

学際科学実験センター ニュース

Advanced Science Research Center
NEWS

2014.1
第11号

◆ CONTENTS ◆

◆ 巻頭言 1	◆ 研究紹介 5
◆ ニュース 2	◆ 事業日誌 8

巻頭言 薬物動態研究と学際科学実験センター

創薬科学類長 玉井 郁巳

「RI」、「動物舎」、後に開設された「遺伝子」、それぞれ現在の「アイトープ総合研究施設」、「実験動物研究施設」、ならびに「遺伝子研究施設」に相当するが、これらは筆者が専門とする薬物動態研究を開始した頃から慣れ親しんだ研究支援施設である。実験に専念した当時を振り返ると、薬学内の自分自身の研究室内よりも滞在時間が長く、研究の進展は施設の充実化とともにあったと言える。薬物動態研究は、体内・細胞内の薬物濃度を測定することを基盤とした定量的アプローチからなる。実験作業の6割以上の時間を濃度測定とその解析に要し、優れた濃度測定手法の有無が研究推進のカギになる。放射性同位体標識化合物を用いた定量は生体中濃度測定に威力を発揮し研究推進に極めて有用であるが、本学では自由度の高い「RI」実験環境を継続的に与えていただいていることに感謝したい。現在の本研究分野における定量法は、LC-MS/MSが必須となっている。医薬品分子の作用が強くなるとともに体内濃度は低くなり、従来からのHPLCでは達し得ない検出感度が必要になっていること、ならびに標識化合物の入手が限られているためであり、定量用のLC-MS/MSの充実化が今後の研究を左右する。一方、過去20年程度の間の薬物動態研究の進展は、薬物動態を規定する生体側因子として薬物代謝酵素と薬物トランスポーターの重要性を示すに至った。これらタンパク質機能の解析無しには安全な医薬品の創出と医療はなしえない状況にある。したがって遺伝子改変動物あるいは改変細胞を用いることが研究推進には必須になり、「動物舎」と「遺伝子」は設備・機器を提供する施設としてはもちろん、関連技術の教育や情報提供にも大変有用である。しかし、酵素とトランスポータータンパク質分子という薬物動態決定因子の同定は、新たに薬物動態の種差を明確にした。即ち、動物試験で得られた情報を単純にはヒトへの定量的外挿に利用できないことが明らかになった。酵素とトランスポーターはミカエリスメンテン型の反応であるため非線形現象の原因となり、相互作用や用量依存性、あるいは生成する代謝物についての定量的・定性的な種差が問題になる。その結果2000年代にはヒトでの動態解析が必要となり、マイクロドーズ試験や分子イメージングなどが利用されるに至った。前者は放射性同位体標識化合物、加速器質量分析、LC-MS/MSなどの利用によりヒトに作用を示さない低投与量での薬物動態を感度良く解析してヒトでの安全性を予測するものである。一方、医薬品作用は局所臓器で働く場合が多く、たとえば中枢作用薬では脳組織移行性評価が必須となる。威力を発揮するのはPETやSPECTなどの分子イメージング技術である。種差があるからといって動物試験無しでいきなりヒト試験の実施はできない。幸いにも動物用SPECT装置が本学にも導入されることになった。分子イメージングの利点は体内局所での作用や動態をダイナミックに解析できる点にある。感度の高い装置は視野の広さが不十分になるし、その逆もある。研究目的に応じたスペックを持つ装置の導入を期待する。いずれにしても動物での全身動態の分子イメージング解析はヒトへの応用ステップとして必須であり、本学の強みとなる研究展開が期待される。

以上、筆者の薬物動態研究における学際科学実験センターの重要性を述べた。本学の関連施設は技術・設備機器の提供はもちろん具体的研究内容も支援いただける素晴らしい研究施設である。各センター内の研究進展は利用者の研究進展にも直結する。ハードとソフトの充実化により施設側と利用者側相互の研究が展開し、Win-Winの関係をステップアップできることを期待する。

ニュース

第44回北陸実験動物研究会

北陸3県の実験動物研究者、技術者、実験動物取り扱い企業の情報交換の場として年2～3回開催している北陸実験動物研究会の年次総会及び研究会が、金沢大学十全医学会の後援の下、4月20日に開催された。「高等哺乳類を用いた脳機能研究の最先端」をテーマとして2題の特別講演が予定されていたが、基礎生物学研究所の山森哲雄先生による霊長類大脳皮質領野特異的発現遺伝子に関する講演が都合により取りやめとなったものの、医学系の脳細胞遺伝子学講座に東田陽博先生の後任として赴任された河崎洋志先生による特別講演「フェレットを用いた脳神経系の遺伝学的解析」と本センター・堀家慎一准教授による講演「ヒト脳特異的な遺伝子発現制御解明におけるヒト染色体工学の応用」があり、学内外の50名近い聴衆を交えて活発な討論が行われた。河崎先生の講演では、高等哺乳類に特徴的な脳回や発達した視覚神経系などの神経構築の分子生物学的解析については、これらの神経構築の未発達なマウスでは解析不可能であることから、フェレットを用いた研究の有用性について話題を提供して頂いた。



第12回北陸地域アイソトープ研究フォーラム

平成25年5月13日(月)、十全講堂において、第12回北陸地域アイソトープ研究フォーラム(金沢大学主催)を開催しました。本フォーラムは、「アイソトープ研究・教育・安全管理に携わっている、北陸地域の大学・自治体・民間企業の研究者・学生・技術者等に、科学技術・研究開発の推進と安全の両面について幅広い視点から理解を深めてもらい、北陸地域における科学技術・学術研究の円滑かつ安全な推進及び産業の振興に資すること」を目的としたものです。

今回のフォーラムでは、小島 正美(毎日新聞社 生活報道部編集委員)氏による「メディア情報からの正しい読み解き方

—放射能から健康情報まで—と題した特別講演が行われ、放射線による健康影響や食品の安全、環境問題等に関する謝った報道がどのように起こるのか、またそれを防ぐための各分野の専門家(研究者)の役割や必要性について、報道する側から、わかりやすく解説して頂いた。

学内外から約300名の参加者があり、メディア情報を正しく読み解く方法や正しく理解する上での注意点等について知る絶好の機会となった。



平成25年度小学生・中学生の放射線教室

—ふるさと科学者実験セミナー「おもしろ放射線教室」—



平成25年6月29日(土)に(財)金沢子ども科学財団 実験室(金沢大学サテライトプラザ)で、金沢市の小学生や中学生を対象に、ふるさと科学者実験セミナー「おもしろ放射線教室」が開催された。

時間は午前9時30分～14時20分の4時間50分(昼食休憩をはさむ)であった。内容は1)石川県出身の飯盛里安博士の障害と業績について。2)岩石や鉱石の放射能測定、霧箱の観察、ウランガラスの蛍光の観察。3)放射線の性質を調べる。4)バスでいろいろな場所を走って放射線を計ってみよう。の4部構成で行った。 α 線を計る放射線測定器を使って、ラドンの

半減期を調べる実験や放射線が距離やいろいろなしゃへい体によって、どうなるのか調べる実験で、放射線の種類や性質について、知って貰う良い機会となったと思われた。また、岩石、鉱石、肥料や機械部品などを「はかるくん」を使って測定したり、バスに乗り、市内にある橋やトンネル等の屋外のいろいろな場所を測定したりすることで、いろんなものから放射線が出ていることに驚いていた。子供達が放射線について正しく興味を持ってもらうための良い機会になったと思われた。

第5回金沢大学学際科学実験センターシンポジウム

学際科学実験センターでは、実験動物研究施設、遺伝子研究施設、アイソトープ総合研究施設の3つの施設が持ち回りで隔年に一度シンポジウムを開催しております。今回は、遺伝子研究施設の企画により、国内外の最前線で活躍されている研究者を交えて、エピジェネティクスに関する諸問題について議論を進めました。本年のシンポジウムのテーマは、「深遠なる疾患エピジェネティクス」とし、セッションIでは「ヒストンの化学修飾を介したゲノム機能調節」のテーマ、セッションIIでは「環境因子がもたらすエピゲノム異常と疾患」のテーマ、セッションIIIでは「先天性疾患におけるエピジェネティクス」のテーマで、海外から1名と国内から6名の招待講演を含む9つの講演を行いました。

後援: 金沢大学十全医学会

開催日: 2013年7月5日(金)13:00-18:00

場所: 金沢大学附属医学図書館 十全記念スタジオ

参加者 83名

プログラム「深遠なる疾患エピジェネティクス」

開会の挨拶 浅野 雅秀 教授

(金沢大学 学際科学実験センター長)

- 講演1 「エピジェネティクスの基盤構造:ヌクレオソームの動的構造によるクロマチン機能制御」
胡桃坂 仁志 教授(早稲田大学・先進理工学部)
- 講演2 「生殖細胞におけるヒストン修飾因子の役割」
成瀬 智恵 助教(金沢大学 学際科学実験センター)
- 講演3 「ヒストン脱メチル化酵素 肥満・メタボリックシンドローム」
酒井 寿朗 教授(東京大学・先端科学技術研究センター)
- 講演4 「ヒト肝細胞キメラマウスを用いた肝炎ウイルス感染後のDNAメチル化誘導機構の解明」
近藤 豊 部長(愛知県がんセンター研究所・ゲノム制御研究部)
- 講演5 「精神疾患とエピジェネティクス—脳神経系ゲノムの配列と修飾の多様性とその破綻」
岩本 和也 特任准教授(東京大学・医学部)
- 講演6 「ヒト染色体工学技術を用いたゲノムインプリンティング発現制御機構の解明」
日黒 牧子 博士研究員(金沢大学 学際科学実験センター)

講演7 「ヒト生殖異常・発生異常のエピゲノム解析」

秦 健一郎 部長

(国立成育医療研究センター研究所・周産期病態研究部)

講演8 「インプリンティング疾患Beckwith-Wiedemann症候群と類縁疾患におけるエピゲノム・ゲノム異常」

副島 英伸 教授(佐賀大学・医学部)

講演9 「Long non-coding RNAs at the heart of Prader-Willi and Angelman syndromes」

Janine M. LaSalle 教授(カリフォルニア大学デービス校)



第23回生命工学トレーニングコース (遺伝子工学基コース)

7月16日~7月19日

参加者 20名 学内17名 学外3名(内、企業1名)

今回の生命工学トレーニングコースでは、遺伝子及びタンパク質の発現解析を中心に講義と実習と行いました。実習では、組織からのRNA抽出、cDNA合成、プライマーの設計、スタンダードを用いた発現量の算出法、タンパク質の抽出、SDS-PAGE、セミドライ法によるPVDF膜へのプロットング、ブロッキング・ハイブリ・洗浄、シグナル検出を行い、mRNAとタンパク質の発現解析に必要な工程を学びました。実習に先立って、実験の概要と技術上のポイントについての講義を行い、プライマーの設計、耐熱性DNAポリメラーゼの選択、PCR反応条件の検討等についての講義を行いました。また、リアルタイムPCRを用いた遺伝子発現定量について、アジレント社によるセミナーと製品紹介を行いました。ウェスタンプロットングの検出では、Bio-rad社によるセミナーと製品紹介を行いました。



平成25年度実験動物慰霊祭

学際科学実験センターおよび医薬保健研究域、がん進展制御研究所共催にて、9月18日に実験動物慰霊祭が執り行われた。会場である学際科学実験センター実験動物研究施設横、「実験動物の碑」の前では、次期学長の山崎研究国際担当理事を始めとする教職員や大学院生、学類生を合わせて約230名が参列し、動物実験に使用された実験動物へ黙祷を捧げると共に、参列者全員が献花を行い、教育・研究に供された実験動物への感謝の意を表した。浅野実験動物研究施設長からの挨拶では、ウサギやイヌ、ブタ等の中大動物用飼育装置が国際基準に適合したサイズに改修されること、小動物用イメージング装置が導入されること等、「動物の愛護及び管理に関する法律」の改正法が9月1日に施行され、実験動物の福祉向上がますます重要になる中で精度の高い高品質の実験環境が整備されつつあることの紹介があった。



第24回生命工学トレーニングコース 生命科学・RI利用技術基礎コース



第24回生命工学トレーニングコース(RI利用基礎技術)(定員6名)が平成25年9月19日(木)~20日(金)の2日間にわたり学際科学実験センター・アイソトープ総合研究施設で開催された。参加者は学内から7名であった。最初にRI講習とトリチウム、 ^{14}C 、 ^{125}I 等を用いた標識化合物の標識法についての基礎

の講義、実習は脳神経受容体リガンド(IBZM)の放射性ヨウ素(^{125}I)標識法、HPLCによる分離・精製法および放射化学的解析法、マウス体内分布実験、薬物阻害実験および解析法等を行った。1日目の ^{125}I -標識実験では効率的な標識試薬の導入やHPLCを用いた標識体の分離精製及び放射化学的純度検定、また、動物実験利用を考慮した溶媒置換や濃縮等を行った。2日目は ^{125}I IBZM注射液の調製、マウス尾静脈からのRI投与、脳の各部位の摘出及び重量測定、ガンマカウンタによる放射能測定、脳内各部位の放射能分布解析等を行った。

第25回生命工学トレーニングコース 発生工学・基礎技術

発生工学基礎技術コースとしては9回目となる技術研修が、11月20日から3日間にわたり学内6名学外2名の参加により実験動物研究施設を主会場に開催された。遺伝子改変マウス作出の基礎技術であるマウス胚の基本操作の習得を目的とした本研修では、受精卵の採卵・凍結などの基本操作に加えて、一昨年度と昨年度に引き続き、ノックアウトマウス作製の基本技術となるES細胞と8細胞期胚との集合キメラ胚の作製とキメラ胚の子宮内移植を行った。当施設でGFP遺伝子導入マウスから自作したC57BL/6系統由来のES細胞を用い、8名全員がGFP陽性のキメラ胚を作製できた。学内公開されたセミナーでは、京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設の金子武人先生を招いて「最新ゲノム編集技術を用いた遺伝子改変動物作製法とフリーズドライによる新規精子保存法の開発」と題した講演があった。講演ではZFN, TALEN, CRISPR-Casといったゲノム編集技術の発達が紹介され、これらの普及で今後の爆発的な系統数増加が予想される中、危惧される災害によるインフラ破綻に伴う系統途絶に対応することも可能な系統保存の新技术として、精子の凍結乾燥法の開発状況について紹介された。



左図:移植手術風景、右図(上段=蛍光、下段=明視野):キメラ胚移植による産仔(中央の1匹で全身に蛍光を発している)

研究紹介

腫瘍悪性進展の分子機構 - RB学の行き着くところ

金沢大学がん進展制御研究所 教授 高橋 智聡

ヒトがんにおいて遺伝子配列の変異が見つかり、そのことが発がんのdriverとなっていると証明されたものが、がん遺伝子やがん抑制遺伝子と呼ばれてきた遺伝子群であります。変異が固定したまま細胞が増えるということは、その遺伝子の得たあるいは喪った機能に相当の選択圧があることを意味し、故に、発がんウイルス遺伝子の同定から始まったがん研究の英雄時代は、がん遺伝子・がん抑制遺伝子の発見という熱狂期へと突き進んだわけであります。しかしながら、Bcr-Ablなど少数の例を除くと、遺伝子異常とその機構の同定ががんの制圧にまで到達した例は多いとは言えず、かくして、がん遺伝子やがん抑制遺伝子に連なる経路だけを研究していればよいという楽観論は消え去り、病的には中立的に見える機構もすべてひっくるめて検討しようという‘オーム’の世界(宗教じゃありません)が隆盛したわけであります。しかしながら、遺伝子変異という御徴をいただく遺伝子群の機能には、我々人類が見過ごしている大事なものが必ずあり、そこにこそ、がんのアキレス腱が隠れていると信じる我々のような超楽観主義者もいるわけです。

RBがん抑制遺伝子は、ヒト腫瘍でのホモ欠失がCDKN2A, PTEN, SMAD4に次いで頻繁に観察される立派なdriverなのですが、発がん時に機能喪失の起こるがん腫は意外に限られています。コモンタイプのがんでは、悪性進展時に不活性化が起きることが専らで、発がん時にはむしろRBの機能が温存されていることが必要とまで言われています。この悪性進展時のRB不活性化の帰結は、細胞周期異常だけでなく、血管新生、炎症、代謝異常、未分化性・薬剤耐性獲得など、実に様々です。RBのパートナーとして有名なE2F転写因子群というのはRBの細胞周期制御機構の要となる分子であります。200以上あるとされているRB結合蛋白質群のごく一部ですから、いかにRBが多機能であるか容易に想像できます。よって我々はRB機構を細胞周期制御とは違うコンテキストで捉えようとしてきたわけです。

RBに細胞周期制御を超えた多様な機能があると気付いたのは、線虫の仕事からでした。線虫のRas変異は陰門の数が増えるという表現型を呈します。Horvitzらは、不活性化によってこれと同じ表現型を呈する遺伝子群を片っ端から同定し、そのなかにRBのオルトログを見出したのです。これは、RBがRasの上流遺伝子であってもよいことを示していましたので、私たちは、マウス遺伝学の力を借りてこれを証明し、どうしてそうなるのかも解明しました(1,2)。その機構が脂質によるRasの翻訳後修飾だったことから、この研究はRBと脂質代謝を結び

つける研究へと展開していきました(3)。

一方で、従来のRB研究では試みなかったコンテキストにおいてRB不活性化のシグナチャーを探索しました。最近は、軟部腫瘍、乳がん、前立腺がん細胞が未分化性や薬剤耐性を獲得するコンテキストにおいてこれを行っています。野生型遺伝学的背景においてRBを不活性化させると、DNA損傷応答や細胞老化機構が活性化してRB本来の機能が見えづらくなることを見出しておりましたので(4)、遺伝学的背景をいろいろと工夫した結果、炎症や代謝等に関わる多様かつ新規なRB不活性化シグナチャーを得、in silico解析やマウス遺伝学、遺伝薬理学等々の手法によってこの臨床的意義を探索しております。

RBの新規機能探索を軸に腫瘍悪性進展の鍵分子を発見し、新しい制がん法の開発に資したく存じます。

学際科学実験センターには、遺伝子改変マウス解析、14Cおよび3Hトレーサー実験、マイクロアレー解析で大変お世話になっております。それぞれの実験で、大変親身になって相談に乗っていただけることが何より嬉しいですし、金沢大学の強みに寄与するところ大だと思います。今後ともどうぞよろしくお願い致します。

1. Takahashi C, Contreras B, Iwanaga T, Takegami Y, Bakker A, Bronson R T, Noda M, Loda M, Hunt J L, and Ewen M E. Nat Genet. 38: 118-123, 2006.
2. Shamma A, Takegami Y, Miki T, Kitajima S, Noda M, Obara T, Okamoto T, and Takahashi C. Cancer Cell, 15: 255-269, 2009.
3. Takahashi C, Sasaki N, and Kitajima S. Cancer Sci. 103: 1182-1188, 2012. [review]
4. Shamma A, Suzuki M, Hayashi, N, Kobayashi M, Sasaki N, Nishiuchi T, Doki Y, Okamoto T, Kohno S, Muranaka H, Kitajima S, Yamamoto K, Takahashi C. Mol. Cell Biol. 33: 3113-3124, 2013.

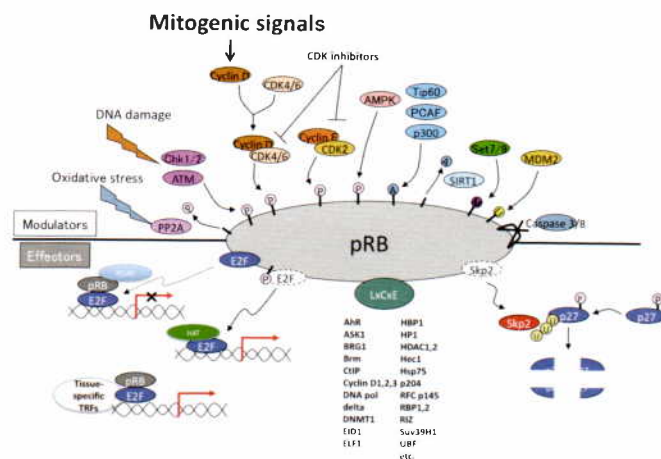


図 RBアダプター蛋白質の翻訳後修飾シグナルとエフェクター分子群。

研究紹介 放射性核種で探るミクロの世界

理工研究域 物質化学系 放射化学研究室 准教授 佐藤 渉

一般に物性研究では、巨視的な観点から物質全体の性質を調べるのに有効な手法が多く用いられています。例えば、エレクトロニクス分野の研究では、物質の電気抵抗率は大変重要な情報となるので、様々な使用環境を想定して抵抗率が測定されています。物性研究において電気抵抗率のような「バルク」の性質が重要であるのは言うまでもありませんが、いわゆる「平均値」としてのバルクの性質に加えて、物質を構成する個々の原子や原子核位置での局所環境に関する知見がより良い物質を設計する上で重要なヒントとなり得ます。

我々のグループでは、物質の局所環境に関する情報を得ることを目的として物性研究を進めています。手法は放射性核種をプローブとする原子核分光法であり、不安定核から放出される放射線を測定することによって、その原子核を取り巻く環境を調べる方法です。一般的なバルクの物性研究に適用される分光法で使われる電磁波（マイクロ波からX線）と比べて原子核から放出される放射線（ α ・ β ・ γ 線）はエネルギーが高く、非常に高感度なため、放射性核種を用いる分光法は原子レベルで物質の局所環境に関する情報を与えてくれます。放射性核種や放射線をプローブとする分光法には、例えばメスbauer分光法、 β -NMR法、 μ SR法、低温核偏極法等、様々な方法がありますが、本稿では我々が用いている手法の一つである γ 線摂動角相関法について簡単に紹介します。

γ 線摂動角相関法は元来、核スピンや電磁モーメントといった原子核特有の性質を調べるために開発された核分光法ですが、電磁モーメントが既知の不安定核（プローブ核）を研究対象とする物質に何らかの手法で導入し、核の放射性崩壊によって連続して放出される2本の γ 線の放出時間差と角度の関係を調べることで物質の局所情報を得ることが可能となります。図1に本法の概念図を示しました。物質の結晶中に取り込まれたプローブ核から1本目の γ 線（ γ_1 ）が放出されると、原子核の状態はある寿命をもつ励起準位に達します。この励起核が電磁モーメントをもつ場合、核外場との超微細相互作用によって摂動を受け、2本目の γ 線（ γ_2 ）の放出方向が γ_1 — γ_2 の放出時間差とともに変動します。この2本の γ 線を同時計測し、放出方向の時間依存性を記録することにより、原子核の置かれた「場」についての知見が得られます。期待される情報としては、プローブ核位置での内部磁場や電場勾配、また、プローブ核に対して核外場が相対的な運動をしている場合はその時間スケール等が挙げられます。我々がこれまで本法によって行った物性研究の主な成果を

以下に紹介します。

- 1) 動的摂動の観測例：セリウム内包フラーレンのケージの回転運動および内包Ce原子の分子内運動[1,2,3]、グラファイト層間に動力学的に挿入されたCe原子の運動[4]、および六ホウ化ランタン中の金属原子のラットリング運動[5]の時間スケールや活性化エネルギーの見積りに成功しました。
- 2) 静的摂動の観測例：酸化亜鉛中にドナーとして極微量導入した不純物インジウムが形成する局所構造を推定し、In位置での伝導電子散乱現象を観測しました[6,7]。
- 3) 新規プローブの開発：加速器で加速した粒子の核反応生成物をRIビームとして試料に導入してオンラインで測定する方法により、物性研究に適用可能な短寿命核 ^{19}F （← ^{19}O ）をプローブとする摂動角相関法を新規に開発しました（図2）[8]。

以上のように、物質中に導入した放射性プローブ核を通して、これまでに様々な物質の局所場の静的・動的情報を得てきました。今後も本法をはじめ、他の不安定核プローブの分光法を活かした特色ある物質科学研究を展開し、物性解明の一端を担う所存です。

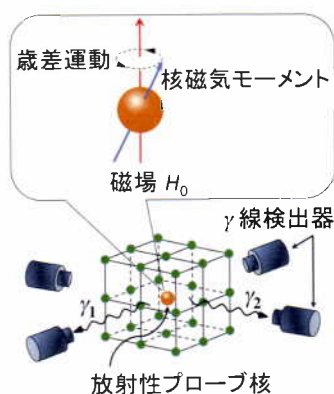


図1. γ 線摂動角相関測定装置の概念図。

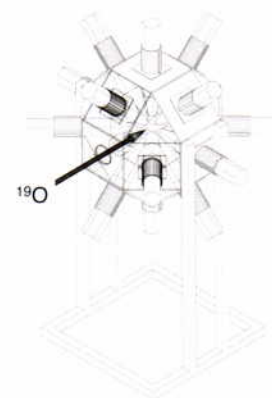


図2. オンライン法での γ 線検出器の配置。16本のBaF₂シンチレータを使用。

【参考文献】

- [1] W. Sato et al. Phys. Rev. Lett. **80**, 133 (1998).
- [2] W. Sato et al. Phys. Rev. B **58**, 10850 (1998).
- [3] W. Sato et al. Phys. Rev. B **63**, 024405 (2001).
- [4] W. Sato et al. Phys. Rev. B **74**, 214302 (2006).
- [5] W. Sato et al. Phys. Rev. B **78**, 012301 (2008).
- [6] W. Sato et al. Phys. Rev. B **78**, 045319 (2008).
- [7] W. Sato et al. Phys. Rev. B **86**, 235209 (2012).
- [8] W. Sato et al. Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. B **266**, 316 (2008).

研究紹介

遷移金属触媒を用いた新規環化反応の開発とその応用

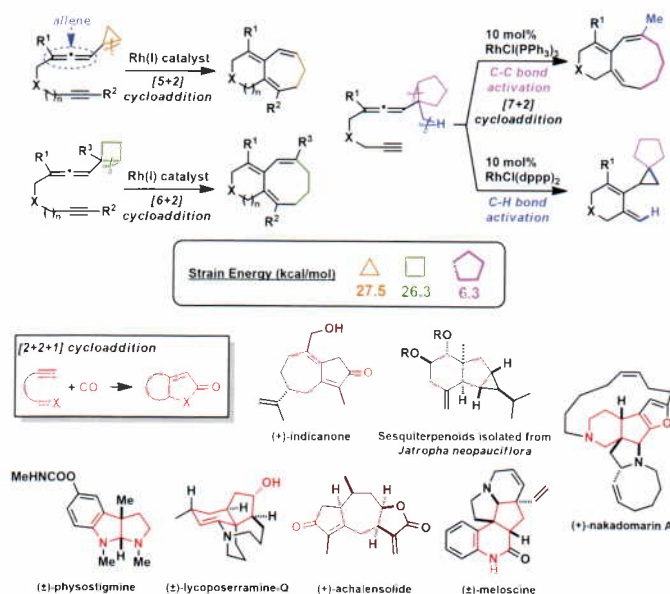
医薬保健研究域 薬学系 精密分子構築学 教授 向 智里 准教授 稲垣 冬彦

2010年問題として知られている相次ぐ国内大手製薬企業の医薬品特許切れ問題は、今なお抜本的な解決はされておらず、ブロックバスター(年商1000億円以上/剤)に取って代わる新たな医薬品の創出に至っていないのが現状です。1990年代以降、低分子医薬品の開発研究が医薬品産業の黄金時代をもたらしましたが、今改めて、低分子医薬品開発の基礎となる”新反応開発”が求められています。一旦新しい反応が見出されれば、これまでは合成が難しかった、或いは合成できなかった骨格を容易に構築できるようになり、新たな機能性、生理活性を持った化合物の効率的な生産につながります。また有用な新反応の開発は、医薬品産業にとどまらず他産業分野の発展にも貢献する事となります。以上の背景から、我々の研究室では遷移金属のロジウムやコバルトに着目し、それらを活用した新規反応の開発を精力的に行ってきました。本稿では最近得られた研究成果について概説したいと思います。

近年、一般的に不活性と考えられる炭素-炭素(C-C)結合や炭素-水素(C-H)結合の活性化法の開発に注目が集まっています。なぜなら、有機分子の多くはC-C、C-H結合から成り立っているといっても過言ではなく、それらの中から特定の標的結合のみを認識させて様々な反応を進行させる事は困難を極めるからです。我々の研究室では、集積型二重結合であるアレン(C=C=C)を含有する基質を、ロジウム触媒と適宜処理してC-C結合やC-H結合を活性化させるプロジェクトに取り組んで来ました。その結果、炭素原子3つから構成される環状構造(シクロプロパン)のC-C結合や4炭素原子環状構造(シクロブタン)のC-C結合を効率よく開裂させ、より大きな環成分に組込んで二環性化合物を得る反応([5+2],[6+2]環化付加反応)を見出しました。シクロプロパンやシクロブタンは、大きな環歪みエネルギー(それぞれ27.5, 26.3 kcal/mol)を持っており、環の開き易さとより大きな環骨格への取込みをある程度予測することが可能でした。ごく最近、同様の反応を5炭素原子環状構造のシクロペンタンに適用したところ、そのC-C結合が開裂し、二環性化合物を与える反応([7+2]環化付加反応)が進行することが明らかとなりました。シクロペンタンの歪みエネルギーはわずか6.3 kcal/molであることに鑑みれば、本反応系における駆動力は、大きな歪みエネルギーのみでないことは明白であり、ここに新規なC-C結合の開裂法の開発に成功した事となります。また、別のロジウム触媒を適用すれば、シクロペンタン上のメチル(CH₃)基のC-H結合開裂を伴う全く別の環化反応が進行することも見出しました。以上のように、アレンを利用したロジウム触媒反応では、既知反応と異なった様々な形式の反応を提供

することが可能です。上記の反応以外にも、新たな汎用性を持った[2+2+1]環化付加反応や、複数の興味深い環化異性化反応を開発しました。

新たに開発した反応の応用も平行して行っております。天然に存在する数多の生理活性物質は微量しか得られず、多方面に渡る生理活性試験等の観点から効率的な化学合成法の開発が望まれています。しかしながら、それら天然物の多くは複雑な多環式骨格を有しており、合成が容易ではありません。我々の開発した反応の多くは、二環性化合物の効率的な合成を提供するもので、例えばこれを利用し、一酸化窒素産生抑制作用を有するインジカノンや抗腫瘍活性を有するナカドマリンA等、複数の天然物の全合成を達成しました。尚、本稿では、我々の開発した[2+2+1]環化付加反応を利用して合成した天然物(赤字で示した骨格)を挙げております。今後、C-C、C-H活性化法を利用した天然物合成も検討していきたいと思っております。



参考文献

- Mukai, C. et al. 1) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11369. 2) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11138. 3) *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 8665. 4) *Tetrahedron* **2013** 69, 1509. 5) *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 19580. 6) *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 4747. 7) *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 9062. 8) *Org. Lett.* **2011**, 13, 1796. 9) *Org. Lett.* **2011**, 13, 1778. 10) *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3420. 11) *Org. Lett.* **2010**, 12, 1800. 12) *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 5173. 13) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010** 49, 2206. 14) *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5590. 15) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2007. 16) *Org. Lett.* **2008**, 10, 2385. 17) *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1061. 18) *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 10147. 19) *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6878

平成25年事業日誌

平成25年 2月27日(水)	第132回学際科学実験センター教員会議
3月 8日(金)	第25回放射線同位元素研究会連絡会シンポジウム
4月20日(土)	第44回北陸実験動物研究会
4月22日(月)	第133回学際科学実験センター教員会議、 予算・点検評価専門委員会
5月13日(月)	第12回北陸地域アイソトープ研究フォーラム
5月27日(月)	第134回学際科学実験センター教員会議、 予算・点検評価専門委員会
5月29日(水)	マイクロアレイ解析ランチョンセミナー
6月24日(月)	第135回学際科学実験センター教員会議、 予算・点検評価専門委員会
7月 5日(金)	第5回学際科学実験センターシンポジウム
7月16日(火) ～19日(金)	第23回生命工学トレーニングコース 「遺伝子工学・基礎技術コース」

7月22日(月)	第136回学際科学実験センター教員会議、 予算・点検評価専門委員会
8月12日(月)	平成25年度第1回設備共同利用推進室運営委員会
9月18日(水)	平成25年度実験動物慰霊祭
9月19日(木) ～20日(金)	第24回生命工学トレーニングコース 「生命科学・RI利用技術基礎コース」
9月30日(月)	第137回学際科学実験センター教員会議、 第1回将来計画検討委員会
11月20日(水) ～22日(金)	第25回生命工学トレーニングコース 「発生工学・基礎技術コース」
11月25日(月)	第138回学際科学実験センター教員会議、 予算・点検評価専門委員会
12月24日(月)	第139回学際科学実験センター教員会議

※青字はニュースの項目として記載

編集後記

一つの研究分野が飛躍的に進歩する場合の要因として、異なる研究分野の知識・技術の応用や融合が考えられます。そして、異分野間の知識・技術を橋渡しするのが学際科学実験センターの役割の一つであります。これまでに、当センターでは、動物研究、遺伝子研究、RI研究および機器分析研究の啓蒙・推進をはかってきましたが、まだまだ十分とは言えず、今後とも皆様のご期待に応えられるよう努力していきたいと考えております。また、施設の充実という点においても、利用に追いつかず手狭になった施設、老朽化が進んだ施設、また施設間の連絡が悪いことなどから、大変ご不便をおかけしております。そこで、当センターでは宝町地区にある実験動物研究施設、遺伝子研究施設及

びアイソトープ総合研究施設の増改築並びに連絡路で繋げ、各施設間の利用の円滑化をはかることを計画しております。これにより、複数の研究分野が融合して、新たな成果が生まれることを期待しております。本年度はアイソトープ総合研究施設の耐震補強工事が補正予算で認められました。これをきっかけに、今後とも各施設の増改築並びに連絡路の設置が認められるように努力していきたいと考えております。最後に、来年度はアイソトープ総合研究施設の改修工事に伴い、RI研究が一時出来なくなります。大変ご迷惑をおかけしますが、何卒、ご理解とご協力をお願い申し上げます。

(K. S)

金沢大学学際科学実験センターニュース
Advanced Science Research Center NEWS
第11号

編集 / 学際科学実験センター広報専門委員会
発行日 / 平成26年2月
E-mail / asrc-info@kiea.m.kanazawa-u.ac.jp
U R L / http://asrc.w3.kanazawa-u.ac.jp/