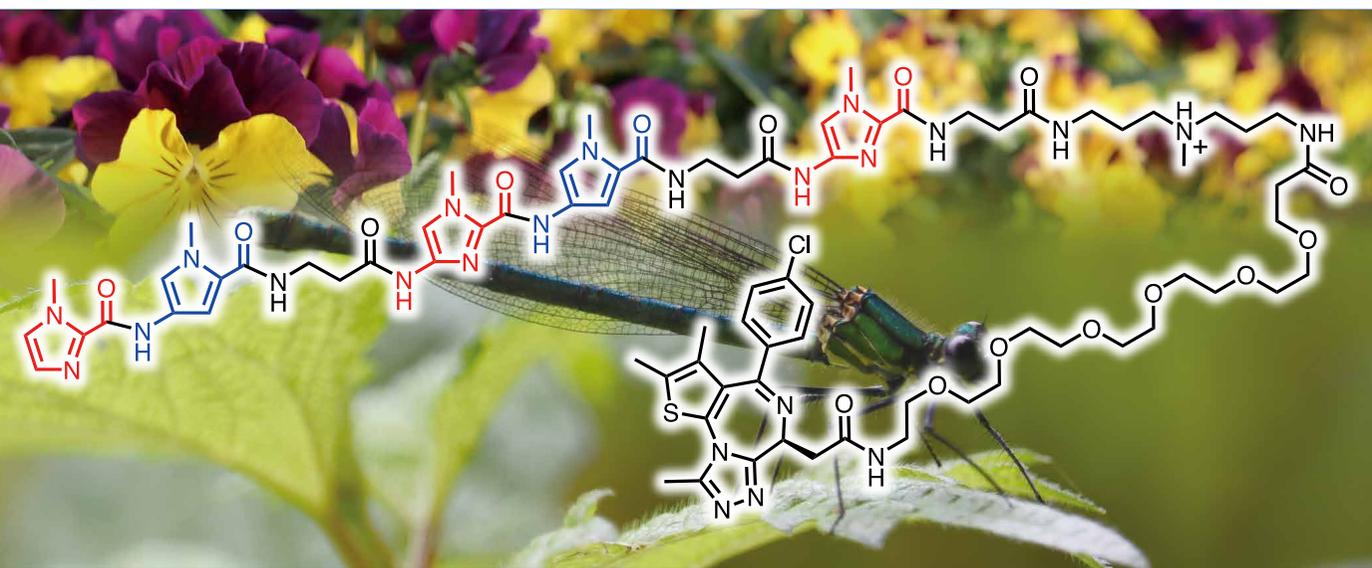


TCIメール

2023年夏号 | No. 193



目次

寄稿論文 2

ピロール-イミダゾール ポリアミド

— 中分子医薬品のフロントランナー

京都大学 物質—細胞統合システム拠点

タンガヴェル ヴァイジャヤンティ

ナマシヴァヤム ガネーシュ バンディアン

杉山 弘

化学よもやま話 16

My Familiar Compound Family

— ニトロ化合物 —

高知工科大学 理工学群 教授

西脇 永敏

製品紹介 20



触媒前駆体として有用で空气中で安定な Ni(O) 錯体 Ni(COD)(DQ)



機能性材料合成に有用な ナフタレンカルボン酸無水物



グラファイト状窒化炭素とヘプタジン骨格を有するビルディングブロック



相対細胞数測定用の ルシフェラーゼ細胞増殖アッセイ溶液



赤血球凝集素：リコンビナントレクチン



c-Jun N 末端キナーゼ (JNK) 阻害剤



アクチビン受容体様キナーゼ 4/5/7 阻害剤

寄稿論文

ピロール-イミダゾール ポリアミド
— 中分子医薬品のフロントランナー

京都大学 物質—細胞統合システム拠点

タンガヴェル ヴァイジャヤンティ、ナマシヴァヤム ガネーシュ パンディアン、
杉山 弘**Keywords:** ピロール-イミダゾール ポリアミド、転写療法、エピジェネティクス、抗がん剤、テロメア

1. はじめに

COVID-19パンデミックに対するmRNAワクチンの成功に象徴されるように、中分子創薬においていくつかの破壊的なイノベーションが起こっている。遺伝子知識を活用して核酸ベースのデザイナードラッグを開発する未来の精密医療アプローチは、現在の不治の疾患を治療、さらには治癒する可能性があると考えられている。最近、ノーベル賞を受賞したCRISPR-Cas9や転写活性化因子 (TALEs)など、DNAの分子レベルで遺伝子転写を標的とするいくつかのツールが開発された。核酸の配列情報に基づくプログラマブル小分子は、自然転写因子 (TF)の構造と機能を模倣し、DNA-タンパク質相互作用を選択的に標的化し、不治の病気に関連する転写機構を修正できる可能性がある¹⁾。DNA自体の塩基配列を編集することなく、転写因子を調節して遺伝子発現を制御するこのプロセスは、「転写療法」と呼ばれる。ここでは、ピロール-イミダゾールポリアミド (PIPs)が合成転写因子やアクチベーターとして、必要に応じて遺伝子を調節する転写療法薬としての可能性について述べる。

2. ピロール-イミダゾールポリアミドの開発の経緯

1985年、Dickersonらは、2つの*N*-メチルピロール (Py)基を持つ抗生物質のネトロプシンが、DNAの副溝にA/Tと1:1の複合体を形成することをX線結晶構造解析によって示した²⁾。その後、DickersonとDabrowiakは、ネトロプシンのPyをイミダゾール (Im)に変換することにより、グアニンの2-アミノ基と水素結合できるようになり、G/C配列を特異的に認識できることを示した³⁾。ネトロプシンとデスタマイシンAのImによる置換実験を詳細に調べることによって、DNAの副溝に二分子が結合する2:1の複合体形成とG/C特異性と示した⁴⁾。これらの結果に基づき、Dervanらは、二本鎖DNA内の4つのワトソン-クリック塩基対を選択的に認識できる新しいクラスの主溝結合ピロール-イミダゾールポリアミド (PIP)を提案した。1分子で結合する直鎖PIPではPyはA/T

塩基対をImはG/C 塩基対を認識し、ヘアピンや環状PIPではI/PペアがG/Cを認識し、P/PペアはA/TまたはT/A塩基対を認識する(図1)⁵⁾。ヒドロキシピロールHp と Pyのペアは、T/AとA/Tを特異的に区別することも見出されているが、化合物の不安定性などからその後ほとんど用いられていない。ヘアピンPIPsは、天然の転写因子と同等の結合親和性と配列特異性を持っているプログラム可能な中分子といえる⁶⁾。

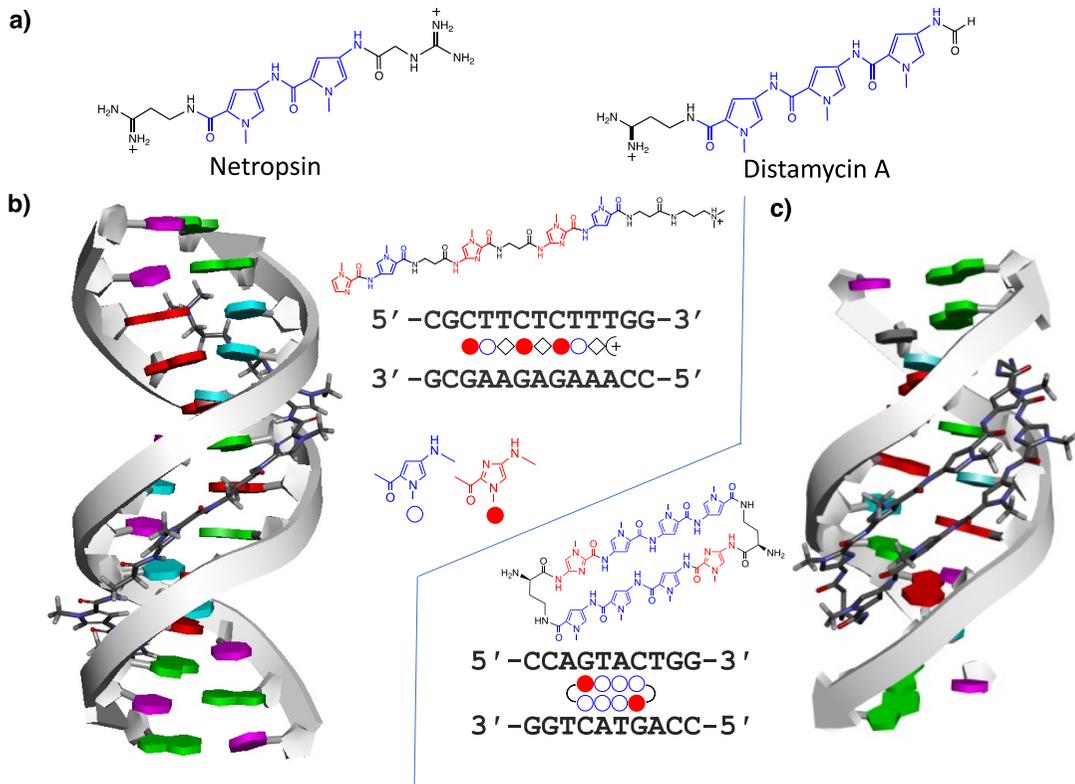


図1. a) 天然物のネトロプシンとディスタマイシンAの化学構造。b) 直鎖PIPによる2本鎖DNAの分子認識。¹H NMR構造1LEJ。c) 環状PIPによるdsDNAの分子認識。X-ray結晶構造3OMJ。

3. PIPs の結合方向：平行または逆平行か？

開発当初、ヘアピンPIPや環状 PIPのDNAへの結合は、PIP のN末端からC末端がDNAの5'から3'方向に揃って結合することが一般的であった(図2a)⁷⁾。しかし、その後の研究によっていくつかのPIPsがDNAに逆方向(PIP のN末端からC末端がDNAの3'から5'方向)の結合することが判明した⁸⁾。興味深いことに、環状PIPの γ -ターン部分のアミノ基のキラリティーによって平行と逆平行の配向は制御できることが示された。つまり(*R*)- α -アミノ基を持つcPIPは、平行に結合するが、(*S*)- α -アミノ基を持つcPIPは逆平行の結合を示した(図2)。そのため、 γ -ターン部分のアミノ基のキラリティーでPIPの配向が制御できることになる⁹⁾。キラルなcPIPの逆平行の結合を、DNAとのcPIP複合体のX線結晶構造を1.5 Åの分解能で確認した¹⁰⁾(図2b)。結晶構造から、塩基とcPIP間の水素結合の位置は、平行と逆平行の場合で非常に似ていることがわかった¹¹⁾。また、 γ -ターンユニット上のアミノ基間の水素結合の形成も明らかにされた。

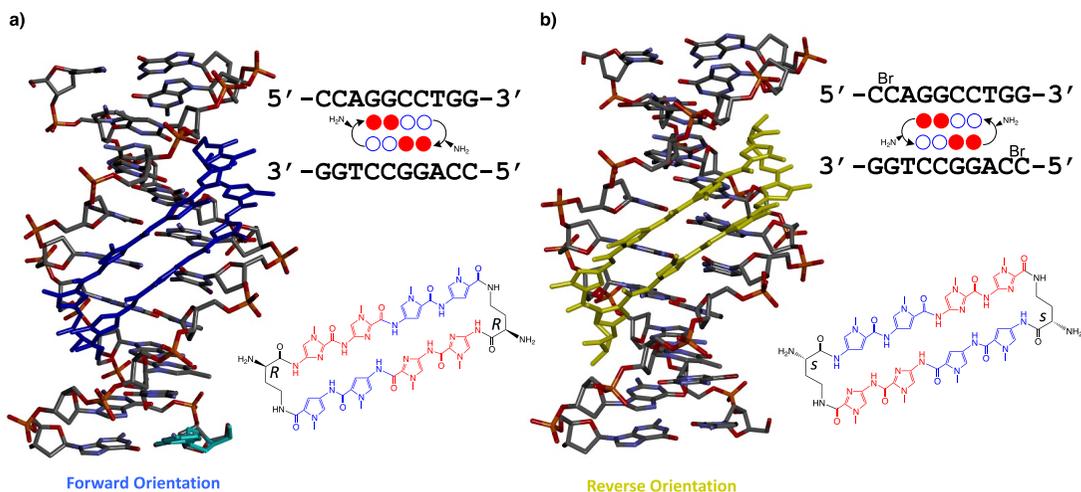


図2. a) cPIPのDNAへの平行の結合の構造。X-ray結晶構造PDB 315L¹¹⁾。ターン部分の矢印はPIPのN末端からC末端の方向を示している。b) cPIPの逆平行の結合の構造。X-ray結晶構造PDB 6M5B¹⁰⁾。

4. DNA 結合分子としての PIP - 進展と展望

PIPは任意の塩基配列に対して設計できるため転写因子と競合して、下流遺伝子の標的化抑制を引き起こすことができる。例えばSOX2結合配列(5'-CTTTGTT)をターゲットとするヘアピンPIP (Soxi)は、誘導多能性幹細胞 (iPS)細胞を中胚葉系に分化させることができる¹²⁾。またSoxiは下流遺伝子を変化させることによりマウスモデルで抗がん剤として利用できることも示した¹³⁾。同様に、EV1遺伝子のプロモーター配列のREL/ELK1に結合するPIPは、乳がん細胞の転移を効果的に抑えた¹⁴⁾。したがって、このサイズのヘアピンPIPでさえ、天然のTFと同様のDNA結合親和性と機能的特性を持つことができる。天然の転写因子の認識配列は、わずか4~10塩基対程度である。このように短い認識配列でも、転写因子は正確に遺伝子発現の制御を行うことができる。この正確さを達成するために、転写因子は協動的な二量体として働くことが多い。哺乳類細胞では、約1000の転写因子の中で、55~70%がホモ/ヘテロ二量体を形成して認識配列を拡張し、高い結合親和性を確保することによって協動的に遺伝子発現を調節する。2018年、我々は「PIP-HoGu (ホスト-ゲスト)」システム (図3A)の開発し、シクロデキストリンとアダマンタン分子に結合させて人工的に隣り合わせに組み立てることによって、標的の塩基配列に協動的に結合する分子系を構築した¹⁵⁾。実際に、PIP-HoGuシステムが細胞においても協動的に結合することを、ルシフェラーゼレポーターアッセイにより示した。さらに包摂能を改善したクルビトウリル (CB7)をもつPIP-HoGuにプロモドメイン結合剤 (Bi)と結合させて、エピジェネティックな活性をもつ協同二量体系ePIP-HoGuを作成した¹⁶⁾。その結果、このePIP-HoGuシステムは標的としたヒストンのアセチル化を誘導できることが示された。また、シクロデキストリン-アダマンタン対を左巻きγPNA対に置き換えることで、配列で調節ができる協同システム「PIP-NaCo」を作成した (図3B)¹⁷⁾。相補的なPNA鎖間の二重鎖形成が協動的な二量体形成の駆動力となり、PIPペアのプログ可能な協動的な結合を可能にした。重要な点は、このシステムはDNAやRNAのような天然の核酸と相互作用しないので、より正確にターゲット配列に適用できるので選択的な疾患治療につながる可能性がある。

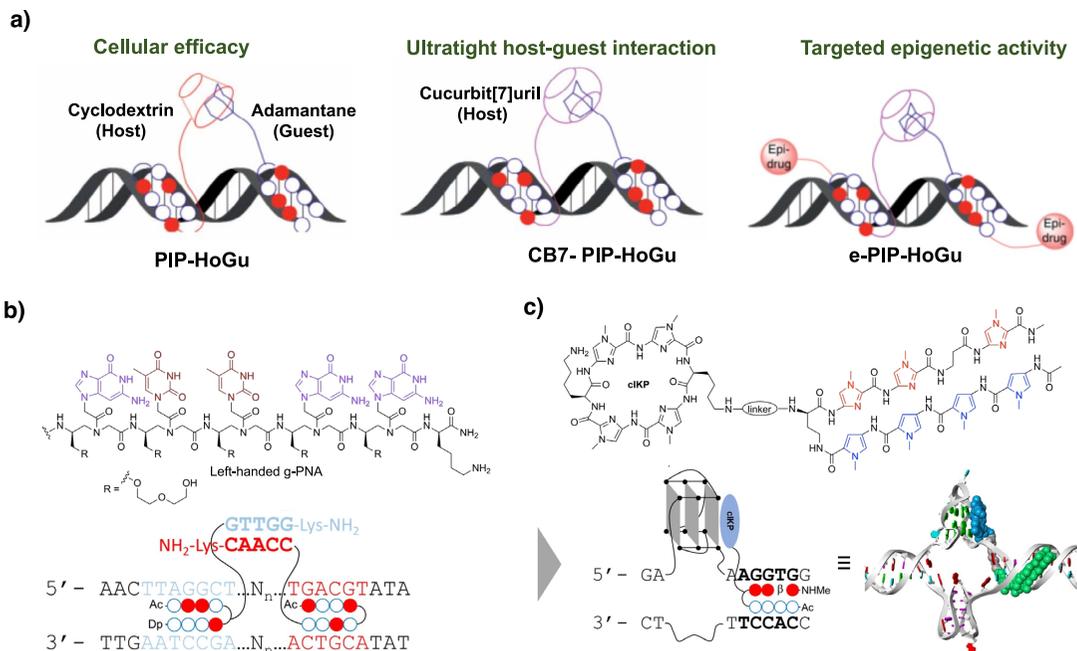


図3. a) 天然転写因子ペアの協同的な調節能力を模倣するために構築されたPIP-HoGuシステムの進展^{15,16)}。b) バイオオルソゴナルな左巻きのγPNAストランドを持つPIP-NaCoの構造と二量体形成領域¹⁷⁾。c) G4構造と隣接する二本鎖DNA配列を同時に認識するPIP-cIKP結合体の構造⁴³⁾。

さらにPIPsを用いた協同二量体形成システムを、DNAの二次構造のターゲット認識に拡張した。B型二重鎖はDNAの主要構造であるが、配列によっては左巻きのZ型やグアニン四重鎖 (G4) 構造などの局所構造も形成されることが指摘されている。我々はG4構造に対して結合性を示すリシンと*N*-メチルイミダゾールを含む環状化合物cIKPを開発した¹⁸⁾。PIPsと共有結合させたハイブリッド分子PIP-cIKPを合成し、二重鎖DNAとG4構造の同時に認識できることを示した (図3C)¹⁹⁾。DNAの局所構造を分子認識に利用するこのアプローチは、PIPsのゲノム中での特異性を高める可能性を示している。

5. DNAアルキル化 PIP の合成と生物学的評価

DNAアルキル化剤は、主にプリン塩基と反応しDNAと共有結合することにより複製阻害や転写阻害をもたらす。そのため古くから抗がん剤として使われているが、その選択性の低さから副作用が問題となっている。DNAアルキル化剤を配列特異的なPIPと結合させ、がん細胞に特有の変異配列を選択的にアルキル化するようにすることで、DNAアルキル化剤の副作用を軽減できる可能性がある²⁰⁾。KRASの変異は多くのがんで見られるためその発現抑制は抗がん剤のターゲットとして注目されている。そこで我々はこの変異した配列に選択的に反応するアルキル化PIPであるKR12を設計し合成した。KR12はこの配列で選択的に反応することが、DNA塩基配列決定用のゲル電気泳動で確かめられた。実際、ヒトのがん細胞株を用いた実験においてKRASの発現が効率よく抑制された。さらにヒトの大腸がんをもつ担がんマウスの実験においてがんの増殖が落とされた²¹⁾。次世代シーケンシング解析により、KR12が野生型GGT配列よりも遥かに高い

親和性でGTT変異を標的とできることが確認されている²²⁾。我々は市販のアルキル化剤であるクロランブシル (Chb)をPIPに結合させその抗がん性を検討している。ラント関連転写因子 (RUNX) 1~3は血液がんでその増悪に関わっていることが知られている。そこでRUNX1-3のコンセンサス配列 (5'-TGTTGGGT-3'および5'-TGCGGT-3')を認識しアルキル化するChb-M'を合成した。Chb-M'は多くのがん細胞株において効果的にRUNX標的を抑制することが示され、モデルマウスを用いた実験で急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、非細胞肺がん、胃がんで顕著な効果が示された (図4)²³⁾。

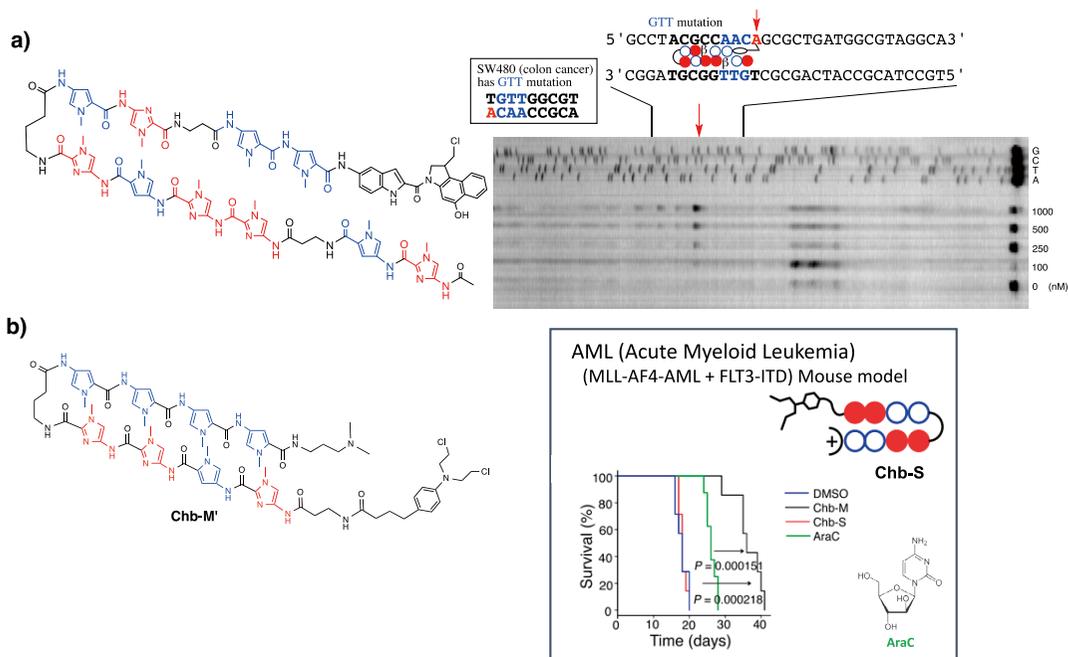


図4. a) KRASの変異を狙ったKR12の化学構造とDNA塩基配列選択的アルキル化の配列決定用ゲル電気泳動による評価。標的としたアデニン3位でのアルキル化はその後の加熱処理により切断されバンドを与える。 b) RUNX1-3の結合を阻害するChb-M'の化学構造。急性骨髄性白血病のモデルマウスでの結果。モデルマウスは通常20日で全匹死ねが、尾静脈からChb-M'を打ち込んだマウスは20日間の延命が見られた。この効果は現在臨床で用いられているAraCよりも強く、また異なる塩基配列でアルキル化するChb-Sには効果が全くない²³⁾。

6. トリプレットリピート病の治療の可能性

トリプレットリピート病はゲノム中の3塩基繰り返し配列の異常伸長により引き起こされる。CAGおよびCTGの拡大は、脆弱X症候群や筋緊張性ジストロフィーなど多くの神経疾患を引き起こすことが知られている。拡大されたCAGリピートが疾患を引き起こすメカニズムは、ポリグルタミン (polyQ) 毒性を介して説明できる。拡大されたCAGリピートが中断されないグルタミン残基に翻訳され、拡大されたpolyQトラクトを形成し、アミロイドコアとなってタンパク質のミスフォールディングと凝集を引き起こし、神経変性を引き起こす。またDMPKの3'-非翻訳領域 (3'-UTR)のCTG'リピート拡張によって誘発されるDM1は、最も一般的な神経筋性障害である (図5A)。このように、CWGリピート疾患は高度に複雑な細胞内メカニズムによって引き起こされると考えられており、有効な治療法はまだ開発されていない。そこで我々は様々なリピートに結合するPIPを合成してきた²⁴⁾。

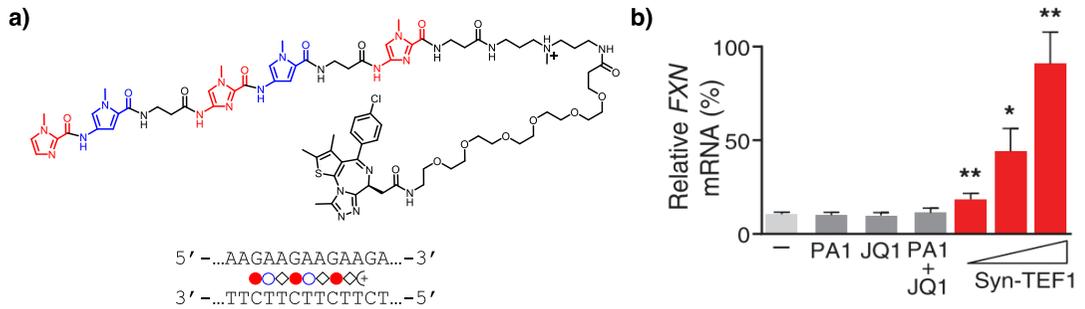


図5. a) synTEF1の化学構造と結合様式。b) synTEF1の投与によって抑制されていたFXNの量がほぼ正常に戻っている²⁵⁾。

AnsariらはGAAリピートに結合するPIPに転写伸長因子であるBrD4に結合するJQ1を結合させたsynTEF1をフリードライビ運動失調症の治療の可能性について検討した。synTEF1はヘテロクロマチン化して発現が低下しているフラタキシン (FXN)の発現レベルをほぼ正常値に戻すことを示した²⁵⁾。現在スタートアップ企業であるDesign Therapeuticsは、フリードライビ運動失調症の治療の臨床試験を昨年の3月から行っており、良好な中間結果を報告している²⁶⁾。

7. テロメア - PIP 技術の魅力的なターゲット?

染色体のテロメア末端におけるd(TTAGGG)/d(CCCTAA)配列のタンデムリピートは、染色体の安定性に必須である²⁷⁾。細胞分裂の際、染色体の末端はDNAポリメラーゼが複製できないため、テロメア長は短くなる。そのため正常細胞では分裂回数は30～60回の限界があり細胞死であるアポトーシスがおこる。しかし幹細胞や生殖細胞で発現しているテロメラーゼは、テロメア長を回復・維持することができる。がん細胞ではテロメアの短縮によるアポトーシスが起これないため無限に増殖ができる。約85%のがん細胞ではテロメラーゼが発現することによって、残りの15%は組み換えによってテロメアの短縮を回避している²⁸⁾。したがって、がん細胞のテロメアリピート配列を標的にすることは、抗腫瘍効果が期待できる²⁹⁾。

そこで我々は12塩基認識能を持つタンデム型ヘアピンPIPモチーフを用いたDNAアルキル化剤を開発し、5'-d(AACCCT)n-3'配列を標的とし、アポトーシスが誘導できることを示した³⁰⁾。さらに前島らと共同でTH59など様々なタンデム型の蛍光PIPを合成し、蛍光部位とヒンジ領域を最適化することによって、ライブ細胞内のテロメアを選択的に標的とする方法も開発した³¹⁾。HeLaS3、HeLa1.3、およびU2OS ALT細胞のテロメアの長さは、蛍光ラベル化されたTH59を用いて測定した。これにより腫瘍細胞のテロメアが正常組織よりも比較的短いことを示した。マウス組織切片にテロメア結合タンパク質TRF1の抗体を同時に染色した場合、TH59システムによる脳および肺組織で強い信号が低いバックグラウンドノイズで観察された。一方、TRF1は高いバックグラウンドノイズで弱い信号を与え、TH59システムの染色能力が従来の免疫染色手法よりも優れていることを示した。さらに18塩基のヒテロメア繰り返し配列TTAGGGを標的とできるタンデムトリマーであるTT59 (3つのヘアピンと2つのヒンジ)を合成し、さらに低いバックグラウンドでテロメアが染色できることが示された (図6AおよびB)³²⁾。さらにヒテロメア5'-(TTAGGG)n-3'繰り返し配列の24 bpをターゲットとするテトラマーPIPであるTTet59 (4つのヘアピンユニットと3つのヒンジを持つ)を設計・合成した³³⁾。TAMRA TTet59-Bは以前に報告されたトリマーおよび二量体プローブよりも低いバックグラウンド信号でより高い特異性を有することが示された。近赤外線領域 (NIR)の励起波長と放出波長を持つプローブは、光毒性が低く優れた蛍光性

を示すため、ライブ細胞イメージングに適している。特に、近赤外シリコンローダミン (SiR)は、優れた蛍光性を持つ蛍光基としてライブ細胞で広く使用されている。そこでTTet59BをSiR (SiR-TTet59B)で修飾し、優れたテロメアの可視化が示された³⁴⁾。U2OS細胞を用いた研究では、SiR-TTet59Bを利用して、有糸分裂期と間期細胞におけるテロメアの長さダイナミクスを観察することができた (図6C)。

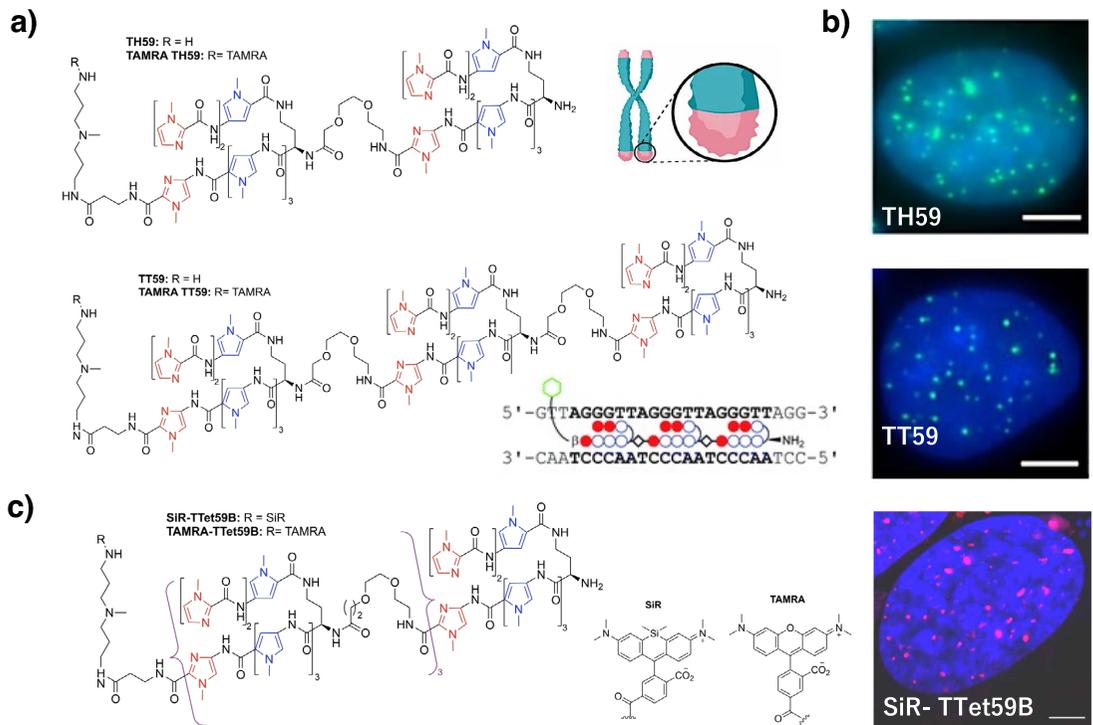


図6. a) テロメア染色PIP TH59およびTT59の化学構造。b) HeLa 1.3細胞内のテロメアの染色画像。個々の染色体末端において濃い蛍光がみられ、高い選択性が示されている。c) TAMRA[®] TTet59-BおよびSiR-TTet59Bをターゲットとする24 bp配列の化学構造と、ライブU2OS細胞の間期段階でのテロメア可視化³⁴⁾。
* TAMRAはApplied Biosystems, Inc.の商標です。

一般的にPIPの分子量が増えると核内へのとりこみは容易ではなくなる³⁵⁾。Dervanらは、C末端にイソフタル酸またはターン構造にアリアル基を導入することで、PIPの細胞への取り込みと核内への取り込みを向上させることができることを示した³⁶⁾。また我々は、トリアルギニン基を6塩基認識PIPに導入し、フローサイトメリーおよび共焦点顕微鏡を用いて、細胞への取り込みと核内局在化が向上することを示した³⁷⁾。

8. PIP のミトコンドリアへの送達

PIPは核DNAをターゲットとしているが、16.6 kbpの環状mtDNAを持つミトコンドリアをターゲットすることも可能である。我々はミトコンドリアに局在化する新しいタイプのMITO-PIPを合成した。MITO-PIPは、優先的にミトコンドリア内に局在し、ミトコンドリアゲノム上のND-6遺伝子の選択的な転写抑制を引き起こした (図7)³⁸⁾。酸化的リン酸化によりATPを産生するミトコンドリアではスーパーオキシドなどの活性酸素種が生成し、mtDNAの変異が起こる。このような変異が原因のミトコンドリア病が知られている。我々はMITO-PIPにアル

キル化剤のクロラムブシル (Chb)を導入したMITO-PIP-Chbを開発し、変異アデニンをアルキル化することによって修復できるか調べた³⁹⁾。MITO-PIP-Chbはm.8950G>Aの変異配列のアデニンで選択的なアルキル化が確認された。さらに、m.8950G>Aの変異配列をもつ細胞を用いると、MITO-PIP-Chbが確かに変異配列の割合を低下させた。難治性のミトコンドリア病にはまだ良い治療法がないので今後の展開が期待される。

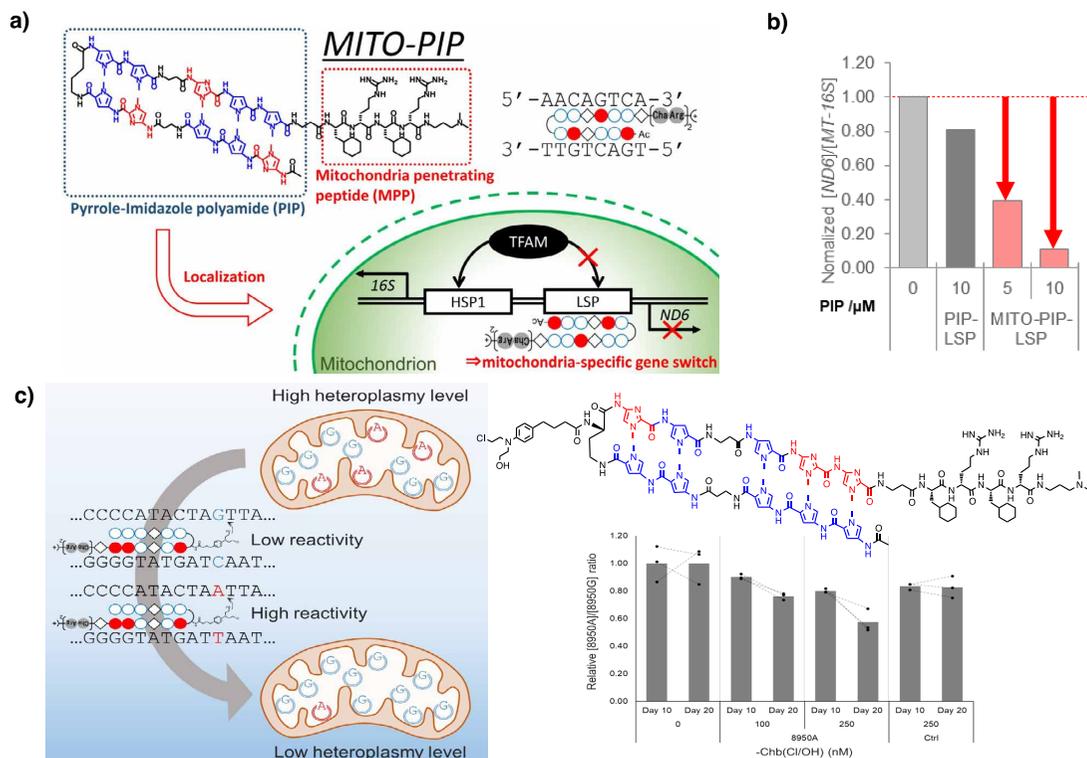


図7. a) MITO-PIP-LSPの化学構造と作用機序³⁸⁾。b) MITO-PIP-LSPは軽鎖プロモータ(LSP)に結合することによりND6の発現を濃度依存的に抑制した。一方、PIP-LSPにはその作用はほとんどない。c) 変異したアデニンを狙ったMITO-PIP-Chbの構造と変異を減らす概念図³⁹⁾。MITO-PIP-Chbの処理によって変異型の8950Aは減少し8950Gが増加した。

9. PIP はエピジェネティック修飾剤として機能する

遺伝子の発現はDNAの塩基配列の他にエピジェネティクス的に制御されている。エピジェネティックによる遺伝子制御は、ライター、リーダー、イレーサーの機能を持つタンパク質複合体によって協同的に管理されている。例えば、ヒストンのアセチル化においては、ヒストンタンパク質からアセチル基を除去するイレーサーであるヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC)と、ヒストンアセチル化酵素 (HAT)がアセチル基を書き込むライターとして機能する。またそれぞれの状態を読むリーダータンパク質が存在する。我々はPIPに様々なエピジェネティック修飾剤を結合させ、ヒストンのアセチル化や遺伝子の発現を引き起こした⁴⁰⁾。

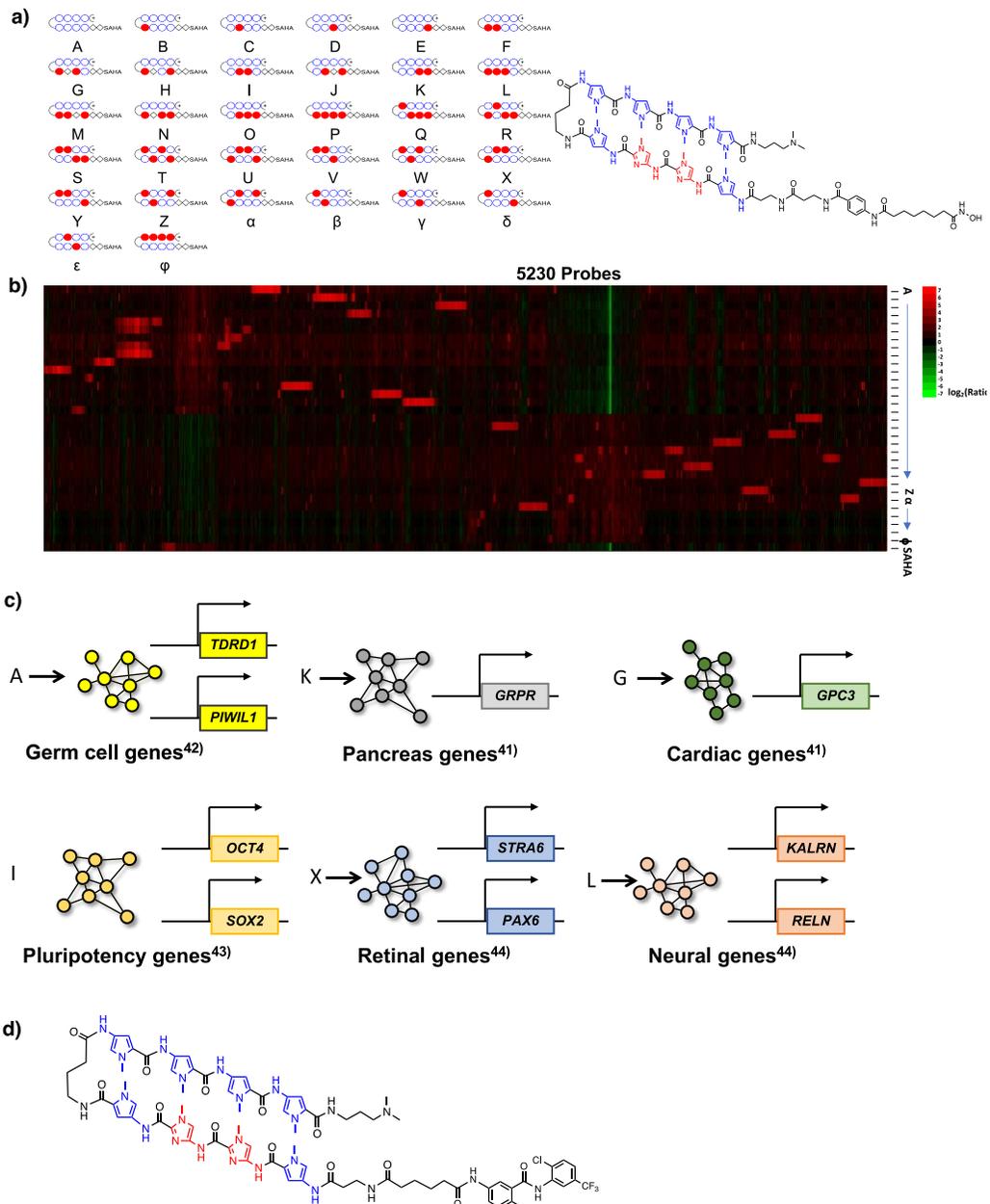


図8. a) SAHA-PIPの化学構造とSAHA-PIPライブラリー。b) SAHA-PIPライブラリーにより処理したHDFのマイクロアレイによる遺伝子発現解析の結果。c) 典型的な遺伝子群の活性化。d) PIPHAT活性化剤の化学構造⁴²⁾。

我々は、32種類の異なるPIPにHDAC阻害剤として知られるSAHAを結合させ、ヒトの皮膚線維芽細胞 (HDF)に作用させ、2日後に遺伝子発現を調べた。その結果100種から200種の遺伝子で10倍以上発現上昇が見られた。興味深いことはほとんど全てのSAHA-PIPが異なる遺伝子群を活性化した点である⁴¹⁾。SAHA-PIPによる典型的な遺伝子群の活性化を図8にまとめた。またPIPにHAT活性化剤を結合させ遺伝子の発現の亢進を検討し、SAHA-PIPと同様の活性があることを確認した⁴²⁾。

さらにHATに存在するプロモドメインに結合する分子であるBiをPIP と結合させることにより、遺伝子発現

の上昇を試みた⁴³⁾。HATに存在するプロモドメインはリシンのアセチル基を認識し近傍のリシンをさらにアセチル化しユークロマチンを拡大する働きを持っている。実際Bi-PIPはPIPの結合する配列でアセチル基を誘導し、遺伝子発現を亢進させた。本庶教授によって開発されたオブジーボに代表されるPD-1を基盤としたがん免疫療法は、その有効性から注目されている⁴⁴⁾。しかし半数のがんでは有効性が示されず、そこではT細胞の疲弊が原因と考えられている。そこで我々はT細胞の活性化を目指しミトコンドリアの生合成をつかさどるPGC-1の活性化を試みた。その結果、Biを有し、さらにトリアルギニンで核局在能を増強させたEnPGC-1がマウスレベルで免疫療法を増強させることを示した⁴⁵⁾。EnPGC-1は、インビトロ条件下でミトコンドリアの活性化、エネルギー代謝、およびCD8+ T細胞の増殖を誘導した。

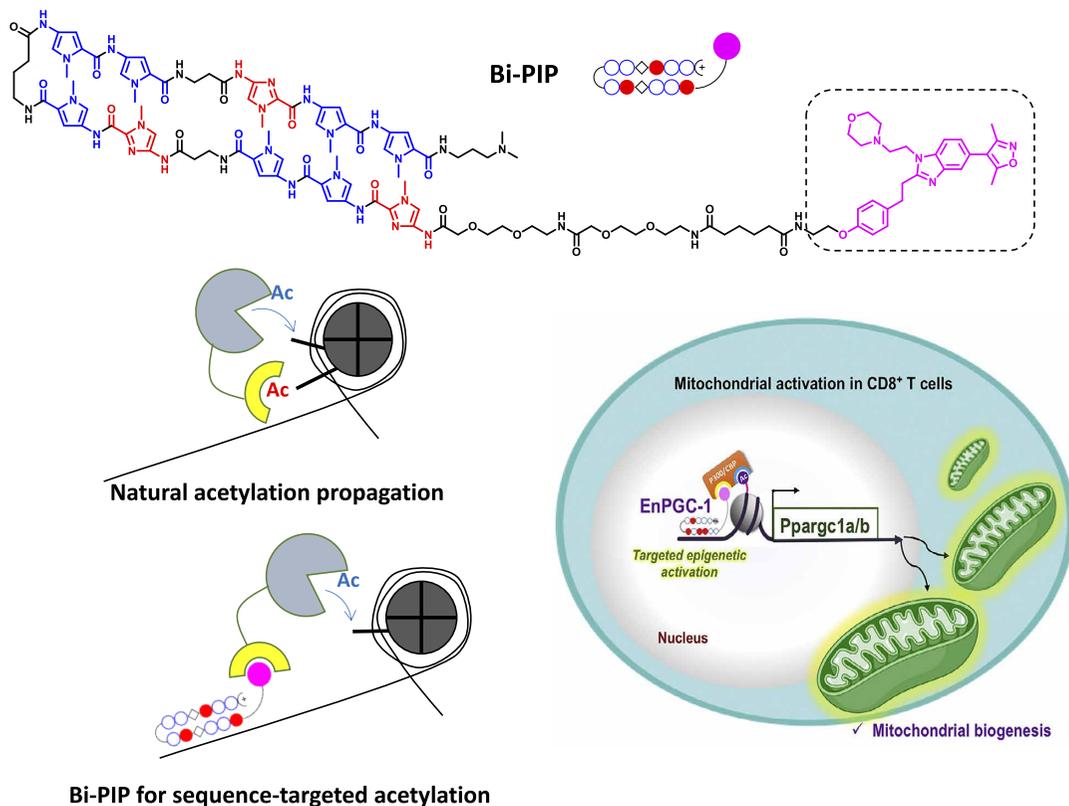


図9. アセチルリジン模倣物 EnPGC1 と結合した PIP の模式図は、PGC1 ファミリー遺伝子の標的化されたエピジェネティックな誘導と、T細胞におけるミトコンドリア生合成を誘導し、相乗的な併用療法を提供した。

10. まとめと展望

2020年のCRISPR-Cas9に対するノーベル賞以来、遺伝情報に基づく核酸治療法の開発に関心が集まっている。特に、遺伝子転写の中分子モジュレーターは、病気の細胞の機能不全の転写機構をリセットする可能性がある。核酸ベースの小分子レギュレーターの中で、Peter Dervan教授によって発明されたPIP技術は、トリヌクレオチド疾患の治療における第I相臨床試験入り治療の可能性を示している。デザイナーPIPは、ゲノムDNAの塩基配列を変えることなく標的遺伝子の転写を調節できるため、標的転写治療薬と

して注目されている。PIP は、がん遺伝子、細胞の再プログラミング遺伝子、およびミトコンドリア遺伝子のプロモーター特異的な転写調節を誘導する顕著な能力を示している。アルキル化 PIP は、KRAS や RUNX1 などのがん関連遺伝子の点変異を標的とすることに成功している。特に、RUNX1 を標的とする PIP は、動物モデルレベルで広範囲のがん細胞を治療する上で、その生物学的有効性が実証されている。多機能 PIP アルキル化剤は、変異ミトコンドリア DNA の標的除去に成功し、オンデマンドでパーソナライズできる有望な転写治療薬としての PIP の可能性をさらに実証している。また、抗がん免疫療法に相乗効果をもたらすことも実証された。この画期的な研究は、この技術をスタンドアロンの治療法として、また治療法をすでに利用可能な従来の治療法と組み合わせて使用する可能性を開く。PIP 技術は有望ではあるが、水溶性、認識と浸透のバランス、多機能性を達成するための制限など、いくつかの改善すべき点がある。さらに、低コストでの製造、持続的な生物有効性、オフターゲット毒性の最小化、社会経済的問題など、治療アプローチの典型的な課題もある。技術開発が進むことにより、ユニークな中分子である PIP は、現在治療の選択肢が限られている疾患の治療にパラダイムシフト与える態勢が整っていると考えられる。

謝辞

これらの研究は、日本学術振興会科研費 (20H05936 および 21H04705はH.S.、22K19291はG.N.P.) によってサポートされました。また、上原記念財団 (G.N.P.) にも感謝いたします。

参考文献

- 1) (a) G. N. Pandian, H. Sugiyama, *Pharmaceuticals* **2013**, *6*, 1. (b) S. Patel, T. Pongkulapa, P. Yin, G. N. Pandian, C. Rathnam, T. Bando, T. Vaijyanthi, H. Sugiyama, K. B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4598. (c) G. N. Pandian, R. D. Taylor, S. Junetha, A. Saha, A. Chandran, T. Vaijyanthi, H. Sugiyama, *Biomater. Sci.* **2014**, *2*, 1043. (d) G. N. Pandian, H. Sugiyama, *Chemical Biology of Nucleic Acids: Fundamentals and Clinical Applications* (Springer Book), **2014**, pp 347–365.
- 2) M. L. Kopka, C. Yoon, D. Goodsell, P. Pjura, R. E. Dickerson, *J. Mol. Biol.* **1985**, *183*, 553.
- 3) (a) M. L. Kopka, C. Yoon, D. Goodsell, P. Pjura, R. E. Dickerson, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1985**, *82*, 1376. (b) J. W. Lown, K. Krowicki, U. G. Bhat, A. Skorobogaty, B. Ward, J. C. Dabrowiak, *Biochemistry* **1986**, *25*, 7408.
- 4) (a) W. S. Wade, M. Mrksich, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8783. (b) T. J. Dwyer, B. H. Geierstanger, Y. Bathini, J. W. Lown, D. E. Wemmer, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5911.
- 5) (a) P. B. Dervan, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2215. (b) D. E. Wemmer, P. B. Dervan, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1997**, *7*, 355. (c) J. W. Trauger, E. E. Baird, P. B. Dervan, *Nature* **1996**, *382*, 559. (d) J. M. Turner, E. E. Baird, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7636. (e) S. E. Swalley, E. E. Baird, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6953. (f) S. E. Swalley, E. E. Baird, P. B. Dervan, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1600. (g) J. W. Trauger, E. E. Baird, P. B. Dervan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1421. (h) S. White, E. E. Baird, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8756. (i) P. B. Dervan, R. W. Burli, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 688. (j) C. L. Kielkopf, E. E. Baird, P. B. Dervan, D. C. Rees, *Nat. Struct. Biol.* **1998**, *5*, 104. (k) C. L. Kielkopf, S. White, J. W. Szewczyk, J. M. Turner, E. E. Baird, P. B. Dervan, D. C. Rees, *Science* **1998**, *282*, 111. (l) S. White, J. W. Szewczyk, J. M. Turner, E. E. Baird, P. B. Dervan, *Nature* **1998**, *391*, 468.
- 6) (a) J. W. Trauger, E. E. Baird, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3534. (b) J. M. Turner, S. E. Swalley, E. E. Baird, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6219. (c) R. E. Bremer, E. E. Baird, P. B. Dervan, *Chem. Biol.* **1998**, *5*, 119. (d) Y. Kawamoto, T. Bando, H. Sugiyama, *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 1393.
- 7) (a) M. E. Parks, E. E. Baird, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6147. (b) S. White, E. E. Baird, P. B.

- Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8756.
- 8) (a) J. S. Kang, J. L. Meier, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3687. (b) S. Sato, S. Asamitsu, T. Bando, H. Sugiyama, *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 2167.
- 9) Y. Hirose, S. Asamitsu, T. Bando, H. Sugiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 13165.
- 10) K. Abe, Y. Hirose, H. Eki, K. Takeda, T. Bando, M. Endo, H. Sugiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10544.
- 11) D. M. Chenobeth, P. B. Dervan, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2009**, *106*, 13175.
- 12) J. Taniguchi, G. N. Pandian, T. Hidaka, K. Hashiya, T. Bando, K. K. Kim, H. Sugiyama, *Nucleic Acids Res.* **2017**, *45*, 9219.
- 13) M. Malinee, A. Kumar, T. Hidaka, M. Horie, K. Hasegawa, G. N. Pandian, H. Sugiyama, *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *28*, 115248.
- 14) J. Syed, G. N. Pandian, S. Sato, J. Taniguchi, A. Chandran, K. Hashiya, T. Bando, H. Sugiyama, *Chem. Biol.* **2014**, *21*, 1370.
- 15) Z. Yu, C. Guo, Y. Wei, K. Hashiya, T. Bando, H. Sugiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2426.
- 16) Z. Yu, M. Ai, S. K. Samanta, F. Hashiya, J. Taniguchi, S. Asamitsu, S. Ikeda, K. Hashiya, T. Bando, G. N. Pandian, L. Isaacs, H. Sugiyama, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 2296.
- 17) Z. Yu, W. C. Hsieh, S. Asamitsu, K. Hashiya, T. Bando, D. H. Ly, H. Sugiyama, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 14183.
- 18) S. Asamitsu, Y. Li, T. Bando, H. Sugiyama, *ChemBioChem* **2016**, *17*, 1317.
- 19) S. Asamitsu, S. Obata, A. T. Phan, K. Hashiya, T. Bando, H. Sugiyama, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 4428.
- 20) (a) H. Sugiyama, C. Lian, M. Isomura, I. Saito, A. H. J. Wang, Distamycin A modulates the sequence specificity of DNA alkylation by duocarmycin A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1999**, *93*, 14405. (b) T. Bando, H. Sugiyama, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 935. (c) T. Bando, M. Minoshima, G. Kashiwazaki, K. Shinohara, S. Sasaki, J. Fujimoto, A. Ohtsuki, M. Murakami, S. Nakazono, H. Sugiyama, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 2286. (d) S. Sasaki, T. Bando, M. Minoshima, K. Shinohara, H. Sugiyama, *Chem. Eur. J.* **2008**, *18*, 864. (e) M. Minoshima, T. Bando, K. Shinohara, K. Kashiwazaki, S. Nishijima, H. Sugiyama, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1236. (f) S. Asamitsu, Y. Kawamoto, F. Hashiya, K. Hashiya, M. Yamamoto, S. Kizaki, T. Bando, H. Sugiyama, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 4646. (g) M. Minoshima, J. C. Chou, S. Lefebvre, T. Bando, K. Shinohara, J. M. Gottesfeld, H. Sugiyama, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 168. (h) G. Kashiwazaki, T. Bando, T. Yoshidome, S. Masui, T. Takagaki, K. Hashiya, G. N. Pandian, J. Yasuoka, K. Akiyoshi, H. Sugiyama, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2057. (i) G. Kashiwazaki, T. Bando, K. Shinohara, M. Minoshima, H. Kumamoto, S. Nishijima, H. Sugiyama, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2887. (j) M. Yamamoto, T. Bando, Y. Kawamoto, R. D. Taylor, K. Hashiya, H. Sugiyama, *Bioconjugate Chem.* **2014**, *25*, 552. (k) C. X. Guo, Y. Kawamoto, S. Asamitsu, Y. Sawatani, K. Hashiya, T. Bando, H. Sugiyama, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 855. (l) R. D. Taylor, S. Asamitsu, T. Takenaka, M. Yamamoto, K. Hashiya, Y. Kawamoto, T. Bando, H. Nagase, H. Sugiyama, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1310.
- 21) K. Hiraoka, T. Inoue, R. D. Taylor, T. Watanabe, N. Koshikawa, H. Yoda, K. Shinohara, A. Takatori, K. Sugimoto, Y. Maru, T. Denda, K. Fujiwara, A. Balmain, T. Ozaki, T. Bando, H. Sugiyama, H. Nagase, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 6706.
- 22) R. D. Taylor, A. Chandran, G. Kashiwazaki, K. Hashiya, T. Bando, H. Nagase, H. Sugiyama, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 14996.
- 23) (a) K. Morita, K. Suzuki, S. Maeda, A. Matsuo, Y. Mitsuda, C. Tokushige, G. Kashiwazaki, J. Taniguchi, R. Maeda, M. Noura, M. Hirata, T. Kataoka, A. Yano, Y. Yamada, H. Kiyose, M. Tokumasu, H. Matsuo, S. Tanaka, Y. Okuno, M. Muto, K. Naka, K. Ito, T. Kitamura, Y. Kaneda, P. P. Liu, T. Bando, S. Adachi, H. Sugiyama, Y. Kamikubo, *J. Clin. Invest.* **2017**, *127*, 2815. (b) K. Morita, S. Maeda, K. Suzuki, H. Kiyose, J. Taniguchi, P. P. Liu, H. Sugiyama, S. Adachi, Y. Kamikubo, *Blood Adv.* **2017**, *1*, 1440. (c) K. Morita, M. Noura, C. Tokushige, S. Maeda, H. Kiyose, G. Kashiwazaki, J. Taniguchi, T. Bando, K. Yoshida, T. Ozaki, H. Matsuo, S. Ogawa, P. P. Liu, T. Nakahata, H. Sugiyama, S. Adachi, Y. Kamikubo, *Sci. Rep.* **2017**, *7*, e16604. (d) K. Morita, C. Tokushige, S. Maeda, H. Kiyose, M. Noura, A. Iwai, M. Yamada, G. Kashiwazaki, J. Taniguchi, T. Bando, M. Hirata, T. R. Kataoka, T. Nakahata, S. Adachi, H. Sugiyama, Y. Kamikubo, *Blood Adv.* **2018**, *2*, 509.

- 24) (a) J. Fujimoto, T. Bando, M. Minoshima, S. Uchida, M. Iwasaki, K. Shinohara, H. Sugiyama, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5899. (b) S. Asamitsu, Y. Kawamoto, F. Hashiya, K. Hashiya, M. Yamamoto, S. Kizaki, T. Bando, H. Sugiyama, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 4646. (c) Y. Hirose, T. Ohno, S. Asamitsu, K. Hashiya, T. Bando, H. Sugiyama, *ChemBioChem* **2022**, *23*, e202100533.
- 25) G. S. Erwin, M. P. Grieshop, A. Ali, M. Lawlor, D. Kumar, I. Ahmad, A. McNally, N. Teider, K. Worringer, R. Sivasankaran, D. N. Syed, A. Eguchi, Md. Ashraf, J. Jeffery, M. Xu, P. M. Park, H. Mukhtar, A. K. Srivastava, M. Faruq, J. E. Bradner, A. Z. Ansari, *Science* **2017**, *358*, 1617.
- 26) <https://investors.designtx.com/node/7376/pdf>
- 27) U. M. Martens, *Nat. Genet.* **1998**, *18*, 76.
- 28) (a) N. W. Kim, M. A. Piatyszek, K. R. Prowse, C. B. Harley, M. D. West, P. L. C. Ho, G. M. Coviello, W. E. Wright, S. L. Weinrich, J. W. Shay, *Science* **1994**, *266*, 2011. (b) C. M. Counter, H. W. Hirte, S. Bachetti, C. B. Harley, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1994**, *91*, 2900.
- 29) (a) R. Takahashi, T. Bando, H. Sugiyama, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2503. (b) S. Sasaki, T. Bando, M. Minoshima, T. Shimizu, K. Shinohara, T. Takaoka, H. Sugiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12162. (c) G. Kashiwazaki, T. Bando, K.I. Shinohara, M. Minoshima, S. Nishijima, H. Sugiyama, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1393. (d) S. Sasaki, T. Bando, M. Minoshima, K. Shinohara, H. Sugiyama, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 864.
- 30) M. Yamamoto, T. Bando, Y. Kawamoto, R. D. Taylor, K. Hashiya, H. Sugiyama, *Bioconjugate Chem.* **2014**, *25*, 552.
- 31) (a) K. Maeshima, S. Janssen, U. K. Laemmli, *Embo J.* **2001**, *20*, 3218. (b) Y. Kawamoto, T. Bando, F. Kamada, Y. Li, K. Hashiya, K. Maeshima, H. Sugiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16468. (c) A. Hirata, K. Nokihara, Y. Kawamoto, T. Bando, A. Sasaki, S. Ide, K. Maeshima, T. Kasama, H. Sugiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11546. (c) A. Sasaki, S. Ide, Y. Kawamoto, T. Bando, Y. Murata, M. Shimura, K. Yamada, A. Hirata, K. Nokihara, T. Hirata, H. Sugiyama, K. Maeshima, *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 29261.
- 32) Y. Kawamoto, A. Sasaki, K. Hashiya, I. Satoru, T. Bando, K. Maeshima, H. Sugiyama, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2307.
- 33) Y. Kawamoto, A. Sasaki, A. Chandran, K. Hashiya, S. Ide, T. Bando, Kazuhiro Maeshima, H. Sugiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14100.
- 34) Y. Tsubono, Y. Kawamoto, T. Hidaka, G. N. Pandian, K. Hashiya, T. Bando, H. Sugiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 17356.
- 35) (a) Y. M. Lai, N. Fukuda, T. Ueno, H. Matsuda, S. Saito, K. Matsumoto, H. Ayame, T. Bando, H. Sugiyama, H. Mugishima, K. Serie, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, *315*, 571. (b) S. Nishijima, K. Shinohara, T. Bando, M. Minoshima, G. Kashiwazaki, H. Sugiyama, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 978.
- 36) (a) J. L. Meier, D. C. Montgomery, P. B. Dervan, *Nucleic Acids Res.* **2012**, *40*, 2345. (b) N. G. Nickols, C. S. Jacobs, M. E. Farkas, P. B. Dervan, *Nucleic Acids Res.* **2007**, *35*, 363.
- 37) T. Hidaka, Y. Tsubono, K. Hashiya, T. Bando, G. N. Pandian, H. Sugiyama, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 12371.
- 38) (a) K. L. Horton, K. M. Stewart, S. B. Fonseca, Q. Guo, S. O. Kelley, *Chem. Biol.* **2008**, *15*, 375. (b) T. Hidaka, G. N. Pandian, J. Taniguchi, T. Nobeyama, K. Hashiya, T. Bando, H. Sugiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8444.
- 39) T. Hidaka, K. Hashiya, T. Bando, G. N. Pandian, H. Sugiyama, *Cell Chem. Biol.* **2022**, *29*, 1.
- 40) (a) A. Ohtsuki, M. T. Kimura, M. Minoshima, T. Suzuki, M. Ikeda, T. Bando, H. Nagase, K. Shinohara, H. Sugiyama, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7288. (b) G. N. Pandian, K. Shinohara, A. Ohtsuki, Y. Nakano, M. Masafumi, T. Bando, H. Nagase, Y. Yamada, A. Watanabe, N. Terada, S. Sato, H. Morinaga, H. Sugiyama, *ChemBioChem* **2011**, *12*, 2822. (c) G. N. Pandian, Y. Nakano, S. Sato, H. Morinaga, T. Bando, H. Nagase, H. Sugiyama, *Sci. Rep.* **2012**, *2*, 544. (d) G. N. Pandian, A. Ohtsuki, T. Bando, S. Sato, K. Hashiya, H. Sugiyama, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 2656. (e) A. Saha, G. N. Pandian, S. Sato, J. Taniguchi, K. Hashiya, T. Bando, H. Sugiyama, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4201. (f) A. Saha, G. N. Pandian, S. Sato, J. Taniguchi, Y. Kawamoto, K. Hashiya, T. Bando, H. Sugiyama, *ChemMedChem* **2014**, *9*, 2374. (g) C. Anandhakumar, Y. Li, S. Kizaki, G. N. Pandian, K. Hashiya, T. Bando, H. Sugiyama, *ChemBioChem* **2014**,

- 15, 2647. (h) C. Anandhakumar, S. Kizaki, T. Bando, G. N. Pandian, H. Sugiyama, *ChemBioChem* **2015**, *16*, 20. (i) Z. Yu, J. Taniguchi, Y. Wei, G. N. Pandian, K. Hashiya, T. Bando, H. Sugiyama, *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *138*, 320.
- 41) G. N. Pandian, J. Taniguchi, S. Junetha, S. Sato, L. Han, A. Saha, C. AnandhaKumar, T. Bando, H. Nagase, T. Vajjayanthi, R. D. Taylor, H. Sugiyama, *Sci. Rep.* **2014**, *4*, 3843.
- 42) L. Han, G. N. Pandian, A. Chandran, S. Sato, J. Taniguchi, G. Kashiwazaki, Y. Sawatani, K. Hashiya, T. Bando, Y. Xu, X. Qian, H. Sugiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8700.
- 43) J. Taniguchi, Y. Feng, G. N. Pandian, F. Hashiya, T. Hidaka, K. Hashiya, S. Park, T. Bando, S. Ito, H. Sugiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 7108.
- 44) K. Chamoto, P. S. Chowdhury, A. Kumar, T. Honjo, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2017**, *114*, E761.
- 45) M. Malinee, G. N. Pandian, H. Sugiyama, *Cell Chem. Biol.* **2022**, *29*, 463.

執筆者紹介

タンガヴェル ヴァイジャヤンティ (THANGAVEL, Vajjayanthi)

京都大学 高等研究院 物質—細胞統合システム拠点 (iCeMS) 特定研究員

[略歴] 2008年4月インド工科大学博士 (IIT-Madras) (化学、Anju Chadha教授)、2008年4月ジョージア工科大学博士研究員 (Andreas S. Bommarium教授)、2009年4月新潟大学特任助教 (堀秀隆教授)、2011年4月より京都大学iCeMS研究員 (杉山弘教授、ナマシヴァヤム ガネーシュ パンディアン講師)、2021年より京都大学ベンチャー企業ReguGene代表取締役CEO、現在に至る。

[連絡先] E-mail: thangavel.vajjayanthi.8v@kyoto-u.ac.jp

ナマシヴァヤム ガネーシュ パンディアン (NAMASIVAYAM, Ganesh Pandian)

京都大学 高等研究院 物質—細胞統合システム拠点 (iCeMS) 准教授

[略歴] 2009年 新潟大学大学院 博士 (応用生物科学、堀秀隆教授)、助教・客員科学顧問 (牛木特許事務所)、2010年 京都大学iCeMS特定研究員 (杉山弘教授)、2014年 京都大学iCeMS 特定助教 (杉山弘教授)、2016年 京都大学 iCeMS 助教 (杉山弘教授)、2017年 京都大学高等研究院 助教、2018年 京都大学高等研究院講師 兼主任研究員、現在に至る。

[研究分野] 細胞運命と疾病制御のための人工遺伝子スイッチ

[連絡先] E-mail: namasivayam.ganeshpandian.5z@kyoto-u.ac.jp

杉山 弘 (SUGIYAMA, Hiroshi)

京都大学高等研究院 物質細胞統合システム拠点・特任教授

[略歴] 1984年京都大学大学院工学研究科合成化学専攻博士課程修了 工学博士、1984年米国ヴァージニア大博士研究員、1986年日本学術振興会特別研究員、1987年京都大学工学部合成化学科助手、1993年同助教、1996年東京医科歯科大学 医用器材研究所教授、2003年京都大学大学院 理学研究科教授、2022年京都大学高等研究院 物質—細胞統合システム拠点 特任教授

[主な受賞歴] 1999年日本IBM科学賞受賞、2004年日本化学会学術賞、2018年日本化学会賞、2018年日本光医学・光生物学会賞、2021年日本核酸化学会 池原賞、2022年光生物学協会賞

[研究分野] 核酸を中心としたケミカルバイオロジー研究

[主な研究成果] 遺伝子スイッチの創成、光によるDNAの構造解析

[連絡先] E-mail: sugiyama.hiroshi.3s@kyoto-u.ac.jp

関連製品

Boc-I _m -OH	250mg 20,000円	1g 50,000円	B6350
Boc-Py-OH	250mg 5,000円	1g 10,000円	B6351
Fmoc-I _m -OH	1g 10,000円	5g 50,000円	F1313
Fmoc-Py-OH	250mg 8,000円	1g 16,000円	F1314
Fmoc-Pyl _m -OH	1g 20,000円	5g 50,000円	F1315

化学よもやま話

My Familiar Compound Family

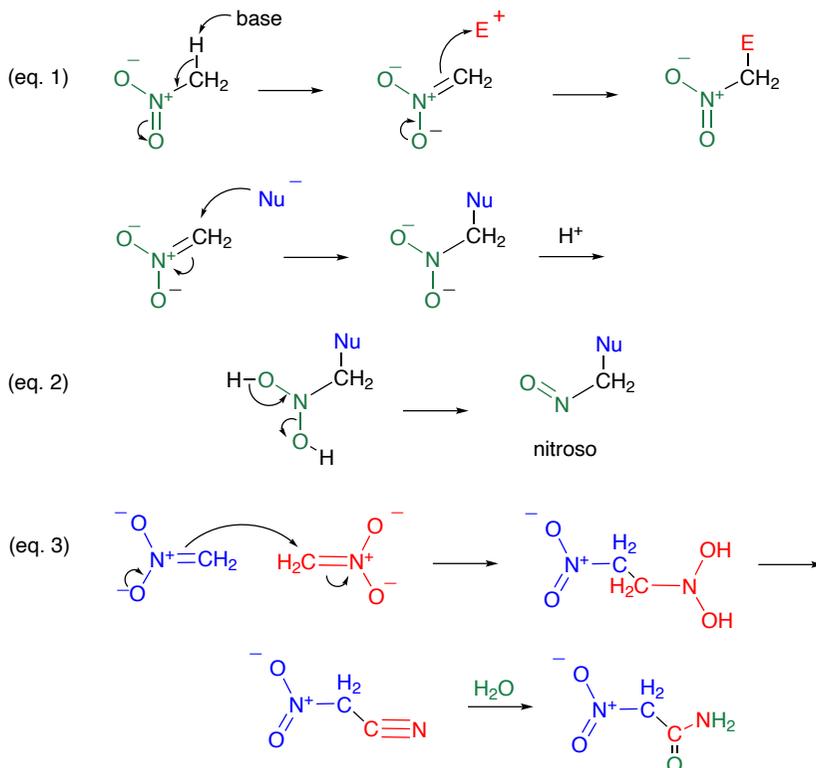
— ニトロ化合物 —

高知工科大学 理工学群 教授 西脇 永敏

大学院を修了して、最初の大学に着任した時に会ったのがニトロ化合物である。ニトロ化合物は教科書には1章を割かれることもなく、アミンの関連化合物としてしか扱われていない(シアノ化合物も同様の扱いかもしれない)。私自身も学生時代にもほとんど使ったことがなかったことから、全く未知の世界であった。それから30年経った今でも研究の中心に位置しており、ニトロ化合物の総説¹を書いたりしているのであるから不思議なものである。

多様性

ニトロ基はカルボニル基に負けず劣らず多様な反応性を示す²。まず、一番に思い浮かべられるのは、電子求引性の誘起効果と共鳴効果の両方の作用により、基質を電子不足にすることである。また、 α 位の酸性度が高く、安定なアニオンを生じることから、しばしば求核剤として用いられる (Scheme 1, eq. 1)。さらに、反応させる相手が求核剤である場合に求電子剤として働いたり (eq. 2) 自分同士で反応したり



Scheme 1. カルボニル化合物と求核剤、求電子剤との反応

(eq. 3) するなど、カルボニル化合物の反応性と共通するところも多い。一方、ニトロ基がカルボニル基と大きく異なるのは、脱離基として働くことであろう。ニトロ基自身が直接置換されることもあれば、隣接位の水素とともに亜硝酸として脱離し二重結合を生成することもある。さらに、ニトロ基は還元をはじめとする化学変換によって、種々の骨格に誘導できるので、合成化学的にも有用な官能基である。

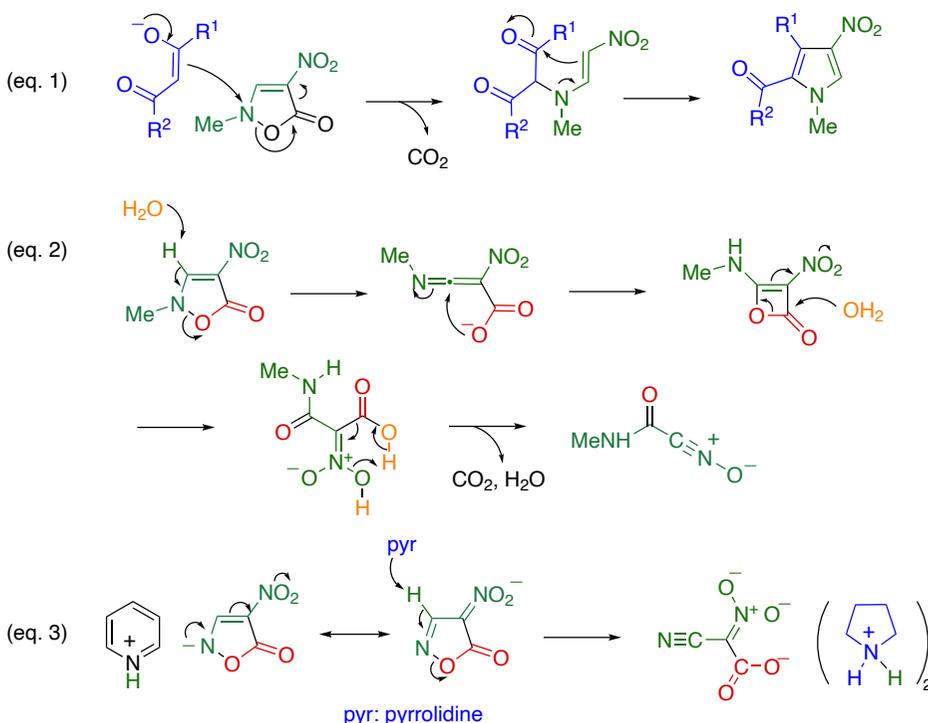
電子求引効果

上述のようにニトロ基は強力な電子求引基として働く。誘起効果だけを見ても、ニトロ酢酸の pKa が 1.68 でありジクロロ酢酸の 1.29 に匹敵することから、クロロ基 2 個分に相当する求引性を示す。さらに共鳴効果が加われば、基質を高度に電子不足にする。

2-メチル-4-ニトロ-3-イソキサゾリン-2(5H)-オン (ニトロイソキサゾロン) は、特にニトロ基の電子求引効果を実感させてくれた化合物である。2位の環窒素は、二重結合を通じてニトロ基とカルボニル基によって電子が求引されている。また、隣接位には電気陰性度の高い酸素が結合しており、さらにその先にはカルボニル基が結合している。実際に、この環窒素は高い求電子性を示し、1,3-ジカルボニル化合物のエノラートイオンとの反応では、脱炭酸を伴った環変換が進行して多置換ピロールを与える (Scheme 2, eq. 1)³。

ニトロイソキサゾロンの3位の水素の酸性度もかなり高く、水が塩基として働いて脱プロトン化する。続いて、開環、再閉環、脱水、脱炭酸を経由すればニトリルオキシドが生成する (eq. 2)⁴。このイソキサゾロンの前駆体であるピリジニウム塩⁵の3位プロトンも、アニオン性であるにも拘らず酸性度が高い。実際にピロリジンのような有機塩基でも脱プロトン化することができ、開環してジアニオン性のシアノアシニトロ酢酸塩を与える (eq. 3)^{6,7}。この化合物は、爆発性を示すニトロアセトニトリルの代わりに安全に取り扱うことができるシアノ(ニトロ)メチル化剤として利用することができる⁶。

教訓 「我々は化合物のスペックをフルに活かしてないものである。」

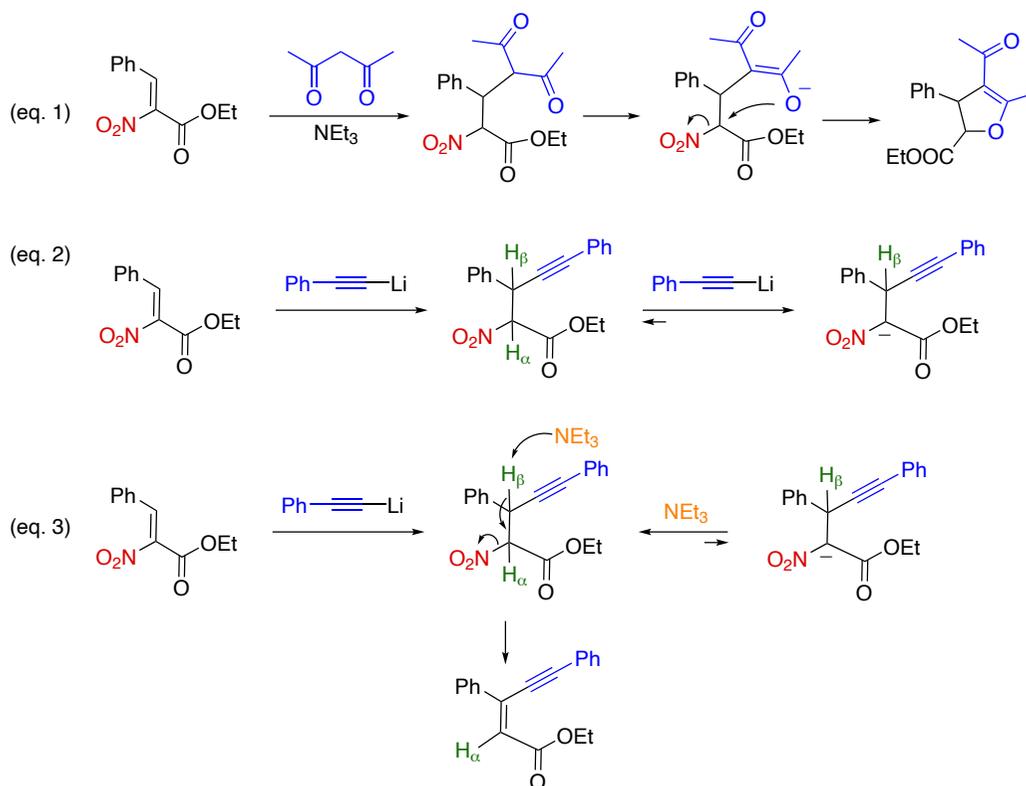


Scheme 2. ニトロイソキサゾロンの化学変換

脱離性

ニトロ基は脱離基として働く。 α -ニトロ桂皮酸エチルとアセチルアセトンとの反応では、エノラートイオンが分子内でニトロ基を置換して、ジヒドロフランを与える (Scheme 3, eq. 1)⁸。我々は α -ニトロ桂皮酸エチルにアセチリドを作用させた場合、共役付加反応が進行するので、亜硝酸を脱離させれば官能基化したエンインが得られると考えた。しかし、脱離してほしい時に脱離しないという気紛れな挙動に苦労させられる羽目になる。脱離しないのは塩基が不足しているためであると考えて、過剰量のアセチリドを用いたものの、変化は全く認められなかった (eq. 2)。色々試して諦めかけた頃、弱塩基のトリエチルアミンを用いてみた結果、脱亜硝酸が効率良く進行し、エンインを高収率で得ることに成功した (eq. 3)⁹。アセチリドの場合、強塩基であるためニトロ基の α 水素が引き抜かれたアニオンに平衡が偏るために、反応が進行しなかったのに対し、トリエチルアミンは弱塩基であるため、脱プロトン化とプロトン化の平衡が成立している。その時、 β 位水素を塩基が引き抜けば脱亜硝酸が進行する。反応が進行しない時、より反応性の高い試薬や厳しい反応条件を用いることが多いが、反応性を低下させることによって反応が進行する場合があることを学んだ。

教訓 「押して駄目なら引いてみるのも良い。」



Scheme 3. ニトロ基を脱離基とする反応

参考文献

1. N. Nishiwaki, *Comprehensive Organic Synthesis, 2nd edition* Vol. 6, pp. 100-130, eds. by G. A. Molander and P. Knochel, Elsevier, Oxford, UK (2014).
2. N. Nishiwaki, *Molecules* **2020**, *25*, 3680.
3. N. Nishiwaki, M. Nakanishi, T. Hida, Y. Miwa, M. Tamura, K. Hori, Y. Tohda, M. Ariga, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7535.
4. N. Nishiwaki, K. Kobiro, H. Kiyoto, S. Hirao, J. Sawayama, K. Saigo, Y. Okajima, T. Uehara, A. Maki, M. Ariga, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2832.
5. *TCIメール* **2016**, *170*, 26.
6. K. Iwai, N. Nishiwaki, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 13177.
7. N. Nishiwaki, Y. Kumegawa, K. Iwai, S. Yokoyama, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7903.
8. Y. Mukaijo, S. Yokoyama, N. Nishiwaki, *Molecules* **2020**, *25*, 2048.
9. H. Asahara, A. Sofue, Y. Kuroda, N. Nishiwaki, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13691.

西協研究室のホームページでは「新・教科書にない実験マニュアル」にて、実験に関するエピソードを公開しています (<http://www.env.kochi-tech.ac.jp/naga/manual/index.html>)。現在 300 を超えるエピソードが公開されています。ぜひご覧下さい。

執筆者紹介



西協 永敏

1991年 大阪大学大学院工学研究科応用精密化学専攻博士後期課程修了、
 同年 大阪教育大学教育学部助手、
 2001年 同准教授、
 2000-01年 デンマークオーフス大学博士研究員、
 2008年 阿南工業高等専門学校准教授、
 2009年 高知工科大学環境理工学群准教授、
 2011年より現職

製品紹介

触媒前駆体として有用で空気中で安定なNi(0)錯体 Ni(COD)(DQ)

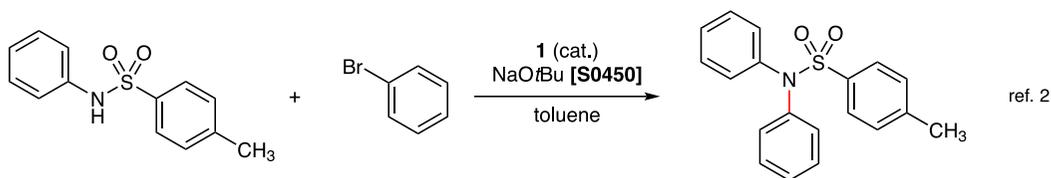
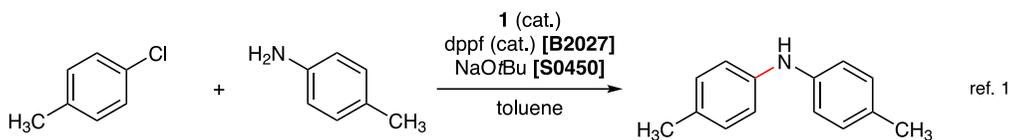
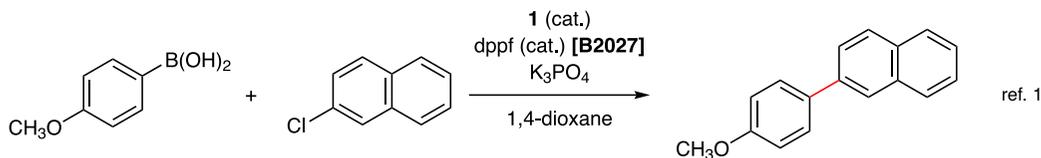
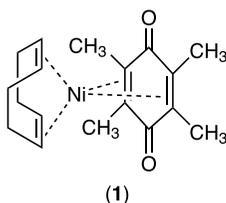


Ni(COD)(DQ) (1)

製品コード: N1198

1g 9,800円 5g 34,300円

(1,5-シクロオクタジエン)(デロキノン)ニッケル(0) (Ni(COD)(DQ), **1**)は空気中に安定なニッケル(0)錯体で、触媒前駆体として様々な反応に有用であることがEngleらによって見出されました¹⁾。例えば鈴木-宮浦クロスカップリングやBuchwald-Hartwigアミノ化において、**1**は空気や熱に不安定なNi(0)錯体のビス(1,5-シクロオクタジエン)ニッケル(Ni(COD)₂)や他の2価Ni錯体を使用した場合と同等の結果を与えました。その後、**1**を触媒として用いたC-Nクロスカップリングによる*N,N*-ジアリールスルホンアミドの合成²⁾や、**1**と光レドックス触媒を用いたカルボン酸の脱酸素的アルケニル化による全炭素四置換アルケンの合成³⁾も報告されています。そのため、安定性の高い**1**を用いた反応のさらなる開拓と応用が期待されます。



文献

- 1) V. T. Tran, Z.-Q. Li, O. Apolinar, J. Derosa, M. V. Joannou, S. R. Wisniewski, M. D. Eastgate, K. M. Engle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 7409.
- 2) T. You, J. Li, *Org. Lett.* **2022**, 24, 6642.
- 3) Y. Li, Q. Shao, H. He, C. Zhu, X.-S. Xue, J. Xie, *Nat. Commun.* **2022**, 13, 10.

関連製品

Bis(1,5-cyclooctadiene)nickel(0) (= Ni(COD) ₂)			5g 28,400円	B6553
1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene (= dppf)	1g 3,800円	5g 11,400円	25g 48,200円	B2027
Sodium <i>tert</i> -Butoxide	25g 2,100円	100g 6,000円	500g 16,700円	S0450

機能性材料合成に有用なナフタレンカルボン酸無水物

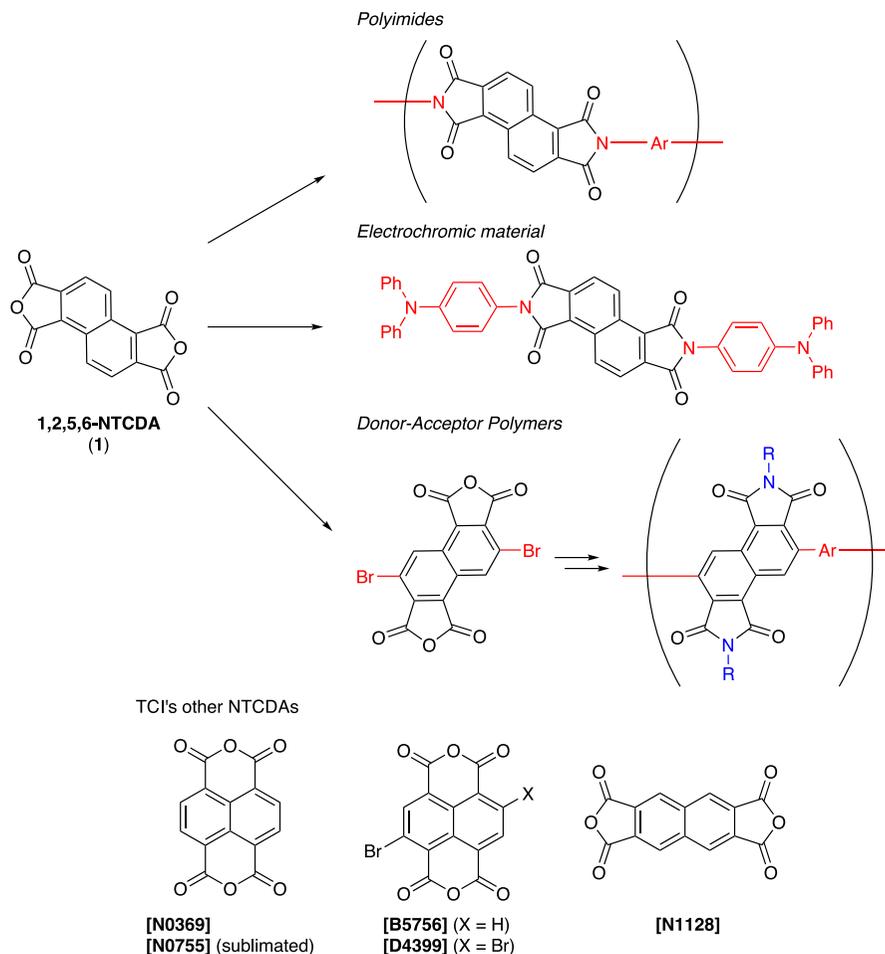


1,2,5,6-Naphthalenetetracarboxylic Dianhydride (1)

製品コード: N1247

1g 19,200円

弊社では、様々な置換パターンのナフタレンテトラカルボン酸無水物およびその誘導体をラインナップしています。今回新たに、1,2,5,6-ナフタレンテトラカルボン酸二無水物 (1,2,5,6-NTCDA, **1**) を製品化しました。**1**は他のNTCDA誘導体と異なり折れ曲がり構造を有するため、溶解性の向上が期待できます。これまでに**1**を用いたポリイミド、エレクトロクロミック材料¹⁾およびn型有機半導体²⁾の合成が報告されています。また、**1**に臭素を導入し、クロスカップリングでドナー-アクセプター型ポリマーを合成することも可能です³⁾。



文献

- 1) S. Nad, S. Malik, *ChemElectroChem* **2020**, 7, 4144.
- 2) S.-C. Chen, Q. Zhang, Q. Zheng, C. Tang, C.-Z. Lu, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1254.
- 3) Z. Li, K. Feng, J. Liu, J. Mei, Y. Lia Q. Peng, *J. Mater. Chem. A* **2016**, 4, 7372.

関連製品

Naphthalene-1,4,5,8-tetracarboxylic Dianhydride (= NTCDA)	25g	9,600円	250g	54,200円	N0369
NTCDA (purified by sublimation)	1g	9,200円	5g	31,900円	N0755
2-Bromonaphthalene-1,4,5,8-tetracarboxylic 1,8:4,5-Dianhydride	1g	21,300円	5g	74,300円	B5756
2,6-Dibromonaphthalene-1,4,5,8-tetracarboxylic Dianhydride	1g	24,200円	5g	79,500円	D4399
2,3,6,7-Naphthalenetetracarboxylic 2,3:6,7-Dianhydride (= 2,3,6,7-NTCDA)	1g	16,500円	5g	57,900円	N1128

グラファイト状窒化炭素とヘプタジン骨格を有するビルディングブロック



Graphitic Carbon Nitride (1)

製品コード: G0539

200mg 13,200円

Melem (2)

製品コード: M3538

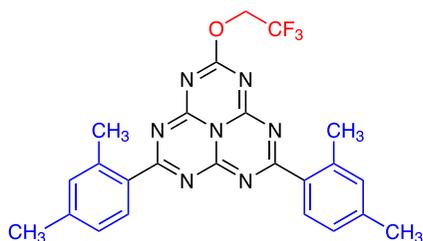
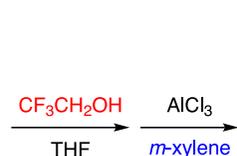
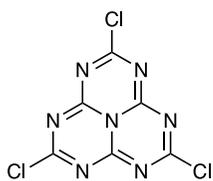
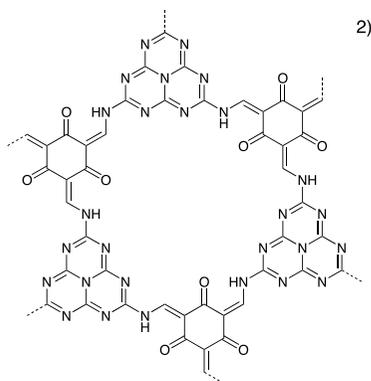
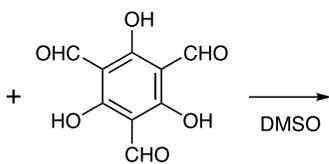
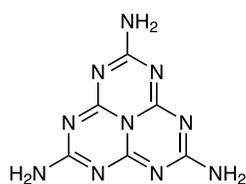
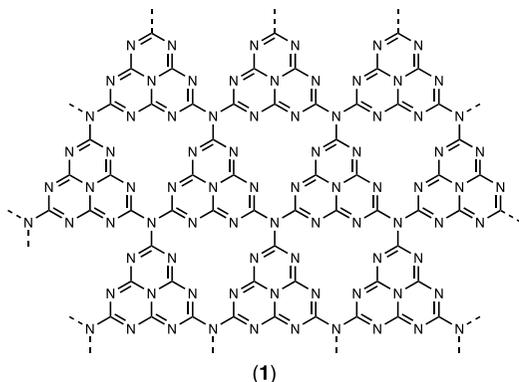
1g 15,000円

Heptazine Chloride (3)

製品コード: T4145

1g 35,000円

グラファイト状窒化炭素 (g-C₃N₄, **1**)はメタルフリーの光触媒として、水の分解や有機物除去などの用途で注目を集めています¹。その部分構造体であるメレム (**2**)とヘプタジנקロリド (**3**)は、**1**を模した材料の精密合成や物性比較に有用で、MOFやCOFのユニットとしても使用されています²。さらに、**3**から誘導体化した発光材料において、逆転した一重項-三重項励起エネルギーと負の ΔE_{ST} に由来する高速な遅延蛍光 (DFIST)が実証されました³。DFISTメカニズムに基づく高効率かつ高安定性の有機EL開発が期待されています。



文献

- 1) W.-J. Ong, L.-L. Tan, Y. H. Ng, S.-T. Yong, S.-P. Chai, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 7159.
- 2) J. Pan, L. Guo, S. Zhang, N. Wang, S. Jin, B. Tan, *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 1674.
- 3) N. Aizawa, Y.-J. Pu, Y. Harabuchi, A. Nihonyanagi, R. Ibuka, H. Inuzuka, B. Dhara, Y. Koyama, K. Nakayama, S. Maeda, F. Araoka, D. Miyajima, *Nature* **2022**, *609*, 502.

関連製品

Melamine Monomer	25g	1,800円	500g	2,500円	T0337
2,4,6-Triformylphloroglucinol	200mg	8,400円	1g	28,800円	T3688

相対細胞数測定用のルシフェラーゼ細胞増殖アッセイ溶液



ATP-Luciferase Cell Viability Assay Solution (1.0mL×10) (1)

製品コード: A3495

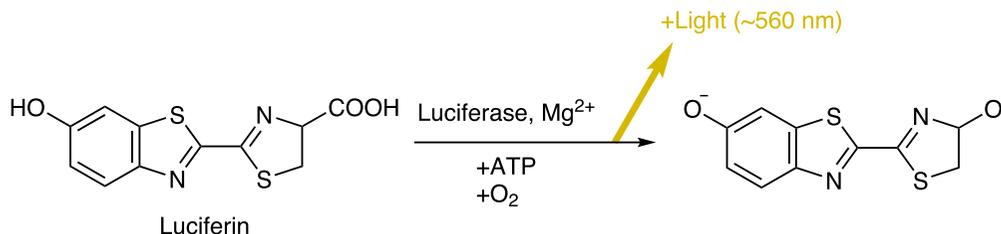
1set 15,000円

ATP-Luciferase Cell Viability Assay Solution (2)

製品コード: A3519

10mL 13,000円

ルシフェラーゼ細胞増殖アッセイ溶液 (1, 2)は、ATPとMg²⁺、酸素の存在下でルシフェリンの酸化を触媒し、560 nm 付近の光を発します。発光の強度は広範囲にわたりATP濃度に対して直線性を保ち、また、ATPが細胞周期を通して一定の濃度に保たれることから、ルシフェラーゼ反応の発光強度は細胞内のATP量や細胞数の指標にも用いることができます (直線応答範囲 = 20~10,000個)^{1,2)}。本試薬は化学発光による測定であるため、特殊なフィルターを要しません。また、培地に1もしくは2を添加すると黄色く変色するため、誤添加を防止する特長があります。



* 1 and 2 include luciferin, luciferase and Mg²⁺.

文献

- 1) A. Lundin, *Methods Enzymol.* **2000**, 305, 346.
- 2) S. P. M. Crouch, R. Kozlowski, K. J. Slater, J. Fletcher, *J. Immunol. Methods* **1993**, 160, 81.

関連製品

MTT Solution [for Cell proliferation assay] (1mL×5)	1set	8,880円	M3353	
Resazurin (Ready-to-use solution) [for Cell proliferation assay]	25mL	12,000円	R0195	
D-(-)-Luciferin [Chemiluminescence Reagent]	10mg	15,400円	50mg 53,900円	A5030

赤血球凝集素：リコンビナントレクチン



Recombinant *Polyporus squamosus* lectin (= rPSL1a) expressed in *Escherichia coli* (1)

製品コード: R0225
1mL 26,400円

Recombinant *Laetiporus sulphureus* lectin N-Terminal Domain (= rLSL-N) expressed in *Escherichia coli* (2)

製品コード: R0226
1mL 22,000円

Recombinant *Marasmius oreades* agglutinin (= rMOA) expressed in *Escherichia coli* (3)

製品コード: R0227
1mL 22,000円

Recombinant *Sclerotium rolfsii* lectin (= rSRL) expressed in *Escherichia coli* (4)

製品コード: R0228
1mL 22,000円

Recombinant *Griffithsia* sp. lectin (= rGRFT) expressed in *Escherichia coli* (5)

製品コード: R0229
1mL 22,000円

Lectin, Fucose specific (= AOL) from *Aspergillus oryzae* (5mg/mL, PBS pH6.5) (6)

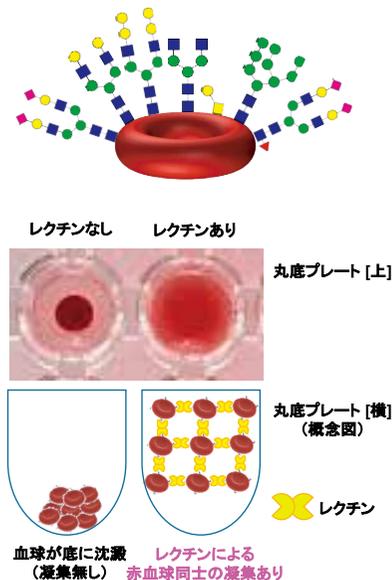
製品コード: L0169
1mL 41,700円

レクチンは血球凝集素 (Hemmagglutinin)と呼ばれ、植物、キノコをはじめとした菌類だけでなく、動物などにも広く分布し、古くから糖鎖研究ツールとして使われてきました。弊社では、抽出品より安定な品質で提供が可能であることから、遺伝子がクローニングされたリコンビナントレクチンを取り揃えました (1-6)。

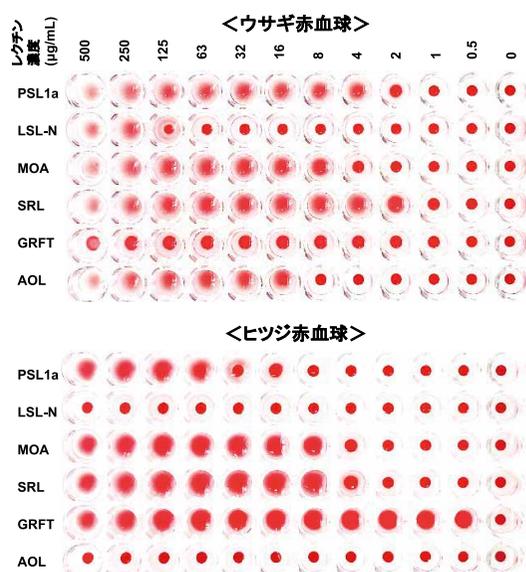
赤血球表面の糖鎖構造や発現量は動物でそれぞれ違い、リコンビナントレクチンによる凝集プロファイルが異なります (図)。他のレクチン試薬の用途として、組織の免疫染色、分裂促進剤 (マイトジェン)、細胞の糖鎖判別、糖鎖バイオマーカーを用いた臨床検査、細胞シグナル誘導などに活用されています。

1-5は国立研究開発法人産業技術総合研究所より、6は月桂冠株式会社よりそれぞれライセンスを受けて製品化しました。

細胞 (赤血球) 表面には
様々な種類の糖鎖が沢山生えている。



"リコンビナントレクチン"による
糖鎖を介した赤血球凝集実験



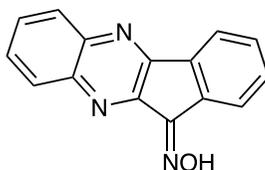
c-Jun N末端キナーゼ (JNK) 阻害剤



IQ-1 (1)

製品コード: I1125

10mg 14,000円 50mg 46,000円



(1)

IQ-1 (1)は、 $2.3 \pm 0.41 \mu\text{M}$ の IC_{50} でLPSで誘導されたNF- κ B/AP-1の活性化を阻害し¹⁾、表1に示すような親和性でc-Jun N末端キナーゼ (JNK)ファミリーに結合します。分子ドッキング分析によると、JNK3のAsn152側鎖のアミン部位は、1のオキシム部位の窒素原子と酸素原子の両方と水素結合を形成します。また、1は炎症性サイトカイン*やヒトおよびマウスの単球/マクロファージの一酸化窒素生成も阻害します。その他にも、1はWnt/ β -カテニンによるマウス胚性幹細胞の長期的な拡大培養を可能にし、自発的な分化を防ぐ作用が報告されています²⁾。

*文献1の中で、著者らはインターロイキン (IL)-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10、腫瘍壊死因子 (TNF)- α 、インターフェロン- γ 、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子が1によって阻害されることを示しています。

表1. 各キナーゼに対する1の結合親和性¹⁾

Kinases	Kd (μM)
JNK1	0.24
JNK2	0.36
JNK3	0.10
CK1 δ	0.38
PI3K γ	0.47
MKNK2	0.92

文献

- 1) I. A. Schepetkin, L. N. Kirpotina, A. I. Khlebnikov, T. S. Hanks, I. Kochetkova, D. W. Pascual, M. A. Jutila, M. T. Quinn, *Mol. Pharmacol.* **2012**, *81*, 832.
- 2) T. Miyabayashi, J.-L. Teo, M. Yamamoto, M. McMillan, C. Nguyen, M. Kahn, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, *104*, 5668.

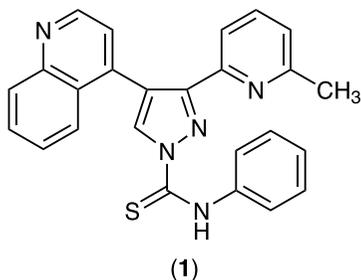
アクチビン受容体様キナーゼ 4/5/7阻害剤



A 83-01 (1)

製品コード: A3324

25mg 41,000円



アクチビン受容体様キナーゼ (ALK)は、形質転換増殖因子β (TGF-β)スーパーファミリーのセリン/スレオニンキナーゼ受容体に分類されるI型アクチビン受容体ファミリーの一つです¹⁾。A 83-01 (1)はALK4/5/7を阻害し、それぞれのIC₅₀は45、12、7.5 nMです。一方、その他のALKには弱い阻害しか示しません²⁾。1は他の化合物と組み合わせることによって、ラットの人工多能性幹細胞 (iPSC)を安定化させることに寄与すること³⁾やエピプラスト幹細胞 (EpiSCs)を初期の多能性状態へ転換すること⁴⁾が報告されています。他にも、1はPD0325901と併用することによってヒトの初代体細胞をiPSCへ再プログラミングできることも報告されています⁵⁾。

文献

- 1) X. Cui, S. Shang, X. Lv, J. Zhao, Y. Qi, Z. Liu, *Mol. Med. Rep.* **2019**, *19*, 5053.
- 2) M. Tojo, Y. Hamashima, A. Hanyu, T. Kajimoto, M. Saitoh, K. Miyazono, M. Node, T. Imamura, *Cancer Sci.* **2005**, *96*, 791.
- 3) W. Li, W. Wei, S. Zhu, J. Zhu, Y. Shi, T. Lin, E. Hao, A. Hayek, H. Deng, S. Ding, *Cell Stem Cell* **2009**, *4*, 16.
- 4) H. Zhou, W. Li, S. Zhu, J. Y. Joo, J. T. Do, W. Xiong, J. B. Kim, K. Zhang, H. R. Schöler, S. Ding, *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 29676.
- 5) S. Zhu, W. Li, H. Zhou, W. Wei, R. Ambasadhan, T. Lin, J. Kim, K. Zhang, S. Ding, *Cell Stem Cell* **2010**, *7*, 651.

TCIのウェブサイトにも新機能!

出荷予定確認機能 価格・在庫表に追加された新機能

A0587-500G 出荷予定

数量:

2: 即日出荷予定
 28: ご注文後2~3営業日以内に出荷予定
 5: ご注文後9週間以内に出荷予定
 15: お問い合わせ

*当日のご注文締切時刻までに弊社で受注した場合

希望される本数分(999本まで)の確認が可能。

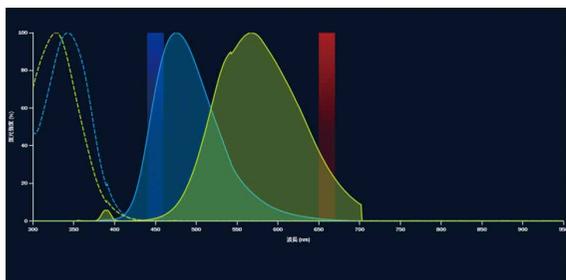
在庫準備の予定がある場合は、「ご注文後〇〇以内に出荷予定」と表示されます。

研究計画などにお役立てください。

4週間以上の期間が表示された場合、ご注文いただくことで短縮される可能性があります。

包装単位	価格	埼玉(川口)倉庫	兵庫(尼崎)倉庫	その他倉庫	出荷情報
25G	¥7,000	ご注文後2~3営業日以内に出荷予定	8	11	出荷予定確認
500G	¥62,500	ご注文後2~3営業日以内に出荷予定	2	28	出荷予定確認

TCIスペクトルビューアー 蛍光色素の励起・蛍光スペクトルを確認するための便利ツール



TCI製品や一般的な蛍光色素が対象です。

蛍光色素名を指定するとスペクトルが表示されます。

お手持ちのフィルターやレーザーに適した蛍光色素の検索も可能です。

フィルターやレーザーの追加表示もできます。

www.TCIchemicals.com



お問い合わせは

試薬製品について

■ 本社営業部 〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町16-12 T-PLUS日本橋小伝馬町8階
 Tel: 03-3668-0489 Fax: 03-3668-0520
 E-mail: Sales-JP@TCIchemicals.com

■ 大阪営業部 〒541-0041 大阪府大阪市中央区北浜1-1-21 第2中井ビル1階
 Tel: 06-6228-1155 Fax: 06-6228-1158
 E-mail: osaka-s@TCIchemicals.com

スケールアップ、受託サービス(合成・開発・製造)について

□ 化成品部 〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町16-12 T-PLUS日本橋小伝馬町8階
 Tel: 03-3668-0489 Fax: 03-3668-0520
 E-mail: Sales-JP@TCIchemicals.com

弊社製品取扱店

本誌掲載の化学品は試験・研究用におのみ使用するものです。化学知識のある専門家以外の方のご使用はお避けください。品目や製品情報等、掲載内容の変更を予告なく行う場合があります。内容の一部または全部の無断転載・複製はご遠慮ください。