

ケモゲノミクス・薬品有機製造学

教授：大野 浩章 准教授：大石 真也 助教：井貫 晋輔



研究概要

生命現象は、数多くの有機化合物の反応や平衡によって成り立っています。病気とは生態の恒常性（ホメオスタシス）に何らかの異常が生じている状態ですが、病気の治療に使われる医薬品もほとんどの場合有機化合物であるため、医薬品を創製したり適切に使用したりするためには有機化学を深く理解しなくてはなりません。また、比較的治療しやすい疾患に対する良いくすりはすでに開発され、治療の困難な疾患が残されています。このような現状において、既存の技術では合成しにくい化合物を創薬研究に利用したり、これまで機能調節が難しかった生体内分子の相互作用を制御することが可能になれば、新しい医薬品を開発するための糸口が得られます。ケモゲノミクス・薬品有機製造学分野では、有機化学を基盤とする創薬を目指して、以下の研究を推進しています。

1) 複雑な化学構造を有する天然有機化合物の合成と創薬展開：最近、簡単に合成できる低分子化合物から医薬品を創ることが難しくなっています。その理由の1つは、盛んに行われてきた網羅的化合物合成と高速スクリーニングによって、合成しやすい化合物を用いた創薬研究がやり尽くされつつあることです。当研究室では、こうした現状を打破するための取り組みとして、興味深い生物活性を有し、かつ合成が難しい構造を有する天然有機化合物の合成研究と創薬展開を行っています。最近では、複雑な環構造を有するアルカロイドや大環状ペプチドの合成研究を進めています。

2) 複雑な化学構造を一挙に構築するための新反応の開発：興味深い生物活性を持っている化合物であっても、構造が複雑すぎると創薬研究に用いることが困難です。これは、構造活性相関研究において関連化合物を多数合成したり、活性や物性を改善するプロセスに時間や労力がかかりすぎるからです。当研究室では、生物活性化合物に共通して存在する複雑な構造を、一度の反応で効率的に構築する新しい手法の開発を行っています。最近では、原子を無駄遣いしない反応に着目して、金やパラジウムのような遷移金属触媒を用いた最先端の反応開発研究を行っています。

3) 生体関連分子の合成と構造展開を基盤とする機能性分子の創製と応用：糖、脂質、ペプチド類などの生体関連分子は、様々な生理機能や病態に関わることが知られています。当研究室では、有機化学や生物有機化学を基盤とした、生体関連分子の「合成」と「構造展開」によって、生理機能・病態の制御と理解に貢献する機能性分子の創製を目指しています。こうした機能性分子の創製研究により得られた知見に基づき、生体内における標的の局在や細胞内挙動を調べるためのプローブ分子を設計し、生体機能を調節するメカニズムの解明に向けた研究を行っています。

4) ペプチド・タンパク質の化学合成技術を活かした生物活性評価法の開発と応用：非天然型アミノ酸や翻訳後修飾基を有するペプチド・タンパク質を合成する場合には、アミノ酸を順次縮合してペプチド鎖を構築する化学合成が強い力を発揮します。当研究室では、さまざまな特徴的構造を有する生物活性ペプチドや機能性タンパク質の効率的合成法を開発するとともに、化学合成により得られるペプチド・タンパク質を活用した生物活性評価法の開発を進めています。最近では、天然物の鏡像異性体からなる化合物群の生物活性を仮想的に評価するための新しいアプローチの構築に取り組んでいます。

5) 化合物ライブラリーの構築と医薬品候補化合物探索：医薬品の候補化合物となり得る新しい生物活性化合物を探索することは、医薬品開発の重要課題のひとつです。当研究室では、長年にわたりアルカロイドをはじめとする天然有機化合物やペプチドホルモンをはじめとする生体関連分子など、多種多様な有機化合物を化学合成してきました。また、これらを合成するための中間体・前駆体を含めると数万検体及び化合物のストックを保有しています。こうした市販化合物にない特徴的な化学構造を有する収集化合物群を医薬品開発研究のリソースとして有効活用することを目的として、化合物ライブラリーを構築し、学内外の研究機関との共同研究によりさまざまなスクリーニングを行っています。

主要論文

- Inuki *et al.* Potent Th2 Cytokine-Bias of Natural Killer T Cell by CD1d Glycolipid Ligands Based on "Anchoring Effect" of Polar Groups in Their Lipid Component. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **57**, 9655 (2018).
- Oishi *et al.* Structure-Activity Relationship Study of Cyclic Pentapeptide Ligands for Atypical Chemokine Receptor 3 (ACKR3). *J. Med. Chem.*, **61**, 3745 (2018).
- Ohno *et al.* Total Synthesis of Dictyodendrins by the Gold-Catalyzed Cascade Cyclization of Conjugated Dienes with Pyrroles. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **56**, 7444 (2017).
- Oishi *et al.* Synthesis of Grb2 SH2 Domain Proteins for Mirror-Image Screening Systems. *Bioconjug. Chem.* **28**, 609 (2017).
- Ohno *et al.* Formal Total Synthesis of (±)-Strictamine Based on a Gold-Catalyzed Cyclization. *Org. Lett.*, **18**, 1670 (2016).