

天然物主導型電位依存性ナトリウムチャネル 制御因子の創製

Development of a natural product-based voltage-gated sodium channel regulator

北海道大学 長友 優典



私たちの体の神経や筋肉が「動く」とき、細胞の表面にある小さな「扉」が一瞬だけ開いてナトリウムイオンを流し込む。この扉の役割を担うのが、電位依存性ナトリウムチャネル (NavCh) である。NavCh は約 2000 個のアミノ酸からなる巨大な膜タンパク質であり、神経の信号伝達や心臓の拍動など、生命の根幹を担う。局所麻酔薬リドカインをはじめとする既存医薬品はこの扉に作用するが、複数のサブタイプが存在する NavCh を「狙い通り」に開閉させることは依然として難しく、副作用の軽減や精密な機能制御は未解決の課題として残る。

この課題に挑む突破口として、我々は植物・動物が長い進化の中で作り上げた「天然有機化合物＝天然物」に注目した。自然界の天然物は、合成化学者が単純には設計できない複雑な立体構造と多数の極性官能基を持ち、タンパク質の特定の部位と高選択的に結びつく能力を秘めている。本研究では、ツツジ科植物に含まれるグラヤナンジテルペノイド「ピエリスフォーモソイド B」を研究基盤分子として選択し、その完全化学合成を通じた NavCh 精密制御を目指している。

ピエリスフォーモソイド B は、それぞれ炭素数 5/7/6/5 で構成される環構造 (X 員環と呼ぶ) が連なった特殊な 4 環性骨格と、密集した酸素官能基を持つ極めて複雑な分子である。自然界からの採取量は微量にとどまり、化学合成なしに構造活性相関研究や創薬展開を進めることは不可能に近い。しかし、その複雑な立体構造ゆえに合成は著しく困難であった。

本研究で我々が開発した鍵反応は、「骨格変形反応」である。二つの 5 員環が酸素を介して連結した基質 (2-オキサビシクロ[3.3.0]オクテン) に、希土類金属 Yb 触媒を作用させると、炭素骨格が組み換わり、橋頭位に第四級炭素を有する、籠型のビシクロ[3.2.1]オクテン骨格が高収率で生成することを世界で初めて見出した。この反応は、アセタール・アルキン・シリルエーテル基など反応性の高い官能基を損なわず進行する高い化学選択性を有しており、複雑な天然物合成への応用に適している。本成果は米国化学会の速報誌 *Organic Letters* 誌に受理された¹⁾。

さらに、この骨格変形反応を合成経路の核心に据え、光学活性物質を出発原料としてフラグメントを段階的に構築した。ヨード環化・分子内アルキル化・立体選択的還元などの精密な操作を積み重ね、最終的に Yb 触媒による骨格変形反応を適用することで、ピエリスフォーモソイド B が有する 3 環性骨格の不斉合成に成功した。得られた合成中間体は、残る 7 員環構築への足掛かりとなる官能基を有しており、化学合成の達成に向けた確実な基盤となっている。

天然物合成は「標的分子」を作ることが最終目標ではない。その過程で生まれる新反応・新戦略こそが、化学の共有財産となる。今後は完全化学合成を経て、ピエリスフォーモソイド B およびその類縁体を合成化学的に自在に供給し、NavCh サブタイプ選択的な制御分子の創製へと展開する。また、このような研究を通じて、天然物合成化学・有機合成化学の醍醐味を肌で感じ、困難な問題に挑み続ける若手研究者の育成にも力を注いでいきたい。

【キーワード】天然物全合成、電位依存性ナトリウムチャネル、骨格変形反応

【参考文献】1) Shimoji, S.; Hibino, R.; Shimakawa, T.; Nagatomo, M. Skeletal Metamorphosis of 2-Oxabicyclo[3.3.0]octenes into Bridged Bicyclo[3.2.1]octenes: A Strategy for Complex Architecture Synthesis. *Org. Lett.* **2026**, *accepted*.