



天然物は、人間の叡智を遙かに越えた特異な構造と重要な生物活性をもつことから、歴史的に医薬品開発のリード化合物として重要な役割を果たしてきた。近年では、海洋生物から新たな作用機序で強力な生物活性を示す天然物が次々と見出されており、新たな医薬品開発やケミカルバイオロジー研究の鍵化合物として大きな期待が寄せられている。しかし、その多くは自然界から極微量しか得られないため、詳細な化合物評価や作用機序解析において有機合成化学の果たす役割は非常に重要である。また、分析技術が目覚ましく発展を遂げた現在においても、複雑天然物の立体構造決定における天然物合成の重要性は益々大きくなりつつある。佐々木氏は、独自の合成戦略に基づいて重要な生物活性を示す複雑な巨大ポリ環状エーテルやマクロリド天然物などの効率的な全合成を達成し、新たな生体機能分子の開発へと展開した。以下、その業績の概要を示す。

1. 鈴木-宮浦カップリング反応を基盤とする巨大複雑ポリ環状エーテル天然物の高効率全合成と構造活性相関

海洋ポリ環状エーテル天然物は、複雑な巨大分子構造と強力な生物活性を有することから注目を集めている。佐々木氏は、ラクトン由来の環状エノールホスフェートあるいはトリフラートの鈴木-宮浦カップリング反応を基盤として、ポリ環状エーテル骨格を高効率に構築する独自の合成戦略を確立した。本合成法は、各種中員環エーテルの連結に適用可能な一般性の高い合成戦略であり、以下に述べるポリ環状エーテル天然物及び人工類縁体の高効率的な全合成を実現した。また、アルキルボラートを活用することにより、その適用範囲をさらに拡大させた。ガンビエロールは、食中毒シガテラの原因渦鞭毛藻 *Gambierdiscus toxicus* から強力な神経毒として単離されたポリ環状エーテル天然物である。上記合成戦略を基盤としてガンビエロールの初の全合成を達成し、化合物供給を実現した。その結果、ガンビエロールが電位依存性 K^+ チャネルに特異的に結合し、極低濃度で阻害することを初めて明らかにした。また、多様な類縁体の合成と構造活性相関研究により得られた知見を基にして、天然物と同等の活性を保持した構造単純化類縁体の創製に成功した。細胞毒性を示すギムノシン-A の全合成においては、上記合成戦略を徹底的に活用することにより 14 環性ポリ環状エーテル骨格を収束的に構築している。また、イオンチャネル拮抗剤ブレベナールの初の全合成を達成し、提

出構造式の改訂と絶対配置の決定に成功した。この過程で見出した酸化ラクトン化による中員環ラクトンの効率的合成法を活用して、高効率な第二世代全合成にも成功している。ガンビエロール A は、強力な抗真菌活性を示す一方で、マウスに対する毒性を示さないことから興味が持たれている。ガンビエロール類の A/B 環モデル化合物の立体選択的合成と NMR 解析から、天然物のポリ環状エーテル部分の絶対配置が提出構造式の逆である可能性を明らかにした。さらに、上記合成戦略を含む独自の合成法により、巨大分子ガンビエロール A の初の全合成を達成し、絶対配置を含めた完全な立体構造を決定した。さらに、数種の人工類縁体の合成と構造活性相関研究により、活性発現に必要な構造要因を特定した。

2. 新規環状エーテル合成法の開発とマクロリド天然物全合成への応用

鎖状エノールホスフェートの鈴木-宮浦カップリング反応に閉環メタセシスを組み合わせた新しい環状エーテル合成法を開発し、強力ながん細胞増殖抑制活性を示す微量マクロリド天然物ネオペルトリド及び類縁体の収束的全合成を達成し、強力な活性を保持した構造単純化類縁体の発見へとつながった。さらに、オレフィンメタセシスの反応特性を巧みに利用することにより、ネオペルトリドの短工程全合成にも成功している。

3. グルタミン酸受容体選択的リガンドの合成と機能解析

カイニン酸型グルタミン酸受容体 (KAR) の選択的かつ強力なアゴニストである興奮性アミノ酸ダイシハーベイン類の効率的な全合成ルートを確立し、多様な類縁体の合成と構造活性相関研究へと展開した。さらに、KARリガンド結合部位との複合体 X 線結晶構造解析に成功し、原子レベルでの結合様式を初めて明らかにした。

以上のように、佐々木氏は、従来合成が困難とされてきた多くの巨大複雑天然物の効率的な全合成を世界に先駆けて達成し、国際的に高い評価を受けている。これら一連の研究は、有機合成化学を基盤とした天然物の機能解明に向けた道を拓くものであり、創薬科学分野への波及効果も非常に大きい。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。