

令和 2 年 5 月 11 日現在

機関番号：14401

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2015～2019

課題番号：15H05835

研究課題名(和文)反応集積化が導く中分子戦略：高次生物機能分子の創製

研究課題名(英文) Middle molecular strategy: Creation of higher bio-functional molecules by integrated synthesis

研究代表者

深瀬 浩一 (Fukase, Koichi)

大阪大学・理学研究科・教授

研究者番号：80192722

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 155,500,000円

研究成果の概要(和文)：高次生物機能分子として注目を集めている中分子を実用的な生物機能分子として創製・利用することを目的とした。そのために、「反応集積化」を利用した合成プロセスの効率化、新規生物活性物質の創製を行う。総括班として、年2回の公開成果報告会、若手の会、年1回の国際シンポジウムを主催、そのほか多くの学会を共催し、本領域における研究者の活発な交流、情報交換を行い本域の発展を図った。また、積極的にメディアへの情報提供、アウトリーチ活動を行った。本領域の研究の推進を図ると同時に、研究者の相互交流の活性化も支援することで、共同研究を強く推し進めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、中分子領域の化合物が、高次生物機能分子として注目を集めている。しかし、生物活性天然物など、中分子の多くは構造が複雑であるため、一般に合成に多大な労力と時間が必要であり、機能分子としての実用化が困難である。新学術領域研究「反応集積化の合成化学、平成21～25年度」では、複数の化学反応を時間的・空間的に結合させる「反応集積化」により様々な効率的分子変換を実現した。本領域研究では、「反応集積化」を進展させ、革新的骨格構築法と合成戦略を開発することで、複雑な生物機能中分子の実用的な合成法を開発でき、中分子を実用的な生物機能分子として創製・利用が可能となり、社会に大きなインパクトを与えた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to development of efficient synthetic method and creation of highly functional middle molecule. For this purpose, we improved synthetic process using "reaction integration". In this project, we organized 9 symposium, 5 international symposium, and 7 symposium for young researchers for promoting the development of this field through active exchange of information among researchers. We also co-organized many international symposiums. In addition, we actively provided information to the media and conducted outreach activities. We strongly promoted collaborations.

研究分野：有機合成化学

キーワード：中分子 反応集積 生物機能制御

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、低分子でも高分子でもない中分子領域の化合物(分子量 500-3000 程度)が、高い分子認識能と特異性を有し、特定の生体分子や細胞に選択的に作用して、その応答を精密に制御できることから、高次生物機能分子として注目を集めている。しかし、生物活性天然物などの中分子の多くは構造が複雑であるため、一般に合成に多大な労力と時間が必要であり、機能分子としての実用化が困難である。そこで本申請では、この課題を解決するために「反応集積化が導く中分子戦略」を企画し、合成プロセスの飛躍的な効率化により、中分子を実用的な生物機能分子として創製する計画を立案した。

有機合成化学は、様々な反応や合成方法論の開発を駆動力として大きく進歩してきたが、複雑構造分子の合成には多段階が必要であるために、その合成の効率は未だに高いとは言えない。先の新学術領域研究「反応集積化の合成化学、平成 21~25 年度」では、複数の化学反応を時間的・空間的に結合させる「反応集積化」により様々な効率的分子変換を実現した。そこで本申請では「反応集積化」を進展させて連続反応プロセスを実現するとともに、革新的骨格構築法と合成戦略を開発することにより、多段階合成を飛躍的に効率化させ、複雑な生物機能中分子の実用的な合成を可能とすることを目指した。また本領域は、高効率物質生産系を有機化学的に構築し、さらには高次生物機能分子を提供することで、医学・薬学・農学等の広範な関連学術分野の強化に貢献することを目指した。

2. 研究の目的

中分子領域の化合物(分子量 500-3000 程度)は、多彩な生物作用を示すため、医薬品などの高次生物機能分子として大きな注目を集めているが、実用的な合成が困難であるために十分には開発されていない。そこで本領域研究は、反応集積化などを利用した合成プロセスの飛躍的な効率化により、中分子を実用的な生物機能分子として創製することを目的とした。

3. 研究の方法

本領域研究は、A01 高次機能中分子の創製、A02 生物機能中分子の高効率合成、A03 反応集積化の 3 班体制で、それぞれ(1)複合機能を有する生物活性中分子の合成、(2)糖鎖や天然物など複雑構造の生物機能中分子の効率的合成法開発、(3)効率的合成プロセスの開拓を目指した触媒反応場とマイクロフロー反応場等を利用した反応集積化をミッションとして、それぞれの研究題目に集中的に取り組む。さらに各班で開拓される「集積反応化学」や「機能分子」を領域内で共有し、横断的共同研究を推進して、有機合成化学を起点とした生物機能中分子を生み出す新学術領域を構築する。

A01 班は、A02 班、A03 班とも協力して、糖鎖、人工核酸分子、非天然アミノ酸含有ペプチド、電子系化合物の効率合成研究を実施するとともに、複合体構築に基づく機能性中分子創製に取り組む。

A02 班は、顕著な生物活性を示し、かつ特異な構造を持つ天然物、糖鎖について、ドミノ反応やワンポット法、あるいはフロー法など時空間制御を機軸とする合成戦略により、効率的な精密合成を達成するとともに A01 班に活性試験や複合体合成のための化合物を供与する。さらに、世界で初めて細胞や生体内で望む時間帯に望む場所において活性分子を合成するという、従来にない *in vivo* 生物活性分子合成を目指す。

A03 班は、高機能性化合物の迅速合成に応えるために、高選択的かつ多段階の合成反応を反応集積化により効率的に実施可能とする各種分子変換に取り組む。また開発した手法を A01 班、A02 班に提供する。

本領域研究の円滑な実施のために総括班を構築し、全体で有機的に連携した共同研究の推進、全体的な研究方針の策定や見直し、毎年 1~2 回のシンポジウムや複数回の若手勉強会を開催して、研究者間の効率的な連携や共同研究を推進することにより、新領域開拓を支援した。

4. 研究成果

本領域研究では、素反応開発を行う A03 班、有用中分子の効率合成を行う A02 班、より高次な機能を持つ中分子の創成、それをういた生物機能制御を行う A01 班からなる。このように非常に広い分野にわたる本領域で共同研究を推進し、これらを融合した優れた成果を上げるためには、班員間相互の研究の理解と交流が不可欠である。そこで、年 2 度の公開成果報告会を開催し、班員の交流、情報交換を推進した。これにより領域の計画班員、公募班員同士の共同研究が一気に活発化し、現在、多くの共同研究が実施されている。本領域のような融合領域を対象とする研究で大きな成果を得るためには、共同研究が必須であり、ここで構築された共同研究ネットワークは大きな成果を生むことが期待される。また、この成果報告会を公開型とし、本研究領域の重要性、発展性を領域外の研究者に提示し、本領域のアクティビティを示してきた。領域主催のシンポジウムとして、平成 26 年度にはキックオフシンポジウム、その後 The 1st International Symposium on Middle Molecular Strategy (ISMMS-1)、ISMMS-2、ISMMS-3、ISMMS-4、ISMMS-5 も開催した。ISMMS は、国際学会として開催し、国内外の関連分野の世界トップレベルの研究者を招待した。関連分野とも積極的にジョイントシンポジウムを開催し、活性化を図った。これにより、本研究領域が日本のみならず世界的に注目を集め、本領域がその中で重要な位置を占めていることを明確に示した。加えて、若手の交流促進、人材育成を目的として、年 2 回の若手シンポ

ジウムを合宿形式で開催した。ここでは実際に手を動かす研究者同士が熱い議論を交わし、より密な研究交流が実現し、本領域の基盤に厚みが加わった。若手シンポジウムは人材育成という観点からも重要であり、ここに参加した多くの若手研究者が次のキャリアステップに踏み出している。さらに、“日本化学会第96春季年会特別企画「反応集積化による生物機能中分子の効率合成」” “The 12th International Symposium on Organic Reactions (ISOR-12)”、“Satellite International Mini Symposium on Middle Molecular Strategy in Sendai”、“The 10th International Symposium on Integrated Synthesis (ISONIS-10)”、“7th CCS-CSJ Young Chemists Forum 2017; Frontier in Organic Synthesis toward Middle Molecular Strategy”、“日本薬学会137年会内シンポジウム「中分子創薬研究のフロンティア-反応集積化が導く中分子戦略:高次生物機能分子の創製-」”、“ISONIS-11”、“International Symposium on Main Group Chemistry Directed towards Organic Synthesis (MACOS)”、“The 18th International Symposium on Novel Aromatic Compounds (ISNA-18)”、“The 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress”、“第14回アジア最先端有機化学国際会議 ICCEOCA-14”、“ISONIS-12”、“2nd International Conference on Automated Flow and Microreactor Synthesis (ICAMS-2)”、“International Conference on Super Functional Catalysts (ICSFC)”など多くの学会、シンポジウムを共催した。ここでも領域内外を問わず関連分野の研究者が積極的に交流した。ここから多くの共同研究が始まり、共同研究のネットワークが拡大している。

また、総括班は本研究領域の策定、企画の調整の重要性を常に認識しており、上記のシンポジウムの前後に領域の方向性、運営に関して密に議論を行う機会を設けている。イノベーションにつながる大きな研究成果を上げ、社会貢献に繋がる道筋を示すための意見交換を行っている。その内容は成果報告会時に開催する班会議において、領域内で意思の統一を図っている。

一方、Webやアウトリーチ活動を通じた社会への広報活動も積極的に行っている。年3回、ニュースレターを作成し、本領域の活動状況を公開している。加えて、公開シンポジウムや市民講座、サイエンスカフェを行うことで、研究者以外への情報公開も行っている。

研究領域内で共通機器として、1年目に「超高分解能ESI-QTOF/MS」を大阪大学に、「超電導核磁気共鳴装置」を早稲田大学に、「超電導核磁気共鳴装置(固体)」を京都大学に導入した。これらの装置は合成した中分子化合物の同定に必須であり、これを本研究領域の班員の間で共同利用することで研究を大きく推進することができた。また「シリンジポンプ」も導入し、領域内で共同利用することで、フローマイクロ研究を促進した。共同利用機器の導入により装置の共通化体制が確立したことから、A01、A02班は、A03班の開発した手法をそのままシームレスに利用できるようになったことは大きな進展である。加えて、「クリーンベンチ」を大阪大学に導入することで、A02、A03班で合成された化合物の生物検定試験を行える体制を整えた。その他にもこれらの装置を利用した共同研究に必要な消耗品をそろえ、共同研究をサポートした。

これらの活動の成果として、領域内外の共同研究を推進し、本研究領域を大きく発展させることができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

反応集積化が導く中分子戦略：高次生物機能分子の創製 http://www.middle-molecule.jp/
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	安田 誠 (Yasuda Makoto) (40273601)	大阪大学・工学研究科 ・教授 (14401)	
研究分担者	中田 雅久 (Nakada Masahisa) (50198131)	早稲田大学・理工学術院・教授 (32689)	
研究分担者	松原 誠二郎 (Matsubara Seijiro) (90190496)	京都大学・工学研究科・教授 (14301)	
研究分担者	土井 隆行 (Doi Takayuki) (90212076)	東北大学・薬学研究科・教授 (11301)	