

今こそ、天然物の全合成!

—— 優れた生体機能分子の創製を目指した新しい取り組み

かん とし ゆき ふく やま とおる
菅 敏幸・福山 透

東京大学大学院薬学系研究科

天然物の全合成は必要か?

「なぜ、天然物を全合成するの? 天然にあるのに意味ないじゃない!」、「結局、天然物の全合成は既知反応の組み合わせでしよう? 新しくないじゃない!」、「コストパフォーマンスは大丈夫なの?」…これらは20年以上前から繰り返されてきた問答です。とくに、老獪な先生が勤勉な学生をやりこめるときによく使われる質問で、筆者(T.K.)もそのような場面に何度も遭遇してきました。しかし、天然物の全合成は本当に社会的な意味や必要のない研究で、新しいことがない学問なのでしょうか? それらは「間違い」であり、それどころか天然物の全合成¹⁾は「今こそ!」強力に推進すべき重要な研究課題であると私たちは考えています。

21世紀になり、ヒトをはじめとするさまざまな生物種のゲノムプロジェクトが終了し、生体の設計図であるゲノムの全容がほぼ明らかになりました。これらのゲノム解析によって、病気の原因となる遺伝子の発見が急速に進んでいます。しかし、遺伝子の解明がそれらの治療に直結するわけではあ

りません。たとえば、遺伝子診断により「その病気になりやすい」ことがわかったとしても、有効な予防や治療方法のない疾患には無力なままです²⁾。そのため、次のステップとしては、病気にかかわる遺伝子が生み出すタンパク質に特異的に作用し制御する低分子化合物の創製が重要となります。とくに、「がん」や「アルツハイマー」といった難治性疾患の克服は社会的要請が強く、「薬」に直結する化合物を見つけだすことは、「今こそ!」解決すべき急務の課題です(図1)。

天然物はシーズの宝庫

これまで創薬研究のキーワードとして、1980年代にはコンピュータ支援薬物設計(Computer Aided Drug Design; CADD)、1990年代には高速大量処理スクリーニング(High Throughput Screening; HTS)とコンビナトリアルケミストリー(Combinatorial Chemistry; CC)、が、そして2000年に入りゲノム科学が大変注目されてきました。しかし、2004年の「現在」ではフィーバーは一段落し、これらは手法として期待され、やはり創薬研究はシーズとなる化合物の重要性があらためて注目されています³⁾。

さて、自然は人間の英知を超えた多様な構造と活性をもった化合物を提供してくれるため、天然物はシーズの宝庫です。これまでも優れた医薬品として期待される化合物が、微生物や海洋生物などの天然素材から見いだされています。しかし、その一方で多くの場合は極微量にしか得られないため、医薬品のシーズとして適切なスクリーニングが行われずに埋没しているのが現状です。実際、発酵や培養ができる化合物の供給例はありますが、複雑な化合物の化学合成はその時間と労力のため、これまで敗北状態でした。しかし、これからは必要な量の人工合成に挑戦して表舞台に引っ張り上げ

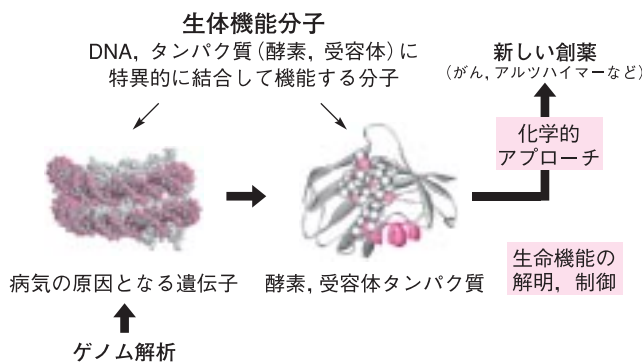


図1 生体機能分子の創製の目的

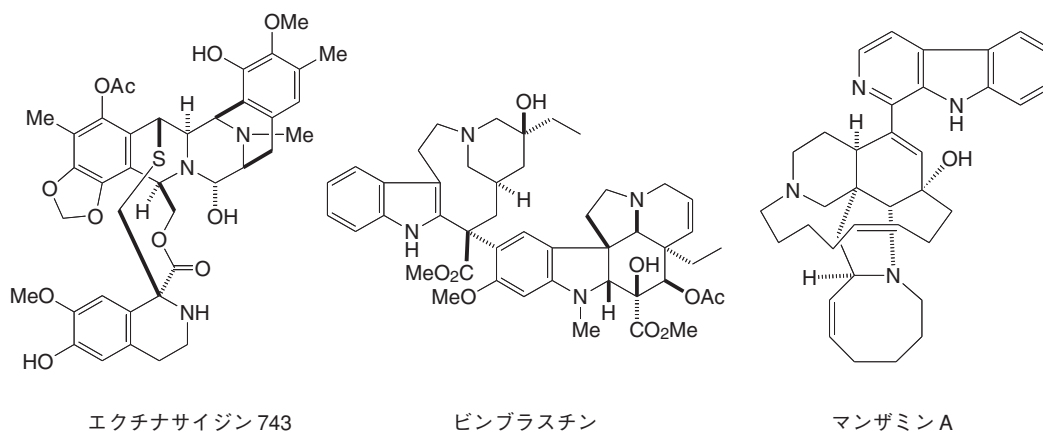


図4 特定領域研究「生体機能分子の創製」のターゲット化合物の代表例

さらに、近年の検索技術の進展により既存の反応を探すことも簡単になりました。

しかし、これらの単純な組み合わせだけでは、複雑な化合物の全合成には不十分です。さらに、私たちの目標とする全合成は、臨床的評価を得るため患者に十分な供給を可能にしたり、構造活性相関やプローブ分子を見据えた柔軟な合成です。そのため、全合成が構造決定の最終目標であった時代の天然物合成とは基本姿勢が異なります。高効率な合成は、高収率の反応を短工程で用いることが当然必要ですが、合成全体を見据えたルートのデザインにも課題があります。たとえば、多段階を要する複雑な化合物の合成において、初期段階には大量合成可能な(副生成物がなく煩雑な精製を必要としない)反応を設定し、また多くの官能基が共存する後半の段階には選択的な反応を設定する必要があります。その他にも、従来は保護基が必須であった変換反応から保護基を必要としない新反応や、何段階もの変換を一段階で行える画期的な短工程化を目指したり、既知反応の適用では困難な場合には新規反応の開発も必要になります。このように、新時代の天然物の全合成には解決しなくてはいけない課題が山積みされており、その達成には幾多の困難に直面することが予想されます。しかし、だからこそ「魅力的」かつ「挑戦的」な学問分野なのです。

多分野にわたる研究者の連携が必要

生理活性天然物に代表される生体に機能する分子(生体機能分子)を効率よく創製し、その機能の解明および制御を目指した研究に発展させるためには、探索、合成、機能解明を専門とする研究者の有機的な連携が必要となります。これま

で、わが国では連携して研究する機会が少なかったように思うのですが、この度、筆者(T.F.)が代表となり生体機能分子を中心として自然から学ぶ研究グループ(特定領域研究「生体機能分子の創製」, <http://barato.sci.hokudai.ac.jp/~oc2/seitaikinou/>)が発足しました。本領域では、医薬品として期待される化合物(図4)の探索、独創的合成デザインの確立と革新的合成反応の開発、さらに高機能化したプローブ分子による生命現象の解析を総合的に展開することを目的としています。このように、専門分野の異なる研究者が有機的に連携(積極的なコミュニケーション)することで、創薬ひいては人類の幸福に貢献できると信じています。

これまでに、人類の知恵と工夫が凝集された天然物の全合成は、敬意をもって「芸術(Art)」という単語により形容されてきました。しかし、これからはその美しさを保ちながら「鑑賞する」だけでなく「実用に供する」全合成を目指していくべきであると私たちは考えています。また、多くの材料や飛び道具が手に入った「今こそ!」そのような研究ができる時期にきていることを理解いただけたと思います。最後に、この記事が天然物の全合成に挑戦する多くの若者の「きっかけ」になってくれるとすれば、著者らの大きな喜びであります。

参考文献

- 1)天然物合成の歴史的な検証; 鈴木啓介, 「天然物合成の今昔——分子パズルの変遷」, 日本化学会編, 『先端化学シリーズV 海洋天然物/錯体/コンビナトリアル/全合成』, 丸善(2003), p.241.2)疾患遺伝子をめぐる壮絶な競争; ダニエル・A・ポーレン 著, 岩坪威, 丸山 敬 訳, 『アルツハイマー病遺伝子を追う』, 三田出版会(1997). 3)企業の創薬研究の現状と問題点; 鈴木文夫, 本田一男, 柳澤宏明, 夏苺英昭, 「対談 創薬研究を考える——最前線の研究者へ送るエール」, 『ファルマシア』, **40**, No.10, 899(2004). 4)天然物類似化合物ライブラリーについての解説; 及川雅人, 「化学遺伝学と有機化学的アプローチ」, 『化学』, **59**, No.8, 33(2004).