

ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	1. 理工系天然物化学
中項目	1-1. 天然有機化合物の単離と構造決定
小項目	1-1-2. 海洋天然物の生物有機化学的研究

<p>概要</p> <p>有機化学を基盤とした化学的手段で生物現象を解明する研究分野がある。この分野の研究は以前より日本のお家芸であり、多くの巨人を輩出してきた。近年米国では、化学を出発点とし生命現象・疾病を理解する、いわゆるケミカルバイオロジーが大きな潮流を生んでいる。しかし、日本でも以前からこの分野の研究が行われており、今後、日本独自の分子生物学が発展していくであろう。</p>	<p>生物活性物質探索の新パラダイム</p> <p>生態系ダイナミズム</p> <p>稀少 短寿命</p> <p>生物現象を見通す化学の視点</p> <p>最先端の有機化学と分析技術</p> <p>斬新な新規骨格を有する物質の発見</p>
<p>現状と最前線</p> <p>生理活性物質とは少量で生体機能を発揮する物質を指し、医薬品・研究用試薬として用いられる場合がある。1969年に腔腸動物ヤギの仲間からプロスタグランジンが発見されて以来、海洋生物は化合物ソースとして重要視されてきた。特に、エクチナサイジン、カリキュリン、ハリコンドリリンBなどは注目に値する。エバーメクテン（抗寄生虫剤）やFK506（免疫抑制剤）などは放線菌やカビの仲間が生産しており、今なお、それらが化合物ソースとして重要であることに変わりはないが、近年、新規化合物発見の確立が低いのも事実である。そのため、より一層海洋生物が注目されるであろう。しかしながら、真の化合物生産者が何なのかについては、共生する微細藻類や微生物である可能性が高い。一方、一般に微生物の培養は困難で、全微生物のわずかに1%程度しか実際に培養できていないと報告されている。そこで、微生物の持つ遺伝子クラスターを化合物資源と認識し、これをコスミドに導入、さらに大腸菌内で物質生産を達成する研究が緒についたばかりである。Jon Clardyの研究には期待が持たれる。また、米国を中心とした欧米の創薬業界では膨大な化合物ライブラリーを有している。しかし、単純に化合物の絶対数が重要であるわけではなく、多様性を備えた天然物志向型ライブラリー構築が必要となってくる。現在日本では、理研を中心に化合物データベース化が進んでおり、日本独自のライブラリー構築に期待がもたれる。またゲノム科学と連動した物質探索法の展開が期待される。</p>	

天然物合成はこの分野の花形的存在であり、研究者の数も多い。研究意義は、1)有機合成の進展を示す評価基準 2)天然物の構造決定 3)ファーマコアの解明と物質供給 4)生物機能解明のためのプローブ合成、などである。この分野では米国若手研究者が活躍している一方で、日本では磯部、平間、福山、宮下などが牽引し、井上、佐々木、谷野などの若手研究者が活躍し、Danishefsky、Evans、Nicolaou（米国）、Ley（英国）などと肩を並べるレベルにある。有機合成のレベルは引き続き向上させる必要があるが、迅速合成法・簡便合成法の開発にも目を向けなければならない。さらに環境調和を考慮に入れ、排出物を最小限に抑えたグリーン化学の実現も課題となる。

有機化合物の構造解析は機能を理解する上で重要な課題であるので、機器分析法の開発は急務である。日本人研究者の過去の実績として、楠見による改良モッシャー法による二級アルコールの絶対立体配置決定、村田による NMR を利用した配座解析法、田中による質量分析法におけるソフトレーザーイオン化法の開発などが挙げられる。これらの分析法は世界でも第一線にあり、構造解析の重要なツールとなっていることは言うまでもない。今後は、固体 NMR 法の生体関連天然有機分子への応用、Spring-8 の発展、IR-CD 法による絶対配置決定法の進展などが期待される。永山の電子位相顕微鏡法の発展、応用も注目される。

ケミカルバイオロジーは、1993 年に Schreiber（Harvard 大）により打ち出された分野である。この分野では米国の研究者が活躍する一方で、既に日本でも理学、薬学、農学の分野でそれぞれ研究が展開しており、日本独自のケミカルバイオロジーが展開されている。下村によるオワンクラゲの GFP 研究は好例である。現在は上杉、長田、菊地、菅、袖岡、中谷などの研究者が活躍している。今後、組み合わせの合成化学による化合物のチューニング、ロボット工学との連携によるハイスループットアッセイ法によるリード化合物の探索が引き続き重要となる。加えて、化合物の基本骨格から構造生物学と連動させてチューニングする方法（ラショナルデザイン）も進展し、創薬における時間と労力の短縮・軽減が実現され、一般的な創薬の方法論が構築されるであろう。

#### 将来予測と方向性

・ 5 年後までに解決・実現が望まれる課題

天然物志向型ライブラリー構築

・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題

ゲノム科学と連動した物質探索法

#### キーワード

生物有機化学、生理活性物質、物質探索法、機器分析法

(執筆者：上村 大輔)