



天然医薬資源学講座 教授

菊地 晴久

キクチ ハルヒサ

博士（薬学）

Professor

Division of Natural Medicines

KIKUCHI Haruhisa

Ph.D. in Pharmacy

天然物化学／多様性指向型合成／  
未利用生物／化合物ライブラリーNatural product chemistry／Diversity-  
oriented synthesis／Unexploited  
organisms／Compound library

## 研究概要

天然化合物はその高度な構造多様性によって、低分子創薬におけるリード化合物の探索源として重要な役割を果たしてきた。しかし、近年では新規分子骨格を含む化合物の発見が困難となり、創薬における重要性も低下しているのが現状である。このような状況を打破するために、従来法では得られない構造多様な天然化合物および天然化合物類縁体を提示し、**新しい創薬資源**を作り上げることを目的とした研究を行っている。

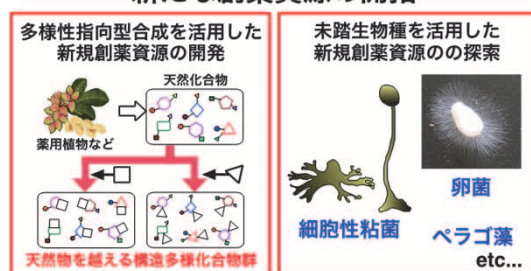
## 1. 多様性指向型合成を活用した新規創薬資源の開発

多様性指向型合成と、従来から行われてきた天然化合物探索とを組み合わせ「多様性拡大抽出物」という手法を提唱している。すなわち、薬用植物などの天然資源の抽出物に対して直接、化合物の分子骨格を変化させるような反応を行うことで「多様性拡大抽出物」が得られる。これを分離・精製することで、構造多様性の高い化合物群を得ることができるという手法である。本手法を活用することで、様々なタイプの天然化合物類縁体ライブラリーを構築し、免疫チェックポイント阻害物質など生物活性物質を見出すことができた。

## 2. 未利用生物種を活用した新規創薬資源の探索

新たな創薬資源として、植物や菌類・細菌など従来の天然化合物探索に利用されてきた生物とは異なる「未利用生物」に着目し、これらの生物が産生している化合物を探索し、新規創薬資源として開拓する。例えば、これまでに原生生物の一種である細胞性粘菌の二次代謝産物の網羅的探索を行い、約 40 種の新規化合物を単離・構造決定した。これらの大部分が生物活性を示したことから、細胞性粘菌は新規創薬資源として有用な生物種であるといえる。

## 新たな創薬資源の開拓



創薬リード化合物の創出

Natural compounds have played an important role as a search source of lead compounds in small molecule drug discovery due to their high structural diversity. However, in recent years, it has become difficult to discover compounds containing novel molecular skeletons, and the importance of natural compounds has declined in drug discovery. In order to overcome this situation, we are conducting research to create **new resources for drug discovery** by presenting structurally diverse natural compounds and analogues of natural compounds.

## 1. Development of new resources for drug discovery using diversity-oriented synthesis

We propose a new approach, “diversity-enhanced extracts”, which is an approach for increasing the chemical diversity of natural-product-like compounds through a combination of natural product chemistry and diversity-oriented synthesis. Diversity-enhanced extracts are obtained from chemical reactions that remodel molecular scaffolds directly in the extracts of natural resources. The subsequent isolation of each compound produced from such reactions affords a diverse natural-product-like library of new molecular scaffolds.

## 2. Exploration of new resources for drug discovery using unexploited organisms

As a new drug discovery resource, we focus on “unexploited organisms” which are different from conventionally used organisms, such as plants, fungi, and bacteria, for the search of natural compounds. For example, we have conducted a comprehensive search for secondary metabolites of cellular slime mold, and have isolated and structurally determined about 40 new compounds. The majority of these compounds showed biological activity, indicating that cellular slime mold is a useful species as a new drug discovery resource.

## 主な論文

Kikuchi *et al.*, Two New Terpenes Isolated from *Dictyostelium* Cellular Slime Molds. *Molecules* **2020**, *25*, 2595.

Kikuchi *et al.*, Construction of a Meroterpenoid-like Compounds Library Based on Diversity-Enhanced Extracts. *Chem.-Eur. J.* **2019**, *25*, 1106-1112.

Kikuchi *et al.*, Removal of the E-olefin Barrier of Humulene Leading to Unnatural Terpenoid-like Skeletons. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7317-7320