

本研究成果は論文掲載先である Scientific Reports から、以下の通り報道解禁設定があります。

TV・ラジオ・WEB ……9月19日(木)午後6時(日本時間)
新聞 ……9月20日(金)朝刊(日本時間)

2019年9月19日

分野：自然科学系

キーワード：モノクローナル抗体、人工金属酵素、不斉触媒、炭素-炭素結合形成

医薬品などの生産に欠かせない化学反応制御のための新方法論。 生体にそなわる抗体の仕組みをいかした人工金属酵素で、 立体選択的な炭素-炭素結合形成反応に成功

【研究成果のポイント】

- ◆ 炭素-炭素結合形成反応は、製薬、合成樹脂のような多くの人工の化学物質の合成に重要な反応。この炭素-炭素結合形成反応において生成する化合物の立体構造をいかに制御するか、環境負荷の小さな反応を実現できるかに注目が集まっている
- ◆ モノクローナル抗体^{※1}を用いた人工金属酵素^{※2}による立体選択的な炭素-炭素結合形成反応に初めて成功
- ◆ モノクローナル抗体は、標的分子を特異的に強く結合することができる生体高分子
- ◆ 従来は利用が困難だった金属錯体を不斉触媒として活用することが可能に
- ◆ 医薬品を始めとするキラル化合物など精密な立体制御を必要とする有用物質の生産への応用に期待

❖ 概要

大阪大学大学院理学研究科の安達琢真大学院生博士後期課程(研究当時)、山口浩靖教授、大阪大学産業科学研究所の原田明特任教授(常勤)の研究グループは、モノクローナル抗体を用いた人工金属酵素によって炭素-炭素結合を形成することに初めて成功しました。モノクローナル抗体に遷移金属錯体を導入した人工金属酵素を用いてエナンチオ選択的^{※3}なフリーデル・クラフツ アルキル化反応^{※4}を実現することに成功しました。

ビナフチル化合物(BN)^{※5}の軸不斉^{※6}を認識するモノクローナル抗体と、ビナフチル化合物に似た構造の配位子^{※7}(1,1'-ビ-イソキノリン, BIQ)を有する銅錯体を複合化することにより人工金属酵素を創製しました(図1)。金属錯体のみを用いて触媒反応を行うと、生成物は人間でいう右手と左手のような関係にある立体異性体の混合物が得られ、立体選択性はまったく見られません。一方、今回開発した抗体と銅錯体からなる人工金属酵素は極めて高いエナンチオ選択性でフリーデル・クラフツ アルキル化反応を触媒することがわかりました。軸不斉を認識するモノクローナル抗体が触媒活性点周辺にもたらず環境が触媒反応の立体選択性を制御していると考えられます。本研究成果はモノクローナル抗体を用いた人工金属酵素によって炭素-炭素結合を形成した世界初の例です。また、モノクローナル抗体を用いることにより、従来はキラル構造の不安定さのために活用が困難だった BIQ を配位子とする金属錯体を不斉触媒として活用することにも成功した初めての例となります。今後、医薬品を始めとする精密な立体制御が必要となる有用物質を生産するための方法論として活用できると期待されます。

本研究成果は、英国科学誌「Scientific Reports」に、9月19日(木)午後6時(日本時間)に公開されます。

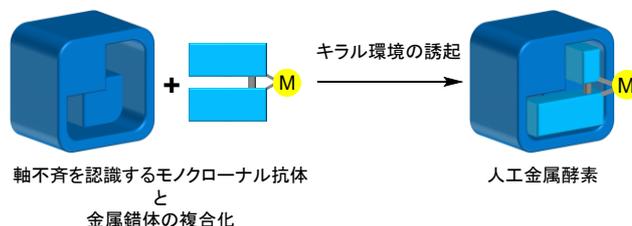


図1. 軸不斉認識抗体を用いた人工金属酵素の設計。軸不斉を認識するモノクローナル抗体に金属錯体を取り込むことで触媒活性点の周辺にキラル環境を誘起する。

Press Release

❖ 研究の背景

立体選択的な触媒反応を可能とするような金属触媒の開発のためには触媒活性点近傍の環境を精密に制御することが重要です。そのため、これまでに様々な構造の配位子が多数の試行錯誤の上、開発されてきました。さらに、天然に存在する金属酵素を改変したり、様々なタンパク質に合成の金属錯体を導入したりすることによって立体選択的な触媒反応を可能とする人工金属酵素の創製も試みられてきました。しかし、このような方法では反応の効率や選択性を高めるために、触媒となる分子にぴったりと合う最適な反応場を提供し得るタンパク質を創製する必要がありました。

❖ 研究成果

当研究グループは触媒活性点近傍の環境を制御するための手段として、標的分子を特異的に強く結合することができる生体高分子であるモノクローナル抗体に注目しました。研究グループではこれまでにビナフチル化合物 (BN) の軸不斉を認識するモノクローナル抗体を BN の純粋なエナンチオマーまたはラセミ体(エナンチオマーの混合物)を用いてマウスに免疫を行うことによって作製してきました。今回はこの抗 BN 抗体を反応場として用いることで抗体に取り込まれた金属錯体周辺の環境を制御し、触媒反応のエナンチオ選択性を制御することを目指しました。そこで抗 BN 抗体と 1,1'-ビ-イソキノリンを配位子とする銅錯体 (BIQ-Cu) を複合化しました。この超分子錯体は極めて高いエナンチオ選択性でフリーデル・クラフツ アルキル化反応を触媒しました。BIQ-Cu が抗 BN 抗体に取り込まれるときにキラル構造が誘起され、これによって触媒反応のエナンチオ選択性が制御されたと考えられます。今回の研究成果はモノクローナル抗体からなる人工金属酵素を用いて不斉炭素-炭素結合形成反応に成功した世界初の例です。さらにモノクローナル抗体を用いることにより、従来はキラル構造の不安定さのために活用が困難だった BIQ を配位子とする金属錯体を不斉触媒として活用することにも初めて成功し、人工金属酵素の設計におけるモノクローナル抗体の有効性を示しました。

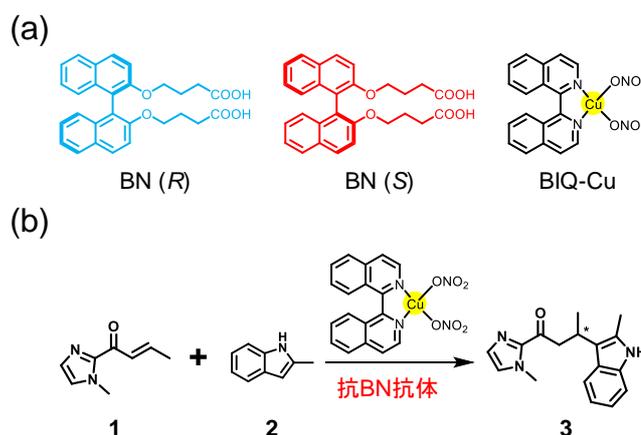


図 2. (a) 軸不斉を認識するモノクローナル抗体を作製する際に使用した抗原である BN (R) と BN (S) の構造式. (b) フリーデル・クラフツ アルキル化反応の反応式.

❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

本研究成果は、精密な立体制御が必要とされる有用物質・医薬品等の生産への応用が期待されます。

❖ 特記事項

本研究成果は、2019年9月19日(木)午後6時(日本時間)に英国科学誌「Scientific Reports」(オンライン)に掲載されます。

タイトル：“Atroposelective antibodies as a protein scaffold for artificial metalloenzymes”

著者名: Takuma Adachi, Akira Harada, and Hiroyasu Yamaguchi

DOI: 10.1038/s41598-019-49844-0

なお、本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業の一環として行われました。

Press Release

❖ 用語説明

※1 モノクローナル抗体

単一の B 細胞から作られる均一な化学構造を有する抗体のこと。B 細胞とがん細胞の一種であるミエローマ細胞の融合細胞を用いることで半永久的に産生することができる。

※2 人工金属酵素

金属イオンまたは金属錯体を含有するタンパク質や DNA などの複合体からなる酵素をモデルとして、それらの触媒機能を人工的に発現させるために作製された酵素のこと。

※3 エナンチオ選択的

ここでは 2 種の鏡像異性体(エナンチオマー:重ね合わせることの出来ない立体異性体)の一方を選択的に生成する反応のこと。

※4 フリーデル・クラフツ アルキル化反応

触媒の存在下でアルキル基を求電子的に芳香環に導入する反応のこと。新たに炭素-炭素結合が形成される。

※5 ビナフチル化合物

2 つのナフチル基が単結合を介してつながった構造を有する有機化合物のこと。キラルなビナフチル化合物は不斉触媒の分野で広く用いられている。

※6 軸不斉

対称軸を中心とする結合の自由回転が抑制されることによって発生するキラリティ(不斉)のこと。

※7 配位子

金属イオンに配位する化合物のこと。

❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究に関すること>

大阪大学 大学院理学研究科 教授 山口浩靖(やまぐち ひろやす)

TEL:06-6850-5460 FAX: 06-6850-5457

E-mail: hiroyasu@chem.sci.osaka-u.ac.jp

大阪大学 産業科学研究所 特任教授(常勤) 原田明(はらだ あきら)

TEL:06-6850-5445 FAX: 06-6850-5445

E-mail: harada@chem.sci.osaka-u.ac.jp

<広報・報道に関すること>

大阪大学 理学研究科 庶務係

TEL:06-6850-5280 FAX: 06-6850-5288

E-mail: ri-syomu@office.osaka-u.ac.jp