

補助事業番号 2020M-201

補助事業名 2020年度 マイクロデバイスを用いる生物活性物質の精密合成フローシステムの開発 補助事業

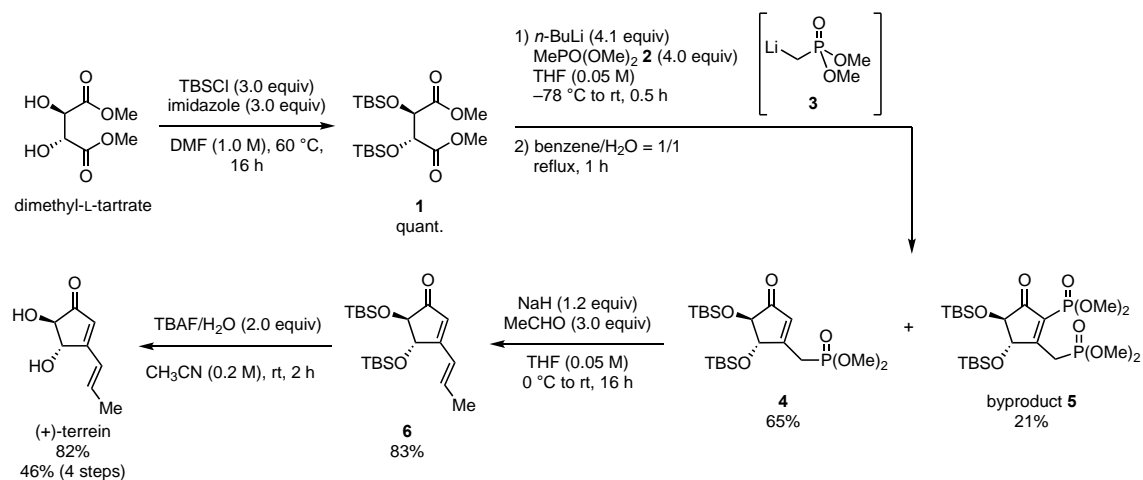
補助事業者名 岐阜医療科学大学薬学部薬学科 萬代大樹

1 研究の概要

申請者らは生物活性物質(+)-テレインという低分子化合物に着目してこれまで研究を進めてきた。本補助事業では、数々の利点を有するマイクロデバイスに着目し、このデバイスをいくつか組み合わせ(+)-テレインのフロー合成に展開するための基礎的データを収集し、今後(+)-テレイン合成をフローシステムで代替することを目指している。

2 研究の目的と背景

(+)-Terreinは土壌真菌 *Aspergillus terreus* の二次代謝産物から単離され、メラニン形成抑制作用や、乳癌細胞の増殖抑制作用、歯髄細胞における抗炎症作用、そして血管新生因子である angiogenin の生成阻害作用などの生物活性が報告されている。近年、我々の研究室は、(+)-terrein の合成法(フラスコによる反応)を確立した(Scheme 1)。



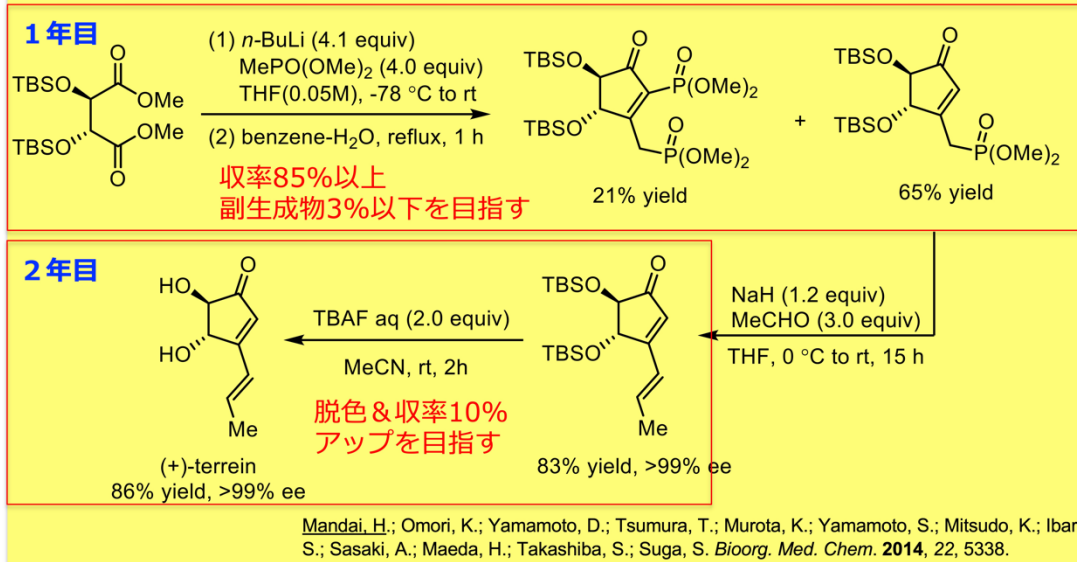
Scheme 1. バッチ法における(+)-テレインの合成ルート

合成した(+)-terreinがヒト歯肉繊維芽細胞においてIL-6/sIL-6の抑制によって血管内皮細胞増殖因子の産生を抑制すること、JAK1のリン酸化抑制によってIL-6/sIL-6-R誘導性CSF1の産生を抑制すること、angiogeninの産生阻害によって頭頸部癌の進行を阻害することを明らかにした。しかし、1から目的とする4への変換において、収率が中程度にとどまること、また副生成物5が生成してしまう問題があった。そこでマイクロフローシステムを本合成ルートに適用し、マイクロ合成の特長を活かして、高収率で4を選択的に合成することができるのではないかと考えた。また化合物6から(+)-terreinへの変換(シリル基の脱保護)についても、マイクロフローによって諸問題(着色の

問題)を解決できると考え、以下の研究に着手した。

3 研究内容(https://hmandai.com/wp-content/uploads/2022/05/2020_JKA_project.pdf)

マイクロデバイスを用いる生物活性物質の精密合成フローシステムの開発

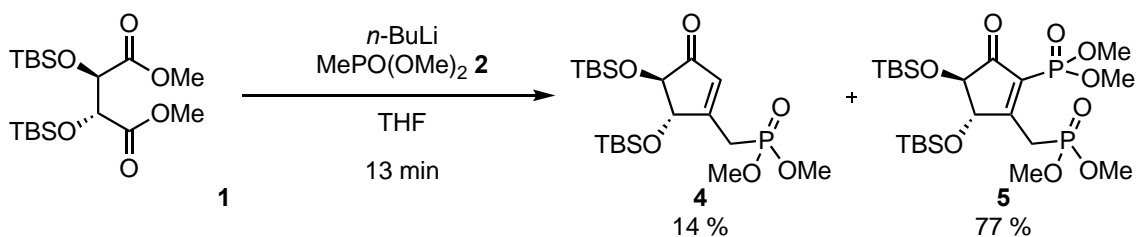


事業項目と数値目標

1. マイクロデバイスによる環形成フロー反応の最適化
 ➔ 収率85%以上, 副生成物の生成割合を3%以下
2. マイクロデバイスによるフロー脱保護の検討
 ➔ 着色の生じない温和な反応剤の探索と収率10%アップ.

(1) マイクロデバイスによる環形成フロー反応の最適化に関する研究

マイクロフローシステムを用いて、*n*-BuLiを用いたメチルホスホン酸ジメチルの脱プロトン化反応についてメチルホスホン酸ジメチルのメチル化により調査を行い、反応温度-45 °Cで滞留時間を240秒とすることでエチルホスホン酸ジメチルが収率87%で得られ、メチルホスホン酸ジメチル由来のアニオン種が十分に発生していることを確認することができた。また、マイクロフローシステムにて発生させたアニオン種を反応基質と反応させることにより環化体を合計91%の収率で得ることができた(Figure 1)。開発したマイクロフローシステムを用いた合成プロセスは、バッチシステムにおいて大量合成する際と比べると、バッチシステムでは*n*-BuLiや基質溶液の滴下などを200分程度かけて反応を行っているのに対して、マイクロフローシステムでは13分程度で反応が完結するためプロセスを短縮することができた。



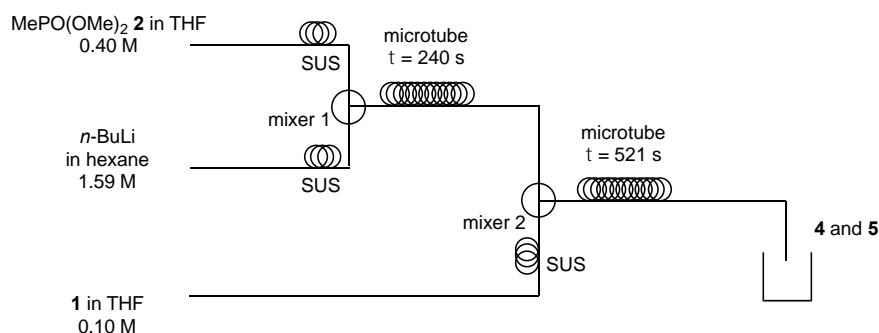


Figure 1. マイクロフローシステムによる環化反応

(2) マイクロデバイスによるフロー脱保護の検討に関する研究

バッチ系にて様々な脱色剤の検討を行った。市販の活性炭、アンバーライト910CT、キョワード700、硫酸マグネシウムなどを着色した化合物を含むメタノール溶液に投入し、24時間静置した(Figure 3)。その後、ろ過にて脱色剤を除去して脱色具合を検討したところ、活性炭を用いたときに最も脱色でき、化合物の回収率も96%と良好な結果が得られた。本方法は安価かつ大量に脱色処理を行うことができるので、(+)-terreinを大量合成するうえで大きなメリットになる。

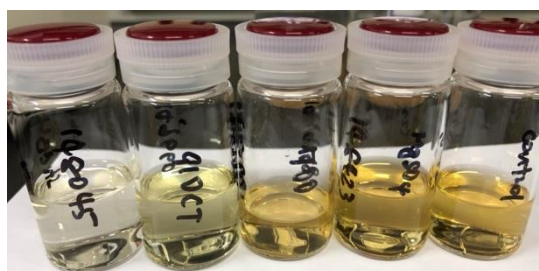


Figure 2. 脱色後の様子. 左から活性炭, アンバーライト910CT, キョワード700, 硫酸マグネシウムで処理したもの. 一番右はコントロール(脱色剤未投入)

次に精製法における脱色の検討も行った。順相中圧カラムで精製後、淡褐色～黄褐色に着色している化合物をさらに逆相中圧カラム(移動相: MeOH//H₂O)での精製を行ったところ、少し色が薄くなることを見出した。さらにもう1回逆相中圧カラムで精製(合計して順相1回、逆相2回)したところ、さらに少し色が薄くなることが判明した。

4 本研究が実社会にどう活かされるか—展望

実施項目①②ともに今度はバッチ法での課題を解決でき、さらなる生物活性評価のデータ蓄積と臨床応用に向けた予備検討に必要な数十グラム単位の合成が可能となり、医薬品、医薬部外品、食品添加物などへの利用へとつながると予想される。

5 教歴・研究歴の流れにおける今回研究の位置づけ

補助事業者は(+)-テレインをフラスコで合成する方法(バッチ法)を開発したが、残念ながら大量合成するためには効率的とはいいがたく将来の創薬利用に向けた大量供給を可能にするものではなかった。今回は(+)-テレインの合成をフロー法に置き換える基礎的な技術開発に取り組み、全体としては、マイクロデバイスの優位性を示唆する結果が得られた。(+)テレインの工業化を進めるうえで重要な基礎データを収集することができ、非常に有意義な研究であった。

6 本研究にかかわる知財・発表論文等

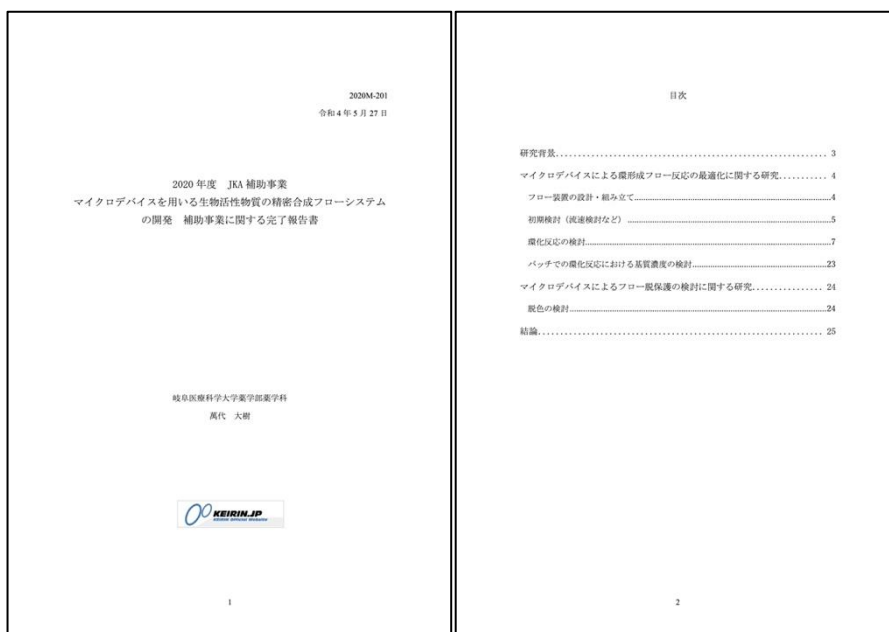
なし

7 補助事業に係る成果物

(1)補助事業により作成したもの

2020年度 JKA補助事業 マイクロデバイスを用いる生物活性物質の精密合成フローシステムの開発 補助事業に関する完了報告書

https://hmandai.com/wp-content/uploads/2022/05/2020_JKA_finalreport.pdf



(2)(1)以外で当事業において作成したもの

なし

8 事業内容についての問い合わせ先

所属機関名： 岐阜医療科学大学 薬学部 薬学科
(ギフイリョウカガクダイガク ヤクガクブ ヤクガツカ)

住 所： 〒509-0293
岐阜県可児市虹ヶ丘4-3-3

担 当 者： 准教授 萬代 大樹(マンダイ ヒロキ)

担 当 部 署： 岐阜医療科学大学 薬学部 薬学科
(ギフイリョウカガクダイガク ヤクガクブ ヤクガツカ)

E - m a i l: hmandai@u-gifu-ms.ac.jp

U R L: <https://hmandai.com>