

協会賞(学術的なもの)

井上 将行氏 (東京大学大学院薬学系研究科・教授)



(業績)「巨大複雑天然物の全合成と構造類縁体の網羅的創出」

分子量が500を超える巨大複雑天然物は、強力かつ特異な生物活性を有するため、未開拓創薬資源として重要である。一方、有機合成化学が長足の進歩を遂げた現在においても、巨大複雑天然物の全合成は、挑戦的である。井上将行氏は、独創的な合成反応・論理・方法論を開発し、多様な生物活性を有する合成困難な巨大複雑天然物の全合成を数多く達成した。さらに全合成にとどまらず、構造類縁体の創出や、合成化合物を活用した生物機能解析を実現した。以下に代表的な研究成果を述べる。

1. ラジカル連結反応の開発

部分構造を連結して標的分子を構築する収束的合成は、標的分子を逐次的に組み上げる直線的合成に比して、より効率的である。同氏は、極性官能基に対する許容性が高いラジカル反応の収束的合成への応用を着想した。精密な基質設計と反応設定により、高い反応性を制御し、二成分・三成分連結型ラジカル反応、ラジカル二量化反応、ラジカル-ラジカル-クロスカップリング反応、およびアルデヒドへのラジカル付加反応を実現した。これらの連結反応は、分子の複雑性を一挙に増すことができる全合成の基盤技術である。

2. 巨大複雑天然物の全合成

同氏は、全く異なる酸素官能基・骨格形式をもつ様々な巨大複雑天然物に対して、上記のラジカル連結反応を適用し、従来よりも効率的な全合成を実現した。ラジカル二成分連結反応の応用によりリアノジン(Ca²⁺チャネル活性化作用)を、ラジカル三成分連結反応の応用によりレジニフェラトキシニン(鎮痛薬リード化合物)を全合成した。また、ラジカル二成分連結反応とラジカル環化反応を応用して、1-ヒドロキシタキシニン(抗がん活性)の全合成を実現した。アシミシン(抗がん活性)の効率的な全合成ではラジカル二量化反応を組み込み、10連続不斉中心をもつヒキジマイシン(抗菌・駆虫活性)およびジオスピロジンの収束的全合成ではアルデヒドへのラジカル付加反応を応用した。

様々な戦略を、多様な構造を有する天然物群の全合成へと応用した。C-H結合のラジカル反応による官能基化を経て、ザラゴジン酸C(高脂血症治療薬リード化合物)を効率的に全合成した。タラチサミン(抗不整脈活性)の全合成においては、骨格転位反応を用いて複雑な

六環性炭素骨格を効率的に構築した。また、ラジカル反応を含む立体選択的なC-C結合形成反応を駆使し、オイオニミノールオクタアセテート(P糖タンパク質阻害活性)を全合成した。さらに含ピリジンマクロ環の新規構築法を確立し、オイオニミン(抗HIV活性)の全合成を達成した。

3. 構造類縁体の網羅的全合成

同氏は、汎用性の高い全合成経路を活用して、入手不可能だった構造類縁体群の網羅的全合成を可能にした。リアノジンの合成戦略の応用によって、多岐に渡る生物活性を有する5種のリアノジン類の統一的全合成を達成した。また、ウアバゲニンおよびバルガロブフォトキシニンと8個の類縁体を網羅的に全合成し、抗がん活性に必要な構造要件を明らかにした。さらに、クロトホルポロン、プロストラチン(抗HIV活性)、レジニフェラトキシニンの網羅的全合成を短工程で達成した。

非タンパク質構成アミノ酸を数多く有するペプチド系巨大複雑天然物であるWAP-8294A220、ポリセオナミドBおよびヤクアミドBの固相全合成を達成した。3個の天然物の固相全合成法の達成により、類縁体合成を可能とただけでなく、未知であった生物活性発現機構を解明した。さらに、開発した抗生物質ライソシンAの固相全合成法とone-bead-one-compound(OBOC)戦略を応用し、2401個の類縁体の網羅的創出に成功した。そのなかの人工類縁体は、天然物を凌駕する抗菌活性を示した。また、同様のOBOC戦略をグラミシジンAへと適用し、4096個の類縁体群の網羅的創出を行った。その結果、グラミシジンAのもつ強力な抗菌活性を保持しながら、副作用である哺乳細胞毒性を低減した人工類縁体を得た。これらは、天然物の固有の活性を合成化学によってアップグレードした先駆的な成果である。

以上のように井上将行氏は、全合成分野の最先端を幅広く開拓し、有機合成化学を進歩させ巨大複雑天然物の創薬応用に繋がる革新的な成果をあげてきた。よって同氏の業績は有機合成化学協会賞に相応しいものと認める。

【略歴】平成10年 東京大学大学院理学系研究科博士課程修了

現在 東京大学大学院薬学系研究科 教授