	研究代表者	東京大学・大学院薬学系研究科（薬学部）・教授 井上 将行（いのうえ まさゆき） 研究者番号:70322998
	研究課題 情報	課題番号：22H04970 研究期間：2022年度～2026年度 キーワード：天然物合成、生物活性分子、化合物ライブラリー、構造活性相関、活性発現機構

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

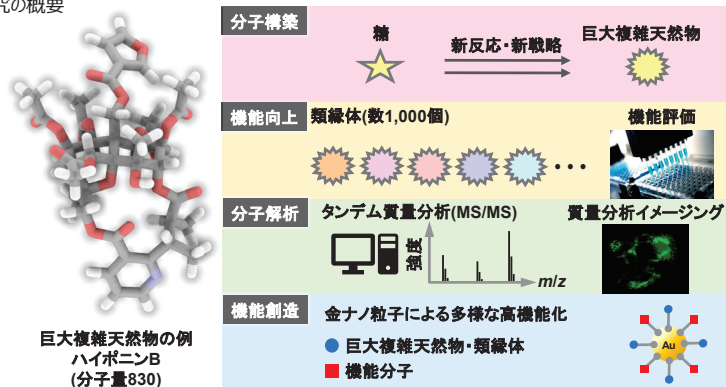
●研究の全体像

分子量が500を超える巨大複雑天然物は、一般的な医薬品よりも強力かつ特異な生物活性を有するため、未開拓創薬資源として最重要化合物群である。しかし、自然界からの単離、発酵や全合成による調達が困難であるため、有効活用は不可能であった。申請者は、天然物合成化学・分析化学・ナノサイエンスを分野融合し、全合成、類縁体創出、超微量構造決定および活性向上・新機能付与を同時推進する。本研究によって、革新的な機能分子を創造する。

●研究の背景

がん、神経変性疾患、自己免疫疾患や生活習慣病などに対する医薬品の重要性は増している一方で、SARS-CoV-2などのウイルスや多剤耐性菌などの病原細菌との果てしない戦いは続いている。近年、主に3つの分子種が医薬品候補として利用されている。タンパク質は高分子医薬として、ペプチドや核酸は中分子医薬として注目を集めている。これらの一次代謝産物を基盤とする分子に比べて、二次代謝産物である天然有機化合物(天然物)の分子量は小さいが、歴史的に低分子医薬として利用されてきた。タンパク質・核酸などの生体高分子が限られた数の構成モノマーによって構成される一方、天然物は多様な官能基や環状構造を有するため、活性に必要な官能基を高密度かつ三次元的に集積することができる。実際、天然物は38億年にわたる生命の生存競争と進化によって構造最適化され、標的タンパク質を介して生命現象に大きな影響を与える。天然物は医薬品として応用され続けており、近年開発された医薬品の30%以上は天然物とその類縁体である。すなわち、生物活性天然物は、医薬品のリード・リード化合物として圧倒的に優れている。既知の天然物は20万種を超え、この構造情報は人類が有する大きな資産である。豊富な構造情報の一方で、大多数の天然物の生物学的機能情報は未だ十分に獲得されておらず、それらの医薬研究への応用は不可能である。これは自然界から得られる天然物の単離量に限りがあり、また発酵生産が困難であるため、極微量の天然物に対して特定の生物活性だけが評価されてきたことに起因する。自然原料のみからの天然物創薬が困難になる中、全合成は、より広範な評価系に対する生物活性試験の実施を促し、生物学的特徴および作用機序をより詳細に理解するために十分な量の試料を供与する最も有効な手段である。

図1 本研究の概要



分子構築法の進化・構造決定と機能探索の加速・革新的な創薬のための研究基盤の提供
⇒ 広範な科学技術分野に波及効果を与える基礎研究

我々は、研究が未開拓のまま残されてきた巨大複雑天然物に特に注目した(図1)。これらの天然物は、一般的な低分子医薬より複雑な構造と大きな分子量を有する(500-2000)。これらの天然物の化学構造は、ヒドロキシ基などに代表される多数の極性官能基によって構成され、多くの環状構造を有する。そのため、構造は三次元的に多様であり、密集した官能基はそれぞれ固有の方向に提示されている。水素結合などによる相互作用が可能な官能基の数が多くなるにしたがって、天然物の標的タンパク質に対する結合は強力かつ特異的になる。そのため、巨大複雑天然物の中には、複数の水素結合を介して標的受容体を多点認識することで、強力な生物活性を発現する化合物が数多く存在する。例えば、抗生物質ペニシリン(分子量334)に比して巨大で極めて複雑なハイポニンB(分子量830)は、強力な抗HIV活性を有する。巨大複雑天然物は創薬リード化合物として大きな期待を集めているが、医薬研究の題材分子となっていない。自然界からの調達に限界があるため、十分な量の試料を供与するには、全合成が不可欠である。また、医薬品としての最適化には、多数の類縁体の創出とそれらの構造活性相関が必要となる。さらに近年、天然物と異なる機能分子を組み合わせた、新しい分子基盤が求められている。しかし、構造複雑性ゆえ、巨大複雑天然物の実践的な合成的供給は極めて困難であり、研究のボトルネックとなってきた。

●研究の目的

我々は本研究において、天然物合成化学・分析化学・ナノサイエンスを分野融合した巨大複雑天然物からはじまる科学を展開する。まず、革新的な合成反応・戦略を組み合わせ、複雑天然物および数1000種類の類縁体の網羅的全合成を達成する。類縁体群の微量での構造決定法および活性評価法を開発し、構造活性相関研究の効率化を図る。これにより、生物活性を制御する構造要件を原子レベルで決定し、天然物に内在する機能を明らかにし、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開発する。さらに、金ナノ粒子を基盤とした革新的な機能付与ハイスループット戦略による機能性ナノ粒子の効率的創出を実現する。本課題によって、新たな医薬品のリード化合物の発見を加速するだけでなく、現在までの有機分子・核酸・ペプチド・タンパク質創薬を超えた新分子基盤を創造する。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

本研究は、巨大複雑天然物からはじまる分野融合型基礎研究である。進化的に選択され、優れた生物活性をもつ巨大複雑天然物を、さらに優れた化合物・機能分子へとアップグレードする(図1)。目的達成のため、(1)分子構築、(2)機能向上、(3)分子解析および(4)機能創造の4項目に課題を分割し、多角的かつ総合的に研究を推進する。
(1)分子構築：標的とするすべての巨大複雑天然物に対して、効率的全合成法を開発する。本項目ではこれまでの合成戦略を応用するだけでなく、ラジカル反応を鍵とした新反応・新戦略を発展的に組み合わせ、合成論理を革新する。ここでの全合成ルートは、発酵生産や合成の利用では不可能な、自由自在な構造創出を可能とする。
(2)機能向上：これまで、1個の巨大複雑天然物の全合成は、数年以上の歳月が必要であり、合成できる類縁体は最大10個以下であった。本項目では、数1000個の類縁体を全合成法の応用によって創出し、それらの活性を多角的に並列解析できるハイスループット活性評価を行う。
(3)分子解析：得られた誘導体群の構造決定を可能にするため、タンデム質量分析(MS/MS)を応用して構造決定の微量化・効率化を図る。また、質量分析をイメージングに展開することで、巨大複雑天然物の細菌、細胞や生体組織における挙動を解析する。
(4)機能創造：金ナノ粒子は、有機分子やタンパク質にはない特徴を有する。本項目では、汎用性を持つハイスループット機能分子導入法を開発し、天然物・ペプチド医薬・核酸医薬・抗体医薬とは異なる金ナノ粒子を分子基盤とした天然物の高機能化を実現する。このような新規かつ独創的な機能分子が一挙に創出できれば、いままでは実現不可能だった生物活性の時間・空間・環境的制御が可能になる。
本研究では、構造決定法・合成法・活性評価のすべての要素を革新し、研究速度を飛躍的に加速し、新しい科学技術の流れを生む。また、有機分子だけでは成しえない新機能を創造し、低分子・中分子・高分子創薬とは異なる軸を提示する。本研究は、医薬化学の研究速度を飛躍的に加速し、革新的な創薬のための研究基盤を提供するため、薬学・医学・生物学などの広範な科学技術・公衆衛生分野に極めて大きな影響を与える。