

若手研究者の活躍

～ 有機化学による生命科学の革新を目指して 東京医科歯科大学 隅田有人先生 ～

2010年のReaxys PhD Prize ファイナリストである隅田先生に、研究活動について語っていただきました。



東京医科歯科大学
生体材料工学研究所 細谷研究室
助教
隅田 有人 (すみだ ゆうと) 先生

東京医科歯科大学の隅田先生のご研究内容を、化学が専門でない方にも分かりやすくご紹介いただきました。

隅田先生について

修士課程までは京都薬科大学の太田先生の元で天然物の全合成、その後博士課程で京都大学・大鷹研究室の門をたたき、有機金属化学を学びました。その間トロント大学の Mark Lautens 教授のところに留学、PhD を取った後は博士研究員としてハーバード大学の Daniel Kahne 先生の元で細胞壁モノマーの化学合成を行っておりました。その後、東京医科歯科大学の細谷先生に呼んでいただき、今にいたっています。

現在所属の東京医科歯科大学、生体材料工学研究所について

東京医科歯科大学は 1928 年に創立、1946 年に国立大学として設置された国立大学としては新しい大学でありながら、世界大学ランキングによるとアジア 40 位および国内 8 位^{*1}、1 論文当りの論文被引用数では国内 1 位^{*2}という、かなり研究レベルの高い大学で「知と癒しの匠を創造する」が大学のミッションとして定められています。

生体材料工学研究所は 1938 年、東京高等歯科医学校に設置された歯科材料研究室が起源で、歯科材料研究所、医用器材研究所を経て現在の生体材料工学研究所となっています。医療器材研究所時代には、世界で初めてヒドロキシアパタイトを人工的にバルクで合成することに成功しています。現在は 4 部門 12 研究分野と 1 施設で構成されており、なかでも細谷研では、有機合成を基盤とした生命科学の推進に役立つ「ものづくり」を行っています。

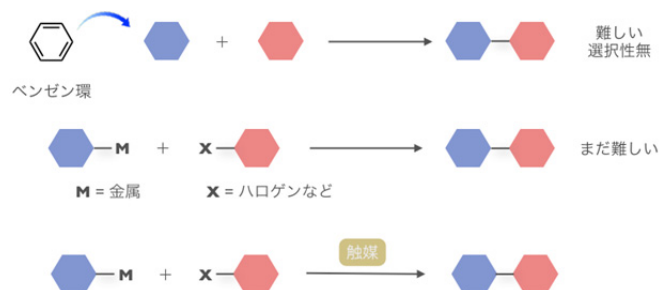
細谷研究室の研究内容について

主な研究テーマは 3 つあり、1) Click Chemistry による新しい分子連結法の開発、2) ベンザインの新規発見法と利用法の開発、3) 分子イメージングのための PET プローブ等の開発で、有機合成化学の力を使って生命科学を推進することを主眼としています。

有機合成化学とは？

有機合成化学とは分子と分子をつなぐ、すなわち分子と分子の間に結合をつくることに他ならないと考えています。例えば、炭素が 6 つ繋がった、亀の甲状のベンゼン環と、もう一つのベンゼン環の間で結合

をつくる、これが有機合成化学の一例です。このベンゼン環同士の間で結合をつくる方法はいくつか知られていますが、反応点に違いが存在しなければ、「繋ぐ部位」という意味での選択性が存在しません。そこで金属、ハロゲンなどの「きっかけ」となる反応点を与えてあげることで、選択性を生み出すことができます。しかしこれでもまだ反応性に乏しいことが多く、ほとんどの場合、混ぜただけでは結合ができることはありません。そこでこの反応を劇的に促進させるのが触媒であり、適切な触媒を用いることで、効率よく、選択的に分子と分子をつなげられるようになります。



その代表例として、2010 年にノーベル化学賞を受賞した鈴木章先生、根岸英一先生、Richard Heck 先生のクロスカップリング反応があげられます。このクロスカップリングは分子と分子をつなぐきわめて信頼性が高く強力な方法ですが、いまだに自由自在とはいきません。私個人の意見ですが、有機合成化学の究極の目標は、「繋ぎたい部分を繋ぎたい時に繋ぎたいところだけを繋ぐ」ことだと思います。この目標におそらく今最も近づいているのが、細谷研での研究テーマの一つである Click Chemistry (クリック ケミストリー) です。

Click Chemistry とは？

Click Chemistry とは、2004 年に K. B. Sharpless 先生らによって提唱された概念であり、他の官能基、すなわち他の反応点が存在してもそれを無視して望みのものだけが反応し、副生成物を生じない、加えて水中などの生体的条件下でも進行し、生成物の精製・単離が容易であるといった、これらの条件を満たす、分子と分子をつなぐ手法のことを指します。これらの反応はクリック (カチッと音が) するように反応が進行するというでこのように名づけられました。その代表例として、炭素-炭素三重結合のアルキンと窒素が 3 つ繋がったアジド、この 2 つが反応して、トリアゾールという化合物に変換される、Huisgen 反応が挙げられます。

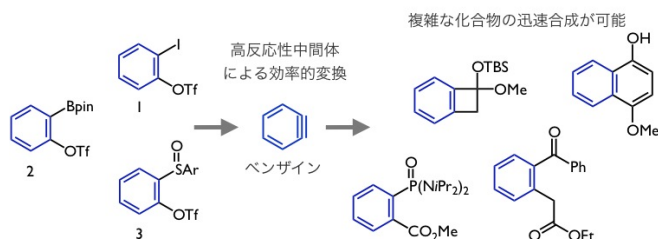


Click chemistry とは、1) 他の官能基に阻害されない、2) 副生成物を生じることない、3) 水中などの生体的条件下で進行する、4) 精製・単離が容易である。上記の条件を満たす反応を用いて機能性分子をつなぐ手法。

細谷研で開発された反応や分子について

細谷研では立体的あるいは電子的に異なった環境において、それぞれのアジドが異なる反応性を示すことを見出し、ある標的タンパク質に対して、これらを検出する部位を二つ繋ぐことを可能にしたマルチモダリティー型プローブの開発に成功しています。

また最近では、ベンザインと呼ばれる高反応性化学種に注目し、精力的に研究を行っています。「ベンザイン」は、ベンゼン環を構成する炭素-炭素結合の一つが三重結合となり、通常は直線構造をとる炭素-炭素三重結合が大きく歪んでいるため、極めて高い反応性を示す活性種です。ベンザインの化学は古く、これまでもベンザインを利用した研究が数多く行なわれてきましたが、繊細な官能基や多くの置換基を有する前駆体の合成は容易ではありません。また、ベンザインと適切な基質とを反応させることで多置換ベンゼン類を容易に構築できることから合成化学的に有用であると言えますが、その反応性の高さゆえに、ベンザインそのものの単離は不可能です。そこで、このベンザインという反応性の高いものを発生させる前駆体が重要になってきます。下図での左3つの化合物は、細谷先生が学生時代に開発したのもを含めて、当研究室で開発されたベンザイン前駆体ですが、それぞれ異なる条件に附することでベンザインが発生します。複数のベンザイン発生部位を有する基質を用いて、それぞれお互いを損なうことなく独立にベンザイン発生に用いることが出来れば、連続的にベンザインを利用した変換反応が可能になり、より複雑な多置換ベンゼン類の構築が容易になると考え、当研究室ではベンザインのさらなる高度利用化を目指し、さまざまな研究を展開しています。



1. T. Matsumoto, T. Hosoya, M. Katsuki, K. Suzuki. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6735.
2. Y. Sumida, T. Kato, T. Hosoya. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2806.
3. S. Yoshida, K. Uchida, T. Hosoya. *Chem. Lett.* **2014**, 43, 116.

PET imaging とは？

PET imaging (ペットイメージング) は PET 診断という名前で世界中の医療機関での導入が進んでいるものですが、Positron Emission Tomography の略で、 ^{11}C や ^{18}F などの短寿命陽電子放出核種を含む薬物を生体に投与し、その体内動態や標的分子(タンパク質など)を生きたままの状態を観察できる非侵襲的な分子撮像法のことです。被曝量が X 線撮影よりも少なく安全で、高感度かつ定量的に観測が行えることが特徴です。放射性核種を含んだ薬剤を検知することによってその薬物の体内動態がわかるため、疾患の早期診断につながるだけでなく、薬理活性化合物の体内動態を極めて低用量で可視化できることから創薬にかかる時間、コストを大幅に削減できることになり、世界中で研究されるようになってきています。しかしながら、この PET トレーサーあるいはプローブと呼ばれる、放射性核種で標識した分子を合成する変換反応には通常とは異なったいくつかの条件が求められます。それは、速度が極めて速く、高収率、官能基許容性が高い、などです。PET 法の特徴として、放射性核種には ^{11}C で約 20 分、 ^{18}F で約 110 分という半減期が存在し、時間の経過とともにプローブが分解していきます。だからこそ体内に留まらず安全だともいえるのですが、PET プローブを合成するためには、極めて迅速に進行する反応が必要となります。優れた反応であっても時間がかかると PET 法には適用できません。また、PET プローブ候補化合物を合成するため

数工程が必要な場合、標識を行う工程は、その半減期の問題から、なるべく最後に近い工程で行わなくてはなりません。つまり、放射性核種を導入する反応は、それまでに導入してきたさまざまな部位を壊したりすること無く進行しなくてはならず、官能基許容性に優れた反応が必要となります。さらに、放射性核種はサイクロトロンと呼ばれる機械から製造され、反応フラスコへと送られますが、調製される放射性核種は非常に微量であるため、フラスコにほんのわずかしかな存在しない放射性核種を捕捉する、高効率で高選択的な反応が必要となります。下図にある反応は、先述のクロスカップリング反応を用いて、実際に PET プローブを合成したものです。図のセトロゾールという化合物は、細谷研と理化学研究所ライフサイエンス基盤技術研究センターとの共同研究で開発された、アロマトラーゼという男性ホルモンを女性ホルモンに変換する酵素にくっついて、その働きを阻害する化合物です。つまりこのセトロゾールを ^{11}C によって標識することで、脳内のどこに男性ホルモンが局在しているかがわかります。これまでに、細谷先生や私を含め、20 名以上が PET 被験者となっており、このアロマトラーゼの脳内動態を観察しています。また反応に用いる触媒であるパラジウムは、放射性核種に対しては多量に存在しているため、PET プローブ前駆体を含めた試薬類は、反応後、生成物に対して大過剰で存在することになり、単離・精製が容易であるということも条件として求められます。以上のように、PET 法では数々の制約により、これまで開発されてきた多くの優れた反応を持ってしても自在なプローブ合成は容易ではありません。これらを実現するためには、より高レベルな化学反応が必要であり、有機合成化学の力が必須の分野であると私は考えております。

PET imaging



有機合成化学の発展について

有機合成化学の力によってこれまでにない機能性分子の創製、および分子変換技術が確立できれば、それによって医学、生物学といった生命科学の推進に貢献できると考えています。それらの分野が発展する過程で生じる新たな課題を、自分たちにフィードバックすることにより、有機合成化学の発展にもつながることが期待されます。今後それぞれが目的を共有し、相乗的に発展できるよう努めることが重要であると考えております。

*1: THE World University Rankings 2013-2014

*2: QS University Rankings: Asia 2013



東京医科歯科大学 隅田 有人先生
エルゼビア・ジャパン (株) 齋藤美里 (インタビュー)
編集: エルゼビア・ジャパン (株) 神田奈美