

トピックス

エピバチジン - ヤドクガエルから発見された
超強力鎮痛物質

樹林千尋 (東京薬大・薬・薬品化学)

エピバチジン—ヤドクガエルから発見された超強力鎮痛物質

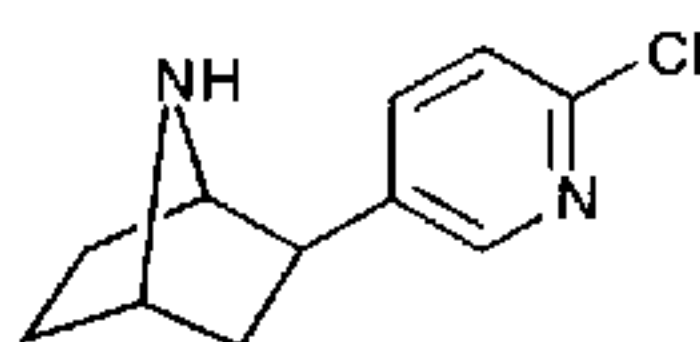
○ 樹林千尋

東京薬大・薬・薬品化学

1. はじめに

中南米の熱帯雨林中にヤドクガエルと呼ばれる、鮮やかな色彩の表皮を持つ体長 3 ~ 4 cm の蛙が生息する。ヤドクガエルの名称は、原住民がこの蛙の皮膚の煮汁を吹き矢毒に用いたことに由来する。この矢毒成分の研究は 1970 年代より NIH の Daly らにより精力的に進められ、ヤドクガエルの皮膚分泌腺からこれまでに 400 種を超える新規なアルカロイドが検出されている。¹⁾ これらのアルカロイドは、動物の細胞膜のイオン透過性に影響を与え、骨格筋麻痺作用を示すほか、強力な強心及び筋緊張作用を引き起こすことが知られている。

このようなヤドクガエルアルカロイドの成分研究の過程で、最近エクアドル産 *Epipedobates tricolor* からモルヒネの 200 倍以上の極めて強力な鎮痛作用を示す新物質—エピバチジン (1) が発見された。²⁾



(-)-Epibatidine (1)

2. エピバチジンの入手と鎮痛作用

1 は、モルヒネよりもはるかに強力であるにもかかわらず、連用による耐性や依存性を生じない画期的な非麻薬性物質であることが確認され、この化合物に対する関心が特に欧米を中心として一気に高まった。しかし、1 はヤドクガエルに極めて微量にしか含まれていない (750 匹のヤドクガエルから 0.5 mg 以下) うえ、この蛙が絶滅の危機にある野生動物のリストに載ったことや飼育された蛙は活性物質を産

生しないなどの理由から、薬理研究のために必要な量を確保することが困難であった。こうした研究試料供給の必要性に加えて、**1**の化学構造が従来の天然物には例のないアザビシクロヘプタン環と2-クロロピリジン環からなる極めてユニークな特徴を備えていることから、**1**は合成研究の格好の標的となりその効率的合成法の開発研究が世界中で開始されることとなった。

1の詳細な薬理作用については現在研究が進行中であるが、ごく最近の研究によれば、**1**は鎮痛作用の発現に関与する中枢神経や神経節における選択的かつ強力なニコチンアセチルコリン受容体 (nAChR) アゴニストであることが明らかとなり、パーキンソン病やアルツハイマー病治療への可能性も示唆されている。³⁾

3. エピバチジンの合成

われわれはここ数年来ヤドクガエルアルカロイドの全合成研究を行っていたことから、**1**に注目しその天然型 (-)-対掌体の不斉合成を計画した。

この合成で開発された鍵段階は、(+)-8-ナフチルメンチル基が不斉補助基として組み込まれたヒドロキサム酸**3**とシクロヘキサジエン**4**との不斉ヘテロ Diels-Alder 反応である (図1)。本反応は、位置選択的及び立体選択的に進行し所望の不斉中心 (1*S*, 4*R*) が導入されることが判明した。この反応の不斉誘導機構は次のように説明される。**3**の Swern 酸化により反応系内に生成するアシルニトロソ化合物は、ニトロソカルボニル基 (C(O)-N=O) とナフチル基間の π - π スタッキング相互作用に基づく静電引力により、その遷移状態配座が**5**に固定されると考えられる。その結果ニトロソ基の後面が立体的に遮蔽され、ジエン成分**4**はニトロソ基の前面から優先的に接近し対応する (1*S*, 4*R*)-環化付加成績体**6**を選択的に与えたものと思われる。ここに得られた**6**は数行程を経て (-)-エピバチジン (**1**) に導かれた。⁴⁾

4. 新規鎮痛剤の開発に向けて

エピバチジンは鎮痛剤への応用が期待されたが、残念ながら毒性が強く、臨床応用には毒性克服が課題として残されている。われわれの確立した上述の不斉合成手法は、ジエン成分を任意に選択することに

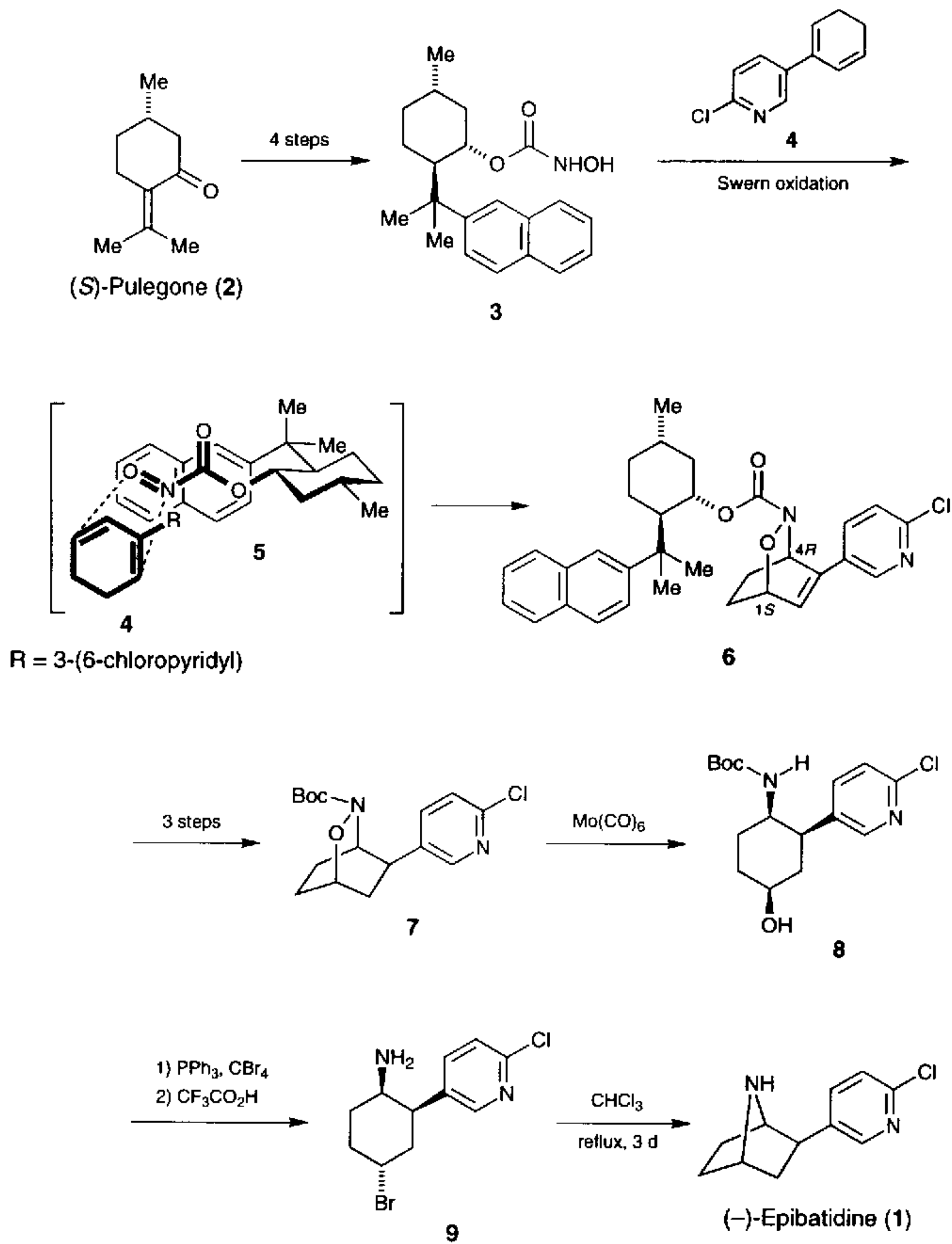


図 1 (-)-エピバチジンの不斉合成

より多様な光学活性エピバチジンアナログの合成が可能なことを特長としており、この合成手法を用いて今後有効なアナログの探索へと研究を展開する必要があるものと考えている。

一方、最新の情報によると、**1**と同程度の nAChR への親和性を有し低毒性のアナログが開発され、その臨床への応用が期待されているとの由である。本講演ではこれらの状況についても紹介したい。

5. おわりに

1986年にWHO方式癌疼痛治療方針が発表されて以来、モルヒネはQOLを向上させる必須の薬物としてその消費量はますます増大している。しかしながらその一方で、モルヒネの乱用による麻薬中毒は深刻な社会問題となっており、永く多大な努力にもかかわらず人類はいまだこの問題を解決できず今日に至っている。

エピバチジンから副作用のない優れた非麻薬性鎮痛薬が生まれるかどうかは現段階では不明であるが、その実現に期待したい。また、このことに少しでも貢献できれば望外の幸せである。

引用文献

- 1) Daly, J. W. *Alkaloids* **1998**, 59, 141–169.
- 2) Spande, T. F.; Garraffo, H. M.; Edwards, M. W.; Yeh, H. J. C.; Pannell, L.; Daly, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3475–3478.
- 3) Bannon, A. W. et al. *Science* **1998**, 279, 77–80.
- 4) Aoyagi, S.; Tanaka, R.; Naruse, M.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8397–8406.