

## 【基盤研究(S)】

### 総合系(複合領域)



## 研究課題名 巨大複雑天然物群の網羅的創出による未踏創薬モレキュラスペースの開拓

東京大学・大学院薬学系研究科・教授 いのうえ まさゆき  
井上 将行

研究課題番号: 17H06110 研究者番号: 70322998

研究分野: 天然物合成化学、生物有機化学

キーワード: 合成化学、全合成、天然物、生物活性分子の設計、生理活性

### 【研究の背景・目的】

生物活性天然物からの医薬品の合理的な開発は、現代科学における緊急課題である。分子量が500を超え官能基が密集した巨大複雑天然物は、一般的な医薬品や天然物では実現不可能な、タンパク質の高選択的阻害・活性化を可能にする(図1)。しかし、巨大複雑天然物は、自然界から少量しか単離されないことが多く、生物活性を担う高い分子量・構造複雑性のため、化学合成による供給(全合成)も極めて困難である。そのため機能のほとんどは未解明であり、創薬に活用されていない。本研究では、巨大複雑天然物の全合成を可能にし、巨大複雑天然物の構造を基盤とした新たな創薬ケミカルスペースを開拓する。さらに、天然物を凌駕する高活性・高選択性を有する人工類縁体を創出する。

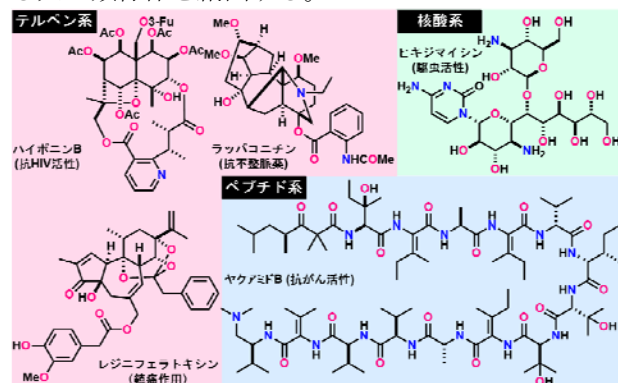


図1 巨大複雑天然物の例

### 【研究の方法】

本研究は、強力な生物活性を有する巨大複雑天然物の構造と機能をモチーフとした、全合成から人工分子創製・活性評価・応用までを研究課題としている。まず、テルペン系・核酸系巨大複雑天然物のラジカル反応を利用した革新的な収束的全合成(図2)およびペプチド系巨大複雑天然物の固相全合成を確立する。これらの全合成ルートの応用により10~10,000個の天然・人工類縁体群を一挙に調達できる方法論を開発し、前人未踏の創薬ケミカルスペースを開拓・拡張する。さらに、今まで合成調達が不可能なため利用できなかった分子群に対して、総合的に活性を評価することで、天然物に内在する機能を洗い出す。得られた構造・機能情報から、天然物を凌駕する高活性人工類縁体を創出する。

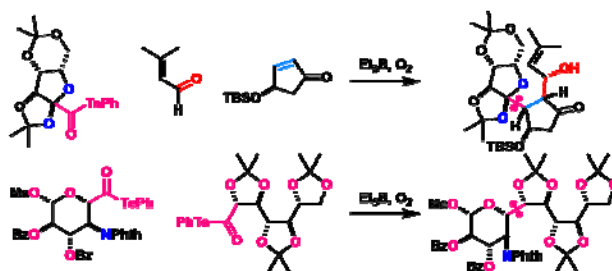


図2 ラジカル反応を利用した新収束的戦略の例

### 【期待される成果と意義】

有用な生物活性天然物の効率的・実践的・量的な供給は、現代有機合成化学の最重要課題である。本研究の第一の目的である新全合成戦略の開発により、全合成が事実上不可能であった有望な生物活性をもつ巨大複雑天然物の効率的構築を実現し、有機合成化学の新しい基盤技術を提供する。さらに、新合成法は汎用性をもった合成誘導体の網羅的創出法であり、構造-機能相関研究に有効である。得られる情報は、活性発現予測に基づいた新規分子群の設計・合成を可能にする。長期的には、これらの分子を基盤とした薬物のリード化合物の開発および新しい生体機能の解析・発見・制御が期待される。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ M. Koshimizu, M. Nagatomo, M. Inoue, "Unified Total Synthesis of 3-*epi*-Ryanodol, Cinnzeylanol, Cinnacassiol A and B, and Structural Revision of Natural Ryanodol and Cinnacassol," *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 2493-2497.
- ・ K. Masuda, M. Nagatomo, M. Inoue, "Direct Assembly of Multiply Oxygenated Carbon Chains by Decarbonylative Radical-Radical Coupling Reactions," *Nature Chem.* **2017**, *9*, 207-212.

### 【研究期間と研究経費】

平成29年度-33年度 157,800千円

### 【ホームページ等】

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~inoue/inoue@mol.f.u-tokyo.ac.jp>