

◆ 領域代表挨拶

本領域は平成27年度(2015年度)にスタートし、令和元年度(2019年度)をもって終了いたします。「中分子」の概念は、領域のスタート時には珍しいものでしたが、すっかり一般的なものとなりました。生体分子の相互作用は、大まかに鍵と鍵穴の認識と平面の認識に分けられますが、分子量が500以下の低分子は主に鍵と鍵穴の認識が標的であり(標的との相互作用面積は300-1,000Å²程度)、抗体医薬などの高分子は両方の認識が可能です(平面の相互作用面積は1500-3000Å²程度)。本領域では、中分子を分子量500-3000程度の化合物群と定義しました。分子量の幅に明確な意味付けはないのですが、中分子では、高分子と同程度の相互作用面積により、比較的分子量であるにも関わらず鍵と鍵穴の認識と平面の認識の両方を利用できるという特徴を有します。十分な相互作用免疫を利用して、中分子はタンパク質間相互作用を制御することができます。また中分子には、経口投与や細胞膜透過性を持たせることが可能であり、複数の標的に作用することも可能です。本領域では、以上の性質を明確化することで、中分子は生物活性分子として魅力的であることを打ち出しました。

本領域研究により、様々な糖鎖、ペプチド、核酸に関連した生物活性化合物がデザインされ、天然有機化合物の効率合成が達成されました。一方、時期を同じくして産業界では環状ペプチドを中心とした中分子医薬の開発研究が進められました。また中分子を超えて、抗体-薬物複合体(Antibody-Drug Conjugate)の開発も盛んに研究されております。生物活性分子の複合化による創発的機能形成は、機能分子デザインの今後の新しい方向性であるように思います。

本領域のもう一つの大きな柱が、「反応集積化」です。本領域は、吉田潤一先生が、領域代表を務められた新学術領域研究「反応集積化の合成化学 革新的手法の開拓と有機物質創成への展開」の後継プロジェクトとして、マイクロフロー合成などの反応集積化の方法論を用いて、有機合成の新規手法の開発と効率化を図りました。班内あるいは班を超えた多数の共同研究が実施され、この目的を達成できたものと考えています。

以上の成果は、多数の班員の皆様の努力と、評価委員ならびに班友の先生方のご指導の賜物であり、深く御礼を申し上げます。サイエンスに、ここまでやれば完成というのはないように感じています。本領域でも(自身の研究でも)新たな課題が見つかったものと存じます。今後の新しいチャレンジが楽しみです。

新型コロナウイルスのパンデミックという思いもかけないことで、社会が混乱にある中で本領域が終わろうとしています。グローバル化の進展や人類の活動領域の拡大に伴って、新興・再興感染症は増加することが見込まれています。一方、ITやAIが益々発展するなかで、社会は確実に変貌するでしょうし、そのため不確実性は増して行くと思われまふ。自然科学と科学技術の正しい発展が(何が正しいかということ自体、難しい課題ですが)、今後の世界を支えて行くことになるかと存じます。皆様のご活躍を期待しております。

なお、大変残念なことに、吉田潤一先生と山田英俊先生が最終年度に急逝されました。令和2年1月24日(金)~25日(土)に大阪大学、豊中キャンパス南部陽一郎ホールにて開催した「第9回成果報告会」は、お二人に捧げるものとなりました。心よりご冥福をお祈り致します。(文責 深瀬浩一)

◆ 第9回公開成果報告会

2020年1月24日（金）、25日（土）に大阪大学豊中キャンパス南部陽一郎ホールにおいて、第9回成果報告会が開催された。本成果報告会は公開シンポジウムとして開催され、参加者は、班員、評価委員、班友、班員の所属研究室の学生、一般参加者を含め105名であった。2日間で14人の班員による口頭発表と全班員によるポスター発表(64件)が行われた。発表では、反応集積化を中心とする反応開発、複雑天然物の全合成、合成を基盤としたケミカルバイオロジーなど、多岐にわたる研究を報告いただいた。これらの内容はどれも世界でも最先端の研究成果で、非常に刺激的なもので、質問時間を超過して活発な議論が行われた。本新学術領域は本年度が最終年で、今回は最後の成果報告会であった。ポスター発表を含め、今回ご報告いただいた研究成果は極めてレベルの高いもので、本研究領域の大成功を確信させるものであった。発表に融合領域の研究が多かった点も特徴で、これは、本領域が立ち上がったことで可能となった共同研究体制が大きく寄与しており、このことは本研究領域の最大の成果の一つと言える。24日発表終了後、交流会を開催し、多くの班員・評価委員・班友の参加の下、研究に関する議論と情報交換を行った。25日の発表終了後、各班に分かれて班会議が開かれ、本領域研究に関する議論、情報交換および事務連絡などが行われた。



参加者（班員・評価委員）写真

口頭発表プログラム

1月24日（金）

- OP-1 土井隆行（東北大・薬）
- OP-2 永次 史（東北大・多元研）
- OP-3 鈴木孝紀（北大・理）
- OP-4 菅 敏幸（静岡県立大・薬）
- OP-5 野上敏材（鳥取大・工）
- OP-6 山口潤一郎（早稲田大・理工）
- OP-7 松原誠二郎（京都大・工）
- OP-8 永木愛一郎（京都大・工）
- OP-9 大嶋孝志（九州大・薬）

1月25日（土）

- OP-10 三浦佳子（九州大・工）
- OP-11 塚野千尋（京都大・薬）
- OP-12 大野浩章（京都大・薬）
- OP-13 林 雄二郎（東北大・理）
- OP-14 布施新一郎（名古屋大・創薬科学）

（文責 真鍋良幸）

◆ 会議報告 Faraday Discussion 【Nanolithography of Biointerfaces】に参加して

中分子の領域のサポートを得て、2019年7月3日から5日にロンドンで行われた、Faraday Discussionに参加しました。私はFaraday Discussionから2018年の冬に招待される旨の通知を受けて、参加することになりました。Lithographyという名前が入りますが、糖鎖の分子認識を中心とした、生物有機化学の化学者が多く参加しており、マックスプランクのSeeberger教授を筆頭に著名な研究者の講演を拝聴することができました。会議は、イギリス化学会の本部の図書室で行われ、“これはロウソクの科学の場所だ”と密かに感動していました。また、糖鎖化学を長くやってきてよかったなと思った瞬間でもありました。

会議自体は論文を提出して、5分間だけ発表してあとはずっと議論する！というハードなもので、かなりの英語力を必要とされるものでした。普通の国際学会だとデータで押しつけていけるわけですが、そのようなことはできず、冷や汗ものでした。しかし、著名な多くの研究者と議論をかわすことができ大変有意義でした。いつもの国際学会とは全く違う体験で、十分に議論をし尽くすというのは新鮮な体験でした。



図1 全体の集合写真

(文責 三浦佳子)

◆ 糖モジュール法を用いたオリゴ糖ミミックの開発

細胞表面の生理活性糖鎖が生命活動に重要な役割を果たすことが知られている。糖鎖は糖が連なった化合物で、グリコシド結合によって糖同士が連結しており、複雑で正確な分子認識をつかさどっている。生理活性オリゴ糖のような複雑な化合物に関して、保護基の化学を巧みに利用して、見事な精密有機合成が達成されている。

一方で、こうした複雑な生理活性糖鎖の合成は煩雑であり、多くの時間と費用を要すると同時に大量に合成を行うことは容易ではない。糖鎖とタンパク質の結合を考えると、オリゴ糖のすべてがタンパク質の結合に関与しているわけではない。実際に結合に関与しているのは、いくつかの糖構造のみになる。その他の糖鎖構造は空間配置や分子柔軟性といった役割を持っている。生理活性オリゴ糖は、タンパク質との結合、構造形成、物性機能などのいくつかの機能を担う分子構造が寄せ集まって機能を発揮している。本研究では、タンパク質との結合を糖に担わせ、その他の空間形成能や物理機能を高分子バックボーンに代替させることで生理活性オリゴ糖と同等の機能を発揮させる分子の開発を行っている。

多くの生命活動にかかわっているグリコサミノグリカン類 (GAGs) について、機能の再構築を行った。GAGs の構成糖鎖をそれぞれ分割して硫酸化糖、ウロン酸のアクリルアミド誘導体として重合することで、GAGs の類似高分子を合成した。これらの高分子は、タンパク質のアミロイド化、酵素の阻害、細胞成長因子の捕捉³などの機能を有していた (Figure 1)。また、ガングリオシド類についても、いくつかの糖をアクリルアミド誘導体とし、これを共重合することによって、類似機能を発揮することがわかった。特にガラクトースとノイラミン酸を側鎖に有する高分子は、糖脂質 GM1 とほぼ同様の結合定数を呈することがわかった。

類似体の合成は迅速に行うことができるが、同時にその活性は保証されないため、中一高分子ライブラリー化合物として得られる。SPR イメージングを含むハイスループットなスクリーニングシステムと組み合わせて、生理活性糖鎖化合物を簡便に得るシステムの構築を行っている。

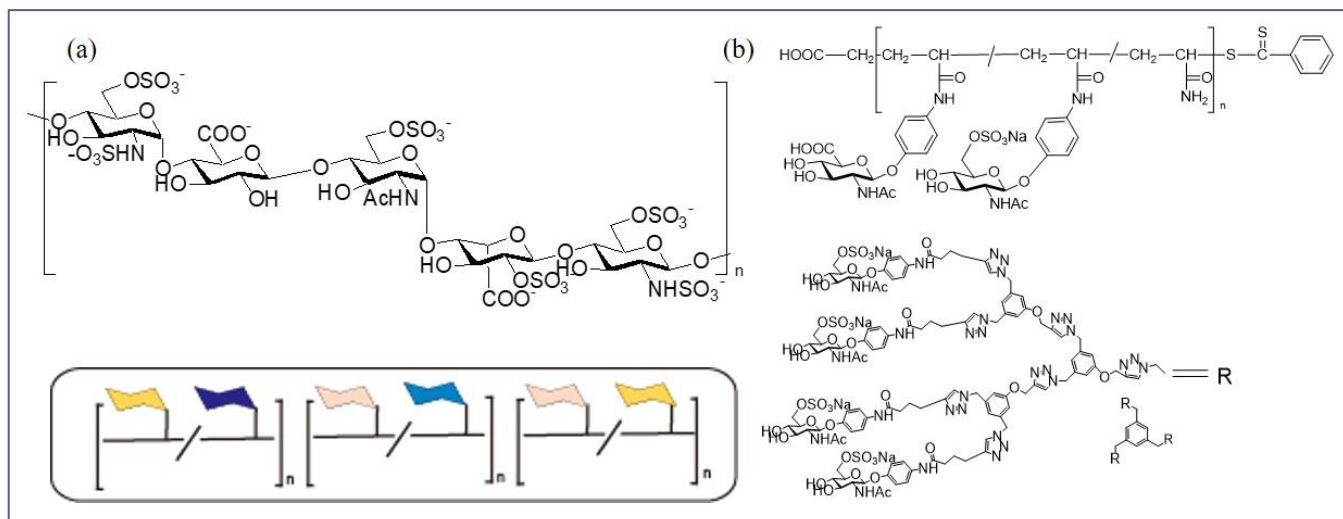


図 (a)糖モジュール法による生理活性糖ミミック体合成の概念。(b)糖鎖ミミック分子の実例

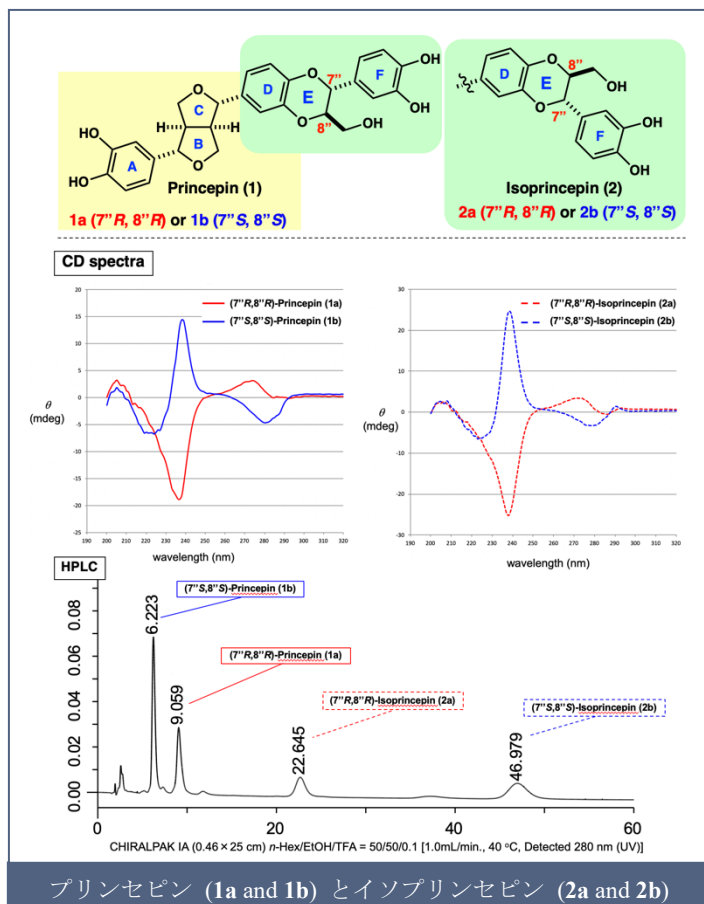
(監修 三浦佳子)



◆ 立体構造未確定の天然物：ハイブリッド型ポリフェノール

機器分析の手段が格段の進歩を遂げた今でも、立体構造が確定されていない天然物が存在している。特に、電子豊富な芳香環の酸化二量化反応により生合成されるハイブリッド型ポリフェノールには、構造未確定な天然物が多く存在している。これら複合型（ハイブリッド）化合物は、お互いの不斉点が遠位にあるため NMR による相対配置の決定を困難にしている。さらに、フェノール性の水酸基を有する化合物は、X 線結晶解析に適する単結晶が得難いことも知られている。そのため、多くのハイブリッド化合物は、対応する単独の構造を有する天然物と同じ生合成経路を経由すると推測され、その構造が報告されている。静岡県立大学の菅（A01 班）らは、地元の特産である緑茶のカテキンやみかんのフラボノイドの合成研究を展開し、ポリフェノール合成に多くの実績を有する。その実績を基盤とすることでハイブリッド型ポリフェノールの合成に成功し、さらに合成した化合物を用いて立体構造を確定する手法を見出した。

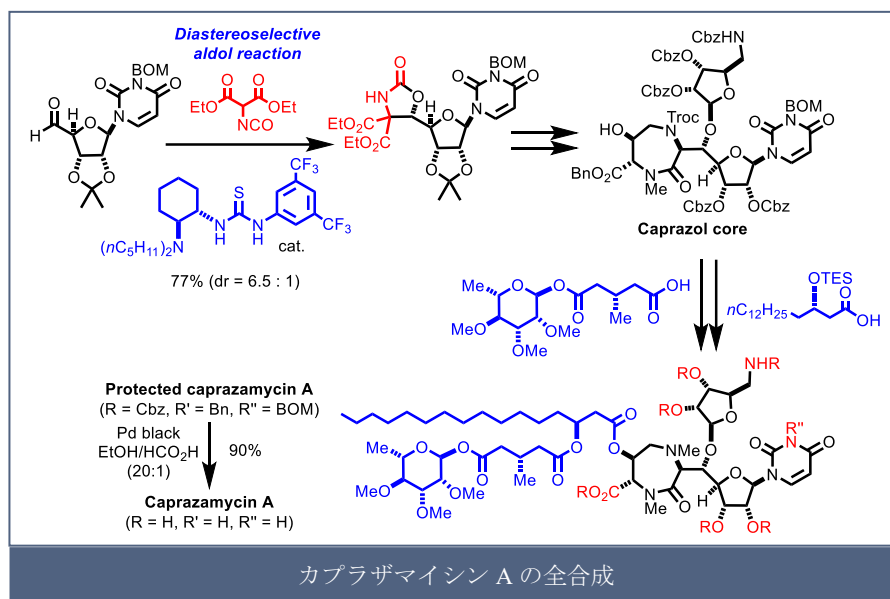
トウダイグサ科の植物の種子より単離されたプリンセピン(1)とイソプリンセピン(2)は、*exo-exo* 型のプロフラン骨格と *trans*-ベンゾジオキサン骨格を有するハイブリッド型ポリフェノールである。本化合物は、強力な抗酸化作用や抗エストロゲン作用を有することが報告されている。また、プロフラン骨格を持つ天然物は全て同一の絶対配置として報告されているのに対し、*trans*-ベンゾジオキサン骨格を持つ天然物には化合物によって異なる絶対配置が報告されている。そこで彼らは、1 と 2 の両化合物の 7'' と 8'' 位における両異性体の合成が可能な方法を開発し、合計 4 種類の化合物を合成した。彼らは過去のポリフェノール合成において、電子豊富な芳香環のベンジル位に存在するアルコールは容易に脱離反応が進行して、高反応性のキノンメチド中間体が発生することを見出していた。本知見を利用することで、1 と 2 が有するプロフラン骨格とベンゾジオキサン骨格の構築を立体選択的に行い、その全合成に成功している。しかし、合成した 1a と 1b ならびに 2a と 2b の ¹H と ¹³C-NMR では、ジアステレオマー間で一切の相違が観測されなかった。その一方で、残念ながら天然物の 1 と 2 は入手できず絶対配置の決定はできなかったが、光学活性カラム (CHIRALPAK IA) を用いた高速液体クロマトグラフィー (HPLC) の分析により 4 種類のジアステレオマーが分離可能なことを明らかにした (図)。さらに、4 種類の化合物の CD スペクトルには、D 環と E 環の立体化学により顕著な Cotton 効果が観測されることも明らかにした (図)。これらの成果により、彼らは現在でも解決されていない「構造が未確定の天然物」の問題に対し、立体選択的な合成と HPLC や CD 測定を組み合わせることが有効な手段の 1 つになることを示した。



(監修 菅 敏幸)

◆ 脂肪酸側鎖を持つリポヌクレオシド系天然物の全合成

感染症は、抗生物質の発展とともに人類が克服した問題と思われてきましたが、近年、再興感染症や新興感染症が大きな社会問題となっています。前者には多剤耐性を有する結核が、後者には後天性免疫不全症候群 (AIDS) や重症急性呼吸器症候群 (SARS) が一例として挙げられます。これら疾病に対する治療薬の開発は急務です。一方、中分子サイズの有機化合物・天然物は創薬シードとして注目されていますが、その薬剤としての活性発現に重要な構造要因の解明・抽出には化学合成は必須となっています。



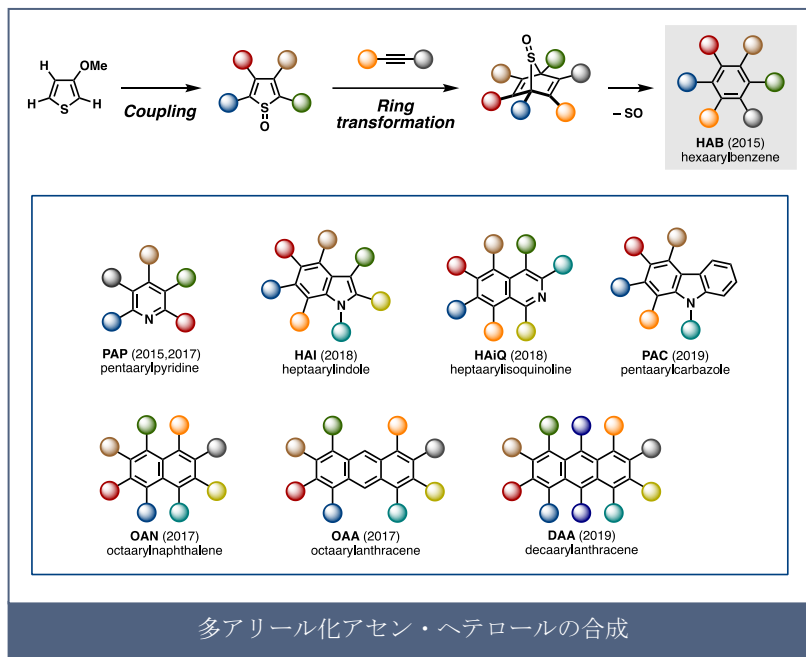
京都大学大学院農学研究科の塚野千尋准教授らのグループ (A02 班) は、社会問題となっている感染症に対する治療薬を開発するために、シードとなり得る天然物の全合成やその類縁体合成に取り組んでおります。同グループは「反応集積化が導く中分子戦略」の公募研究で、核酸、アミノ酸、糖に脂肪酸を合わせ持つ中分子サイズの天然物カプラザマイシン類に着目しています。本天然物は抗結核活性が報告されており、これまでの治療薬とはことなる作用機序を有することから新規抗結核薬シードとして期待されていますが、その構造は複雑で、条件によっては不安定であるため、化学合成 (全合成) は実現されていませんでした。塚野准教授らは、新たな合成戦略を開発しながら、カプラザマイシン A の世界初の全合成に成功し、カプラザマイシン類を完全化学合成によって供給することを可能としました。カプラザマイシン A の全合成の手法を応用すれば、これまで合成法のなかった、脂肪酸側鎖を有する関連リポヌクレオシド系天然物の合成も可能となります。塚野准教授らのこの研究成果は、新規抗結核薬のシード開発に寄与するものとして、今後の発展が期待されています。

(監修 塚野千尋)

◆ 多アリアル化アセン・ヘテロールの合成

芳香族置換基で置換された芳香族化合物は、有機材料、医薬品や天然物など、多岐にわたる機能性分子にみられる最重要分子骨格です。そのため、芳香環に対する自在な多置換基導入法の開発は、我々に革新的な機能性分子を創出する好機を与えます。しかし、対称性の高い芳香族化合物に対し、位置選択的に望みの置換基を導入する方法は限られており、全て異なる芳香族置換基で置換されたベンゼン、ナフタレン、アントラセンの合成例はありませんでした。

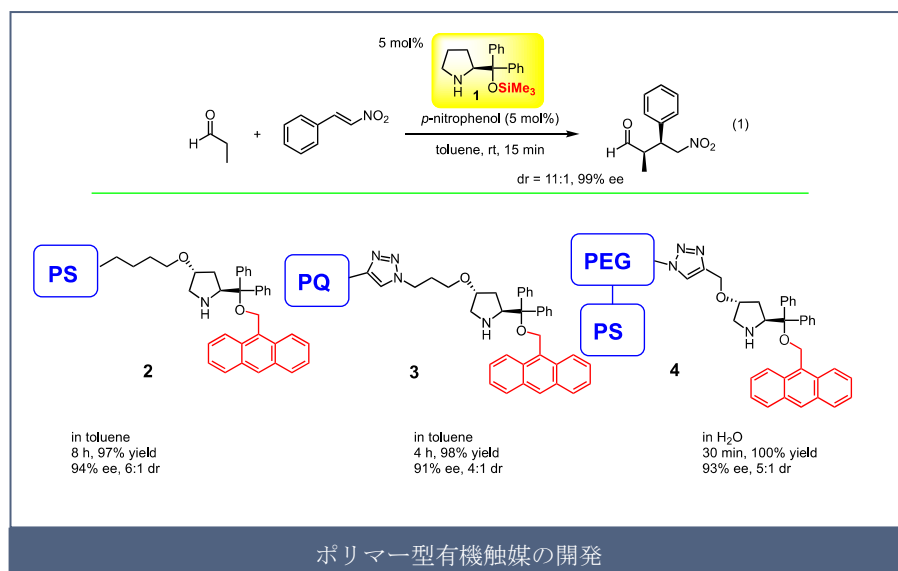
一方、早稲田大学の山口潤一郎教授（A02班）らのグループは5員環ヘテロ芳香族化合物のC-H官能基化反応を含むカップリング反応と環変換反応を利用した、マルチアリアル芳香族化合物のプログラム合成法を確立しました。本合成法により、望みのアリアル基の芳香環への自在な導入が可能となり、全てのアリアル基の異なるヘキサアリアルベンゼン（HAB）をはじめ、オクタアリアルナフタレン（OAN）などのアセン類、その他ヘテロ芳香族化合物の合成に成功しています。最近、この合成戦略を拡張して、9つの異なるアリアル基を有するデカアリアルアントラセン（DAA）の合成を達成しました。これらの新奇多アリアル化アセン・ヘテロールの合成法は、化合物ライブラリーの網羅的拡張化や機能性分子の創出の一助になると期待されます。



（監修 山口潤一郎）

◆ ポリマー担持型 Diphenylprolinol ether の開発と活性評価

有機触媒は遷移金属触媒と酵素触媒と比べ異なる反応性を示し、第3の触媒として注目を集め、多くの研究が行われている。東北大学大学院理学系研究科化学専攻の林研究室ではエナミン、イミニウム塩中間体を經由する反応に効果的な有機触媒として、プロリンから簡便に合成できる diphenylprolinol silyl ether 1 を開発し、多くの不斉触媒反応に展開している。さらに、この触媒を用いる反応集積化にも成功しており、タミフルのワンポット60分合成、タミフルのワンフロー合成、プロスタグランジンの3ポット合成、エストラジオールメチルエーテルの5ポット合成を報告している。さらに最近、Corey ラクトンジオールの152分ワンポット合成も達成している。しかし、本触媒には再利用性の問題がある。一般に触媒をポリマーへ担持固定化すれば、触媒の回収、再利用が容易になることが知られている。さらに固定化触媒はフローへの展開が期待できる。そこで、林らは有機触媒反応の集積化を目指し、ポリマー担持型有機触媒の開発を行っている。酸に不安定な silyl ether



をより安定な alkyl ether に変換し、alkyl 置換基としてアントリルメチル部位を有する触媒モノマーが、高い不斉誘起能を有していることを見出している。このモノマーをポリスチレン (PS) (2: 豊橋技科大・原口研究室との共同研究) やポリキノキサリン (3: 京大・杉野目研究室との共同研究)、PS-PEG ポリマー (4: 分子研・魚住研究室との共同研究) に固定化したところ、PS-PEG ポリマーに担持し、水を反応媒体とした時に、ニトロスチレンとプロパナールとの不斉 Michael 反応において、触媒の反応性がモノマーと同程度になることを明らかにしている。今後、ポリマー担持型有機触媒のフロー合成へ展開が期待される。

(監修 林 雄二郎)

◆ 無保護アミノ酸連結によるペプチド鎖伸長法の開発

ペプチドの合成では通常、N 末端遊離のペプチド鎖に対して、C 末端が遊離、N 末端が保護されたアミノ酸を縮合することでペプチド鎖が伸長されます。この一般的な合成法では、ペプチド鎖を伸長する度に脱保護工程が必要となるため、ペプチド合成の工程数、時間の増加、廃棄物の増加につながっています。ペプチド鎖伸長の方向を逆にし、C 末端遊離のペプチド差に対して、N 末端、C 末端双方遊離のアミノ酸を縮合させると、保護

基に頼らずともペプチド鎖を伸長できますが、この方法では、ペプチド鎖の C 末端のエピメリ化抑制が困難であることが知られています。すなわち、無保護アミノ酸は水にしか溶けない場合が多い一方で、保護ペプチドは有機溶媒にしか溶けないことが多く、二相系となって望むアミド化反応の進行が遅いため、競合するエピメリ化反応を抑えることが困難となります。名古屋大学大学院創薬科学研究科の布施 (A03) らは無保護のアミノ酸を用いてラセミ化を抑えつつ、ペプチドを伸長することに成功しました。本反応では、マイクロフロー法を駆使して二相の高速混合を実現することにより望むアミド化反応の進行を加速させており、これにより競合するエピメリ化を抑制しています。今後、このプロセスを自動化することにより短工程、迅速、低コストなペプチド供給法の開発につながるものと期待できます。

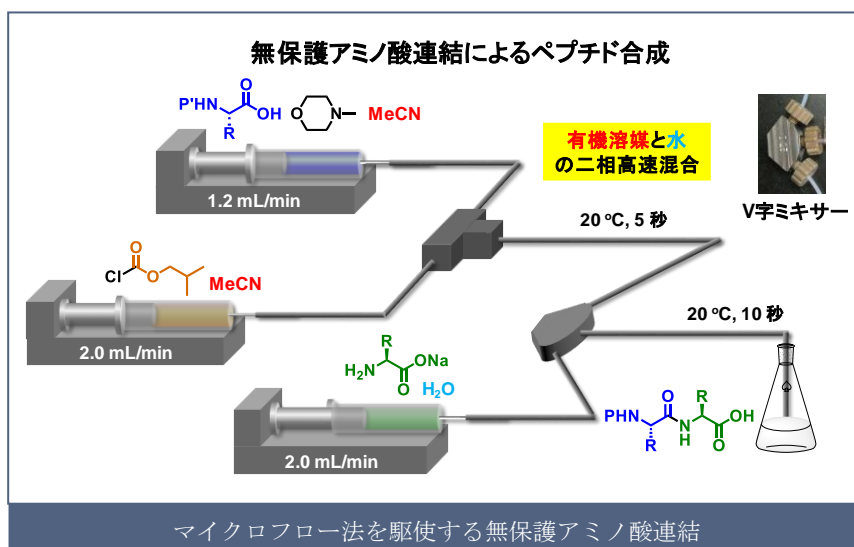
(監修 布施新一郎)

◆ 業績

・受賞

上田善弘 (A02班 研究代表)

日本薬学会奨励賞 2020 (2020. 3. 25)



・新聞、雑誌

垣内史敏 (A01班 研究代表)

Chem. Eur. J. 2020,26 (8), Selected as Cover Feature.

In Situ Generation of Ruthenium Carbonyl Phosphine Complexes as a Versatile Method for the Development of Enantioselective C–O Bond Arylation

◆ 今後の予定

【令和2年度】

・主催

<取りまとめシンポジウム>

日時：2020年10月22、23日

場所：大阪大学、豊中キャンパス南部陽一郎ホール

世話人：深瀬浩一

・共催

<Pacifichem 2020>

日時：2020年12月15日～20日

場所：Hawaii

・ Middle molecular strategy for regulation of protein-protein & protein-biomolecular interactions (#370), Dec 19 (Sat) One Day (AM/PM)

Organizers: Koichi Fukase, Takayuki Doi, Masahisa Nakada, Kevin Burgess (Texas A & M Univ, USA), Xiaoguang Lei (Pekin Univ, China), Heeyoon Lee (KAIST, Korea)

・ Flow Synthesis using Flow and Microreactor Systems (#369), Dec 15 (Tue) One Day and 16 (Wed) AM

Organizers: Koichi Fukase, Aaron Beeler (Boston University), Shawn Collins (University of Montreal)

文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究」
反応集積化が導く中分子戦略 領域事務局

大阪大学大学院理学研究科・理学部 天然物有機化学研究室内

〒560-0043 豊中市待兼山1番1号

TEL: 06-6850-5388 | FAX: 06-6850-5419 | Email: middle-molecule@chem.sci.osaka-u.ac.jp

WEB: <http://www.middle-molecule.jp>

