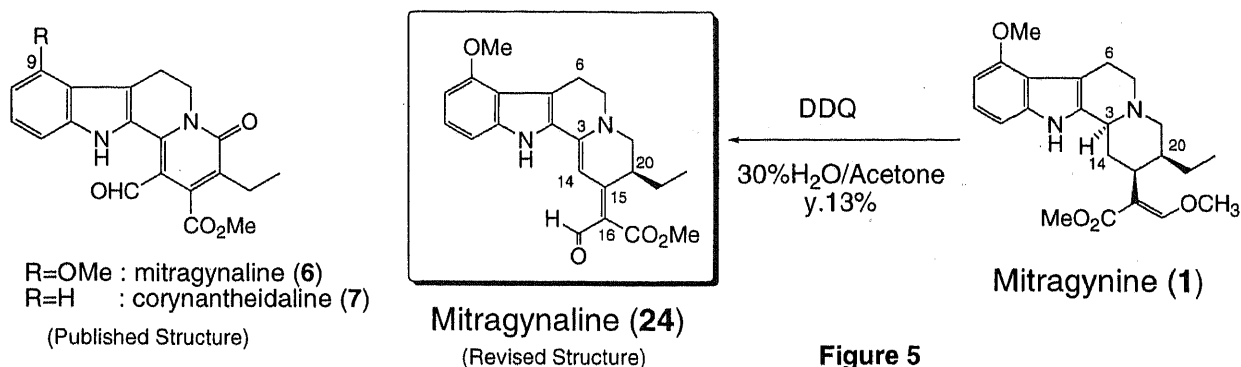


Figure 5

2. *Mitragyna* アルカロイドの誘導体における薬理活性評価

Morphine はすべての疼痛に効果を示すことから鎮痛薬として古くから使用されている。今日においても解熱鎮痛薬で抑えることの出来ない鈍い内臓痛に有効であり、臨床面で不可欠な鎮痛薬として繁用されている。しかしながら morphine の反復投与は容易に耐性や精神的・身体的依存性を形成し、このことが morphine を臨床で使用する際の問題点とされている。末期癌患者の QOL (quality of life) の保持のためにも、鎮痛作用を持ち、かつ精神的、身体依存性を有さない新たな鎮痛薬が必要とされている。

我々は、タイ及びマレーシア国内においてアヘン中毒の治療薬などとして用いられてきた *Mitragyna speciosa* が示す薬理作用の化合物レベルでの解明と、その知見を基にした新規医薬品開発のためのリード化合物の創製を目指して研究を進めてきた。今回 *Mitragyna* アルカロイドを基質として下記に示す様々な誘導体を合成し、構造活性相関の検討と作用発現に必要な化学構造を考察した。

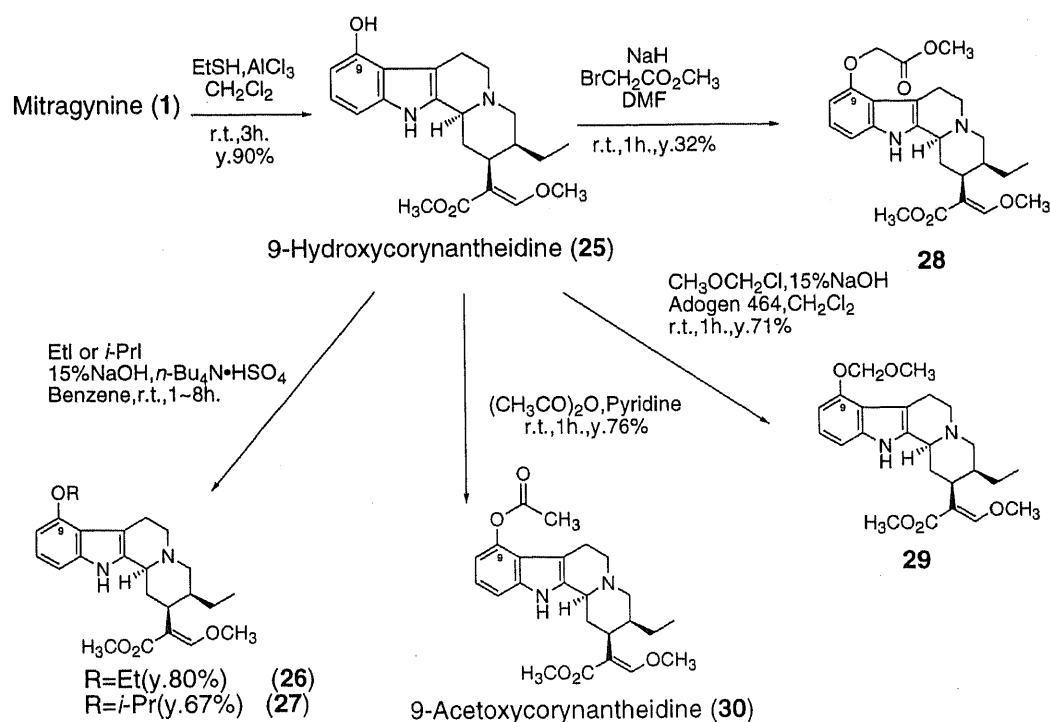


Figure 6 : 9位メトキシ基の化学変換

これら誘導体についての薬理活性評価は、*in vitro* では主にオピオイド μ 、 κ 受容体が優位に存在するモルモット回腸標本の電気刺激収縮反応を測定するマグヌス法により行っており、本方法における抑制作用が人為の鎮痛効力と相関性があると言われている。また、内活性とは薬物が受容体に結合した後、薬理反応を引き起こすための刺激の強さで、組織内に発生する力である。内活性は受容体親和性ととも、薬効の表現に用いられる。さらに、マグヌス試験で有用な活性を示したものについてのオピオイド受容体結合実験、タイプ選択的オピオイドリガンドによる μ 、 δ 、 κ 各受容体に対する親和性、選択性に関する活性評価を行った。さらに、それら化合物の *in vivo* における鎮痛試験、その作用の morphine との比較検討も合わせて行なった。

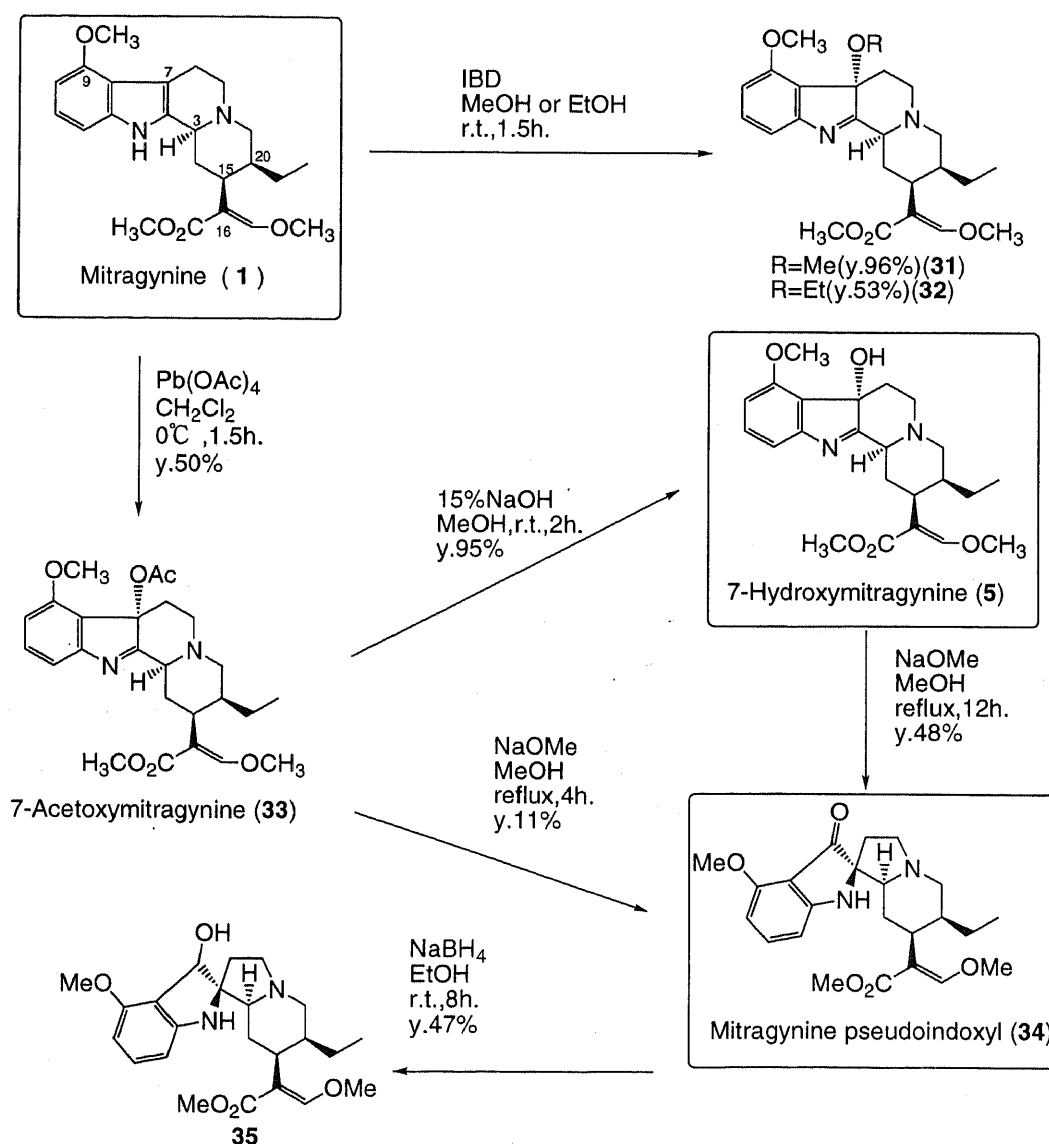


Figure 7 : Mitragynine (1)を基質とした7位の化学修飾

2-1. *Mitragyna* アルカロイド 9 位誘導体の *in vitro* における薬理活性評価

Mitragyna アルカロイドの 9 位誘導体について *in vitro* における薬理活性評価を行った。その結果、9-hydroxycorynantheidine (25) は mitragynine (1) と同等のオピオイド受容体親和性を持ち、かつ内活性が約半分という部分アゴニストの特性を持っていた。部分アゴニストとは morphine 等の完全アゴニストに拮抗すると同時に、そのもののアゴニスト作用により鎮痛作用を持っている化合物のことである。近年 morphine 様の副作用を持たない化合物のアプローチとして、部分アゴニストが注目されており、morphine に匹敵する鎮痛効力を持ち、薬物依存性の弱いオピオイド作動性鎮痛薬および morphine 中毒患者に対する治療薬候補として期待されている。現在臨床では、鎮痛あるいは麻薬補助の適用で μ 受容体部分アゴニストの作用を持つブレノルフィンが使用されており、この薬は鎮痛効力に比べて薬物依存性がかなり弱く、非麻薬性鎮痛薬として分類されている。このような背景から、今回 9-hydroxycorynantheidine (25) についてさらに検討することとした。

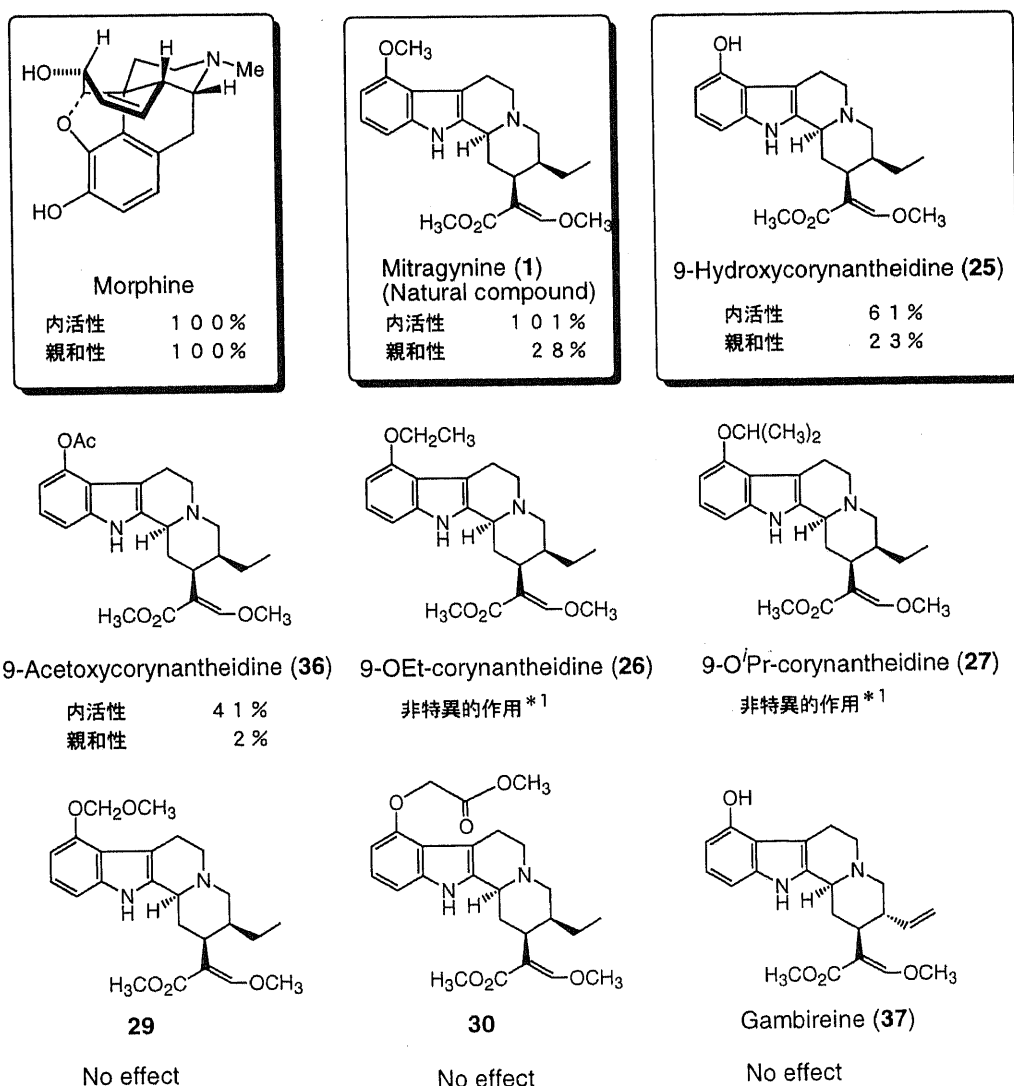


Figure 8 : 9位誘導体の *in vitro* における薬理活性評価

*1 = マウスの腸管を用いた *in vitro* の実験において腸管収縮抑制作用を示すが、ナロキソンによって拮抗されない。

まず、最初に 9-hydroxycorynantheidine (25) の脳膜標本におけるオピオイド受容体結合実験を行った。本方法は、 μ, δ, k 各オピオイドサブタイプ選択的リガンドを用い、それぞれの受容体が均一に存在する脳膜標本に対する親和性を調べることによって各オピオイド受容体に対する選択性の差を知ることを目的としている。その結果 9-hydroxycorynantheidine (25) は morphine と同様に明らかにオピオイド μ 受容体選択的に作用していることが明らかとなった。Mitragynine (1) と比較すると μ 受容体選択性が向上し、 δ 受容体選択性が低下している。このことから、9 位の置換基はオピオイド μ 受容体の選択性に影響を持っていることが示唆された。 k 受容体においては、今回の化学変換による変化はみられなかった。

また、morphine とヘロインの関係を参考にして合成した 9-acetoxycorynantheidine (26) は期待に反してオピオイド受容体親和性および内活性ともに mitragynine (1) と比べ大きく減少した。これらの知見から morphine におけるフェノール性水酸基と mitragynine (1) の 9 位メトキシ基の相同性は完全に否定された。9 位メトキシ基のアルキル側鎖を伸長した 9-ethoxycorynantheidine (26) および 9-isopropoxycorynantheidine (27) はオピオイド受容体との親和性は見られなかったが非特異的作用を示した。また、29 および 30 はオピオイド受容体親和性、内活性ともに認められず完全に mitragynine (1) の作用を失活させる結果となった。これらの知見からオピオイド受容体に対する mitragynine (1) の 9 位の置換基はメトキシ基が最適構造であることが示唆された。

9-Hydroxycorynantheidine (25) の 20 位の立体異性体である gambireine (37) も同様に活性は認められず、9 位同様に 20 位の立体が鎮痛作用発現に重要であることが再確認された。

2-2. *Mitragyna* アルカロイド 7 位誘導体の *in vitro* における薬理活性評価

Mitragyna アルカロイドの 7 位誘導体について薬理活性評価を行った。

その結果、7-hydroxymitragynine (5) の合成前駆体である 7-acetoxymitragynine (33) は mitragynine (1) と比較して内活性の減少が見られた。また、天然にも微量に含有されている 7-hydroxymitragynine (5) は mitragynine pseudoindoxyl (34) には及ばないものの、morphine の約 13 倍のオピオイド受容体親和性が観察され、内活性においては mitragynine (1) の活性をほぼ維持していた。この結果から 7 位の水酸基が受容体結合能におおきな影響をもっていることが示唆された。7 位の水酸基をマスクした構造を持つ 7-methoxymitragynine (31) と 7-ethoxymitragynine (32) はアルキル側鎖の伸長に従って、親和性並びに内活性の低下が確認された。すなわち、7 位に置換基を有するこれら化合物群では、嵩高い置換基を持っているほど受容体結合能が低下する可能性が示唆された。これらの結果を受けて、前節と同様に、モルモット回腸摘出腸管における実験で有用な活性を示した 7-hydroxymitragynine (5) の脳膜標本におけるオピオイド受容体結合実験を行った。その結果、morphine, mitragynine (1) 同様 μ 受容体に選択的に作用していることが明らかとなった。また、本品はわずかではあるが mitragynine (1) と比べると k 受容体に対する親和性が向上している。本研究における目的の一つである k 受容体選択的作動薬の開発を遂行するに当たってこの知見は非常に有用であると言える。

本品は完全アゴニストとしての作用を示し、morphine の鎮痛活性を上回る可能性があったため、*in vivo* での検討を行った。詳細は後述する。

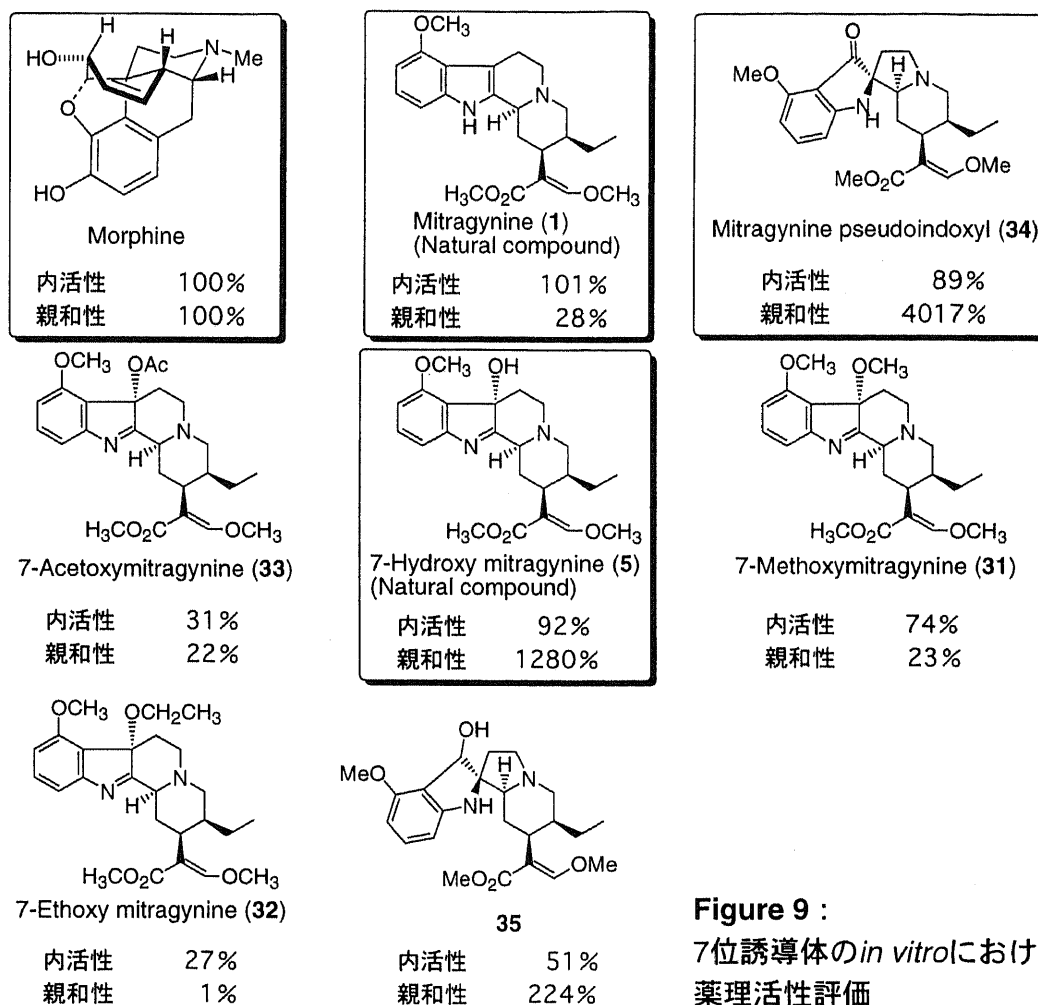


Figure 9 :
7位誘導体の*in vitro*における
薬理活性評価

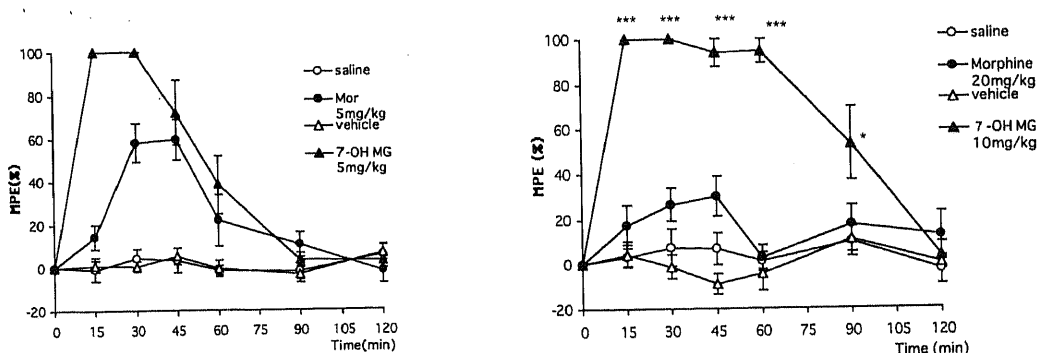
2-3. 9-Hydroxycorynantheidine (25) と 7-Hydroxymitragynine (5) の *in vivo* における薬理活性評価

マウスを用い、*in vitro* で有効な活性を示した 9-hydroxycorynantheidine (25) と 7-hydroxymitragynine (5) の鎮痛作用、耐性および依存性形成について代表的オピオイド性鎮痛薬の morphine と比較検討した。本節の抗侵害活性評価は皮下、経口投与において、脊髄レベルでの作用を調べるのに有用な tail-flick 法と、高次中枢における作用を調べるのに有用な hot-plate 法を用いて行った。

まず、*in vitro* の実験系において μ 受容体部分アゴニストの作用が見いだされた 9-hydroxycorynantheidine (25) の鎮痛作用を検討した。

その結果、10 および 100mg/kg 皮下投与群では鎮痛作用を示さなかった。同様に hot-plate 試験で 100mg/kg 皮下投与群においても鎮痛作用を示さなかった。

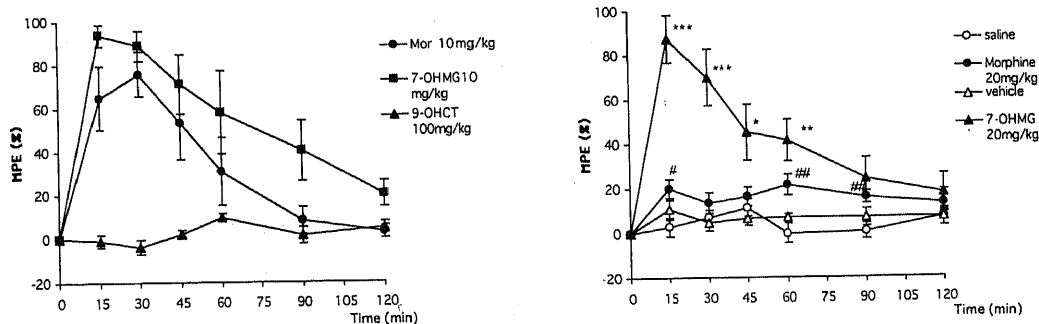
次に、*in vitro* の実験系において morphine よりも強い受容体親和性をもつ μ 受容体完全アゴニストの作用が見いだされた 7-hydroxymitragynine (**5**) の鎮痛作用を検討した。Tail-flick 試験における皮下、経口投与群の結果を **Figure 10-1** に、また hot-plate 試験の皮下、経口投与群の結果を **Figure 10-2** に示した。



Antinociceptive effect of 7-hydroxymitragynine (s.c.) and morphine (s.c.) in tail-flick test in mice. Each value represents the mean \pm S.E. (n=6).

Antinociceptive effect of 7-hydroxymitragynine (p.o.) and morphine (p.o.) in tail-flick test in mice. Each value represents the mean \pm S.E. (n=6). *P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001, significantly different from the vehicle group.

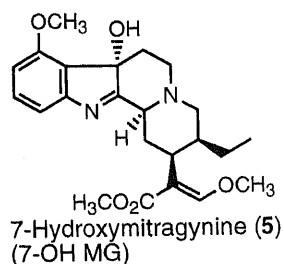
Figure 10-1



Antinociceptive effect of 7-hydroxymitragynine (s.c.) morphine (s.c.) and 9-Hydroxycorynantheidine (s.c.) in hot-plate test in mice. Each value represents the mean \pm S.E. (n=6).

Antinociceptive effect of 7-hydroxymitragynine (p.o.) and morphine (p.o.) in hot-plate test in mice. Each value represents the mean \pm S.E. (n=6). *P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001, significantly different from the vehicle group. #P<0.05; ##P<0.01, significantly different from the saline group.

Figure 10-2



その結果、7-hydroxymitragynine (5) 皮下投与群では tail-flick 法と hot-plate 法において morphine よりも強力な鎮痛活性を示した。よって 7-hydroxymitragynine (5) の鎮痛作用が脊髄レベルと高次中枢を介していることが示唆された。また、その鎮痛作用はオピオイド受容体アンタゴニストである naloxone により完全に拮抗された。よって本作用はオピオイド受容体を介したものであると考えられる。また、上述したように 7-hydroxymitragynine (5) は μ 受容体に強い親和性を持つことから、鎮痛作用の発現は主に μ 受容体を介したものであることが示唆された。

7-Hydroxymitragynine (5) は経口投与群においても、tail-flick 法と hot-plate 法で morphine と比較して少なくとも数倍の強力かつ速効的な鎮痛作用が見いだされた。マウスにおいて morphine 経口投与では皮下投与にくらべて、同じ鎮痛作用発現に tail-flick 法で約 4 倍、hot-plate 法で約 11 倍の用量を必要とすることが報告されている。ヒトにおいて morphine は、経口投与されると肝臓で速やかに代謝されて、尿中に排泄される。そのため経口での作用発現には投与量を上げたり、徐放性にするなどの処置がとられている。tail-flick 法、hot-plate 法において、7-hydroxymitragynine (5) 経口投与では皮下投与と比べて約 2 倍の用量でほぼ同じ鎮痛作用を示した。つまり、インドール骨格をもつ 7-hydroxymitragynine (5) がモルヒナン骨格をもつ morphine とは異なった代謝経路を経ていることが推測された。

また、本植物は序論で述べたとおり葉部を咀嚼することにより用いられてきた民間薬であり、伝承的な使用法を科学的に裏付けることができたと考えている。

3. Mitragynine 関連化合物に関する構造活性相関の検討

Mitragyna speciosa 由来の天然物並びにその合成誘導体についての活性評価の結果を基に、*Mitragyna* アルカロイドの新たなオピオイド受容体結合モデルを提唱すべく、構造活性相関の検討を行った。

まず、9 位のメトキシ基は活性発現に大きな影響を有していることが示唆された。

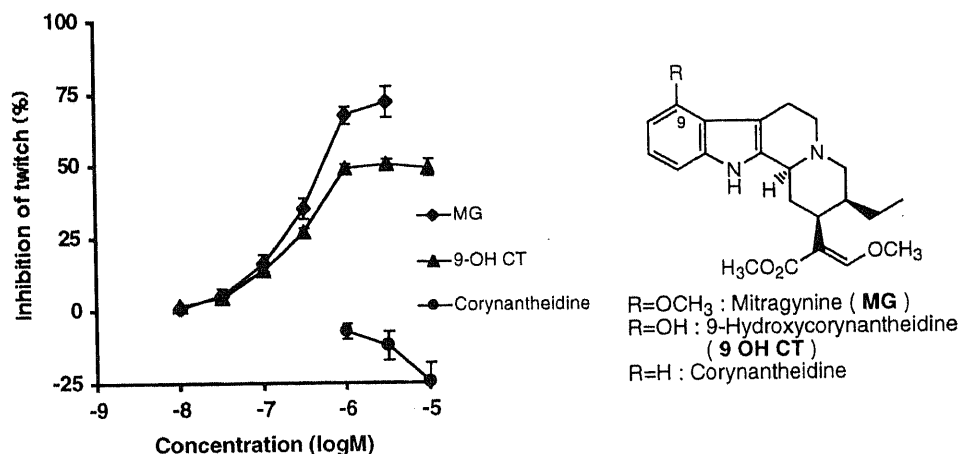


Figure 11 : Effect of mitragynine, corynantheidine, 9-hydroxycorynantheidine on twitch contraction induced by electrical stimulation in the guinea-pig ileum

即ち、9位の置換基をメトキシ基 (mitragynine)、水酸基 (9-hydroxycorynantheidine)、水素 (corynantheidine) へと変換することにより、完全アゴニスト、部分アゴニスト、アンタゴニストへとそれぞれ活性が変化した。また、9位のアルキル側鎖を伸長することで、オピオイド活性が失活したことから完全アゴニスト活性を発現するにはメトキシ基が最も有効であることが示唆された。これらの結果から、mitragynine 関連アルカロイドにおける9位の置換基はオピオイド受容体親和性および内活性発現に大きく影響していることが確認された。また、9-hydroxycorynantheidine (25) が部分アゴニスト活性を有していたことから、morphine のフェノール性水酸基と9位メトキシ基の相同性が否定された。

さらに、mitragynine (1) のもつ C/D 環において trans-quinolizidine 型 (平面性) が活性発現に有効であることや、3級窒素 (N_b) 孤立電子対の存在が必要であることが分かった。

Mitragynine (1) の7位の酸化化合物である mitragynine pseudoindoxyl (34) は morphine の20~40倍のオピオイド受容体親和性を有していたことから⁹⁾、7位の酸素原子の存在も受容体結合能に大きく影響していることが示唆された。さらに、Mitragyna アルカロイドの7位誘導体における薬理活性評価の結果、7位の酸化誘導体である 7-hydroxymitragynine (5) は上述したように *in vitro*, *in vivo* で morphine を遥かに凌ぐ活性を有することが明らかとなり、7位の水酸基がオピオイド受容体親和性に大きく影響していることが示唆された。そこで、半経験的分子軌道法により最安定構造を求め morphine と 7-hydroxymitragynine (5) の置換基の空間的配置に相同性があるかどうか調べるために、分子の重ね合わせを試みた。

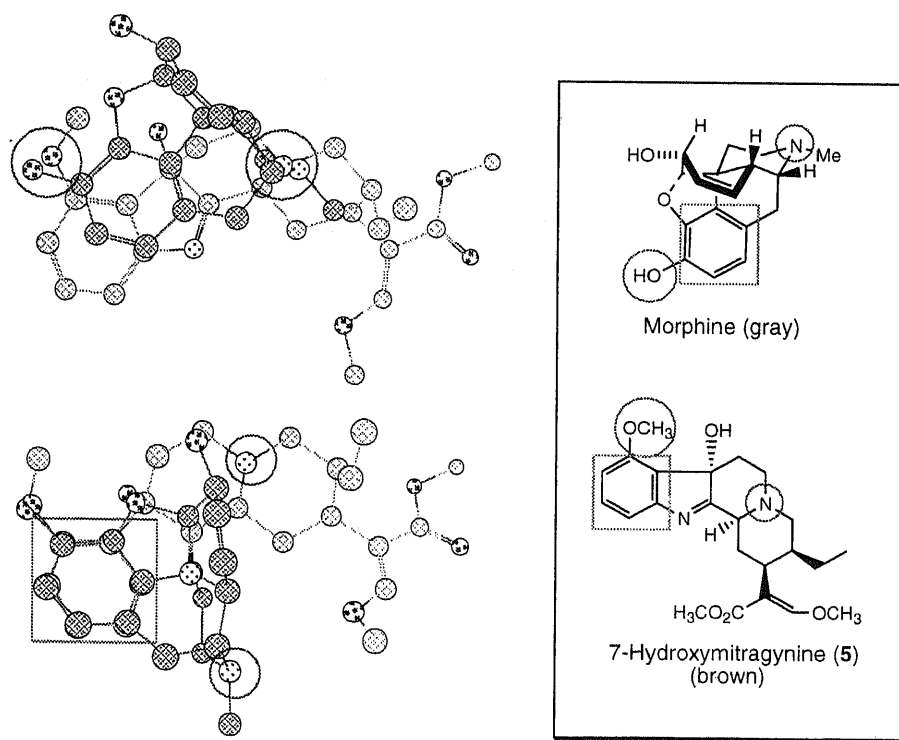


Figure 12 : Over lay structure of Morphine and 7-Hydroxymitragynine (5)

その結果、mitragynine (1) と同様に morphine において提唱されている 3 点結合モデル (芳香環、フェノール性水酸基、3 級窒素) において必要とされてるフラグメントと 7-hydroxymitragynine (5) のフラグメントとの間に相同性は観察されなかった。そこで、*in vitro* で最も強力なオピオイド受容体親和性を持っている mitragynine pseudoindoxyl (8) と 7-hydroxymitragynine (5) のそれぞれの置換基の空間的配置の相同性を調べることにした。

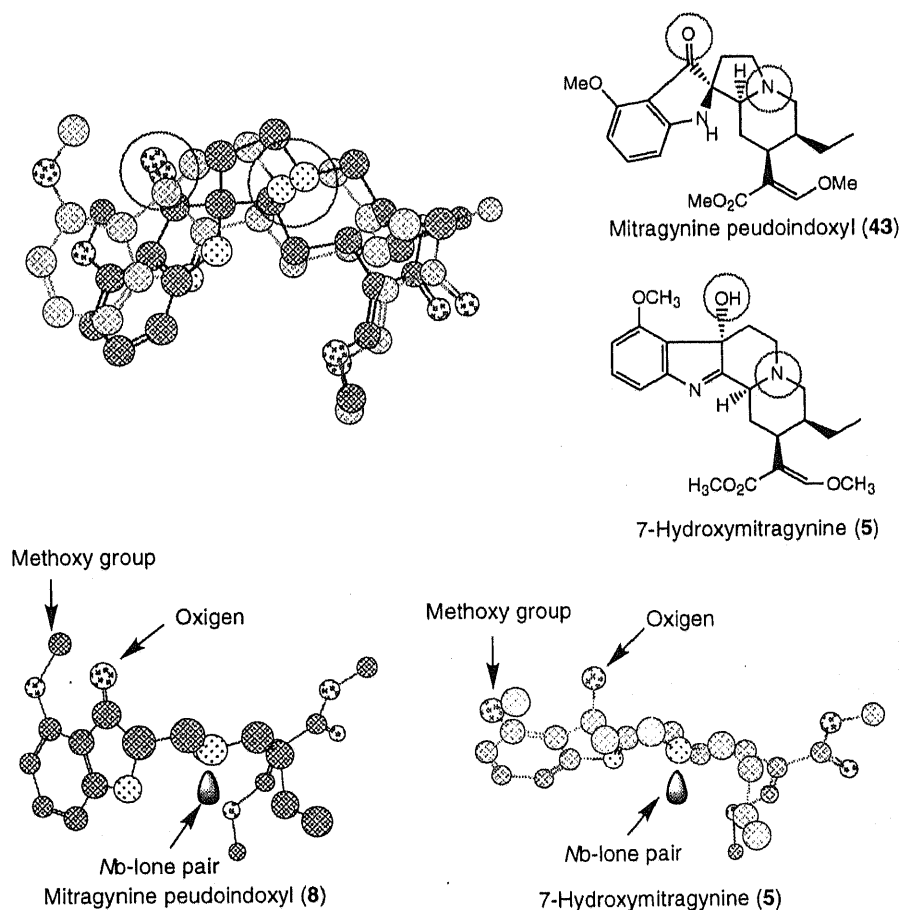


Figure13

その結果、3 級窒素の孤立電子対、酸素原子、 β -アクリレート残基に非常に良い一致が見られた。つまり、これら置換基が鎮痛活性発現に大きく関係していることが示唆された。特に、7 位に存在する酸素原子は、オピオイド受容体結合能の向上に大きく関与していることが推測された。メトキシ基と芳香族の空間的配置が 2 つの化合物の間で大きく異なっていたことから、これらの置換基が 2 つの化合物のオピオイド受容体親和性の差に反映されていることが推測された。芳香環はオピオイド受容体内で π - π 相互作用することが知られている。つまり、オピオイド受容体内で mitragynine pseudoindoxyl (34) は 7-hydroxymitragynine (5) よりも優位に π - π 相互作用を起こすことが出来ることが推測される。また、*Mitragyna speciosa* 含有アルカロイドに特徴的な置換基である 9 位のメトキシ基に関しても前者の方が後者よりも受容体結合に最適な空間に存在すると考えられる。7-Hydroxymitragynine (5) の水酸基をアルキル置換基で保護した構造を持つ 7-methoxymitragynine (31)、7-ethoxymitragynine (32) の薬理活性評価から 7 位の置換基を

嵩高くするほどオピオイド受容体親和性並びに内活性が低下することが示唆された。これまでの結果を統括し、*in vivo* で最も強い活性を示す 7-hydroxymitragynine (5) のオピオイド受容体相互作用モデルを作成した。

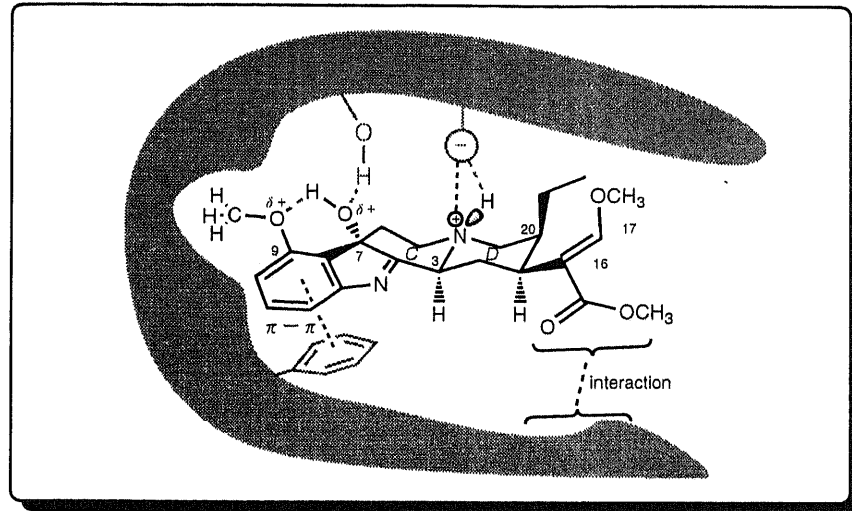


Figure 14 : 7-Hydroxymitragynine (5) とオピオイド受容体の相互作用モデル

リガンドの芳香環が受容体内で芳香族性を持つアミノ酸残基（フェニルアラニン、トリプトファン、チロシンなど）と π - π 相互作用を形成していると思われる。さらに9位メトキシ基は鍵と鍵穴説によって説明され、受容体結合能および鎮痛活性発現に必要であることが示唆された。7位の水酸基はおそらく9位のメトキシ基と分子内水素結合し、さらに受容体内で側鎖に水酸基を持つアミノ酸残基（セリン、スレオニン、チロシンなど）、側鎖にアミノ基を持つ塩基性アミノ酸残基（リシン、アルギニンなど）もしくは側鎖にチオール基を持つアミノ酸残基（システインなど）と水素結合を形成していると推測される。（本モデルには水酸基を適用）さらに、3級孤立電子対は生体内におけるpH7.4条件下ではプロトン化されていることが推測され、受容体内の側鎖にカルボン酸を持つ酸性アミノ酸残基（アスパラギン酸、グルタミン酸など）とイオン結合していることが推測される。また、 β -アクリレート残基については、鎮痛活性発現に大きく影響していることから、受容体内で相互作用を起こしていることが推測できるが具体的にどの部位が関わっているかは現在検討中である。

2000年に、7回膜貫通ヘリックス構造を持つGタンパク質共役型受容体ロドプシンの三次元結晶化とX線結晶解析が成し遂げられた¹⁰⁾。この受容体はオピオイド受容体とのアミノ酸配列の相同性が高いことが注目されており、オピオイド受容体の三次元モデルを想定することが可能になったと考えている。そこで、mitragynine 関連化合物にこのモデルを適用し、活性発現部位のアミノ酸残基とリガンド（mitragynine 誘導体）との相互作用について検討し、今後の分子設計に役立てる予定である。

今後はより活性が高く、副作用の少ない化合物の創製を目指して、これら mitragynine 関連化合物のさらなる誘導化を行い、morphine とは全く構造の異なる新しいタイプの鎮痛薬へのリード化合物として発展させていく予定である。

REFERENCES

- 1) Ponglux, D.; Wongseripipatana, S.; Takayama, H.; Kikuchi, M.; Kurihara, M.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Sakai, S. *Planta Medica* **1994**, *60*, 580-581.
- 2) (a) Horie, S.; Yamamoto, L. H.; Futagami, Y.; Yano, S.; Takayama, H.; Sakai, S.; Aimi, N.; Ponglux, D.; Shan, J.; Pang, P. K. T.; Watanabe, K. *J. Traditional Med.*, **1995**, *12*, 366-367. (b) Matsumoto, K.; Mizowaki, M.; Suchitra, T.; Takayama, H.; Sakai, S.; Aimi, N.; Watanabe, H. *Life Sciences* **1996**, *59*, 1149-1155. (c) Matsumoto, K.; Mizowaki, M.; Thongpradichote, S.; Murakami, Y.; Takayama, H.; Sakai, S.; Aimi, N.; Watanabe, H. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *317*, 75-81. (d) Tohda, M.; Thongpradichote, S.; Matsumoto, K.; Murakami, Y.; Sakai, S.; Aimi, N.; Takayama, H.; Tongroach, P.; Watanabe, H. *Biol. Pharm. Bull.* **1997**, *20*, 338-340. (e) Matsumoto, K.; Mizowaki, M.; Takayama, H.; Sakai, S.; Aimi, N.; Watanabe, H. *Pharmaco. Biochem. Behav.* **1997**, *57*, 319-323. f) Watanabe, K.; Yano, S.; Horie, S.; Yamamoto, L. T.; Takayama, H.; Aimi, N.; Sakai, S.; Ponglux, D.; Tongroach, P.; Shan, J.; Pang, P. K. T. "Pharmacological Research on Traditional Herbal Medicines" ed. by H. Watanabe, H; Shibuya, T. Harwood Academic Press, Tokyo, **1999**, Chapter 11, pp 163-177.
- 3) Houghton, P. J.; Latiff, A.; Said, I. M. *Phytochem.* **1991**, *30*, 347-350.
- 4) Takayama, H.; Kurihara, M.; Kitajima, M.; Said, I. M.; Aimi, N. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8433-8440.
- 5) Takayama, H.; Kurihara, M.; Kitajima, M.; Said, I. M.; Aimi, N. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3145-3151.
- 6) Takayama, H.; Kurihara, M.; Kitajima, M.; Said, I. M.; Aimi, N. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1772-1773.
- 7) Takayama, H.; Yamamoto, R.; Kurihara, M.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Mao, L.; Sakai, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8813-8816.
- 8) Takayama, H.; Ishikawa, H.; Kurihara, M.; Kitajima, M.; Sakai, S.; Aimi, N.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Said, I. M.; Houghton, P. J.; *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 1741-1743 (2001).
- 9) Yamamoto, L. T.; Horie, S.; Takayama, H.; Aimi, N.; Sakai, S.; Yano, S.; Shan, J.; Pang, P. K. T.; Ponglux, D.; Watanabe, K. *Gen. Pharmacolo.* **1999**, *33*, 73-81.
- 10) (a) K. Palczewski, T. Kumasaka, T. Hori, C. A. Behnke, H. Motoshima, B. A. Fox, I. L. Trong, D. C. Teller, T. Okada, R. E. Stenkamp, M. Yamamoto, M. Miyano, *Science*, **2000**, *289*, 739-745. (b) A. Royant, K. Edman, T. Ursby, E. Pebay-Peyroula, E. M. Landau, R. Neutze, *Nature*, **2000**, *406*, 645-648. (c) H. J. Sass, G. Büldt, R. Gessenich, D. Hehn, D. Neff, R. Schlesinger, J. Berendzen, P. Ormos, *Nature*, **2000**, *406*, 649-652. (d) S. Subramaniam, R. Henderson, *Nature*, **2000**, *406*, 653-657.

あ と が き

タイ国・マレーシアでモルヒネ代用薬として用いられてきたアカネ科植物の *Mitragynasepeciosa* 葉部に含有されるアルカロイドの詳細な検索を実施し、特に、マレーシア産植物からは数種の新規インドールアルカロイド類を単離し、それらの化学構造をスペクトル解析法と合成化学的手法により決定することができた。

一方、主塩基である Mitragynine (**1**) の薬効解析の結果、本化合物はオピオイド系を介した鎮痛作用を発現することを見いだした。この知見を受けて、Mitragynine をリード化合物として、30 を越える各種誘導体を合成し、これらの薬理活性評価の結果を基に、詳細に構造活性相関の検討を行った。中でも、Mitragynine の酸化誘導体である Mitragynine pseudoindoxyl 及び 7-Hydroxymitragynine はモルヒネよりも高いオピオイド受容体親和性を示すことを見い出した。さらに現段階ではこれら鎮痛性インドールアルカロイドはモルヒネ同様オピオイド μ 受容体に選択的に作用していることがわかった。これらの知見を受けて、生体内での活性が最も強い 7-Hydroxymitragynine を用いオピオイド受容体結合モデルを提唱した。

更に、マウスを用いた *in vivo* の鎮痛試験において 7-Hydroxymitragynine は皮下、経口投与でモルヒネをはるかに凌ぐ活性が確認された。特に経口投与での差は顕著であり、その有用性が大いに期待できる。これらの研究成果から、コリナンテ骨格を有するミトラガイナ属アルカロイド誘導体がオピオイドレセプターのサブタイプ選択的作動薬創製のための先導化合物として高いポテンシャルを有していることが示唆された。

上記研究成果を基に、今後、以下のような研究の展開を計画している。

1. 生体内においてレセプターサブタイプ (μ 、 δ 、 κ -レセプター) に選択的でより強力なオピオイドリガンドを創製する。
2. 鎮痛作用発現物質として新規骨格を持つ本アルカロイドを利用することにより、鎮痛活性と身体依存性などの副作用発現のメカニズムを解明するためのオピオイドレセプター探索分子を設計・合成する。これを利用して、オピオイド受容体におけるリガンド-受容体間の相互作用の分子機構を詳細に解析する。
3. オピオイドアゴニストによる鎮痛作用および副作用 (薬物耐性、依存性、嘔吐惹起) に関与する新たなファーマコフォアを解明し、医薬品リード化合物の合理的設計に役立てる。
4. 最終的には、上記の知見を基に、鎮痛薬、鎮咳薬、モルヒネ中毒の治療薬、モルヒネ過投与の治療薬といった医薬品の開発に向けて、モルヒネとは基本骨格が全く異なる、新しいタイプの鎮痛薬の開発を目指す。

本研究は、千葉大学薬学部生体機能性分子研究室 (北島満里子博士、栗原美香博士、石川勇人修士) および同薬品化学研究室 (森山智之修士、松本健次郎修士、小山史氏) の実験の成果であり深くお礼申し上げます。さらに、貴重な資源植物を通して共同研究をして頂きましたチュラロンコーン大学薬学部の Dhavadee Ponglux 博士、マレーシア国立大学の Ikram M. Said 教授に感謝いたします。

稿を終えるに当たり、本研究に対して与えられた日本学術振興会科学研究費補助金に深く感謝致します。