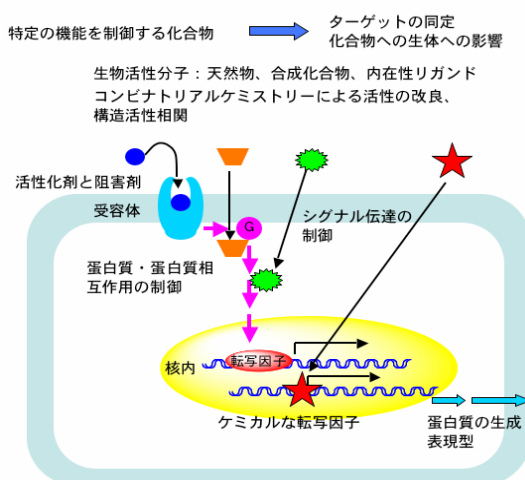


ディビジョン番号	8
ディビジョン名	生体機能関連化学・バイオテクノロジー

大項目	1. 生体機能関連化学
中項目	1-16. 天然物化学
小項目	1-16-2. コンビナトリアル合成

概要（200字以内）

生物活性化合物やゲノム情報を利用して、生命現象や疾病の原因を分子レベルで解明するという生命化学研究は、医薬開発などに直結する産業の重要領域でもある。研究基盤となる化合物ライブラリーの中で、天然物は分子の多様性から極めて重要な位置を占める。全合成を基盤とするコンビナトリル合成、生合成を基盤とするバイオコンビナトリアル合成、多様性指向合成などを利用して多様性のあるライブラリーが合成されている。



現状と最前線

コンビナトリアルケミストリーは原料の組み合わせで多数の化合物のライブラリーを作成し、それらの迅速スクリーニングを行うことにより活性化合物を速やかに見出すという手法であり、医薬品開発の分野で大きな注目を集めた。またこの手法と組み合わせでゲノム情報をもとに画期的新薬を生み出そうという取り組みが進められている。最近では新しい視点として、生物活性小分子をプローブとして用い、化学的手法で統合的に生命現象の研究を行おうとする化学生物学（ケミカルバイオロジー）が提唱され、急速に発展しつつある。化学生物学に代表される生命分子科学研究は、生物活性化合物やゲノム情報を利用して、生命現象や疾病の原因を解析する基礎学問であり、医薬開発や医療に直結する産業の重要領域でもある。近年研究基盤となる化合物ライブラリーの重要性が認識され、公的ライブラリーの整備も進められている。その中でも天然有機化合物は本来有する分子の多様性から極めて重要な位置を占める。

天然物の多くは長い進化の過程で他の生物に作用して生物活性を示すように設計されているので、天然物をリードにしたコンビナトリアルケミストリーは大きな可能性がある。対象となる化合物はペプチド、アルカロイド、ポリケチド、テルペノイド、ステロイドなど様々である。天然物からの誘導体の合成、天然物の類縁体の合成、天然物の部分構造やそれをテンプレートに用いた誘導体化など極めて精力的に研究が行われている。エーザイの敗血症治療薬としてのリポドA類縁体、抗癌剤としてのハリコンドリンB類縁体はPhase III 臨床試験中である。

これらの合成には数 10 段階が必要であるが、それでも十分に医薬の対象となるくらいに現在の有機合成は進歩している。

新規な活性化化合物を見出すための、微生物や植物サンプルのコレクションは重要性を増している。対象とする微生物と新たなスクリーニングを組み合わせることで新規な生物活性分子が得られる可能性は高い。例として我々とミシガン大学の猪原らとの共同研究を示す。最近、予防医学の分野でプロバイオティクスが注目されている。プロバイオティクスとは、「腸内フローラのバランスを改善することにより、宿主に有益な作用をもたらす生きた微生物」を示すが、その代謝産物は健康保持に作用している可能性がある。猪原らは大腸菌、枯草菌、乳酸菌などの腸内細菌や土壌細菌の培養液中に自然免疫受容体 Nod1, Nod2 を活性化する分子が分泌されることを示し、それらの単離生成を進めている。

ポリケチドや非リボソームペプチドにおいて、コンビナトリアルバイオエンジニアリングを利用して生合成経路の修飾や生合成酵素機能の改変を行い、非天然型新規化合物ライブラリーを構築する研究も実現されている。海洋天然物の多くは共生細菌によって産生されるが、その多くは培養不可能である。土壌細菌についても培養可能なものは 1%以下と見積もられている。そこで生合成遺伝子を取り出して、培養可能な微生物に導入することにより、既知の天然物を生産させる、あるいは新規化合物を見出すという研究が進行中である。また天然物の生合成遺伝子はクラスターを形成しているが、働いていない沈黙遺伝子が存在することがわかっている。これらを活性化することでも新構造が得られる可能性がある。

シュライバーらが提唱する” Diversity Oriented Synthesis” は短段階合成によって、骨格自体に多様性を持たせた天然物様の化合物群を合成するというものである。すでに多くの生物活性化化合物が見出されており、ケミカルバイオロジーと併せたこの分野の発展が期待される。

我国は、特定の生命現象や生体反応の鍵となる天然分子の探索、鍵化合物を用いた生命現象の解析、効率的な天然物合成など現在の天然物化学の主流となる研究において世界を牽引してきた。上に述べた分野においても世界をリードする力を有しており、今後の発展が期待させる。

Ref: J Ortholand, A Ganesan, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2004; 8: 271-280.

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

天然物を含めた様々な化合物の公的ライブラリーが実現し、それらを用いたケミカルバイオロジー研究が進展する。天然物をリードにした合成医薬が実現する。

・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題

鍵化合物を用いて、生体分子の相互作用とそれらを介した情報伝達のネットワークや情報のフィードバックによる恒常性の維持等が飛躍的に明らかになり、医療分野への応用が進む。

キーワード

コンビナトリアルケミストリー、天然物、ケミカルバイオロジー、コンビナトリアルバイオエンジニアリング、多様性指向合成

(執筆者：深瀬 浩一)