

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	1-2-15. 生理活性天然有機化合物の全合成

**概要**

現在の化学合成は多くの有用物質を生産している反面、廃棄物も同時に産出している。また、人類の健康・医療に重要な製薬開発に要する多額のコストが問題である。低環境負荷型高効率的合成法を開発して希少な有用生理活性物質を化学合成すること、および作用標的蛋白質との分子複合体の構造解析から活性発現機構を理解し、より効率的な医薬品開発につながる基礎的な研究を推進することが重要課題である。

**現状と最前線**

現在の化学合成は多くの有用物質を生産している反面、それに伴う廃棄物（有害）も産出しており環境破壊にもつながっている。また、人類の健康・医療に重要な製薬開発に要する多額のコストが問題になっている。天然資源に乏しく、ものづくりに大きく依存する日本では、これらの問題点は将来解決すべき課題である。一方、天然から多くの生理活性物質が発見されており、その中から医薬品や農薬として広く用いられているものが見出されている。しかしながら、作用機構に関しては、その多くが未だブラックボックスの中にある。生理活性物質の作用機構の解明は、分子生物学や創薬科学の基礎研究としてポストゲノムサイエンスの中心的課題として今後益々重要になると予想される。生理活性物質の中でも渦鞭毛藻などの海洋微生物からは、非常に炭素鎖の長い生理活性物質が単離されており、その特異な構造と生理活性が注目を集めている。熱帯地方の魚介類による食中毒“シガテラ”の原因物質のひとつとされているマイトキシンは、渦鞭毛藻 *Gambierdisucus toxicus* が生産する梯子状ポリエーテル天然物の一つであり、二次代謝産物の中では最大の分子量(MW:3422) および最強の毒性(LD<sub>50</sub> = 50 ng/kg, mouse i. p.)を有している。MTX の構造決定は、その複雑な構造ゆえ長い年月を要し、1994年に平面構造が決定され、1996年に絶対立体配置も含め完全な構造が決定された。発見以来20年以上経過した現在でも、MTXの生体内での作用標的分子や活性発現機構は明らかになっておらず、中毒の予防や治療法の開発を行う上で分子レベルでの活性発現機構の解明が重要視され

ている。また、類似した梯子状ポリエーテルであるブレベトキシン（赤潮）やシガトキシン（シガテラ）は、膜蛋白質である電位依存性ナトリウムチャンネルに特異的に結合してチャンネルを開口することが知られており、マイトトキシンと同様に、特異な生理活性を利用した細胞生物学研究用ツールとして重要な役割を果たしてきた。分子レベルで作用機構を解明するためには、これらの天然物と作用標的蛋白質によって形成される分子複合体の構造解明を行うことが重要であるが、X線結晶構造解析や溶液NMRなどの構造決定法が適用困難であることから、水溶性蛋白質と比較して立ち遅れている現状にある（イオンチャンネルの構造と機能に関する研究に対して2003年のノーベル化学賞が授与された事は記憶に新しい）。研究が立ち遅れている主な理由として、（1）天然から得られる生理活性物質が極微量であり、構造解析のための分子プローブ化（光親和性標識体や位置特異的同位体標識化）が困難であること、（2）膜中での分子複合体の構造解析法が確立されていないこと、の2点が挙げられる。（1）に関しては、化学合成による供給が解決法になる。実際に、梯子状ポリエーテルの全合成研究は日本で盛んに行われており、世界水準から見ても最先端を走っている分野である。しかしながら、分子量三千を超える分子を化学合成することは容易ではなく、従来の方法論を遥かに凌駕する高効率的合成法の開発が必要である。具体的には、多段階変換反応をワンポットで行う反応や、副生成物や有害廃棄物が出ない反応の開発が必要である。また、石油資源に依存する有機溶媒を多量に用いる従来のクロマトグラフィーからの脱却も重要課題である。これらの問題を克服することは、現在行われている工業生産の効率化、低環境負荷型生産への移行にもつながる。（2）に関しては、高磁場固体NMR装置が発達し、膜蛋白質の構造解析への応用が盛んになりつつあるが、固体NMRを用いる上で測定に適した核種の天然同位体存在率の低さが大きな障害となっている。膜蛋白質の同位体標識化は、遺伝子工学的的手法などにより解決できる可能性が高いが、生理活性物質の特定の位置に $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{19}\text{F}$ などで標識された分子プローブの調製には、有機合成化学的手法を用いた人工合成が最も現実的調達手段である。作用標的蛋白質との分子複合体の3次元構造解析から活性発現機構が明らかになれば、より効率的な医薬品開発を行う方法論のひとつになると期待される。

#### 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

多段階変換反応をワンポットで行う反応や、副生成物や有害廃棄物が出ない反応の開発。クロマトグラフィー代わる石油資源に依存しない次世代精製法の開発。低環境負荷型高効率的合成法を利用した、巨大生理活性物質の化学合成。

- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

標識化した巨大生理活性物質および分子プローブの化学合成、および作用標的分子の探索。作用標的分子と生理活性物質から成る分子複合体の固体NMR測定による3次元構造決定。

#### キーワード

低環境負荷型高効率的合成法、生理活性物質、全合成、分子複合体構造解析、活性発現機構

（執筆者： 大石 徹 ）