

## 錯体触媒研究部門

塩谷光彦(教授)\*)

A-1) 専門領域：生体分子科学

A-2) 研究課題：

- a) 金属錯生成により塩基対を形成する人工DNAの合成と機能化
- b) 環状ペプチド金属錯体の合成法の開発
- c) DNA上に集積する自発的集合型金属錯体：金属アンチセンス法による遺伝子発現制御，DNAを環状に取り囲む自発的集合型金属錯体，鋳型DNAの情報転写・複製システム
- d) 集積型金属錯体の合成・構造・機能
- e) 金属錯体を用いた抗HIV活性化化合物の開発

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 金属錯生成により塩基対を形成する人工DNAの合成と機能化：本研究では，DNAのアルファベットを拡張することによる遺伝子コントロールを目指し，金属錯生成により塩基対を形成する人工DNAを設計，合成した。この人工DNAでは，天然の核酸塩基に代わり，金属イオンと錯体を形成する *o*-phenylenediamine，catechol，*o*-aminophenolなどを導入することにより，水素結合ではなく金属錯生成により塩基対を形成する。よって，金属イオンの種類，酸化数，濃度などによって，DNA二重らせん構造の安定性や高次構造が大きく変化すると考えられ，遺伝子発現制御への応用が期待される。今年度は，上記3種の金属配位子型ヌクレオシドの合成ルートを確立し，アミダイト法によるオリゴヌクレオチドへの導入を行った。現在，これらの金属イオン存在下の性質を検討中である。
- b) 環状ペプチド金属錯体の合成法の開発：環状ペプチドは，一般的に環化反応の収率が低いため，環状ペプチドを用いる生体機能の制御あるいは機能性分子の創製は立ち遅れていた。本研究では，金属キレート能を有するL-システインと，グリシンの繰り返し配列を含む様々なサイズを持った直鎖状および環状ペプチドを，高い収率で合成することに成功した。金属錯体の種類やアミノ酸の種類に関わらず本手法が適用できれば，様々な環状ペプチド金属錯体の合成が可能となると考えられる。本研究で合成された環状ペプチド金属錯体は，環状ペプチド部分の立体構造に加え，正電荷を帯びた金属錯体部分をもつため，様々なアニオン種(無機イオン，有機アニオン，DNA)との相互作用が観察された。
- c) DNA上に集積する自発的集合型金属錯体：プログラムされた情報をもとに，分子を可逆的に集積化することができれば，分子素子，分子メモリー，テイラーメイドの触媒などの新しい構築原理が創出されると期待される。DNAは，生体中で塩基配列をもとにプログラムを担う分子として働いている。本研究は，DNAの塩基配列を鋳型として可逆的に集積する分子システムを構築することを目的としている。二つの金属配位部位と核酸塩基を有するモノマーが，鋳型となるDNA上に金属錯体を形成しながら集積化することにより，塩基配列に相補的なモノマーの配列化が起こることを明らかにしつつある。DNAの主鎖を形成するリン酸ジエステル結合の代わりに金属錯形成によりモノマー核酸がテンプレートDNA上に自発的に集合し，二重らせん構造を形成する人工核酸の創製にも着手し，合成方法を確立した。これらの集積型人工DNAと天然型DNAの相互作用が，融解実験や円二色性スペク

トル測定などから明らかになった。

- d) 集積型金属錯体の合成・構造・機能：(1) 亜鉛イオンと、二つの bidentate な金属配位部位をもつ含窒素芳香族配位子から、四角型の亜鉛四核錯体が定量的に生成した。この錯体は、自然分晶しており、一つの結晶内には一方の光学活性体のみが含まれていた。これは、亜鉛複核錯体として亜鉛上のキラリティーと亜鉛間の相対的立体配置が完全にコントロールされた最初の例である。キラリティーを有する金属イオンとアキラルな配位子から直接光学活性な化合物を創出することは困難と考えられていたが、今回の結果により、合成法に関する非常に重要な知見が得られた。不斉場を提供する化合物として、今後その機能化を図る予定である。(2) 銀イオンと、三つの bidentate な金属配位部位をもつ含窒素芳香族配位子から、10個の銀イオンと10個の配位子から成る 20-gon を単位ユニットとするヘキサゴナルな 3 次元ポリマー錯体が得られた。しかもこのネットワーク二つがお互いに interpenetrating している珍しい構造をとっていることが X 線結晶解析から明らかになった。それぞれのネットワークにはらせん構造も含まれており、お互いに鏡像体の関係(全体ではラセミ体)になっている。これは、編み目状のポリマーが interpenetrating している非常に稀な例であり、どのような性質をもっているか興味を持たれる。
- e) 金属錯体を用いた抗 HIV 活性化合物の開発：これまでに、種々の大環状ポリアミン亜鉛錯体が抗エイズ活性をもつことを見出し、活性構造相関を検討してきた。その結果、単核の亜鉛錯体の Selectivity Index は 10 程度であるが、これを芳香族化合物をスペーサーとする二量体にするにより、数万のオーダーまで上昇することがわかった。メカニズムについては、CXCR4 のアンタゴニストであることが生化学的な実験より明らかになった。

#### B-1) 学術論文

**H. KUROSAKI, K. HAYASHI, Y. ICHIKAWA, M. GOTO, K. INADA, I. TANIGUCHI, M. SHIONOYA and E. KIMURA**, "New Robust Bleomycin Analogues: Synthesis, Spectroscopy, and Crystal Structures of the Copper(II) Complexes," *Inorg. Chem.* **38**, 2824-2832 (1999).

**H. KUROSAKI, Y. ICHIKAWA, K. HAYASHI, M. SUMI, Y. TANAKA, M. GOTO, E. KIMURA and M. SHIONOYA**, "Synthesis and Spectroscopic and Redox Properties, and DNA Cleavage Activity of Low-spin Iron(III) Complexes of Bleomycin Models," *Inorg. Chim. Acta* **294**, 56-61 (1999).

**K. TANAKA and M. SHIONOYA**, "Synthesis of a Novel Nucleoside for Alternative DNA Base Pairing through Metal Complexation," *J. Org. Chem.* **64**, 5002-5003 (1999).

**K. TANAKA, K. SHIGEMORI and M. SHIONOYA**, "Cyclic Metallopeptides, cyclo[-Gly-L-Cys(terpyPt<sup>II</sup>)-]<sub>n</sub>Cl<sub>n</sub>," *Chem. Commun.* 2475-2476 (1999).

#### B-2) 国際会議のプロシーディングス

**K. TANAKA, H. CAO, M. TASAKA and M. SHIONOYA**, "Artificial DNAs with Metal Assisted Base Pairs," *Nucleic Acids, Symp. Ser.* **42**, 111-112 (1999).

#### B-4) 招待講演

塩谷光彦, 「人工DNAの合成と機能化」, 第29回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 豊橋技術科学大学, 1998年10月.

M. SHIONOYA, "Molecular Design of Artificial DNAs," The 62nd Okazaki Conference, Okazaki, January 1999.

塩谷光彦, 「生体分子の再構築:人工DNA・人工ペプチド」, 第15回機能性ホスト・ゲスト研究会, 理研, 1999年3月.

塩谷光彦, 「人工DNAの設計と合成」, 日本薬学会1999年春季年会, 徳島大学, 1999年3月.

塩谷光彦, 「DNAを標的とする機能性分子の設計と合成」, 第3回がん分子標的治療研究会総会, 福岡, 1999年6月.

塩谷光彦, 「生命からの発想を原点とする新しい機能分子構築:人工DNA, 人工ペプチド」, 生物無機化学研究会・生体機能関連化学若手の会サマーセミナー, 福岡, 1999年8月.

塩谷光彦, 「金属イオンが誘起する非天然型二重鎖DNA」, 日本化学会秋季年会, 北海道大学, 1999年9月.

塩谷光彦, 「金属イオンを用いたDNA・ペプチドの機能化」, 北里大学理学部セミナー, 北里大学理学部, 1999年11月.

#### B-6) 学会および社会的活動

##### 学協会役員、委員

日本化学会生体機能関連化学部会若手の会中国四国支部幹事(1993-1995).

日本化学会生体機能関連化学部会幹事(1995-).

錯体化学研究会運営委員(1997-1999).

日本化学会生命化学研究会理事(1998-).

錯体化学研究会将来計画委員(1999-).

日本化学会常任理事(1999-).

##### 学会の組織委員

日本化学会生体機能関連化学講習会実行委員長(1996).

The 8th Pre-ICBIC Okazaki Symposium 組織委員(1997).

Asian Academy Seminar 組織委員会事務局(1997).

第1回日本化学会生命化学研究会シンポジウム実行委員長(1998-1999).

Pacificchem 2000 Session Organizer (2 sessions) (1999-2000).

##### 学術雑誌編集委員

日本薬学会ファルマシアトピックス専門委員(1993 ~ 1995).

*European Journal of Pharmaceutical Science*, Guest Editor (1998).

*Coordination Chemistry Reviews*, Guest Editor (1998-).

#### B-7) 他大学での講義

名古屋大学工学部, 「生命と金属イオン」, 1999年7月.

#### C) 研究活動の課題と展望

生物は最も高次の機能をもつ分子の集合体であり, 原子・分子のレベルからマクロな組織に至る構造の階層性と機能の階層性が極めて密接に対応している。当研究室では, 生物に見られる高次の構造・機能を発想の原点と

する，あらゆる元素の特性を生かした機能分子（生体酵素様触媒，医薬品，バイオマテリアル），およびそれらが有機的に連携した機能分子システム（情報転写，自己複製，多段階反応）の創製を目指している。新しい機能分子システムの世界を切り拓くには，複数の原子や分子を結びつけたり電子やエネルギーを受け渡す機能をもつ金属イオンを含めた，あらゆる元素を組み合わせた自由度の大きい分子設計を行い，それに「情報」を生産したり制御したりする機能を与えることが必要であろう。

\* ) 1999 年 4 月 1 日 東京大学大学院理学系研究科教授