

★ 黒田 悠介 特定助教

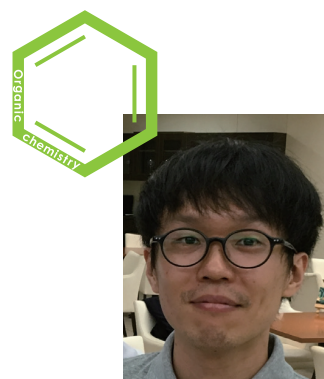
Yusuke KURODA (Assistant Professor)

研究課題: 遷移金属人工酵素の創出
(Creation of artificial metalloenzymes)

専門分野: 有機化学 (Organic Chemistry)

受入先部局: 薬学研究科 (Department of Pharmaceutical Sciences)

前職の機関名: 公益財団法人 乙卯研究所
(Research Foundation ITSUU Laboratory)



有機化学は炭素、窒素、酸素、水素、硫黄、リン、ハロゲンなどの元素からなる有機化合物を扱う研究分野です。わずか30ほどの元素からなる有機化合物であっても、その結合様式の組み合わせによって1那由他以上の化合物が存在し得ます。自由自在に元素を繋げて分子を合成するプロセスに、幼少期の頃に熱中したブロック遊びに似た面白さを覚え、迷わず有機合成化学系の研究室を選択しました。2016年に京都大学薬学部で博士号を取得して以降、カリフォルニア大学バークレー校、京都大学大学院工学研究科、乙卯研究所を渡り歩き、多岐にわたる有機化学の研究に従事してきました。白眉プロジェクトでは、これまでの研究で得た経験を基に、遷移金属錯体が有する多彩な結合形成能と天然酵素が有する高い選択性・特異性を兼ね備えた人工酵素の創出に挑戦します。

Organic chemistry is a research field with a primary focus on the synthesis and manipulation of molecules composed of carbon, nitrogen, oxygen, hydrogen, sulfur, phosphorus, halogen along with a handful of other elements. It is remarkable to consider that we can create billions and billions of possible molecular structures with only 30 elements! I have been interested in organic chemistry ever since high school because I can make organic molecules by connecting each element in a manner similar to LEGOs, which I was into during my childhood. After earning my Ph.D. in 2016, I spent almost 5 years as a postdoctoral fellow at UC Berkeley, Kyoto University and ITSUU Laboratory where I worked on natural product synthesis and transition metal catalysis. At Kyoto University as a Hakubi Researcher, I will focus primarily on the creation of novel artificial metalloenzymes that enable robust bond-forming reactions with excellent selectivity.

Preface

有機化学の楽しさは、自らが設定した化合物を自らの手で合成できる点にあります。机の上では自由に描ける分子であっても実際には容易に合成できるとは限りません。そこで我々化学者には、魅力的な機能を有する化合物を合成するのみならず、それらの簡便な合成を可能にする新たな結合形成反応を開発し提供することが求められています。以下にこれまで行った研究の概要を述べたいと思います。

分子をつくる

生物が産生する二次代謝物(天然物)には魅力的な生理活性を有する化合物が多く存在しますが、天然か

らは僅かな量しか得られません。これら天然物を創薬シーズとして有効に活用するためには人工的に化学合成する必要があります。一例として、抗がん剤であるエリブリンは海綿から単離された天然物であるhalichondrin Bを基に化学合成された医薬品です。ズワイガニの甲羅に生息する細菌から phomactin A と呼ばれる天然物が単離されており、血小板活性化因子(PAF)受容体のアンタゴニストとしての活性を有していることが明らかになっていましたが、そのユニークな炭素骨格ゆえに化学合成は困難でした。私は、phomactin 類の生合成を模倣し、酸化反応を巧みに利用することで phomactin A を含む phomactin 類縁体6種の化学合成を達成しました(図1、参考文献1)。さらに、合成

した phomactin 類の活性評価に加え、抗 PAF 作用を癌放射線治療のアジュバントとして利用する共同研究へと展開いたしました。

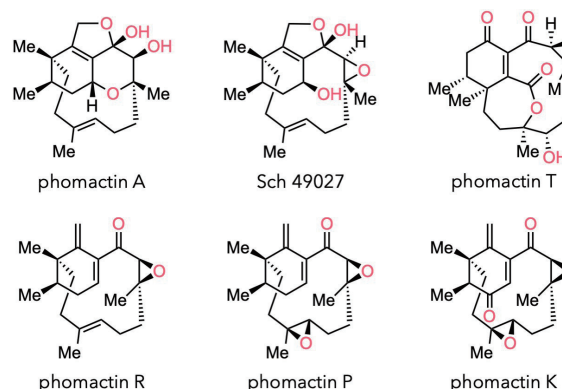


図1. 化学合成した Phomactin 類.

分子をこわす

炭素-炭素結合は有機分子の骨格を成す重要かつ強固な結合であり、有機合成化学は炭素-炭素結合形成反応の開発を基に発展してきたと言っても過言ではありません。一方で、従来不活性と考えられてきた強固な炭素-炭素を切断し、機能的官能基として新たな結合形成反応へと利用することができれば、我々人類が合成可能な分子群は飛躍的に拡充するはずで。私は、環状アミンの2位-3位間の炭素-炭素単結合を切断し、3位の炭素原子とフッ素、塩素、臭素などのハロゲン原子との結合形成を可能にする反応を開発しました(図2、参考文献2, 3)。本反応を利用することで、トリペプチド中のプロリン残基をメチオニン残基へと変換するという従来の有機合成の常識では考えられなかった分子変換が可能となりました。

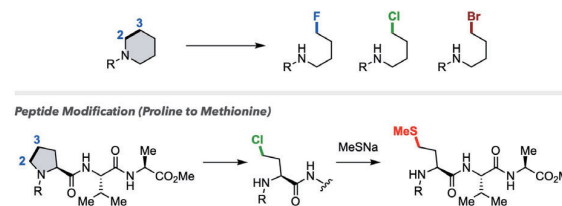


図2. 環状アミンの開環ハロゲン化反応の開発とペプチド装飾への応用.

これからの研究

天然由来の酵素は温和な条件にて驚くべき選択性と特異性で化学反応を触媒しますが、限られた形式の反応にしか利用できません。一方我々人類は、遷移金属触媒を創製することで、オレフィンメタセシスやクロスカップリング反応(2005、2011年ノーベル化学賞)などの酵素には成し得ない革新的な分子変換を可能としてきましたが、遷移金属触媒の構造が比較的単純であるため選択的な反応には不向きです。そこで、遷移金属錯体が有する多彩な結合形成能と天然酵素が有する高い選択性・特異性を兼ね備えた人工酵素の創出することで、これまで困難と考えられていた分子変換が可能になるのではないかと着想しました。本プロジェクトは始まったばかりでまだ何も報告できることはありませんが、白眉研究者としての5年間でどこまで到達できるかご期待ください。

参考文献

- [1] Kuroda, Y. *et al.*, *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 938.
- [2] Roque, J. B.*; Kuroda, Y.*; Göttemann, L. T.; Sarpong, R. (*co-first author) *Science* **2018**, *361*, 171.
- [3] Roque, J. B.*; Kuroda, Y.*; Göttemann, L. T.; Sarpong, R. (*co-first author) *Nature* **2018**, *564*, 244.