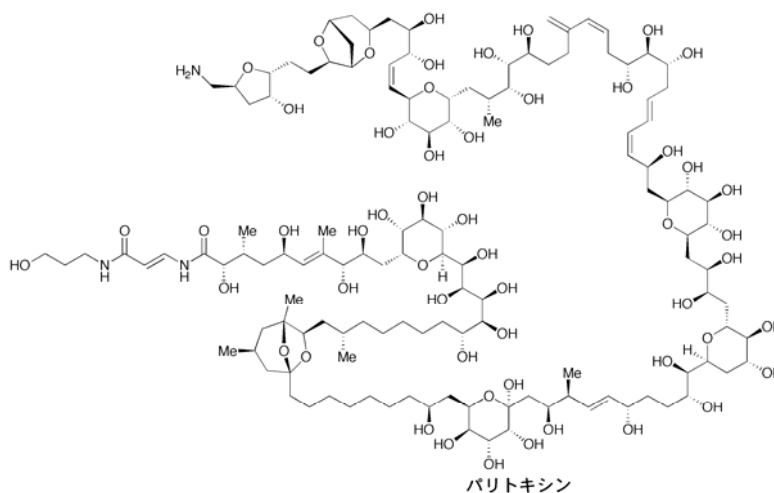


ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

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	1-2-5. 海洋由来生理活性化合物の化学合成

概要	
<p>天然物化学の標的志向型合成において、新規有用反応の出現は新たな合成戦略の構築を可能とする。また高効率合成を可能とし、それらは創薬化学へとリンクし周辺科学をも進展させる。数億年にわたり、人類とともに進化してきた生理活性天然物を対象とした合成研究は数十年前から行われてきた。しかし、必要な時に必要な量を供給できるほど成熟の域には達していない。有機合成力の一層の向上が必要である。</p>	
現状と最前線	
<p>海洋微細藻類が産出する二次代謝産物には、特異な構造と活性を有する化合物が多く含まれる。これらの中でも、高度に酸素官能基化された長い炭素鎖を有するポリエーテルやポリオール化合物は、まさに海洋天然物特有の化合物群である。これらの化合物群の有機合成の現状について以下に述べる。</p> <p>1981年、中西により赤潮原因毒ブレベトキシンBの構造が決定された後、次々と類似の構造を有するポリエーテル化合物が単離、構造決定された。Nicolaouはいち早く本化合物群の合成に取りかかり、独自の縮環構築法を駆使しブレベトキシンA、Bの全合成を達成した。本国でも近年、効率的な縮環構築法が開発されている。それらは、収束的合成法、繰り返し合成法、二方向型同時構築法などバラエティーに富むものである。これらの有用反応開発に後押しされ、2001年に平間がシガトキシンCTX3Cの全合成を報告した。これを新たなスタート地点としてシガトキシン簡易検出キットが開発され、シガテラ中毒予防につながることを期待される。その他、ガンビエロール（佐々木、山本・門田）、ブレベトキシンB（中田、山本・門田）、ギムノシンA、ブレベナール（佐々木）の全合成が特筆すべきである。また、タンパク質以外の天然物としては最大級の分子量を持つマイトトキシンの合成が中田により展開されている。米国ではRainierによりガンビエロールの全合成が報告され、現在CrimminsによりブレベトキシンAの合成が展開されている。</p>	

クロイソカイメンから単離されたハリコンドリニン B は強い抗腫瘍活性を示す。岸の研究によりその類縁体 (E-7389) も天然物と同等の活性を有することが明らかとなり、国内製薬会社にて制がん剤として臨床試験最終段階に入っている。また、代表的なポリオール化合物であるパリトキシニン



(分子量 2,680) はその構造の複雑さゆえ、構造決定には多大の時間と労力を要したが、天然物の分解反応 (上村) と全合成 (岸, 1994 年) によりその絶対構造が決定された。その後 2003 年、本化合物が Na^+ , K^+ -ATPase に作用し、神経細胞の外部から Na^+ イオンの流入を促進させるために毒性を示すことが明らかとなった。この発見により Na^+ , K^+ -ATPase 生理学が大きく前進した。溶血活性、および効力比活性を有するアンフィジノール 3 の合成は、米国の Paquette, Roush, Rychnovsky により展開されているが、未だ全合成の報告はない。全立体構造を決定した村田は、アンフィジノール 3 が生体膜に作用して複合体を形成し、アンフォテリシン B よりも大きな細孔をあけることで強い活性を示すことを明らかにしている。今後、イオンチャネル複合体の三次元構造や作用機構が解明されることが期待される。また、中村によって単離されたゾーザンテラトキシニン は血管収縮作用を示すが、その全立体構造は決定されていない。また、最近上村によって単離されたシンビオジノライド (Ca^{2+} チャネル開口活性、HIV 活性) やデュリンスキオール (ゼブラフィッシュ幼生形態異常作用) は巨大ポリオール天然物であるが、全立体構造は未決定である。本化合物群は微生物による生産速度が遅いことを考えると、構造決定・物質供給・作用機構の解明の点において有機合成の果たす役割は多分に大きい。

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
- ポリエーテル天然物の生体膜中作用機構の完全解明
- ポリオール系天然物の効率的合成、迅速合成
- ・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題
- ポリオール系天然物の作用機構解明、創薬への展開

キーワード

生理活性化合物、ポリエーテル、ポリオール、合成

(執筆者: 高村 浩由)