

Creation of Supramolecular Assembly and
Application to Development of Chemical
Processes and Medicinal Lead Compounds
超分子型分子集合体の創製と物質変換プロセス
および医薬関連物質のリード化合物開発への応用

プロジェクトリーダー 柴 崎 正 勝

東京大学 大学院薬学系研究科 教授



図 1 構造解析装置 NMR

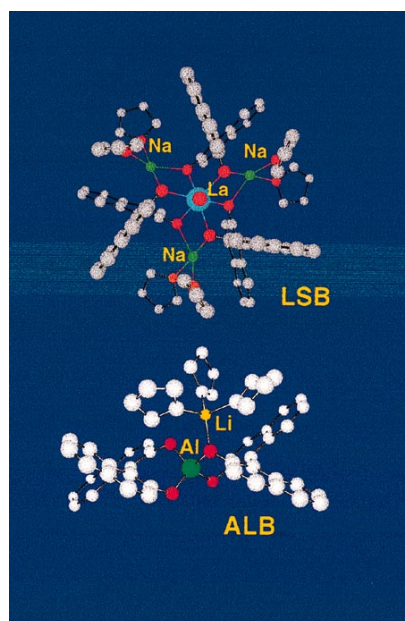


図 2 酵素類似不斉触媒

1. 研究の目的

現在の高度物質文明をさらに発展させ、わが国の未来を開拓するためには、限りある資源、エネルギーの循環・再利用を考慮した環境適応型新科学技術の創造が緊急かつ最重要課題である。この目的の達成には、40 億年かけて合目的に進化してきた生命体を範とし、その制御システムを分子レベルで解明し、より優れた、しかも使いやすい機能分子を創製することが焦眉の急といえる。

生体内では、役割の異なる多数の「構成素子」が配位結合や多点水素結合など「方向性を持った相互作用」により、自発的に集合し、その結果生じる「分子集合体」により生物機能が発現する。本研究は、生物機能発現メカニズムに基づき、先例のない「自律的組織化機能を備えた革新的分子」を開発し、それらの組み合わせによる超効率的物質変換機能（Chemical Function）および生理活性機能（Biological Function）等の高度な機能を備えた「超分子型分子集合体」の創製と応用を目的としている。すなわち、「超分子型分子集合体」による画期的な高性能触媒の開発、それらを利用した HIV や癌など難病治療薬等の環境適応型製造プロセスの開発、超分子生体応答システムの開発を行う。

具体的には画期的な分子集合能を有し、しかも酵素機能を含有する低分子不斉触媒の開発を行う。これらの触媒はこれまでの不斉触媒では極めて困難であった「アトムエコノミー」の高い不斉反応を実現する可能性があり、抗エイズ薬、抗癌剤および細胞情

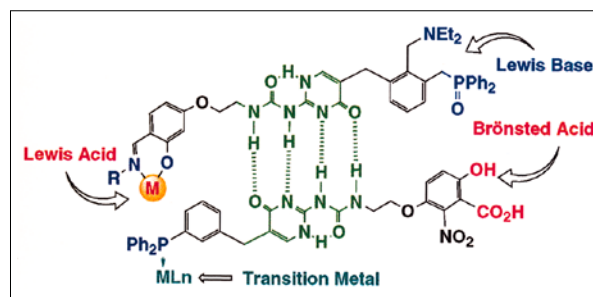


図 3 4つの水素結合を介した自己集合型触媒

報伝達解明物質等の画期的合成法開発を目標とする。さらには、カリックスアレーン型の大環状骨格に糖鎖の導入を試み、糖鎖のコンホメーションの固定を検討する。これらのハイブリッド分子は分子集合能を有する可能性が高く特定のレクチン（糖結合蛋白）やインフルエンザウィルスと強く結合することが期待され、新規生体応答分子としての発展の可能性が高い。

2. 研究の内容

(1) 超分子触媒を用いる環境適応型物質変換プロセスの開発と医薬化学研究

「原料」を与えれば「望むもの」（生成物）のみが出てくる高効率・高選択的・省資源・省エネルギー・環境保全（無廃棄物）型工業的物質製造プロセスを超分子触媒を用いて創出するため、触媒作用に必要な個々の活性サイト、例えば酸サイトと塩基サイト、物質変換サイトと立体識別サイトなどを、自律的な組織化機能により自己集積させ、それにより生じる超分子型の分子集合体からなる「超分子触媒」を開発して、その一般的な反応への応用→医薬品中間体などの工業プロセスへのアプローチ→触媒の固定化とフローシステムへの展開→実用製造プロセスの開発の順に研究を進める。計画している触媒の一つは希土類やアルミニウム又はガリウムを中心金属として含有し、さらにはアルカリ金属をも含む異種金属含有不斉触媒であり、ルイス酸性とブレンステッド塩基性の二つの機能を有する。一方、もう一つの触媒のパターンはルイス酸性とルイス塩基性を有するものである。これら二つの触媒は様々な分子と集合体を形成し、かつ触媒単独よりも優れた機能を発現しうる。例えば、基質を特定な活性化状態に変換することなく基質ともう一つの基質の直接的反応といったような、酵素機能の低分子触媒での発現が可能となりうる。一方、画期的合成法により汎用性の高い合成中間体が極めて容易に手に入るようになるならば、医薬品を始めとするファインケミカルの製造プロセスが高効率化され、医薬化学への貢献も期待できる。さらには次世代における製薬工業や化学工業ばかりでなく、医療・環境産業等にも新たな基盤を確立し得る。ここでは上記合成中間体を活用する構造活性相関を基盤とした医薬化学研究も実施する。対象とする化合物は抗癌剤エポシロンAであり、固形癌に対する新たな抗癌剤として多大な注目を集めているものである。

(2) 超分子生体応答システムの開発

二次元、あるいは三次元的に制御された超分子型分子集合体が化学物質にどのように応答するかを中心に検討する。その発展として物理的的刺激に対する応答も検討する予定である。対象は糖鎖構造とし、いかにそのコンホメーションを制御するかを最重要課題とする。予備的検討としてカリックスアレーン型大環状骨格とのハイブリッド分子が上記目的にかなない、かつ興味深い分子集合体を形成することを見だしている。本研究ではさらなる改良を行うとともに、これら分子集合体とインフルエンザウィルスとの結合、レクチンとの結合、癌細胞、大腸菌 O157 やエイズウィルスとの相互作用を積極的に検討する。

超分子型分子集合体の創製とその機能開発により、画期的な高性能触媒、難病治療薬等の開拓とそれらの環境適応型製造プロセスの開発による医療診断、環境監視などが可能となる。従って、本研究の成果は基礎科学や「製薬工業」、「化学工業」のみならず、原子・分子レベルでの物質作用機構の解明を必要とする「生命科学」、「環境科学」の分野に寄与するところが著しく大きいものと考えられる。

3. 研究の体制

期 間：1999 年 8 月～2004 年 3 月

構 成：プロジェクトリーダー：柴崎正勝（東京大学）、コメンメンバー：相田卓三（東京大学）、西口郁三（長岡技術科学大学）、宮野壮太郎（東北大学）、柳澤宏明（三共株式会社）、寺前紀夫（東北大学）、青山安宏（九州大学）、研究員

実施場所：東京大学大学院薬学系研究科有機合成化学教室

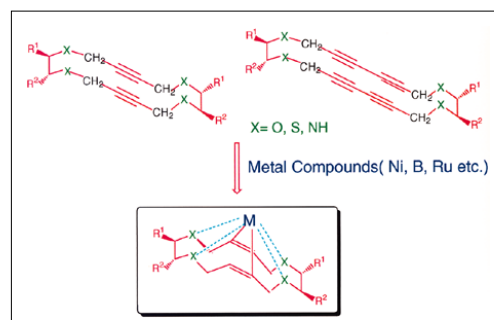


図4 自己集合型金属-ポリアセチレン不斉触媒

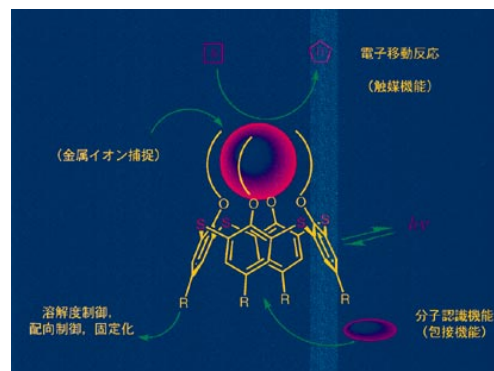


図5 チアカリックスアレーンを基盤とする超分子型分子集合体を創製し、高度な物質変換機能を備えた超機能金属錯体触媒を開拓する。

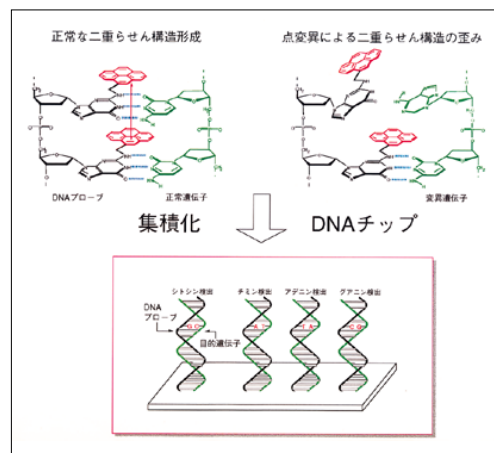


図6 光機能性化学修飾ヌクレオチドの創製とSNPs検出への応用

