

[受賞者] バリー・シャープレス氏 (アメリカ)
 モーテン・メルダル氏 (デンマーク)
 キャロライン・ベルトツツイ氏 (アメリカ)

「クリックケミストリー・ 生体直交型反応」について

東京理科大学 理工学部 先端化学科 助教 とうじょう としふみ
 東條 敏史

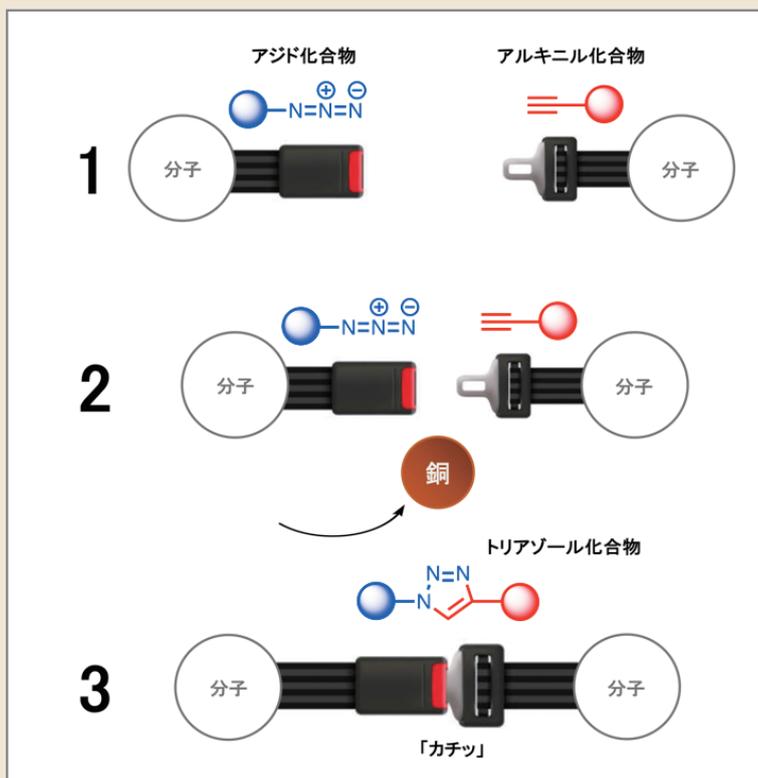
■2022年ノーベル化学賞の受賞のテーマ

スウェーデン王立科学アカデミーは、今年度のノーベル化学賞を効率的な分子結合を構築できる「クリックケミストリー・生体直交型反応」の発展に貢献したアメリカのスクリプス研究所のバリー・シャープレス氏、デンマークのコペンハーゲン大のモーテン・メルダル氏、アメリカのスタンフォード大のキャロライン・ベルトツツイ氏に授与することを発表した。シャープレス氏は、野依良治氏らと共に受賞した2001年に続き、2度目のノーベル化学賞受賞となる。受賞の

背景として、人類に有用な機能性を求めてより複雑な化合物合成の重要性が増していることが挙げられる。これまでに開発された数々の有機合成反応を組み合わせることにより、自由自在に分子を合成できるようになった一方で、分子構造が複雑であるほど合成に時間がかかり、コストがかかってしまうことが問題となっている。この問題は特に創薬研究において顕著であり、新規医薬品が市場に出るまでに10年単位の長い期間を有すること、開発コスト増加に伴う高額化に繋がっている。

この問題を解決するために、シャープレス氏は小さな有機分子を部品と見なし、単純な反応を利用して結合させる手法を、シートベルトが「カチッ」とバックルにはまる様子になぞらえて「クリックケミストリー」と名付けて提唱した【図1】。このクリックケミストリーを実現するために、シャープレス氏は1963年にヒュズゲン氏により開発された1,3-双極子付加環化反応を基盤として、アジド基を有する化合物（アジド化合物）とアルキニル基を有する化合物（アルキニル化合物）を用いてトリアゾール環を有する化合物を合成する手法を開発した。一方で、メルダル氏はアジド化合物とアルキニル化合物を反応させる際に、銅触媒を添加すれば反応性が向上し、高収率で目的化合物が得られることを見出した。

シャープレス氏とメルダル氏が見出した反応は、高温や高圧、特殊な有機溶媒を必要とせず、水中でも反応が進行する点が非常に優れている。さらに、高い官能基選択性および高収率で進行する反応であり、不



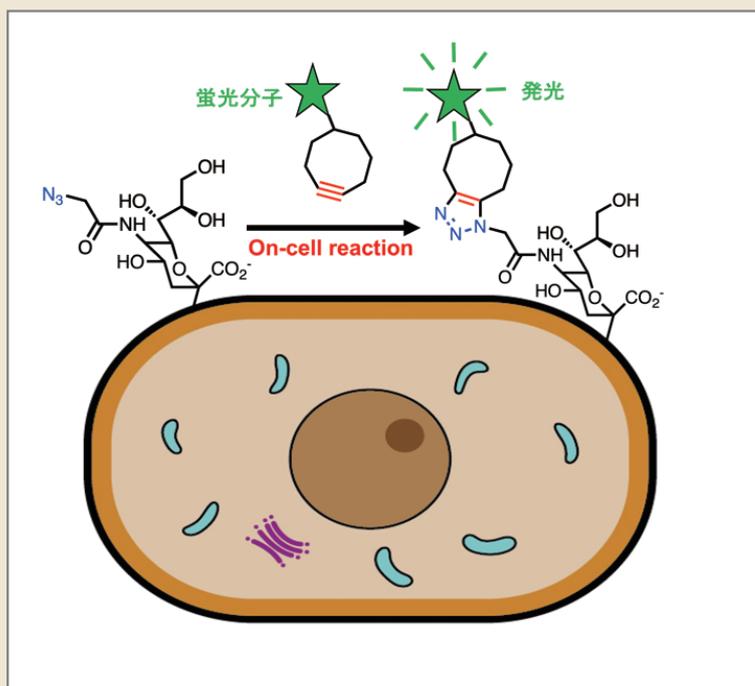
【図1】 クリックケミストリーの模式図

要な副生成物をほとんど与えない点が特徴として挙げられる。この長所を利用することにより短期間で効率よく創薬研究を行うことが可能となり、HIV プロテアーゼ阻害薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、リン酸化酵素阻害薬などの医薬品創製に展開されている。

■ クリックケミストリーの生体直交型反応への応用

創薬研究において、対象とする疾病の発症メカニズム解析は重要である。メカニズム解析には関連する分子を可視化してリアルタイムで追跡する必要があるが、生体内には様々な分子が存在しており、特定の分子のみ選択的に可視化しなければ生体内での現象を正しく理解することが困難である。以上を踏まえて、標的とする分子の機能を損なうことなく選択的に化学修飾できる「生体直交型反応」が重要視されてきた。例えば、2008年ノーベル化学賞の受賞対象となった「緑色蛍光タンパク質 (GFP) の発見と応用」を基盤として生体内で特定の分子を可視化する手法が開発されている。すなわち、GFPを発現する人工遺伝子を細胞に導入し、GFPでタグ付けされた標的タンパク質を細胞内で製造することにより可視化を行っている。しかし、この手法はタンパク質のみが適応可能であり、その他の分子を可視化するには別の手法を用いる必要がある。可視化が望まれる分子の一つとして糖鎖が挙げられる。糖鎖はがんなどの疾病に深く関連しており、糖鎖の可視化は疾病発症のメカニズムの解明に有効である。以上を踏まえて、糖鎖を対象とした生体直交反応がいくつか報告されているが、選択性が低い、反応を完全に進行させるには1年以上時間がかかるなどが課題となっていた。

このような状況の中、ベルトツツィ氏は、シャープレス氏、メルダル氏が見出したアジド化合物およびアルキニル化合物を用いたクリックケミストリーに着目した。この反応は高い選択性を有するため生体直交型反応として適している。しかし、シャープレス氏、メルダル氏の見出した反応は銅触媒を用いる必要があった。銅触媒は生体に対して毒性を示すため、銅触媒を用いることなく反応性を向上させなければならなかった。この課題解決においてベルトツツィ氏は、アルキ



【図2】細胞表面上の糖鎖を標的とした生体直交型反応

ニル基を環状化合物に組み込むことに着目した。アルキニル基は直線構造を取るが、環状化合物に組み込むことにより歪みが発生し不安定化する。この不安定化したアルキニル化合物と予め細胞表面に発現したアジド基を有する糖鎖を用いることにより銅触媒がなくても生体内で反応を進行させ、糖鎖を効率的に可視化することに成功した【図2】。

今回ノーベル化学賞を受賞した3名によりクリックケミストリーおよび生体直交型反応は大いに進展し、今や創薬研究において重要なツールの一つとなっている。今後、この技術を基盤として思いもよらない生体機能の発見やこれまでとは一線を画す新薬の創製につながる可能性が大いに考えられる。

Nobel Prize
1901-2001