

令和 5 年 4 月 29 日現在

機関番号： 11301  
研究種目： 奨励研究  
研究期間： 2022 ~ 2022  
課題番号： 22H04249  
研究課題名 生体分子アナログの構造解析迅速化を指向した周波数選択的な超遠隔相関NMR法の検討

## 研究代表者

海原 大輔 (Unabara, Daisuke)

東北大学・多元物質科学研究所・技術一般職員

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000円

研究成果の概要：本研究では、周波数選択的な超遠隔相関NMR法を用いることで、塩基部が修飾された核酸アナログ化合物の構造解析迅速化が可能か検証することを目的とした。

通常の超遠隔相関法（LR-HSQMBC法）に対して非線形サンプリング法（NUS法）の適用を試みたところ、微弱な超遠隔相関のピーク強度が顕著に低下する傾向が観られた。このことから、NUS法の適用によって測定時間を大幅に短縮することは困難であることが示唆された。この結果を踏まえ、NMR装置に周波数選択的な超遠隔相関法（LR-seHSQMBC法）のパルスシーケンス導入を行い、パルスシーケンスの改変と免疫抑制薬アザチオプリンへの適用を検討している。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、核酸アナログ化合物の溶液NMR構造解析について、超遠隔相関法（LR-HSQMBC法）に対する、非線形サンプリング法（NUS法）適用の限界を示すことが出来た。本研究成果は、核酸アナログ化合物の溶液NMR構造解析を行う上で、最適な測定法選択およびパラメータ設定をするための有用な知見になると考えられる。また、新規核酸アナログ化合物の開発に寄与すると考えられ、創薬・生命科学研究の推進が期待される。

研究分野： 有機機器分析

キーワード： 溶液NMR 二次元NMR 超遠隔相関法 核酸アナログ 構造解析法

## 1. 研究の目的

核酸アナログ化合物 (Azathioprine、図1) の溶液 NMR 構造解析において、超遠隔相関法 LR-HSQMBC (Long-Range Heteronuclear Single Quantum Multiple Bond Correlation) 法の適用により、汎用的な二次元 NMR 測定法 (HMBC 法) では観測困難な 4 結合以上隔てた超遠隔相関 ( ${}^4J_{CH}$ ) を高感度に観測し、その構造解析に成功した<sup>[1]</sup>。しかしながら、S/N 比および分解能向上のためには、積算回数および間接観測軸のデータポイント数を大きく設定しなければならず、測定には終夜～終日以上の長時間を要する。本研究では、周波数選択的な超遠隔相関 NMR 法 (LR-selHSQMBC 法) を用いることで、塩基部が修飾された核酸アナログ化合物の構造解析迅速化が可能か検証することを目的とした。

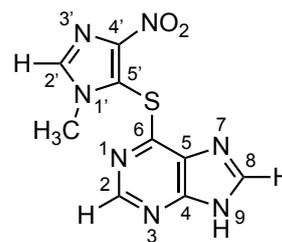


図1. Azathioprine の構造式

## 2. 研究成果

測定試料には、免疫抑制薬 Azathioprine の DMSO-*d*<sub>6</sub> 溶液を用いた。NMR 装置は、Bruker AVANCE III, 600 MHz, TCI CryoProbe を使用した。まず、LR-HSQMBC (Long-Range Heteronuclear Single Quantum Multiple Bond Correlation) 測定に対し、NUS (Non-Uniform Sampling) 法の適用を試みた。サンプリングポイント数を種々検討した結果、サンプリングポイント数を 50% に削減すると、超遠隔相関を観測することは出来たが、通常測定と比較しピーク強度が低下することが分かった。特に通常測定において微弱な超遠隔相関ほど、ピーク強度が顕著に低下する傾向があることが分かった。サンプリングポイント数を 50% よりさらに小さく設定すると (33%、25%)、微弱な超遠隔相関の検出は困難となる場合もあった。LR-HSQMBC スペクトルでは、相関ピーク間の強度差が大きくなる場合が多いことから、NUS 法の適用によって測定時間を大幅に短縮することは困難であることが示唆された。続いて、NMR 装置に周波数選択的な超遠隔相関法 (LR-selHSQMBC) のパルスシーケンスの導入を行った。現在、パルスシーケンスの変更と Azathioprine への適用を検討している。本研究成果は、新規核酸アナログ化合物の開発を行う上で有用であると考えられる。

[1] Complete Structure Assignment of Azathioprine as a Proton-Deficient Nucleic Acid Analogue Using  ${}^1\text{H}$ - ${}^{13}\text{C}$  Long-Range Heteronuclear Single Quantum Multiple Bond Correlation, Daisuke Unabara, Masaki Nishijima, *The Journal of Organic Chemistry*, **2023**, 88, 653-657.

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Unabara Daisuke, Nishijima Masaki	4. 巻 88
2. 論文標題 Complete Structure Assignment of Azathioprine as a Proton-Deficient Nucleic Acid Analogue Using <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C Long-Range Heteronuclear Single Quantum Multiple Bond Correlation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 653 ~ 657
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.joc.2c01785	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
西嶋 政樹	(Nishijima Masaki)