

# 【新学術領域研究（研究領域提案型）】 理工系



## 研究領域名 反応集積化が導く中分子戦略：高次生物機能分子の創製

大阪大学・大学院理学研究科・教授 ふかせ こういち  
深瀬 浩一

研究課題番号：15H05835 研究者番号：80192722

### 【本領域の目的】

医薬品などの生物機能分子として、低分子と高分子の中間サイズである中分子領域の化合物（分子量 400-4000 程度）が注目されている。この領域の分子は、天然物、糖鎖、ペプチド、核酸医薬など様々な化合物を含んでおり、化学多様性に富んでいる。また中分子は、多点間相互作用に基づいた厳密で多様性のある分子認識が可能であることが大きな特徴である。中分子には、種々の標的タンパク質に対して、「鍵と鍵穴」の認識、タンパク質表面の認識、あるいはその両方を利用した認識など、様々な認識モードが存在しており、複数の標的に同時に作用することで、ダイナミックな生物機能の制御が可能である。この他にも、中分子は、経口投与、細胞膜、血液脳関門透過性を持たせることが可能であるなどの特徴から、中分子は高次生物機能分子として大きな可能性を有している。

一方、構造の複雑さから、中分子の合成はしばしば困難であり、さらに多段階を要することが中分子の利用の障害になっている。そこで本領域では反応集積化の高次化と革新的合成戦略により生物機能中分子の高効率合成を達成し、さらには高次機能中分子を創製することにより、生物機能分子開発の新たな分野を開くことを目的とする。

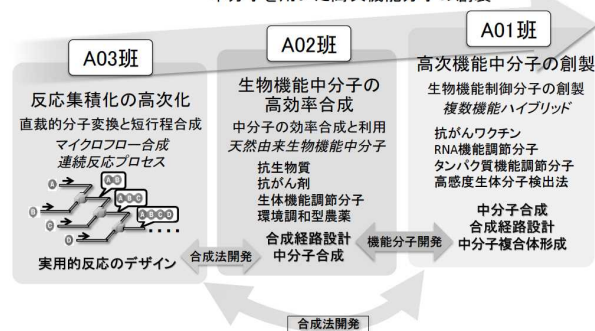
### 【本領域の内容】

本領域では、i)天然由来生物機能中分子の合成、ii)複数分子の複合化による機能集積ハイブリッド中分子の合成、という二つの戦略に基づいて、高次生物機能中分子を創製する。また中分子の効率合成のために、反応集積化による合成の効率化に取り組む。

そのために、A01 班では、糖鎖、核酸、ペプチド、脂質等の生物機能中分子の合成と、複合化による機能集積中分子創製、 $\pi$ 電子系化合物を利用した新規生物機能分子創製など、高次機能中分子の創製に取り組む。A02 班では、天然物等の生物機能中分子の高効率合成に取り組む。生細胞内合成、酵素合成との反応集積化など、新規な概念や手法に基づく高効率合成も対象とする。A03 班では、マイクロフロー合成を利用した連続反応プロセスの開発と多段階合成を指向した実用的な反応開発を行う。反応連結に伴う諸問題の解決を目指し、様々な反応剤、触媒、および活性種を用いる

フロー反応開発、触媒の固定化、官能基や位置選択的な合成反応開発、フロー反応装置開発について研究する。

中分子戦略：複数反応の連結による合成の効率化  
中分子を用いた高次機能分子の創製



### 【期待される成果と意義】

本領域は、反応集積化による高効率プロセスを実現して、複雑構造の中分子の高効率合成を達成することを第一の目標にしている。中分子を実用的に合成可能な範疇とすることで、生物機能分子研究を飛躍的に進展させることができる。

さらには、世界を脅威にさらす感染症や重篤な疾患、あるいは農業生産を危機に陥れる病害虫害などの深刻な社会問題を解決するために、革新的な医薬や診断分子、農薬として、高次生物機能中分子が開発されるものと期待される。例えば、高機能免疫アジュバント、合成ワクチン、細胞選択的抗がん剤、病害虫特異的農薬、成長因子様中分子、分化誘導制御化合物、遺伝子制御中分子、細胞機能制御分子、生体分子高感度検出などであり、将来的には生体情報を検知して生物作用を示すような、インテリジェント生体制御分子の創製が期待される。

### 【キーワード】

中分子、天然物、糖鎖、ペプチド、 $\pi$ 電子系化合物、高次生物機能分子、反応集積化、マイクロフロー合成、連続反応プロセス、多段階合成、反応開発、触媒、機能集積化

### 【研究期間と研究経費】

平成 27 年度～31 年度  
1,108,100 千円



**Title of Project : Middle Molecular Strategy: Creation of Higher Bio-functional Molecules by Integrated Synthesis.**

Koichi Fukase  
(Osaka University, Graduate School of Science, Professor)

Research Project Number : 15H05835 Researcher Number : 80192722

**【Purpose of the Research Project】**

Middle-size biomolecules (MW ca. 400-4000) such as natural products, glycans, peptides, nucleic acid drug, and etc have high chemical diversity and various biological activities. They are also termed as middle molecules, mid-size molecules, medium size molecules, and so on. Middle molecules have great potential as higher bio-functional molecules because of the following characteristics. Since middle molecules have relatively large surface area in comparison to small molecules, the strict and diverse molecular recognition is possible based on the multipoint interaction between middle molecules and target proteins, enabling both "lock and key" recognition in the binding pocket and the protein surface recognition. Some of middle molecules interact with several proteins simultaneously to dynamically control the signaling. In addition, some of middle molecules are membrane permeable and orally active.

However, the inherent structural complexity of middle molecules was an obstacle for the practical use of middle molecules, since the synthesis of them is often difficult and generally requires many reaction steps. Therefore, the present research project will achieve a highly efficient synthesis of bioactive middle molecules by an innovative synthetic strategy based on reaction integration. Further, novel bio-functional middle molecules will be developed by new strategies such as function integration.

**【Content of the Research Project】**

In this research project, bio-functional middle molecules will be developed based on the two strategies, i) efficient synthesis of bioactive natural products, ii) synthesis of hybrid middle molecules by function integration. The efficient synthesis of middle molecules by reaction integration will be also investigated.

In A01, efficient synthesis of bio-functional middle molecules such as glycans, nucleic acids, peptides, and lipids will be studied. Development of novel bio-functional middle molecules will be also investigated by function integration, i.e., conjugation of bioactive

compounds, creation of novel bio-functional molecules possessing the  $\pi$  electron system compounds.

A02 aims the highly efficient synthesis of bioactive middle molecules such as complex natural products. A02 will also study the reaction integration based on novel concepts and techniques such as synthesis using living cells and chemo-enzymatic synthesis.

A03 will develop continuous reaction processes using micro-flow and one-pot syntheses as well as practical reactions for multi-step synthesis. Synthetic transformations allowed by micro-flow methods, such as very fast reactions using unstable reactive species, will be also investigated.

**【Expected Research Achievements and Scientific Significance】**

This research project will realize highly efficient processes by reaction integration to achieve the efficient synthesis of complex middle molecules. Since middle molecules have high potential as bio-functional molecules such as pharmaceutical agents and agrochemicals, this research project will lead innovative pharmaceutical drugs, diagnostic agents, and pesticides, e.g., effective immunoadjuvants, synthetic vaccines, selective anti-cancer agents, environment-friendly pesticides, and etc.

**【Key Words】**

Middle molecule, natural product, glycan, peptide,  $\pi$  electron system compound, higher bio-functional molecule, reaction integration, micro-flow synthesis, continuous reaction process, multistep synthesis, catalyst, function integration

**【Term of Project】** FY2015-2019

**【Budget Allocation】** 1,108,100 Thousand Yen