

理研ニュース

No. 183 September 1996

理化学研究所

2 ● 研究最前線

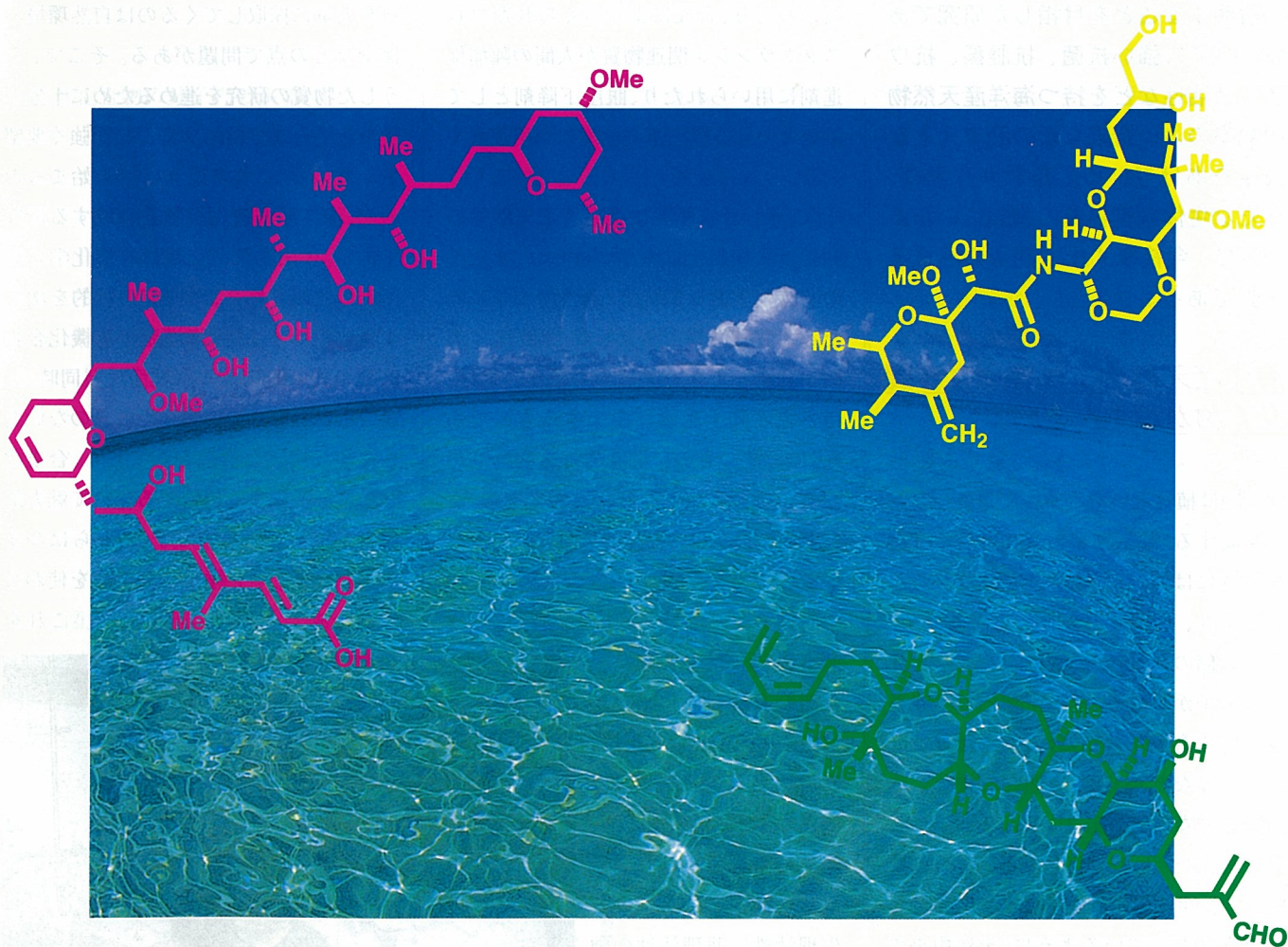
海洋産天然物の合成戦略と合成手法の開発

6 ● TOPICS

「彩エンスサマースクール'96」を開催
第5回理化学研究所里庄セミナーを開催

8 ● 原酒

知識の海



海洋生物から得られる生理活性天然有機化合物 (記事は2ページから)

海洋産天然物の合成戦略と合成手法の開発

自然界の奥は深い。我々は知らず知らずに多くの天然有機化合物の恩恵を受けてきた。さらに、将来的に有用と考えられる生理活性を持った物質が次々と発見されつつある。有機合成化学研究室では、こうした天然物やその類縁化合物を合成しようという試みを続けている。有機合成化学の発展に貢献するとともに、生体制御物質を合成し、新活性物質を創り出し、さらに活性を発現する機構を解明することを目指した研究である。すでに強い抗菌、抗腫瘍、抗ウイルス活性などを持つ海洋産天然物の効率のよい合成などの面で大きな成果をあげている。自然から学び、新たな生体制御物質の創製にいたる研究で、今後ますます期待の高まる分野である。

海洋産天然物には有用な有機化合物が埋もれている

生物は植物も昆虫もすべて有機化合物を生産する。微生物が生産している有機化合物には、「抗生物質」と呼ばれるものがあり、我々も耳にしたことがある。我々人間の体も核酸、タンパク質など生体高分子からなり、その生体内で生産されている有機化合物には、例えばコレステロールなどがある。天然に有機化合物は数限りなく存在している。

今日、アオカビが生産するペニシリンなどの抗生物質が医薬品として欠かせない存在になっているように、天然由来の有機化合物は、生活の中で幅広く利用されている。ラン科の蔓性多年草バニラが生産する芳香成分バニリンは、香料バニラエッセンスとしてアイスクリームなど

への添加物として使われる。シソ科の多年草ハッカが生産する香気成分メントールは、合成品が香料や薬用に活用されている。麻酔剤や鎮痛剤として多用されているモルヒネは、ケシの果殻に傷をつけた時に分泌するゴム様物質アヘンを原料としたものである。ゴキブリやキクイムシといった害虫の性フェロモンは、生物農薬などに利用される可能性がある。動物、人の組織で生産されるプロスタグランジンという物質は、その生理活性は多岐にわたり、合成によりつくられたプロスタグランジン関連物質が人間の陣痛促進剤に用いられ、眼圧下降剤として難病といえる緑内障の治療に利用されている。

「こうした自然界に存在する天然物の利用は人類誕生以来つづけられ、またその有機化学的な研究は、過去何十年にわたって蓄積されてきました。ただし、人間が利用してきた天然の有機化合物は、ほとんど陸上生物に由来するものであり、海洋産のものに関しては未知のものが多いのです。こうしたことから最近、世界的に海洋産の動植物に目が向くようになっていきます。」

研究テーマの一つとして、最近、海洋産有機化合物の合成に取り組む有機合成化学研究室の中田忠主任研究員は、研究の背景をこう語る。海洋産有機化合物には、陸上産のものとは異なった化学構造を持ち、より生理活性、薬理活性の強いものが多い。分離技術の向上、新規なスクリーニング法の開発、NMR(核磁気共鳴)、MS(質量

分析)などの分析機器の性能が向上し分子構造の解析手段が発達したことにより、こうした魅力あふれる物質が、非常に微量であっても次々と構造決定がなされるようになってきた。またこれら構造解析技術の発展は複雑な天然有機化合物の合成を可能にすることにも大いに貢献している。

ところが、それらの興味ある海洋産天然物は原料である海洋生物にごくわずしか含まれていないことが多く、また原料を大量に採取してくるのは自然環境の保全などの点で問題がある。そこで、こうした物質の研究を進めるために十分な量を化学合成で供給することが強く要望されている。これに応えるべく始まったのが、海洋産有機化合物を合成する研究である。中田主任研究員は有機化学の専門家の立場から、この研究の目的を次のように説明する。「海洋産の有機化合物はその強い興味ある生理活性と同時に、私たちがこれまで出会ったことのない新しくかつ複雑な構造をしており、合成化学的にも挑戦するに値する極めて魅力的構造を持っているのです。これらは今までにない新しい化学反応の手段を使わないと合成できません。そこで、これを



天然有機化合物の合成実験

ターゲットにすれば、新たな合成戦略や反応の開発また新規な知見の発見など有機化学自身の発展に非常に貢献するところが大きいわけです。もちろんここから、生体制御機能を持つ物質や新しい活性を持つ物質を創り出すことも期待できます。将来的には生体の制御作用を発現する機構の解明といったところまでいきたいと考えています。」

従来ない合成手法を開発すること自体がテーマ

有機化合物の分子内の炭素で、異なる原子また原子団（置換基）と結合しているものを「不斉炭素」と呼ぶ。この不斉炭素に置換基が上につくか下につくかにより化合物は異なりそれを「立体異性体」と呼ぶ。立体異性体は構造的に極めて似ているが、この置換基の立体配置の違いにより性質が異なった分子となる。たとえば、化学調味料のグルタミン酸ソーダは、1個の不斉炭素にアミノ基が上または下につくほんのちょっとした構造の違いで、一方はうま味を示し、他方はまったく味の無い物質になってしまう。（図1）

したがって、ある生理活性をもつ化合物を合成する場合、その立体異性体ではなくまったく同じものを選択的に合成する必要がある。ところが、生理活性化合

物には多くの不斉炭素が存在するため、このことはじつに困難をきわめる。n個の不斉炭素を持っていれば、2のn乗個の立体異性体が存在するからである。

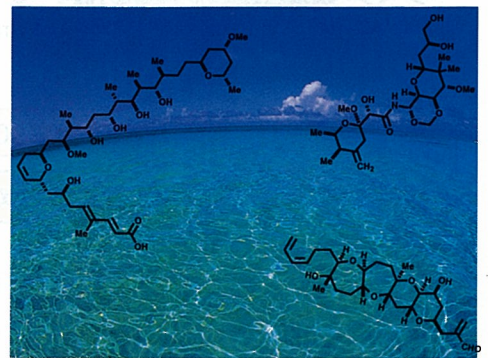
「私たちが合成の対象とした複雑な構造の海洋産天然物は、不斉炭素を10個から15個くらいもっているのです。後述するプレスウィンホライドAの場合、合成を立体選択的に出来なければ、2の15乗となり、約3万3000個もの立体異性体ができてしまうことになります。立体化学を精密に制御し、その中の1個だけをピタッと選択的に合成していかなければならないわけです。そのために化合物の特徴、合成上の問題点をよく見抜いて、いかに合成していくかという、全体を見通した優れた、斬新な合成戦略を開発し、またそれを実現させるための鍵となる重要な合成手法を開発しなければなりません。これらがいちばんのキーポイントです。」

中田主任研究員は、研究の方向性をこのように説明する。

世界中で多くの合成化学者がこれら興味ある天然物合成に挑戦しており、独自性、独創性を出していくことが重視される。そのためには最初の斬新なアイデアが最も大切になるといふ。

合成ターゲットとしている天然物は、ほとんどこれまでにない新奇な化学構造

をもつ化合物なので、これまで知られている通常の合成反応では合成が難しい。そのためのキーとなる合目的で有用な新しい反応をまず自ら開発しなければ



ならない。逆にいえば、従来の手法で合成できないような化合物だからこそ、この研究室の研究テーマとなっているわけである。

有機化学に貢献する新しい合成手法の開発

海洋産天然有機化合物の合成のために、有機合成化学研究室で最近開発また利用した新しい合成手法には、「超高压反応」「転位一環拡大反応」「エンド環化反応」「コンピュータ化学」などが上げられる。これらは有機化学の世界に広く貢献することになるだろう。

合成反応で反応が進行しない時は熱をかけたり触媒を利用するというのが普通だった。これに対して超高压反応は、1～2万気圧くらいの超高压下で合成反応を試みるものである。水圧は水深10mごとに1気圧増加することを考えれば、これは深海をはるかに超えた想像を絶するような圧力である。こうした超高压下では、常圧下では進まないような合成反応が可能になってしまう。

「超高压反応を実用的に行うためには、大量に試料を扱うことができる装置が必要ですが、市販品で良いものはありませんでした。そこで、理研には研究基盤技術部があるので、そこをお願いして装置を作ってもらったのです。有機化学に使うものでは世界最大級で最高性能のものだと思います。海洋産天然物プレスウィンホライドAの合成において、最初の鍵となるダブルニトロアルドール反応が常圧だと15%くらいしか進まなかったの



図1 立体構造と生理活性（★印は不斉炭素、一、…は紙面の上下を表わす）

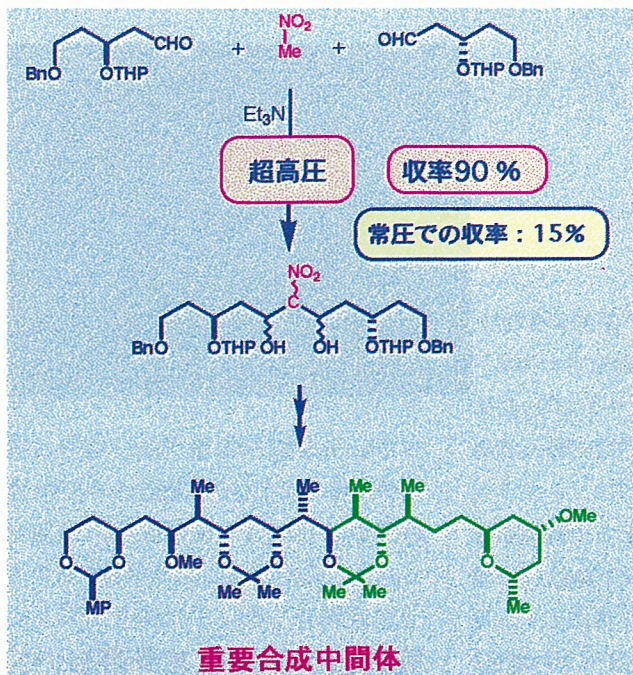


図2 超高压下におけるダブルニトロアルドール反応

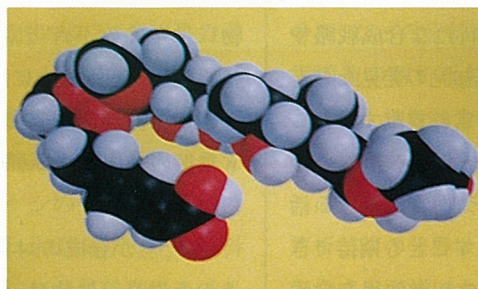
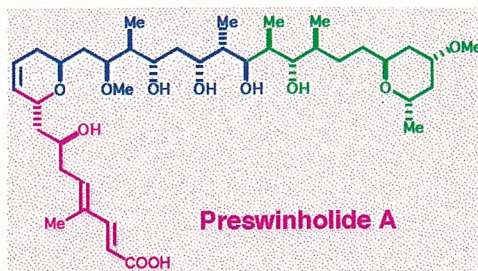


図3 プレスウィンホライドAの化学構造(上)と分子模型(下)

は有機化学者もコンピュータ理論計算を容易にできるようになりました。しかし、私達の合成している複雑な化合物の場合、まだ実際の実験結果と合わないケースが多くあるた



超高压化学反応装置

ですが、超高压下では収率90%で進みました。最大100gくらいの化合物をいっしょに合成できるので、十分実用的なものです。世界的にもこのような高性能の装置は少なく、理研内部のみならず各大学や企業の研究者がよくこれを使いに来ています。」(図2、図3)

転位一環拡大反応およびエンド環化反応は、最近注目を集めている海洋産多環状エーテル系天然物の合成を目指して開発した手法で、その重要な基本構成単位であり通常その合成が極めて困難な6員及び7員環状エーテルと呼ばれる分子を立体選択的に合成するユニークな効率的

方法である。この2つの合成手法が開発できたことにより、極めて斬新な合成戦略のもとに後述する海洋産天然物ヘミプレベトキシシンBの立体選択的全合成を達成できた。(図4)

また、コンピュータ化学の急速な発達を背景に、有機化学者のコンピュータ利用が非常に多くなってきた。例えばコンピュータを利用して、化学反応の中間体、また生成物でいちばん安定なのはどのような構造かを合成する前に計算でシミュレーションできる。これにより、反応がどんなふうに進みやすいかを予測するわけである。

「コンピュータ化学の発達で、現在で

め、その結果をコンピュータ化学にフィードバックし、合成化学者とコンピュータ化学者の連携のもとに更なるレベルアップが必要です。」

有望な3つの海洋産天然物の合成に成功

有機合成化学研究室では、顕著な生理活性を有し、複雑な化学構造を有する海洋産天然物として最近注目を集めている「マイカラミドA」「プレスウィンホライドA」「ヘミプレベトキシシンB」という3つの物質の合成にあいついで成功した。いずれも自ら開発した合成手法を

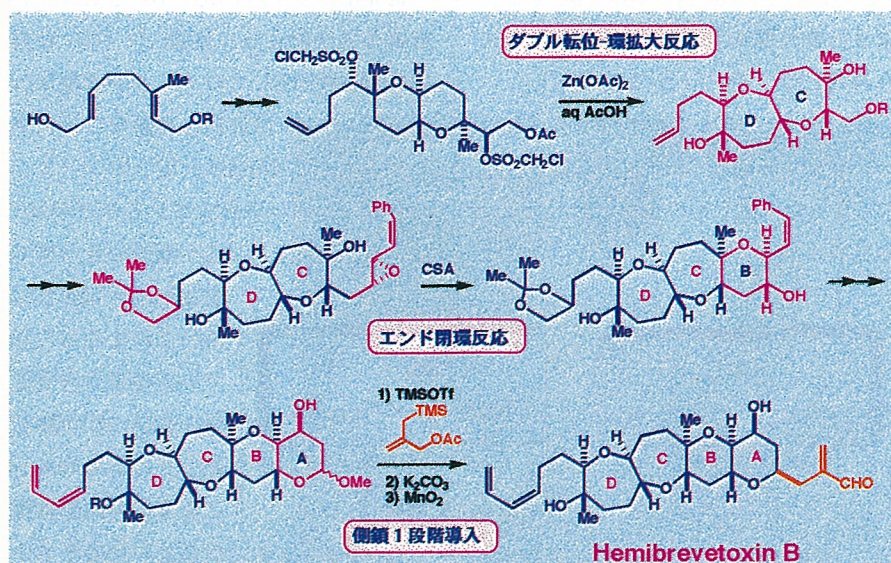
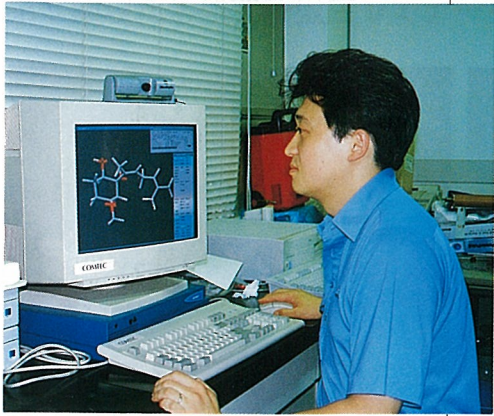


図4 ヘミプレベトキシシンBの全合成



コンピュータシミュレーション

基盤とした成果である。

マイカラミドAは、ニュージーランド産海綿から単離された物質で強い抗ウイルス活性、抗腫瘍活性を持っている。これに関連した強い生理活性を持つ物質も沖縄産また八丈島産の海綿から報告されている。(図5)

プレスウィンホライドAは、紅海産あるいは沖縄産海綿から単離された物質で、強い抗腫瘍活性を示し、44員環二量体マクロライド、スウィンホライドAの前駆体でもある。構造類似の天然物の存在も数多く知られている。

ヘミプレバトキシンBは、メキシコ湾で多発する赤潮の原因種 *Gambierdiscus breve* の毒素であるが、この種の天然物は抗腫瘍活性、強い抗真菌作用、細胞膜のイオンチャンネルに特異的に作用するなどの興味ある活性を示す。

今後はこれらの物質が、抗腫瘍や抗ウイルス活性といった生理活性を示すメカニズムの解明にまで進むと考えられる。すでにその合成手法を基盤として各種の類縁体の合成が行われており、機能

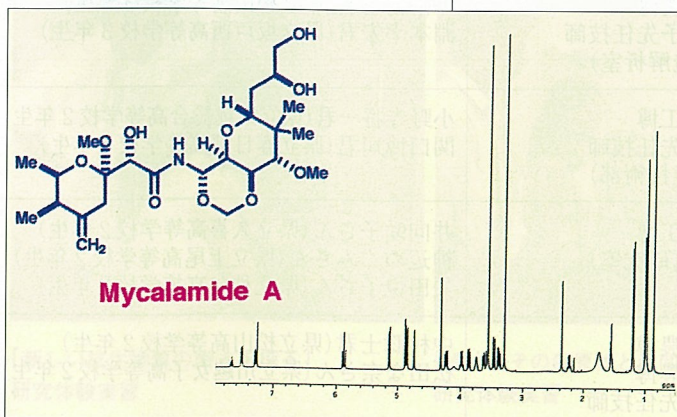


図5 マイカラミドAの化学構造と合成品の¹H-NMRスペクトル

発現機構の解明が待たれる。

地球上には、まだまだ知られざる天然有機化合物が存在する。とりわけ海に囲まれたわが国では海洋産の化合物についての研究が今後ますます熱い注目を浴びるだろう。

生体制御物質の創製と機能解明を目指して

有機合成化学研究室では、海洋産天然物をターゲットとしているのみならず、他の研究室との共同研究に合成化学の面から協力して生体機能物質の研究も進めている。動物・細胞システム研究室で見出された抗肥満活性を有するコレステロン系化合物の構造-活性相関、機能解明を目指して各種の類縁体を合成し、より活性の強い化合物の発見にいたっている。また抗生物質研究室で単離、構造決定した新しい抗腫瘍性抗生物質リペロマイシンの重要構成単位であるスピロケタル部の合成に成功し、その機能解明を目指している。

「分子構造の中で、このへんが活性が現れるのに作用しているのではないかと

思われる部分を除いたり、変換するといったことを行えば、その化合物の中で生体制御機能を示す官能基がわかり、メカニズムの解明につながります。マイカラミドAなどでは実際に官能基を変えたものをいろいろ作って、どのへんが活性が出るのに必要などころなのか



中田主任研究員

だんだんわかってきています。将来的にそういう生体機能の発現機構の解明と、新たな生体制御物質の分子設計と創製に貢献できるでしょう。」

一方、近年、遺伝子、たんぱく質など生体高分子の構造と機能解析研究が強力に進められている。これらの進展と同時に生体機能物質との相互作用の研究進展が強く期待される。

「DNAやタンパク質の構造解析研究と同時に、それらと生体機能を制御する有機化合物との相互作用の研究が発展しなければなりません。例えば有機化合物である薬が、体にどのように効いてくるというとき、それがDNAあるいはタンパク受容体のどの位置に結合し、どの官能基がどのように作用するのかを研究する必要があります。生体機能発現は全て化学反応であるから、将来、その機能発現機構は分子レベルで、化学の言葉で語られなければなりません。合成化学者は、有機化学のさらなる飛躍を目指すと同時に、自在に望みの化合物を創り出せるという有機合成化学の力を持って、これらの課題に取り組みつつあります。」

中田主任研究員はこう語った。世界の合成化学者は、自然や生命といったものを有機化学の面から追究するという研究を、さらに深めていくことになりそうである。

文責：総務部広報室

監修：有機合成化学研究室

主任研究員 中田 忠

取材・構成：林 義人

「彩エンスサマースクール '96」を開催

青少年の科学技術離れ対策催事の一環として「彩エンスサマースクール '96」(埼玉県教育委員会と共催)を7月24日より3日間の日程で行いました。

このプログラムは、埼玉県立高校生に、実際の研究現場で最先端の研究者・技術者と直接交わり、その指導の下に最新の研究装置や研究手法を使っているりと調べたり、つくったりするなどの実体験を通じて、科学技術への関心を高めてもらおうことを趣旨としています。

今回は初めて実施するもので、15名の高校生が、いろいろな研究分野別に設けた7つの体験コースごとに別れて参加し、それぞれの研究テーマに挑戦しました。最終日の研究者との懇話会では、O-157大腸菌の問題や地球消滅説の論拠など専門外の質問も出され、研究者が汗をかきつつ応答するなど、和やかな中にも活発な科学問答が展開されました。



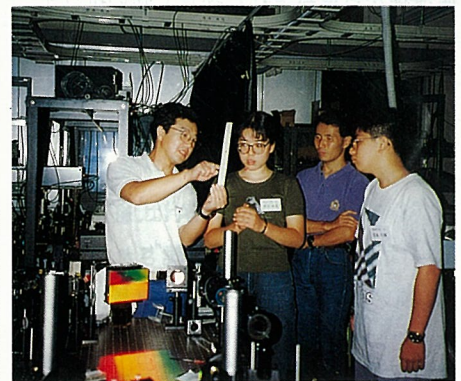
指導担当の先生方とともに…



「インターネットで宇宙物理の最前線をのぞく」研究体験実習



「人工血管を創る」研究体験実習



「レーザーのふしぎな世界を探る」研究体験実習

コース	研究体験テーマ	主な指導担当者	参加者
A	インターネットで宇宙物理の最前線をのぞく	池辺 靖理博 (宇宙放射線研究室)	大塚和則君(県立松山高等学校3年生) 塩田昌弘君(県立秩父高等学校1年生)
B	人工血管を創る	貝原 真理博 (生体高分子物理研究室)	金竹伸吾君(県立松山高等学校2年生) 小林 彩さん(県立本庄高等学校3年生)
C	レーザーのふしぎな世界を探る	緑川克美工博 大山俊之工博 熊谷 寛工博 杉岡幸次工博 永田 豊工博 (レーザー科学研究グループ)	黒沢由美さん(県立本庄高等学校3年生) 菅原大輔君(県立春日部高等学校1年生)
D	ジュースの正体の“違い”を解剖する	鶴澤 洵農博 千々松民子前任技師 (分子構造解析室)	印南岳晴君(県立松山高等学校3年生) 淵本幸宏君(県立坂戸西高等学校3年生)
E	コンピュータで“物”を創る	安斎正博工博 高橋一郎前任技師 (研究基盤技術部)	小野寺将一君(県立川越総合高等学校2年生) 関口博司君(県立春日部高等学校1年生)
F	新しい抗生物質の働きを探る	掛谷秀昭工博 (抗生物質研究室)	井向愛子さん(県立久喜高等学校2年生) 神辺めぐみさん(県立上尾高等学校2年生) 矢田悦子さん(県立秩父高等学校2年生)
G	植物とその病原体との関係を探る	有本 裕農博 鎌倉高志農博 関戸茂子前任技師 (微生物制御研究室)	中村聡士君(県立松山高等学校2年生) 松田な奈さん(県立川越女子高等学校2年生)

第5回理化学研究所里庄セミナーを開催

8月3日(土)、岡山県里庄町にある仁科会館において第5回理化学研究所里庄セミナーが開催されました。このセミナーは、仁科芳雄博士の生誕の地である岡山県里庄町において、理研セミナーを開催することによって、当該地域の科学技術の振興に寄与するとともに、岡山県内の企業等との交流の推進を図ることを目的として平成4年から毎年開催されています。今回は、長田裕之抗生物質研究室主任研究員が「抗生物質研究にかける夢」、豊田浩一レーザー科学研究グループ主任研究員が「エレクトロニクス時代のレーザーの役割」というテーマで講演を行いました。セミナーでは、大学進学の参考にしたという岡山県内の高校生、理科教育の指針の一つにしたいという高校の教師、地域産業の活性化に活かしたいと



上坪理事の挨拶



長田主任研究員



豊田主任研究員

岡山県内の企業経営者が、熱心に聴講し、活発な質疑応答が行われました。



「ジュースの正体の“違い”を解剖する」
研究体験実習



「コンピュータで“物”を創る」研究体験実習



全員そろってリングサイクロトロンを見学



「新しい抗生物質の働きを探る」
研究体験実習



「植物とその病原体との関係を探る」
研究体験実習



全課程を無事終えて…



知識の海

「ご職業は？」と聞かれてはたと考えたのち、「科学研究業です。」と答えてしまってから後悔することがよくある。「ほう、どのようなことを研究されているのですか？」ここからが長くなる。「細胞の分化における遺伝子発現の制御機構について調べるために、眼のレンズだけで働いている遺伝子を使って転写制御機構の研究をしています。」「なんだかよくわかりませんが、難しそうな研究ですね。それはずっと続けていかれると一体どんなことに役立つのですか？」ここまでくるとまたかという感じで、うんうんうなりながら何とか答えるのだが、世間話としてはエネルギーのいる会話である。たわいのない世間話の席では会社員ですと答える方がどんなに楽しかったかを思い知らされる場面に何回も出くわしてきた。

私は小さい頃から動物が好きだった。池のミズスマシやゲンゴロウ、庭のアリやトカゲなど全てが不思議の対象だった。なかでも教室で飼っていたオタマジャクシから手足が生えてカエルになっていく様子を初めて見たときの驚きは今でも覚えている。やがて高校の生物で遺伝子 DNA の存在を学んだ。あらゆる生物の形を決めているのも、全てこの遺伝子に刻みこまれた情報によることを知ったとき、分子生物学に魅了され、大学で生物学を専攻することに決めた。結局大学院まで進学し、研究者になったわけで、初志貫徹といったところか…。つまり、面白いから研究しているのであり、幼いころのなぜ？に答える事で生命現象の不思議を少しずつでも理解していきたいのである。

実は一時期このことに疑問を抱いたこともあった。大学院修士を終わる頃だったか、研究を職業とするのか否かと人生の道を選択するときのことである。いったい基礎研究をやって世の中のために何の役に立つのか？病気の治療に役立つならまだしも、発生のメカニズムの解析などをやって、自己満足以外にどんな価値があるのか、と。それならば宇宙の果てを追い求める天文学者も同じことだ。そんな時に読んだ科学哲学の本に、「知識は全人類共通の財産である。基礎研究を行うものはその拡大し続ける知識の海の端にいて、少しずつ海の境界線を広げる事で、人類の財産を増やすのに貢献している。」とあった。やっと答えが見



「NEIの分子発生学研究室の女性科学者たち」
(左:筆者、右から2人目:Ana Chepelinsky 博士)



筆者近影

会社員と答えるに限るのである。

さて、理想をもって大学院は出たものの、現実の女性研究者の道は厳しかった。学位を取っても、いざ就職の段になると男性有利の法則は不変である。将来に不安を感じ始めていたとき、国際学会に参加した。そこで多くの女性研究者がいきいきとしている姿に刺激を受けた私は、ポスター会場でポスドクにきてみないかと誘われた NIH(米国立衛生研究所)の Ana Chepelinsky 博士(彼女も女性の室長)の研究室へ留学する決心をした。なだめすかしてなんとか夫の理解を得、結婚4カ月後に私は一人でアメリカに渡った。緑豊かなワシントン D.C. の郊外、ベセスダにある NIH、この中の National Eye Institute の分子発生学研究室に Ana のセクションがあった。研究室には様々な国(イギリス、ロシア、インド、中国、チェコ、イスラエル、そしてアメリカ)から研究者が集まっていたが、多くの女性研究者が家庭と両立しながらいきいきと研究をしていた。ここで私は現在も続けている、レンズ繊維細胞特異的な、膜タンパク質をコードする MIP 遺伝子の発現制御機構の研究を始めたのだが、Ana はなによりも科学を楽しむことを改めて実感させてくれた。研究以外でも、英語ができないから、とか、女性だからとか、日本では考えがちな枠をとりはらい、何にでも積極的にチャレンジすることの重要さに気付かせてくれた。ポスドク仲間とは、合宿生活のように夕食を一緒に作って食べたり、happy hour といって毎週金曜日にはビールを飲みに行ったりしていろいろなことについて話し、下手な英語で愚痴もこぼせるようになった。また、日本との文化や習慣の違いなど色々なことを肌で感じる事ができ、人生において貴重な経験であった。夫とは頻りに連絡をとり、休みを利用して何回も行き来し、無事2年7カ月の逆単身赴任生活は終わった。

昨年の3月に帰国し、理化学研究所の基礎科学特別研究員として細胞生理学研究室に入って約一年半、去年は私自身のなかで一連の発生現象も体験した。そのときに embryo (胚)だった長女も8カ月。この子が大きくなったら、「お母さんはね、海をもっともっと大きくするお仕事なの。」と教えてあげようと今から楽しみにしている。

子育てと研究の両立は時間的に困難なことが多いなか、花岡主任研究員はじめ研究室の皆様の暖かい励ましの言葉を受けながら、これからも頑張っていこうと思っている。

細胞生理学研究室 基礎科学特別研究員 丸山千秋

理研ニュース No.183 September 1996

発行日:平成8年9月15日

編集発行:理化学研究所総務部広報室

〒351-01 埼玉県和光市広沢2番1号

電話 (048) 467-9272 (ダイヤルイン)

制作協力:株式会社 スリーアイ パブリケーション