

生物活性分子の合成と機能解析のための新手法

理化学研究所主任研究員 袖岡 幹子



研究者として歩み出したばかりの頃、プロスタグランジン誘導体の合成研究に携わった。構造が少し違うだけで、その活性は劇的に変わった。特に立体化学の重要性を強く認識した。一見簡単な構造の分子でも、全その立体化学を制御して合成するのは簡単ではなかった。試行錯誤の中で、クロム錯体触媒に出会い、それまで苦勞していた二重結合の立体化学の制御が実現した。

様々な遷移金属触媒反応の開発研究を行う中で、最も力を入れたのは、キラルパラジウム(Pd)エノラートを鍵中間体とする不斉触媒反応の開発研究である。

また、医薬開発に極めて重要な含フッ素化合物の合成法として、Pdエノラートの化学を応用し不斉フッ素化反応も実現することができた。さらにアルケンの二官能基型トリフルオロメチル化反応の開発にも成功し、CF₃基の導入と同時に複素環など多様な骨格構造

に複雑な構造を構築するたいへん複雑なラマンシグナルを示すが、アルキンのシグナルはちょうどそれらと重ならない領域に出ることから、小さなアルキンを目印にラマン顕微鏡を

現した。
この経験で、遷移金属触媒の威力に魅了された。また、当時はまだプロスタグランジンの受容体は同定されていなかったが、生体内で相互作用する相手の姿が分かればもっと良い誘導体を作れるはず、いつか生物活性分子の作用機序を明らかにするような研究をしてみたいと思った。

つを柱として研究を行ってきた(図1)。その一部をご紹介します。

Pdアキア錯体を触媒として用いると、構造がきつちりと決まった二座Pdエノラートが生成し、多様な求電子剤との反応が高い不斉収率で進行することを見出した。この反応は、Pdエノラートの形成と同時に触媒から放出されるプロトン酸が求電子剤を活性化させる酸・塩基協調型の反応機構

により進行する。さらに研究はNiやCuなどの遷移金属エノラートの化学へと広がった。

また、医薬開発に極めて重要な含フッ素化合物の合成法として、Pdエノラートの化学を応用し不斉フッ素化反応も実現することができた。さらにアルケンの二官能基型トリフルオロメチル化反応の開発にも成功し、CF₃基の導入と同時に複素環など多様な骨格構造

を使って直接生物活性分子をイメージングできないかというアイデアを思いつき、細胞分裂時にDNAに取り込まれるEdUという核酸誘導体をモデル化合物として選り検討したところ、EdUが核に取り込まれていく様子をイメージングすることに世界で初めて成功した。

さらに、人工脂質膜のラフト構造にスフィンゴミエリンが集積する様子を可視化したり、植物毒素の標的蛋白質の細胞内局在を突き止めたするなど、アルキン標識ラマンイメージングが、蛍光イメージングで解決できなかった問題を解決する手法となることを示した(図3)。

この経験で、遷移金属触媒の威力に魅了された。また、当時はまだプロスタグランジンの受容体は同定されていなかったが、生体内で相互作用する相手の姿が分かればもっと良い誘導体を作れるはず、いつか生物活性分子の作用機序を明らかにするような研究をしてみたいと思った。

つを柱として研究を行ってきた(図1)。その一部をご紹介します。

Pdアキア錯体を触媒として用いると、構造がきつちりと決まった二座Pdエノラートが生成し、多様な求電子剤との反応が高い不斉収率で進行することを見出した。この反応は、Pdエノラートの形成と同時に触媒から放出されるプロトン酸が求電子剤を活性化させる酸・塩基協調型の反応機構

により進行する。さらに研究はNiやCuなどの遷移金属エノラートの化学へと広がった。

また、医薬開発に極めて重要な含フッ素化合物の合成法として、Pdエノラートの化学を応用し不斉フッ素化反応も実現することができた。さらにアルケンの二官能基型トリフルオロメチル化反応の開発にも成功し、CF₃基の導入と同時に複素環など多様な骨格構造

を使って直接生物活性分子をイメージングできないかというアイデアを思いつき、細胞分裂時にDNAに取り込まれるEdUという核酸誘導体をモデル化合物として選り検討したところ、EdUが核に取り込まれていく様子をイメージングすることに世界で初めて成功した。

さらに、人工脂質膜のラフト構造にスフィンゴミエリンが集積する様子を可視化したり、植物毒素の標的蛋白質の細胞内局在を突き止めたするなど、アルキン標識ラマンイメージングが、蛍光イメージングで解決できなかった問題を解決する手法となることを示した(図3)。

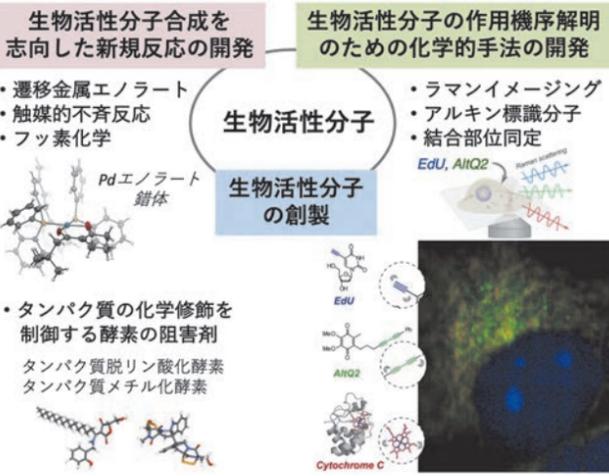
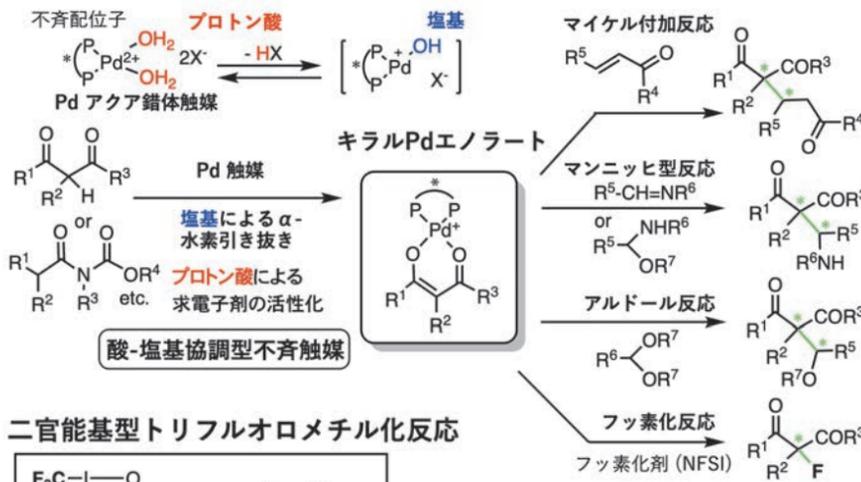


図1 生物活性分子の合成・創製・作用機序解明

キラルパラジウムエノラートを鍵とする不斉触媒反応



二官能基型トリフルオロメチル化反応

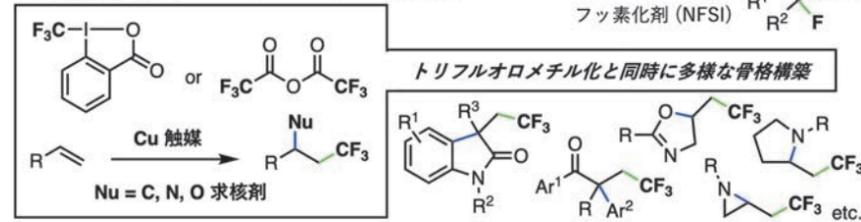
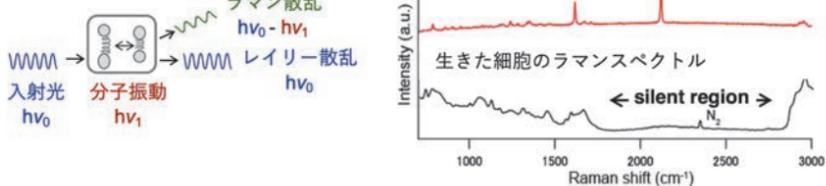


図2 不斉触媒反応とトリフルオロメチル化反応の開発

ラマン分光



EdUが細胞分裂にともない核に取り込まれる様子 JACS 2011, 133, 6102 より一部改変

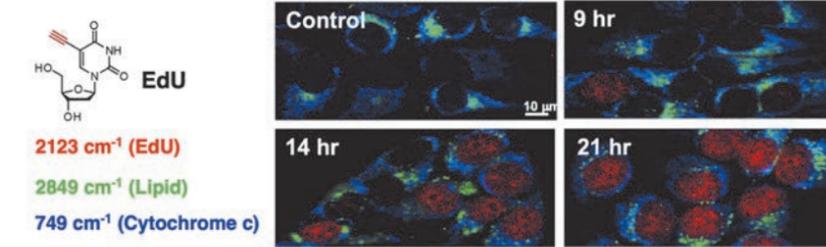


図3 アルキン標識分子のラマンイメージング

泡の速乾性手指消毒剤

ウエルフォーム®

クロルヘキシジン製剤

第2類医薬品

効能・効果、用法・用量、警告・禁忌を含む使用上の注意等については容器等を参照してください。

製造販売元

丸石製薬株式会社

資料請求先：丸石製薬株式会社 学術情報グループ
〒538-0042 大阪市鶴見区今津中2-4-2 / TEL. 0120-014-561
ホームページ <http://www.maruishi-pharm.co.jp/>

