

シオノギ・低分子創薬化学賞

大栗 博毅 氏 (東京大学・教授)

Hiroki Oguri



(業績) 「生合成プロセス拡張による骨格多様化合成法の開発と創薬リード創製」

Development of Concise Synthetic Approaches for Skeletally Diverse Molecules by Expanding the Biosynthetic Process and Generation of Lead Compounds for Drug Discovery

次世代の低分子医薬品を創り出す基盤技術として、分子骨格レベルで三次元構造を多様化する合成化学の重要性が認識されるようになった。大栗博毅氏は、多彩な二次代謝産物が生合成されるプロセスを合理的に拡張する有機合成化学的なアプローチを展開した。天然物類似低分子群のモジュラー式迅速合成・骨格多様化・機能化を実現する合成論理・戦略の提案と体系化を進め、天然資源と相補的な探索リソースを提供する分子技術を開発している。金属触媒を活用した斬新な分子構築法を開発する一方で、核酸や生合成酵素群を利用した迅速合成プロセスの実現で先駆的な成果を挙げている。以下に化学-酵素ハイブリッド合成、元素置換戦略による低分子医薬品リード創製、多能性中間体を活用した骨格多様化合成を中心に、これまでの研究業績の概要を示す。

1. 化学-酵素ハイブリッド合成プロセスの開発

酵素的マクロラクトン化の障害となる生成物阻害と環化体の加水分解を回避する一石二鳥の解決策として“DNA 共存下での酵素合成”を実現した。環化体を DNA で捕捉する手法を展開してマクロラクトンライブラリーを構築し、天然物とは異なる配列選択性で DNA に結合するアナログの創製に成功した。また、非リボソーム依存型ペプチド合成酵素の常識を覆す新事実を発見した。酵素 SfmC はペプチド形成を促進せず、代わりにチオエステルの還元で生じたアルデヒドとチロシン誘導体とのイミン形成と芳香環との環化を触媒する仮説を提案、実験的に証明した。この生合成仮説を踏まえて設計・合成した基質群に酵素 SfmC を作用させ、サフラマイシン A、ジョルマイシン A の化学-酵素ハイブリッド全合成を実現した。中間体の単離・精製を最小限にとどめ、制ガン活性発現の鍵となる 5 環性骨格をわずか 1 日で構築できるプロセスを開発した。更に、生合成プロセスを合成化学的に拡張し、天然物よりも優れた核酸アルキル化能を発現するアナログ群を創製した。

2. 抗マラリア薬アルテミシニン類の骨格多様化合成と創薬リード創製

3 種のセスキテルペンに共通する母骨格や縮環部立体化学、活性発現に重要なペルオキシド架橋の導入位置を系統的に改変した。ファルマコフォアの三次元構造を把握し、モチーフとした天然物や既存のアフリカ睡眠病治

療薬よりも強力な抗トリパノソーマ活性を発現するリード化合物を創製した。骨格多様化合成を基盤として低分子医薬リード化合物群を創製する本研究の概念を実証した。次に、抗マラリア薬アルテミシニンの構造を簡略化せずに窒素官能基や非天然型置換基を導入したアザ-アルテミシニン群を設計した。縮環骨格に組み込まれた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モジュラー式迅速合成、②骨格の三方位の系統的な構造改変、③水溶性・代謝安定性の改善等を実現した。3 つの構築ブロック連結からわずか 4 工程でアザ-アルテミシニンの骨格を触媒的不斉合成するプロセスを開発した。既存のアルテミシニン系薬剤よりも優れた *in vivo* 抗マラリア治療効果を発揮する低分子リード化合物の創製に成功した。

3. 多環性アルカロイド類の骨格多様化合成

生合成の基本戦略 (モジュラー式構築ブロック連結・分岐型環化) を踏まえ、構造の複雑性と多様性を短工程で獲得する先進的な合成プロセスを開発した。短寿命の仮想生合成中間体を安定化した多能性中間体を設計・合成し、3 系統の [4 + 2] 環化と 2 電子/1 電子酸化を経る環化を実現した。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出す戦略で、5 系統のアルカロイド骨格の作り分けに成功した。3 系統の多環性アルカロイド (カタランチン・タベルソニン・アンドランギニン) の全合成を達成し、本手法の効率と柔軟な拡張性を実証した。複雑なアルカロイドの構造を簡略化することなく、分子骨格・立体化学や官能基を多様化した化合物群を 6 - 9 工程で合成できる。生合成における分岐型プロセス全体を模倣しつつ、有機合成化学を駆使して拡張するアプローチで、骨格の多様化、官能基・立体化学の改変を実現する合成法の開発と体系化を進めている。

以上のように、大栗氏は、天然物ファルマコフォアを迅速に構築し自在に多様化する有機合成化学を基盤として、抗感染症・制ガン活性を発現する低分子医薬品リードを創出し、生合成工学やケミカルバイオロジーと融合した意義深い学際的研究を展開している。よって同氏の研究業績は、有機合成化学協会シオノギ・低分子創薬化学賞に値するものと認め、ここに選定した次第である。