

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 20 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24550148

研究課題名(和文) イノシトールの環反転を利用したホウ酸捕捉デバイスの開発

研究課題名(英文) Development of a boric acid-capturing molecular device using inositol ring inversion

研究代表者

湯浅 英哉 (Yuasa, Hideya)

東京工業大学・生命理工学研究科・教授

研究者番号：90261156

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円

研究成果の概要(和文)：ブドウ糖などの単糖類は、屏風様折り畳み六角形構造を持つ。その折り畳み構造をシグナル分子で制御できれば、動的分子デバイスの部品として活用できる。本研究では、この屏風分子に長いメチレン鎖を2本結合させて、亜鉛イオンの有無により、直線型構造から2本鎖平行の折り畳み構造に変化できる分子を合成した。この分子は亜鉛イオン存在下、細胞膜の脂質と同様に2重膜構造を形成し、中に親油性の物質を取り込めることがわかった。さらに、酸性条件では、直線構造に戻るために、このリポソーム構造が分解し、親油性物質を解放できることがわかった。このシグナル応答性リポソームは薬を標的に運ぶ新しいシステムとして期待できる。

研究成果の概要(英文)：Monosaccharides like glucose have a foldable hexagonal structure. They can be exploited as a component of motional molecular devices, if we can control the folding structure by a signal molecule. We synthesized a monosaccharide with two long methylene chains that can change structures from linear to parallel chains by zinc ion. This monosaccharide with zinc ion forms a lipid bilayer structure by aggregation like cell membrane lipids, enabling incorporation of a lipophilic substance. In acidic conditions, this liposome structure is decomposed releasing the inner substances, because the parallel chain is turned back into the linear chain. The stimuli responsive liposome can be a new drug delivery system.

研究分野：生物有機化学

キーワード：環反転 リポソーム 蝶番糖

1. 研究開始当初の背景

申請者の研究グループでは、単糖六員環構造の立体配座変換を利用した分子デバイス類の開発を行ってきた。糖特有のアノマー効果と金属イオンキレート効果により、キシロース誘導体の4つの置換基を全エカトリアルから全アキシアルに変換することが可能であるため、開閉制御ができる蝶番分子として開発を進めてきた。いっぽうシクロヘキサン環では、アノマー効果がなく置換基をアキシアル配向で安定化する要素が少ないため、開閉制御するような分子デバイスを構築することが困難である。しかし、全トランスの6つの水酸基を持つシクロヘキサン(シロイノシトール **1**)はホウ酸と環状エステル体を形成して安定な複合体 **2** を形成することが知られている(図1)。この誘導体を用いれば、ホウ酸の有無により置換基の立体配座変換を制御でき、新たな分子デバイスの開発が可能と考えられる。

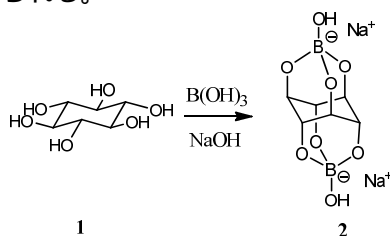


図1 シロイノシトールの立体配座変換

2. 研究の目的

本研究では、上記イノシトールの環反転申の動作原理をに応用し、ホウ酸センサー(**3**)の合成を行う(図2)。化合物**3**は、全トランス水酸基がエカトリアル配向を優先する立体配座のため、2つのピレン基がスタックしエキシマー錯体を形成できる。しかし、これに塩基性条件下でホウ酸が添加されると、ホウ酸エステル形成(化合物**4**)により水酸基は全部アキシアル配向に変化するものと予想される。この立体配座変換の際、ピレン基の蛍光はエキシマー蛍光からモノマー蛍光に変化すると予想され、この2つの蛍光ピークの比からホウ酸を定量できるものと期待される。本研究では、合成した化合物**5**について、上記のようにホウ酸センサーとして機能するか検証を行う。

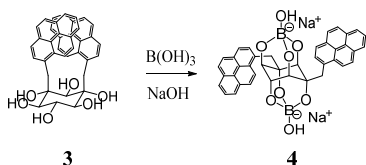


図2 ノシトールの立体配座変換を用いたホウ酸センサー

3. 研究の方法

図3に示したように、ミオイノシトール **5**

を出発原料として、1,3-ジケトン **6** を合成し、Grignard 試薬でカルボニル炭素への求核付加により C-アリル化を行い、化合物 **7** とし、アルケンをアルコールに変換させ **8** とした後、ピレニルメチル基をエーテル結合させ **9** を合成、脱保護により目的とする化合物 **10** を合成することを目指した。

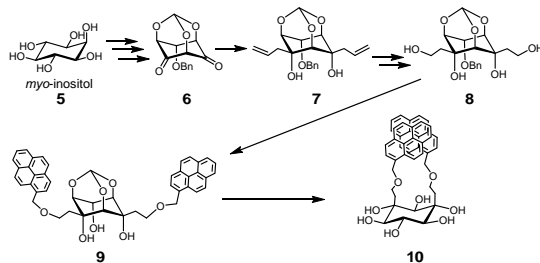


図3 ホウ酸センサー10の合成経路

4. 研究成果

当初、化合物 **3** の合成を目標として、1年以上を費やして様々な方法を試みたが、ピレニル基の嵩高さから合成を達成することができなかった。そこで、嵩高さを解消し、ピレニル基とシクロヘキサン環の間に Spacer を導入した化合物 **10** に合成目標を変換した。その結果、化合物 **8** の合成までは達成できたものの、ピレニル基を2個導入することはできず、現在のところ化合物 **9** の合成は達成されていない。

当初の計画でシクロヘキサン環の立体配座変換を用いた分子デバイス開発を掲げたが、糖化合物の立体配座変換を利用した分子デバイスの開発については進展が見られたため、こちらの方に研究の主力をシフトした。

1,3位にメチレン鎖を導入した2,4-ジアミノキシロース **11** を合成した(図4)。**11** は、亜鉛イオンがあるとこれにキレート配位し、平行メチレン鎖構造 **12** に立体配座変換する。透過型電子顕微鏡、動的光散乱法、浸透圧測定により、**12** は水溶液中でリポソーム構造を形成することがわかった。さらに、**12** は蛍光分子を内部に取り込めることが、蛍光顕微鏡観察でわかった。**12** は酸性条件下では立体配座変化して、**11** と同様の環構造に戻る事が NMR で観測された。また、リポソーム **12** に対して酸を作用させると、リポソームが分解し、抱合している蛍光分子を解放することがわかった。

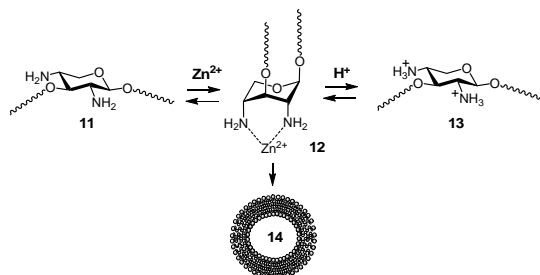


図4 シグナル応答性リポソーム

以上より、シグナル応答性のリポソームを開発することができた。このリポソームは、死細胞に選択的に取り込まれることもわかった。このようなシグナル応答性リポソームはケミカルバイオロジー、ドラッグデリバリーなどの分野で使用されることが期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

Yu Liu, Takuya Kobayashi, Masayuki Iizuka, Tatsumi Tanaka, Izumi Sotokawa, Atsushi Shimoyama, Yasutoshi Murayama, Eigo Otsuji, Shun-ichiro Ogura, Hideya Yuasa, Sugar-Attached Upconversion Lanthanide Nanoparticles: A Novel Tool for High-Throughput Lectin Assay, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 査読有, Vol.21, 2013, pp. 2832-2842

DOI: 10.1016/j.bmc.2013.04.008

Atsushi Shimoyama, Hiroya Watase, Yu Liu, Shun-ichiro Ogura, Yuichiro Hagiya, Kiwamu Takahashi, Katsushi Inoue, Tohru Tanaka, Yasutoshi Murayama, Eigo Otsuji, Akihiro Ohkubo, Hideya Yuasa, Access to a Novel Near-Infrared Photodynamic Therapy by the Combined Use of 5-Aminolevulinic Acid and Lanthanide Nanoparticles, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 査読有, Vol. 10, 2013, pp. 607-614

DOI: 10.1016/j.pdpdt.2013.07.005

Junji Takeuchi, Akihiro Ohkubo, Hideya Yuasa, A Ring-Flippable Sugar as a Stimuli-Responsive Component of Liposomes, *Chemistry-An Asian Journal*, 査読有, Vol. 10, 2015, pp. 586-594

DOI: 10.1002/asia.201403271

Shoko Hososhima, Hideya Yuasa, Toru Ishizuka, Hiromu Yawo, Near-Infrared

(NIR) Optogenetics Using Up-Conversion System, *Proc. SPIE, Optical Techniques in Neurosurgery, Neurophotonics, and Optogenetics II*, 査読無, Vol. 9305, 2015, pp. 93052R-1-93052R-4

DOI: 10.1117/12.2078875

Yasutoshi Murayama, Shunichiro Ogura, Hideya Yuasa, Eigo Otsuji, Imaging of Deeply-Placed Lesions Using 5-Aminolevulinic Acid with Lanthanide Nanoparticles, *生体医工学*, 査読無, Vol. 52, 2014, pp. SY-64-SY-66

DOI: 10.11239/jsmbe.52.SY-64

〔学会発表〕(計 19 件)

竹内準二、下山敦史、湯浅英哉、蝶番糖を用いたカチオン応答性リポソームの開発、GlycoTOKYO2012 シンポジウム、2012年11月17日、慶應義塾大学薬学部(東京・港区)

竹内準二、下山敦史、大窪章寛、湯浅英哉、亜鉛イオン応答性リポソームを目指した両親媒性蝶番糖分子の合成、日本化学会、2013年3月25日、立命館大学(滋賀・草津)

Hideya Yuasa, Carbohydrates as a Tool to Create Motional Molecular Devices and Medical Weapons, 5th Gratama Workshop, 2013年5月30日、東京工業大学(東京・目黒区)

Shinichi Kuno, Hideya Yuasa, Second-Lasting Phosphorescence of Simple Organic Crystals at Room Temperature, 5th Gratama Workshop, 2013年5月30日、東京工業大学(東京・目黒区)

湯浅英哉、竹下準二、分子蝶番を用いたシグナル応答性リポソームの構築、第7回バイオ関連化学シンポジウム、2013年9

月 29 日、名古屋大学（愛知・名古屋）
久野信一、大谷弘之、新谷仁美、湯浅英哉、重原子を含まない安息香酸またはフェニルボロン酸誘導体結晶の室温燐光、日本化学会 94 回春季年会、2014 年 3 月 27 日、名古屋大学（愛知・名古屋）
飯塚真之、池尻拓馬、田中巽、澤村昂志、村山康利、大辻英吾、小倉俊一郎、湯浅英哉、ランタニドナノ粒子を用いた光線力学治療技術の開発、日本化学会 94 回春季年会、2014 年 3 月 27 日、名古屋大学（愛知・名古屋）

久野信一、湯浅英哉、有機化合物固体による長寿命室温燐光、第 3 回 C S J 化学フェスタ 2013、2013 年 10 月 23 日、タワーホール船堀（東京・船堀）

湯浅英哉、飯塚真之、池尻拓馬、田中巽、澤村昂志、小倉俊一郎、村山康利、大辻英吾、ALA とランタニドナノ粒子を併用した光線力学治療、第 4 回ポルフィリン ALA 学会年会、2014 年 4 月 26 日、ニチイ学館・ポートアイランドセンター（兵庫・神戸）

宮内幸一郎、下山敦史、湯浅英哉、大窪章寛、チオカルボニル基を有する三重鎖形成核酸の合成と性質、第 95 日本化学会春季年会、2015 年 3 月 29 日、日本大学船橋（千葉・船橋）

Tanasaku Kaewsomboon, Atsushi Shimoyama, Hideya Yuasa, Akihiro Ohkubo, Synthesis and Properties of Oligonucleotides Containing Isophthalic Acid Derivatives, 第 95 日本化学会春季年会、2015 年 3 月 28 日、日本大学船橋（千葉・船橋）

竹内準二、大窪章寛、湯浅英哉、両親媒性蝶番糖を利用した刺激応答性リポソームの開発、第 95 日本化学会春季年会、2015 年 3 月 27 日、日本大学船橋（千葉・船橋）

湯浅英哉、久野信一、明野寛、大谷弘之、ラジカルイオン対機構による純粋有機結晶の室温可視燐光、第 95 日本化学会春季年会、2015 年 3 月 27 日、日本大学船橋（千葉・船橋）

澤村昂志、田中巽、石毛紘之、東健太、小倉俊一郎、大窪章寛、湯浅英哉、ランタニドナノ粒子を使用した癌の光線力学治療法と光線力学診断法の開発、第 95 日本化学会春季年会、2015 年 3 月 26 日、日本大学船橋（千葉・船橋）

田中宏朋、下山敦史、湯浅英哉、大窪章寛、3'-水酸基が保護されたヌクレオシド 5'-トリリン酸誘導体の合成と性質、第 95 日本化学会春季年会、2015 年 3 月 27 日、日本大学船橋（千葉・船橋）

村山康利、小倉俊一郎、湯浅英哉、大辻英吾、5 - アミノレブリン酸（5-ALA）とランタニドナノ粒子（LNP）併用による深部微小癌局在診断技術の構築について、第 53 回日本生体医工学会大会、2014 年 6 月 26 日、仙台国際センター（宮城・仙台）

湯浅英哉、田中巽、澤村昂志、小倉俊一郎、村山康利、大辻英吾、5-アミノレブリン酸とランタニドナノ粒子を併用した癌の光線力学治療、第 8 回バイオ関連化学シンポジウム、2014 年 9 月 13 日、岡山大学（岡山・岡山）

細島頌子、湯浅英哉、石塚徹、八尾寛、ランタニドナノ粒子のアップコンバージョン効果を応用した生体の近赤外光操作、第 36 回日本バイオマテリアル学会大会、2014 年 11 月 18 日、タワーホール船堀（東京・船堀）

Shoko Hososhima, Hideya Yuasa, Toru Ishizuka, Hiromu Yawo, Near-Infrared (NIR) Optogenetics Using Up-Conversion System, Photonics West 2015, 2015 年 2 月 7 日、The Moscone

Center, San Francisco, (USA)

〔図書〕(計 0 件)
該当なし

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)
該当なし
取得状況(計 0 件)
該当なし

〔その他〕
ホームページ等
該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

湯浅 英哉 (YUASA, Hideya)
東京工業大学・大学院生命理工学研究科・
教授
研究者番号：90261156

(2) 研究分担者
該当なし

(3) 連携研究者
該当なし