

独立行政法人理化学研究所 専任研究員 平井 剛氏  
Go Hirai



### (業績)「分子設計と有機合成による高機能型生物活性分子の創製」

生物活性分子を利用し、生命現象の理解や創薬概念創出に迫るケミカルバイオロジーが、近年活発に推進されている。ツールとなる分子のほとんどは天然物や市販されている化合物ライブラリから見だされてきたが、これまでに存在しなかった新たな機能を有する生物活性分子を、化学的・生物学的視点を取り入れて設計・創製する研究が、今後の有機合成化学に期待されている。平井氏は、天然物や生体分子の構造的特徴や欠点に着目した分子設計を基盤として、新しい生物活性分子の創製研究を展開してきた。以下にその業績の概要を示す。

#### 1. シアリダーゼ耐性型ガングリオシドアナログ

糖脂質の 1 種であるガングリオシドは、細胞膜上で様々な生命現象に関わっている。同氏は、培養細胞系でのガングリオシドの機能解明を志向し、生体内シアリダーゼに分解されないアナログ開発に取り組んだ。切断される O-シアロシド結合を C-シアロシド結合に置き換えればシアリダーゼ耐性を獲得できるが、同氏はここに F 原子も導入し天然型ガングリオシドの構造と性質を再現することに取り組んだ。鍵となる含フッ素 C-シアロシドは、Ireland-Claisen 転位を利用して立体選択的に構築し、効率的に炭素連結型 2,3-シアリルガラクトースの合成を達成した。本手法を基に、同氏は CF<sub>2</sub> 基で連結された GM4 を合成した。本成果は、C-シアロシド結合を含む糖脂質の初の合成例である。また本分子がシアリダーゼに耐性であり、かつ天然型 GM4 と同様の生物活性を示すことを確認し、CF<sub>2</sub> 連結型アナログが代謝安定型アナログとして利用可能であることを実証した。さらに同氏は、より天然型の性質を再現できる連結部を見出すため、生物学的により重要な GM3 のアナログ創製に展開した。F 原子の立体電子効果を利用して、炭素連結型糖鎖アナログのコンホメーションを天然型に制御することを狙い、フッ素原子の数、および立体化学を変えた 4 種の GM3 アナログを設計し、そのすべてを立体選択的に合成した。さらに同氏は、生物活性評価によってこれらアナログが GM3 の生物活性を再現することを確認し、コンホメーション解析によって含フッ素 C-シアロシド結合が天然型コンホメーションを持つことも明らかにした。

#### 2. 酸化ステロイド天然物 physalin のかご型構造の合成と生物機能

多様な生物活性を有する酸化ステロイドの分子レベルでの

生物機能の理解は、新規生物活性分子創製に繋がると期待されている。同氏は、NF- $\kappa$ B 活性化を阻害するホオズキ成分 physalin B に着目し、その典型的なステロイド構造の AB 環部ではなく、ユニークな右側構造の生物機能を明らかにすることに取り組んだ。まず同氏は、DEFGH 環部を天然物から切り離したかご型分子を設計し、これを 3 環性中間体からワンポット・ドミノ型反応で合成する手法を確立した。さらに、観賞用および食用ホオズキから単離した酸化ステロイド天然物と合成化合物を組み合わせ、これら化合物の NF- $\kappa$ B 経路阻害に関する構造-作用機序相関研究を展開した。その結果、physalin B の右側構造は、他の酸化ステロイドとは異なり、NF- $\kappa$ B タンパク質の核移行と DNA 結合を阻害することを明らかにし、また合成したかご型化合物の中から NF- $\kappa$ B 転写活性化を同様の作用機序で阻害する化合物を見出した。

#### 3. コア構造の分子設計を基盤とするタンパク質脱リン酸化酵素阻害剤の開発

タンパク質脱リン酸化酵素である VHR や CDC25 類は、細胞周期調節などの役割を担っている。これらの機能解析には、その選択的阻害剤が有効であるが、報告されているものは酵素選択性・膜透過性が乏しく、酸化ストレスを誘導するものが多かった。同氏は、天然物 RK-682 を基に膜透過性を有し、求電子性の低いコア構造を設計し、VHR、CDC25 類それぞれに選択的な阻害剤 RE 誘導体を創製した。さらに、RE 誘導体を基盤として CDC25 類と共有結合を形成するプローブ分子を創製し、その結合位置と RE 誘導体の CDC25 阻害機構を解明した。

以上のように平井氏は、独自の分子設計と高度な有機合成によって、天然物の機能を最大限に引き出し、さらに高機能化した新しい生物活性分子の創製に成功した。これらの研究業績は、有機合成化学的アプローチでのみ達成できる生物有機化学研究として、国内外から高い評価を受けており、有機合成化学奨励賞に値するものと認め、ここに選定した次第である。

#### 【略歴】

平成 14 年 東北大学大学院理学研究科博士後期課程  
修了

現在 独立行政法人理化学研究所 専任研究員