

## 天然物合成化学から生物有機化学の40年間



随 筆

今 西 武\*

Forty Years toward Natural Product Synthesis and  
Bioorganic Chemistry

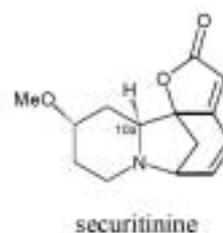
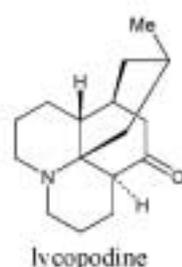
Key Words : chemically modified nucleic acid; biotechnology; antisense;

はじめに

大阪大学薬学部を1967(昭和42)年に卒業して41年、大学院を修了後に大阪大学に奉職して早や35年が経ち、今年3月にはどうかこうにか「定年」のゴールに無事辿り着くことができた。

高校時代に化学が得意科目であったことや「進路指導」の先生(阪大卒業生)から勧められたこともあって、大阪大学薬学部に入学することになったが、正直言って、大学の1年-3年次の間は「落第しない」程度の勉強で、当時の思い出の多くは授業の合間に友と気楽な生活に明け暮れていたことである。

4年次からは有機合成化学の実験研究が生活の中心となり、それまで勉強に熱が入っていなかった私が、徐々に有機化学をよく勉強するようになり、合成実験が大変楽しくなったものである。最初の研究テーマは、「ヒガンバナアルカロイドの一種である lycopodine の合成研究」を分担する内容であった。修士2年次の途中からは securitinine の合成研究に携わった(Securitinine は、小児麻痺に治療効果があるとして注目を集めていたセクリネガアルカロイドの主成分 securinine のピペリジン環部分にメトキシ基が付いた構造を有しているマイナー成分)。どちらの標的天然物も全合成することはできず苦い経験となったが、悪戦苦闘した日々が今では大変懐かしい。

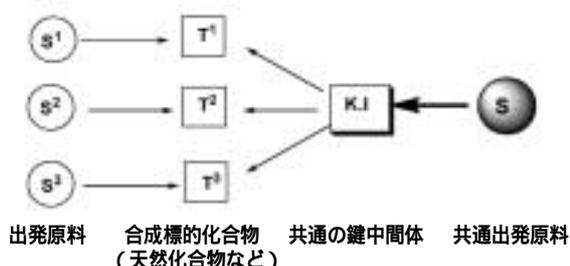


大学院を修了して半年後の昭和47年10月、薬品製造学講座の教務職員のポジションに就き、その一年半後には助手、昭和53年1月には金沢大学に助教授として赴任、57年10月には大阪大学の古巣研究室に戻った。平成2年1月に教授になるまでのこの間、新しい研究手法による様々な天然化合物の合成研究に従事した。それまでの(苦い)経験から、標的とする天然化合物などの複雑な構造化合物を個々の原料から「別々のルート」で合成する手法は大変手間と労力を必要とし非効率であるとの思いが強かった。そこで、構造を異にする複数の標的天然化合物の合成を、それらの天然化合物構造中の共通する部分構造に着目することで、それらの合成に共用できる「共通合成中間体(シントン)」をデザイン合成し、そこから様々な天然物を効率よく(「省エネ」)合成することとした。この考えは、今開発中の「宇宙ステーション」の構想に通じていて、決してユニークな発想ではないが、重要なポイントはそのシントンの分子設計である。この分子設計を間違えれば、「共通」どころではなく、もともともなくなる。



\*Takeshi IMANISHI

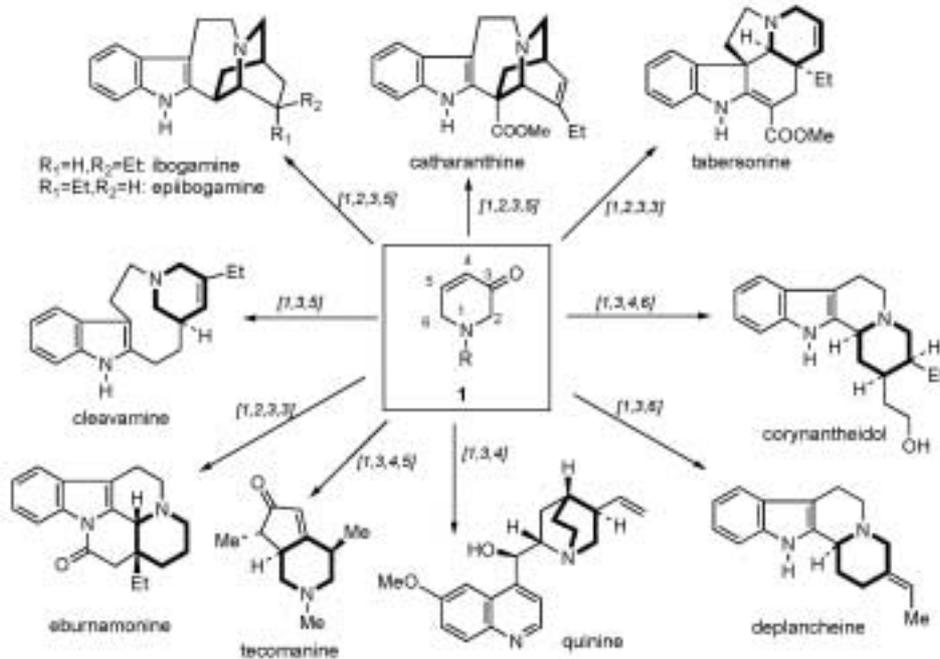
1944年11月生  
大阪大学大学院薬学研究科(1972年)  
現在、大阪大学先端科学イノベーション  
センター 客員教授 大阪大学名誉教授  
薬学博士 有機合成化学・生物有機化学  
TEL : 070-5437-0691  
FAX : 072-601-0108  
E-mail : imanishi@phs.osaka-u.ac.jp



この基本的な考えを基にした主な研究は以下の通りである。

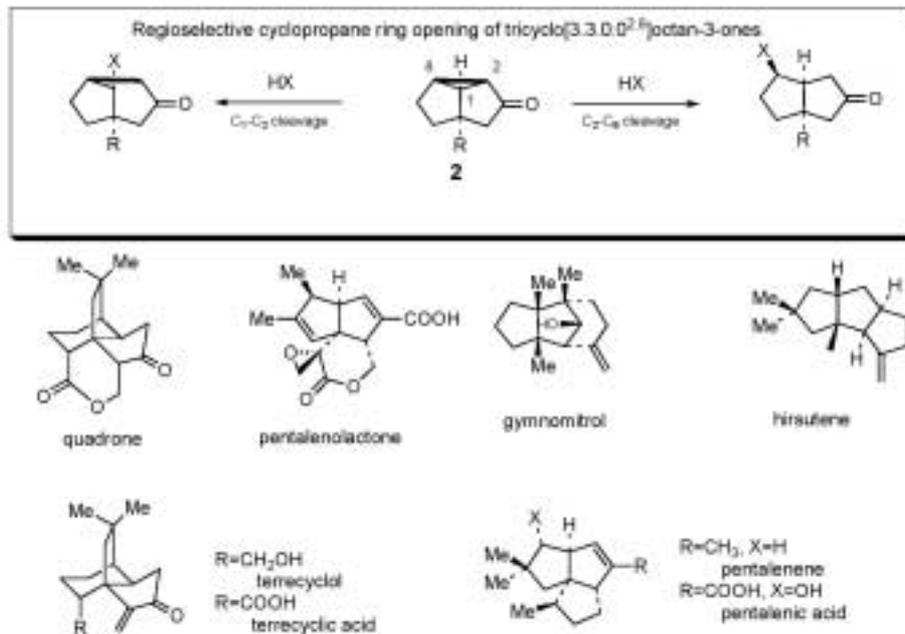
1) 1,6-Dihydro-3(2*H*)-pyridinone (1) を共通中間

体(シントン)として、ピリジン環上の1~6位に炭素官能基を導入しながら、いろんなアルカロイドを効率良く合成する研究。



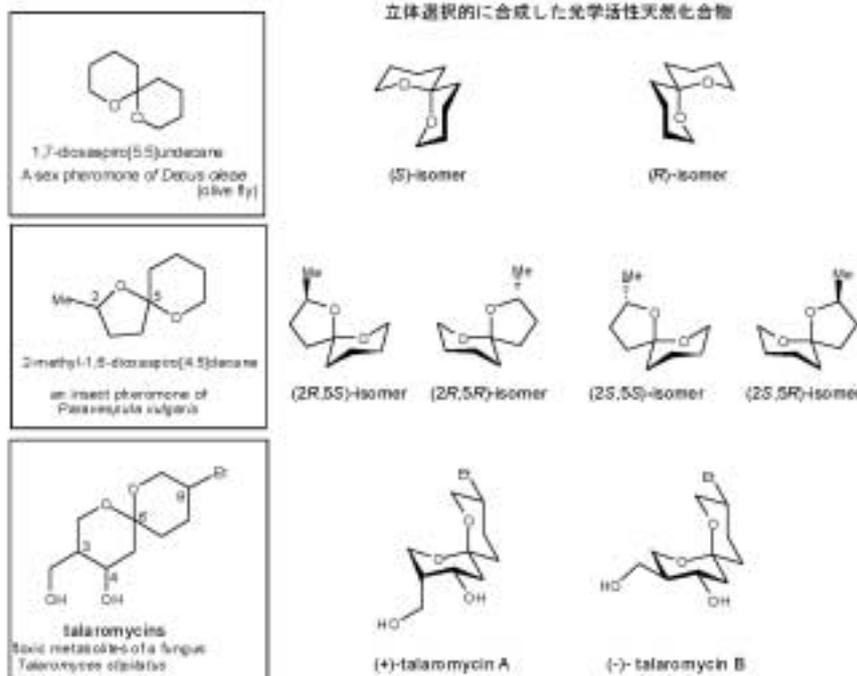
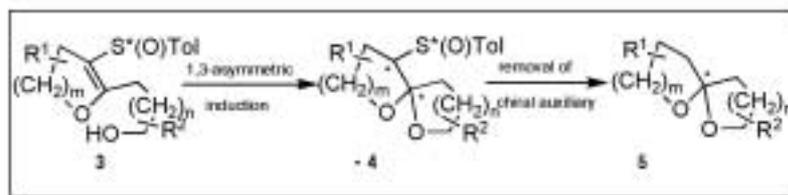
2) Tricyclo[3.3.0.0<sup>2,8</sup>]octanone 化合物(2)を共通中間体として、シクロプロパン環のC(1)-C(2)間あるいはC(2)-C(8)間でそれぞれ高選択的に切断する

方法を開拓し、異なる骨格のさまざまなセスキテルペン類を全合成または基本骨格を合成する研究。



3) 光学活性スルフィニル基を活用して、スピロ環形成前駆体3からスピロ化合物4へと、高度立体

選択的に導き、様々なスピロ天然化合物5を不斉合成する研究。



生命現象の分子メカニズムに習う有機化学を目指して

40年の研究活動の前半は、以上述べてきたように、主に天然化合物の全合成研究に従事してきたが、いつの日か有機合成化学の知識や技術を天然物合成化学以外の領域に応用展開したいと考えていた。そんなおりに出会った田伏岩夫著「化学で生命を創る」(共立出版、1986)は、創造性豊かな「化学」という道具を異分野(特に生命科学)に活用する重要性を説いたもので、大変感銘を受けた。

1990(平成2)年に薬学部「薬化学講座」(現「生物有機化学分野」)を主宰することになったのを契機に、生命科学の分子メカニズムに基づく化学を中心とした研究活動を行ってきた。

その結果、これまでに

- 1) 酸化還元とアミノ酸合成・代謝反応に関与するニコチンアミド系補酵素  $\text{NAD(P)}^+ - \text{NAD(P)H}$  とビタミン  $\text{B}_6$  系補酵素  $\text{PLP} - \text{PMP}$  を対象とした補酵素モデル化合物の開発と応用に関する研

究。

- 2) ホタルの生物発光メカニズムに基づく新規化学発光および蛍光物質の開発研究。
- 3) 新しいカチオニックリポソームの創製とDDS機能に関する研究。
- 4) 架橋構造型人工核酸BNA類の開発と応用に関する研究。
- 5) 抗腫瘍活性(特にDNAとの相互作用に基づく)天然化合物および類縁体の合成研究。

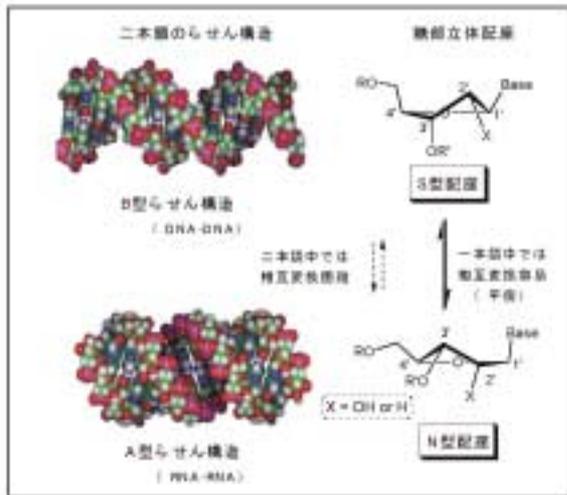
などを行ってきたが、この稿では紙面の都合上、項目4)の内容に限定してその経緯などについて以下記述する。

1990年のChemical Reviewsに掲載されたUhlmannとPeymanの総説“Antisense Oligonucleotides: A New Therapeutic Principles”の出会いが、これまでの有機合成化学の知識や技術を核酸化学の分野に応用する研究を始めるキッカケであった。

アンチセンスオリゴヌクレオチドは対象タンパク質をコードしているメッセンジャーRNAの部分配

列領域と相補構造をもつ 15-20mer のオリゴヌクレオチドで、そのメッセンジャー RNA と結合(ハイブリダイズ)することでタンパク質への翻訳を阻害することができ、そのタンパク質が病原となっている病気の治療が可能となる。

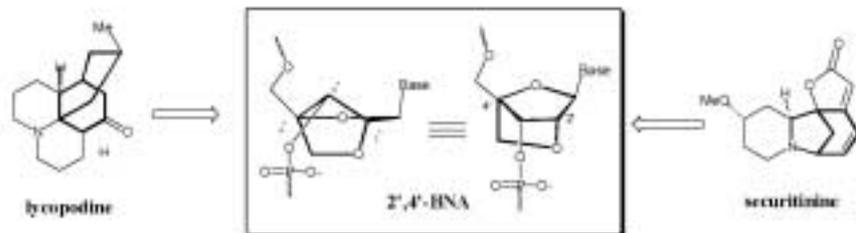
この論理的で画期的な治療手法には、越えなければならない幾つものハードルがあるが、最も重要なポイントは材料としての“オリゴヌクレオチド”の材質である。天然のオリゴヌクレオチド(核酸)は生体内で速やかに分解するため用を足さない。従って、人工核酸の開発がこの手法の実用化に欠かせないので、世界中で実用的な人工核酸の開発に向けた熾烈な競争が繰り広げられ、これまでに膨大な数の人工核酸が合成され、今なおその競争は続けられている。



天然の核酸分子が相補鎖同士で二重らせんを形成すると、一本鎖での自由なコンホメーションの揺らぎが極端に制約されて「ある形」に強く束縛される。DNA-DNA 二重鎖では B 型の、RNA-RNA では A 型のらせん構造となり、その時のリボース環のコンホメーションはそれぞれ S 型(2'-endo)、N 型(3'-endo)に固定されている。このことは、RNA との結合には N 型の核酸素材が有利に働き、DNA との結合には S 型の素材が効果的であることを示唆している。

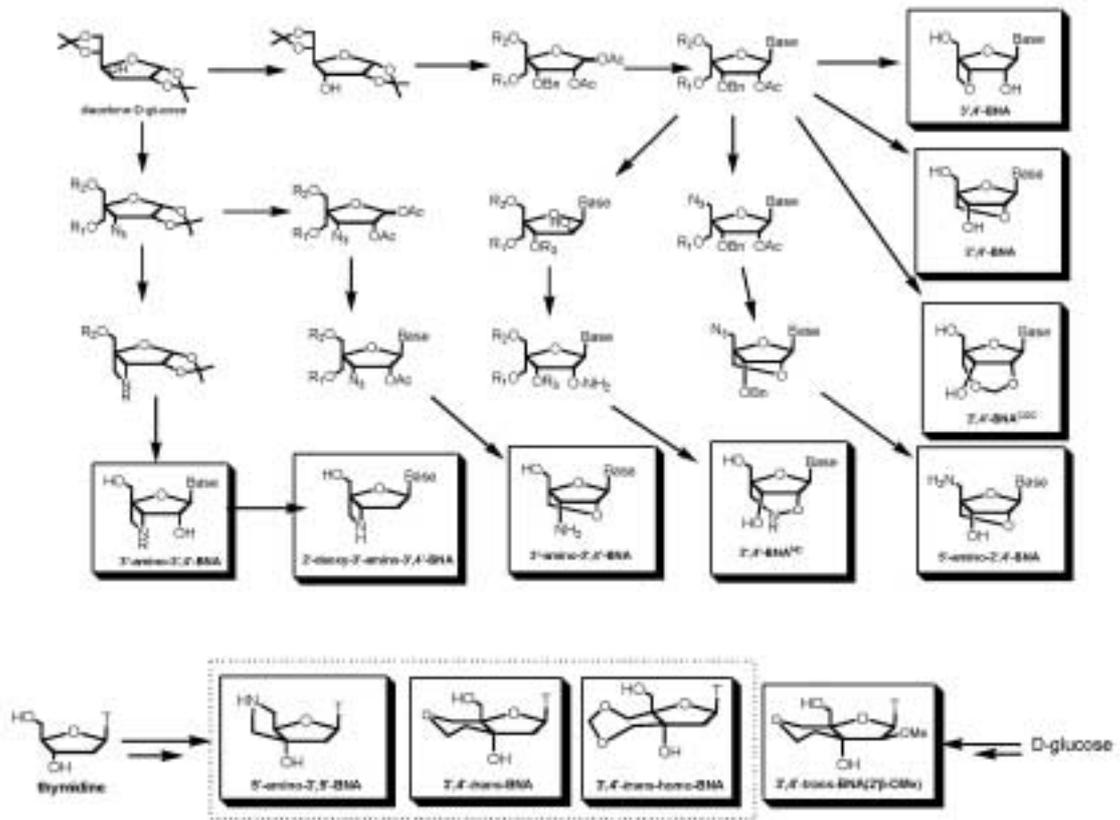
しかし、不思議なことにそれを的確に実証した研究はなかった。核酸の糖部のコンホメーションを厳密に N 型や S 型に固定化した人工核酸は未だ開発されていなかったのである。

そこで、糖部コンホメーションを N 型や S 型に固定化した新しい人工核酸の開発を試みることにした。特に N 型に強いこだわりを抱いた。それは、一本鎖 RNA(メッセンジャー RNA など)の方が分子標的として一本鎖 DNA よりも重要であるし、N 型核酸は一本鎖 RNA のみならず二重鎖 DNA(遺伝子 DNA など)とも強く結合することが期待できたからである。核酸糖部を N 型に固定化した新しい人工核酸としてピシクロ環構造体 22 を分子設計したが、学生時代の合成対象であった lycopodine や securitinine がともにピシクロ環状構造であったことが幸いしているようである。



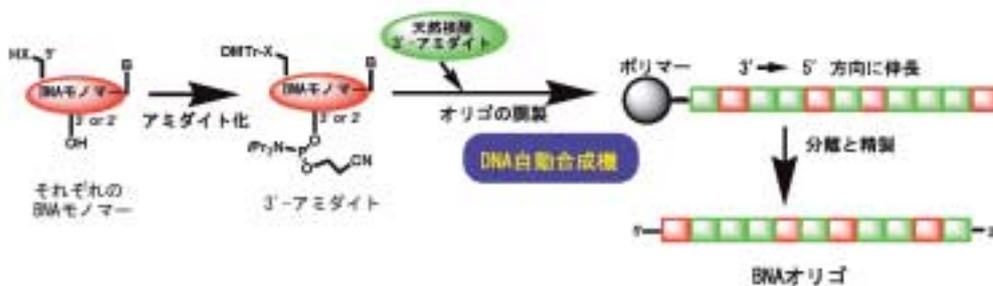
この新しい人工核酸 2',4'-BNA モノマーは、糖部分がピシクロ [2.2.1] ヘプタン骨格で環の歪みがあって安定に合成できるのか疑問視もあったが、幸いにも複数ルートで効率良く合成することができた。このようにして開発した最初の N 型人工核酸は、後日、その架橋構造的な特徴から 2',4'-bridged nucle

ic acid (2',4'-BNA) と命名した。その後、幾種類もの BNA を開発することができた。D-グルコースから合成した代表的な BNA の構造を合成ルートの概要とともに次図に示した。また、チミジンなどの天然ヌクレオチドからも別構造の BNA の合成も行っている。



これら各種BNAモノマーは、それぞれアミダイト体に誘導後に、天然ヌクレオシドのアミダイトとの組み合わせによりDNA自動合成機上でBNA修飾型オリゴヌクレオチドを合成する。一部の例外を

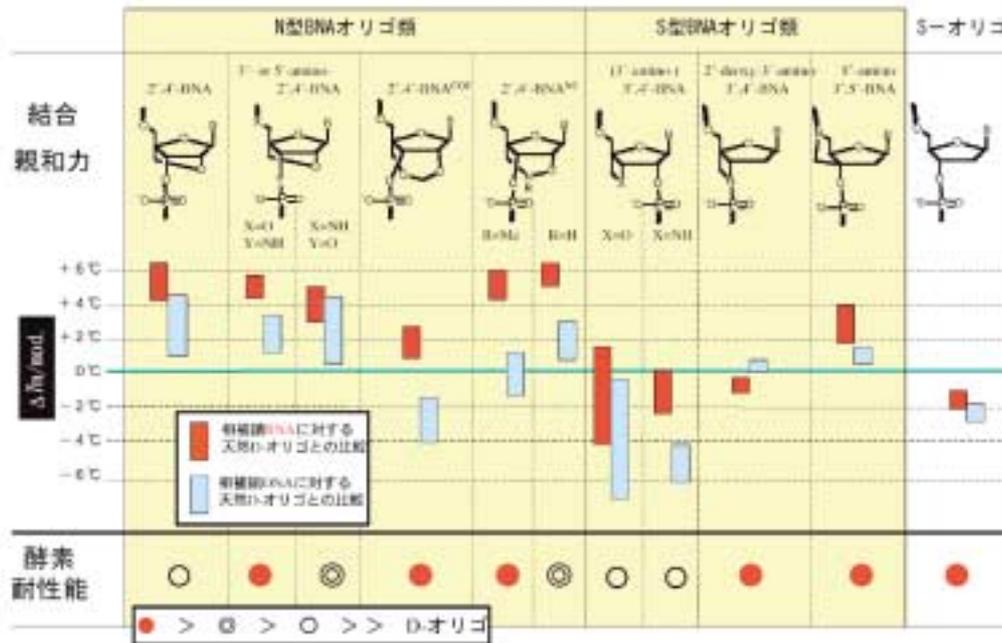
除き、天然DNA(RNA)オリゴヌクレオチド中の任意の位置に任意の数だけBNAユニットを容易に導入できた。使用目的などに合わせて、BNAの種類、修飾の数や位置を選ぶことが可能である。



BNA 修飾オリゴヌクレオチド(以下、「BNA オリゴ」)の物性の概要は、下表に示した通り、これまでの人工核酸と比べて非常に優れた特性を持っていることが判明した。特に、N型BNAは、一本鎖

RNA に対して、その塩基配列を十分に識別しながら強固に結合(ハイブリダイズ)する能力を有しており、核酸分解酵素への抵抗力にも秀でていることが分かった。

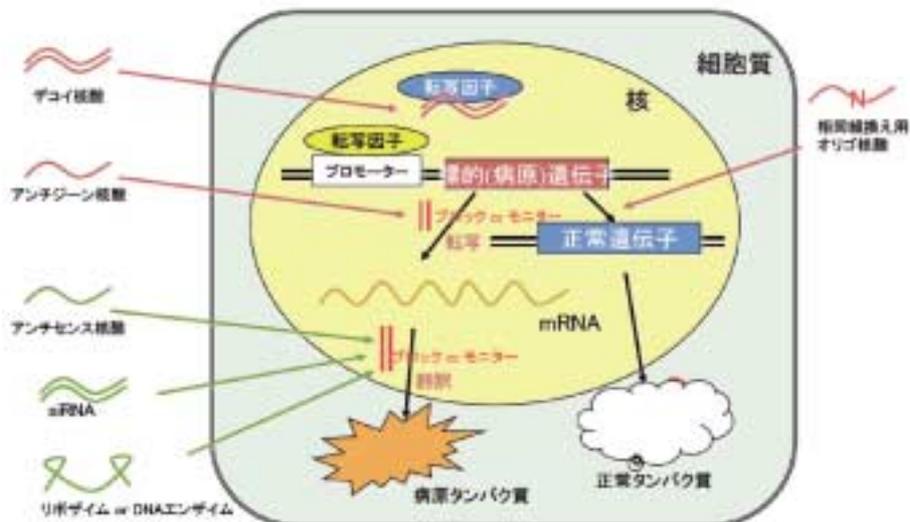
各種 BNA オリゴの特性



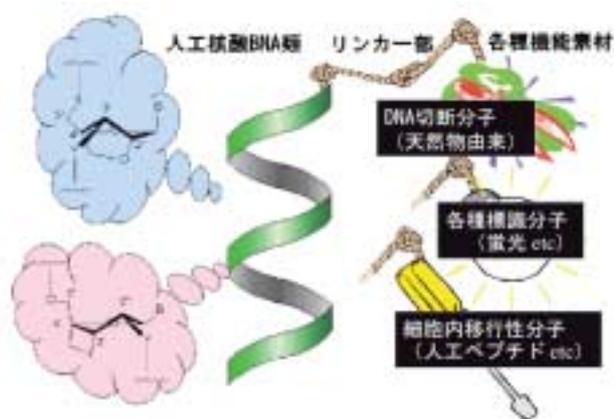
上記一覧表より、唯一アンチセンス医薬品として使用されている S-オリゴと比べ、N 型 BNA オリゴが如何に強く RNA と結合する能力に優れているかが分かる。これら N 型 BNA オリゴのアンチセンス医薬品としての有用性評価について、我々は HCV ウイルス遺伝子やアポトーシス阻害因子の遺伝子である *bcl-xL* mRNA を標的として培養細胞系で検討している。その結果、いずれの BNA アンチセンスオリゴも優れたアンチセンス効果を示した。2',4'-BNA<sup>NC</sup> はその効果が特に顕著であり、さまざまな遺伝子を標的としたアンチセンス医薬品の基盤材料として高い有用性を示唆する結果となった。今では、

第一世代 BNA である 2',4'-BNA は、商品名「LNA」として世界中で流通し、また、外国企業で *bcl-2* 遺伝子を標的とした慢性骨髄性白血病のアンチセンス医薬品として実用化に向けた臨床試験中 (phase 2) となっている。

このように、一連の N 型 BNA オリゴはアンチセンスオリゴヌクレオチドとしてとても有効であると考えられているが、遺伝子を対象とした他のさまざまなゲノムテクノロジーにも BNA の有用性が期待でき、実際、アンチジーン法、RNA 干渉法、デコイ法や遺伝子相同組換え法などにも有用性が高いことを確かめている。



人工核酸を用いるゲノムテクノロジーでは、医薬品の創製が唯一の目的ではなく、遺伝子の発現状況や配列情報をモニターすることで病気の診断や予防にも資することができるし、遺伝子の機能解析の道具としての活用も望める。実際、2',4'-BNA(LNA)は遺伝子増幅技術PCRのプライマーとして威力を発揮し、ある診断薬メーカーで遺伝子診断キットに活用されている。しかし、人工核酸BNAの特性を十分に引き出して多様な応用に資するには、人工核酸単独では十分に機能を発揮することができない場合が多々ある。それゆえ、別機能を持つ化合物との協調効果が求められる。例えば、如何にBNAが優れた生体機能特性をもっているとしても細胞内や核内に到達しなければ役に立たないし、生体内動態を調べるためには「標識化」が必要となる。そのため、最終的には人工核酸BNAと別機能性化合物とのコンジュゲート(複合体)を作成し、BNAの特性を高め、汎用性を広げるための基礎的研究も同時に進めている。



代わりに

これまで長きに亘る大学での研究活動の前半は、登山家が「登山ルートや手法」に拘るように、「合成ルートや合成手法」に拘りながら天然物合成を志向した有機合成化学が中心であった。複雑な天然化合物の合成を達成することは学術的に大変意味深いことであり、付加的効果も大であるが、「ただ創るだけ」に物足りない気持ちを抱き続けていた。生命現象の分子メカニズムを参考に、「人工の優れた分子」をデザイン・合成して付加価値の高い分子を創製したいとの思いで始めた後半の「生物有機化学」の研究では、人工核酸の開発研究で一定の成果と結果を残すことができた。ポストゲノムシーケンス時代の到来という時代背景の後押しも大いに幸いした。1996 - 7年、最初に開発した架橋構造型人工核酸 2',4'-BNAは、そのバイオテクノロジー基盤材料としての高機能性が海外で注目され、結局は海外ベンチャー企業への技術移転に結びつき、「LNA」という商品名で、核酸医薬品や遺伝子診断の基盤素材として利用されてきている。当初、国内での実用化への取り組みを強く期待・希望していたのだが、残念ながらそのチャンスに全く恵まれず、とても残念な思いをしたものである。それから10年が経ち、日本国内でも漸く「核酸医薬」開発の気運が高まりつつある。少し「遅い」と感じるが、大変喜ばしい状況であり、今後の動向が楽しみである。