

1. 研究領域名：生体機能分子の創製
2. 研究期間：平成16年度～平成19年度
3. 領域代表者：福山 透（東京大学・大学院薬学系研究所・教授）

4. 領域代表者からの報告

（1）研究領域の目的及び意義

ポストゲノム時代において生命現象（タンパク質の機能）を分子レベルで解明するためには、標的タンパク質に特異的に結合し、機能制御する「生体機能分子」の創製と活用が極めて重要となる。また、自然界から発見される活性天然物質（生体機能分子）の中には優れた医薬品としての開発が期待されながら、微量成分であるために化学合成による供給が切望されているものが多い。しかし、その多くは複雑な構造のため、現在なお化学合成による供給が極めて困難な状況にある。本研究領域では、学術的かつ社会的要請の高い優れた生体機能分子の探索、それらを自在に合成する独創的合成デザインの確立と革新的合成反応の開発、さらに高機能化した分子プローブを用いた分子レベルでの生命現象の解析を総合的に展開し、各分野に精通した研究者を統合して、特定領域研究として組織的に研究を推進することを目的とした。また、異なる分野の研究者の有機的連携による共同研究体制の構築も大きな目標として掲げた。これまでにない従来の分野間の垣根を取り払った合成化学と天然物化学との共同研究の波及効果は絶大である。本研究領域の成果に基づいた新戦略は、創薬にも直結し、医療・産業界の活性化とともに人類の福祉に大きく貢献するため、意義が大きい。

（2）研究成果の概要

実用的合成のA01では、独創的かつ高効率な合成ルート設計を行い、ツベラクトマイシン類、メリラクトンA、テトロデカマイシン、シオマイシンA、モルヒネ、スピルコスタチンAなどの、医薬品として期待される天然物の全合成経路を確立した。また、反応の開拓A02では、連続不斉中心の同時制御を伴う縮環化合物の短工程合成法および、遷移金属触媒を用いた一段階多成分連結反応による多置換芳香環および複素環の効率的構築法を開発した。さらに、それらの天然物全合成への展開も達成した。A03では、AMPA/KAグルタミン酸受容体アゴニストであるダイシハーベイン、ネオダイシハーベインAおよび類縁体の効率的全合成法を確立し、KA受容体リガンド結合領域との複合体の結晶構造解析により原子レベルでの相互作用を明らかにした。探索と活性評価のA04では、新たな活性評価系を構築して、薬用植物、海洋生物や微生物から疾患治療薬のシーズとなる新しい生体機能分子を探索し、血管新生阻害物質、NF- κ B活性化抑制阻害物質、TRAILシグナル増強物質、ユビキチン活性化酵素阻害物質、ACAT阻害物質など数多くの生体機能分子を見出した。また、個々の研究だけでなく本研究領域では、30を超える領域内共同研究が展開していることも大きな成果である。

5. 審査部会における所見

A （研究領域の設定目的に照らして、十分な成果があった）

天然物化学と有機合成化学を先導する研究者を結集して、生命現象の解明に資する「生体機能分子」の創製を目指す研究が行われた。生理活性天然物の全合成を基軸にしながら、役割の異なる研究項目A01～A04の有機的な連携により、以下のような顕著な成果が得られた。研究項目A01、A02が推進した実用的な合成ルート設計と新規反応の開拓の成果は、領域全体で50種類以上の天然物の全合成に結実した。全合成で供給される天然物とその誘導体を活用して、研究項目A03は受容体リガンド相互作用を原子レベルで解明する研究手法に展開した。研究項目A04が構築した活性評価系は領域内で活用されるとともに、疾患治療薬のシーズになる新たな機能性分子の発見につながった。領域内の連携研究、若手の育成及び研究成果の公開に配慮した運営がなされ、研究成果をまとめたテキストブックの出版も計画されているなど、関連分野への貢献と波及効果も十分であると評価する。以上のことから、「生体機能分子」の創製及び共同研究体制の構築という領域設定目標は十分達成されたと判断する。