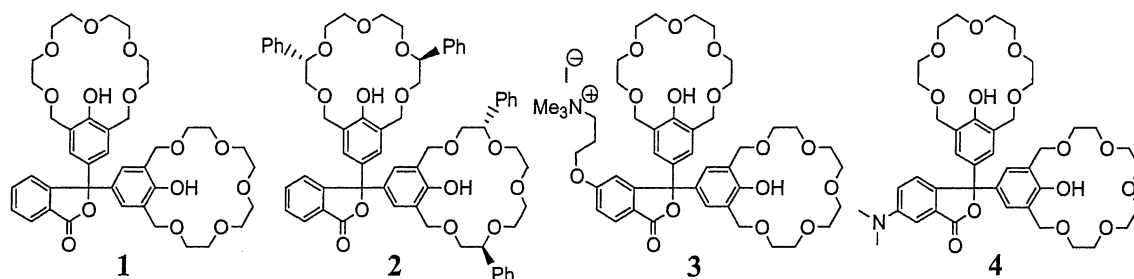


氏名	谷間大輔
学位(専攻分野)	博士(薬学)
学位記番号	薬博第607号
学位授与の日付	平成19年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	薬学研究科創薬科学専攻
学位論文題目	フェノールフタレインを基本骨格とする機能性分子の開発

論文調査委員 (主査) 教授 川端猛夫 教授 富岡清 教授 竹本佳司

論文内容の要旨

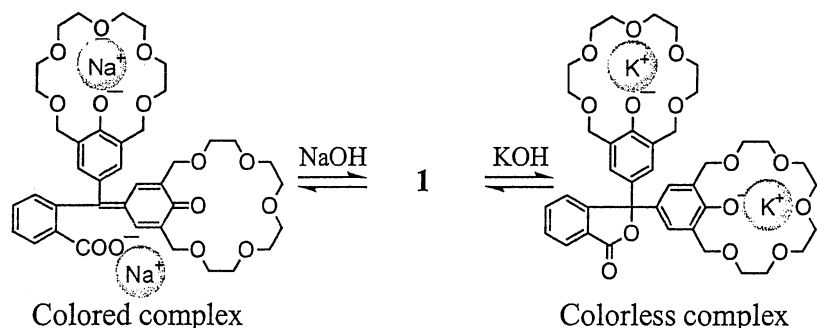
分子認識化学の分野では事前組織化されたホスト分子を用いてゲスト分子の大きさ、長さ、不斉の認識などが盛んに研究されている。このゲスト分子を認識したという弱い信号を呈色変化という目に見えるシグナルとして発信できれば、特殊な装置を必要とすることなく簡便かつ迅速に特定の化学種を分析することができ、環境や医療分野などへの応用が期待できる。著者の所属する研究室では、pH指示薬であるフェノールフタレインにクラウンエーテル構造を組み込んだ呈色型ホスト分子1を創製し、分子の構造的特徴を可視化することに成功している。しかしながら、本分子認識研究のさらなる発展や応用化の観点から、さらなるブレイクスルーが必要であった。そこで著者はまず本ホスト分子の基礎的物性を調べるため、温度変化に伴う分子認識挙動を精査した。これにより種々のゲスト分子に対する錯体の性質を明らかにして分子設計の指針を探索した。さらに、学術的・実用的に意義のある機能を発現し得るフェノールフタレイン型ホスト分子として2~4を新たに開発し、以下に示す4章に系統立てて研究を行った。



フェノールフタレイン誘導体とアルカリ金属との温度変化に伴う呈色挙動

ナトリウム及びカリウムは生体内において重要な役割を担うイオンであり、分子認識化学的なアプローチによる特異的検出は重要な課題の1つである。しかしながら、同一のホスト分子が異なる金属イオンに応答して正反対の呈色挙動を示すと

Scheme 1. Bidirectional complexation



いう報告は無かった。著者はホスト1とアルカリ金属との温度変化に伴う呈色挙動が、ナトリウムとカリウムで逆転することを発見した。ホスト1とアルカリ金属水酸化物のメタノール溶液では温度を下げると、ナトリウムでは呈色が強くなり逆にカリウムでは呈色が弱くなるという鮮明なコントラストを描く。この興味深い現象について網羅的な解析を行った結果、呈色逆転現象には呈色錯体と無色錯体の間の平衡が寄与しており、低温にすることによりナトリウムでは呈色錯体、カリウムでは無色錯体が支配的となることが示唆された (Scheme 1)。さらにホスト1の認識能を精査し、フェノールクラウン構造とアルカリ金属との親和性の差を利用したカリウム特異的な呈色識別にも成功した。

光学活性フェノールフタレイン誘導体を用いた b-アミノアルコール類の不斉呈色識別

本ホスト分子は2つのクラウンエーテル間の距離に適合する長さを有するジアミン類に対して高い親和性を示すが、著者はモノアミンでも高濃度では強く呈色することを見出した。ゲストが光学活性アミンの場合、呈色は2つのクラウンエーテル環に取り込まれる R 及び S 体のアミンの会合定数の比の2乗として反映されるため、不斉呈色認識には有効であると考えた。そこで、フェニル基を導入した光学活性ホスト (*S, S, S, S*)-2 を用い、アミノ酸誘導体として β -amino alcohol を種々スクリーニングした。その結果、低温においては *S* 選択的であり肉眼で識別できるほどの呈色の差が得られた。さらに、いくつかのゲストに対し *R* 体と *S* 体で呈色の強弱が室温付近を境にして逆転する珍しい現象を発見した。ホスト2は β -amino alcohol 類の汎用的な不斉 *R/S* 指示薬としての可能性が期待できるものである。

完全水中での水素結合を駆動力とする呈色型分子認識への展開

生体系の秩序を分子レベルから解明するという観点から、水中における精密な分子認識システムの構築が望まれている。すなわち、水中で水素結合を効率よく働かせることは重要な課題であるにも関わらず、その方法論は確立されていない。一方ホスト1は、メタノール中で機能を発揮する特長を持つが、水に対する溶解性は低いものであった。そこで、親水性基として4級アンモニウムを導入した水溶性ホスト3を開発し水中における分子認識挙動を検討した。その結果ホスト3は、完全水中で α, ω -ジアミンの長さの違いを呈色の差として可視化し、メチレン鎖が9個の場合に最も強く呈色することが判った。つまり、完全水中でもクーロン力と水素結合を組み合わせた呈色型分子認識が可能であることを示した。

スベルミジン及びスベルミンをターゲットとする高感度検出試薬の開発

Scheme 1 に示す呈色錯体及び無色錯体間の複雑な平衡系を積極的に利用した分子設計により、フェノールフタレインを基本骨格とするホスト分子の潜在能力を最大限に引き出すことで、実用化にも至る高感度な機能性分子の開発を目指した。実用化を指向するにあたり著者は、生体内ポリアミンであるスベルミジン及びスベルミンを標的に据えた。いずれのポリアミンも細胞の分化・増殖に深く関わる生理活性物質であり、ガン疾患との関連性が指摘され実際の医療現場においては腫瘍マーカーの1つに挙げられている。しかし、それらのアミンを直接的に検出する方法はなく、肉眼での呈色識別が可能になればガン診断の簡便化と迅速性の向上を図ることが可能になる。

そこで本目的を達成すべくホストのイソベンゾフラノン環に種々の置換基を導入したところ、ジメチルアミノ基を有するホスト4が従来の類縁体より大幅に呈色の感度が増大していることを見出した。また、ホスト4は蛍光応答性も併せ持つというこれまでにない多機能性分子であることが判った。種々の生理活性アミンのスクリーニングを行った結果、ホスト4はメタノール中でスベルミジン及びスベルミンのみを特異的に認識して強く呈色することを見出した。さらに、選択性は低下するものの中でも標記ポリアミンを肉眼で検出できることが判った。以上、本研究によりガンの簡便な診断検査薬を開発するための基礎的知見を得た。

論文審査の結果の要旨

分子認識化学の分野では事前組織化されたホスト分子を用いてゲスト分子の大きさ、長さ、不斉の認識などが盛んに研究されている。このゲスト分子を認識したという弱い信号を呈色変化という目に見えるシグナルとして発信できれば、特殊な装置を必要とすることなく簡便かつ迅速に特定の化学種を分析することができ、環境や医療分野などへの応用が期待できる。申請者の所属する研究室では pH 指示薬であるフェノールフタレインにクラウンエーテル構造を組み込んだ呈色型ホスト分子を創製し、分子の構造的特徴を可視化することに成功している。しかしながら分子認識研究のさらなる発展や応用化の観点から、さらなるブレイクスルーが必要であった。そこで申請者はまず本ホスト分子の基礎的物性を調べるため、温度変化

に伴う分子認識挙動を精査した。これにより種々のゲスト分子に対する錯体の性質を明らかにして分子設計の指針を探索した。さらに、学術的・実用的に意義のある機能を発現し得るフェノールフタレイン型ホスト分子を新たに開発し、以下に示す4章に系統立てて研究を行った。

フェノールフタレイン誘導体とアルカリ金属との温度変化に伴う呈色挙動

ナトリウム及びカリウムは生体内において重要な役割を担うイオンであり、分子認識化学的なアプローチによる特異的検出は重要な課題のひとつである。しかしながら、同一のホスト分子が異なる金属イオンに反応して正反対の呈色挙動を示すという報告はこれまで無かった。申請者はホスト分子とアルカリ金属との温度変化に伴う呈色挙動がナトリウムとカリウムで逆転することを発見した。このホスト分子の存在下にアルカリ金属水酸化物のメタノール溶液の温度を下げると、ナトリウムでは呈色が強くなり逆にカリウムでは弱くなるという鮮明なコントラストを描く。この現象について網羅的な解析を行った結果、呈色逆転現象には呈色錯体と無色錯体の間の平衡が寄与しており、低温にすることによりナトリウムでは呈色錯体、カリウムでは無色錯体が支配的となることが示唆された。さらにこのホスト分子の認識能を精査し、フェノールクラウン構造とアルカリ金属との親和性の差を利用したカリウム特異的な呈色識別にも成功した。

光学活性フェノールフタレイン誘導体を用いた β -アミノアルコール類の不斉呈色識別

2つのクラウンエーテル間の距離に適合する長さを有するジアミン類に対して高い親和性を示すホスト分子が、モノアミンでも高濃度では強く呈色することを見出した。ゲストが光学活性アミンの場合、呈色は2つのクラウンエーテル環に取り込まれるR及びS体のアミンの会合定数の比の2乗として反映されるため、不斉呈色認識に有効と考えた。そこでフェニル基を導入した光学活性ホスト分子を用い、アミンとして β -amino alcoholを種々スクリーニングした。その結果、低温ではS選択的で肉眼でも識別できるほどの呈色の差が得られた。さらに、いくつかのゲストに対しR体とS体で呈色の強弱が室温付近を境に逆転する珍しい現象を発見した。このホスト分子は β -amino alcohol類の汎用的な不斉R/S指示薬として利用できる可能性が期待できる。

完全水中での水素結合を駆動力とする呈色型分子認識への展開

生体系の秩序を分子レベルから解明するという観点から、水中における精密な分子認識システムの構築が望まれている。水中で水素結合を効率よく働かせることは重要な課題であるにも関わらず、その方法論は確立されていない。申請者が用いてきたホスト分子はメタノール中で機能を発揮する特長を持つが、水に対する溶解性は低かった。そこで親水性基として4級アンモニウムを導入した水溶性ホスト分子を開発し、水中における分子認識挙動を検討した。その結果このホスト分子は完全水中で α 、 ω -ジアミンの長さの違いを呈色の差として可視化し、メチレン鎖が9個の場合に最も強く呈色することが判った。すなわち、完全水中でもクーロン力と水素結合を組み合わせた呈色型分子認識が可能であることを示した。

スベルミジン及びスベルミンをターゲットとする高感度検出試薬の開発

すでに明らかにした呈色錯体—無色錯体間の平衡系を積極的に利用した分子設計により、フェノールフタレインを基本骨格とするホスト分子の潜在能力を最大限に引き出すことで、実用化にも至る高感度な機能性分子の開発を目指した。実用化を指向するにあたり申請者は、生体内ポリアミンであるスベルミジン及びスベルミンを標的に据えた。いずれのポリアミンも細胞の分化・増殖に深く関わる生理活性物質で、ガン疾患との関連性が指摘され実際の医療現場においては腫瘍マーカーの1つに挙げられている。しかし、これらのアミンを直接的に検出する方法はなく、肉眼での呈色識別が可能になればガン診断の簡便化と迅速性の向上を図ることが可能になる。そこで本目的を達成すべく、ホスト分子の基本骨格であるイソベンゾフラン環に種々の置換基を導入したところ、ジメチルアミノ基を有するホスト分子では従来の類縁体より大幅に呈色の感度が増大していることを見出した。また、このホスト分子は蛍光応答性も併せ持つというこれまでにない多機能性分子であることが判った。種々の生理活性アミンのスクリーニングを行った結果、この分子はメタノール中でスベルミジン及びスベルミンのみを特異的に認識して強く呈色することを見出した。さらに、選択性は低下するものの水中でも標記ポリアミンを肉眼で検出できることが判った。以上、本研究によりガンの簡便な診断検査薬を開発するための基礎的知見を得た。

以上のように本研究は有機合成化学および創薬科学に重要な知見と方法論を提供するものであり、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

さらに、平成19年2月20日論文内容とそれに関連した口頭試問を行なった結果合格と認めた。