

第一三共・創薬有機化学賞

慶應義塾大学教授 戸嶋 一敦 氏

Kazunobu Toshima

(業績)「糖質、抗生物質および生体機能光制御分子の化学合成と
化学生物学的研究」

Synthetic and Chemical Biological Studies on Certain Carbohydrates,
Antibiotics and Photoactivatable Biofunctional Molecules



生命機能・現象を精密に制御する生体機能分子の合成・創製と生命科学への応用は、有機合成化学の中心課題であるばかりでなく、薬学や医学においても極めて重要な課題である。戸嶋一敦氏は、糖質や抗生物質に代表される天然物としての生体機能分子の化学合成、及び生体高分子(核酸、タンパク質及び糖鎖)を標的選択的に分解することで細胞機能を精緻に制御する非天然型の生体機能分子の創製(デザイン、合成)と化学生物学的研究(機能解析)を展開し、多くの優れた研究成果を挙げた。以下、その業績の概要を示す。

1. グリコシル化反応の開発と糖質の化学合成に関する研究

これまでにない新しい視点での高効率なグリコシル化反応を開発した。すなわち、特異な構造を有する2,6-アンヒドロ-2-チオ糖を糖供与体に用いた2,6-ジデオキシ糖のための高立体選択的グリコシル化反応、及び無保護糖を用いたC-グリコシル化反応を開発した。さらに、従来のルイス酸や金属触媒に替わり再利用可能な種々の固体酸を触媒とする、または、ブレンステッド酸含有イオン液体を用いた環境調和型のグリコシル化反応を開発し、環境調和型糖質合成における新手法を示した。また、2,3-不飽和糖に代表される特異な立体配座を有する糖を糖供与体に用いた化学選択的グリコシル化反応を開発した。さらに、アルコールの不斉を識別するジアステレオ選択的グリコシル化反応を開発した。また、ある種のナフトール類を有機光酸触媒として用いた光駆動型グリコシル化反応、及びボロン酸エステル糖受容体を用いた立体及び位置選択的なグリコシル化反応を開発した。さらに、これらの新規グリコシル化反応の高い有用性を、抗生物質エリスロマイシン A、ウルダマイシン B、フラバン配糖体及びイソフラボン配糖体類などの全合成において実証した。

2. 顕著な生理活性と複雑な高次構造を有する抗生物質の合成研究

顕著な生理活性と複雑な高次構造を有する抗生物質エライオフィリン、バフィロマイシン A₁、エリスロマイシン A、コンカナマイシン F、ウルダマイシン B、インセドナム及びビネオマイシン B₂ 及び C の全合成を、独自に開発したグリコシル化反応などを応用することで達成し

た。すなわち、洗練された独自の合成戦略に基づき、入手容易な原料から、新しい合成方法論、さらには、新しい保護基及び反応剤を開発、活用することで、これらの全合成を達成した。これら全合成研究を通じて、水酸基の新しい保護基であるジエチルイソプロピルシリル基、及びアルデヒド基選択的還元剤であるトリス(ヘキサフルオロイソプロポキシ)水素化ホウ素ナトリウムを開発し、これら試薬は、現在、工業化され、多くの有機合成化学者に利用されている。

3. 生体高分子の機能を特異的に制御する生体機能分子の創製と化学生物学的研究

エンジン構造を有する DNA 分解分子をデザイン・合成し、これらが塩基及び塩基配列特異的に DNA を分解することを示した。また、DNA、タンパク質及び糖鎖を標的とし、これらを標的選択的に光分解する生体機能分子の設計、合成及び機能評価を行い、疾病関連タンパク質であるエストロゲンレセプター- α (乳がん)、HIV-1 プロテアーゼ(エイズ)、アミロイド β (アルツハイマー病)、薬剤耐性型ノイラミニダーゼ(インフルエンザ)及びペロ毒素(O157)を選択的に光分解する生体機能分子を合成・創製した。さらにこれらが、細胞系において効果的に機能することを実証した。また、疾病関連糖鎖であるガラクトフラノシド(結核菌)及び KDO(敗血症)糖鎖を選択的に光分解する生体機能分子を合成・創製し、これらが細胞系において有効に機能し、細胞機能を制御することを実証した。これにより、現在、タンパク質や糖鎖を標的選択的に光分解し、細胞機能を制御する生体機能光制御分子の創製・応用研究分野を牽引している。

以上、戸嶋一敦氏は、有機合成化学(反応と合成)を柱の学問・技術とし、分子生物学及び細胞生物学などの異分野の導入を自ら積極的に行い、複雑な天然物(抗生物質及び糖質)の合成研究に加え、生体高分子(核酸、タンパク質、糖鎖)を標的選択的に分解する人工生体機能分子の創製と細胞機能制御に関する化学生物学的研究において、独創性の高い先導的な研究成果を挙げた。これらの成果はいずれも、国内外で高い評価を受けている。よって、同氏の研究業績は有機合成化学協会第一三共・創薬有機化学賞に値するものと認め、ここに選定した次第である。