

天然物から医薬リード化合物を 抽出分離精製する技術の開発

事業取組の経緯

自然界に存在する動植物は、それぞれ自己や他の生物に作用する化学物質である生理活性物質を作っており、生体機能の調整や身を守るためなどに使用している。このような天然由来生理活性物質は、古くから医薬などとして広く利用されてきた。現代においても、抗がん剤のタキソールや抗生物質のバンコマイシンのように、天然由来生理活性物質やその構造の一部を化学的に変化させた修飾体を元にした薬は多々見られる。純粋な天然由来生理活性物質は、生化学・化学生物学的研究や医薬品開発の分野で需要はあるが、化学合成や生産生物の培養・栽培が難しい等の理由で安定的な供給がなされていないものが多い。このような観点から、有用な生理活性物質の生産法を確立することは、医学・生物学の発展に寄与することにつながる。

また、生理活性物質は、通常は様々な化学物質の混合物として生物から採取される。混合物を純粋な一つの化学物質に分離精製する方法の一つとしてクロマトグラフィーが挙げられる。当社はシリカゲルの製造を行っており、シリカゲルは乾燥剤や塗料・プラスチック等の添加物としての用途のほか、クロマトグラフィー用シリカゲル材料としても使われる。このような中、当社は生理活性物質の分離に関する基礎的技術を保有していたが、これまでは実際に生理活性物質の製造には携わっておらず、その技術を活用する機会を模索していた。

そこで、本事業において、当社は特に医薬品開発の出発点において使われる生理活性物質である医薬リード化合物を、自然界の生物資源より抽出し精製する技術の開発に取り組むこととした。

さらに、原料の採集から抽出物の分離、得られた純粋な生理活性物質の検品まで行える生産設備の導入に取り組むこととした。

事業内容

本事業では、医薬リード化合物、またはその候補となる有用生理活性物質を含有する生物を選定し、採集した生物原料から溶媒を用いて成分の抽出を行った。抽出された物は種々の化学物質の混合物であるので、当社の持っているクロマトグラフィー技術を用いて分離精製最適化を行い、目的とする生理活性物質を効率良く分離精製した。

具体的な取組として、宮崎県の海岸で採取したクロイソカイメンからジノフィシストキシナー1(DTX-1)の抽出分離精製を行った。まず、ブレンダーを用いてクロイソカイメンをエタノール中にて粉碎混合し、アルコール溶液として成分を抽出した。ろ過後、続いてエバポレーター(減圧蒸留装置)にて濃縮を行い、得られた溶液成分から酢酸エチルで有機物の抽出を行った。抽出液は当社の製造するクロマトグラフィー用シリカゲルを用いた分取精製装置及び高速液体クロマトグラフィーで分離し、事業目的である純粋なDTX-1を得た。

また、中間体や純粋な製品を保存するため、凍結乾燥機を用いて目的物の分子構造を壊すことなく保存を行った。DTX-1の分析にはあらかじめ紫外可視分光光度計で同定条件を定め、高速液体クロマトグラフィー等による分析を行い純度の確認をした(図A)。

さらに、クロイソカイメンからは、DTX-1の他にも生理活性物質を分離精製し、それぞれ精製技術の確立に取り組んだ。一方、同様の手法により、大分県別府湾沖で採取した複数種のカイメンから新規化合物を探索したが、興味のある生理活性物質を見つけることはできなかった。

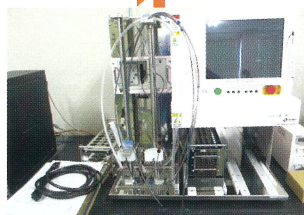


分取・分析条件の決定
(紫外可視分光分析計)

原料天然物(クロイソカイメン)



原料の破碎・混合
(キッチンブレンダー)



化合物の分解
(分取装置)



溶媒除去・乾燥
(凍結乾燥機)



溶媒の脱気(分取
用溶媒脱気装置)



精製・純度分析
(高速液体クロマトグラフィー)



分析カラムの作成(中圧
高流式スラリー充填機)

医薬リード化合物(ディノフィシストキシン・1)

事業の成果

自然界に存在する海洋生物や植物を原料として生理活性物質を抽出・精製し、クロイソカイメンから分離したジノフィシストキシン-1をはじめ、数種の医薬リード化合物候補物質を得ることができた。

また、それぞれの生理活性物質について、精製方法の最適化を行い、安定的な供給に向けた生産法を開発した。ここで得られた医薬リード化合物は、販売に向けて当社内での純度分析に加え、試薬会社に成分分析を依頼し良好な結果を得た。

今後の展望

これまでに分離・精製したジノフィシストキシン-1などの医薬リード化合物が試薬、製薬企業に受け入れられた後は、それらを販売するために生産規模を拡大する中で生産技術の確立に取り組むことにしている。同時に、さらに別の新しい生理活性物質を追究し、合わせて市場調査を行い、価値が認められれば生産品目に繰り入れ、生産技術の開発を行う予定である。

これら医薬リード化合物の目的に合わせた生理活性物質ライブラリーを作り、この事業の医薬研究・生物化学研究に関する市場価値を高める企業活動に取り組むことにしている。