

生物有機化学研究室の 研究と教育

2025

有機化学・有機合成化学の技術と知識を駆使して、
生命農学・農芸化学の重要課題に挑戦する

名古屋大学大学院生命農学研究科
応用生命科学専攻
生物有機化学研究室

ミッション

研究のミッション：

生物は様々な分子を使って生命活動を営んでいます。その中には、核酸、タンパク質、多糖などの生体高分子とともに多くの低分子化合物が含まれ、非常に重要な役割を果たしています。例えば、動植物のホルモンの多くは極微量生産される低分子化合物で、生体内システムの恒常性の維持に欠かせません。また、昆虫を始めとする多くの生物が、揮発性の高い低分子量のフェロモン分子を個体間コミュニケーションツールとして使っています。しかし、その多くは超微量物質であるため未解明で、その作用機構の詳細も謎のままです。

一方で、植物や微生物は、いわゆる二次代謝産物に分類される多様な分子群を生産しています。これら分子群には抗生物質が含まれ、歴史的に医薬品・農薬として、人類の健康に大きく貢献してきました。これら二次代謝産物は、元々生物の生存そのものに必須ではないとされていましたが、最近の研究によって、これら分子も重要な生物学的役割を担っていることが次第に明らかになってきました。

当研究室では、[有機合成、有機化学の技術と知識を駆使することで、重要天然物の未解明課題を解決し、また二次代謝産物の新たな生物機能を明らかにすることで、人の食と健康に貢献することを目的としています。](#)

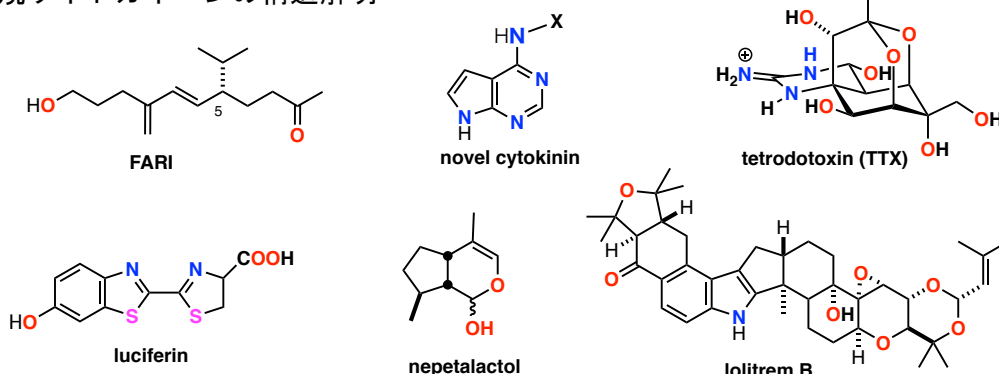
人材育成（教育）のミッション：

有機化合物の合成技術、すなわち有機合成化学は、それら分子の関与する生命科学分野の研究・開発で欠かすことのできない基盤的技術です。特に、生物が生産している重要な生物活性低分子は、生産量が極わずかであることが多く、基礎研究の段階からその有機合成による供給が欠かせません。そこで、当研究室では、これら分子を自在に化学合成できる研究者の育成を目指しています。生物の生産する分子は、低分子量ながら化学構造が複雑なものが多く、その合成供給のためには、高い有機合成の能力が必要となります。[最新の有機合成化学の知識と技術を習得し、周辺分野の研究者との高い共同研究能力をあわせもった人材育成を目指します。](#)卒業後は、民間企業、大学・研究機関などにおいて、[医薬・農薬の開発、有機化学・有機合成化学の研究・教育で、主導的役割を果たすことが期待されます。](#)

研究概要

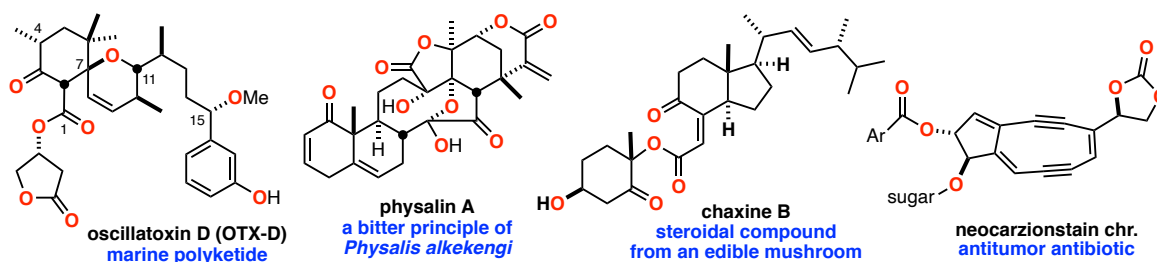
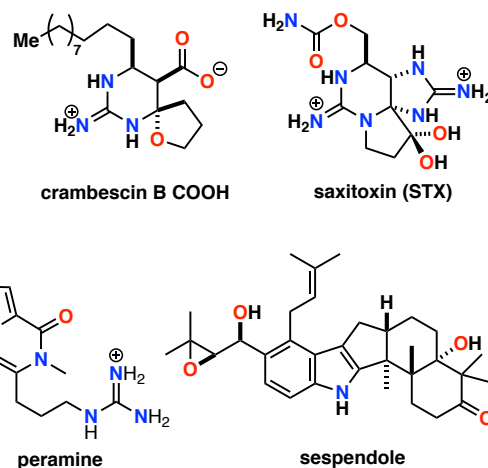
重要天然物の未解明課題への挑戦

1. フグ毒テトロドトキシン (TTX) の謎
2. マタタビ反応の謎
3. フザリウム菌の無性生殖を引き起こす内因性物質 (FARI) の解明
4. ホタルルシフェリンの生合成
5. インドールアルカロイドの生合成
6. 新規サイトカニンの構造解明



天然物の網羅的合成のための合成方法論の開発

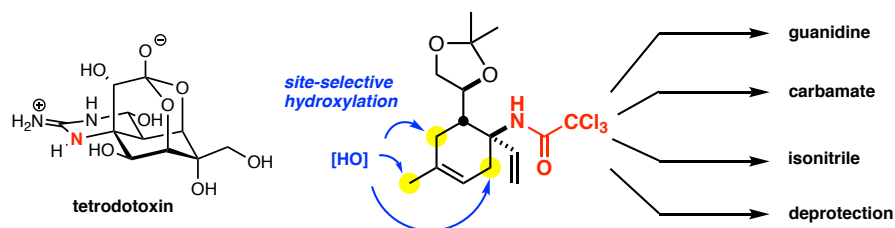
1. 多機能性保護基の開発と保護基の戦略的利用
 - ・フグ毒テトロドトキシン (TTX)
2. カスケード型ブロモ環化反応の開発と活用
 - ・サキシトキシン類、クランベシンカルボン酸
3. 金属触媒を使った連続環化反応の開発と活用
 - ・ピロールアルカロイド ペラミン
 - ・テルペンインドール セスペンドール
4. 生合成経路・機構の推定と活用
 - ・ステロイド系天然物 チャキシン
 - ・海産ポリケチド系天然物 アプリシアトキシン
 - ・植物トリテルペン フィサリン
 - ・エンジン抗生物質 ネオカルチノスタチン



天然物の網羅的合成のための合成方法論の開発

1. 多機能性保護基の開発と保護基の戦略的利用:

フグ毒**テトロドトキシ** (TTX) は、低分子ながら官能基密度が極めて高く、全合成が極めて困難な天然物として有名です。当研究室では、TTX の合成にあたり、共通中間体に含まれるアミノ基の保護基トリクロロアセチル基の新たな反応性(機能)を発見し、それを活用することで TTX の網羅的合成を実現してきました。そこで当研究室では、この *N*-トリクロロアセチル基を多機能性保護基と呼んで、天然物合成の効率化の重要な方策の一つとしています。

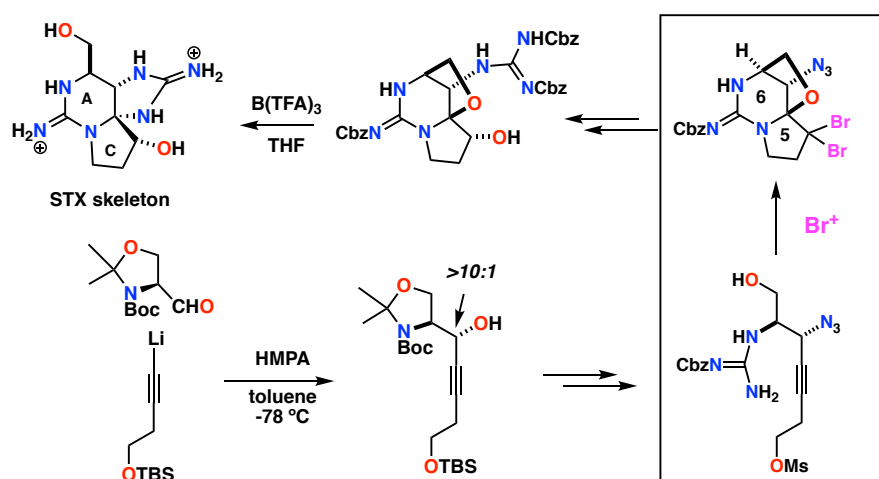


N-トリクロロアセチル基の多機能性

総合論文: Nishikawa, T.; Urabe, D.; Adachi, D.; Isobe, M. Multifunctionality of the *N*-Trichloroacetyl Group Developed in the Synthesis of Tetrodotoxin, a Puffer Fish Toxin, *Synlett* **2015**, 26, 1930-1939.

2. カスケード型ブロモ環化反応によるグアニジン天然物の合成:

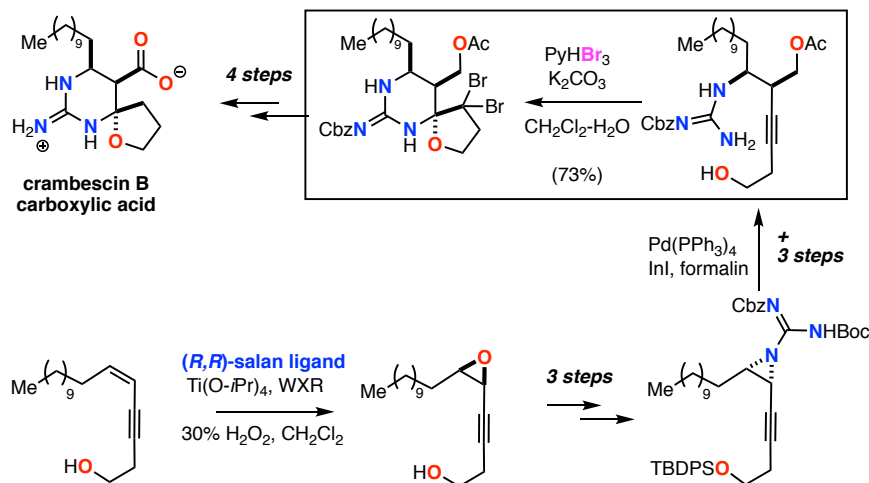
サキシトキシ (STX): 麻痺性貝毒として有名なグアニジン天然物 STX は、TTX と同様の電位依存性ナトリウムチャネルの強力な阻害剤として知られています。また、2つのグアニジンを含む複雑な構造をもっているため、その全合成は極めてチャレンジングとされています。当研究室では、この複雑骨格合成のために、グアニジンを含むアセチレン化合物のカスケード型ブロモ環化反応を開発し、2つの異なる合成戦略による効率的合成を実現しました。



カスケード型ブロモ環化反応による STX 骨格の合成

クランベシカルボン酸: 類似のカスケード型環化反応によって海産天然物クランベシン B カルボン酸の関連化合物を網羅的に合成し、脱カルボン酸体が Cell-based の活性評価で、TTX

に匹敵する電位依存性ナトリウムチャネルの強力な阻害活性を示すことを明らかにしました。
(共同研究：東北大、山下まり教授、此木敬一准教授)

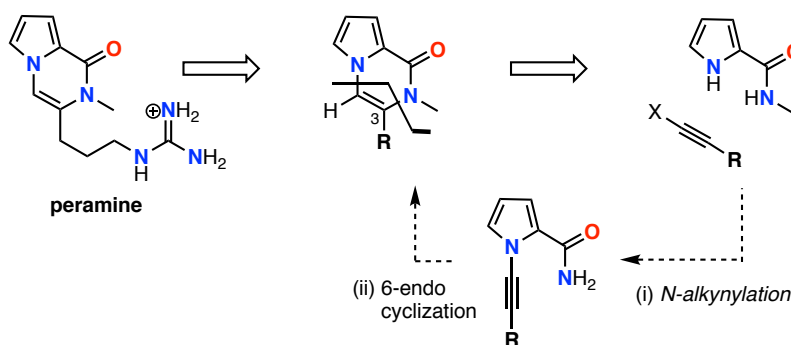


カスケード型ブロモ環化反応による克蘭ベシン COOH の合成

解説：西川俊夫、中崎敦夫「カスケード型環化反応による環状グアニジン天然物の合成」天然有機化合物の全合成 ―独創的なものづくりの反応と戦略― 日本化学会編 (CSJ Current Review 27) 化学同人 2018 年 pp86-93.

3. 金属触媒を使った連続環化反応によるアルカロイド類の合成：

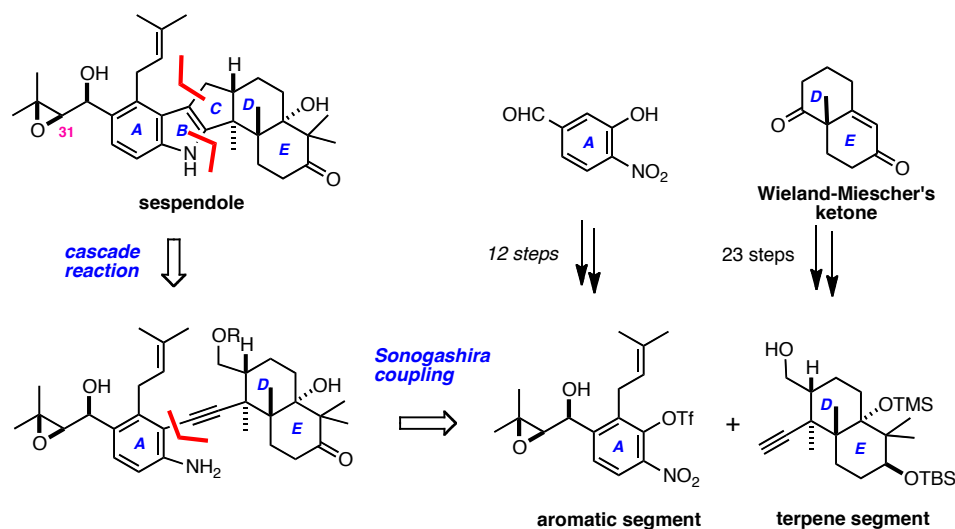
ペラミン：植物内生菌エンドファイトは、昆虫の摂食阻害を示すペラミンというアルカロイドを生産します。ピロロピラジノンという極めて珍しい構造もった天然物ですが、これまでに摂食阻害の分子機構に関する研究はほとんどありません。当研究室では、この化合物のピロロピラジノンの銅触媒を使った新たな連続反応を開発し、最短全合成に成功しました。



ペラミンの合成

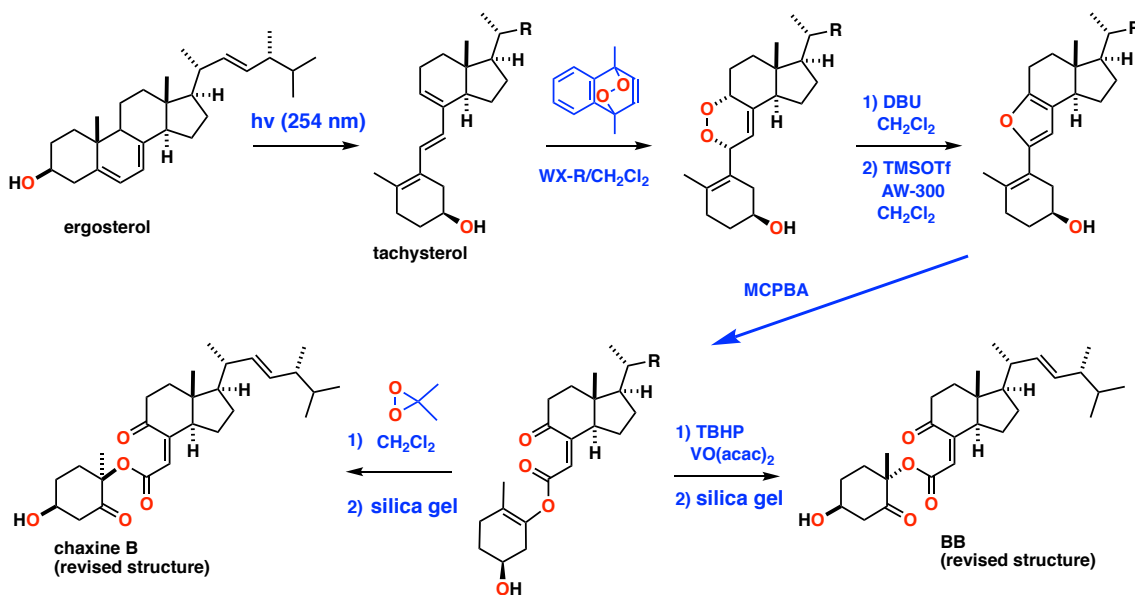
セスペンドール：セスペンドールは、大村智ら（北里大）によって発見されたテルペンインドールアルカロイドです。インドール環が高度にイソプレニル化された複雑な構造をもっています。当研究室では、セスペンドールと関連テルペンインドールアルカロイドを効率的に合成するために、以下に示す収束的合成法を開発中です。左右のフラグメントを個別に合成

し、cross-coupling と金属触媒を使った連続環化反応によって BC 環を構築するという戦略です。



4. 生合成経路の推定と活用:

チャキシシン: チャキシシン B (Chaxine B) とその類縁体は、河岸洋和（静岡大）らによって中国産食用キノコ茶樹茸 (*Agrocybe chaxingu*) から単離されたステロイド系天然物です。B 環が酸化され失われており、A 環と CD 環がエステル結合している他に例のない特異な化学構造をもっています。破骨細胞形成阻害活性や神経幹細胞の増殖促進活性、キノコの子実体形成誘導を示すことが報告されましたが、天然からごく微量しか得られないため、その詳細は明らかになっていません。

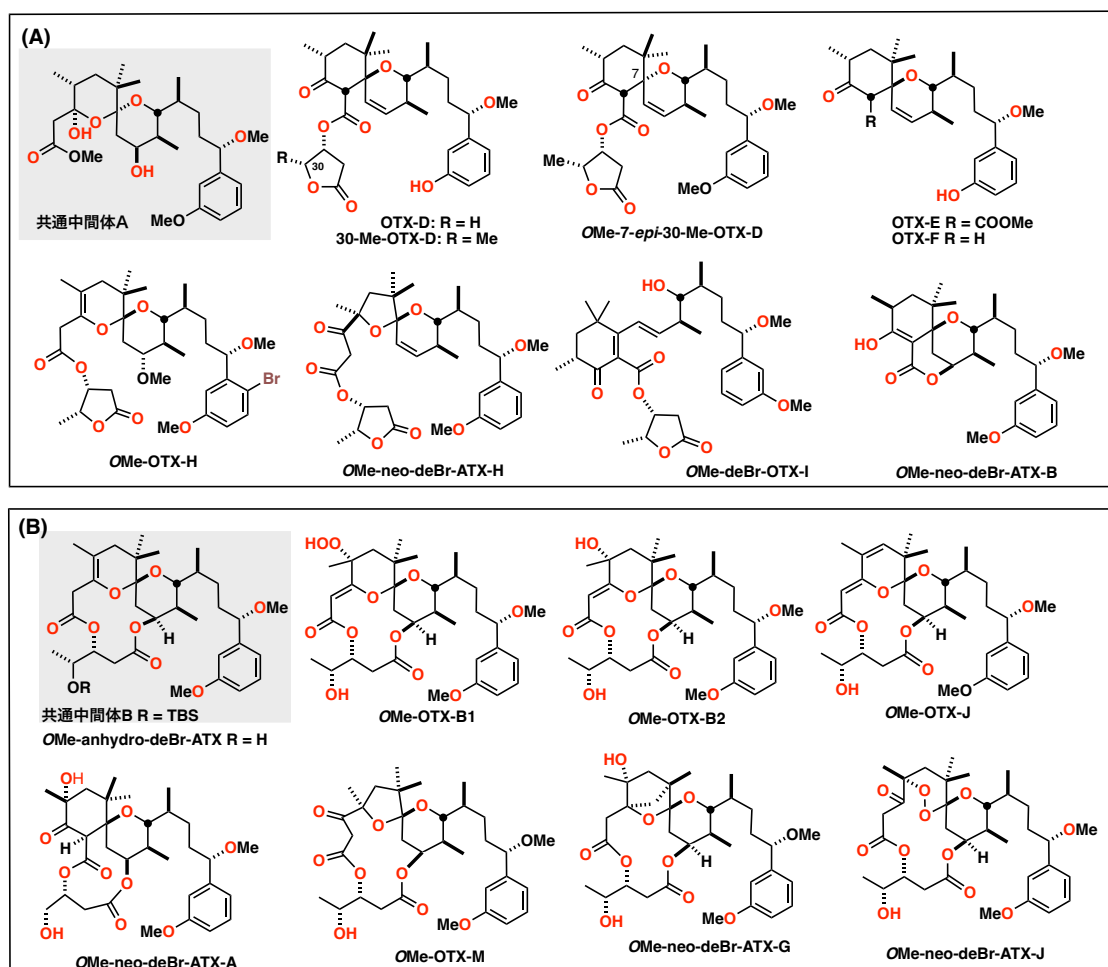
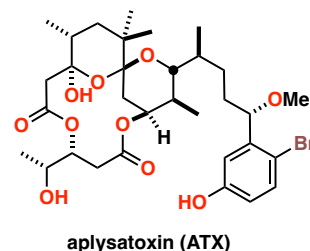


当研究室では、チャキシシンの生合成経路を推定し、その化学模倣によってエルゴステロールか

ら7工程からなる合成法を開発しました。この合成によって、提唱構造を修正し、また、あらたな生物活性として、マツタケ菌糸の成長促進、チェックポイント阻害活性などを見出しています。(共同研究：静岡大 河岸洋和教授)

解説：西川俊夫：「キノコから見つかった天然物チャキシンの合成」天然物の化学 II-自然からの贈り物- (上村大輔編) (科学のとびら 64) 東京化学同人, 2018 年 pp107-112.

アプリシアトキシン類：アプリシアトキシン(ATX)類は、海洋シアノバクテリアから単離された一群のポリケチド系天然物です。ATX の示す強力な炎症作用、発ガンプロモーション作用は、プロテインキナーゼ C (PKC) の活性化によることが明らかになっていますが、30 種近くある類縁体の生物活性は、ほとんど調べられていません。当研究室では、これら類縁体のほとんど全てが ATX から合成されるという独自の生合成仮説に基づき、ATX 関連天然物の late-stage functionalization による網羅的合成を目指しています。この方針に基づき、これまでにグラムスケールで合成できる共通中間体 A からマクロジオリドを有さない類縁体 8 種類 (A) を、共通中間体 B からマクロジオリドを含む類縁体 8 種類 (B) の合成に成功しました。(共同研究：名大 北将樹教授、京都大 入江浩一教授)

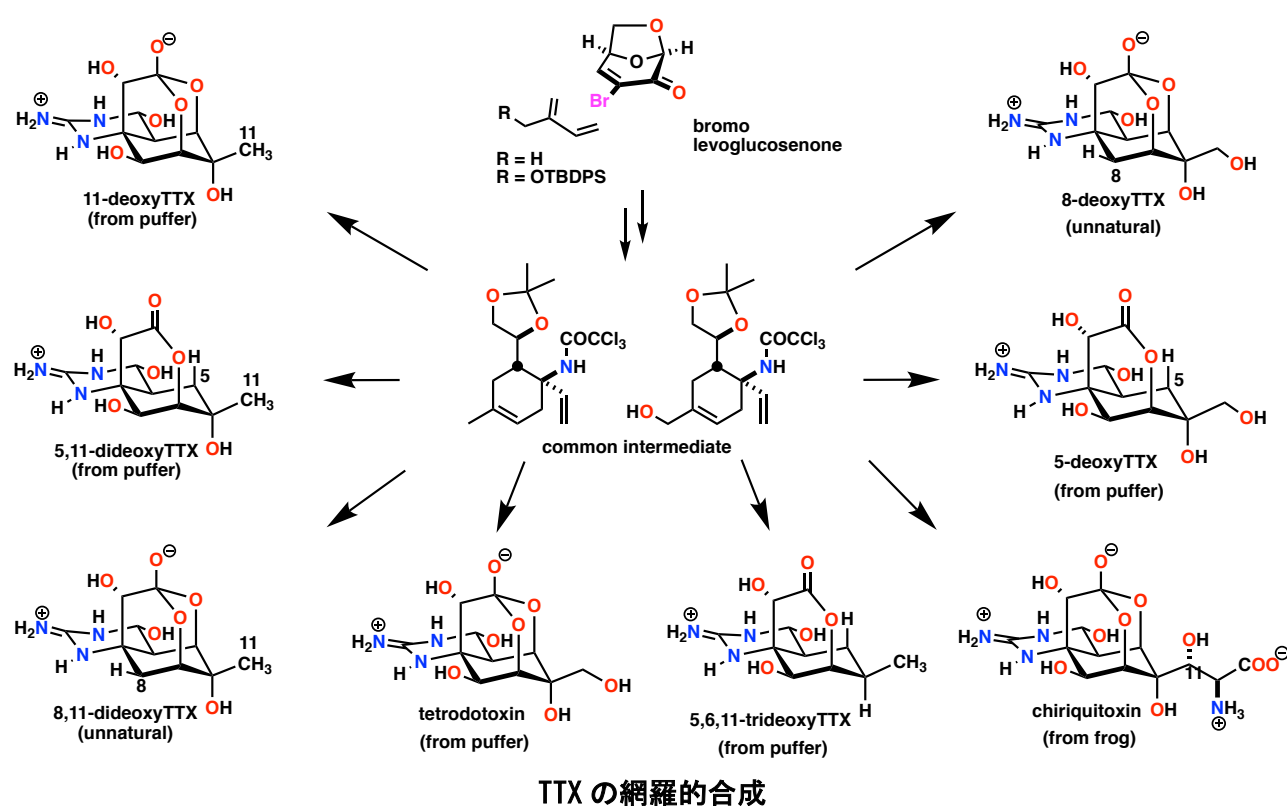


これまでに合成したアプリシアトキシン類縁体

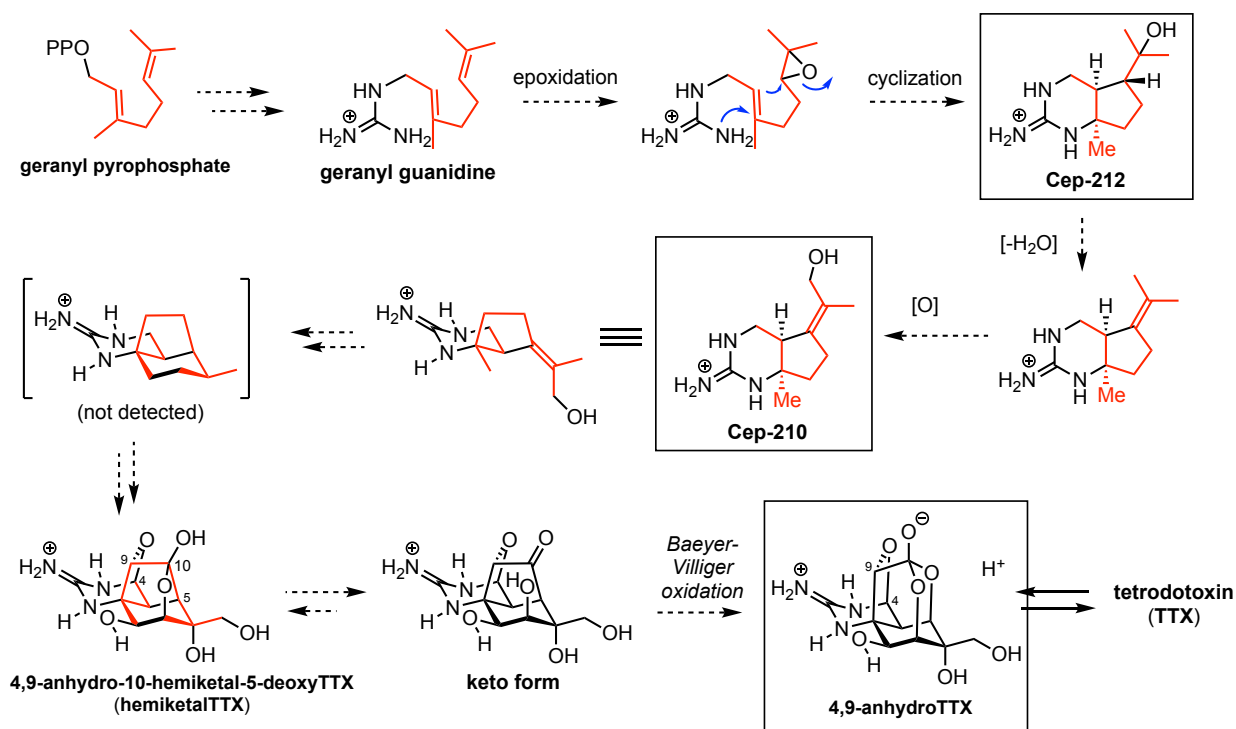
重要天然物の未解明課題への挑戦

1. フグ毒テトロドトキシン(TTX)の謎：

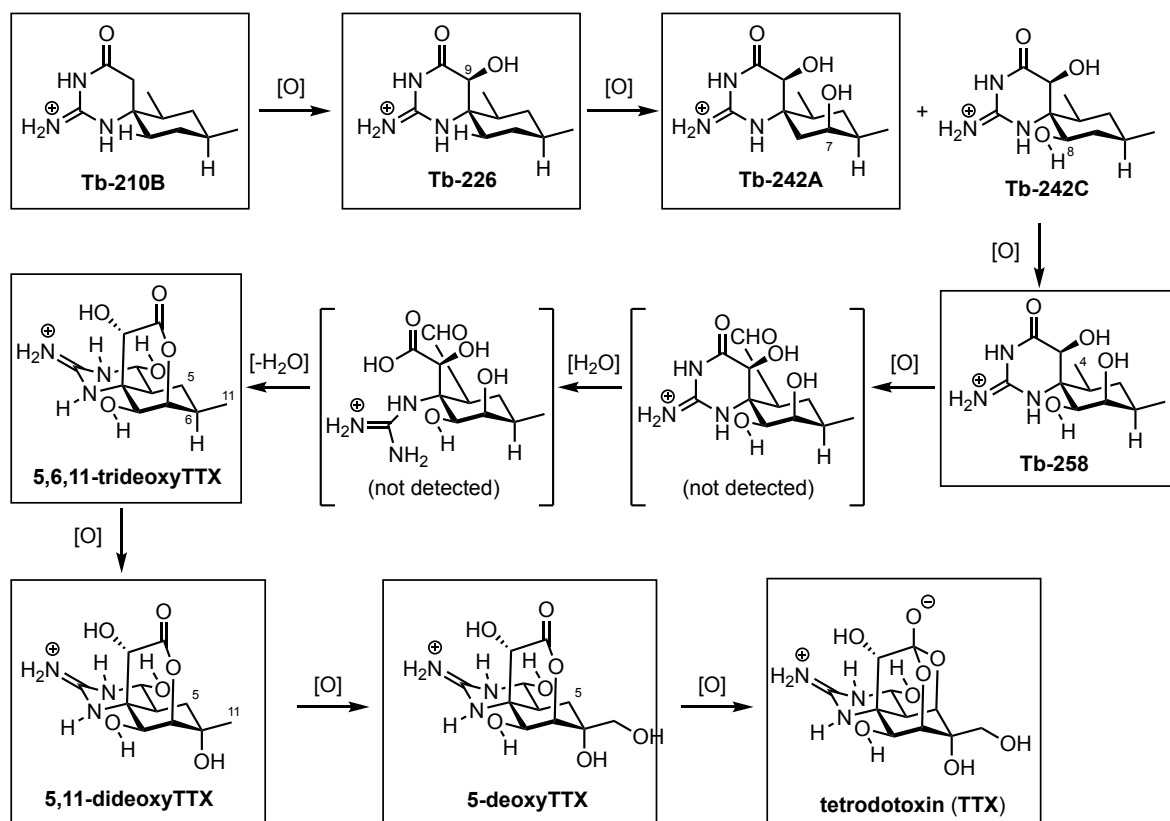
フグ中毒の原因物質として有名なテトロドトキシン (TTX) は、1964 に名古屋大学 (理学) の平田義正、後藤俊夫らを含む日米3つの研究グループによって構造決定されました。同年、作用機序が檜橋敏夫 (Duke 大学) らによって解明され、ラセミ体の全合成 (1972) が岸義人-後藤 (名古屋大学農学部) によって、光学活性体の初の全合成 (2003) が当研究室の磯部稔・西川俊夫らによって達成されるなど、TTX に関わる重要な研究が日本人研究者によっておこなわれました。しかし、TTX には、依然として数多くの重要課題が解決されずに残っています。我々は、以下に示す TTX の網羅的合成法を開発し、謎の解明に挑戦しています。



- ・ **生合成**：1980 年代に、日本の研究者によって TTX の真の生産者が微生物であることが報告されましたが、未だにその生合成は未解明のままです。TTX 生産菌の生産能力が低く不安定なため、生合成酵素遺伝子の同定に至っていません。また、生合成前駆体として確定したものもありません。最近になって、山下まり (東北大) らによって、フグ、有毒イモリから TTX の生合成中間体と思われる数多くの化合物 (下図) が発見され、海洋環境と陸生環境では異なる生合成経路が提唱され注目を集めています。我々は、それら推定生合成前駆体の構造を化学合成によって確認し、TTX 保有生物の探索、食物連鎖機構、生合成の解明を目指しています。



イモリから単離された TTX の推定生合成中間体と推定生合成経路
(box は当研究室で合成したもの)



フグから単離された TTX の推定生合成中間体と推定生合成経路
(box は当研究室で合成したもの)

- ・ **フグ誘引活性**：フグは TTX を防御物質として保有・利用していると考えられていますが、1980 年代から日本の水産系研究者によって、フグが TTX によって誘引される現象が報告されてきました。最も注目されたのは、TTX がクサフグの集合フェロモンであるという報告です。我々は、この現象を確認するために、フグの嗅覚器を化学合成した TTX によって刺激し、その応答を電気生理学的方法によって確認しようとしたところ、TTX には応答せず、無毒の trideoxyTTX (TDX) に応答することを発見しました。また、行動実験によっても、**クサフグが TTX ではなく TDT に誘引されることを確認し定説を覆しました**。過去の研究では、TTX の粗毒を使っていたため、混入した TDT の活性を観測していたと考えられます。本研究成果は、化学合成した高純度の TTX 関連物質を使うことによって初めて明らかにできたもので、天然物合成の重要性を示しています。なお、この現象はフグの毒化や生殖行動と密接に関わっていると考えられます。現在、TDT 受容体の同定と、フグにおける TTX の生物学的意義の解明をめざして研究を進めています。（共同研究：名大 阿部秀樹准教授、東工大 廣田順二教授、北里大 高田健太郎准教授）

[参考]

- ・名古屋大学プレスリリース「新発見！フグは無毒のフグ毒の匂いを嗅ぐことができる」2022. 9. 8.
- ・「フグは無毒のフグ毒の「匂い」を嗅ぐことができる」阿部秀樹、鈴木偉久、安立昌篤、西川俊夫 *Aroma Research* 93, 38-45, 2023.

3. マタタビラクトンの謎：

ネコ科動物は、マタタビに含まれるモノテルペンによって恍惚状態になる（マタタビ反応と呼ばれる）ことが知られています。この有効成分は、1960 年代に目武雄ら（大阪市立大）によって解明され、マタタビラクトンと総称されています。しかし、ネコがこの物質によってマタタビ反応を示すメカニズムや、なぜこの反応がネコ科動物に特有なのかなど、いまだに明らかにされていません。当研究室では、マタタビに含まれる



イリドイド成分を網羅的に化学合成し、マタタビに含まれる成分と作用を再検討し、マタタビ反応の全容解明をめざして研究を進めています。その結果、**マタタビから新たな強力な活性物質としてネペタラクトールを同定しました**。そして、それを活用した猫の行動解析から、**マタタビ反応はネコがマタタビ葉を体に擦り付けるための行動であること、ネペタラクトールが強力な蚊の忌避活性を有することを明らかにしました**。このことから、**ネコ科動物は、マタタビ反応によって蚊の化学防除をしていると推定しました**。

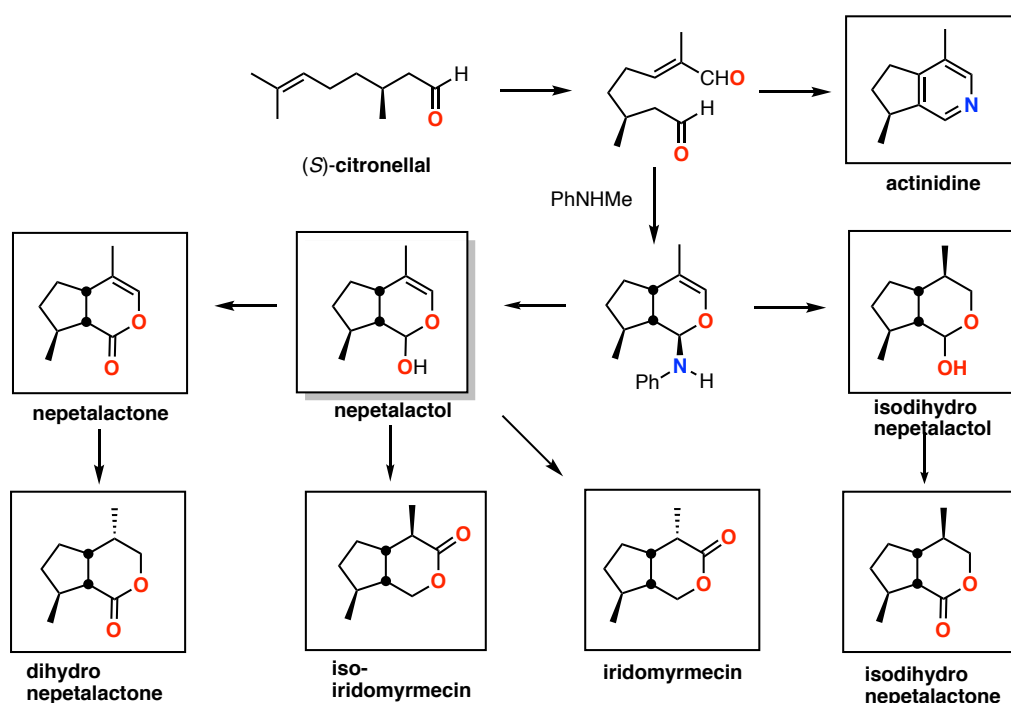
また最近、完全肉食のネコがマタタビを舐め噛んで葉を傷つけ理由を追求するなかで、以下の興味深い現象を見出しました。ネコがマタタビ反応で葉を傷つけると、ペタラクトールなどのイリドイドの放出量が増加するだけでなく、その化合物の組成比が複雑化します。それによってマタタビ

反応を誘起する活性と蚊の忌避活性の両方が増強されることを見出しました。これらは、化学合成したイリドイド化合物を使った実験によって明らかにされました。

現在、ネペタラクトールの蚊の忌避剤としての応用研究、猫におけるネペタラクトール受容体の同定などの研究を展開中です。（共同研究；岩手大学、宮崎雅雄教授）



ネコのマタタビ反応



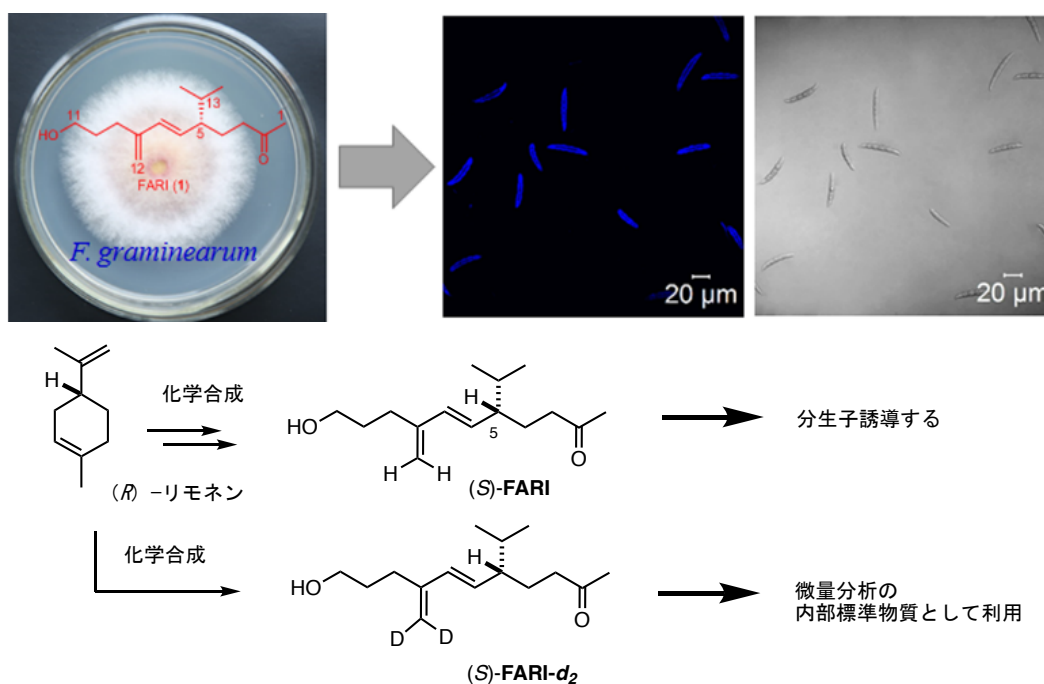
マタタビに含まれるイリドイド化合物群の網羅的合成

参考：

- ・名古屋大学プレスリリース：「ネコのマタタビ反応の謎を解明-1 マタタビ反応はネコが蚊を忌避するための行動だった」 2021. 1. 18.
- ・「ネコのマタタビ反応の謎を解く」西川俊夫、上野山怜子、宮崎雅雄、現代化学 2021 年 5 月号 20-25.
- ・名古屋大学プレスリリース：「ネコのマタタビ反応の謎を解く 第2弾-完全肉食のネコがマタタビを舐めたり噛んだりする理由が明らかに-」 2021. 6. 8.
- ・「ネコのマタタビ行動」宮崎雅雄、上野山怜子、西川俊夫、科学 2023 年 93, 425-430.

4. フザリウム菌の無性生殖を引き起こす内因性物質

植物病原菌や毒素生産菌として知られているフザリウム菌 (*Fusarium*) は、分生子 (無性胞子) を形成、発芽する無性生殖という方法によって繁殖します。しかし、分生子の形成がどのように行われているか、詳しくわかっていませんでした。我々は、浙江大学(中国)の戚建华 (Jianhua Qi) 教授らとの国際共同研究によって、フザリウム菌の培養液およそ 200 L から、極めて低濃度で分生子形成を引き起こす物質 (FARI) をわずか 0.8 mg 取り出し、その化学構造を明らかにしました。また同時に FARI の化学合成法を開発し、一方の光学異性体だけがこの活性を示すこと、**FARI はフザリウム属の多くのカビが生産し分生子形成を引き起こすホルモン様物質であることを明らかにしました**。現在、構造活性相関研究を進め、FARI 受容体の同定と分生子形成機構の解明研究を行っています。(共同研究；中国浙江大学 戚建华 (Jianhua Qi) 教授、理研 長田裕之教授)



FARI とその安定同位体標識体の化学合成

参考：

- ・名古屋大学プレスリリース：「植物病原菌や毒素生産菌の無性生殖を引き起こす内因性の新物質を発見！
-農薬や抗生物質開発に繋がる成果-」 2018. 15. 17；

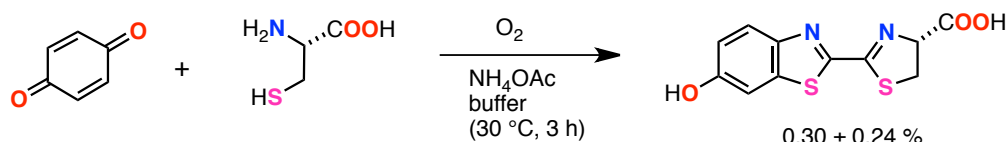
5. ホタルルシフェリンの生合成

ホタル (蛍) は、D-ルシフェリン (L) という低分子化合物がルシフェラーゼ (L) という酵素の作用によって、酸素と反応して発光しています。このいわゆる L-L 反応と呼ばれる現象は、古くから多くの科学者の興味を引き、詳しく研究されてきました。これまでに、酵素ルシフェラーゼの構造が明らかになり、またルシフェリンからど



の様に光が発せられるかについて詳しいメカニズムがわかってきました。しかし、ホタルがどの様にルシフェリンを生産しているか（生合成）は、依然として謎に包まれています。ルシフェリンを合成する酵素も明らかになっていません。

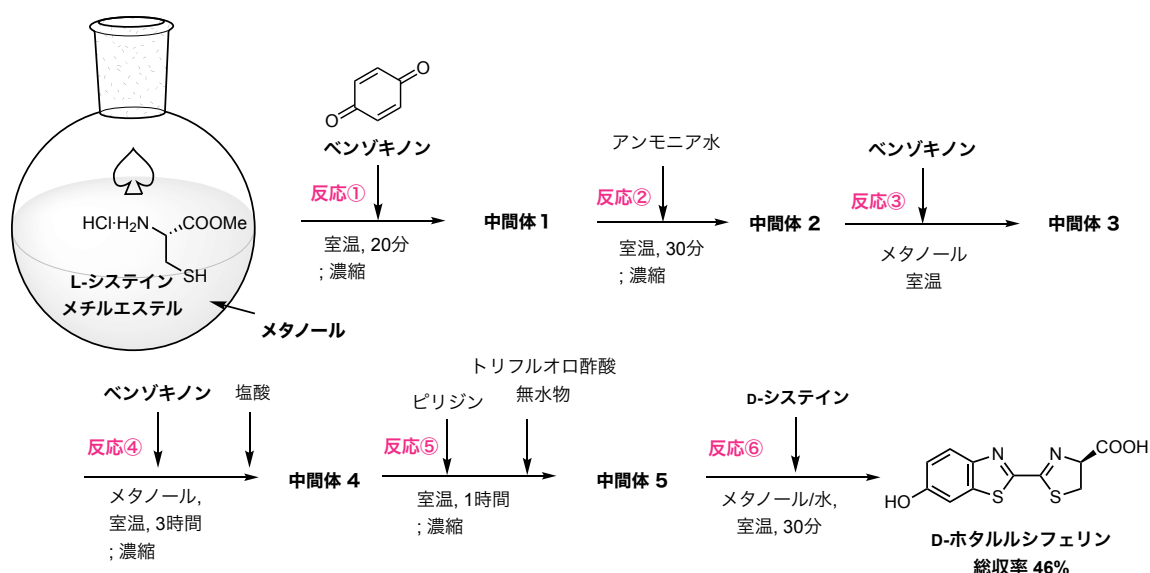
当研究室では、大場裕一教授（中部大）と共同でこの重要課題に挑戦しています。共同研究者の蟹江博士は、ルシフェリンの原料である p-ベンゾキノンと D-システインを中性緩衝液中で攪拌するだけで、ごく微量ですがホタルルシフェリンが生成するという非酵素的反応を発見しました。この反応は、脱炭酸する炭素が生合成と一致しており、ホタルルシフェリンの生合成のプロトタイプだと考えています。



ルシフェリンの非酵素的生成反応

我々は、この反応の収率向上を試みる過程で、p-ベンゾキノンとシステインメチルエステルを出発原料とする5反応からなる D-ルシフェリンの実用的な one-pot 合成法を開発しました。この反応の原料、試薬はいずれも市販されている安価なもので、全ての反応は、厳密な条件を必要とせず、室温という温和な条件で進行します。また、この合成法の収率は46%と過去に報告されたどの合成法よりも優れているだけでなく、One-pot 合成のため後処理、精製によって生じる廃棄物も少なく環境負荷の少ないグリーンプロセスであるという大きな特徴もあります。

現在、これらの結果を手掛かりに、ルシフェリンの生合成の解明に挑戦しようとしています。



D-ルシフェリンの実用的な one-pot 合成法

・名古屋大学プレスリリース：「ホタルの光を簡便に合成する方法を開発～病原菌の検出などに使う発光物質ルシフェリンを環境にやさしく製造」2024. 12. 25