



日本学士院賞 受賞者

北原 武

（たけし）



専攻学科学目 有機合成化学・天然物化学

略 生 年 月 略 歴	昭和一八年 三月	昭和四〇年 三月	昭和四五年 三月	同 四五年 三月	同 四五年 六月	同 四九年 六月	同 五四年 四月	平成 六年 六月	同 一六年 四月	同 一六年 四月	同 一六年 四月	同 一六年一〇月	同 二〇年 五月
		東京大学農学部農芸化学科卒業	東京大学大学院農学系研究科博士課程修了	農学博士	理化学研究所研究員	米国ピッツバーグ大学化学科博士研究員	東京大学農学部助教授	東京大学大学院農学生命科学研究科教授	東京大学名誉教授	北里研究所基礎研究所研究部長	帝京平成大学薬学部教授（現在に至る）	北里大学客員教授（現在に至る）	大学評価・学位授与機構客員教授（平成二二年三月まで）

農学博士大類 洋氏及び農学博士北原

武氏の「新規生物機能性分子の創製とそ  
の応用に関する研究」（共同研究）に對  
する授賞審査要旨

生物活性天然物や類縁体の精密合成研究は、生命現象の解明に関  
わる基礎研究から画期的な生物活性物質創製と実用化等の応用研究  
にいたるまで多々貢献し得る。また、生命現象の解析において必須  
な高感度かつ精密な分析手段の開発にも寄与する。

大類 洋氏と北原 武氏は、これらの重要性に着目して、合理的  
な分子設計による精密合成を駆使し、新規な生物機能性分子の創製  
と応用に関する先導的な研究を展開してきた。

その研究業績は

1. 超高感度分析法の開発と応用
  2. 画期的な有用化合物の創製と生物活性物質合成への展開
  3. 各種有用生物活性物質の合成と応用
- の三項目に大別される。

#### 1. 超高感度分析法の開発と応用

従来、遠隔位の不斉を精密に識別する手法には限界があり、「革  
新的な超高感度不斉識別法」が必要とされていた。大類、北原両氏  
は、糖類の研究を通じて安定配座が酸素原子間のゴーシユ効果に支  
配されていることを発見し、精密な分子設計に基づく構造改変を経  
て、フェムトモルレベルで遠隔位不斉識別が可能な超高性能糖試薬  
を開発した。これにより、三つの不斉中心をもつトコフェロールの  
八個の立体異性体全てを HPLC により完全に分離分析する等、これ  
まで全く不可能であった遠隔位不斉識別が可能となった。新しい概  
念に基づいた世界初の超高感度分析法の確立は、分析困難な微量生  
物活性物質の不斉点解析を基盤とする分子機能の解明等、生命科学  
分野の研究推進のための強力な武器として多大な貢献が期待され  
る。

また、ジフェニルローピレニルホスフィン (Dppp) 試薬を創製  
し、蛍光強度を測定するだけという簡便且つ精密な活性酸素の高感  
度発蛍光定量分析法を初めて確立し、生化学分野の研究推進に貢献  
した。

#### 2. 画期的な有用化合物の創製と生物活性物質合成への展開

脂環式化合物の合成に有用なディールス・アルダー反応におい

て、酸素置換のある1ーメトキシ3ートリメチルシロキシ1、3ーブタジエンが驚異的な反応性を示すことを世界で初めて見出した。本ジエンを用いて、抗癌剤バーノレピンをはじめ各種生物活性物質の合成に成功した。ダニシエフスキー・北原ジエンと呼ばれる本化合物は、複雑な官能基を持つ環状化合物を与える革新的試薬であることが判明してその有用性は世界中から注目され、広く利用されており、糖類など複素環を含む環式化合物の合成法において新時代をもたらした。

また、家庭用殺虫剤ピレスロイドの広範な構造―活性相関研究を通じ、それまで全く未知であった酸部有効成分としてテトラメチル酸を世界で初めて見出し、実用的ピレスロイド、テラレスリンの開発に成功した。本発見以後、ピレスロイドにおける改変研究がさらに活性化し、農業用殺虫剤の開発につながったのである。実際にこの画期的成果は、テトラメチル酸を用いて年間数百万トン生産され、農業用殺虫剤として世界的に使用されているフェンプロパスリンの開発につながり、農業生産の増大に大きく貢献した。

上記はいずれも、有機合成化学、農薬化学分野において基礎から応用に至るまで波及効果の非常に大きい画期的な業績であり、当該分野の発展に多大な影響を及ぼしている。

### 3. 各種有用生物活性物質の合成と応用

両氏は、その他にも多数の有用生物活性物質の合成研究を行い、新しい機能開発と応用を展開し、多大な成果を上げている。いくつかを簡潔に述べる。

イネ科植物が不良土壌での鉄欠乏下に根から分泌して鉄を可溶化する鉄キレーター、ムギネ酸(MA)やデオキシムギネ酸(DMA)およびニコチアナミン(NA)は、多彩な機能を持つ。両氏は、本物質群の簡便な大量合成法を確立し、根からの鉄吸収能力が天然のDMAよりも強い活性を持つ誘導体を発見した。また、葉からの投与ではNAがDMAよりも生育効果が大きいことを見出し、植物鉄キレーターの機能を次々と明らかにした。現在、関連誘導体を世界中に提供し、植物生理学的研究の発展に貢献している。

また、生化学者と協同して細胞周期阻害剤の機能解析を目指し、合成研究を展開し、多くの画期的な成果を挙げた。例えば抗腫瘍物質ER901464については、詳細な構造―活性相関研究から高活性誘導体スプライソスタチンを見出して標的タンパク質を同定し、機能解析によりERNAへのスプライシングを阻害して正常なタンパク質形成を阻止するという新しい作用機序を持つ抗腫瘍剤であることを世界で初めて明らかにした。

さらに、糖類を不斉源とする光学活性物質の合成研究を世界に先

駆けて行い、天然物の絶対立体配置の決定や多数の生物活性物質の合成に成功した。本手法は、後に糖を起源とする「キラル戦略法」として一般化されており、その開拓者として貢献している。xらに、ヌクレオシド系エイズ薬における耐性出現の考察から、4-置換-2-デオキシヌクレオシドを設計し、多剤耐性株を含む全ての HIV に著効を持つ低毒性化合物の合成に成功し、その実用化に挑戦している。

以上、大類、北原両氏は精密合成化学研究を遂行し、世界に先駆けて革新的な生物機能性物質創製に成功すると共に、それらを駆使し国内外での共同研究を通じて生命科学、植物生理学、有機化学並びに生体分析化学等広汎な学際領域において顕著な成果を挙げた。その結果、これらの研究業績と活動は、国の内外から高い評価を受けており、大類氏は、日本分析化学会賞、日本農学賞及び読売農学賞を、北原氏は、有機合成化学協会賞、日本農学賞及び読売農学賞を受賞している。

**大類 洋氏 主要な著書、総説及び論文**

1. H. Kuzuhara, H. Ohnui and S. Emoto, Total Synthesis of Polyoxin J, *Tetrahedron Lett.*, 5005-5009 (1973).

2. H. Ohnui and S. Emoto, Stereospecific Synthesis of (+)-Biotin, *Tetrahedron Lett.*, 3657-3661 (1976).

3. H. Ohnui, Y. Nishida, M. Watanabe, H. Hori and H. Meguro, <sup>1</sup>H-NMR Studies on (6*R*)- and (6*S*)-Deuterated (1-6)-Linked Disaccharides, Assignment of the Preferred Rotamers about C5-C6 Bond of (1-6)-Disaccharides in Solution, *Tetrahedron Lett.*, 26, 3251-3254 (1985).

4. K. Akasaka, T. Suzuki, H. Ohnui and H. Meguro, Study on Aromatic Phosphines for Novel Fluorometry of Hydroperoxides, Synthesis and Spectral Properties of Diphenyl Aryl Phosphines and Their Oxides, *Anal. Lett.*, 20, 731-745 (1987).

5. K. Akasaka, H. Meguro and H. Ohnui, Enantiomeric Separation of Carboxylic Acids Having Chiral Centers Remote from the Carboxyl Group by Labeling with a Chiral Fluorescent Derivatization Reagent, *Tetrahedron Lett.*, 38, 6853-6856 (1997).

6. K. Akasaka and H. Ohnui, Enantiomeric Separation of Branched Fatty Acids after Conversion with *trans*-2-(2,3-Anthracenedicarboximido)cyclohexanol, a Highly Sensitive Chiral Fluorescent Conversion Reagent, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 63, 1209-1215 (1999).

7. K. Akasaka and H. Ohnui, Development of Phosphine Reagents for the High-Performance Liquid Chromatographic Fluorometric Determination of Lipid Hydroperoxides, *J. Chromatog. A*, 881, 159-170 (2000).

8. H. Ohnui, S. Kohgo, K. Kitano, S. Sakata, E. Kodama, K. Yoshimura, M. Matsuoaka, S. Shigeta and H. Mitsuaya, Synthesis of 4'-C-Ethynyl-β-D-*arabino*- and 4'-C-Ethynyl-β-D-*ribo*-pentofuranosylpyrimidines and purines and Evaluation of Their Anti-HIV Activity, *J. Med. Chem.*, 43, 4516-4525 (2000).

9. E. Kodama, S. Kohgo, K. Kitano, H. Maehida, H. Gatamaga, S. Shigeta, M. Matsuoaka, H. Ohnui and H. Mitsuaya, 4'-C-Ethynyl Nucleoside Analogs: Potent

- Inhibitors of Multidrug-resistant Human Immunodeficiency Virus In Vitro, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **45**, 1539–1546 (2001).
10. T. Tashiro, K. Akasaka, H. Ohnri, E. Factorusso and K. Mori, Determination of the Absolute Configuration at the Two Cyclopropane Moieties of Plakoside A, an Immunosuppressive Marine Galactosphingolipid, *Eur. J. Org. Chem.*, 3659–3665 (2002).
  11. H. Ohnri, A Pioneering Study in Agricultural Sciences and Bioorganic Chemistry, *Nippon Nougakigaku Kaishi*, **78**, 1050–1055 (2004).
  12. T. Ohnri, R. Kato, T. Kodaira, H. Shimizu, K. Akasaka and T. Kitahara, Development of Highly Potent D-Glucosamine-Based Chiral Fluorescent Labeling Reagents and a Microwave-Assisted Selective Glycosidation of Methyl Glycoside Reagent, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **69**, 1054–1057 (2005).
  13. H. Ohnri, 2'-Deoxy-4'-C-Ethynyl-2-Fluorodeosine, a Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, is Highly Potent against All Human Immunodeficiency Viruses Type 1 and has Low Toxicity, *The Chemical Record*, **6**, 133–143 (2006).
  14. H. Ohnri, Development of Highly Potent Chiral Discrimination Methods that Solve the Problems of the Diastereomer Method, *Proc. Jpn. Acad. Ser. B*, **83**, 127–135 (2007).
- 北原 武氏 牛蒡子糖苷‘総説及心鑑文**
1. M. Matsui and T. Kitahara, Study on Chrysanthemic Acid Part XVIII. A New Biologically Active Component Related to Chrysanthemic Acid, *Agric. Biol. Chem.*, **31**, 1143–1150 (1967).
  2. T. Kitahara, K. Fujimoto and M. Matsui, The Synthesis of 2,2-Dimethyl-3,3-dichlorocyclopropanecarboxylic Acid, a Novel Active Acid Moiety of Pyrethroids, *Agric. Biol. Chem.*, **38**, 1511–1514 (1974).
  3. S. Danishefsky and T. Kitahara, A Useful Diene for the Diels-Alder Reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7807–7808 (1974).
  4. S. Danishefsky, T. Kitahara, P. F. Schuda and S. J. Etheredge, A Remarkable Epoxide Opening. An Expedient Synthesis of Vermolepin and Vermonein, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3028–3030 (1976).
  5. T. Kitahara, M. Mori and K. Mori, Total Synthesis of (–)-Periplanone-B, Natural Major Sex-Excitant Pheromone of the American Cockroach, *Periplaneta americana*, *Tetrahedron*, **43**, 2689–2699 (1987).
  6. T. Kitahara, Chiral Synthesis of Natural Products as Semicustomicals and Bioregulators, *Studies in Natural Product Chemistry*, Vol. 6, pp. 537–566 (1990), A-ur-Rahman ed., Elsevier Internat. Sci., Amsterdam.
  7. T. Kitahara, T. Nishi and K. Mori, Synthesis of Both the Enantiomers of Methyl Epijasmone, *Tetrahedron*, **47**, 6999–7006 (1991).
  8. S. S. Klair, H. R. Mohan and T. Kitahara, A Novel Synthetic Approach towards Phytoisoflavanones: Expedient Synthesis of Nicotianamine and 2'-Deoxymungicic Acid, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 89–92 (1998).
  9. T. Kitahara and H. Watanabe, Enantioselective Synthesis of Bioactive Molecules Related to Plant Protection, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **56**, 884–895 (1998).
  10. H. Watanabe, H. Watanabe and T. Kitahara, Total Synthesis of (–)-Pronetin, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 8313–8316 (1998).
  11. S. W. Ki, K. Ishigami, T. Kitahara, K. Kasahara, M. Yoshida and S. Horinouchi, Radicleol Binds and Inhibits Mammalian ATP Citrase Lyase, *J. Biol. Chem.*, **275**, 39231–39236 (2000).
  12. G. Schaaf, U. Ludwig, B. E. Erenoglu, S. Mori, T. Kitahara and N. von Wren, ZmYSL Functions as a Proton-Coupled Symporter for Phytoisoflavanone- and Nicotianamine-Chelated Metals, *J. Biol. Chem.*, **279**, 9091–9096 (2004).

13. T. Kitahara, Synthetic Studies on Natural Products with Remarkable Biological Activities, *Nippon Nougakigaku Kaishi*, **78**, 460–469 (2004).
14. D. Kaida, H. Motoyoshi, E. Tashiro, T. Nojima, M. Hagiwara, K. Ishigami, H. Watanabe, T. Kitahara, T. Yoshida, H. Nakajima, T. Tani, S. Horinouchi and M. Yoshida, Spliceostatin A Targets SF3b and Inhibits Both Splicing and Nuclear Retention of pre-mRNA, *Nature Chem. Biol.*, **3**, 576–583 (2007).