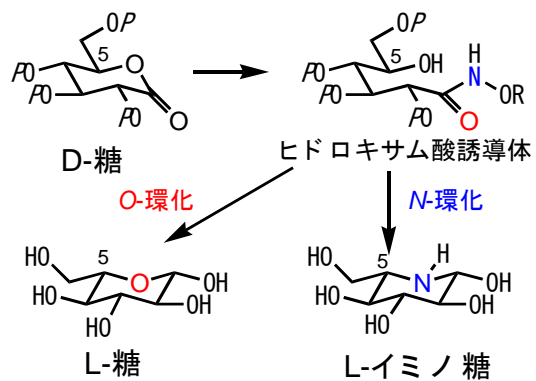


ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	1. 理工系天然物化学
中項目	1-2. 天然有機化合物とそのモデル化合物の化学合成
小項目	1-2-4. L-糖

<p>概要</p> <p>L-糖は天然に存在する量が少ない、いわゆる希少糖である。しかし、有用な生物活性物質に見いだされることが多く、活性の鍵を握る存在として注目されている。L-糖の安定供給をめざし、安価で入手の容易な D-糖の立体化学を一箇所反転させ、L-糖及び L-イミノ糖の化学合成が簡便になされた。今後は L-糖を含有する有用な生物活性物質の化学合成や L-糖の機能の解明など、医薬品開発や生命科学分野への有効活用が課題となる。</p>	<p>安価なD-糖</p> <p>希少なL-糖</p> <p>5位を反転</p> <p>D-グルコース</p> <p>L-イドース</p> <p>L-糖含有生物活性物質の合成及び機能解明</p> <p>L-イズロン酸</p> <p>ヘパリンの5糖フラグメント (抗凝結活性)</p>
<p>現状と最前線</p> <p>かつて糖類は生体内のエネルギー源としてとらえられていたが、最近では細胞間の認識機構への関与など、多様な役割を示すことが明らかとなり、主に生命科学、医薬化学の分野において大変注目されている。天然に存在する糖類を立体化学に関して分類すると、D-グルコース、D-ガラクトース、D-マンノースに代表される D-糖が大半を占める。安価で入手が容易な D-糖は現在の糖化学の中心にあり、生物活性物質の創製を目的として糖鎖合成や糖類縁体の合成及び複雑な天然物の合成に汎用されている。一方、L-糖は天然の存在量が非常に少なく、これまであまり活用されてはいなかった。しかし、最近では希少なL-糖を含有する生物活性物質が見いだされ、L-糖への注目が高まりつつある。例えば抗凝血活性を有するヘパリンは天然に希少な L-イズロン酸を含み、特にこの L-イズロン酸が活性発現の鍵を握ることがわかっている。このような現状において、希少なL-糖を効率良く化学合成し、大量に安定供給することができれば、L-糖を含有する有用な天然物の合成や L-糖の機能の解明、及び L-糖を合成素子とした新たな生物活性物質の創製など、L-糖をめぐる化学に大きな発展が見込まれる。</p> <p>L-糖の化学合成については、これまでにも多くの方法が試みられている。最も簡便な方法は、D-糖の立体化学を反転させ、対応するL-糖へ変換するものである。最近では反転のやり方に工夫がなされ、効率良くL-糖を得ることができるようになった。安価なD-ピラノースを開環し</p>	

ヒドロキサム酸誘導体に導いた後、光延反応を利用して5位の立体化学を反転しつつ再閉環し、L-ピラノースへの変換に成功した。本法は、ヒドロキサム酸の酸素によって再閉環が進行する場合と、窒素によって再閉環が進行する場合があります。酸素による再閉環ではL-糖が得られ、窒素による再閉環ではL-イミノ糖が得られる。L-イミノ糖は、L-糖の環内酸素が窒素に置き換わ



ったもので、糖関連酵素阻害活性などで注目される希少糖である。本反応では糖類の保護基や反応溶媒などの反応条件によって、L-糖とL-イミノ糖のつくり分けもできる。

このように安価で入手の容易なD-糖を原料として、短工程で効率良くL-糖及びL-イミノ糖を得る方法論は実用性や汎用性が非常に高い。前述のヘパリンについては低分子化による副作用の低減をめざし、L-イズロン酸を含むヘパリンの五糖フラグメント構造の化学合成が試みられている。希少糖であるL-イズロン酸の化学合成は、安価なD-グルコースよりL-イドースに変換した後これを酸化することによって簡便になされ、五糖フラグメントの化学合成への道を開いた。また、六員環構造を有するピラノースだけでなく、五員環構造であるフラノースについてもL-糖の合成が行われている。例えば、D-マンノフラノースの4位の立体化学を反転させた後、減炭反応に供することによって非常に希少なL-リボースの合成もなされた。L-リボースは、DNAやRNAを構成するD-リボースのエナンチオマーであり、その誘導体には抗ウイルス剤や抗癌剤としての展開が期待される。さらに、L-リボースを用いてエナンチオDNAやエナンチオRNAを合成することができれば、地球上の生物の鏡像にあたる生物である「鏡の国の生物」の創製にもつながるかもしれない。

L-糖は希少ではあるが、生命現象に重要な役割を果たしていることがわかってきた。大量供給法も確立されつつあるので、今後はL-糖の機能の有効活用が望まれる。

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

1. L-糖やL-イミノ糖など希少糖の大量安定供給法の確立
2. L-糖を含有する生物活性物質や機能性物質の創製

・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

1. L-糖を含有する医薬品の開発
2. エナンチオDNA及びエナンチオRNAの合成と生命科学への展開

キーワード

L-糖、希少糖、L-イミノ糖、L-リボース、L-イズロン酸

(執筆者： 高橋 秀依)