

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	1-2-6. 天然有機化合物様類縁体ライブラリーの合成法

<p>概要</p> <p>天然有機化合物の特徴的な基本骨格を基にコンビナトリアルライブラリーを合成することにより、構造活性相関を明らかにする。高活性化合物を見出し、ケミカルバイオロジーに有効な分子プローブを創成する。ライブラリーの設計には、インシリコのパールスクリーニングや動態予測、高速合成、およびライブラリー評価のグループを統合した組織的な研究体制、人材育成が重要となる。</p>	<p>創薬基盤技術開発</p>
<p>現状と最前線</p> <p>天然有機化合物は、天然から生物活性を指標に単離・構造決定されたもので、高い活性を有し、多様な構造を示す。したがって、この天然物の基本骨格を基に、種々の誘導体合成を行うことにより、高い多様性をもつ化合物を得ることができる。現在、多様性志向型の有機合成法 (diversity-oriented synthesis, DOS) が、天然物および天然物様の有機化合物において研究開発されている。これまで欧米を中心にヘテロ環をコアとし、置換基を種々変えたコンビナトリアル合成が行われてきた。しかし、創薬に適したケミカルスペースを十分にはカバーできないことが示されている。これに対し、近年、3次元骨格コアを合成しながら、立体化学を含め置換基を自在に導入できる DOS および biology-oriented synthesis (BIOS) が展開されており、天然有機化合物の果たす役割はますます大きなものとなっている。例えば yohimbine, cytosine, furanodictin, emetine, dysidiolide, vitamin D₃, macrosphelide, saframycin, vancomycin, radicicol, その他多環状化合物類等のコンビナトリアルライブラリー合成があげられる。合成法は固相合成が中心であり、一旦合成法が確立されると、多成分を組み合わせた高速ライブラリー合成が可能となっている。その他、一つのフラスコ内で多段階反応を連続的に行う手法もコンビナトリアルライブラリーの合成に適している。また固相担持試薬を用いた合成法は後処理が簡便であることから、合成できる数に限りはあるものの並列合成によるライブラリー合成に利用されている。多様な化合物を高速に合成するための合成技術も多様化しており、上述の</p>	

固相合成によるスプリット&ミックス法, ワンポット多段階合成法の他, ガラスあるいは紙の上の微細な領域で並列合成する技術も開発されている。この技術は化合物ライブラリーをチップ上に固定化するという点からも重要である。

一方, 高活性を有する天然有機化合物を基に創薬研究を行う場合, 作用機構を明らかにすることが必要となる。天然物を基に分子プローブを作成し, 例えば標的タンパク質を明らかにするという研究が行われている。しかし天然物そのものには分子プローブに導くために必要な官能基が必ずしも存在しない。また活性を損なうことなくプローブ用分子(蛍光標識, ラジオアイソトープ, 抗体等)を導入する必要がある。そこで, コンビナトリアルライブラリーを合成する際に, あらかじめプローブ化するための官能基を導入し, 構造活性相関を明らかにすることが求められる。さらに様々な官能基を持ち, しばしば不安定な構造をもつ場合でも, プローブ用分子を導入できる汎用的なカップリング法の開発が必要とされる。現在ではアジドとアセチレン, あるいはホスフィンとアジドによるカップリング反応が挙げられる。

さらに構造活性相関を明らかにし, より高活性な類縁体を創成するため, あるいは天然物の骨格から活性要素を抽出し, 新たなドラッグデザインを行うためには, インシリコによるバーチャルスクリーニングおよび動態予測が重要となる。分子設計, 有機合成, 活性評価および分子プローブ評価は一致連結する必要がある, これらを統合した研究グループの組織化, 人材育成が重要となる。

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
 - ・ プローブ用分子とのカップリング反応(中性, 水中, 金属を用いない反応)
 - ・ 上記カップリング反応に有用な官能基を有する化合物ライブラリー合成法
 - ・ フラスコを使わない高速ライブラリー自動合成法およびそれを実現できる装置開発

- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題
 - ・ マイクログラムオーダーの合成法, 構造決定法, 評価法の確立
 - ・ 小スケールの評価で有用と認められた化合物の再合成を行う際に, 小スケールの反応条件をそのままスケールアップできるような連続流通型合成法
 - ・ インシリコ有機合成-バイオを統合した研究組織と人材育成

キーワード

コンビナトリアル合成, 高速合成, ケミカルバイオロジー, 分子プローブ

(執筆者: 土井 隆行)