

課題番号: LR009
助成額: 169百万円

ライフ・イノベーション

理工系

平成 23年 2月 10日
～平成 26年 3月 31日

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

井上 将行 東京大学大学院薬学系研究所 教授
Masayuki Inoue



専門分野

天然物合成化学
生物有機化学

キーワード

合成化学 / 天然物有機化学 / 生物活性物質 / 生物活性分子の設計・合成 / 構造活性相関 / 全合成 / イオンチャネル

WEBページ

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

研究背景

イオンチャネルは生命現象の根幹をなすタンパク質である。その働きは、感覚・感情・思考などにかかわるが、メカニズムの詳細は未知である。チャネルに作用する有機分子の数多くは薬効を示し、チャネル研究の鍵として期待されている。これら有機分子の合成法開発と医薬品への応用は、世界的に最重要研究課題の一つである。

研究目的

役割が未知のイオンチャネルに働く様々な有機分子を、最先端の化学的方法によって完全構築(全合成)する。その際、有機化学の革新的な基盤技術を開発することで、これまで不可能であった鍵分子の全合成が実現する。さらに、チャネル研究を躍進するための多様な人工分子群や創薬の新たな基盤分子などを化学的に提供する。

実績

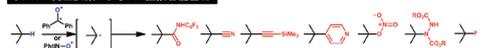
代表論文: J. Am. Chem. Soc., 136, 5916-5919, (2014)
特許出願: 2012-530532 「光学活性な新規抗炎症化合物及びその製造方法」(出願 2011年 8月)
2013-098834 「固相レジンを用いた環状ペプチド化合物の製造方法」(出願 2013年 5月)
受賞: Mukaiyama Award (2014年)、有機合成化学協会 (2013年 10月)
特記事項: 得られた成果は、積極的に雑誌論文(50報)や、大学・研究機関における招待講演(36回)にて発表した。

研究成果

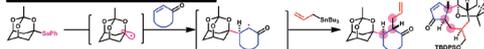
有機合成化学の革新的方法論・戦略の開発

イオンチャネル作用分子である官能基密集型天然物の革新的合成方法論を具現化した。すなわち、C-H結合の直接官能基化反応、および橋頭位ラジカルを利用して3つの部分構造を連結する新収束的合成戦略を開発した。

ラジカル発生試薬によるC-H直接官能基化



橋頭位ラジカルによる3成分連結反応

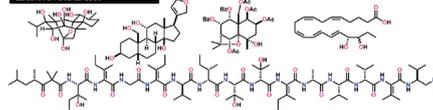


革新的方法論・戦略の開発

合成困難な有機分子群の独自の分子構築法による完全化学合成

新収束的合成戦略を利用して、様々な官能基密集型天然物群の全合成を実現した。開発した全合成ルートは、天然物や天然物の構造を基盤とした新たな人工分子創出に利用可能である。

全合成した化合物群

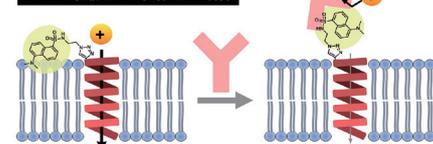


複雑有機分子の化学合成

天然・人工有機分子群によるイオンチャネル研究の展開

イオンチャネル機能分子ポリセオナミドBを構築基盤としたpH応答性やリガンド応答性チャネル、およびチャネル作用分子アンチフラクシンを構築基盤とする光応答性人工分子を創製し、チャネル機能・毒性の人工制御を可能とした。

チャネル機能分子の抗体による制御



イオンチャネルの人工制御

2030年の
応用展開

革新的有機分子構築法の開発によって、いままでも合成不可能だった生物活性天然物の網羅的な全合成が具現化する。それにより、天然物に内包された有用な生物機能が明らか

にされ、さらに有機合成により新機能が付与される。新しい機能を持つ分子群は、新たな臨床に価値ある医薬品の創製・生物機能の総合的理解へとつながる。