

協会賞(学術的なもの)

椎名 勇氏 (東京理科大学理学部・教授)



(業績)「高速脱水縮合法の開発と解析ならびに生体機能性分子創製への応用」

椎名勇氏は、生体機能性分子であるエステルやアミド類を、酵素によらず人工的に与える脱水縮合反応を設計し、天然に由来する薬理活性化化合物や同氏独自の発想に基づく超高活性生体機能性分子の大量製造を可能とする有機合成法の開発を試み、数々の実用的な技術を確認した。以下に同氏の代表的研究業績を記す。

1. 高速脱水縮合反応ならびに縮合試薬の開発

同氏が脱水縮合反応の研究を開始する以前の段階で、エステルやアミド等の医薬品製造に利用できる脱水縮合反応は5種類発見されていた。しかしながら、従来のこれらの方法を用いる場合は、同氏の方法と比べて活性化エネルギーが高く、医薬品の基本骨格であるラクトン等の構築時に高温を必要とするため、過酷な条件によって化合物が損壊し目的物の収率が極端に悪くなる例が多数報告されていた。

同氏は4-トリフルオロメチル安息香酸無水物(TFBA)ならびに2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物(MNBA)等を用いるカルボン酸誘導体の新しい製造手段を開発し、実際に自ら応用例を示して多様なエステル・ラクトン・アミド・ラクタム・ペプチド類を与える合成法を確立した。現在では、400報を超える全合成研究におけるMNBA脱水縮合法の活用例が報告されるとともに、医療・網羅的診断・疫学研究分野のMNBAの利用実績を合わせると750報以上の論文においてMNBAが実際に使用されている。現時点でMNBA法の実施例については14,000回を数え、MNBA法を用いて同定された物質数に至っては15万化合物を超えている。

2. 不斉脱水縮合反応の開発

同氏は脱水縮合反応による不斉合成法の開発に挑み、脱水縮合剤として適切なカルボン酸無水物の存在下で光学活性なベンゾテトラミゾール(BTM)あるいは*N*-メチルベンゾグアニジン(NMBG)を求核触媒として用いることで、(1)アキラルカルボン酸の不斉エステル化によるラセミアルコールの速度論的光学分割、(2)ラセミカルボン酸の速度論的光学分割、(3)ラセミカルボン酸の動的速度論的光学分割(DKR)が実際に行えることを示した。酵素によらないDKRを用い、光学活性アミノ酸類や抗炎症剤をラセミ体から100%に近い収率で与える新手法を発見した。

3. 脱水縮合反応の機構解析と含水条件下でも進行するバイオマーカー導入法の開発

同氏は独自に編み出した上述の高速脱水縮合法ならびに不斉脱水縮合法の反応機構をDFT計算によって解明し、高収率の達成ならびに選択性の発現要因となる反応遷移構造を決定した。また、速度論的検証を通じて活性化エネルギーの実測を行い、理論計算ならびに実験結果から塩基として共存させる第三級アミンの有無は反応速度に影響を与えないことを示した。さらに、基質に対して1当量の水が共存しても収率低下を伴うことなく目的物を与える条件を見出し、これらの知見を踏まえてMNBA脱水縮合により生体機能性物質にバイオマーカーを迅速に導入する手段を確立した。

4. 高速脱水縮合反応を活用した天然物ならびに薬理活性化化合物の合成と医薬品開発への応用

同氏は、オクタラクチン、ボトシニン、リプスタチン類、アスタコラクチン、ユーシェアライド、メリリアニン、デプシペプチド等の天然エステルやアミド類の人工製造法を確立し、さらに自身が開発した高速脱水縮合法を活用することでタンザワ酸類縁体ライブラリーを構築し、250種類以上の生物活性化化合物を創出した。自らデザインしたタンザワ酸類縁体がん活性化化合物SSZを200g以上合成し、2024年にはADME試験ならびにnonGLP-Tox試験(非GLP毒性試験)を完了した。同氏は、がん細胞データベースの遺伝子解析を行いスキルス胃がん等の悪性腫瘍に特に効果的に働く機構を予測し、実際にSSZが悪性腫瘍を縮退させる強烈な薬効を示すことを動物実験により実証した。マウスゼノグラフト試験における顕著な延命効果を自ら発見し、現在SSZを使用した臨床試験開始に向けた準備を自身で進めている。

以上のように椎名勇氏は、脱水縮合反応を鍵工程として様々な新領域を開拓し、実用化に資する合成手法を確立した。これらの先導的な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4年 東京理科大学大学院理学研究科化学専攻修士課程修了(平成9年博士(理学)取得)

現在 東京理科大学理学部応用化学科 教授