



## 理学博士平間正博氏の「シガトキシンを 始めとする複雑な構造を有する生理活性 天然物の全合成研究」に対する授賞審査

### 要旨

平間正博氏は、多数の複雑な生理活性天然物の独創的な全合成法を開発し、従来の全合成研究の概念を超えた、他分野や社会にも貢献する新しい天然物合成化学を開拓した。以下に研究業績の概要を記す。

#### (1) シガトキシン

平間氏の多くの優れた研究成果の中でも金字塔と呼ぶべきものが、海産物中毒シガテラの原因物質で、フグ毒テトロドトキシンより毒性が三〇倍程強いシガトキシン (CTX) の全合成である。この構造は、安元 健らによってポリ環状エーテルであることが明らかにされたが、その大きさと立体化学の複雑さに阻まれ、化学合成は極めて困難であった。しかし、同氏は、一二年に亘る研究により画期的な二環構築型収束的分子構築法等を開発することによって、

CTX3C の全合成を世界で初めて完成させた。この全合成法はポリ環状エーテルの統一かつ普遍的な合成法であり、他のシガトキシン同族体三種の全合成も達成した。しかも、分子中央部を環拡大または環縮小した構造のものでは毒性が大きく変化することなど、毒性発現に対する構造要因も明らかにした。全合成が二〇〇一年にサイエンス誌に掲載されると、現代有機合成化学の最も困難な課題に挑戦して解決したランドマークとして高く評価され、シガテラ予防や治療への貢献が期待された。同氏はその期待に違わず、無毒の合成中間体を抗原用ハプテンとして用いた信頼性の高いモノクローナル抗体作製法を開発し、高感度毒魚検定イムノアッセイ法や中毒治療への道を開いた。

シガテラの危険性は、地球温暖化に伴い熱帯のみならず温帯にも広がり深刻化している。同氏により合成されたこれらシガトキシン類は、毒素同定の標準試料や神経生理学研究試薬として国内外の研究者へ提供される一方、同氏の開発した中毒予防のためのシガトキシン検出イムノアッセイキットは、日本企業により実用化され世界へ市販されている。このように平間氏の研究は学問分野や国境も越えて人類の健康と福祉へ貢献するとともに、魚資源の有効利用に繋がる本邦の誇るべき研究成果である。

## (2) エンジン抗がん生物物質

一九八〇年代に登場したエンジン抗がん生物物質は、特異な構造と強力な活性により医療の各方面に衝撃を与えた。平間氏は、タンパク質複合体として放線菌が産生する九員環エンジンの全合成研究を進め、生理活性の本質であるDNA二重鎖切断機構や、タンパク質複合体の三次元構造と安定化機構をも解明した。そして、九員環内に二重結合と二つの三重結合を有する高歪みエンジン構造と $\alpha$ -ベンザインピラジカル構造とは平衡関係にあることを明らかにした上で、ピラジカルによる水素引き抜き速度がフェニルラジカルより遅いという、従来のラジカル化学の常識を覆す重要な発見をした。さらに、天然物C-1071やケダルシジンおよびその九員環エンジン合成モデル化合物が $\beta$ -ベンザインピラジカルと平衡にある証左として、それらが分解して生じるESRシグナルを初めて観測した。一方、タンパク質工学の手法を用いて、重水素化グリシンを取り込ませたアポタンパク質を合成し、水素引き抜き反応の同位体効果によってタンパク質複合体が安定化し、抗がん作用を増強できることも示した。

## (3) コンパクチンおよびロバスタチン他

平間氏の初期の研究では、微生物由来のコレステロール低下剤コ

ンパクチンおよびロバスタチンの全合成を世界に先駆けて達成した。これらのHMG-CoA還元酵素阻害剤はスタチンと総称されているが、新たな化学合成によって第二、第三世代スタチンへと発展している。同氏による全合成がこの創薬の流れを作ったと言っても過言ではない。また、ミルベマイシンとエバーメクチンの全合成も注目される。これらの生物物質は、動物の抗寄生虫薬として実用化されている。特に、エバーメクチンはアフリカの風土病オンコセルカ症にも著効を示すため、WHOによる絶滅プロジェクトの中核を担っている。同氏はこれらの化合物の生物活性の鍵であり、構造中に共通して存在するヘキサヒドロベンゾフラン部分の合成に適用できる極めて独創的な立体選択的方法を考案し、両生物物質の全合成を達成した。その他、同氏は多数の複雑な生理活性天然物の全合成を独自の方法で完成し、天然物合成化学を先導してきた。

以上、平間氏は、複雑な生理活性天然物の独創的な全合成法を開発し、従来の全合成研究の枠を超えた、周辺諸分野や社会的にもインパクトを与える新しい天然物合成化学を展開した。これらの卓越した業績は国内外で高く評価され、井上学術賞、有機合成化学協会賞、日本化学会賞、藤原賞および紫綬褒章等が授与されており、日本学士院賞に相応しい業績である。

中斷交叉種の合成

1. **M. Hirama** and **M. Uei**, A Chiral Total Synthesis of Compactin, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4251–4253 (1982).
2. **M. Hirama**, **K. Fujiwara**, **K. Shigematsu**, and **Y. Fukazawa**, The 10-Membered Ring Analogs of Neocarzinostatin Chromophore: Design, Synthesis and Mode of Decomposition, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 4120–4122 (1989).
3. **M. Hirama**, **T. Noda**, **S. Yasuda**, and **S. Ito**, Simple Strategy for the Synthesis of the Avermectin-Milbemycin Family: Total Synthesis of Milbemycin *ol*, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 1830–1832 (1991).
4. **M. Hirama**, **T. Gombuchi**, **K. Fujiwara**, **Y. Sugiyra**, and **M. Uesugi**, Synthesis and DNA Cleaving Abilities of Functional Neocarzinostatin Chromophore Analogs: Base Discrimination by a Simple Alcohol, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 9851–9853 (1991).
5. **K. Iida** and **M. Hirama**, Efficient Route to the Nine-Membered Cyclic Dyne System: Tuning of the Extremely Facile Cope Rearrangement of 1,5-Diyne, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 10310–10311 (1994).
6. **K. Iida** and **M. Hirama**, Synthesis and Characterization of Nine-Membered Cyclic Enehydynes, Models of the C-1027 and Kedarcidin Chromophores: Equilibration with a p-Benzoyne Biradical and Kinetic Stabilization, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 8875–8876 (1995).
7. **M. Satake**, **A. Morohashi**, **H. Oguri**, **T. Oishi**, **M. Hirama**, **N. Harada**, and **T. Yasumoto**, The Absolute Configuration of Ciguatoxin, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 11325–11326 (1997).
8. **S. Kawata**, **S. Ashizawa**, and **M. Hirama**, Synthetic Study of Kedarcidin Chromophore: Revised Structure, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 12012–12013 (1997).
9. **M. Hirama**, **K. Akiyama**, **T. Tanaka**, **T. Noda**, **K. Iida**, **I. Sato**, **R. Hanashi**, **S. Fukuda-Ishisaka**, **M. Ishiguro**, **T. Orani**, and **J. E. Leet**, Paramagnetic Enehyne Antibiotic C-1027: Spin Identification and Characterization of Radical Species, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 720–721 (2000).
10. **S. Kobayashi**, **S. Ashizawa**, **Y. Takahashi**, **Y. Sugiyra**, **M. Nagaoka**, **M. J. Lear**, and **M. Hirama**, The First Total Synthesis of N1999-A2: Absolute Stereochemistry and Stereochemical Implications into DNA Cleavage, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 11294–11295 (2001).
11. **M. Hirama**, **T. Oishi**, **H. Uehara**, **M. Inoue**, **M. Maruyama**, **H. Oguri**, and **M. Satake**, Total Synthesis of Ciguatoxin CTX3C, *Science*, **294**, 1904–1907 (2001).
12. **H. Oguri**, **M. Hirama**, **T. Tsumuraya**, **I. Fujii**, **M. Maruyama**, **H. Uehara**, and **Y. Nagumo**, Synthesis-Based Approach toward Direct Sandwich Immunoassay for Ciguatoxin CTX3C, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 7608–7612 (2003).
13. **T. Usuki**, **M. Inoue**, **M. Hirama**, and **T. Tanaka**, Rational Design of a Supra C-1027: Kinetically Stabilized Analogue of the Antitumor Enehyne Chromoprotein, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 3022–3023 (2004).
14. **M. Inoue** and **M. Hirama**, Evolution of a Practical Total Synthesis of Ciguatoxin CTX3C, *Acc. Chem. Res.*, **37**, 961–968 (2004).
15. **T. Usuki**, **T. Mita**, **M. J. Lear**, **P. Das**, **F. Yoshimura**, **M. Inoue**, **M. Hirama**, **K. Akiyama**, and **S. Tero-Kubota**, Spin-Trapping of <sup>13</sup>C-Labelled p-Benzynes Generated by Masamune–Bergman Cyclization of Bicyclic Nine-Membered Enehydynes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 5249–5253 (2004).
16. **M. Inoue**, **K. Miyazaki**, **H. Uehara**, **M. Maruyama**, and **M. Hirama**, First- and Second-Generation Total Synthesis of Ciguatoxin CTX3C, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 12013–12018 (2004).
17. **M. Hirama**, Total Synthesis of Ciguatoxin CTX3C: A Venture into the Problems of Ciguatera Seafood Poisoning, *Chem. Rec.*, **5**, 240–250 (2005).
18. **M. Inoue**, **T. Usuki**, **N. Lee**, **M. Hirama**, **T. Tanaka**, **F. Hosoi**, **S. Ohie**, and **T. Orani**, Antitumor Enehyne Chromoprotein C-1027: Mechanistic Investigation of the Chromophore-Mediated Self-Decomposition Pathway, *J. Am. Chem.*

- Soc.*, **128**, 7896–7903 (2006).
19. M. Inoue, K. Miyazaki, Y. Ishihara, A. Tatami, Y. Ohnuma, Y. Kawada, K. Komano, S. Yamashita, N. Lee, and **M. Hirama**, Total Synthesis of Ciguatoxin and 51-HydroxyCTX3C, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 9352–9354 (2006).
  20. K. Komano, S. Shimamura, M. Inoue, and **M. Hirama**, Total Synthesis of the Maduropeptin Chromophore Aglycon, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 14184–14186 (2007).
  21. M. Inoue, I. Ohashi, T. Kawaguchi, and **M. Hirama**, Total Synthesis of the C-1027 Chromophore Core: Extremely Facile Ene-diyne Formation through SmI<sub>2</sub>-Mediated 1,2-Elimination, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 1777–1779 (2008).
  22. M. Inoue, N. Lee, K. Miyazaki, T. Usuki, S. Matsuoaka, and **M. Hirama**, Critical Importance of the Nine-Membered F Ring of Ciguatoxin for Potent Bioactivity: Total Synthesis and Biological Evaluation of F-Ring-Modified Analogs, *Angew. Chem. Int. Ed. (VIP)*, **47**, 8611–8614 (2008).
  23. K. Ogawa, Y. Koyama, I. Ohashi, I. Sato, and **M. Hirama**, Total Synthesis of a Protected Aglycon of the Kedaridin Chromophore, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 1110–1113 (2009).
  24. K. Komano, S. Shimamura, Y. Norizuki, D. Zhao, C. Kabuto, I. Sato, and **M. Hirama**, Total Synthesis and Structure Revision of the (–)-Maduropeptin Chromophore, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 12072–12073 (2009).
  25. T. Tsumuraya, I. Fujii, and **M. Hirama**, Production of Monoclonal Antibodies for Sandwich Immunoassay Detection of Pacific Ciguatoxins, *Toxicon*, **56**, 797–803 (2010).
  26. S. Yamashita, Y. Ishihara, H. Morita, J. Uchiyama, K. Takeuchi, M. Inoue, and **M. Hirama**, Stereoselective 6-Exo Radical Cyclization Using *cis*-Vinyl Sulf-oxide: Practical Total Synthesis of CTX3C, *J. Nat. Prod.*, **74**, 357–364 (2011).
  27. T. Tsumuraya, K. Takeuchi, S. Yamashita, I. Fujii, and **M. Hirama**, Development of a Monoclonal Antibody against the Left Wing of Ciguatoxin CTX1B: Thiol Strategy and Detection Using a Sandwich ELISA, *Toxicon*, **60**, 348–357 (2012).
  28. S. Yamashita, K. Takeuchi, T. Koyama, M. Inoue, Y. Hayashi, and **M. Hirama**, Practical Route to the Left Wing of CTX1B and Total Syntheses of CTX1B and 54-deoxyCTX1B, *Chem. Eur. J.*, **21**, 2621–2628 (2015).
  29. S. Yamashita, D. Hayashi, A. Nakano, Y. Hayashi, and **M. Hirama**, Total Synthesis of Avemnectin B<sub>1a</sub> Revisited, *J. Antibiot.*, **69**, 31–50 (2016).
  30. **M. Hirama**, Total Synthesis and Related Studies of Large, Strained, and Bioactive Natural Products, *Proc. Jpn. Acad., Ser. B*, **92**, 290–329 (2016).
  31. T. Tsumuraya, T. Sato, **M. Hirama**, and I. Fujii, Highly Sensitive and Practical Fluorescent Sandwich ELISA for Ciguatoxins, *Anal. Chem.*, **90**, 7318–7324 (2018).