

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 25 日現在

機関番号：34509

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790132

研究課題名(和文) 生理活性オリゴペプチドを認識する螺旋形ナノチューブの創製

研究課題名(英文) Development of helical nanotubes for recognizing bioactive oligopeptides

研究代表者

福留 誠 (FUKUDOME, Makoto)

神戸学院大学・薬学部・講師

研究者番号：00336182

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：これまでに6A,6D-di-(aminoethylthio)- γ -CDの合成法が確立された。この γ -CDのAD位修飾体は、AE位修飾体との比較に利用できる。また、望む γ -CDのAE位修飾体、及び、 γ -CDのAD位修飾体の前駆物質の合成法が確立された。様々なリンカーによりこれらの前駆物質を連結した γ -および γ -CD二量体の合成、構造的特徴およびホスト分子としての機能性の調査が現在進行中である。

研究成果の概要(英文)：A synthetic method of 6A,6D-di-(aminoethylthio)- γ -CD was established, so far. This AD-substituted γ -CD can be available for comparison with AE-substituted one. The synthetic methods of the precursors of desirable 6A,6E-di-substituted- γ - and 6A,6D-di-substituted- α -CDs were also established. It is now in progress that investigations of synthesis, structural characterizations and functionalities as host molecules of α - and γ -CD dimers connected these precursors by several linkers.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

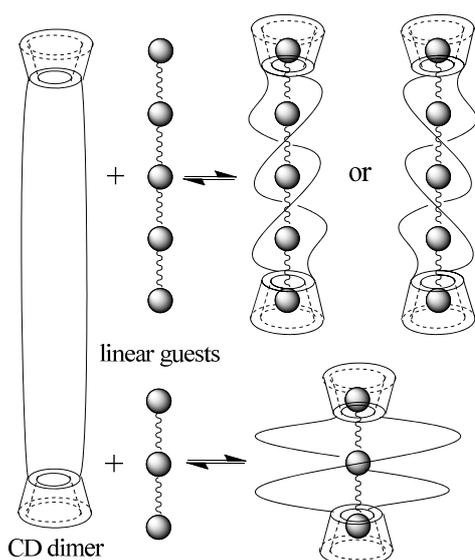
キーワード：シクロデキストリン 二量体 らせん構造 ホストゲスト化学

1. 研究開始当初の背景

グルコースから構成された環状オリゴ糖シクロデキストリン(以下 CD と略)は、食品として認可をうけた安全性から、各種分野で実用され、さらなる応用研究も活発に行われている。また、CD は、基礎研究においては生体模倣化学の絶好の素材である。他方、螺旋形分子は、右巻き左巻きという鏡像異性体を与える興味深い構造をもち、この構造モチーフを応用した様々な報告がなされてきた。既知の螺旋形(あるいはねじれ型)分子は、構造が基本的に硬直であるため、その機能性の核となる螺旋構造を柔軟に変形させることは容易ではない。本研究において用いる CD を基礎とする螺旋形ホスト分子モチーフは、疎水性相互作用による超分子形成により螺旋構造を構築する点が、これまでの既知の螺旋形分子とは原理的に異なっており、結果として、これまでの螺旋構造モチーフにおいて不可能だった柔軟な螺旋構造の構築とその制御に関する研究という新しいフィールドを切り開くものとして期待できる。

2. 研究の目的

CD 二量体とオリゴペプチドとのホストゲスト相互作用に基づく螺旋形ナノチューブ型超分子あるいは分子ネットワークを創製する。本研究により調製される超分子は、ゲスト分子として利用する生理活性オリゴペプチドの二次構造制御及び水溶性改善といった高機能化に寄与すると期待される。また、このような長い分子同士のホストゲスト相互作用に関する報告は稀であり、新規なナノチューブ型機能性分子の創製に寄与する。



3. 研究の方法

CD 単量体がゲスト分子を最高で 10^4 M^{-1} 程度の結合定数で包接するのに対し、CD 二量体(二点認識)は $10^8 \sim 10^{11} \text{ M}^{-1}$ という抗体に匹敵する結合能を示す場合があることは既知である。このとき柔軟なリンカーによって連結された CD 二量体は、誘起適的に構造

変化することにより、ゲスト分子に対し強い結合能を示す。したがって、ホスト分子空洞及びリンカーとゲスト分子の形状が適切であれば、抗原抗体反応に匹敵する強い結合力を駆動力として、螺旋構造をもったナノチューブ形超分子あるいは超分子ネットワークが形成されると考えられる。

合成を計画する二重架橋 CD 二量体は、合成原料として α -CD または β -CD を利用し、その一級水酸基側の二点(それぞれ、A,D-位及び A,E-位)を修飾することにより合成される。これらの修飾体を選択するのは、それぞれ 6 個及び 8 個の構成糖からなる α -CD 及び β -CD の A,D-位及び A,E-位修飾体が C_2 対称であり、それらを同一構造のリンカーにより二重架橋して二量体を構築するとき、トポロジー(syn-及び anti 二量体)を考慮する必要がなく、超分子系の観察が容易になるからである。ゲスト分子としては単純な構造のオリゴペプチド等を用いる。目的とする二重架橋 CD 二量体及びゲスト分子の合成法を確立した後、その包接錯体構造について検討する。

4. 研究成果

(1) α -CD 一級水酸基の一箇所をアジド基で置換しモノアジド α -CD を合成した。次に 4,4'-ビフェノールの一つの水酸基をプロパルギル化し、この導入したプロパルギル基のアルキンと、モノアジド α -CD のアジド基とのヒュスゲン環化反応による連結反応を検討した。その結果、 α -CD 空洞内にビフェノール部位が自己抱接された生成物と自己抱接されていない生成物が生じている事がわかった。水中及び DMF 中において 90 24 時間の反応を行うと、それぞれの溶媒条件において自己抱接型と非自己抱接型の生成物が生じるが、その比率に優位な差があることがわかった。すなわち、水中においては自己抱接型の方が多く生成し(67:23)、DMF 中においては非自己抱接型の方が多く生成した(69:23)。以上の結果は、CD 二量体の合成においてリンカー部位を導入する際に有用な知見である。もし、リンカー部位が自己抱接されてしまうと目的とする二量体の合成が達成されないと考えられるからである。

(2) 乾燥 α -CD をピリジン中 Molecular sieves 存在下において Biphenyl-4,4'-disulfonyl dichloride と室温で反応させることにより、6A,6D-ジスルホニル- α -CD を合成した(収率 20%)。続いてキャップド- α -CD を DMF 中ヨウ化カリウムと反応させることにより 6A,6D-ジヨード- α -CD へと変換した(収率 37%)。次にジヨード- α -CD を炭酸セシウム存在下の DMF 中において過剰量の tert-Butyl N-(2-mercaptetyl)-carbamate と反応させることにより 6A,6D-di-(Boc-aminoethylthio)- α -CD へと変換した(収率 76%)。これは α -CD の 8 個の一級水酸基の内、2 つの水酸基

を N 位 Boc 保護されたアミノエチルチオ基で置換した化合物であり、今後、アミノ基を保護している Boc 基を外し、続く還元的アミノ化反応により適切なリンカーで 2 つの CD を連結することに成功すれば、望む二重架橋 CD 二量体の合成を達成できると期待される。上記の合成法検討段階で用いている AD ジ置換 -CD 誘導体は非対称な構造を持っており、これを用いて二重架橋 CD 二量体を合成した場合、連結する順番により二通り、すなわち 2 つの CD 環構造が綺麗に重なる場合とずれて重なる場合の二つの構造異性体が考えられる。今後は、対象な位置関係にある -CD 一級水酸基、すなわち 6A, 6E 位にある一級水酸基を置換した誘導体を用いる予定である。これにより得られる二重架橋 CD 二量体は一種類のみと考えられる。

(3) これまでに対称位置ではない 2 箇所を修飾した -CD 誘導体 6A, 6D-di-(Boc-aminoethylthio)- -CD を得た。その後、アミノ基を保護する Boc 基を外し、アミノエチルチオ基で一級水酸基側 AD 位 2 箇所を修飾した誘導体を得た。以上の結果は、CD 二量体合成の前駆体合成手順を確立することに役立てることができる。また、対称部位修飾体、すなわち AE 位修飾体との比較のために AD 位修飾体を利用することも考えられる。次に目的とする対称位置にある 2 箇所を修飾した -CD を合成するために Diphenylmethane-4,4'-disulfonyl chloride を -CD とピリジン中にて反応させ望む対称位置 (6A6E) 修飾体を得た。また、二本鎖連結体と比較する参照化合物として一本鎖連結体を合成する目的で -CD 一級水酸基一つをトシル化し続く求核置換反応および Boc 基脱離によりアミノエチルチオ基で一級水酸基側 1 箇所を修飾した誘導体を得た。並行して -CD 誘導体の合成にも取り組んだ。すなわち Diphenylmethane-4,4'-disulfonyl chloride を -CD と反応させ望む対称位置 (6A6D) 修飾体を得た。 -および -CD 二量体を合成するための前駆物質合成を達成できたので、今後はリンカーとの連結による CD 二量体の合成を完了させ、そのホスト分子としての機能評価を行っていきたい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計 12 件)

福留誠、内藤潤、袁徳其、藤田佳平衛、シクロデキストリン誘導体の重塩酸による開環反応の NMR 解析、第 63 回日本薬学会近畿支部大会、2013 年 10 月 12 日、京田辺市

福留誠、内藤潤、袁徳其、藤田佳平衛、重塩酸中におけるシクロデキストリン誘導体開環反応の NMR 解析、日本薬学会第 133 年

会、2013 年 03 月 28 日、横浜市

田中詩織、堺陽子、古賀和隆、福留誠、袁徳其、AHL 人工レセプターの創製を目指したシクロデキストリン誘導体の合成と分子認識能、日本薬学会第 133 年会、2013 年 03 月 28 日、横浜市

福留誠、内藤潤、藤田佳平衛、袁徳其、シクロデキストリン二級水酸基側ヘテロ二官能化を経由する修飾マルトヘプタオースの合成及び構造、第 29 回シクロデキストリンシンポジウム、2012 年 09 月 07 日、東京

福留誠、藤田佳平衛、袁徳其、Site-specific Cleavage of Modified Cyclodextrins to Linear Oligosaccharides、第 16 回国際シクロデキストリンシンポジウム(招待講演)、2012 年 05 月 09 日、天津(中国)

堺陽子、小塩和人、楊成、福留誠、袁徳其、シクロデキストリン誘導体のクオルモン分子 AHL 類縁体に対する分子認識機能、日本薬学会第 132 年会、2012 年 03 月 30 日、札幌市

福留誠、内藤潤、袁徳其、藤田佳平衛、2A2B-di-O-Mess- -CD の選択的モノエポキシ化を経由する A,B-ジ修飾マルトオリゴ糖の合成、日本薬学会第 132 年会、2012 年 03 月 30 日、札幌市

福留誠、内藤潤、川村聡志、下崎香、岡崎英彦、袁徳其、修飾シクロデキストリンの位置選択的開裂による鎖状オリゴ糖合成、第 61 回日本薬学会近畿支部総会・大会、2011 年 10 月 22 日、神戸市

堺陽子、小塩和人、楊成、福留誠、袁徳其、AHL 類クオルモン人工レセプターの合成と分子認識機能、第 61 回日本薬学会近畿支部総会・大会、2011 年 10 月 22 日、神戸市

福留誠、下崎香、岡崎英彦、古賀和隆、袁徳其、藤田佳平衛、シクロデキストリン誘導体の酸触媒開環反応と生成するマルトオリゴ糖還元末端の修飾、第 28 回シクロデキストリンシンポジウム、2011 年 09 月 09 日、秋田市

袁徳其、岩下卓、古賀和隆、福留誠、シクロマンニンの合成、第 28 回シクロデキストリンシンポジウム、2011 年 09 月 09 日、秋田市

福留誠、Synthesis and Structure of Reducing Terminal Modified Maltooligosaccharides Through Acid-Catalyzed Ring Opening of

Cyclodextrin Derivatives、 The 6th Asian
Cyclodextrin Conference、 2011年08月29
日、 キャンベラ(オーストラリア)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

福留 誠 (FUKUDOME, Makoto)

神戸学院大学・薬学部・助教

研究者番号：00336182