

研究課題 (テーマ)	計算化学に立脚した複雑天然有機化合物の立体構造決定法の確立		
研究者	所属学科等	職	氏名
代表者	生物工学科	教授	五十嵐 康弘
	生物工学科	教授	占部 大介
	生物工学科	助教	春成 円十朗
	生物工学科	助教	深谷 圭介
研究結果の概要			
<p>分子モデリング計算理論は、有機化合物の安定構造や反応遷移状態の理論的予測を可能にし、医薬品合成ルート効率化や、薬物と標的分子との相互作用解析に有効な手段である。したがって、その手法を確立することは、本学科における有機化学系教育へフィードバックすることにより、医薬開発研究者の育成に寄与できると考えられる。本研究は、スペクトル解析のみでは構造決定が困難な、複雑な構造の天然有機化合物の構造解析を分子構造の理論計算を併用することにより、短時間で確実に決定するワークフローを構築することを目的として行われた。</p> <p>実験材料には、我々が放線菌や糸状菌等の微生物から単離、構造決定した生理活性物質を用いた。それらの平面もしくは立体構造を決定するために、1) NMR スペクトルの詳細解析による立体配置の推定および決定、2) 誘導体化による立体構造の決定、3) 分子モデリング計算による立体配置の推定、4) モデル化合物合成による計算結果の検証を実施した。抗結核活性を有するカビ由来のマクロライド化合物、オートファジー誘導活性を有するカビ由来の環状ペプチド化合物と放線菌由来の抗菌性アミノ酸誘導体に関しては立体構造を、またカビ由来の抗菌性芳香族化合物に関しては平面構造の理論計算に基づく解析を試みた。マクロライドについては、計算予測のみでの構造決定は困難であったが、部分分解と有機合成を併用し、絶対立体配置の決定に成功した。また、アミノ酸誘導体については、理論計算による化学シフト予測、誘導体化法の併用により絶対配置の決定に成功した。一方で、環状ペプチド化合物には三つの可能な構造が存在し、スペクトル解析のみではそのいずれが正しい構造であるか決定できなかった。そこで NMR 化学シフトの理論計算を行い、その近似性から正しい立体構造を推定することに成功した。現在は、その検証のために全合成を進めている。また、三環性芳香族化合物に関しては、二つの可能な構造式が存在し、スペクトル情報のみではいずれが正しい構造であるか決定できなかったが、ここでも計算化学を用いた化学シフト予測により検証した結果、そのうちの一方の構造が正しいことを決定するに至った。</p> <p>以上のように、計算化学的手法が、複雑な天然有機化合物の構造決定において極めて有効に働き、研究期間を大幅に短縮できることを明らかにした。さらに多様な構造における有効性を実証することにより、本手法の適用範囲を拡大し、普遍的なワークフローの構築が可能になるものと期待される。</p>			
今後の展開			
<p>環状ペプチド化合物については、計算予測された立体構造の化合物を実際に化学合成を行うことにより、分子モデリング理論の検証を行う。また、今回取り上げた化合物とは異なる官能基や骨格をもつ天然化合物について、計算化学的手法の実効性の検証を行うことにより、本手法の適用範囲の拡大を図る。</p>			