

最先端・次世代研究開発支援プログラム  
事後評価書

研究課題名	イオンチャネル作用分子・機能分子の全合成と新機能開拓
研究機関・部局・職名	東京大学・大学院薬学系研究科・教授
氏名	井上 将行

## 【研究目的】

本研究はチャネル作用分子である官能基密集型天然物(リアノジン(Ca<sup>2+</sup>チャネル活性化)、トウセンダニン(電位依存性 Ca<sup>2+</sup>チャネル活性化)、レジニフェラトキシン(TRPV1チャネル活性化)など)と、チャネル機能分子である巨大ペプチド(ポリセオナミド B)を用い、巨大複雑天然物を基盤とした発展的なイオンチャネル研究を行うものである。官能基密集型天然物は、分子内に多数の水素結合ドナー・アクセプターを有するため、一般的な天然物では実現不可能な、強力かつ選択的なチャネルの表面認識や機能制御を可能にする。そのため、チャネルの新しい制御法を開発するための基盤分子としての優位性が極めて高い。一方、巨大ペプチドは、チャネルの動的構造・機能研究の基盤分子として最適である。本研究では、巨大天然物の全合成の超効率化のための独創的反応・方法論を確立し、現在ある合成論理を進化させ高度一般化する。さらに、巨大天然物が本来持たない機能を合成化学的に付与し、イオンチャネルの新しい解析法と時間・空間・環境的制御法の開発を目指す。具体的には、以下の4つの研究テーマを設定した。

- (1)官能基密集型天然物の全合成のための新方法論・新戦略の開発
- (2)官能基密集型天然物の全合成
- (3)巨大ペプチドの網羅的合成・機能解析
- (4)環境応答型チャネルおよび選択的細胞毒性物質の創製

## 【総合評価】

<input type="radio"/>	特に優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	一定の成果が得られている
<input type="radio"/>	十分な成果が得られていない

## 【所見】

## ① 総合所見

一般的にイオンチャネル作用分子および機能分子は複雑分子として存在し創薬シーズの観点からも超効率的全合成が望まれている。本研究は、この難題に果敢に挑戦し新しい独創的かつ革新的合成法を確立し、国際的に評価の高い業績を挙げた。イオ

ンチャンネル作用分子及びイオンチャンネル機能分子の合成はきわめて困難なであり、期間内に C-H 結合の C-C, C-N, C-O および C-F 結合への革新的な直接変換反応を実現し、橋頭位ラジカル反応を官能基密集型天然物の収束的全合成の新戦略として応用した。3種の全合成を含め、基本骨格の独創的合成に成功した点は高く評価される。さらに環境応答するチャンネル機能分子・チャンネル作用分子の創製を達成した。

## ② 目的の達成状況

・所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

本研究はイオンチャンネル制御と機能解明を、新しいC-C結合生成反応の開発による効率的なイオンチャンネル制御分子の全合成と、イオンチャンネル機能を有する巨大分子の類縁体を含む合成により、その機能を解明しようとする意欲的研究である。前者の全合成に関しては基盤となる反応の開拓は期待した成果を挙げ、目標とするリアノドール、19-ヒドロキシサルメントゲニンおよび4-ヒドロキシジノウォールの3種の全合成を含め、基本骨格の独創的合成に成功した。現在までの合成技術を最大活用し、いままで予想していなかった生物活性を持つポリセオナミドミミック部分構造の発見に至った。さらに、環境応答するチャンネル機能分子・チャンネル作用分子の創製を達成した。これらの研究成果は当初の研究計画に沿ったものであり、所期の目的は達成されている。

## ③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が  
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が  
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

本研究課題の研究者が開発したラジカル中間体を経る反応は独創的な知見であり、本研究課題の対象化合物の全合成には、有効な手段の一つとなりうる。また、ポリペプチド性イオンチャンネル機能分子の全合成の達成は、その類縁体合成による機能解明に必須な先進的技術であり、学術的価値も高く先進性が認められる。これらの合成方法論は申請者がこれまで達成して来た合成研究の深い洞察から生まれた独創性に満ちたものであり、このような合成理論の実証は基礎的な有機合成化学にも大きく貢献すると期待される。

申請者が開発した橋頭位ラジカルが発生と反応は斬新であり、有機合成化学上、重要なブレークスルーをもたらしたと言える。実際、立体的に混み合ったC-C結合の形成をもたらした、複雑分子の創成にきわめて有効である。本知見は有機合成化学、特にテルペン合成およびポリペプチド合成において、おおきな波及効果をもたらすと期待される。

当初の目的の他に得られた特筆すべき成果として新収束的反応を応用した細胞毒

性分子ヤクアミドAの全合成が挙げられる。

#### ④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が

(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が

(見込まれる ・ 見込まれない)

天然物全合成のための方法論の確立という観点から言えば C-H 結合の直接官能基化そして橋頭位ラジカル反応は、特にテルペン合成およびポリペプチド合成の進展に大きく寄与することが見込まれる。さらに、有機成分分野の新しい分子群の創出ばかりか創薬や有機材料合成の可能性を広げる成果として注目に値する。

テルペン合成およびポリペプチド合成は特徴的な生理活性を保つ化合物も多く医薬資源として重要である。本研究により得られた成果は医薬品開発に直結しており、今後、共同研究の進展に伴い、合成された天然物およびその誘導体を基盤とする、創薬研究の進展が見込まれる。また、本研究は、基礎的学術成果に終始しているが、次世代最先端研究に相応しい内容であり、科学技術への社会的貢献は大きい。

#### ⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

初年度予算は研究に不可欠な質量分析システムあてられ、助成金は実験設備、分析機器、試薬・有機溶剤の購入および補助員の雇用に適切に利活用されている。また、本研究に係った若手人材の育成にも尽力しており、適切なマネジメントが行われている。

論文発表はいずれも査読システムを有する高いレベルの国際専門ジャーナルに掲載されており、質・量ともに卓越している。また、国際会議での招待講演等、次世代先端研究に相応しい内容となっている。学生、スタッフを含めて学術講演数も十分である。

また、特許出願も2件おこなっている。また、高校生向けの成果発信を行っており、また市民向けの講演も積極的に行っている。さらにパンフレットを作成し、成果の公表に努めている。