

研究課題 (テーマ)		計算化学を基盤とした合成計画プログラムの構築と天然物合成の革新的単純化	
研究者	所属学科等	職	氏名
代表者	生物工学科	教授	占部大介
分担者	生物工学科	教授	五十嵐康弘
	生物工学科	助教	深谷圭介
	OP バイオフィクトリー	代表取締役	金本昭彦
研究結果の概要			
<p>生物が生産する生物活性二次代謝物(天然物)は医薬品開発において欠くことのできないリードである。天然物の合成経路の確立(全合成)は、天然資源からの入手が制限される有用分子の供給法として極めて有効であり、「天然物の構造をヒントにした人工分子」の自由な設計と供給を可能にする唯一の方法でもある。しかし、有用分子の構造が明らかになっていない場合には、真の構造の可能性のある分子を複数予測し、それらを合成する必要がある。また、構造が複雑になればなるほど、合成経路を高精度で計画することは容易ではない。そのため、現代有機合成化学の力量をもってしても複雑分子の合成は試行錯誤(時間と費用)を要することとなる。本研究では、有機合成化学と理論計算を基盤とした全合成研究の革新的単純化を目指し、1. 理論計算を迅速化させるプログラム構築、2. 構造未定天然物の構造予測による候補化合物の合理的な絞り込みと全合成による決定、3. 高精度合成経路予測と複雑天然物の全合成、を目的とした。</p> <p>1 については分子の構造や合成経路を予測するために必要となる計算手法の確立と、膨大なデータ解析と計算インプットファイルの作成を高度に自動化できる独自の python ライブラリを開発した。実際に、本ライブラリを利用したプログラムにより天然物の構造決定に成功した。2 については、クラドアミド C、アカザオキシム、シュードスポラミドを対象とし、構造推定と全合成研究を遂行した。理論計算で構造を絞り込む手法と全合成を組み合わせることで、効率的に天然物の構造決定が可能になること、またアカザオキシムの理論計算が難航したことによる構造推定法の適用限界を明らかにした。3 については抗腫瘍性天然物ナキテルピオシンを題材として、官能基化された CDE 環の合成法の予測と合成を行った。通常合成研究で必要となる Diels-Alder 基質の最適化を理論計算で代用することで、極めて効率的に CDE 環構築法を確立することが可能となった。</p>			
今後の展開			
<p>本研究の目標項目 3 では、予測した反応は鍵となる Diels-Alder 反応のみである。多段階合成経路を予測するには、それを構成する複数の反応の可否を計算化学によって評価する必要があるが、計算コストが膨大になることが予想される。計算コストを削減しつつ、複数反応の可否を正確に判断した合成経路予測が、今後、検討すべき課題となる。この課題の解決は、天然物合成の単純化に直結するものであり、医農薬品などの有用分子の効率的創製に向けた重要事項である。</p>			