

強力な新規オピオイド性作動薬の創製と
その鎮痛作用発現の分子機構

(14370718)

平成 14 年度～平成 16 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 17 年 5 月

研究代表者 高山廣光

（千葉大学大学院薬学研究院教授）

研究成果報告書

研究課題 強力な新規オピオイド性作動薬の創製とその鎮痛作用発現の分子機構
課題番号 14370718
研究期間 平成 14 年度～平成 16 年度
研究種目 基盤研究(B)(2)
研究代表者 高山廣光 (千葉大学大学院薬学研究院教授)

は し が き

アカネ科植物 *Mitragyna speciosa* Korth. はタイ、マレーシア国内で灼熱下における労働能力の向上と疲労の回復、アヘンの代用などを目的とし、葉部を咀嚼することにより伝承的に使用されてきた。しかしながら、その幻覚作用と習慣性中毒発現のため、現在は法律上使用禁止となっている。われわれはタイ産本植物の若葉より既知のコリナンテ型インドールアルカロイド 4 種とともに 7 位に水酸基を有する新規アルカロイドを単離し、さらにこれらアルカロイド類にオピオイド受容体を介する強力な鎮痛活性を見いだした。特に微量成分である 7-Hydroxymitragynine は *in vitro* において強力な鎮痛活性を示し、モルヒネをはるかに上回るオピオイド受容体親和性を有することが明らかとなった。そこで、主塩基であり本植物から大量供給可能な Mitragynine をリード化合物とした誘導体を合成し、その薬理活性を評価することにより、構造活性相関の検討とともに、鎮痛作用と依存性等の副作用の分離を目的としたオピオイド受容体サブタイプ選択的作動薬の開発を目指し検討を行った。

これらの研究成果について本書で報告する。なお、成果のうち、既に学術雑誌に掲載済みの部分はこれらの印刷物を本書に綴じ込み報告とした。

研究組織

研究代表者： 高山 廣光 (千葉大学大学院薬学研究院・教授)
研究分担者： 相見 則郎 (千葉大学大学院薬学研究院・元教授)
 村山 俊彦 (千葉大学大学院薬学研究院・教授)
 堀江 俊治 (千葉大学大学院薬学研究院・助教授)

交付決定額(配分額)

(金額単位：千円)

	直接経費	間接経費	合計
平成14年度	6,000	0	6,000
平成15年度	4,200	0	4,200
平成16年度	2,500	0	2,500
総計	12,700	0	12,700

研究発表

(1) 学会誌等

- 1) H. Takayama, H. Ishikawa, M. Kurihara, M. Kitajima, N. Aimi, D. Ponglux, F. Koyama, K. Matsumoto, T. Moriyama, L. T. Yamamoto, K. Watanabe, T. Murayama, and S. Horie : Studies on the Synthesis and Opioid Agonistic Activities of Mitragynine-Related Indole Alkaloids: Discovery of Opioid Agonists Structurally Different from Other Opioid Ligands. *J. Med. Chem.*, **45** (9), 1949-1956 (2002).
- 2) H. Takayama, H. Ishikawa, M. Kitajima, and N. Aimi : Formation of an Unusual Dimeric Compound by Lead Tetraacetate Oxidation of a Corynanthe-Type Indole Alkaloid, Mitragynine. *Chem. Pharm. Bull.*, **50** (7), 960-963 (2002).
- 3) S. Tsuchiya, S. Miyashita, M. Yamamoto, S. Horie, S. Sakai, N. Aimi, H. Takayama, and K. Watanabe : Effects of Mitragynine, Derived from Thai Folk Medicine, on Gastric Acid Secretion through Opioid Receptor in Anesthetized Rats. *Eur. J. Pharmacol.*, **443** (1-3), 185-188 (2002).

- 4) H. Ishikawa, H. Takayama, and N. Aimi : Dimerization of Indole Derivatives with Hypervalent Iodines(III): a New Entry for the Concise Total Synthesis of *rac*- and *meso*-Chimonanthines. *Tetrahedron Lett.*, **43** (32), 5637-5639 (2002).
- 5) Y. Kobayashi, Y. Ogra, K. Ishiwata, H. Takayama, N. Aimi, and K. T. Suzuki : Selenosugars are Key and Urinary Metabolites for Selenium Excretion within the Required to Low-toxic Range. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99** (25), 15932-15936 (2002).
- 6) 高山廣光 : 未利用薬用資源植物から創薬シード分子を探す. *化学と生物*, **40** (10), 676-682 (2002).
- 7) H. Takayama, R. Fujiwara, Y. Kasai, M. Kitajima, and N. Aimi : First Asymmetric Total Synthesis of Us-7 and -8, Novel *D-seco* Corynanthe-Type Oxindole Alkaloids from *Uncaria attenuata*: Structure Revision of Us-7 and Determination of Absolute Stereochemistry. *Organic Lett.*, **5** (16), 2967-2970 (2003).
- 8) H. Takayama, K. Katakawa, M. Kitajima, K. Yamaguchi, and N. Aimi : Ten New Lycopodium Alkaloids Having the Lycopodane Skeleton Isolated from *Lycopodium serratum* Thunb. *Chem. Pharm. Bull.*, **51** (10), 1163-1169 (2003).
- 9) H. Takayama : Chemistry and Pharmacology of Analgesic Indole Alkaloids from the Rubiaceous Plant, *Mitragyna speciosa*. *Chem. Pharm. Bull.*, **52** (8), 916-928 (2004).
- 10) K. Matsumoto, S. Horie, H. Ishikawa, H. Takayama, N. Aimi, D. Ponglux, and K. Watanabe : Antinociceptive Effect of 7-Hydroxymitragynine in Mice: Discover of an Orally Active Opioid Analgesic from Thai Medicinal Herb *Mitragyna speciosa*. *Life Sciences*, **74** (17), 2143-2155 (2004).
- 11) H. Takayama, H. Ishikawa, M. Kitajima, N. Aimi, and B. M. Aji : A New 9-Methoxyyohimbine-Type Alkaloid from *Mitragyna africanus*. *Chem. Pharm. Bull.*, **52** (3), 359-361 (2004).
- 12) H. Ishikawa, M. Kitajima, and H. Takayama : *m*-Chloroperbenzoic Acid Oxidation of Corynanthe-Type Indole Alkaloid, Mitragynine, Afforded Unusual Dimerization Products. *Heterocycles*, **63** (11), 2597-2604 (2004).
- 13) K. Katakawa, M. Kitajima, N. Aimi, H. Seki, K. Yamaguchi, K. Furihata, T. Harayama, and H. Takayama : Structure Elucidation and Synthesis of Lycoposerramine-B, a Novel Oxime-Containing *Lycopodium* Alkaloid from *Lycopodium serratum* Thunb. *J. Org. Chem.*, **70** (2), 658-663 (2005).

- 14) S. Horie, F. Koyama, H. Takayama, H. Ishikawa, N. Aimi, D. Ponglux, K. Matsumoto, and T. Murayama : Indole Alkaloids of a Thai Medicinal Herb, *Mitragyna speciosa*, that has Opioid Agonistic Effect in Guinea-Pig Ileum. *Planta Medica*, **71** (3), 231-236 (2005).

(2) 口頭発表

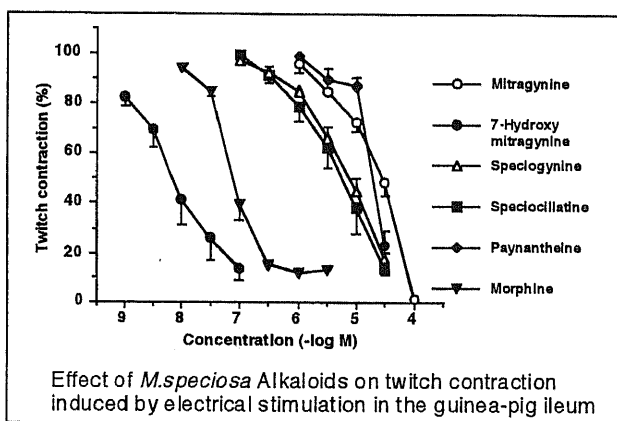
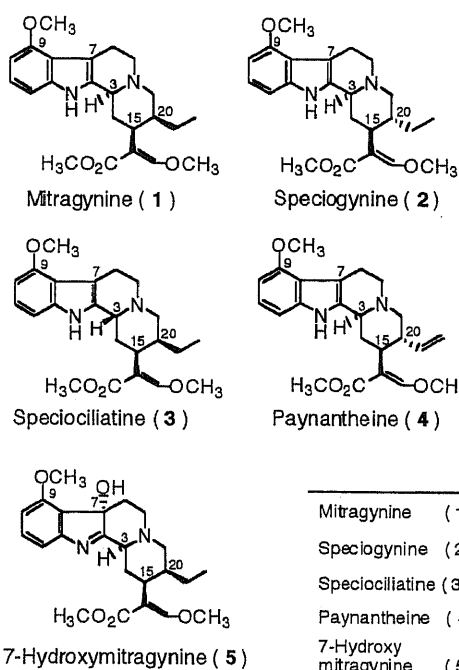
1. 高山廣光, 石川勇人, 北島満里子, 相見則郎 : コリナンテ型インドールアルカロイド *Mitragynine* を基質とした新規二量化反応と一般性の検討。日本薬学会第 122 年会講演要旨集 2, 100 (2002).
2. 小山史, 堀江俊治, 土屋静子, 石川勇人, 高山廣光, 相見則郎, Dhavadee Ponglux, 村山俊彦 : モルモット回腸標本におけるタイ国伝承民間薬 *Mitragyna speciosa* の抽出エキス及び単離成分のオピオイド活性。日本薬学会第 122 年会講演要旨集 4, 24 (2002).
3. 高山廣光, 石川勇人, 北島満里子, 相見則郎 : 超原子価ヨウ素試薬を用いたインドール誘導体の新規二量化反応と *Chimonanthine* 類の簡易合成への応用。第 28 回反応と合成の進歩シンポジウム—ライフサイエンスを志向した理論、反応および合成—講演要旨集, 52 (2002).
4. 高山廣光 : 薬用資源植物を素材とした創薬リード分子の検索と生体機能性アルカロイドの創製研究。第 39 回植物化学シンポジウム講演要旨集, 1-10 (2002).
5. 高山廣光 : 創薬をリードする新しい生体機能性アルカロイドの発見と創製を目指して。日本薬学会第 123 年会講演要旨集 1, 176 (2003).
6. 高山廣光, 石川勇人, Juriffah Ariffin, 北島満里子, 相見則郎, B. M. Aji : ナイジェリア産民間伝承薬 *Mitragyna africanus* のアルカロイド成分の探索。日本薬学会第 123 年会講演要旨集 2, 159 (2003).
7. 小山史, 堀江俊治, 土屋静子, 石川勇人, 高山廣光, 相見則郎, Dhavadee Ponglux, 村山俊彦 : タイ国伝承民間薬 *Mitragyna speciosa* 含有アルカロイドの誘導体 7-hydroxycorynantheidine のオピオイド活性。日本薬学会第 123 年会講演要旨集 4, 23 (2003). 石川勇人, 高山廣光, 栗原美香, 北島満里子, 相見則郎, 松本健次郎, 小山史, 村山俊彦, 堀江俊治, Dhavadee Ponglux : タイ、マレーシア伝承薬物 *Mitragyna speciosa* 含

- 有鎮痛性インドールアルカロイドに関する医薬化学的研究. 第 45 回天然有機化合物討論会講演要旨集, 401-406 (2003).
8. Hiromitsu Takayama, Hayato Ishikawa, Mariko Kitajima, Norio Aimi : New Oxidative Dimerization of Indole Derivatives. The Fourth International Forum on Chemistry of Functional Organic Chemicals (IFOC-4), Abstract, 105, Tokyo (2003).
 9. Hiromitsu Takayama, Hayato Ishikawa, Mika Kurihara, Mariko Kitajima, Norio Aimi, Fumi Koyama, Toshihiko Murayama, Syunji Horie, Dhavadee Ponglux, Ikram M. Said : Chemical and Pharmaceutical Studies on the Analgesic Indole Alkaloids from the Thai and Malaysian Medical Plant, *Mitragyna speciosa*. The Sixth JSPS-NRCT Joint Seminar Recent Advances in Natural Medicine Research, Abstract p.143, Bangkok (2003).
 10. Hiromitsu Takayama : Chemistry of Biologically Active Indole Alkaloids in the Medicinal Plants. 14th Indonesian Natural Symposium on Natural Products Chemistry (SimNasKBA-2004). Abstract, 29 (2004).
 11. 高山廣光, 三澤香織, 北島満里子, 堀江俊治, 羽鳥世志雄, 村山俊彦, Ikram M. Said : マレーシア産 *Mitragyna speciosa* Korth. の fruits の成分探索。日本薬学会第 125 年会講演要旨集 4, 163 (2005).
 12. 高山廣光, 三澤香織, 石川勇人, 北島満里子 : オピオイド性鎮痛アルカロイド、ミトラガイニン類を基質とした医薬化学的研究。日本薬学会第 125 年会講演要旨集 4, 167 (2005).

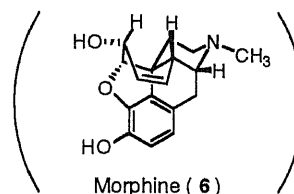
研究 成 果

緒言でも述べたように、アカネ科植物 *Mitragyna speciosa* Korth. はタイ、マレーシア国内で灼熱下における労働能力の向上と疲労の回復、アヘンの代用などを目的とし、葉部を咀嚼することにより伝承的に使用されてきた。しかしながら、その幻覚作用と習慣性中毒発現のため、現在は法律上使用禁止となっている。当研究室ではタイ産本植物の若葉より既知のコリナンテ型インドールアルカロイド 4 種 (1~4) とともに 7 位に水酸基を有する新規アルカロイド (5) を単離した。さらに、当研究室ではこれらアルカロイド類にオピオイド受容体を介する強力な鎮痛活性を見いだした。特に微量成分である 7-Hydroxymitragynine (5) は *in vitro* において強力な鎮痛活性を示し、モルヒネをはるかに上回るオピ

Figure 1



Crude Alkaloid 分画 に対する重量%	
Mitragynine (1)	67.1%
Speciogynine (2)	6.6%
Speciociliatine (3)	0.8%
Paynantheine (4)	8.6%
7-Hydroxy mitragynine (5)	2.0%

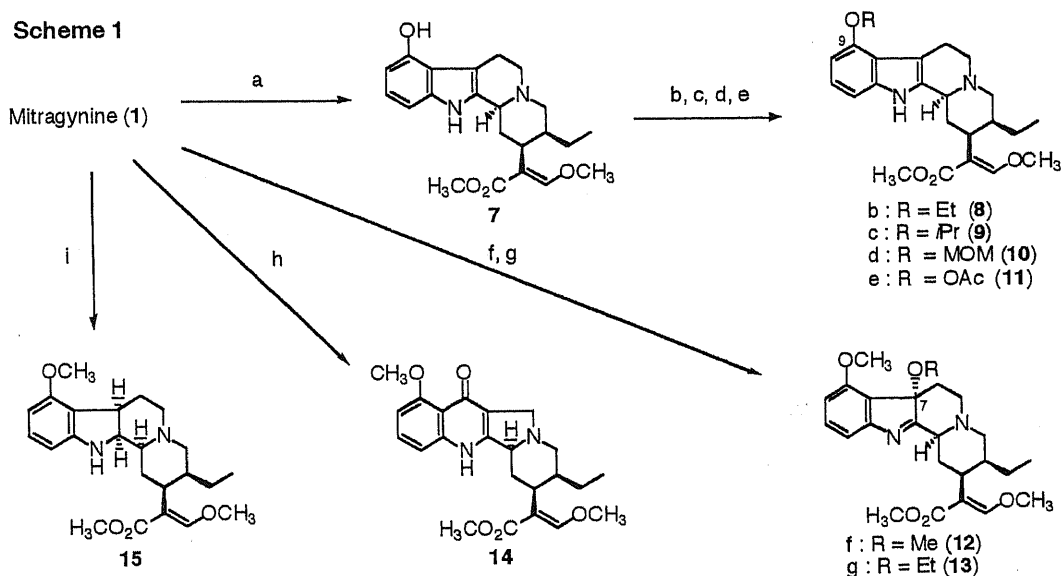


Isolated compounds from the young leaves of *Mitragyna speciosa* in Thai land

オイド受容体親和性を有することが明らかとなった。そこで今回、主塩基であり本植物から大量供給可能な Mitragynine (1) をリード化合物とした誘導体を合成し、その薬理活性を評価することにより、構造活性相関の検討とともに、鎮痛作用と依存性等の副作用の分離を目的としたオピオイド受容体サブタイプ選択的作動薬の開発を目指し以下の検討を行った。

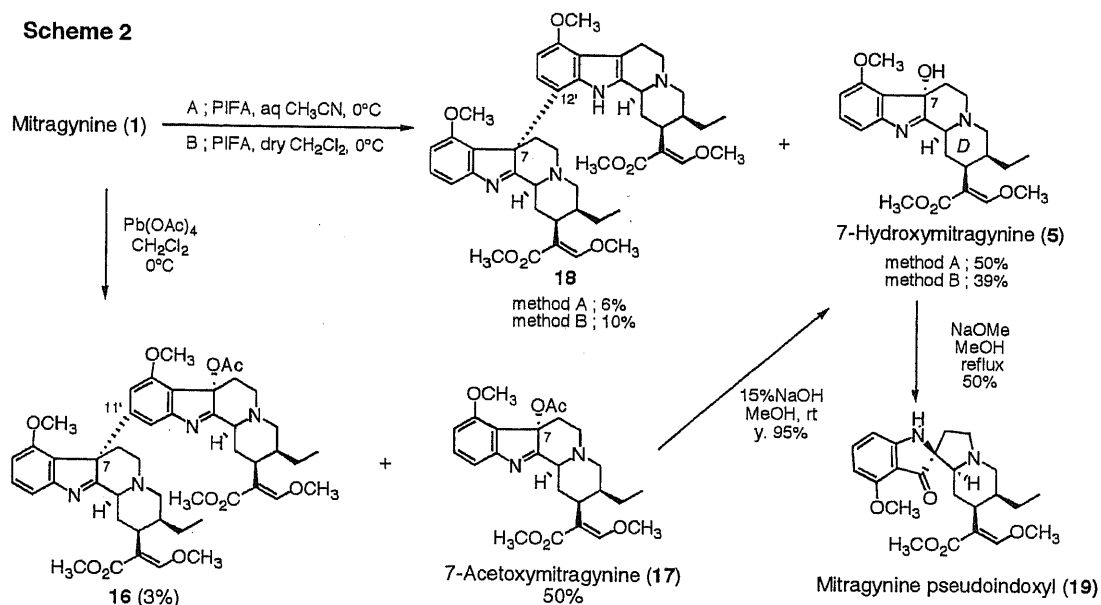
1、Mitragynine(1)を基質とした誘導体の合成と新規 2 量化反応の発見

まず始めに我々は *Mitragyna* アルカロイド類のインドール環部位に着目し、種々化学変換を行った。すなわち、1 に対して AlCl_3 , EtSH 条件下脱メトキシ化を行い収率 90%で 9 位を水酸基へ変換した。得られた 7 を基質とし、b~e の条件を適用し 9 位置換基を Ethoxy 基、Isopropoxy 基、MOM 基、Acetoxy 基へと変換した 8~11 を得た。次に 7 位にアルコキシ基を導入する反応は Iodosobenzene(III) diacetate(PIDA)を用いて行った。まず、基質である 1 に対して PIDA と MeOH を作用させることにより、7-Methoxymitragynine(12)を収率 96%で得た。また同様に本反応を EtOH 溶媒中で行うことで 7-Ethoxymitragynine(13)を収率 53%で得た。さらに空気存在下、DMF 中 NaH を作用させることにより収率 49%で Mitragynine 4-quinolone 体(14)、TFA 酸性条件下 NaCNBH_3 を用いたインドール環への立体選択的還元反応を行い定量的な収率でインドリン骨格を有する誘導体 15 を得た (Scheme 1)。



Reagent: (a) EtSH, AlCl_3 , CH_2Cl_2 , rt, 90%; (b) for 8, EtI, 15%NaOH, *n*- $\text{Bu}_4\text{N}\cdot\text{HSO}_4$, Benzene, rt, 80%; (c) for 9, *i*PrI, 15%NaOH, *n*- $\text{Bu}_4\text{N}\cdot\text{HSO}_4$, Benzene, rt, 67%; (d) for 10, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$, 15%NaOH, Adogen 464, CH_2Cl_2 , rt, 71%; (e) for 11, $(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2\text{O}$, Pyridine, rt, 76%; (f) for 12, Iodosobenzene diacetate, MeOH, 96%; (g) for 13, Iodosobenzene diacetate, EtOH, 53%; (h) NaH, air, DMF, 49%; (i) NaCNBH_3 , TFA, rt, quant

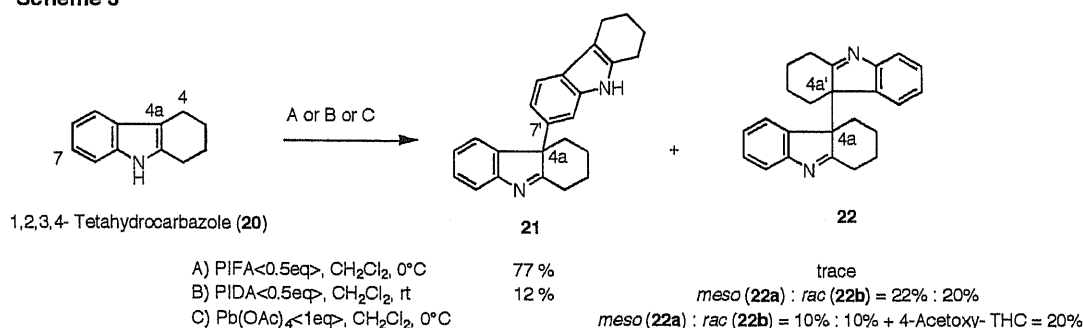
また、*in vitro* で Morphine (6) よりも強力な鎮痛活性を示した微量天然成分 7-Hydroxymitragynine (5) を効率的に得るために、1 からの半合成を検討した (Scheme 2)。なお、1 の不斉全合成ルートは我々の手により開拓済みである。まず 1 のインドール環 7 位へアセトキシ基を導入する目的で四酢酸鉛による酸化反応を試みたところ、目的とする 7-アセトキシ体 17 が収率 50% で得られると同時に、インドール環の 11 位と 7 位で架橋した 2 量体 16 が低収率ながら得られた。17 は続く加水分解によって好収率で 5 へと導いた。また、より短工程による別法として 1 に対し Phenyliodine(III) bis(trifluoroacetate) (PIFA) を含水 CH_3CN 溶液中で用いた場合、7 位に直接水酸基を導入することに成功し、収率 50% で 5 が得られた。興味深いことに、本反応においては 16 とは異なる部位、すなわちインドール環の 12 位と 7 位で結合した 2 量体 18 が副生成物として得られた。このようにして得られた 5 は続く MeOH 中での NaOMe を用いた転位反応を経て Mitragynine pseudoindoxyl (19) へと変換した。以上の方法により合成した各種誘導体を詳細な薬理試験に適用した。



2、インドール誘導体における新規 2 量化反応の一般性の検討

一方、先の酸化反応で得られた 2 量体の生成に興味を持ち、これら酸化剤のインドール化合物に対する一般性を確立すべく以下の実験を行った。まず始めに我々は基質として単純な構造を有するインドール化合物の 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazole (THC) (20)を選んだ(Scheme 3)。その結果、20 に対して CH_2Cl_2 中、0.5 等量の PIFA で処理すると、THC の 4a 位ともう 1 分子の 7'位で架橋した 2 量体 (21) が収率 77%で生成し、微量副生成物として結合様式の異なる 2 量体 (22a, 22b) が生成した。一方、0.5 等量の PIDA で処理すると主生成物として 4a 位同士が結合した 2 量体 (22) が *meso* 体(22a) 22%、*rac* 体(22b) 20%の収率で得られ、副生成物として 21 が収率 12%で得られた。さらに、 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ を用いた場合においても、同様な 2 量体が低収率ながら生成することが明らかとなった。これら 2 量体の構造は 22b の X 線結晶構造解析などにより決定した。

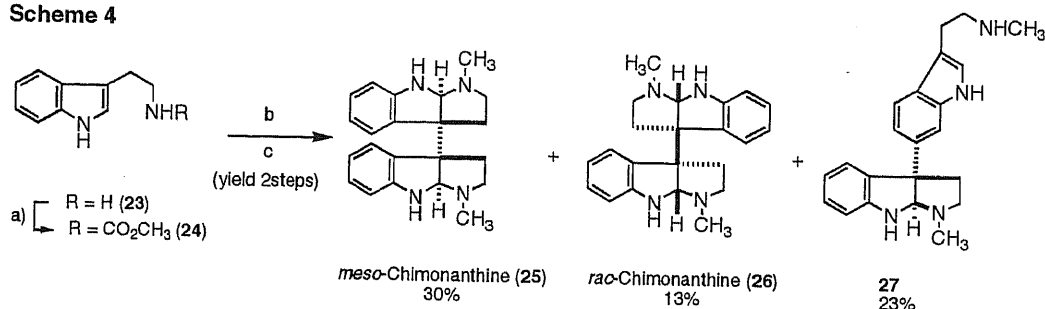
Scheme 3



3、3 価ヨウ素試薬を用いた Chimonanthine 類の簡易全合成

上記の知見から我々はヨウ素試薬を用いた新規 2 量化反応を Tryptamine 誘導体に適用し、同様にオピオイド受容体を介する鎮痛活性が報告されている天然物 Chimonanthine 類 (25,26)の短段階全合成を立案した (Scheme 4)。Tryptamine (23)から調製した N_6 -Carbomethoxytryptamine (24)を基質に用い、鍵段階である 2 量化-環化反応では PIFA を用いることで望む反応が進行し、 $\text{PIFA} < 0.5\text{eq} / \text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, -30°C の条件で目的とする化合物を得ることに成功した。次いで、カルバメート基の還元を Red-Al を用いて行い、*meso*-Chimonanthine (25) (30%) と *rac*-Chimonanthine(26)(13%)の 3 段階全合成を達成した。これら一連の反応機構については一方のインドールの β 位にカチオン等価体が生じることが示唆されるがその詳細は現在検討中である。

Scheme 4

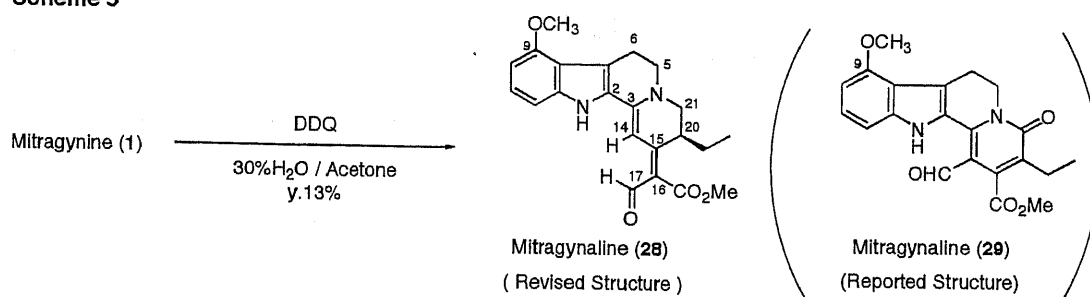


(a) $ClCO_2CH_3$, NaOH / H_2O , CH_2Cl_2 , $0^\circ C$, quant. ; (b) PIFA <0.5eq>, CF_3CH_2OH , $-30^\circ C$; (c) Red-Al, toluene, reflux.

4、マレーシア産 *Mitragyna speciosa* 含有微量アルカロイド Mitragynaline の構造訂正

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 はスペクトル的な構造解析の結果、(29) 式の構造が提出された⁷⁾。本化合物は含有量が非常に微量であるうえ通常の NMR スペクトルにおいてはブローディングを伴った複雑なチャートを与えるが、今回 $-50^\circ C$ にて測定することにより初めて全ての $^1H, ^{13}C$ -NMR の帰属が可能となり(28)式を提出することができた。最終的に X 線結晶構造解析によりその構造を決定した。さらに Mitragynine(1)が含水条件での DDQ 酸化により Mitragynaline(28)に導かれることを見いだした (Scheme 5)。これにより 20 位の絶対配置を含めた構造を確認するとともに、本化合物が強力なオピオイド受容体アンタゴニスト活性を有していることが明らかとなった (Table 1)。

Scheme 5



5、オピオイド作動性鎮痛活性試験と構造活性相関の検討

以上の様にして得た種々誘導体についてマウスの腸管を用いたマグヌス法により *in vitro* におけるオピオイド作用の検討を行った (Table 1)。まず始めに生

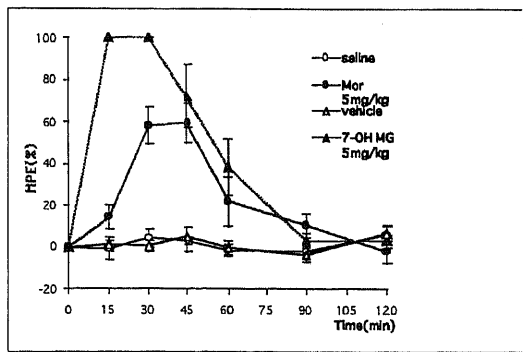
物活性における 9 位置換基の置換基効果に着目した。その結果、興味深い知見としてメトキシ基を有する Mitragynine (1) はアゴニスト活性、水酸基を有する 7 は部分アゴニスト活性、水素である Corynantheidine (30) (isolated from *Uncaria* species) はアンタゴニスト活性を示し、作用発現に重要な意味を持つことが明らかとなった。これにより Morphine (6) におけるフェノール性水酸基と *Mitragyna* アルカロイドの 9 位は完全には対応せず、8~11 の比較からもわかるように鎮痛活性発現にはメトキシ基が最も有効であり、それ以上大きな置換基は鎮痛活性を低下させることが示唆された。インドリン構造を有する 15 は Mitragynine(1) を上回る受容体親和性を示し、Mitragynine pseudoindoxyl(19)は *in vitro* において最も強力でありモルヒネの約 35 倍もの受容体親和性を有していた。また、微量天然成分の 7-Hydroxymitragynine(5)が強力な活性を有していることから、*Mitragyna* アルカロイドの芳香族性並びに本官能基の生体内における空間的配置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。また D 環置換基が Mitragynine (1) と異なる構造を有する化合物はアゴニスト活性が低下していることから活性発現には本官能基におけるコンフォメーションも含めた生体内構造が重要であると示唆された。次に我々は *in vitro* で Morphine (6) よりも強力な受容体親和性を有した 5 と 19 についてマウスを用いた Tail-flick test を行い *in vivo* における抗侵害活性を調べた。その結果、*in vitro* で最も強力な活性を有していた Mitragynine pseudoindoxyl (19) は皮下、経口投与においても Morphine (6) の抗侵害活性を下回る結果を与えたが、微量天然成分でもある 7-Hydroxymitragynine(5) (7-OHMG) は皮下、経口投与ともに Morphine (6) を遥かに上回る抗侵害活性を有しており、特に経口投与においてはその差は顕著に現れた (Figure 2)。緒言で述べたように、本植物はその葉部を咀嚼することによりアヘン代用薬として用いられてきた民間薬である。今回の研究から本植物の活性本体が明らかとなり、さらに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。

Table 1. Opioid Agonistic Activities of Mitragynine-Related Compounds and Morphine in Electrically-Stimulated Guinea-Pig Ileum Preparation

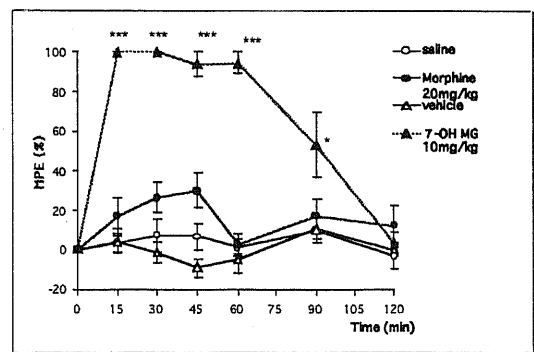
Compounds	n	pD ₂ Value	Relative Potency	Maximum Inhibition (%)	Relative Inhibitory Activity
6 (Morphine)	5	7.17±0.05	100%	87.2±1.8	100%
1 (Mitragynine)	5	6.59±0.13**	26%	83.1±3.7	95%
5	5	8.20±0.14***	1071%	86.3±4.8	99%
7	5	6.78±0.23	41%	49.4±3.1***	57%
8 ^a	5	NS	NS	NS	NS
9 ^a	5	NS	NS	NS	NS
10 ^b	5	NE	NE	NE	NE
11	5	5.39±0.12	2%	33.2±8.8***	38%
12	5	6.45±0.04***	19%	60.9±7.2**	70%
13	5	5.29±0.12***	1%	22.9±1.1***	26%
14	5	6.70±0.04***	34%	74.1±5.6	85%
15	5	7.94±0.48	617%	74.9±8.6	86%
17	6	6.50±0.16**	21%	13.4±12.7***	15%
19	6	8.71±0.07***	3467%	83.5±3.3	96%
28	5	—	—	-47.1±5.4***	-54%
30 (Corynantheidine)	5	—	—	-18.1±8.6***	-21%

Opioid agonistic activities of the compounds are evaluated by their ability to inhibit the electrically-induced twitch contraction, which are reversed by naloxone (300 nM). Relative potency is expressed as a percentage of the pD₂ value of the compound against that of morphine. The pD₂ values of 5 and 19 are significantly high compared with that of morphine, while the pD₂ values of 1, 12, 13, 14 and 17 are significantly low compared with that of morphine. Maximum inhibition (%), which is elicited by the compound when the response reached a plateau, was calculated by regarding electrically-induced contraction as 100%. The concentration range of tested compounds was from 100 pM to 30 μM. Relative inhibitory activity, which means intrinsic activity on opioid receptors, is expressed as a percentage of the maximum inhibition by compounds against that by morphine. Each value represents the mean ± S.E.M. of the results obtained from five to six animals. *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001, significantly different from the morphine group. ^a In the case of the naloxone-insensitive inhibition, the effect was regarded as "non-specific (NS)". ^b In the case that significant inhibition was not obtained at 30 μM of the compound, the effect was regarded as "no effect (NE)".

Figure 2



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



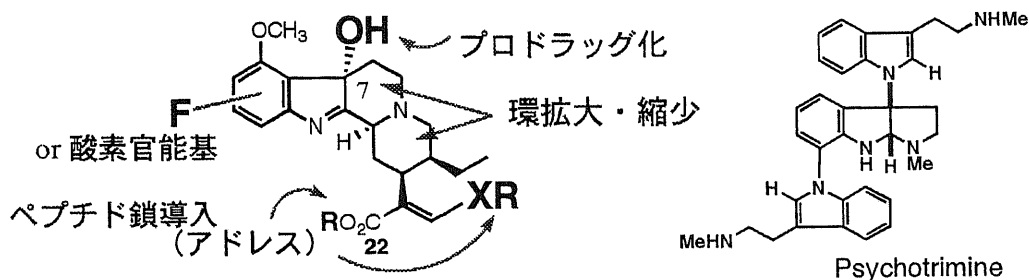
Antinociceptive effect of 7-hydroxy mitragynine (p.o.) and morphine (p.o.) in tail-flick test in mice. Each value represents the mean ± S.E. (n=6). *P<0.05; ***P<0.001, significantly different from the control group.

あ と が き

以上述べたように、ミトラガイナ属アルカロイド誘導体を種々部分合成、全合成し、それらのオピオイド性鎮痛活性を評価した。この研究過程で、インドールアルカロイドの新規 2 量体反応を発見し、これを利用してロウバイ科アルカロイド類の全合成を達成することが出来た。種々合成したミトラガイナアルカロイド誘導体の中で、Mitragynine の酸化誘導体である 7-Hydroxymitragynine が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出した。さらにマウスを用いた *in vivo* の鎮痛試験において 7-Hydroxymitragynine には皮下、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。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。

今後は、モルヒネを凌ぐ活性が確認された 7-Hydroxymitragynine をリードとして各種誘導体を合成する計画である。本物質はそのメッセージ部位についてはモルヒネで提唱されている構造とは大きく異なっており、新しいタイプのオピオイドアゴニストであることが示唆されている。そこで、この部位について更なる検討を行うため、各官能基の化学修飾を行い受容体結合における影響を考察する予定である。また、芳香環上に酸素官能基、フッ素原子等の各種官能基を導入するなどして受容体内でのリガンドとの π - π 結合様式について検討する。また、近年オピオイドリガンドに提唱されたメッセージ・アドレス説を 7-Hydroxymitragynine に適用する。即ち、22 位のカルボキシル基の側鎖を伸長することによりオピオイド受容体サブタイプに選択的なアゴニストの創製が可能になると考えている。具体的には、 κ 受容体選択的内因性オピオイドペプチドのダウノルフィンのアドレス部位を模倣し、相当するアミノ酸を 22 位のカルボキシル基に縮合する計画である。最近、多重型ピロリジノインドリン骨格を持つアルカロイドがやはりオピオイド性鎮痛活性を発現することが見いだされた。この新知見を基に、多重型ピロリジノインドリンアルカロイド（例えば下図構造式）構造を持つ新規オピオイド作動性化合物を見いだすため、未開拓植物資源（例えば、マレーシア産 *Psychotria* 属植物、邦産 *Chimonanthus* 属植物）

の成分探索とこれらアルカロイドの合成研究を行うことを計画している。



本研究は、千葉大学大学院薬学研究院生体機能成分子研究室（北島満里子助教授、石川勇人博士）および同薬効薬理学研究室（松本健次郎博士、小山史修士）の実験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タイ国チュラロンコーン大学 Dhavadee Ponglux 博士、マレーシア国立大学 Ikram M. Said 教授に感謝致します。

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。