

SEPTEMBER

2024

Vol.79

化学

CHEMISTRY 9

解説

“傘型”両親媒性分子から
新型ミセルをつくる！

水中で使える便利なナノ道具の開発へ

解説

無機固体中で金属分子が分裂した
規則的分裂により、結晶格子が歪まずにキラリティが出現

骨格多様化合成

の研究はここから始まった！

世界の最前線で活躍する化学者が現在手がけている研究は、いつ、どのようにして始まったのか？
自身の研究の変遷を振り返り、その源流を探っていく。



大栗 博毅

東京大学大学院理学系研究科

天然物合成に没頭

仙台で学んだ天然物の合成化学が、筆者の研究の源流となっている。東北大学の恩師である平間正博先生の研究室で、大石 徹先生(現九州大学)からも熱心なご指導をいただきながら、食中毒シガテラの原因毒シガトキシン類の左側セグメントの合成に取り組んだ。天然物合成に没頭する一方で、文献紹介ゼミで取り上げた人イオンチャネル、触媒抗体、ファージディスプレイ、合成リガンド FK1012 によるタンパク質間相互作用の誘導などにも好奇心をかき立てられていった。

博士課程では、シガトキシンに対する抗体を作製するため、数か月以内にハプテンを合成する必要に迫られた。グルコース誘導体からやむをえず 45 工程程度をかけて、マウス免疫の抗原とするハプテン-タンパク質コンジュゲートを力づくで合成した¹⁾。必ず直面するトラブルにへこたれず多段階合成を確実に遂行し、ようやくスタート地点となるこの研究は、たとえ相当にタフ(鈍感?)な大学院生であってもこの先難しい展開となりそうだった。生命科学へ切り込んでいく合成化学的アプローチでは、たとえ複雑な標的分子であっても、合成に手間取っているようではチャンスを逃してしまう。

駆けだしの助手となり、シガトキシン類左端の短段階合成を目指した。とはいっても遷移金属触媒反応を

活用した検討は一筋縄ではいかず、標的分子の位置・立体異性体を幾度も合成する羽目になった。分子に弄ばれているかのような泥臭い試行錯誤の渦中で、天然物の構造を系統的に改変したアナログ群を設計・迅速合成するアプローチが、生物活性分子を創製する新手法になるのでは？ という妄想が芽生えた²⁾。ただし、標的分子の構造を寸分たがわず精密に構築する天然物全合成こそが王道という当時の潮流のなかで、未開の水脈を掘り当てていくには、時を待つ必要があった。

多様性指向型合成

藤井郁雄先生(現大阪公立大学)らとの共同研究が進展して、抗シガトキシン抗体を活用したサンドイッチイムノアッセイを開発したあと³⁾、アメリカ・ハーバード大学の Stuart L. Schreiber 先生のラボで 1 年間研鑽する機会に恵まれた。Schreiber 先生は天然物合成から出発して、ケミカルバイオロジーの一大分野を築き上げた憧れのスーパースターである。ポスドクの運営方針は噂どおりの放任主義で、研究テーマ案出の機会をいただいた。2003 年春の Schreiber 研は、多様性指向型合成 (diversity-oriented synthesis ; DOS) の草創期であり、分子間のカップリング反応を繰り返して縮環骨格を短工程で組み上げ、1000 種類以上の化合物ライブラリーを構築する DOS 研究が主流であった。若気の至りの 30 代前半、たたき上げの合成

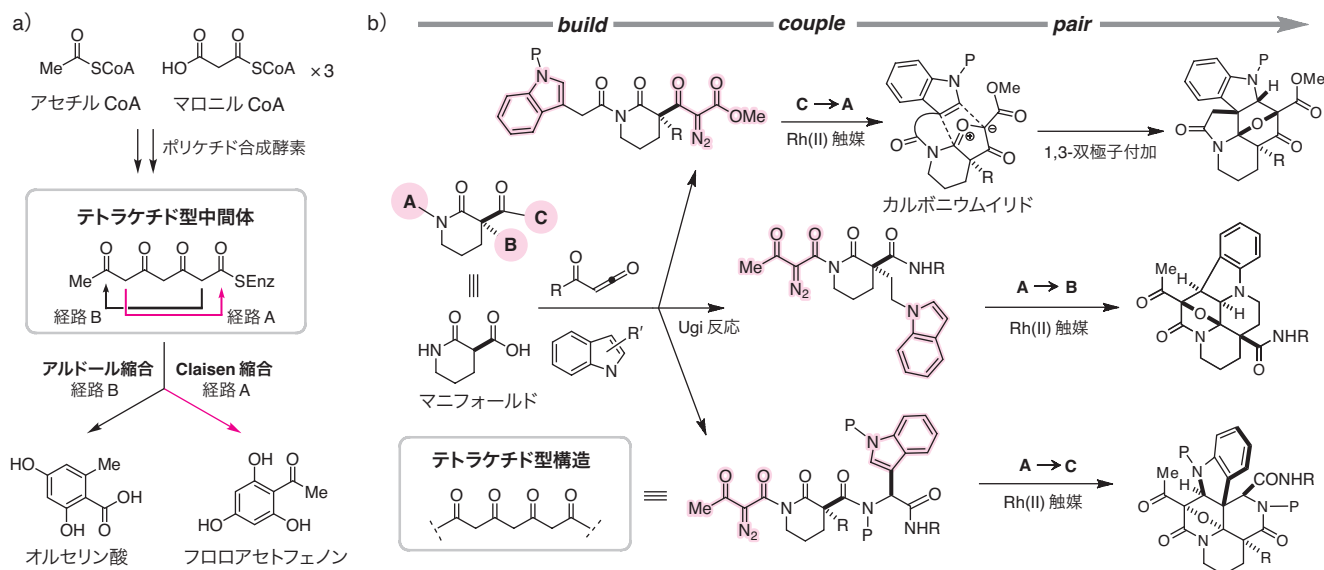


図 1 芳香族ポリケチドの生合成 (a) と多環性天然物類似分子群の多様性指向型合成 (b)

屋としては、ライブラリーの規模を競うのではなく、天然物よりも複雑な多環性骨格をつくり分ける多様性指向型合成の実現に心を定めた。生合成を彷彿とさせるような分子内環化で骨格の多様性を創り出す戦略を提起して、ボストンでの DOS 研究になんらかの爪痕を残すことにした。

ポストゲノム時代に突入した 2000 年ごろから、生合成遺伝子クラスターの解明が進み、天然物が人工的に生物合成できてしまいそうな徴候があった。以来、複雑な胸騒ぎが続いたので、不勉強なままだった生合成の基礎を学び直そうとしていた。ポリケチドの生合成では、アセチル CoA (開始単位) にマロニル CoA (伸長単位) が脱炭酸を伴いながら縮合する (図 1 a)。生じた鎖状のテトラケチド中間体において、左から右へ Claisen 縮合するとフロロアセトフェノンが生合成される。一方、右から左へアルドール縮合するとオルセリン酸が生合成する。単純な芳香族ポリケチドの生合成ではあるが、活性メチレンとカルボニル基との分子内環化モードの違いにより、同一の鎖状中間体から構造のバリエーションが生みだされることに着目した。

テトラケチド型構造をもつ中間体からの分子内環化を模倣しつつ、複雑な多環性骨格を迅速合成するため、Padwa らが開発したロジウム触媒によるカルボニウムイリドの 1,3-双極子付加環化を活用した⁴⁾。インドールやジアゾエステルを連結できる三つの部位 (A ~ C) をもつマニフォールドを用いて、分子内環化反応様式

(C → A, A → B, A → C など) を系統的にプログラムできる DOS プロセスを実現した。Ugi 反応で 4 成分をモジュラー式に連結する系では、分子中央にアミノアセタールを組み込んだ 6 環性骨格をわずか 4 工程で組み上げることができた (図 1 b)⁵⁾。

骨格形成に必要な官能基を備えたセグメントを合成 (build) し、各セグメントどうしを連結 (couple) したあとで、環化前駆体に導入した官能基どうしを分子内反応でつなぎ合わせる (pair) アプローチは、Build-Couple-Pair (BCP) 戦略として体系化されていた。2008 年に策定された多様性指向型合成の設計指針、BCP 戦略において、筆者が開拓した上記のプロセスは初期の代表例となった⁶⁾。従前のコンビナトリアル化学合成とは一線を画し、骨格レベルの構造の多様性を創り出す DOS における新潮流の形成に貢献することができた。

生合成を拡張する骨格多様化合成

2004 年 4 月に、北海道大学の及川英秋先生の研究室に助教授として赴任した。生合成マシナリーの研究で世界をリードしていく及川研が軌道に乗りだすまでは、天然物の生合成を基礎から最先端まで学びつつ、仮想生合成中間体を精密に化学合成して、酵素変換させる研究に取り組んだ^{7~9)}。3 年後に准教授となり、生理活性セスキテルペンに共通する母骨格を構造モチーフとした骨格多様化合成に本腰を入れた (図 2)。

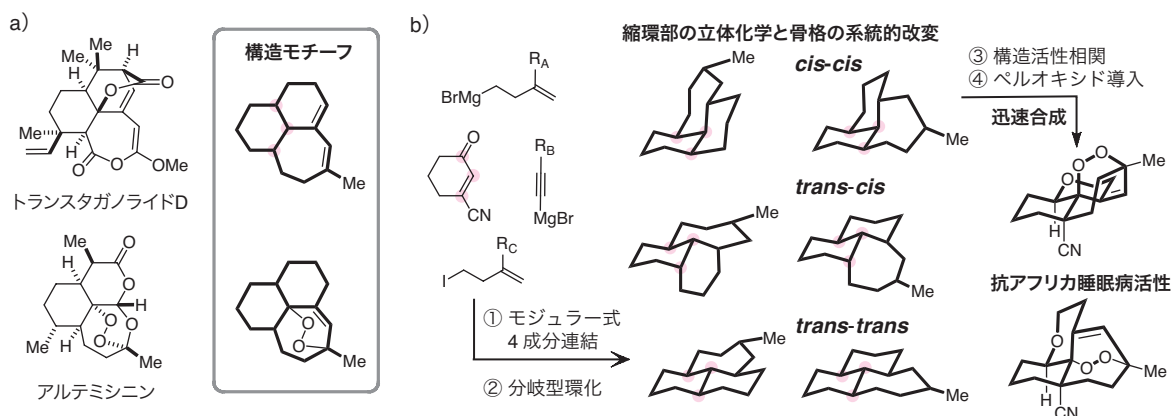


図2 セスキテルペンと構造モチーフ (a) および骨格多様化合成による抗感染症活性分子の創製 (b)

当時卒業研究で配属された比留間貴久博士らと、縮環部の立体化学を改変した6系統の3環性骨格群を迅速に合成した。抗マラリア薬アルテミシニンにおいて、活性発現に不可欠なペルオキシド架橋の導入位置や骨格・立体化学を指標とした構造活性相関に基づいて、ファーマコフォアの三次元構造を把握した。北里大学の太村 智先生らにお力添えをいただいた共同研究のお陰で、モチーフとした天然物や既存のアフリカ睡眠病治療薬よりも優れた活性を発現する合成低分子の創製に漕ぎ着けた¹⁰⁾。これにより、骨格多様化合成を基盤として生理活性分子群を創りだしていくわれわれの研究の概念を実証できた。

次の挑戦として、複雑な天然物の構造を可能な限り単純化せずに縮環骨格のつくり分けを実現したかった。生合成では、多彩な反応性を秘めた共通の中間体が形

成され、さまざまな酵素がそれぞれに特徴的な環形成反応を触媒して多様な骨格を構築するプロセスが進化を遂げてきた。生合成の鍵工程を模倣する天然物の全合成も活発に検討されてきたが、一般に特定の骨格をもつ単一の標的分子を効率的に構築するものがほとんどである。これに対し筆者は、生合成における分岐型プロセス全体を模倣できれば、短段階での分子構築のみならず、骨格の多様性を創り出すアプローチとしても合理的ではないか？と考えていた。

30代最後の2009年、当時修士2年となり頭角を現しつつあった溝口玄樹博士(現岡山大学准教授)ならば突破できそうなハイリスク研究に舵を切った。すなわち、イボガ／アスピドスペルマ型骨格へ分岐する仮想生合成中間体のデヒドロセコジンは短寿命で単離困難なので、これを合理的に安定化した“多能性中間体”

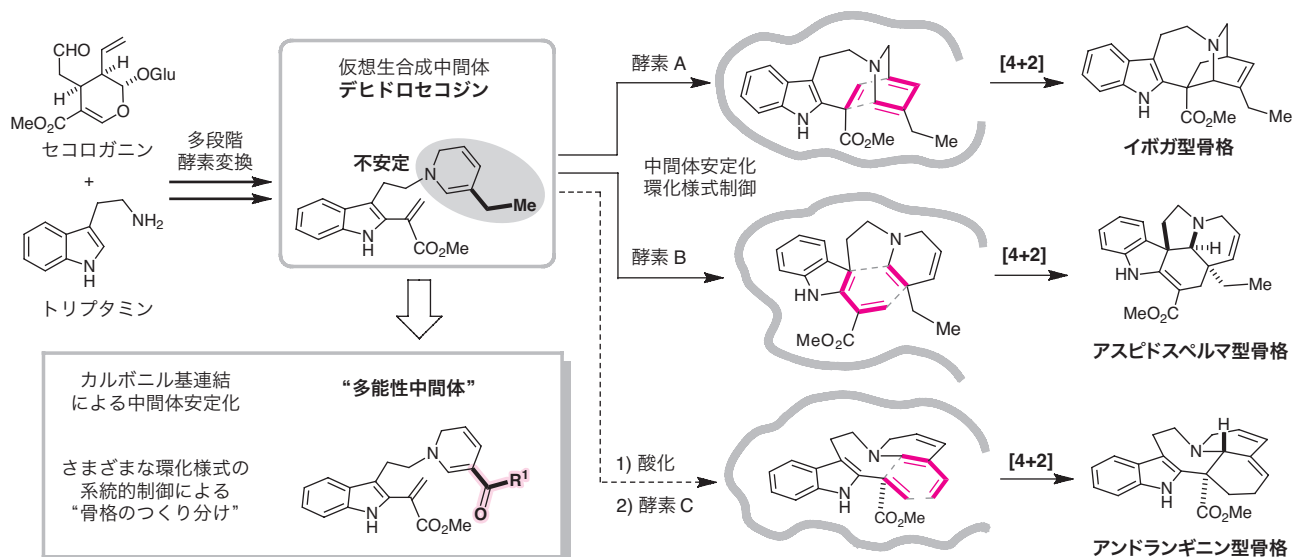


図3 インドールアルカロイドの推定生合成機構と多能性中間体の設計

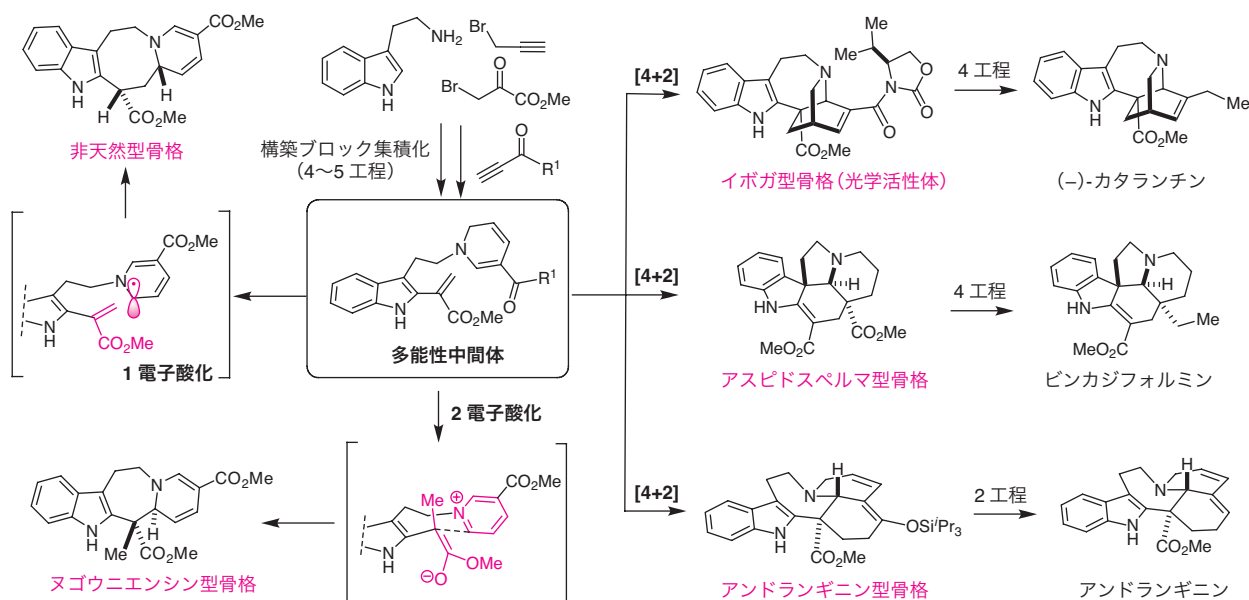


図4 インドールアルカロイドの生合成を拡張する骨格多様化合成

を設計して骨格多様化合成に挑んだ(図3)。

その結果、溝口博士の創意工夫と不撓不屈の努力により、3系統の[4+2]環化と2電子/1電子酸化を経る環化が実現できた(図4)。ジヒドロピリジンやビニルインドールに潜在する多彩な化学反応性を協同的に引きだす戦略で、5系統の骨格のつくり分けに成功し、(-)-カタランチン、ピンカジフォルミン、アンドランギニンの全合成も実現した^{11,12)}。仙台やボストンでの曖昧模糊としたアイデアが10年の時をかけて発酵し、すばらしいメンバーとの試行錯誤を経て、生合成を拡張する骨格多様化合成として確かな手応えを掴むことができた。

何を？ どう創りだすか？

合成生物学は急速に進展し、天然物の合成化学における潮目が変わろうとしていた。2013年にKeaslingらは、ヨモギ科植物のセスキテルペン生合成遺伝子群をパン酵母へ導入し、アルテミシニンの生合成中間体であるアルテミシニック酸の大量供給(25 g L⁻¹)を実現した(図5a)。ここから4工程の半合成で、マラリアの治療を革新した天然物アルテミシニンを工業生産できるようになった¹³⁾。

東京農工大学で独立した2015年、いよいよアルテミシニンをわざわざ有機合成する意義が問われる局

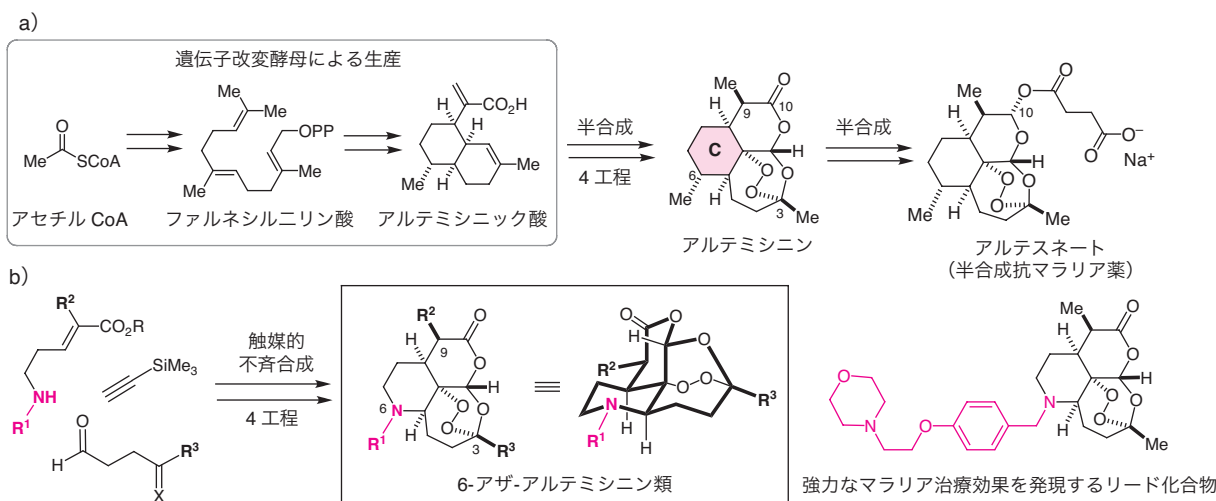


図5 アルテミシニン類の生産プロセス(a)と6-アザ-アルテミシニン類の骨格多様化合成(b)

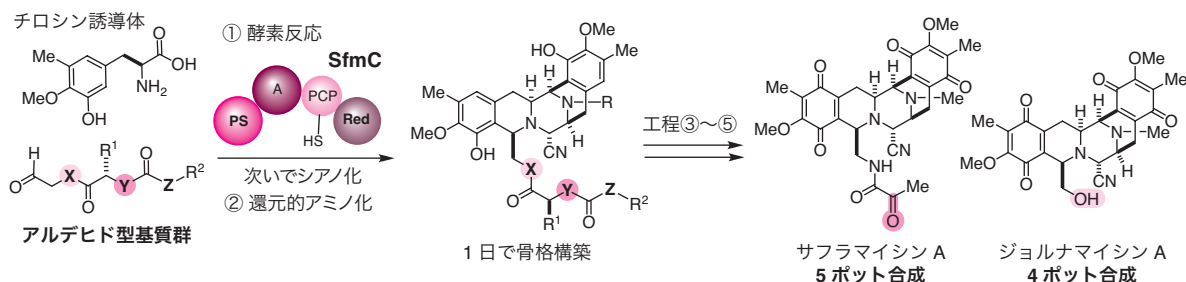


図6 サフラマイシン/ジョルナマイシン類の化学-酵素ハイブリッド迅速合成

面となった。研究の立ち位置をわかりやすくするため、合成生物学的手法では構築が困難な骨格を設計した。もちろん、消去法的な選択による分子設計ではなく、合成化学を駆使すれば未踏の骨格をたやすく構築し、自在な構造展開を楽しみながら最善・最適の分子を創りだせることを実証したい。この想いを詰め込んだ第二世代の骨格多様化合成として、6-アザ-アルテミシニン類を設計した(図5b)。C環部6位の不斉炭素を窒素原子に置き換える“元素置換戦略”により、①モジュラー式触媒的不斉合成、②置換基 $R^1 \sim R^3$ の自在導入、③母骨格の水溶性の改善を目論んだ。その結果、三つの構築ブロックからわずか4工程で4環性骨格を構築し、ほとんど手つかずとなっていたC環部へさまざまな置換基を導入できた。さらには、実際にK. R. Bonepally 博士や高橋紀人博士らが合成した6-アザ-アルテミシニン類のなかから天然物や半合成薬アルテスネートよりも優れた*in vivo*抗マラリア治療効果を発現するリード化合物の創製に成功した¹⁴⁾。このように多環性母骨格の不斉炭素を“ポイントミューテーション”する戦略は、ほかの天然物にも適用できるはずである。

その後、及川研で卒論研究を実施した谷藤 涼博士(現在当研究室助教)が東京農工大学の大学院へ進学したのを機に、7連続反応を触媒する生合成酵素を活用

した化学-酵素ハイブリッド合成プロセスを開発した。酵素変換を活用することで、中間体の単離・精製を最小限に留め、制がん活性の発現の鍵となる5環性母骨格をわずか1日で構築できるようになった(図6)。こうして、有機合成した単純な基質群から4~5ポットの変換を経てサフラマイシンAやジョルナマイシンAを迅速に合成でき¹⁵⁾、また、天然物より優れたDNAアルキル化能を発揮する分子も創製した¹⁶⁾。含窒素縮環骨格のワンポット酵素合成においては、反応スケールに課題があるものの、アルデヒド型基質に対する許容性のある程度拡張できることを実証している。生合成酵素群を活用した骨格多様化合成への糸口を見いだすことができた。

新展開を目指して

コロナ禍の2020年4月に東京大学に異動してから、ウイルスの複製に関与するDedAタンパク質を標的とするマクロ環状アルカロイド骨格の構築に取り組んでいる¹⁷⁾。また、工学系研究科の藤田 誠先生・佐藤 宗太先生らとの共同研究で、前述のデヒドロセコジン型中間体(図3)を生合成酵素の代わりに中空ホスト錯体に内包させるアプローチにより、孤立空間内に自然な分子配座で安定に捕捉できることを見いだした¹⁸⁾。

また、最近では本田 丞博士が、二量体型アルカロ

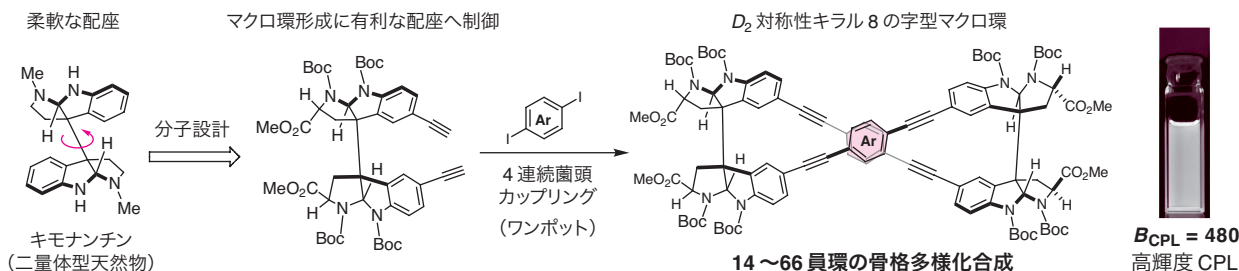


図7 ねじれた8の字型マクロ環の骨格多様化合成による円偏光発光分子の創製

イド骨格へ適切な置換基を導入することで柔軟な配座を合理的に制御し、一般に構築が困難なねじれた 8 の字型のマクロ環状中分子群を骨格多様化合成した (図 7)。交差する芳香族クロモフォアどうしの角度・距離・長さを自在かつ精密に制御することで、高輝度な円偏光発光 (CPL) を示すマクロ環状中分子を創製した〔湯浅順平先生 (東京理科大学) らとの共同研究〕¹⁹⁾。



生体分子制御のエッセンスが凝縮された天然物に学び、思い描いた未踏の機能性分子群を誰もが簡単に創りだせる骨格多様化合成を展開したい。そして、高度に官能基化された中分子化合物群の生体制御機能や分子認識能力、細胞内での反応性を引きだして、ケミカルバイオロジーのみならず、超分子化学や光化学などへ一歩踏み込んだ挑戦を続けていきたい。

参考文献

- 1) H. Oguri et al., *Synthesis*, **1999**, 1431. 2) 大栗博毅, 『ドラマチック有機合成化学——感動の瞬間 100』, 有機合成化学協会 編, 化学同人 (2024), p.36. 3) H. Oguri et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 7608 (2003).
- 4) A. Padwa et al., *J. Org. Chem.*, **70**, 2206 (2005). 5) H. Oguri, S. L. Schreiber, *Org. Lett.*, **7**, 47 (2005). 6) T. E. Nielsen, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 48 (2008). 7) Y. Shichijo et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 12230 (2008). 8) K. Koketsu et al., *Chem. Biol.*, **15**, 818 (2008). 9) K. Koketsu et al., *Nat. Chem. Biol.*, **6**, 408 (2010). 10) H. Oguri et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 7096 (2011). 11) H. Mizoguchi et al., *Nat. Chem.*, **6**, 57 (2014). 12) 大栗博毅, 溝口玄樹, 化学, **69**(5), 12 (2014). 13) C. J. Paddon et al., *Nature*, **496**, 528 (2013). 14) K. R. Bonepally et al., *J. Org. Chem.*, **85**, 9694 (2020). 15) R. Tanifuji et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **140**, 10705 (2018). 16) R. Tanifuji et al., *Nat. Prod. Rep.*, **37**, 1098 (2020). 17) T. Wayama, H. Oguri, *Org. Lett.*, **25**, 3596 (2023). 18) G. Tay et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **62**, e202305122 (2023). 19) T. Honda et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **63**, e202318548 (2024).

おおぐり・ひろき ● 東京大学大学院理学系研究科教授, 1998 年東北大学大学院理学研究科博士課程修了, 博士 (理学), <研究テーマ>天然物類似化合物群のモジュラー式迅速合成による新機能創出, <趣味>散歩, 釣り, スキー (ごぶさた・サボリ気味です)