

生体内化学秩序に動的に介入する触媒

(東大院薬¹) ○金井 求¹

Synthetic Catalysis Intervening into Chemical Dynamism of Life (¹*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo*) ○Motomu Kanai¹

Life emerges from biphasic of biomolecules and chemical reaction networks thereof. Our long-term research goal is to open a new paradigm of medicine, catalysis medicine: through small-molecule synthetic catalysis surrogating or even surpassing enzymes under “living” circumstances, we directly modulate or manipulate chemical reaction networks of life without relying on enzymes, as a new therapeutic strategy. This research direction will in turn contribute to the greener synthesis of functional molecules of high structural complexity including drugs, in flasks and factories. Success of our research requires powerful chemical catalysts that can target stable, multifunctional organic molecules ranging from small molecules to biomacromolecules under mild conditions with synthetically valuable selectivity. To activate stable molecules under physiological conditions, we prefer to drive reactions by earth’s environmental energies, such as visible light and aerobic oxygen, instead of heat.

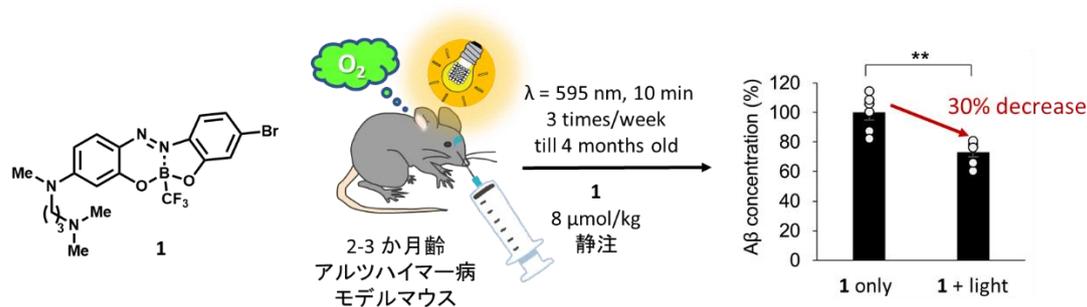
With this perspective, we are studying selective protein modifications,¹⁾ artificial epigenetics,²⁾ and chemical degradation of aberrant proteins, especially amyloids.³⁾ My talk will focus on the third topic. The most advanced catalyst **1** for amyloid β (A β) oxygenation/degradation is non-invasively effective in Alzheimer model mice brains through intravenous injection and light irradiation from outside of the body.⁴⁾ It is intriguing to find that this abiotic catalysis transformed aggregated A β into the products, which physiological mechanisms (i.e., microglia cells) preferentially phagocytose.⁵⁾

Keywords : *Catalyst; Medicine; Protein Modification; Artificial Epigenetics; Amyloid Degradation*

生命は、生体分子とそれらが関与する化学反応ネットワークの二層性を持っている。通常、生体内の化学反応を促進するのは酵素であるが、進化した触媒が生命の化学反応ネットワーク層に摂動を与えられるようになったら何が起こるか？考えるだけでわくわくするようなこの将来像を仮想現実ではなく現実なものとするべく、我々はリアルな化学触媒の研究をおこなっている。例えば、不調に陥った生命の化学反応ネットワーク層を化学触媒で補完すれば、疾患治療の新たな基礎概念になる。我々は、化学触媒によって生命の化学反応層を直接的に狙う「触媒医療」の実現を目標としている。

この課題には、有機合成化学としての触媒研究の本質的な問題提起が含まれていると確信している。疾患治療に関連する、生命にとって意味のある化学反応を生体内で促進するには、反応剤あるいは基質となる化学的に安定な分子を水中、体温で活性化し、狙った生体分子の望みの位置の特定の官能基を、保護基なしで選択的に変換する触媒を開発する必要がある（反応性と選択性の問題）。従って、触媒医療的な問題を解くことは物質科学の進歩にも繋がる、と考えている。この考えのもとに我々は、タンパク質の残基選択的修飾反応¹⁾、エピゲノム操作²⁾、アミロイド代謝³⁾に、触媒・

反応開発を基盤として取り組んでいる。本シンポジウムでは、触媒的光酸化反応によるアミロイド破壊と代謝を中心に講演する。我々が現状で有している最も進歩した触媒 **1** は、アルツハイマー病モデルマウスに静注して頭部に光を照射することで、非侵襲的かつ毒性を発現することなしに脳内のアミロイド β ($A\beta$) を酸素化して、これを代謝・除去することができた⁴⁾。除去のメカニズムには、酸素化を受けた $A\beta$ をミクログリア細胞が識別し、貪食するようになることが関係していることが分かった⁵⁾。 $A\beta$ という天然生体分子に対して化学触媒が酸素化という非天然の修飾を導入すると、生理的メカニズムが作動してこれを代謝・除去するようになるという事実自然の spiritual な懐の深さを感じる。



- 1) (a) K. Maruyama, T. Ishiyama, Y. Seki, K. Sakai, T. Togo, K. Oisaki, M. Kanai, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 19844. (b) K. Maruyama, M. Kanai, *Chem. Lett.* **2019**, *48*, 1421.
- 2) T. Nozaki, M. Kanai, *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 2313.
- 3) Y. Sohma, T. Sawazaki, M. Kanai, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 10017.
- 4) N. Nagashima, S. Ozawa, M. Furuta, M. Oi, Y. Hori, T. Tomita, Y. Sohma, M. Kanai, *Sci. Adv.* **2021**, *7*, eabc9750.
- 5) S. Ozawa, Y. Hori, Y. Shimizu, A. Taniguchi, T. Suzuki, W. Wang, Y. W. Chiu, R. Koike, S. Yokoshima, T. Fukuyama, S. Takatori, Y. Sohma, M. Kanai, T. Tomita, *Brain* **2021**, *144*, 1884.