

生理活性物質科学

研究代表者 竜田 邦明
(早稲田大学 荣誉フェロー・名誉教授)

1. 研究課題

多様な生理活性を併せもつ天然生理活性物質（天然物）においては、ある活性が他の活性の副作用として働き、実用化に問題を生じる場合が少なくない。したがって、それらの活性発現機構を明らかにすることによって、活性を構造ユニット別に分離することができれば、副作用の低減のみならず望みの活性を増強できる可能性がある。それはナノレベル以下で精密に分子設計・合成することにより初めて成し遂げられる。

そこで、本研究は多様な活性をもつ天然物の実践的な全合成を完成することを第一の目的とする。革新的な合成概念と合成法も創出する。つぎに、その合成手法を用いて種々の構造ユニットを合成して、構造-活性相関研究をナノレベルで行い、それぞれの活性発現に必要な最小ユニットを明らかにすること（活性分離）を第二の目的とする。さらに、天然物より優れた生理活性や新しい活性をもつリード化合物を創製して創薬に資することを第三の目的とする。すなわち、全合成は最終目的ではなく、基礎研究から応用研究までを包含して学際領域を広く活性化することから、つぎの科学への出発点であるという概念“すべては全合成から始まる”を例証する。

社会問題にもなっている生活習慣病（がん、糖尿病、高血圧症など）に有効な医薬品を主に指向して研究対象の天然物を選択してきた。

2. 主な研究成果のまとめ

1) これまで 102 種の天然生理活性物質（天然物）の全合成の達成に成功したが、そのうち 96 種については世界最初の全合成である。その完成数は世界的にも傑出しており、平成 24 年 10 月の朝日新聞に「神の業、世界初連発」と報道されるなど特筆すべきである。また、その合成研究において、独創的な合成戦略のみならず、新規反応も見だし、革新的な合成法も確立している。

2) 特に、主要な医薬品として実用されている四大抗生物質群の全合成研究において多大の功績を挙げている。特異な構造と抗菌活性を示すことから、アミノグリコシド系、マクロライド系、テトラサイクリン系およびベータラクタム（ペニシリン）系抗生物質は四大抗生物質群と称されているが、それぞれの代表物質の世界最初の全合成を含むすべての光学活性な天然型の全合成に世界に先駆けて成功し、国内外に極めて大きいインパクトを与えた。「五大大陸の最高峰制覇に匹敵する」と報道された。中でも、テトラサイクリンの全合成（平成 12 年に完成）は、発見以来約 50 年ぶりの世界初の完成であった。

3) 再生可能な糖質を原料に用いる合成法を開拓して、多種多様な天然物の全合成を完成し、絶対構造のみならず生理活性をも確証した。特に、上記の光学活性体の全合成は、すべて糖質を不斉炭素源に用いて達成されたものであり、その他の約 60 種の天然物の全合成にもその方法論と概念の有用性と重要性を例示したことから、糖質を不斉炭素源として用いる天然物の合成法は有機合成化学の重要かつ一般的な方法となり、有機合成化学の発展に貢献した。

抗生物質を始め自然界に存在する天然物の多くは不斉炭素原子を含み、ほとんどの場合その立体異性体はもとの生理活性を示さないので、天然物と同じ立体配置を持つ化合物を合成し、天然物の構造と生理活性の確証を得るには、立体配置の確定している物質を原料として、立体特異的な反応を組み合わせて目的の天然物のみを合成することが重要となる。

そこで、立体配置が確定している糖質を出発原料（不斉炭素源）に選び、目的の天然物のみを合成する立体特異的合成法を開拓して、多種多様な天然物の全合成に成功した。また、天然物の全合成や関連物質の合成に有用な数々の新しい有機合成反応も創出した。これら一連の研究によって、糖質を不斉炭素源に用いる方法は多種多様な構造を有する複雑な天然物の合成にも極めて有用であることを示し、有機合成の重要な一つの方法論としての基礎を築いた。

4) 天然物の全合成研究をさらに発展させ、その知見と方法論を駆使、結集して構造-活性相関研究を行って、活性発現の最小ユニットを明らかにし、多くの天然物の活性発現機構を化学的に解明した。特に、糖尿病、肥満症、がん転移ウイルスなどに関与する糖質分解酵素の阻害物質の研究において、阻害活性を示す天然物を全合成した後、構造-活性相関研究を分子レベルで行い、それらが相当する酵素に拮抗的に作用して阻害することを見だし、理論的にすべての糖質分解酵素（グリコシダーゼ）阻害物質の創製が可能であることを初めて例証した。このことは、抗糖尿病薬の開発に寄与すると共に、糖質分解酵素を多用する糖鎖工学、生化学などの発展にも貢献した。

5) さらに、実用化にも力を注ぎ、構造-活性相関研究により天然物より強力な活性を示す多くの新規化合物を創製した。中でも、アドリマイシンの誘導体の構造-活性相関研究を徹底的に行った結果、従来の心臓毒性、脱毛などの副作用が極めて低く、制がん活性が強力である THP-アドリマイシンを創製し、抗腫瘍剤（ピラルビシン）として実用に供した。これは、特に膀胱がんの特効薬として評価されている。また、歯周病菌検出薬（ペリオチェック）も開発・実用化した。

6) 全合成の知見を活用して基礎的な新規合成法のみならず工業化可能な実践的合成法を数多く開発し、いくつかの実用化を実現している。中でも、独自の骨格転位反応を用いて開発したセフェム系抗生物質（ファーストシン）の側鎖部分の合成法の工業化は、有機合成化学のみならず有機工業化学の発展にも貢献した。また、有害な塩素系有機溶剤の代替溶剤としてチアジアゾールを実用化した。

3. 研究業績等

3.1 著書等

竜田邦明, “対称性を利用したヒバリマイシノンの収束的全合成”, 天然有機化合物の全合成, 日本化学会編 (化学同人), 2018 年 4 月.

竜田邦明, 科学者のことば, 100 個の条件検討をしても思うように進まなければ 101 個目をやればよい. 元素手帳 2019 (化学同人), 2019 年 1 月.

3.2 論文, 新聞報道等

Kuniaki Tatsuta, Editorial: Reconfirmation of “Art” in Organic Synthesis. *J. Org. Chem.*, **83**, 6825 (2018).

Kuniaki Tatsuta, D. Sekine, S. Hayama, Y. Kataoka, S. Hayashi, S. Hosokawa, Total Synthesis and Structural Determination of XR774, a Tyrosine Kinase Inhibitor. *J. Org. Chem.*, **83**, 7010-7018 (2018).

竜田邦明, 「試薬の日」記念講演会報告, 試薬会誌, 日本試薬協会, 2018 年 6 月.

竜田邦明, “日本の創薬力を考える”. 薬事日報, 2018 年 7 月 11 日.

3.3 特別講演・特別講義

“知の創造と活用”，早稲田大学理工学術院 先進理工学部応用化学科 応用化学総論，東京，2018 年 5 月．

“知の創造と活用”，工学院大学生命化学科 特別講演、東京八王子、2018 年 10 月．

3.4 学会活動その他

“Emeritus membership（名誉会員）”，The American Chemical Society (September, 2018).

“Editor-in-Chief, The Journal of Antibiotics”，Springer Nature.

“International Advisory Board, Tetrahedron”，Elsevier

“International Advisory Board, The Chemical Record”，The Chemical Society of Japan.

“編集委員長，化学と工業”，日本化学会

“Guest Editor, The Journal of Organic Chemistry”，The American Chemical Society

4. 研究活動の課題と展望

「科学者の使命は、広く一般に科学の重要性と有用性を知らしめることである」という考えのもとに今後も科学の普及活動を行う。具体的には講演や講義を通じて研究者はもちろん、小学生から大学生、一般の人々も対象にして研究の楽しさと、そこから得た生きるための知恵を紹介する。特に、「自然に学び自然を超す」と「知識を知恵に」を主軸にした「知の創造と活用」をテーマに、これまでの研究成果について解説するとともに、学生らとの対話から会得した「個」の発見と強化の重要性および研究者やリーダーとしての心構えなどを論じる。

5. 世界最初の全合成を達成した天然生理活性物質の例（下図参照）

