

められた。

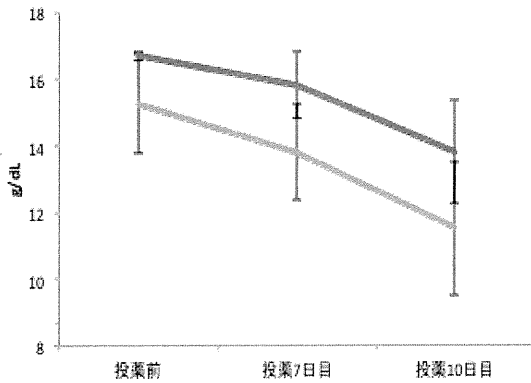


図45 投薬後のヘモグロビン濃度の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・ヘマトクリット値(図46)

ヘマトクリット値はカルベジロール群において投薬前から投薬10日目にかけてコントロール群に比較して低値を示す傾向が認められた。また、両群共に経時的に低下する傾向が認められた。

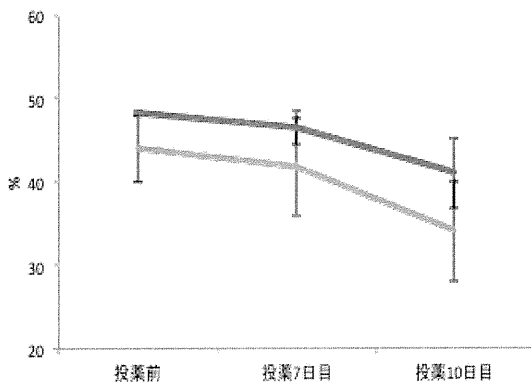


図46 投薬後のヘマトクリット値の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・平均赤血球容積(図47)

平均赤血球容積は投薬期間中、カルベジロール群およびコントロール群間に差を認めなかった。また、両群共に投薬期間中の変動を認めなかった。

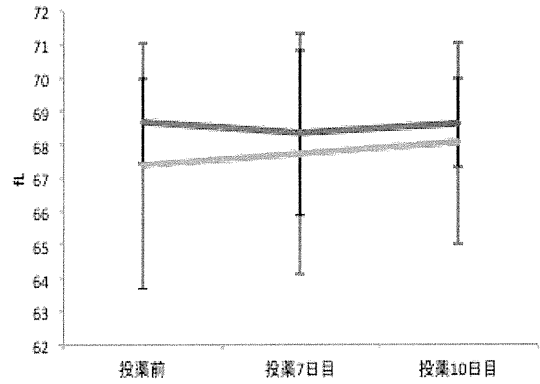


図47 投薬後の平均赤血球容積の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・平均赤血球色素量(図48)

カルベジロール群は投薬前においてコントロール群に比較して低値を示す傾向が認められたが、投薬7日目および10日目において両群間に差を認めなかった。また、両群共に投薬期間中の変動を認めなかった。

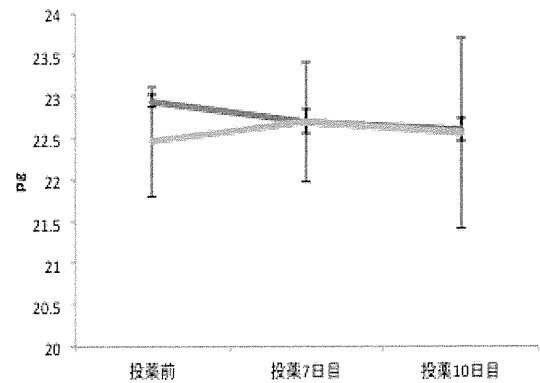


図48 投薬後の平均赤血球色素量の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・平均赤血球血色素濃度(図49)

平均赤血球血色素濃度は投薬期間中、カルベジロール群およびコントロール群間に差を認めなかった。また、コントロール群は投薬期間中、経時的に減少する傾向が認められたが、カルベジロール群において変動を認めなかった。

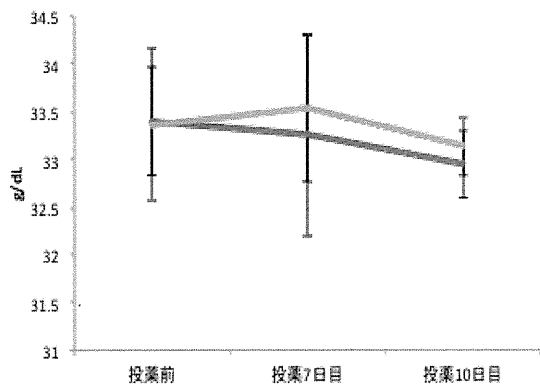


図49 投薬後の平均赤血球血色素濃度の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・血小板数 (図50)

血小板数はカルベジロール群においてコントロール群に比較して投薬前に低値を示す傾向が認められた。また、両群共に投薬前に比較して投薬10日目に低値を示す傾向が認められた。

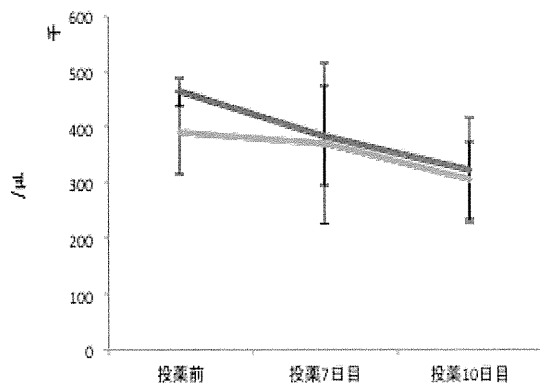


図50 投薬後の血小板数の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

9. 投薬後における血液生化学検査の変動

・ALB (図51)

ALBは投薬前から投薬10日目にかけてカルベジロール群にてコントロール群に比較して低値を示す傾向が認められた。また、カルベジロール群において経時的にALBが減少する傾向が認められたが、コントロール群において低下する傾向が認められた。

コントロール群において変動を認めなかった。

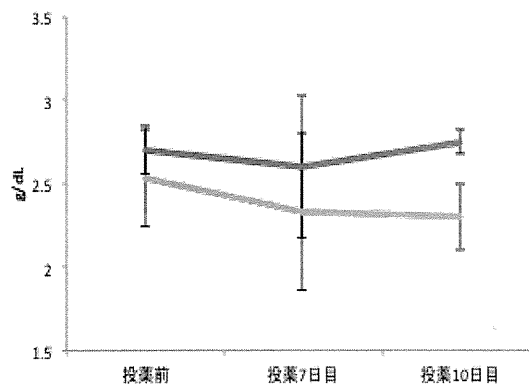


図51 投薬後のアルブミン(ALB)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・GLOB (図52)

カルベジロール群は投薬期間中、経時的にGLOBが上昇する傾向が認められ、投薬10日目においてコントロール群に比較して高値を示す傾向が認められた。また、投薬期間中、カルベジロール群において経時的に上昇する傾向が認められたが、コントロール群において低下する傾向が認められた。

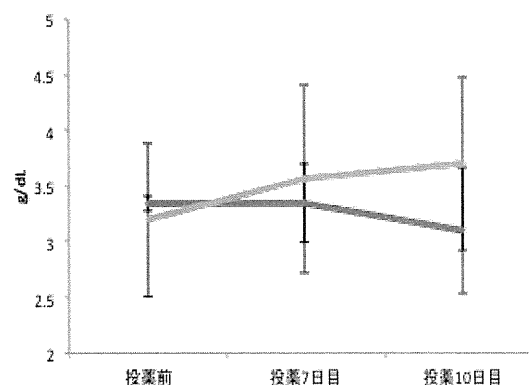


図52 投薬後のグロブリン(GLOB)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・TP (図53)

投薬前および投薬期間中、カルベジロール群およびコントロール群間にて差を認めなかった。また、

投薬期間中両群共に変動を認めなかった。

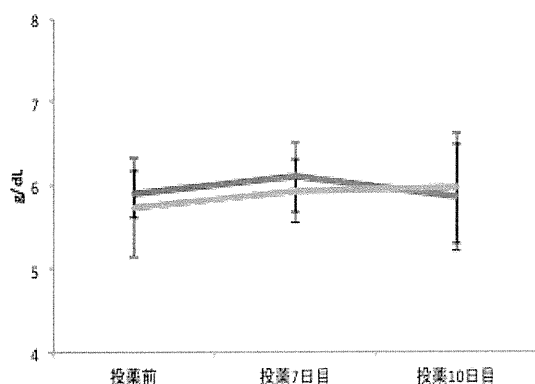


図53 投薬後の総蛋白質(TP)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・ALT

投薬10日目においてカルベジロール群はコントロール群に比較してALTが低値を示す傾向が認められた。また、コントロール群は経時的にALTが上昇する傾向が認められた。

・AST

カルベジロール群は投薬7日目および10日目においてコントロール群に比較して低値を示す傾向が認められた。また、カルベジロール群は経時的にASTが低下する傾向が認められた。

・ALKP

カルベジロール群は投薬7日目においてコントロール群に比較して高値を示す傾向が認められたが、他の期間において両群間に差を認めなかった。

・GLU(図54)

カルベジロール群は投薬7日から10日にかけて上昇する傾向が認められ、投薬10日目にて群にコントロール群に比較して高値を示す傾向が認められた。また、コントロール群においては投薬期間中、経時的

に上昇する傾向が認められた。

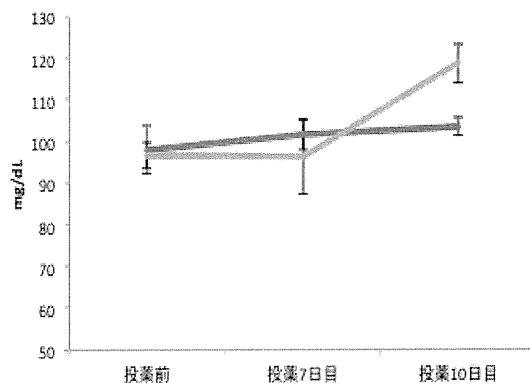


図54 投薬後のグルコース (GLU)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・T-CHOL(図55)

T-CHOLはカルベジロール群およびコントロール群において、投薬期間中、差を認めなかった。また、投薬期間中、両群共に変動を認めなかった。

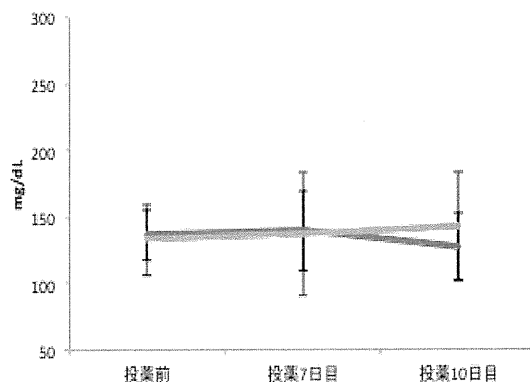


図55 投薬後の総コレステロール(CHOL)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・BUN(図56)

コントロール群およびカルベジロール群は投薬期間中、経時的にBUNの減少を認めた。また、投薬前および投薬10日目においてカルベジロール群はコントロール群に比較して低値を示す傾向が認められた。

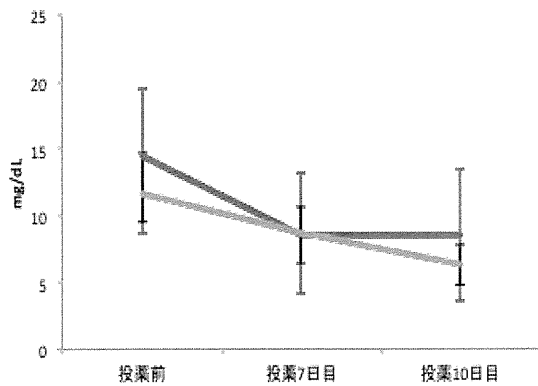


図56 投薬後の血中尿素窒素(BUN)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

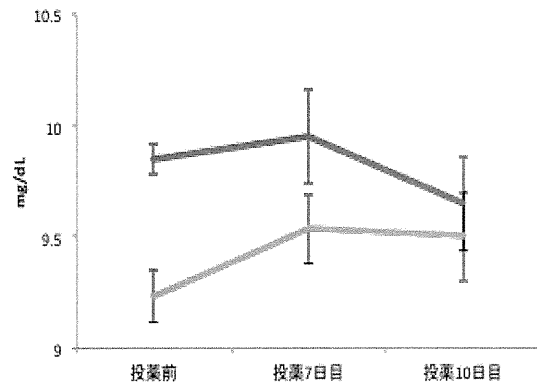


図58 投薬後のカルシウム(Ca)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・CRE (図57)

カルベジロール群は投薬期間中、経時的にCREの減少を認めた。また、投薬前および投薬10日目においてカルベジロール群はコントロール群に比較して低値を示す傾向が認められた。

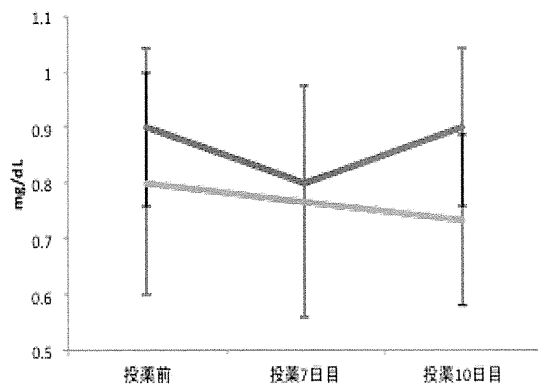


図57 投薬後のクレアチニン(CRE)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・Ca (図58)

投薬前および投薬7日目、10日目においてカルベジロール群はコントロール群に比較して低値を示す傾向が認められた。また、カルベジロール群は投薬前から投薬7日目にかけて上昇する傾向が認められた。

・P (図59)

カルベジロール群は投薬10日目においてコントロール群に比較して高値を示す傾向が認められた。また、両群共に投薬期間中、変動を示さなかった。

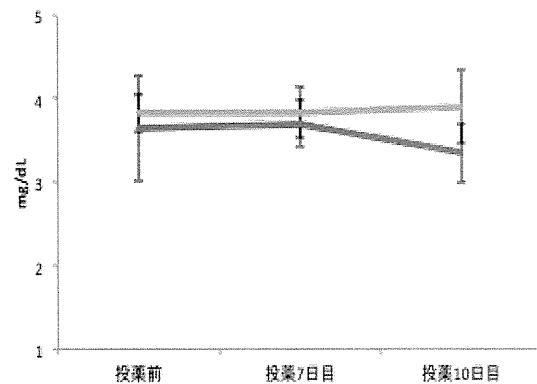


図59 投薬後のリン(P)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・Na (図60)

Naは投薬前においてカルベジロール群にてコントロール群に比較して低値を示す傾向が認められたが、投薬期間中、両群間に差を認めなかった。また投薬期間中、両群共に変動を示さなかった。

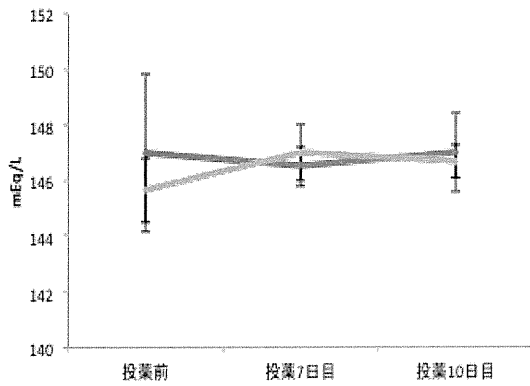


図60 投薬後のナトリウム(Na)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

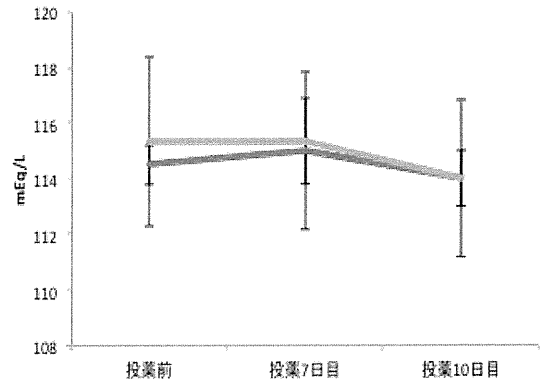


図62 投薬後のクロール(Cl)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・K(図61)

カルベジロール群は投薬前、投薬7および10日目においてコントロール群に比較して高値を示す傾向が認められた。また、コントロール群は投薬期間中、経時的に減少する傾向が認められたが、カルベジロール群は変動を示さなかった。

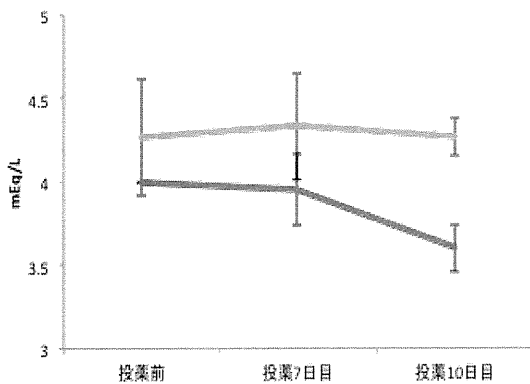


図61 投薬後のカリウム(K)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・Cl(図62)

Clは投薬期間中、カルベジロール群およびコントロール群間に差を認めなかった。また、カルベジロール群は投薬期間中、経時的に減少する傾向が認められたが、コントロール群において変動を認めなかった。

・CRP(図63)

カルベジロール群は投薬7日目までCRPの上昇が認められ、コントロール群に比較して高値を示す傾向が認められた。投薬7 から10日目にかけてカルベジロール群は低下を認め、両群間に差を認めなかった。また、コントロール群は投薬期間中、経時的に上昇する傾向が認められた。

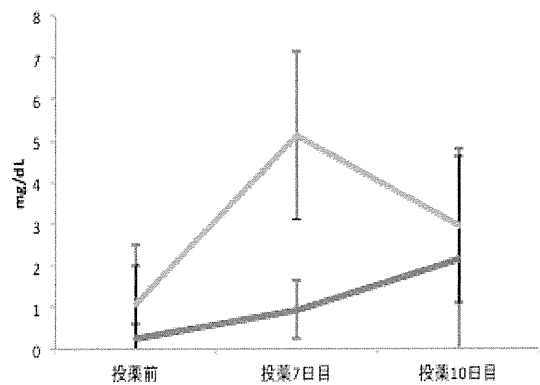


図63 投薬後のC反応性蛋白質(CRP)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

10. 投薬後におけるANPおよび血中ノルアドレナリンの変動

血中ノルアドレナリンはカルベジロール群において投薬前および投薬7日目においてコントロール群

に比較して高値を示す傾向が認められたものの、投薬10日目においては両群間に差を認めなかった。一方、ANPはコントロール群およびカルベジロール群間において差を認めなかった。

11. 投薬後における心電図検査の変動

投薬期間中、コントロール群およびカルベジロール群共に不整脈は認められなかった。

・P波(図64)

投薬7日目および10日目においてカルベジロール群はコントロール群に比較して低値を示す傾向が認められた。また、両群共に投薬期間中、経時的に減少する傾向が認められた。

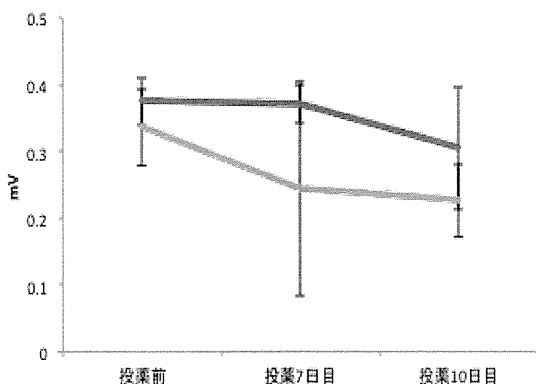


図64 投薬後のP波の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・Q波(図65)

カルベジロール群はコントロール群に比較して投薬前および投薬中、高値を示す傾向が認められた。また、カルベジロール群は投薬期間中、経時的に上昇する傾向が認められたが、コントロール群は変動を示さなかった。

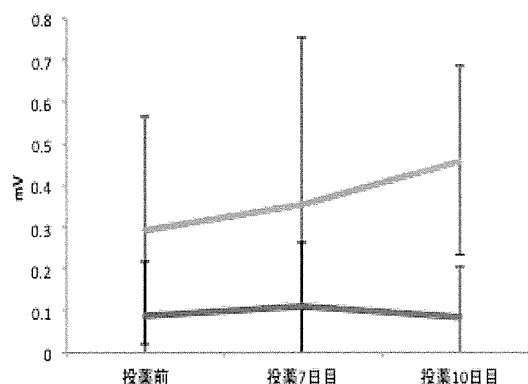


図65 投薬後のQ波の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・R波(図66)

カルベジロール群はコントロール群に比較して投薬前および投薬中、高値を示す傾向が認められた。また、両群共に投薬期間中、経時的に上昇する傾向が認められた。

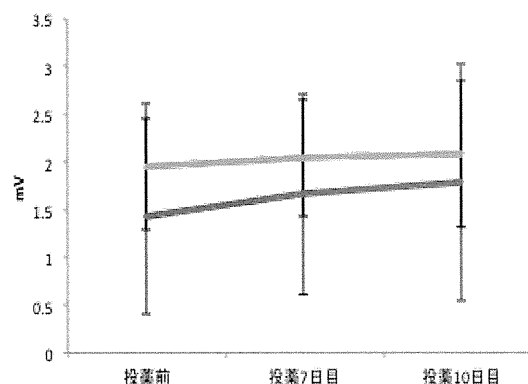


図66 投薬後のR波の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・S波(図67)

コントロール群は投薬前および投薬中においてカルベジロール群に比較して高値を示す傾向が認められた。また、両群共に投薬期間中、経時的に減少する傾向が認められた。

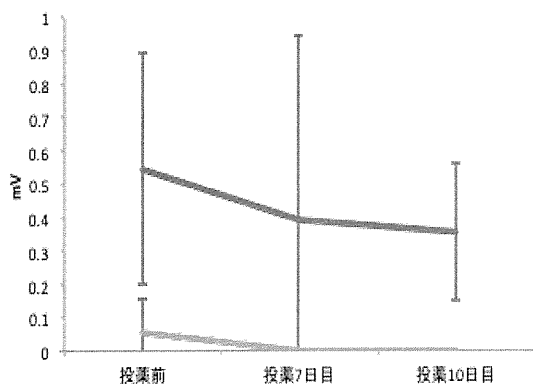


図67 投薬後のS波の変動。青線：コントロール群、
緑線：カルベジロール群

・T波(図68)

投薬前および投薬中、コントロール群およびカルベジロール群間に差を認めなかった。また、カルベジロール群は投薬期間中、経時的に上昇する傾向が認められたが、コントロール群においては変動を認めなかった。

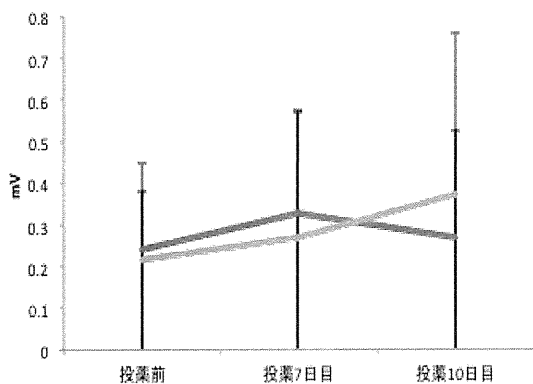


図68 投薬後のT波の変動。青線：コントロール群、
緑線：カルベジロール群

・PR間隔(図69)

投薬10日目においてカルベジロール群はコントロール群に比較して高値を示す傾向が認められた。また、投薬7から10日目にかけてコントロール群においては低下する傾向が認められたが、カルベジロール群においては上昇する傾向が認められた。

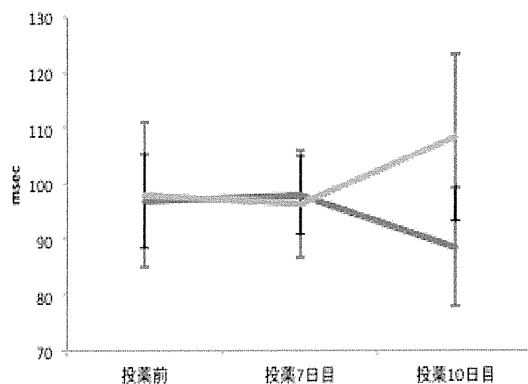


図69 投薬後のPR間隔の変動。青線：コントロール群、
緑線：カルベジロール群

・QRS間隔(図70)

投薬前および投薬中、コントロール群はカルベジロール群に比較して高値を示す傾向が認められた。また、投薬期間中、コントロール群は経時的に上昇する傾向が認められたが、カルベジロール群においては変動を認めなかった。

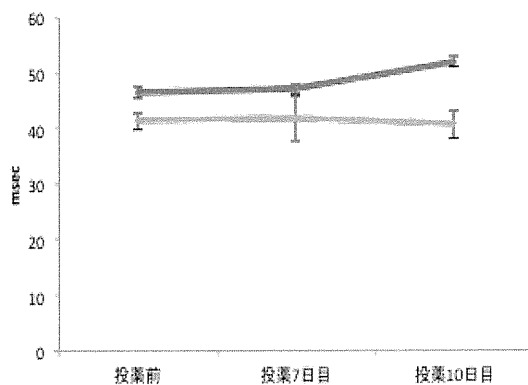


図70 投薬後のQRS間隔の変動。青線：コントロール群、
緑線：カルベジロール群

・QT間隔(図71)

投薬前、カルベジロール群はコントロール群に比較して低値を示す傾向が認められたが、その他の期間、両群間に差を認めなかった。また、両群共に投薬期間中、経時的に上昇する傾向が認められた。

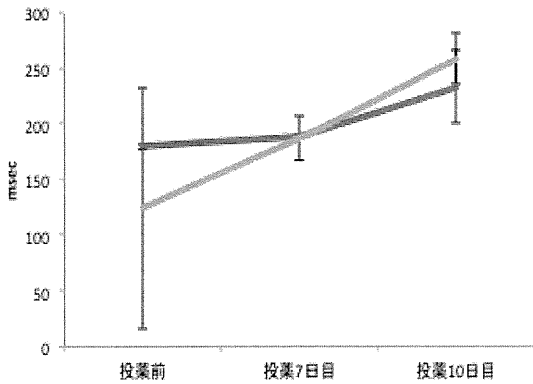


図71 投薬後のQT間隔の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・QTc (図72)

投薬前および投薬7日目においてカルベジロール群はコントロール群に比較して低値を示す傾向が認められたが、投薬10日目において両群間に差を認めなかった。また、カルベジロール群は投薬期間中、経時的に上昇する傾向が認められたが、コントロール群において変動を認めなかった。

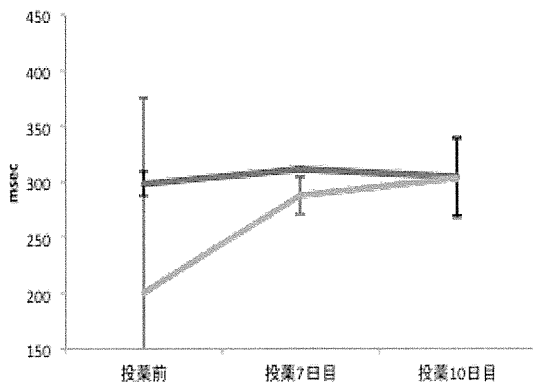


図72 投薬後のQTcの変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

12. 投薬後における収縮期、平均、拡張期血圧の変動

オシロメトリック法による血圧測定において収縮期、平均、拡張期共に投薬前はカルベジロール群にてコントロール群に比較して低値を示したものの、

投薬7日目においては両群間に差を認めず、投薬10日目においてはカルベジロール群にてコントロール群に比較して高値を示す傾向が認められた。また、カルベジロール群は投薬期間中、収縮期、平均、拡張期共に経時的に上昇する傾向が認められた。

13. 投薬後における胸部X線検査の変動

投薬前および投薬期間中、コントロール群およびカルベジロール群間においてVHSに差を認めなかった。一方、CTR (図73)は投薬7日目においてカルベジロール群にてコントロール群に比較して高値を示す傾向が認められたが、その他の期間中、両群間に差を認めなかった。

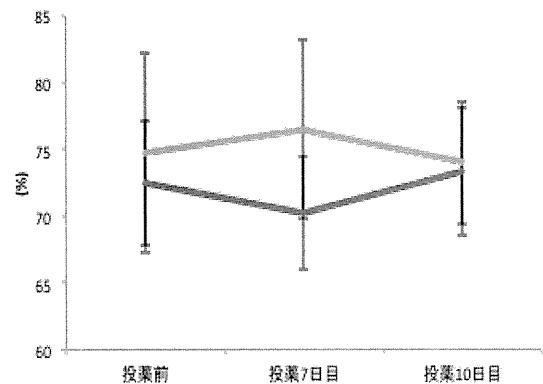


図73 投薬後の心胸郭比 (CTR) の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

14. 投薬後における心臓超音波検査の変動

LVIDdは投薬期間中、コントロール群およびカルベジロール群間において差を認めなかった。LVIDsは投薬7日目においてカルベジロール群にてコントロール群に比較して低値を示す傾向が認められたが、その他の期間において差を認めなかった。LA/Aoはカルベジロール群において投薬前および投薬7日目で、コントロール群に比較して高値を示す傾向が認められたが、投薬10日目においては両群間に差を認めなかった。一方、FSは投薬7日目および10日目において

カルベジロール群にて、コントロール群に比較して高値を示す傾向が認められた。IVSTd(図74)は投薬前においてカルベジロール群にてコントロール群に比較して高値を示す傾向が認められた。IVSTs(図75)は投薬期間中、両群間に差を認めなかった。LVPWTd(図76)およびLVPWTs(図77)は投薬7日目および10日目においてカルベジロール群にてコントロール群に比較して高値を示す傾向が認められた。肺動脈流速(図78)は投薬前および投薬期間中、カルベジロール群においてコントロール群に比較して高値を示す傾向が認められた。大動脈流速(図79)においては両群間にて差を認めなかった。

SV(図80)は投薬7日目および10日目において、カルベジロール群にてコントロール群に比較して高値を示す傾向が認められた。CO(図81)は、投薬7日目においてカルベジロール群にてコントロール群に比較して高値を示す傾向が認められた。

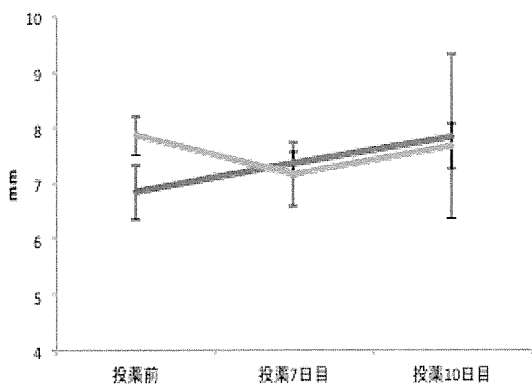


図74 投薬後の拡張期心室中隔壁厚 (IVSTd) の変動。
青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

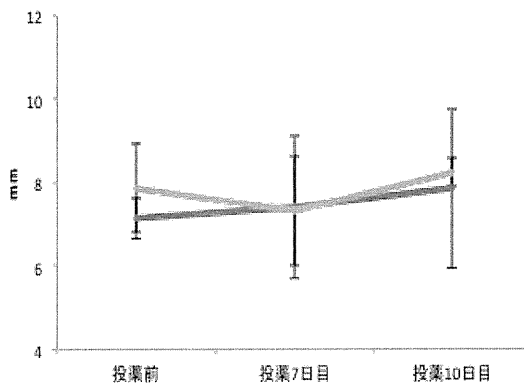


図75 投薬後の収縮期心室中隔壁厚 (IVSTs) の変動。
青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

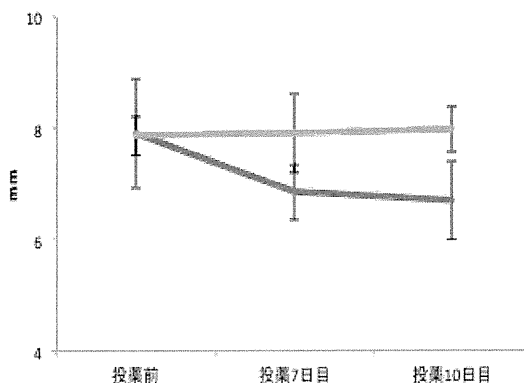


図76 投薬後の拡張期左室自由壁厚 (LVPWTd) の変動。
青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

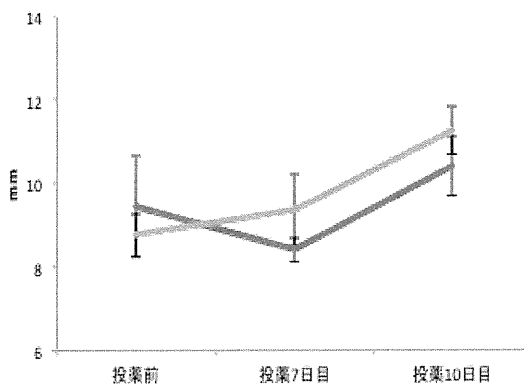


図77 投薬後の収縮期左室自由壁厚 (LVPWTs) の変動。
青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

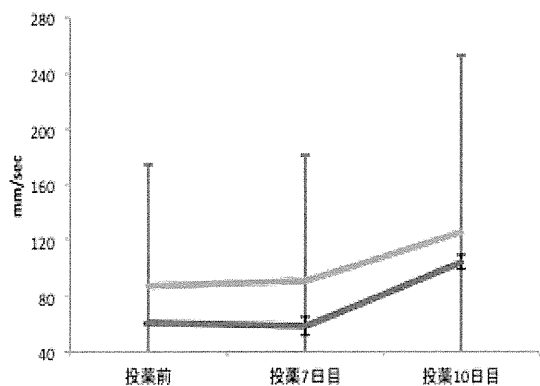


図78 投薬後の肺動脈流速の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

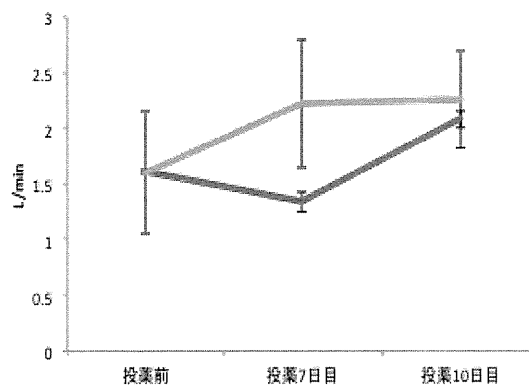


図81 投薬後の心拍出量(CO)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

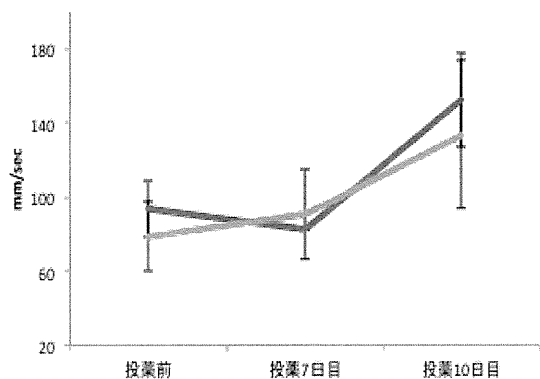


図79 投薬後の大動脈流速の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

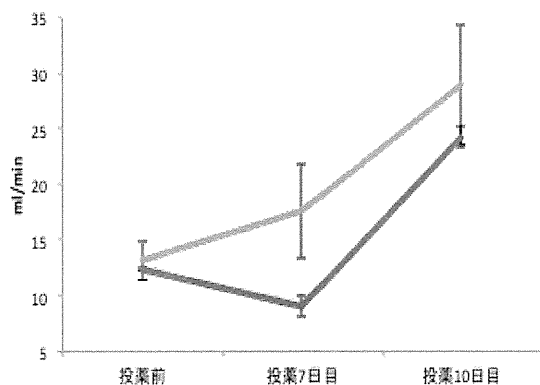


図80 投薬後の1回拍出量(SV)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

15. イソプロテレノールに対する反応性

投薬前(ペーシング21日目)におけるイソプロテレノール投与にて、コントロール群およびカルベジロール群共にイソプロテレノールの用量依存的に心拍数およびFSを上昇させた。しかしながら、投薬7日および10日目において、コントロール群はイソプロテレノールへの用量依存的な反応性が認められたが、カルベジロール群はイソプロテレノール全投与量においてコントロール群に比較して低値を示した。

また、イソプロテレノールによる血圧の変動は、カルベジロール群は投薬7日目および10日目においてコントロール群に比較して高値を示す傾向が認められた。

16. 心臓カテーテル検査

カルベジロール群はコントロール群に比較して左室収縮気圧が高値を示す傾向が認められた(図82)。

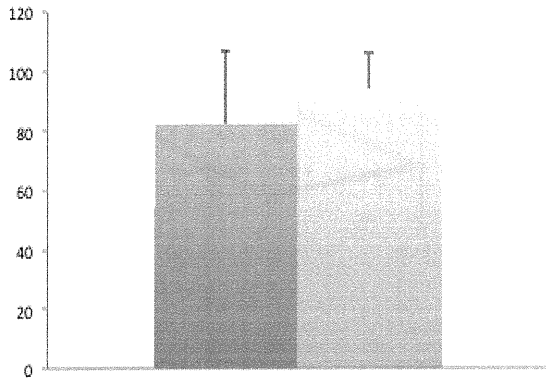


図82 投薬10日目の心臓カテーテル検査による左室収縮期圧の比較。青棒：コントロール群、緑棒：カルベジロール群

17. 剖検時肉眼所見

コントロール群およびカルベジロール群間において心臓総重量(コントロール群: 98.1 ± 2.3 g、カルベジロール群: 103.6 ± 27.7 g)および左室自由壁(コントロール群: 42.6 ± 1.6 g、カルベジロール群 37.5 ± 6.7 g)、心室中隔壁(コントロール群: 17.7 ± 7.3 g、カルベジロール群: 16.5 ± 7.8 g)、右室壁(コントロール群: 21.5 ± 3.2 g、カルベジロール群: 23.0 ± 7.9 g)、右房壁(コントロール群: 9.2 ± 2.6 g、カルベジロール群: 8.2 ± 0.9 g)、心房中隔壁(コントロール群: 4.0 ± 1.4 g、カルベジロール群: 2.6 ± 0.9 g)、左房壁(コントロール群: 10.3 ± 2.8 g、カルベジロール群: 8.9 ± 1.5 g)の重量に差を認めなかった。

7. 病理組織学的検査所見

左心房、左心室、心室中隔、右心房、右心室、心房中隔においてHE染色、マッソントリクローム染色共に、コントロール群およびカルベジロール群間において差を認めなかった。また、肝臓、腎臓、肺においてはHE染色において両群間にて差を認めなかった。

考察

現在の心不全治療において β 遮断薬は主要な薬剤であり、多くの大規模臨床試験において有用性が報告されている [8]。しかしながら、患者の心機能によっては β 遮断薬の陰性変事・変力作用により状態の悪化を認める事が知られており、全ての患者において忍容性を示さない [9]。しかしながら、本研究において左室の収縮不全を伴う心不全モデル犬はカルベジロール群に忍容性を示した。また、カルベジロールの投薬に伴い、左室内径短縮率の改善が認められた事から、心不全におけるカルベジロールの有効性に関して過去の報告と一致するものであると考える。そのため、カルベジロールは同様の機序により心不全に対して有効性を示す事が期待されるビダラビンの陽性コントロールとして有用である事が示唆されたものと考ええる。

今後、ビダラビン群とカルベジロール群の成績を比較する事によって、ビダラビンの心不全に対する有効性が評価できるものと考えられる。

結論

カルベジロールは心不全犬の収縮力を改善する事から、ビダラビンの陽性コントロールとして有用であると考ええる。

Reference

- 1: J Biol Chem. 1995 Jan 6;270(1):1-4. Mammali an membrane-bound adenylyl cyclases. Taussig R, Gilman AG.
- 2: Nat Rev Drug Discov. 2009 Apr;8(4):321-35. Capturing adenylyl cyclases as potential drug targets. Pierre S, Eschenhagen T, Geisslinger G, Scholich K.
- 3: Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Aug 19;100(17):9986-90. Disruption of type 5 adenylyl cyclase gene preserves cardiac function against pressure overload. Okumura S, Takagi G, Kawabe J, Yang G, Lee MC, Hong C, Liu J, Vatner DE, Sadoshima J, Vatner SF, Ishikawa Y.
- 4: Cell. 2007 Jul 27;130(2):247-58. Type 5 adenylyl cyclase disruption increases longevity and protects against stress. Yan L, Vatner DE, O'Connor JP, Ivessa A, Ge H, Chen W, Hirotani S, Ishikawa Y, Sadoshima J, Vatner SF.
- 5: J Biol Chem. 2004 Sep 24;279(39):40938-45. Direct inhibition of type 5 adenylyl cyclase prevents myocardial apoptosis without functional deterioration. Iwatsubo K, Minamisawa S, Tsunematsu T, Nakagome M, Toya Y, Tomlinson JE, Umemura S, Scarborough RM, Levy DE, Ishikawa Y.
- 6: Ann N Y Acad Sci. 1977 Mar 4;284:34-48. Inhibition of herpesvirus DNA synthesis by 9-beta-D-arabino-furanosyladenine in cellular and cell-free systems. Müller WE, Zahn RK, Bittlingmaier K, Falke D.
- 7: J Am Vet Med Assoc. 1995 Jan 15;206(2):194-9. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. Buchanan JW, Bücheler J.
- 8: Cardiol Rev. 2009 Nov-Dec;17(6): 287-92. Beta-adrenergic blockers for chronic heart failure. Javed U, Deedwania PC.
- 9: Circulation. 2000 Feb 8;101(5):558-69. beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. Bristow MR.
- 10: J Am Coll Cardiol. 2006 May 2;47(9):1871-81. The effects of combined versus selective adrenergic blockade on left ventricular and systemic hemodynamics, myocardial substrate preference, and regional perfusion in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. Nikolaidis LA, Poornima I, Parikh P, Magovern M, Shen YT, Shannon RP.

井上 誠一（研究分担者）

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

分担研究年度終了報告書

高齢者に向けた心不全治療薬の開発に関する研究

研究分担者 井上 誠一 横浜国立大学特任教授

研究要旨

心臓のみに発現するアデニル酸シクラーゼ酵素に効率的に作用する新規化合物の創製を目指した。様々な心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害剤に、活性ドメインを変化させることなく非活性化部位に溶解性を調節する機能を持つ分子を結合させて、新分子を設計した。合成法は類似化合物の合成手法を参考に開発した。その結果、心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害活性を持つ新分子の創製に成功した。

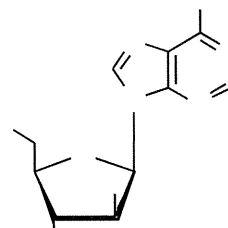
A. 研究目的

石川らのこれまでの研究成果から、ベータアドレナリン受容体は3つのサブタイプしかないが、アデニル酸シクラーゼには9つのサブタイプが知られており、心臓型と呼ばれるサブタイプ（5型）は心臓に特異的に発現することが分かっている。さらに様々な化合物を用いた薬理学的実験から、石川らは心臓型アデニル酸シクラーゼに選択性を持つ阻害剤を同定している。我々は、既存の化合物ではなく、新規化合物のなかで、心臓型アデニル酸シクラーゼに選択性を持つ化合物の設計および合成を目的とした。

そのような新規心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害薬は、呼吸器抑制を起こさずにベータ遮断剤と同等の心不全治療ができることが期待される。

B. 研究方法

石川らの同定した様々な心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害剤の化学構造をもとに、心臓型酵素の活性ドメインとの結合部位を変化させることなく、非活性化部位に結合するような化合物の設計および合成を行った。



抗ウイルス薬としてよく知られるアラビノシルアデニン誘導体の設計および合成を行った。例えば、2'位のヒドロキシ基部位の修飾を検討した（Figure 1）。ジシロキサニリデン基を3'位と5'位のヒドロキシ基

に同時に保護した。

2' 位への導入

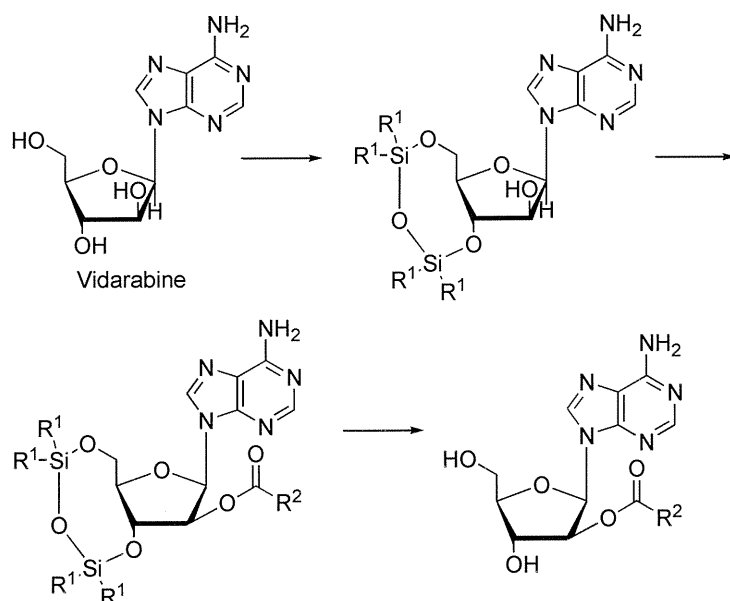


Figure 1

続いて、フリーとなった2' 位のヒドロキシ基に種々のアシル基を導入した。最後にテトラブチルアンモニウムフルオリドを作用させて、ジシロキサニリデン保護基を取り除き、2' 位にアシル基を導入したアラビノシルアデニン誘導体を良好な収率で合成した。

合成された化合物は、石川らによって生体組織（脳、心臓、肺など）のアデニル酸シクラーゼ活性に対する抑制効果を検討した。

(倫理面への配慮)

特に該当する項目はありません。

C. 研究結果

いくつかの新規化合物が設計され、合成されたあとに、既存の心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害剤との阻害活性の比較検討を行った。少なくとも2種類の化合物において、心臓アデニル

酸シクラーゼの選択的な抑制が認められた。

D. 結論

心臓型サブタイプの新規合成阻害剤が設計および合成され、その抑制効果が示された。このことは、心臓を標的にした新規化合物が我々の手で開発できる可能性を示唆する。

アデニル酸シクラーゼは9つのサブタイプを持つため、それぞれのサブタイプが創薬の対象となり、既に世界各国で薬剤開発が行われ、英国では睡眠障害を対象として脳型サブタイプの阻害剤開発が進んでいる。心臓型サブタイプ阻害剤の開発は、高齢者に向けた副作用の少ない薬としてだけでなく、我々の長年の研究成果に裏づけされたコンピュータによる予測技術を含めて、次世代の創薬手法の代表例となることが考えられ、わが国に普及を目指していきたい。

D. 健康危険情報

現在のところ特に該当する情報は無い。

E. 研究発表

論文発表

1. K. Honda, M. Konishi, M. Kawai, A. Yamada, Y. Takahashi, Y. Hoshino, and S. Inoue, "Stereoselective Synthesis of Bicyclo[3.1.1]heptane Derivatives via Intramolecular Photocycloaddition Reaction," *Natural Product Communications* **2012** (in press).

学会発表

1. 井上誠一、江川良、吉原万吉、高橋亮太、星野雄二郎、本田清、ジフルオロ-1-ブテン骨格を有する三環式及び複素環化合物の合成と物性、第15回液晶化学研究会シンポジウム、東京大学（東京）、2011.6.4.

2. 本田清、置塩真奈美、星野雄二郎、井上誠一、逆電子要求型Diels-Alder反応を基軸としたフラボン類の立体選択的合成、第41回複素環化学討論会、熊本市民会館（熊本）、2011.10.20-22.

3. 本田清、上野恵子、星野雄二郎、井上誠一、分子内[2+2]光環化付加反応を用いたビスクロ[3.2.0]ヘプタン環の立体選択的合成、第55回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、筑波大学（茨城）、2011.11.19-21.

4. 星野雄二郎、西村豪剛、本田清、井上誠一、光学活性環状ヒドロキサム酸配位子の合成とo-アリルフェノールの不斉エポキシ化反応、第55回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、筑波大学（茨城）、2011.11.19-21.

5. 井上誠一、藤本峻也、松本真典、星野雄二郎、本田清、二環式クロマンを経由した三環式化合物Stachybotrinの全合成研究、第62回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、新潟大学（新潟）、2011.11.26-27.

6. 本田清、島村佳久、星野雄二郎、井上誠一、ベンゾピラノオキセピノン骨格を有する縮合三環式化合物の合成、日本化学会第92春季年会、慶應義塾大学（神奈川）、2012.3.25-28.

7. 本田清、佐藤剛、和田究人、小谷朋弘、星野雄二郎、井上誠一、[3,3]アザクライゼン転位反応を基盤としたイソプレン骨格伸長反応、日本化学会第92春季年会、慶應義塾大学（神奈川）、2012.3.25-28.

F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得（出願中）

石川義弘、奥村敏、星野雄二郎、井上誠一、「アデニル酸シクラーゼの活性調節剤」、特願2010-240301、平成22年10月27日。

G. その他

特になし。

H. 関連研究成果

本研究課題に関連した事項として、天然物合成への応用を目指したニトロソDiels-Alder反応の開発研究と、生理活性化合物stachybotrin

類合成に向けた新規合成手法の研究の研究成果をまとめる。

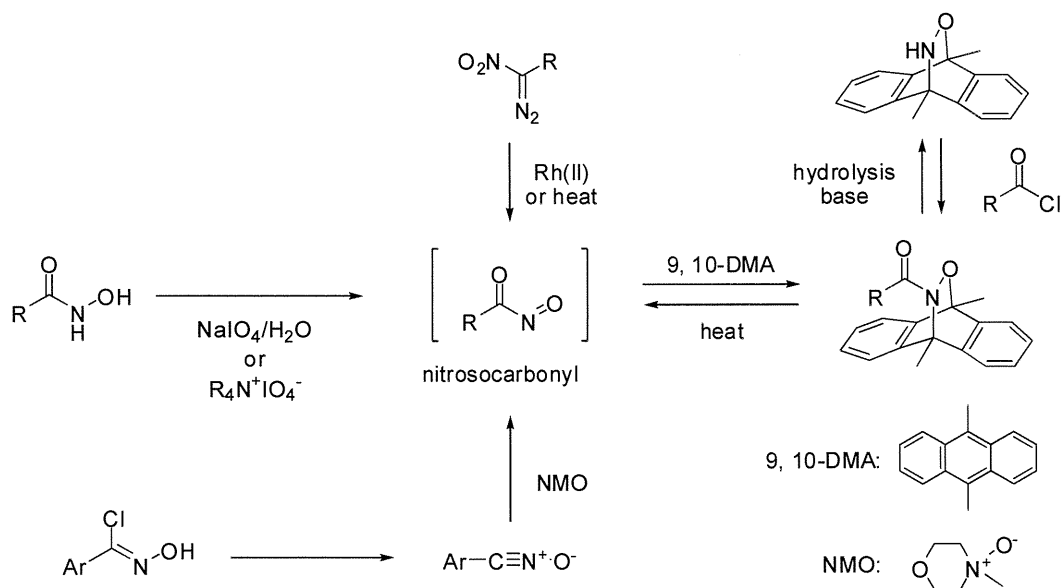
○ニトロソDiels-Alder反応を鍵反応とした
nobilisineの合成研究

1-1. ニトロソカルボニル化合物

ニトロソカルボニル化合物はN-Oヘテロジエノフィルとして共役1,3-ジエンと反応し、*N*-アシル-3,6-ジヒドロ-1,2-オキサジンを与える。これらの環化付加体は多くの含窒素天然化合物の全合成への高度に官能基化された合成中間体として期待される化合物である。

ニトロソカルボニル化合物は分光学的には存在が確認されているものの、単離精製された報告がないことから分かるように非常に反応性が高く不安定な化合物であり、極性、非極性溶媒の両方で二量化や分解反応を起こしやすいことが知られている。そこでニトロソカルボニル化合物を高活性な合成中間体として系中で発生させる方法が開発されてきた。例として、ヒドロキサム酸に酸化剤として過ヨウ素酸

を作用させて発生させる方法、ニトリルオキシドに対して*N*-メチルモルホリンオキシド(NMO)を作用させる方法、ロジウム触媒や熱によるニトロジアゾ化合物の分解反応を伴う方法などが挙げられる。また、ニトロソカルボニル化合物を9,10-ジメチルアントラセンのようなジエンとDiels-Alder付加体を形成することにより単離精製が可能となり、見かけ上ニトロソカルボニル化合物を保護したことになる。ニトロソカルボニル化合物は熱によって発生できるため、系中に酸化剤を用いない反応を構築できるという利点がある。さらに、このDiels-Alder付加体を利用すると異なるアシル基を導入することもできるため、しばしば利用される方法である。Diels-Alder反応付加体は熱分解(レトロDiels-Alder反応)により系中でニトロソカルボニル化合物を発生させることができる(Scheme 1)。

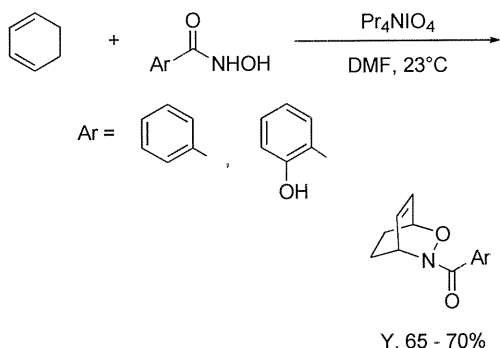


Scheme 1

過ヨウ素酸テトラアルキルアンモニウム塩はこの変換反応における有機溶媒に可溶性酸

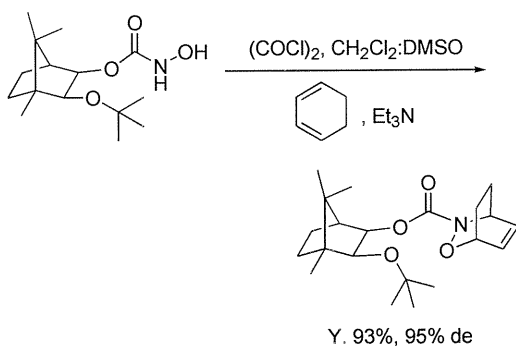
化剤として利用されているが、反応混合物から高極性のテトラアルキルアンモニウムをカラ

ムクロマトグラフィーにより除去することは困難である (Scheme 2)。



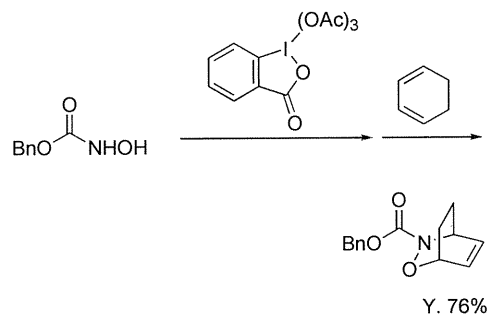
Scheme 2

その他にも、Swern酸化の利用は過ヨウ素酸テトラアルキルアンモニウム塩を用いる酸化反応に代わる簡便な合成法として知られている (Scheme 3)。



Scheme 3

Dess-Martin試薬も容易にヒドロキサム酸をニトロソカルボニル化合物に酸化し、発生したアシルニトロ化合物は共役1,3-ジエンと反応して対応する環化付加体を与える。得られた付加体はフラッシュカラムクロマトグラフィーにより容易に精製されている (Scheme 4)。



Scheme 4

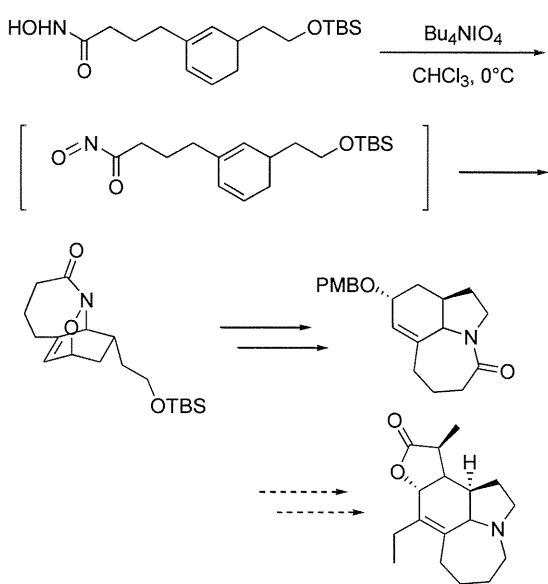
上記で述べたように反応系中でニトロソカルボニル化合物を発生させる手法は一般的に広く利用されてきている。しかしながら、これらの手法には原子効率が悪く爆発性の高い酸化剤を用いなくてはならない点、ニトリルオキシドの出発物質であるオキシムハライドの合成が難しい点、9,10-メチルアントラセンのようなジエンでニトロソ化合物を保護する際には保護、脱保護の工程により反応が他段階になるといった問題点が存在する。そのため、より効率性の高いニトロソカルボニル発生法、加えて高位置選択性を与える合成手法の開発は現在でも重要な研究課題である。

1-2. ニトロソDiels-Alder反応

生体中で多く存在する含窒素有機化合物には、アミノ酸やアルカロイドなど様々な生理活性を有するものが多く存在する。そのため天然物合成や医薬合成といった分野において有機化合物へ窒素官能基を導入する方法は非常に重要である。その手法の一つであるニトロソDiels-Alder反応は化合物に窒素および酸素官能基を直接的に導入することが可能であり、ヘテロ環形成の強力な合成法として用いられてきた。また、エネルギー枯渇問題を考慮した場合、短い工程で目的物を得ることが重要である

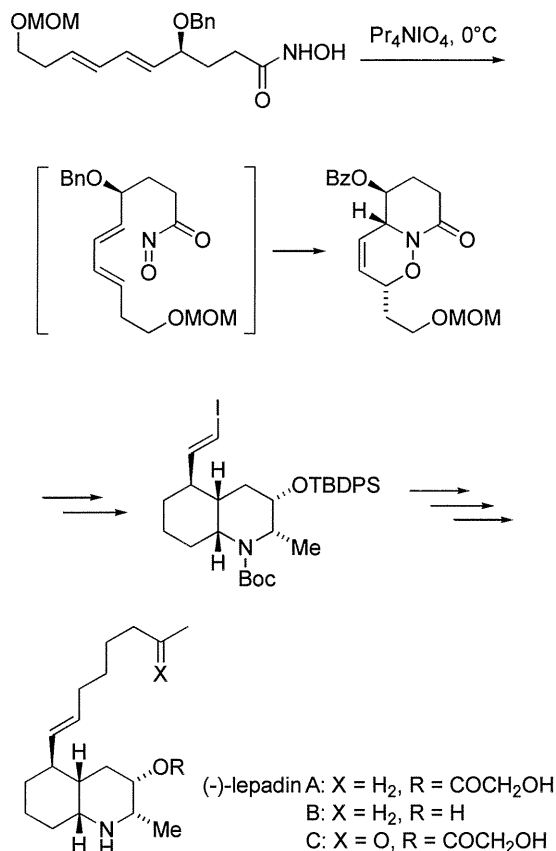
が、この反応は一段階で官能基を導入できるのでその点においても魅力的な反応といえるだろう。

LiangらはScheme 5のように分子内ニトロソDiels-Alder反応を用いることで、人の呼吸器系の治療や家庭動物の駆虫薬として用いられるステモナルカロイドstenineの全合成を達成している (Scheme 5)。



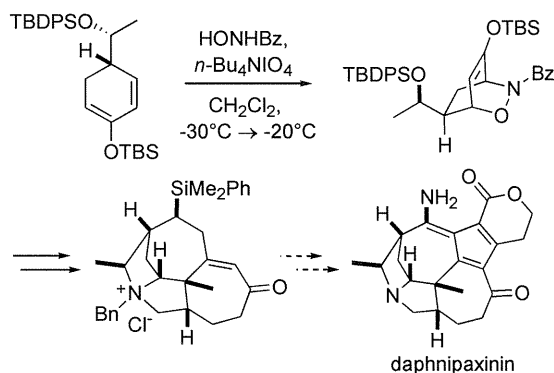
Scheme 5

樹林らは、2001年に光学活性な (*S*)-リンゴ酸誘導体の分子内ニトロソDiels-Alder反応を利用した(-)-lepadin AおよびCの初の全合成と(-)-lepadin Bの新合成法を展開し報告している (Scheme 6)。Diels-Alder反応によって得られるビスクロオキサジノラクタムはtrans選択的であり、更に鍵となる分子内アルドール反応、鈴木クロスカップリングを含む巧みな官能基変換により全合成を達成している。ここで、ニトロソDiels-Alder反応は窒素源の導入に加えて重要な立体構造の構築の役割を担っている。



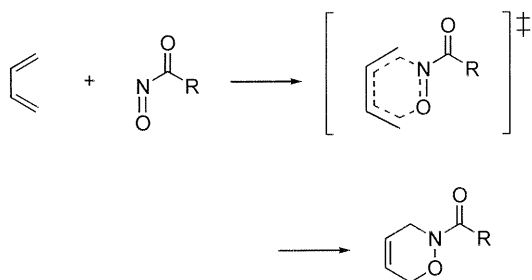
Scheme 6

Overmanらはdaphnipaxininやoldhamine Aのようなdaphnicyclidin型のDaphniphyllumアルカロイドのA-D環を有する中間体を構築する過程において、ニトロソDiels-Alder反応を用いることで選択的に窒素原子を導入している (Scheme 7)。



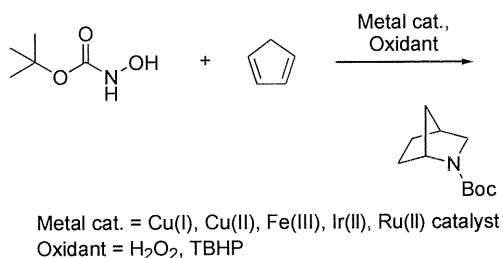
Scheme 7

ニトロソDiels-Alder反応の反応機構は一般的にScheme 6のような機構が提唱されている。系中で発生したニトロソ化合物とジエンが反応し、以下のような遷移状態を経由して進行すると考えられる (Scheme 8)。



Scheme 8

近年イリジウム、ルテニウム、銅をはじめとする高周期遷移金属触媒とヒドロキサム酸を用いたニトロソカルボニル化合物の発生と続くニトロソDiels-Alder反応に関する報告がいくつかなされている (Scheme 9)。



Scheme 9

これらの反応は金属触媒と過酸化水素やアルキルヒドロペルオキシドを組み合わせることにより、系中でヒドロキサム酸からニトロソ化合物を発生させている。続いて発生したニトロソ化合物と同一系中に存在するジエンとでDiels-Alder反応が進行している。この手法はこれまでに報告されたニトロソカルボニルの発生 (Scheme 1)と比べて、触媒反応である点、より安全で環境に配慮した酸化剤を利用して

いる点、反応がワンステップと簡便である点などの利点を有する。しかし、高周期遷移金属特有の酸化還元反応を起こしやすい特徴を持ち、系中でアミンなどの望まない生成物が多く生成してしまう点、選択的反応の構築には多くの場合成功していないという難点も存在し、また、用いているジエンは単純な構造を持つジエンのみであり様々な官能基を持つジエンを用いた反応は検討されておらず、これらの反応においても大きな課題が残されているといえる。

1-3. ヒガンバナアルカロイド

ヒガンバナ科(Amaryllidaceae) 植物には60以上の属が存在し、その多くはアフリカや中南米に分布しており、その花のきれいなことから観賞用に栽培されるものが多く存在している。この科の植物は古くから薬草療法に利用されており、多様な分子構造および様々な生物活性を示すアルカロイドを含有することが明らかとなっている。これらはヒガンバナアルカロイドと呼ばれ、現在では120を超えるアルカロイドが単離されており、ほとんどのものの構造が決定されている。また全合成が達成されているものも数多く存在している。同科アルカロイドからは鎮痛、抗ウイルス、抗マラリア、抗腫瘍、中枢神経作用などの薬理作用が報告されており、その中にはlycorine (アメーバ赤痢)、galanthamine (小児麻痺)、pretazettine (白血病) などのように医薬としての可能性の大きいものも数多く含まれている (Figure 1)。これらの分子に限らず現在でも様々な薬学研究が行われており、その原料供給源として、また未だ化学合成的に構造決定されていない構造を確定する上で全合成へ関心は高まっている。