

筑波大学数理物質系 助教 早川 一郎 氏

Ichiro Hayakawa

(業績) 「生物活性天然物の全合成を起点とした

生体機能分子創製への展開」



医薬品リード化合物の探索や生命科学解明のためのツールとなる生体機能分子の開発は、昨今のケミカルバイオロジー分野の勃興により、ますます重要な研究課題の一つとなっている。天然物は一般的に、複雑な化学構造と特異な生物活性を有し、全合成ターゲットとしてだけでなく、生物活性の面からも大変魅力的である。特にこれまで報告例のない生物活性発現機構を示す天然物は、新しい生命現象を理解するためのツールとしても重要である。早川氏は、興味深い生物活性を示す天然物の全合成、全合成経路を基盤とした誘導体合成と生物活性評価、その構造活性相関の結果に基づいた天然物アナログの設計を行い、天然物よりも活性の強い生体機能分子の開発を目標に研究を展開してきた。以下にその概要を示す。

1. 13-オキシインゲノールの不斉全合成

インゲノール類は高度に歪んだ *inside-outside* 骨格と呼ばれるユニークな三次元構造とさまざまな生物活性を有する。早川氏はインゲノール類の中でも、特に活性の強い 13-オキシインゲノールの初の全合成を達成した。即ち、これまで *inside-outside* 骨格の構築は、転位反応を利用して間接的に行う例がほとんどであったが、早川氏は適切に設計した前駆体を用いることにより、非常に歪んだ *inside-outside* 骨格であっても閉環オレフィンメタセシス反応を用いて直接的に構築することに成功した。また、この全合成において、酸化反応に不安定であると考えられてきた芳香族セレニドも、酸化反応の条件によっては安定に存在できることを見出した。このことは今後の天然物の全合成経路の戦略において重要な知見となる。

2. 新規ジアステレオ選択的 γ -ピロンのアルドール型反応を鍵反応としたオーリピロン類の全合成

生物活性を示す天然物には γ -ピロンを含む化合物が数多く報告されている。不斉炭素が隣接する γ -ピロンを合成する場合、あらかじめ不斉炭素を導入した長鎖トリケトン脱水環化反応によって構築するのが一般的である。しかし、全合成の終盤で環化する方法は、共存する官能基によって反応条件が大きく制約を受ける問題がある。早川氏はこの問題を解決するために、 γ -ピロンを直接的に増炭し、かつ 2 つの不斉中心を一挙に導入できる γ -ピロンのアルドール型反応を開発した。さらに、この反応を天然物合成に応用し、オーリピロン類の全合成を短工程で達成した。合成したオーリピロン類を用いてヒトがん細胞パネル試験を行った結果、オーリピロン類は既存の抗

がん剤とは異なる、新しい作用機構で細胞毒性を発現していることがわかった。このことは全合成を達成したことによって初めて得られた知見である。

3. 野崎-檜山-岸(NHK)反応を鍵反応としたアプリロニン A-ミカロライド B ハイブリッド分子の合成と生物活性評価

アプリロニン A は市販の抗癌剤を大きく上回る強い抗腫瘍活性と、細胞骨格を形成するタンパク質であるアクチンの脱重合活性を示すマクロライドである。アクチンと相互作用し、細胞毒性を示す天然物の例は多くあるが、抗腫瘍活性を示す例は少なく、新規作用機構の抗癌剤のリード化合物として注目されている。一方、類似の側鎖を有するミカロライド B はアプリロニン A よりも強いアクチン脱重合活性を示す。早川氏は、抗腫瘍活性に重要なアプリロニン A のマクロラクトン部と、強いアクチン脱重合活性を示すミカロライド B の側鎖部を組み合わせたハイブリッド分子は、アクチン脱重合活性が増強され、それに伴い抗腫瘍活性も増強できると考えた。早川氏は 2 つの不斉 NHK 反応を鍵反応とし、このハイブリッド分子の合成を達成した。特に三置換アリルアルコールを不斉 NHK 反応で立体選択的に構築する例はこれまでになかったが、同氏は独自に改良した不斉配位子を用いると、高収率かつ立体選択的にカップリング体が得られることを見出した。またマクロラクトン部の構築に分子内 NHK 反応を適用し、一般に用いられるセコ酸の脱水環化反応よりも効率良く環化体を得た。本合成経路は大規模合成にも適用可能な合成経路である。さらに早川氏は、合成したハイブリッド分子の生物活性評価を実施し、今後のアプリロニン A をリード化合物とした抗腫瘍活性物質の設計において重要な指針を示した。

以上のように早川氏は、生物活性天然物の全合成を起点とした生体機能分子創製を目指して研究を行い、卓越した成果を挙げた。自然界に存在しない天然物アナログの設計・合成は、有機合成化学者によってのみ実行可能な研究課題であり、本研究成果は有機合成化学のみならず天然物化学などの周辺分野への波及効果も期待できる。よって同氏の業績は、有機合成化学奨励賞に十分値するものと認められる。

[略歴]

平成 16 年 3 月 名古屋大学大学院理学研究科物質理学専攻(化学系)博士後期課程修了
現在 筑波大学数理物質系 助教