

# 有機合成化学から創薬へのアプローチ

福岡大学薬学部薬化学教室

丸岡 博

## Progress of synthetic organic chemistry toward drug discovery

Hiroshi Maruoka

### 【はじめに】

筆者は有機合成化学に魅せられて、それを基盤とした研究に20年余り携わってきた。有機合成化学の魅力および特徴は、1) 基礎的な理論を学び、有機化学実験の演習を行えば、今まで世の中に存在しない新規化合物をも作ることができる、2) 物質の合成を中心とする実証主義の学問であるが、その手法により、社会生活に意味をなす物質を誕生せしめる、3) 有機合成に関わる生産物は、衣食住、医薬品などあらゆる場面で日常的に活用されている、4) 世界最先端の研究者たちの有機合成における新反応の開発、困難な合成化学への戦略的合成論の見事さ、スマートさはある種美的ともいえる、5) 独自の材料・触媒・エネルギー変換素子を設計・合成・機能評価によって創製することが有機合成によってのみ可能である、などが挙げられる。このような特徴を活かし、近年では、多くの有機合成化学者は単なる「ものをつくる」ことだけではなく、自身の基盤となる研究領域からさらに多方面の領域に踏み込み、開拓し、創薬を目指して独自の研究を展開している。本稿では、筆者が有機合成化学の領域から一步踏み出し、創薬を念頭に置きながら人工生体機能性分子の創製に取り組むきっかけになった研究「体内薬物動態に関する研究」のささやかな成果と今後の展開について紹介したい。

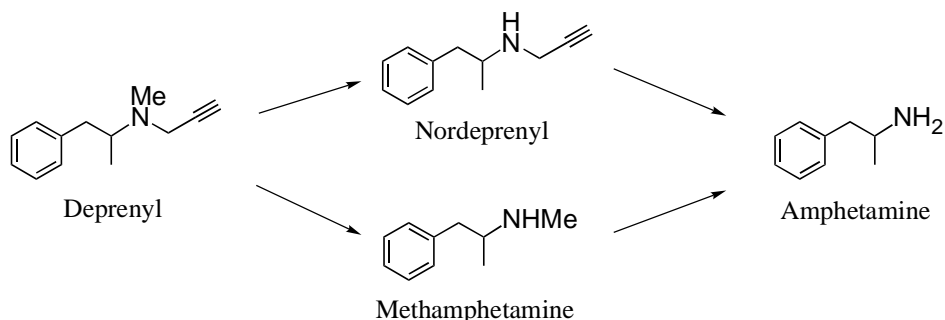
### 【パーキンソン病について】

パーキンソン病は病理学的に見ると脳の黒質にメラニン細胞の減少が認められ、一方、生化学的には、黒質とその周辺の尾状核と被殻において Dopamine の減少が認められ、Dopamine 代謝異常が本症の原因と考えられている。その症状としては、振戦、筋硬直、運動低下の3つが主徴であるが、その結果として、歩行不安定のために前屈姿勢になり、表情も乏しく、仮面様顔貌を呈するようになる。治療法として、黒質とその周辺で低下した Dopamine 系ニューロンの活性を高めることによる症状の軽減と、人に依存せずに活動できる運動能力の維持をする方法がある。Dopamine は B 型モノアミン酸化酵素 (MAO) によって分解される。L-Deprenyl は MAO-B の特異的阻害剤として、パーキンソン病治療薬の薬理機序を有すると考えられ、Dopamine の分解を抑え、Levodopa の効果を高めるために併用される。最初に筆者は、Deprenyl の代謝研究に必要な標準物質の合成に着手した。

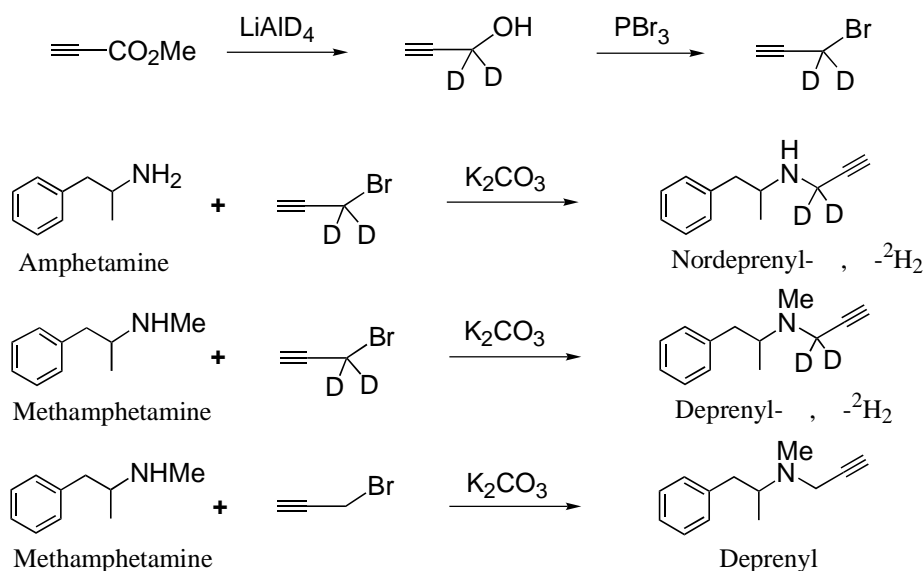
### 【Deprenyl 内部標準物質の合成】

Deprenyl の代謝は、Nordeprenyl を経由して Amphetamine へ、あるいは、Methamphetamine を経由して Amphetamine へと代謝されることが確認されている[1]。しかしながら、代謝過程に関する詳細についてはまだ不明点が多い。そこで、代謝研究に有効利用され则认为される標準物質として、D-Nordeprenyl- $^2\text{H}_2$ 、L-Nordeprenyl- $^2\text{H}_2$ 、D-Deprenyl- $^2\text{H}_2$ 、D-Deprenyl の4種類を合成した[2-4]。

### Metabolic Pathway of Deprenyl



### Synthesis of Deprenyl Derivatives

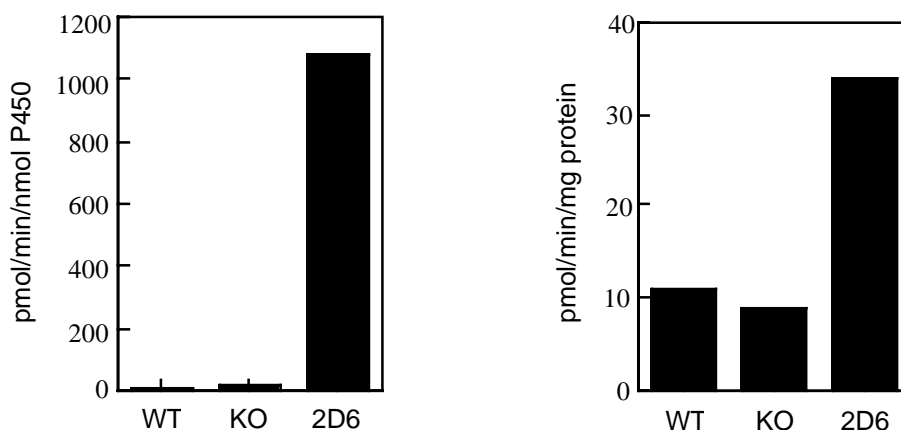


### 【Phenylethylamine の代謝（肝臓ミクロソーム）】

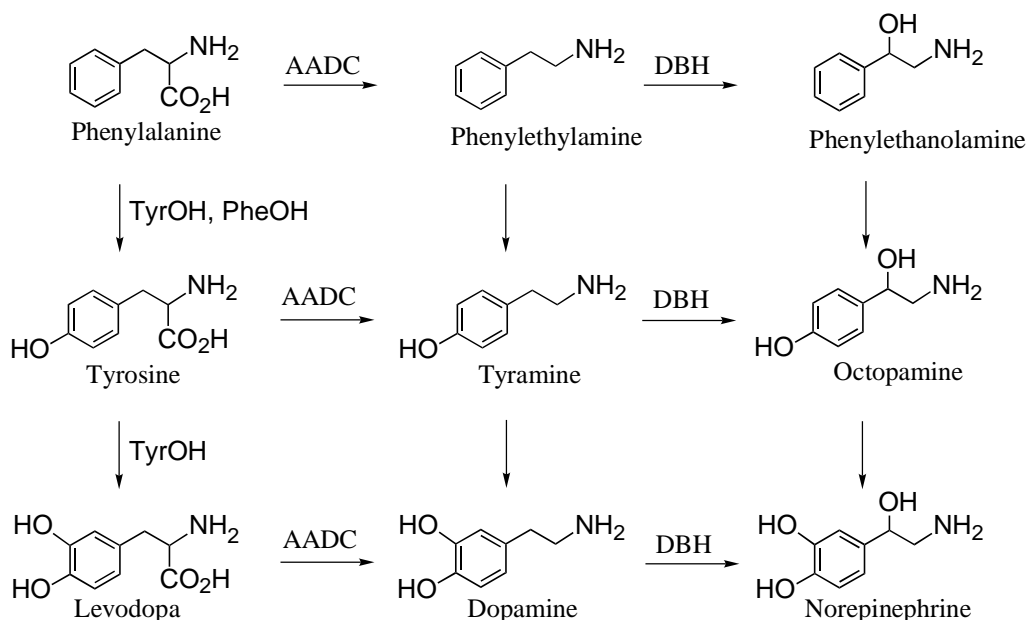
脳内に存在する微量アミンは薬理学的な側面から非常に興味ある化合物であるが、その生合成および代謝に関しては未開拓分野である。その微量アミンの1つである Phenylethylamine の代謝経路を調べるために、まず、肝臓のミクロソームを使用して、考えられる代謝物の測定法を検討した。すなわち、Phenylethylamine の水酸化による Tyramine の生成、さらに水酸化されて Dopamine の生成が予測されることより、それらの検出方法を最適化した。すでに船江ら[5]はヒトの肝臓の精製酵素 CYP2D6 による Tyramine から Dopamine への代謝を確認している。そこで、Tyramine と Dopamine を HPLC (ECD および UVD) を使って分離・確認する条件を設定した。次に、MAO-B Knock-out および Wild type マウスの肝臓ミクロソームを使って段階的に代謝を検討した。すなわち、2 mM の Tyramine を基質として 0、5、10、20、30 分間の反応したところ、Dopamine の生成が確認された。同様に Phenylethylamine を基質として反応を行ったが、明確に Tyramine を検知するには至らなかった。

## Dopamine Formation from Tyramine by Mouse Liver Microsomes and CYP2D6

Incubation Time: 10 min



## Biosynthetic and Metabolic Pathway of Catecholamines



AADC: aromatic L-amino acid decarboxylase

PheOH: phenylalanine hydroxylase

DBH: dopamine  $\beta$ -hydroxylase

TyrOH: tyrosine hydroxylase

## 【Phenylethylamine の代謝 (脳ミクロソーム)】

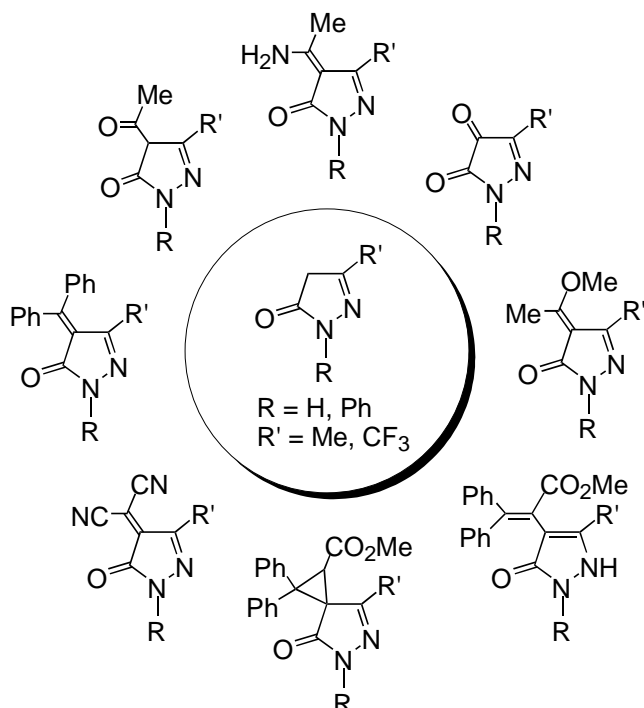
脳内の CYP450 の活性は肝臓のそれに比べると、非常に低いことが知られている。それゆえ、微量の代謝物でも追跡可能にする目的として、ラベル化合物を使用しての予備実験を行った。そこで、 $^{14}\text{C}$  Tyramine を基質として MAO-B Knock-out マウスの肝臓ミクロソームによる反応に関して検討を加えた。すなわち、 $100\ \mu\text{M}$  の  $^{14}\text{C}$  Tyramine を基質として 0、1、2、5、7、10、30、60 分間の反応を行い、遠心分離した後、上澄液を HPLC (UVD) で分離して Dopamine を集めた。それを液体シンチレーションカウンターで測定し、Dopamine の生成濃度を求めた。

### 【人工生体機能性分子の創製への展開】

以上述べた内容は、1年間という限定された期間内での研究結果で、その後の研究者がこれらの知見を有効利用してくれることを願いつつも課題を残したままで終わった。ラットの断頭、ミクロソームの調製あるいはアイソトープ標識化合物の使用など不馴れな実験に戸惑いながらも、多くの研究者に支えられて研究できたことを深く感謝する次第である。この経験以来、筆者は有機化合物と生体との関連性について強く興味を抱くようになり、主体性を持ってなんとか研究を展開できないかと考え続けている。これからの展開としては、特に2つのことに焦点を絞り現在研究を進めている。1つは脳保護剤、もう1つは抗癌剤に関することである。

アンチピリンやアミノピリンに代表されるようにピラゾール-3-オン誘導体は生物活性を有する化合物群としてこれまで興味が持たれ、現在もピラゾール-3-オンを母核とした化合物に関する研究が活発に行われている[6]。それらは解熱鎮痛作用をはじめとする抗炎症作用、抗リウマチ作用あるいは抗菌作用などを有することが知られ、さらに近年、ラジカル消去作用を利用した脳保護剤としても注目されている[7-9]。このようにピラゾール-3-オン誘導体は有機合成化学および創薬化学の両面から関心が持たれており、数多くの類縁化合物の合成法が報告されている。現在、筆者はこのピラゾール-3-オン骨格を最大限活用して生物活性を有する新規ヘテロ環化合物の合成[10]を進めている。その中で、合成化合物さらに金属を取り込んだ錯化合物の化学的性質を利用して、脳内におけるラジカルスカベンジャーとしての役割、DNA鎖切断作用による癌細胞に対する影響などを追求して行く計画である。

### Pyrazol-3-ones World



### 【おわりに】

以上述べた様に、生体へプラスの効果をもたらす化合物群の合成を視野に入れて研究を展開しているが、有機合成部門において克服しなければならない課題はいくつかある。それらは、1) 合成化合物の血液脳関門の通過の有無、2) 合成化合物のラジカル種の検出、3) 活性酸素量の測定、4) 合成化合物とDNAと

の親和性度、5) 合成化合物の DNA 鎖切断能力の確認、6) 変異原性の有無、7) 毒性試験、8) 計算化学などで、これらを適切に合成化合物に繁栄させていく必要性がある。今後とも、各専門分野で研究に従事されている皆様のご理解とご指導・ご鞭撻を賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

#### 【参考文献】

- [1] J. M. Grace, M. T. Kinter and T. L. Macdonald, *Chem. Res. Toxicol.*, **7**, 286 (1994).
- [2] R. R. MacGregor, J. S. Powler and A. P. Wolf, *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **XXV**, 1 (1987).
- [3] J. S. Powler, A. P. Wolf, R. R. MacGregor, S. L. Dewey, J. Logan, D. J. Schlyer and B. Langstrom, *J. Neurochem.*, **51**, 1524 (1988).
- [4] V. C. Trenery, J. C. Sheldon and J. H. Bowie, *Nouv. J. Chimie*, **5**, 193 (1981).
- [5] T. Hiroi, S. Imaoka and Y. Funae, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **249**, 838 (1998).
- [6] G. Varvounis, Y. Fiamegos and G. Pilidis, Pyrazol-3-ones Part 1: Synthesis and Applications, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky, ed, Academic Press, San Diego, 2001, Vol **80**, pp 73-156.
- [7] A. Graul and J. Castaner, *Drugs Future*, **21**, 1014 (1996).
- [8] T. Watanabe, S. Yuki, M. Egawa and H. Nishi, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **268**, 1597 (1994).
- [9] U. Minhaz, M. Tanaka, H. Tsukamoto, K. Watanabe, S. Koide, A. Shohtsu and H. Nakazawa, *Free Radicall Res.*, **24**, 361 (1996).
- [10] H. Maruoka, K. Yamagata, F. Okabe and Y. Tomioka, *J. Heterocyclic Chem.*, **43**, 859 (2006).