

「固相精密合成法によるケミカルライブラリーの構築を 基盤とする超機能性材料の創製と評価に関する研究」

(H11年～H13年、第I期)
研究代表者: 遠藤 剛(山形大学)他14機関

研究の概要・目標

1 何を目指している

コンビナトリアル化学の概念に基づく固相精密合成法を展開するための基盤技術の確立と種々のケミカルライブラリーの構築を通じた超機能性材料の構築を目指す。

(第I期の目標)

各種有機化合物を対象とした最適固相精密合成法を確立し、ケミカルライブラリーを構築。

(第II期の目標)

I期の成果を利用して新しい化合物を探索。

2 何を研究している

各種有機化合物に最適な固相精密合成法を確立し、これを用いてケミカルライブラリーを構築し、新しい化合物を探索を行う。

3 何が新しいのか

ペプチド合成等の限られた有機物合成に使用された固相法を発展させ、より広範囲な有機化合物合成に適用可能な基盤技術の確立を目指す点。

固相精密合成法: 固相の高分子に担持された官能基(反応点)上で、目的とした反応生成物を精度良く合成する方法。液相法に比べ、単離操作の簡便化等のメリットが多い。

コンビナトリアル化学: 平行して別々の反応を逐次的に起こさせることにより、一度に複数の化合物群(ケミカルライブラリー)を構築し、効率よく目的に見合った機能性をもつ化合物を射止めようとする手法

諸外国の現状等

1 現状

コンビナトリアル化学はある一群の化合物を網羅的に合成する手法として1980年代前半に登場して以来、多数の化合物を短期間に合成できる利点を活かし、医薬品の合成に応用され急速な進歩を遂げてきた。特に、欧米の製薬企業においては、この方法により活性化化合物が見出され、同分野においては、技術的にも実用性の高いものとなりつつある。

また、医薬品開発以外の分野でも、高性能な物質を求めて多数の化合物合成を必要とする農業、触媒、超伝導材料、光反応性材料等の機能性材料の探索研究においてこの手法は強力な手段と考えられ、これら分野の応用が最近報告されるようになってきた。

2 我が国の水準

我が国の水準は、諸外国の現状と比較して遅れている。例えば、固相合成で利用される固相反応場に関しては、主として国外のベンチャー企業の提供する製品に依存しており、実際に固相合成を展開する研究者の立場からは供給される数種類の反応場から個々の目的に合った反応場を消極的に選択する傾向にあるのが現状である。

研究進展・成果がもたらす利点

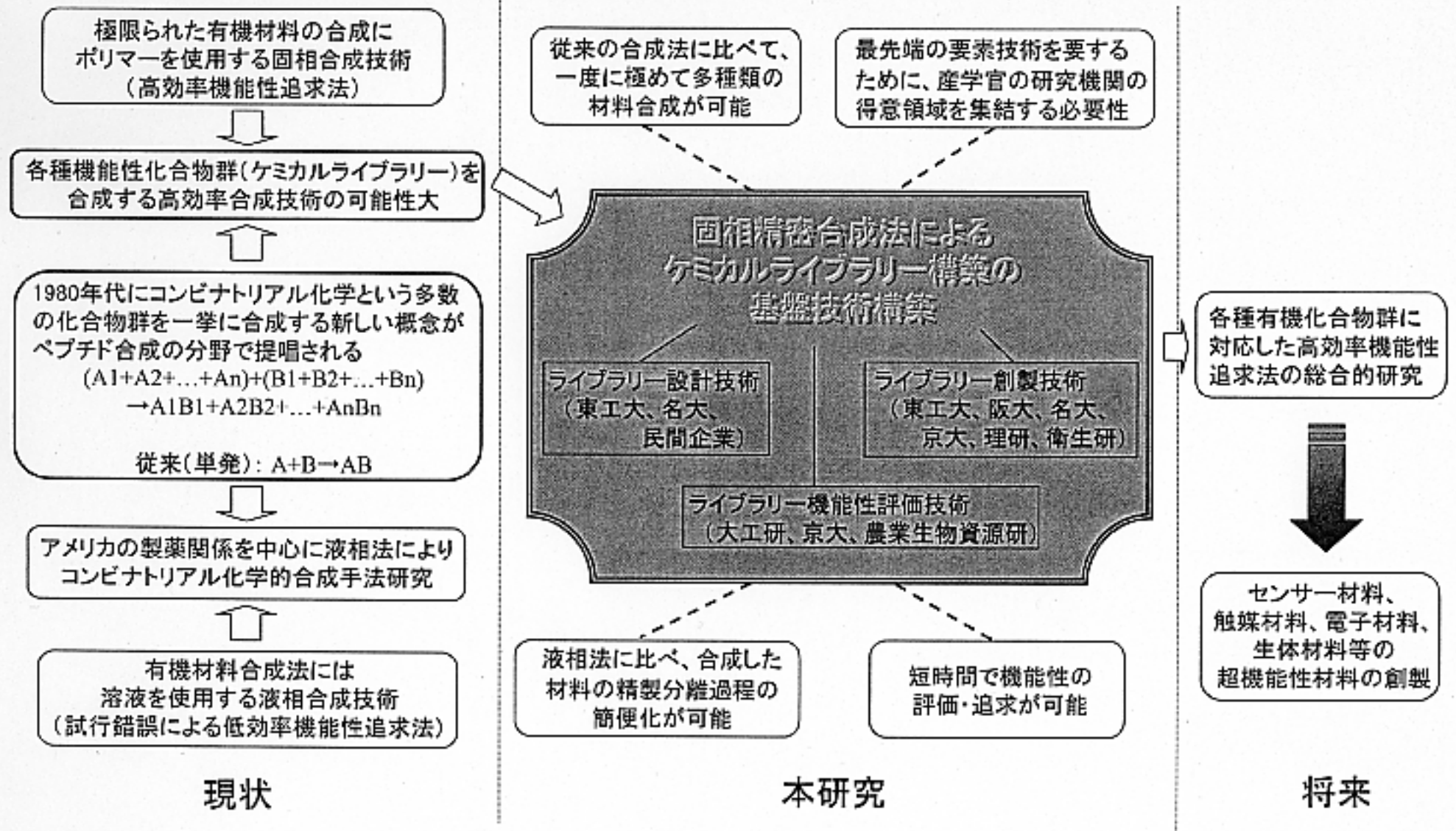
1 世界との水準の関係

- 従来、欧米に独占されていたコンビナトリアル化学に関連した技術で日本独自の技術を持つ。
- 世界のtopに追いつくことが可能。

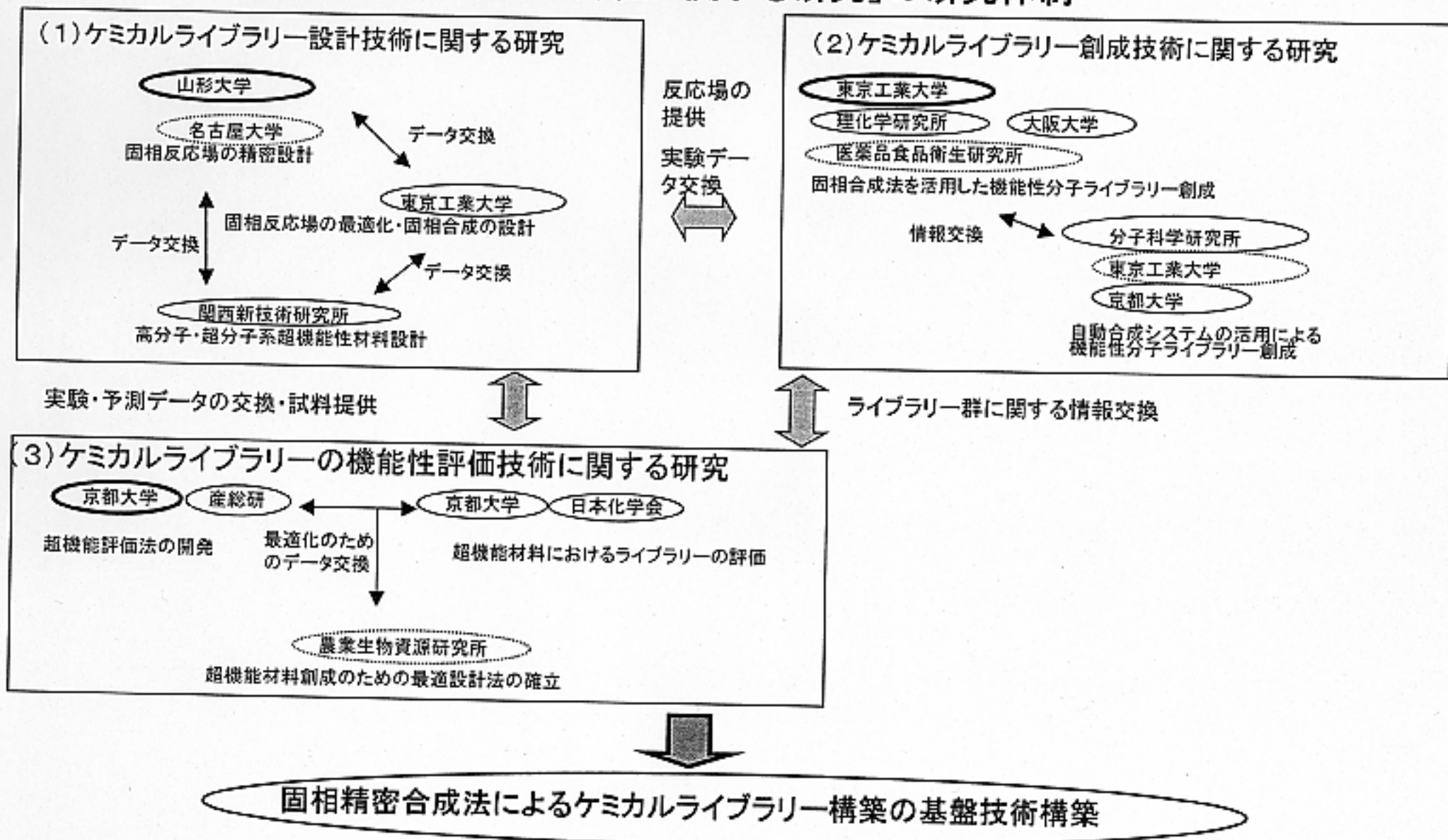
2 波及効果

- 多種多様な有機化合物を一度にしかも純粋に得ることが、極めて簡単な操作で実現できる。
- コンビナトリアル化学という概念の普及により、有機合成という分野にとどまらず、酸化物、合金、半導体、セラミックス、ポリマーを含めた種々の新機能を有する材料開発にはこの方法が基本と成りうる。

固相精密合成法によるケミカルライブラリーの構築を基盤とする
超機能性材料の創製と評価に関する研究 (第I期:H11~13)



「固相精密合成法によるケミカルライブラリーの構築を基盤とする超機能性材料の創成と評価に関する研究」の研究体制



II. 所用経費一覧

科学技術振興調整費

「固相精密合成法によるケミカルライブラリーの構築を基盤とする超機能性材料の創製と評価に関する研究」

単位(千円)

研究項目	担当機関等	研究担当者 (責任者)	平成11年 度経費	平成12年 度経費	平成13年 度経費	第I期 経費総額
1. ケミカルライブラリー設計技術に関する研究		遠藤 剛	127,387	136,884	87,440	351,691
(1) 固相反応場の精密設計に関する研究		遠藤 剛	111,831	119,953	75,835	307,619
① 精密反応性高分子の開発とこれに基づく固相反応場の制御	山形大学工学部 (当初、東京工業大学資源科学研究所)	遠藤 剛	101,444	109,062	68,712	279,218
② 超機能性高分子担体の精密合成と固相反応場の構築	名古屋大学大学院工学研究科	岡本 任男	10,387	10,891	7,123	28,401
(2) 固相反応場の最適化と固相合成の設計に関する研究	東京工業大学大学院理工学研究科	黒木 重樹	10,303	10,910	7,110	28,323
(3) 高分子・超分子系超機能性材料設計に関する研究	(株)関西新技術研究所	清水 剛夫	5,233	6,021	4,495	15,749
2. ケミカルライブラリー創製技術に関する研究		高橋 孝志	119,834	127,534	84,034	331,402
(1) 固相合成法を活用した機能性分子ライブラリー創製に関する研究			90,882	99,543	65,676	256,101
① 固相合成法の開発と機能性分子ライブラリーの構築	東京工業大学大学院理工学研究科	高橋 孝志	70,833	77,647	50,525	198,805
② 生体機能分子を目標とした固相における炭素-炭素結合形成反応の開発	理化学研究所	中田 忠	6,241	6,745	4,741	17,727
③ 高度機能性糖鎖・ヘテロ環化合物ライブラリーの構築	大阪大学大学院理学研究科	楠本 正一	8,244	8,894	5,933	23,071
④ 機能性材料ライブラリー創製を目的とした固相精密合成法の開発	国立医薬品食品衛生研究所	宮田 直樹	5,764	6,257	4,477	16,498
(2) 自動合成システムを活用した機能性材料ライブラリー創製に関する研究			28,952	27,991	18,358	75,301
① 自動合成用戦略的合成反応の開発	岡崎国立共同研究機構 分子科学研究所 (当初、名古屋市立大学薬学部)	魚住 泰広	8,849	9,037	5,967	23,853
② 自動合成用センサーシステムの開発	東京工業大学大学院情報理工学研究科	清水 優史	8,658	9,178	5,965	23,801
③ 自動合成装置システム化を目標とした装置の改良・改善	京都大学大学院工学研究科	吉田 潤一	11,645	9,776	6,426	27,847
3. ケミカルライブラリーの機能性評価技術に関する研究		吉川 暹	66,727	77,765	57,080	201,572
(1) 超機能評価法の開発	産業技術総合研究所 (平成11、12年度は大阪工業技術研究所)	吉川 暹	32,309	41,999	19,040	93,348
	京都大学エネルギー理工学研究科 (平成13年度のみ、平成11、12年度は大阪工業技術研究所に含まれる)	吉川 暹			14,233	14,233
(2) 超機能材料におけるライブラリーの評価	(社)日本化学会	田巻 博	11,329	11,114	6,598	29,041
	京都大学化学研究所	杉浦 幸雄	11,387	12,874	8,666	32,727
(3) 超機能材料創製のための最適設計手法の確立	農業生物資源研究所	渋谷 直人	11,702	11,978	8,543	32,223
4. 研究推進	文部科学省研究振興局 (当初、科学技術庁研究開発局)		491	562	845	1,898
所要経費(合計)			314,419	342,745	229,399	886,563

研究成果の概要

課題名（研究代表者）：「固相精密合成法によるケミカルライブラリーの構築を基盤とする超機能性材料の創製と評価に関する研究」（山形大工・遠藤 剛）

【研究目標の概要】

有機材料の構造には天文学的な多様性があり、既存の液相合成法では目的とする機能を有する分子の合成と評価には膨大な試行錯誤を要する。最近ではペプチド・核酸などの生理活性物質の合成においては固相合成法が注目されている。この手法は反応基質を不溶性高分子（固相）に担持した後に目的とする反応を行うものであり、生成物は固相上に担持されているため過剰の試薬等を濾過のみで除去することができるため合成の自動化が容易であり、百万種類以上の有機化合物からなるケミカルライブラリー（コンビナトリアルライブラリー）の合理的な構築が可能となりつつある。

一方、今後の産業創出の上で極めて重要と考えられる機能性材料の開発においては、固相合成に基づくケミカルライブラリーの構築と評価は全く未開拓の分野である。その理由として1. 固相そのものの構造の設計と制御技術が未熟なために機能性材料の固相合成に対応しきれないこと、2. 機能性材料の開発には多様な化合物を組み合わせて合成反応に用いることが必要であるにもかかわらず、これまでの対象物質はペプチドや核酸に限られてきたこと、さらに自動合成装置もこれら限られた物質のみに適応していること、3. 新たに開発される機能性材料の物性を精密かつ迅速に評価する手法が無いこと、の3つが挙げられる。これら問題点が解決されれば、膨大な数の新規物質ライブラリーの迅速な自動合成と評価が実現し、超機能性材料の創製によって広範な産業の飛躍的進展を促すことが可能となる。そこで、本研究では上記3つの問題点に対し1. 固相精密反応場の設計を行うための「ケミカルライブラリー設計技術に関する研究」2. 広範な物質に適応可能な固相有機合成手法の体系化と自動合成化を目指す「ケミカルライブラリー創製技術に関する研究」、ならびに3. 機能性材料の機能性評価法の確立を目指す「ケミカルライブラリーの機能性評価技術に関する研究」、の3つのサブテーマを提起し、これらの遂行と3研究の相互交流により固相精密合成を用いたケミカルライブラリー構築による超機能性材料の創製の基盤技術確立を目的とした。

【研究成果の概要】

設定された3つのサブテーマにおいてそれぞれ以下の成果を得た。

1. 「ケミカルライブラリー設計技術に関する研究」

反応性置換基を有するモノマーの開発とこれらのリビング配位・アニオン・ラジカル重合に成功、分子量・末端構造が制御された反応性高分子の精密合成を実現した。また、ポリスチレンゲル上での重合により、構造制御された固相担体を精密合成することに成功した。これらの固相担体の構造と反応効率を1HパルスNMR分光器を駆使することにより解析することに成功した。

さらに上記固相設計の指針を得ることを目的に、具体的な合成対象物質として光DNA切断機能を有する材料をえらび、その開発に成功した。

2. 「ケミカルライブラリー創製技術に関する研究」

固相合成では固相と反応基質を結合させるための「リンカー」が必要不可欠である。本研究ではシリルおよびスルホンリンカーの開発に成功した。さらに、反応の効率的進行に不可欠な脱離基として蛍光検出可能なダンシル基の利用や、選択的合成に不可欠な保護基の設計・選択指針の確立に成功した。これらの成功をふまえて高選択的・高効率の固相有機合成を用い、これまで開発例のない糖鎖分子やヘテロ環化合物、さらにはC60を含む機能性分子合成法の基盤技術を確立した。

さらに、自動合成システムに適した合成法の開発を目的に、新規固相担持型不斉パラジウム触媒の開発や電解酸化反応を利用した炭素カチオン種の発生法（カチオンプール法）の開発に成功した。さらに、自動合成された化合物を自動精製するための多チャンネルカラムクロマトグラフィー用のモニタリングシステムの開発に成功した。

3. 「ケミカルライブラリーの機能性評価技術に関する研究」

各種ライブラリーの生物的、化学的、物理的機能の高効率評価法の開発に成功した。即ち、表面プラズモン共鳴を利用した2次元ライブラリーの定量分析・DNAライブラリーを用いた人工ペプチド材料のDNA結合配列の解明・水晶振動子センサーを用いた分子認識能評価法・ペルチェ効果を利用した熱電変換材料の評価法・ガスセンサーを利用した触媒性能評価法など、従来用いられることの無かった物理的手法を評価法に発展利用することにより、多岐にわたるライブラリーの高効率評価法の開発に成功した。

また、生理活性物質の迅速評価を目的に、細胞の利用を検討した。その結果、生理活性物質の細胞膜透過性を飛躍的に高めるキャリアペプチドの開発や、エリシター誘導により発生した活性酸素の測定による機能性オリゴ糖の高効率評価法の開発に成功した。

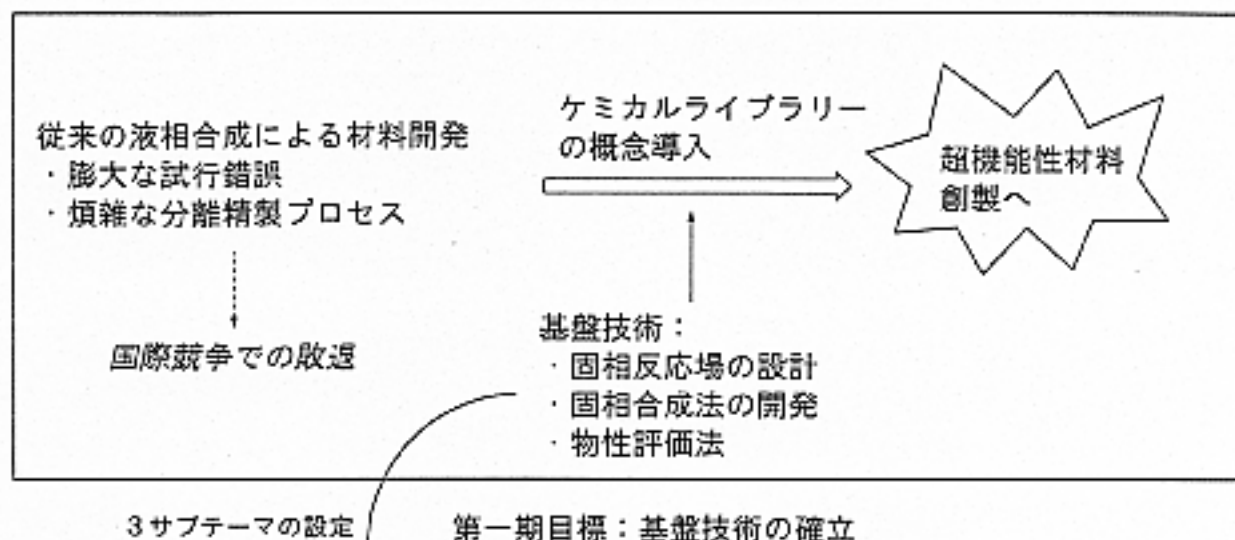
さらに生物学的機能評価および化学的機能評価法について広範な文献調査による方法論の体系化を図り、評価法の迅速な検索を可能とした。

最後に機能の予測を可能とすることも視野に入れ、ペプチドの生理活性部位のコンピューターによる予測を検討した。その結果、95%の予測精度を達成した。

その他

これら3つのサブテーマ間では物質提供や情報の交換が行われ、その中から第二期の具体的な超機能材料の開発に向けた指針を示す予備的成果が得られた。サブテーマ1では、サブテーマ2で開発されたリンカーや保護基の設計に基づき「固相上での高分子材料の精密合成」に成功し、さらには2における自動合成システム化の情報をうけ「高分子材料の自動合成システム化」の設計段階に入っている。サブテーマ2ではこのような1との交流のほかにもサブテーマ3への糖鎖ライブラリーの提供を行いにおける生理活性評価法開発に貢献し、かつ改めて糖鎖ライブラリーの重要性を明らかにした。サブテーマ3において開発された各種評価法は、1、2で開発された材料の評価に対応でき、第二期の超機能評価にむけた体制を整えることができた。

研究目標・成果の概要



1. 固相精密反応場の設計

「ケミカルライブラリー設計技術に関する研究」

- ・反応性置換基を有するモノマーの開発とこれらのリビング重合に成功
- ・ポリスチレンゲル上での重合により、固相担体の精密合成に成功
- ・1HパルスNMR分光器による固相担体の構造と反応効率の解析に成功
- ・光DNA切断機材料の開発に成功

2. 広範な物質に適応可能な固相有機合成手法の体系化と自動合成化

「ケミカルライブラリー創製技術に関する研究」

- ・固相と反応基質を結合させるためのシリルおよびスルホンリンカーの開発に成功
- ・脱離基として蛍光検出可能なダンシル基の利用、保護基の設計・選択指針の確立
- ・糖鎖分子やヘテロ環化合物、C60を含む機能性分子合成法を確立
- ・自動合成をめざした不斉パラジウム触媒や炭素カチオン種の発生法に成功
- ・自動精製をめざした多チャンネルカラム用モニタリングシステムの開発に成功

3. 機能性材料の機能性評価法の確立

「ケミカルライブラリーの機能性評価技術に関する研究」

- ・表面プラズモン共鳴、DNAとの相互作用、水素振動子センサー、ペルチェ効果、ガスセンサなどの利用による評価法開発に成功
- ・細胞膜透過性キャリアペプチドの開発やエリシター誘導活性酸素の測定に基づく細胞の利用による生理活性物質の迅速評価法の開発に成功
- ・生物学的機能評価および化学的機能評価法に関する方法論の体系化
- ・ペプチド生理活性部位のコンピューター予測における95%の予測精度達成

研究成果公表等の状況

課題名（研究代表者）：「固相精密合成法によるケミカルライブラリーの構築を基盤とする超機能性材料の創製と評価に関する研究」（山形大工・遠藤 剛）

【研究成果発表等】

	原著論文による発表	左記以外の誌上発表	口頭発表	合 計
国内	13 (2) 件	34 (3) 件	297 件	344 (5) 件
国外	134 (7) 件	12 (1) 件	111 件	257 (8) 件
合計	147 (9) 件	46 (4) 件	408 件	601 (13) 件

（注：既発表論文について記載、投稿中の論文については括弧書きで記載）

【特許出願等】 15 件 （国内 15 件、国外 0 件）

【受賞等】 17 件 （国内 14件、国外 2件）

- ・ 日本化学会賞（平成12年3月）名古屋大 岡本佳男
- ・ 日本化学会学術賞（平成12年3月）京都大 澤本 光男
- ・ 日本化学会学術賞（平成13年3月）京都大 吉田潤一
- ・ 有機合成化学奨励賞（平成13年2月）東工大 土井隆行
- ・ 平成12年度日本薬学会賞（平成12年3月）京都大 杉浦幸雄
- ・ 文部科学大臣賞（研究功績者）（平成13年5月）農業生物資源研究所 渋谷直人 他

【主要雑誌への研究成果発表】

Journal	Impact Factor	サブテーマ 1	サブテーマ 2	サブテーマ 3	合計
Plant Cell	9.579			1	1
Angew. Chem. Int. Ed.	8.184	1	1		2
J. Biol. Chem.	7.452			1	1
J. Am. Chem. Soc.	5.948		7	2	9
Biochemistry	4.813			5	5
Nucleic Acids Res.	4.488			2	2
J. Org. Chem.	3.722		3		3
Macromolecules	3.331	10			10
Chem. Commun	3.107	4			4
主要雑誌小計		15	11	11	37
発表論文合計		61	41	45	147