

補助事業番号 2022M-278

補助事業名 2022年度 生理活性物質の大量合成を目指す

マイクロフローシステムの構築 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(Figure 1)。

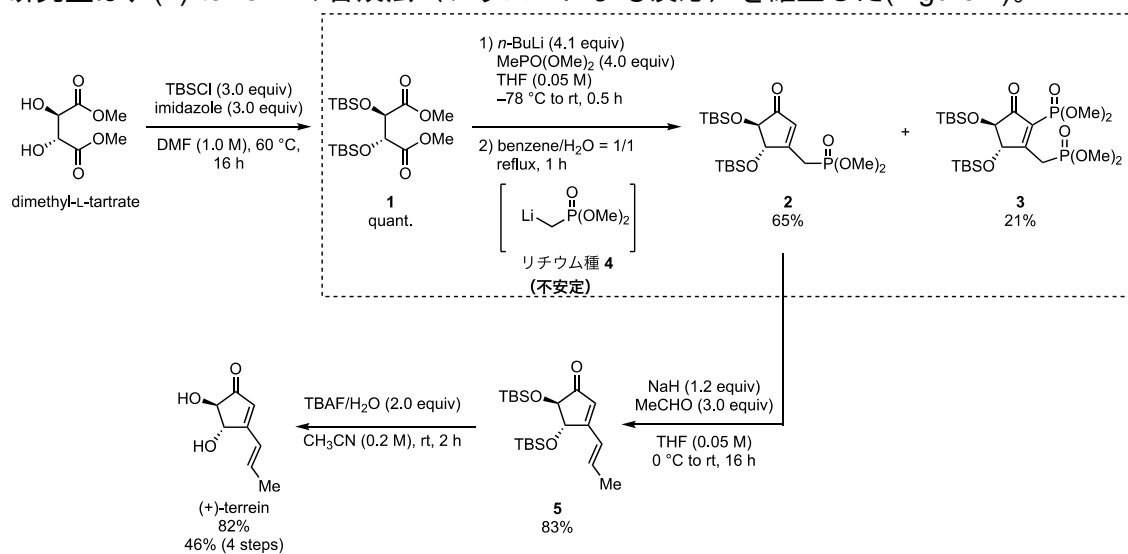


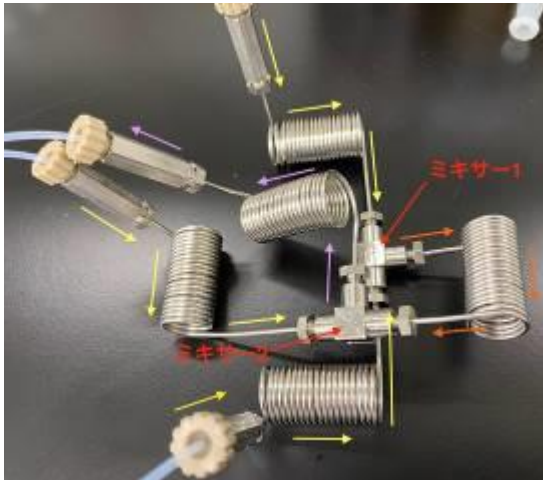
Figure 1. (+)-テレインの化学合成ルート

バッチ系（フラスコ）での化学合成では、1から目的とする2への変換（点線枠内）において、まず強塩基の *n*-ブチルリチウム（4当量）とメチルホスホン酸ジメチル（4当量）からリチウム種4を発生させ、これを化合物1（1当量）に反応させることで目的物2を得る。この際、副生成物の3も副生することが分かっている（ただし、化合物3は目的物2への変換が可能である）。またこの反応では、リチウム種4が不安定なために、希釈条件下（0.05 M）において反応温度を-78 °Cの低温に保つ必要があった。

本補助事業では、フラスコにはない特長をもつマイクロフローシステムを1から2への変換に活用して高収率で2を選択的に合成することができるのではないかと考え、研究に着手した。

3 研究内容 https://hmandai.com/wp-content/uploads/2024/05/2022_JKA_finalreport.pdf

① マイクロデバイスによる環形成フロー反応の最適化



重要中間体を合成するフロー装置の様子

② マイクロデバイスによるフロー脱保護の検討



連続抽出器を使用することで、収率の向上が見られた。

③ (+)-テレインの大量合成の検討

基質1の濃度は、0.05 Mから0.1Mに基質濃度を高くしても効率的に反応が進行する条件を見つけ、大量合成への道筋をつけた。

4 本研究が実社会にどう活かされるか—展望

実施項目①②③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

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

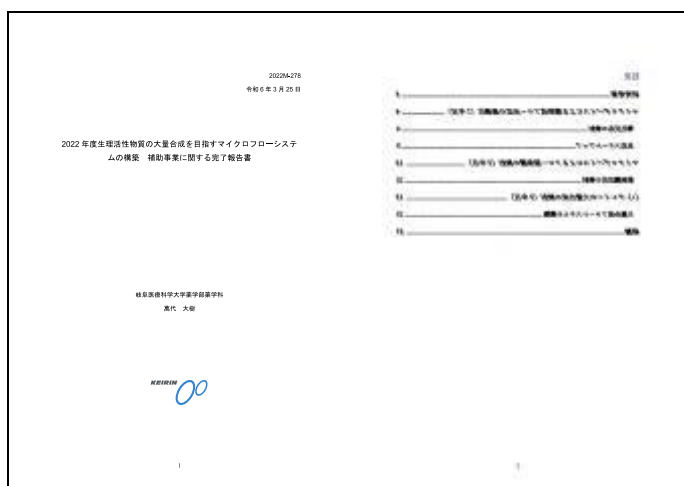
Sako, H.; Omori, K.; Nakayama, M.; Mandai, H.; Ideguchi, H.; Yoshimura-Nakagawa, S.; Sakaida, K.; Nagata-Kamei, C.; Kobayashi, H.; Ishii, S.; et al. The Fungal Metabolite (+)-Terrein Abrogates Inflammatory Bone Resorption via the Suppression of TNF- α ; Production in a Ligature-Induced Periodontitis Mouse Model. *J.Fungi* **2023**, *9*(3), 314. DOI: 10.3390/jof9030314.

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

2022年度 生理活性物質の大量合成を目指すマイクロフローシステムの構築 補助事業に関する完了報告書

https://hmandai.com/wp-content/uploads/2024/05/2022_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>