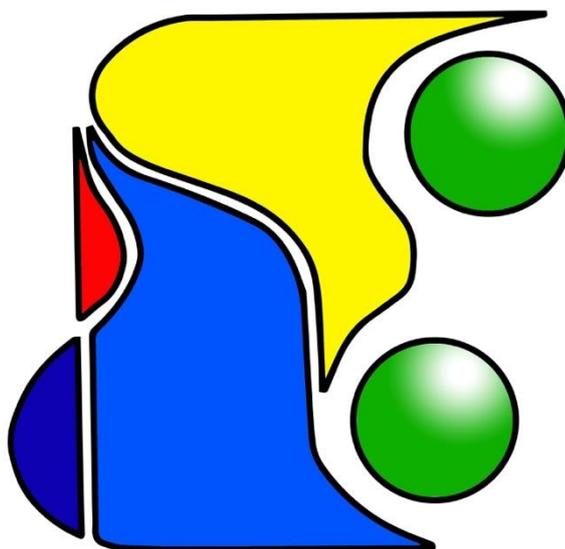


SPACC  
先端錯体工学研究会

The Society of Pure and Applied Coordination Chemistry

# News Letter (April, 2023)



SPACC ニュースレター  
(2023 年4月号)

目次

1. 新会長よりご挨拶  
「会長に就いて」

工学院大学 名誉教授  
佐藤 光史

2. 2021 年度 先端錯体工学研究会賞 受賞者 研究紹介  
「ルテニウム錯体を利用した標的タンパク質の化学操作」

東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所  
中村 浩之

3. 2022 年度 先端錯体工学研究会 学生研究奨励賞(竹田理化工業賞)  
受賞者 研究紹介  
「2022 年度 先端錯体工学研究会学生研究奨励賞を受賞して」

大阪大学 大学院理学研究科 化学専攻 博士後期課程 3 年  
楠瀬 ひなの

4. 日本化学会 化学教育賞 授賞者の声  
「化学教育賞を受賞して」

東京工業大学・沼津工業高等専門学校 名誉教授  
中村 聡

5. SPACC 年会費納入のお願いと入会のすすめ

6. 今後の行事予定および事務局からのお知らせ

★賛助会員からのお知らせ

## 会長に就いて

工学院大学名誉教授 佐藤光史

2023年4月より2年間、会長を務めさせていただきます。これからも錯体化学をベースとしつつ先端的な錯体工学の発展を担う研究会のメンバーとして、皆様と一緒に活動して参りますのでどうぞよろしくお願いいたします。

さて、30年以上も遡ることになりますが、1992年4月に本研究会の前身にあたる基礎錯体工学研究会が日本化学会の部会になる準備段階の研究会として設立されました。当時の事務局を担当させて頂き、国際シンポジウムなどの開催に関わったことは、その後の研究活動に大きな励みになりました。当時も多様な挑戦を大切にするメンバーが互いに尊重し合う雰囲気になり溢れていたことが印象的で、その価値観は2009年4月に発足した現在の本研究会にそのまま引き継がれていると思います。日本化学会の部会にならなかったのは化学会内における各研究会の位置付けがその後変わったためと伺っていますが、分野横断的な多様性を重んじる本研究会の基盤がむしろ強固になる展開だったと考えています。このような本研究会のメンバーの活動によって、これからも錯体の関わる科学に発展がもたらされると共に、錯体を応用した数多くの研究成果が社会に還元されることを期待しています。

発足当初から本研究会が大切にしてきた多様性は、メンバーの関わる研究分野が多岐に渡ることでなく、多様な世代が参加する活発な国際交流にも表れています。現在までに主催回数27回を数える国際シンポジウムは、1年おきに日本と海外（アジア、オセアニア、北米、欧州、アフリカ）の各地において実施してきたことは誇るべき実績です。さらに、これらの国際シンポジウムは、多くの若手研究者や学生の発表機会にもなりました。これからのウィズコロナ時代にあっても、意欲ある挑戦者に飛躍の踏み台を提供する研究会であり続けることが大切との思いを新たにしています。2019年に発生した新型コロナウイルス禍は、世界中で大きな試練になっています。そのような中で会務にご尽力頂いた西岡孝訓前会長と事務局のご苦勞は想像に難しくなく、この機会を借りてお礼を記させていただきます。

錯体とその応用に興味をもつ研究者や技術者に交流機会を提供することは、本研究会の大きな役割です。関係各位のご尽力によって定期的に刊行されている本ニュースレターは、そのような交流を促進する貴重な媒介です。皆様の情報発信ツールの一つとしてご寄稿頂くと共に、様々な活動への積極的な参加をとおして、研究会の活性化に今後ともご協力賜れば幸いです。

(2023年4月24日)

## ルテニウム錯体を利用した標的タンパク質の化学操作

東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所

中村 浩之

e-mail: hiro@res.titech.ac.jp

### はじめに

この度は、2021 年度先端錯体工学研究会賞という大変栄誉ある賞を賜り、誠にありがとうございます。会長の西岡孝訓先生をはじめ、選考委員の先生方、ご推薦いただきました大倉一郎先生（東京工業大学名誉教授）、ならびに先端錯体工学研究会の皆様にご心より御礼申し上げます。また、受賞対象になりました本研究を支えていただきました、現在東北大学学際科学フロンティア研究所の佐藤伸一助教ならびに本研究に携わっていただいた学生の皆様に、この場を借りて深く感謝申し上げます。今後も先端錯体工学の研究の発展に微力ながらも邁進する所存でございます。本稿では、私どもがこれまで研究を進めて参りましたルテニウム光触媒を利用した標的タンパク質の化学操作について、ご紹介させていただきます。

### 研究背景

有機低分子を用いてタンパク質に官能基を付与する技術、すなわちタンパク質の化学修飾は、薬剤の標的特定やタンパク質間相互作用の検出のみならず、抗体薬物複合体に代表されるバイオ医薬品やマテリアルの開発に欠かせない基盤技術であります。タンパク質の化学修飾を達成するには、水溶液や緩衝液中、温和な条件でも効率的に反応することが求められており、これらの制約下で、アミノ酸残基選択的な化学修飾法が開発されてきました。これまで、求電子的特性を持つ化合物を用いて求核性のアミノ酸残基（リジン残基やシステイン残基）を化学修飾する手法が多数開発されており、生体関連化学の研究分野の発展に大きく貢献しております。その一方で、最近、リジン、システイン残基以外のアミノ酸残基を標的として、酸化反応や一電子移動反応を駆使したタンパク質化学修飾反応の開発研究が活発に展開されており、次世代のタンパク質機能化手法として期待されています。

私どもは、Kodadek らにより見出された、 $\text{Ru}(\text{bpy})_3$  錯体存在下、光照射によるチロシン残基の二量化反応に着目しました。この反応では、チロシンのフェノール部位が一電子移動反応により酸化され、反応性の高いフェノキシラジカルを生成すると考えられており、これを介してチロシン残基の二量化が形成されます。実際に、タンパク質のクロスリンクやラベル化に利用されています、チロシン構造を模倣したラベル化剤チラミドは、ペルオキシダーゼに含まれるヘムなどの 2 価 Fe 錯体によりフェ

ノキシラジカルが生成することが知られており、チロシン残基と共有結合を形成します<sup>2)</sup>。私どもは、タンパク質の化学修飾に Ru(bpy)<sub>3</sub> 錯体を用いると、光の ON/OFF による時空間的操作ができるのではないかと考えました。さらに、図 1 A に示しますように、この Ru(bpy)<sub>3</sub> 錯体に標的タンパク質のリガンドを導入すれば、標的タンパク質を選択的に化学修飾することができるだけでなく、作用機序がわかっていない化合物の標的分子同定にも使えるツールになると着想しました。

### Ru(bpy)<sub>3</sub> 錯体を用いたチロシン残基ラベリング

チロシン残基の酸化電位は pH 7.4 の水系バッファー中において 0.82 V (vs Ag/Ag<sup>+</sup>) の電位で一電子的に酸化されることから、適度な酸化力を有する一電子酸化触媒を用いることでラジカル化が可能であると考えました。まず、チロシン残基を分子内に 1 つもつアンギオテンシン II (配列:DRVYIHPF) を基質として、Ru(bpy)<sub>3</sub> 錯体存在下波長 455 nm の光照射によりチロシン残基と結合するラベル化分子をスクリーニングしました。その結果、図 1B に示しますように、*N'*-acetyl-*N,N*-phenylenediamine (**1**) が最も効率よく結合することを見出しました。以下、化合物 **1** を tyrosyl radical trapper (TRT) と呼ばせていただきます。

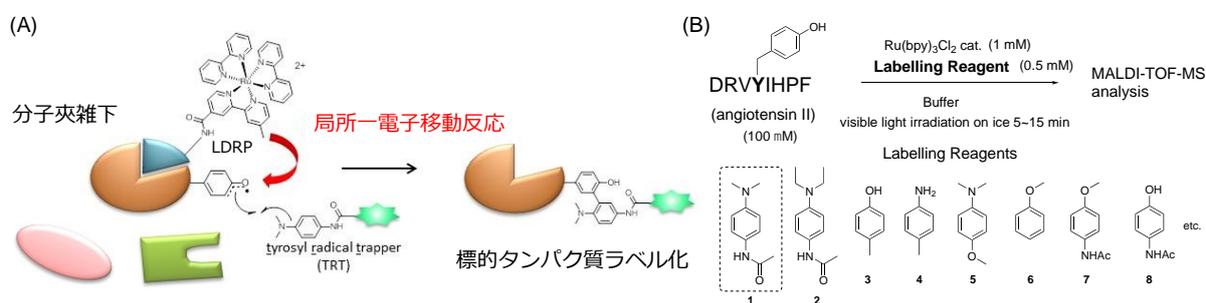


図 1. LDRP を用いた標的タンパク質ラベル化の概念(A)とラベル化剤スクリーニング(B)

### リガンド連結型 Ru(bpy)<sub>3</sub> 錯体の開発と標的タンパク質選択的ラベル化

標的タンパク質のリガンドと触媒を連結させてリガンド結合タンパク質を選択的にラベル化するアプローチは、これまでに浜地らをはじめとして多くの研究グループによって開発されてきました<sup>3)</sup>。触媒分子との一時的な結合形成を介してラベル化剤を活性化させるこれらの手法に対して、私どもはリガンド分子を介して触媒を標的タンパク質に近接させることで、一電子授受の反応場を標的タンパク質上に設計することを考えました。すなわち、ラジカル反応が活性化する“空間”をリガンド連結型の Ru(bpy)<sub>3</sub> 錯体により光制御し、標的タンパク質選択的なラベル化手法の開発を目指しました。リガンド結合タンパク質上のチロシン残基が触媒によりラジカル化され、そ

れをラベル化剤が捕捉することで、標的タンパク質選択的なラベル化が達成されると考えます。そこで、図 2 に示しますように、炭酸脱水酵素 (carbonic anhydrase: CA) を標的タンパク質としてそのリガンド分子に Ru(bpy)<sub>3</sub> 錯体を連結させたリガンド連結型 Ru(bpy)<sub>3</sub> 錯体 (Ligand Directed Ru Photocatalyst: LDRP) を設計し合成しました。LDRP および TRT-biotin をマウス赤血球破碎液とインキュベートし、光照射を 15 分行ったところ、予想通りタンパク質夾雑系において CA に選択的にラベル化反応が進行することが分かりました。さらに、過剰量の競合剤として CALigand を添加したところ、CA のラベル化は抑制されたことから、標的タンパク質とリガンドの結合を介して Ru(bpy)<sub>3</sub> 錯体が標的に近接したことによる効果であることが示唆されました<sup>4)</sup>。

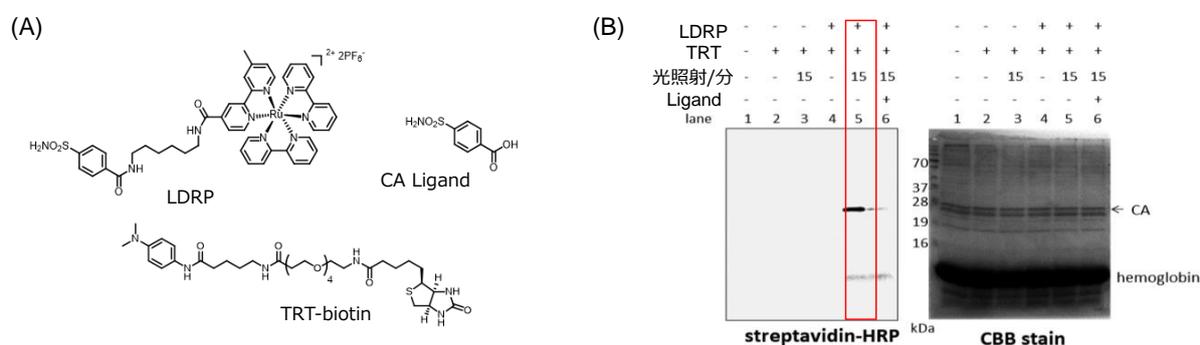


図 2. 標的タンパク質ラベル化に必要な化合物ツール (A)とマウス赤血球破碎液中での CA 選択的ラベル化 (B)

## Ru 光触媒のアフィニティービーズ上固定による標的タンパク質選択的精製と機能化

リガンドと触媒を近接させる別のアプローチとして、私どもはアフィニティークロマトグラフィーに用いられるタンパク質精製のアフィニティービーズ上にリガンドと Ru 光触媒を同時に担持させることを考えました。アフィニティービーズとして常磁性のフェライト粒子を含む FG ビーズを選定しました。リガンドと Ru(bpy)<sub>3</sub> 錯体を担持した FG ビーズを用いて、細胞破碎液中の CA を精製し、ラベル化することに成功しました。ラベル化された CA は酵素活性を保持しており、固相の反応場を利用することで、タンパク質夾雑系から目的のタンパク質を精製、機能化できることを実証しました<sup>5)</sup>。

## 極性反転を伴うヒスチジン残基の求電子的化学修飾と抗体化学修飾法への展開

上でも述べたように、開発したアフィニティービーズ上での標的タンパク質選択的精製と機能化技術を用いて、抗体の Fc 領域に特異的に結合するリガンドを担持することで、抗原認識能を保持した抗体の高機能化を検討しましたところ、図 3 に示しましたように、ラベル化剤に 1-methyl-4-arylurazole (MAUra)<sup>6)</sup>を用いるとヒスチジン残

基選択的に結合することを発見しました<sup>7)</sup>。詳細な反応機構の検討の結果、Ru(bpy)<sub>3</sub> 錯体から光照射によって產生する <sup>1</sup>O<sub>2</sub> が、局所的にヒスチジン残基と Diels-Alder 型環化付加反応し、ヒスチジン残基が従来もつ求核性から求電子性へと極性反転することで生じる活性化された環化付加体に対し MAUra が求核付加することで、抗体の Fc 領域のヒスチジン残基選択的な化学修飾反応が進行していることを明らかにしました。

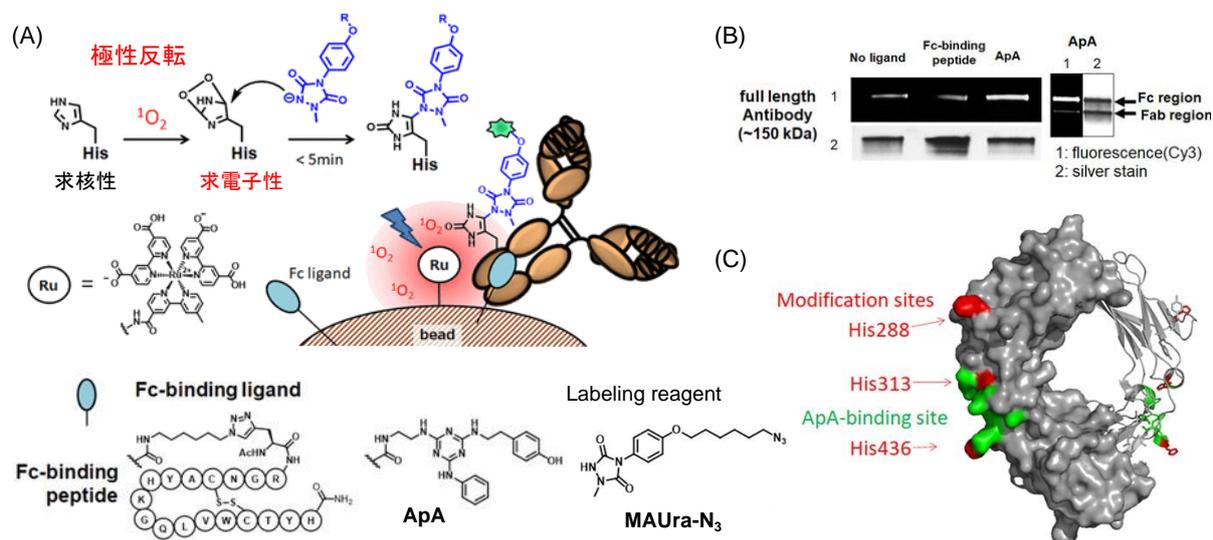


図 3. 極性反転型ヒスチジン残基化学修飾反応機構(A)と抗体 Fc 領域選択的修飾(B)ならびに修飾されたヒスチジン残基部位(C)

## おわりに

以上、Ru(bpy)<sub>3</sub> 錯体を基軸としたタンパク質の化学操作に関して述べて参りました。本研究は単純な錯体化学のみならず、薬学、生化学といった多くの学術領域の中から見出されたものであり、そのような学際的研究の場を与えていただきました先端錯体工学研究会の皆様に対し、心より感謝申し上げます。最後に、本投稿を御了承頂きました編集委員の先生方に、厚く御礼申し上げます。

## 参考文献

1. Fancy, D. A., Kodadek, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1999**, *96*, 6020.
2. Sato, S., Nakamura, K., Nakamura, H. *ACS Chem. Biol.* **2015**, *10*, 2633.
3. Amaike, K., Tamura, T., Hamachi, I. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 11972.
4. Sato, S., Nakamura, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8681.
5. Tsushima, M., Sato, S., Nakamura, H. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 4838.
6. Sato, S., Hatano, K., Tsushima, M., Nakamura, H. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 5871.
7. Nakane, K., Sato, S., Niwa, T., Tsushima, M., Tomoshige, S., Taguchi, H., Ishikawa, M., Nakamura, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 7726.

## 2022 年度 先端錯体工学研究会学生研究奨励賞を受賞して

大阪大学 大学院理学研究科 化学専攻 博士後期課程 3 年  
楠瀬 ひなの

e-mail: kusunoseh17@chem.sci.osaka-u.ac.jp

このたびは 2022 年度 先端錯体工学研究会学生研究奨励賞をいただき、大変光栄に存じます。研究会会長の西岡先生、ご推薦くださいました船橋先生、ならびに評価してくださいました諸先生方に、この場をお借りして、心より感謝申し上げます。以下に、私の研究について簡単に紹介させていただきます。

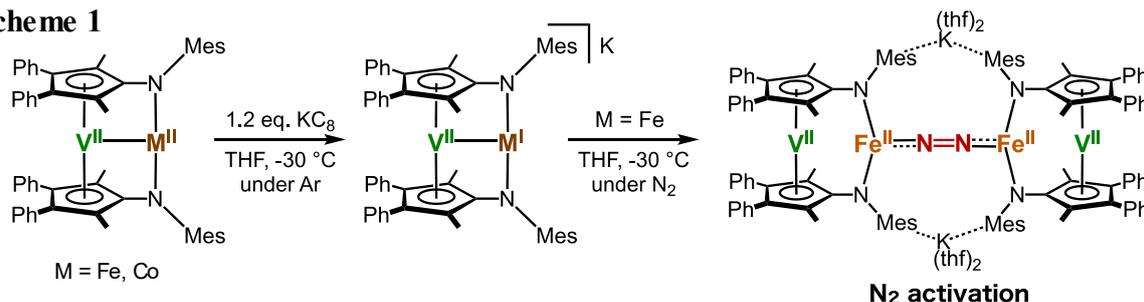
## 受賞研究タイトル

## 「第一遷移系列元素からなる異種金属二核錯体を用いた小分子活性化法の研究」

窒素分子をアンモニアへと変換する反応は、工業的にはハーバー・ボッシュ法によって高温・高圧の過酷な条件で行われる一方、生体内ではニトロゲナーゼに存在する第一遷移系列元素を中心とする多核クラスターによって常温・常圧で高効率に行われています。これらの反応機構は解明されておらず、この違いが何に由来するかは不明なままです。固体触媒や金属酵素は金属上で起きている反応を直接解析することが非常に難しいため、反応機構を明らかにするためには様々な分光法や X 線構造解析が容易に行える錯体分子を用いる方法が有効であると考えられます。そこで本研究では、生体内の反応に習い、第一遷移系列元素を有する多核錯体を用いて窒素分子の活性化反応を検討することで、高効率な窒素分子活性化法の確立を目指しました。

これまでに、独自に合成したバナドセン配位子を導入した鉄錯体およびコバルト錯体をそれぞれ合成しました (Scheme 1)。これらは、X 線構造解析により金属-金属間がかなり短いことが確認でき、金属間相互作用があることが示唆されました。さらにこれらの錯体に還元剤を作用させることで一電子還元体が得られ、そのうち鉄錯体については窒素分子を捕捉、二電子還元した錯体が見出されています。今後は得られた反応を足がかりに窒素分子の修飾反応に取り組み、新たな窒素分子変換法の開発や、天然が行っている窒素固定の機構解明を目指したいと考えています。

Scheme 1



## 化学教育賞を受賞して

東京工業大学・沼津工業高等専門学校 名誉教授

中村 聡

snakamura@bio.titech.ac.jp

この度、日本化学会化学教育賞を受賞いたしました。受賞題目は「学会・大学・高専における化学教育への挑戦」です。これまでお世話になりました、日本化学会、東京工業大学および沼津工業高等専門学校の関係各位に、心より感謝いたします。以下に、受賞業績の概要について説明いたします。

筆者は帝人株式会社で研究開発に携わった後、東京工業大学および沼津工業高等専門学校に勤務しました。東工大・沼津高専において教育研究および組織運営に尽力する傍ら、学生時代より日本化学会に所属し、化学教育とその普及に挑戦してきました。

### 【日本化学会における挑戦】

環境・安全に関する講習会・講演会の開催、化学分野の教科書・啓発書の出版に務めました。また、『化学と教育』誌編集委員長として、化教誌の編集と誌面の刷新に尽力しました。さらに、副会長／教育・普及部門長として、高等学校化学教育カリキュラムに関する提言を行うとともに、化学教育ディビジョン主査として、教育・普及部門・支部化学教育協議会・化学教育ディビジョンの有機的連携を可能とする体制を整備しました。

### 【東京工業大学における挑戦】

化学・生物・環境分野の安全に関する授業、化学物質の取り扱いに関する部局安全講習会の実施に尽力しました。また、生命理工学分野の啓発書の出版、高校生に対する“ものづくり”教育の実施に務めました。さらに、文部科学省博士課程教育リーディングプログラム「情報生命博士教育院」および「グローバルリーダー教育院」の運営に深く携わるとともに、「博士課程教育リーディングプログラムフォーラム 2018」を開催し、成功に導きました。在職中に指導した学生は 160 名にも及び、27 名の博士を輩出しました。

### 【沼津工業高等専門学校における挑戦】

ロボットコンテストや地域課題解決を題材とする“ものづくり”教育を推進するとともに、知的財産教育の定着にも尽力しました。

日本化学会化学教育賞は、「国際的または全国的視野において化学教育上特に顕著な業績または功績のあった者に授与する」と定義されています。一方で、自分自身を振り返りますと、これまであまり化学教育には貢献できていなかったという反省があります。今回の化学教育賞受賞をスタートラインと捉え、今後も微力ながら化学教育に貢献できればと肝に銘じています。今後とも、よろしくご指導をお願いいたします。

## 5. SPACC 年会費納入のお願いと入会のすすめ

先端錯体工学研究会(SPACC)会員の皆様におかれましては、常日頃より本学会の活動にご支援・ご協力を賜り、誠にありがとうございます。SPACCは、来る3月1日(水)をもちまして、新年度へと切り替わります。会員の皆様方には、会員係より年会費納入書類が郵送にてお手元に届きますので、そちらに従いまして年会費納入手続きのほど、何卒宜しくお願い申し上げます。

### [年会費]

#### ・個人正会員

賛助会員: 50,000 円, 正会員 : 3,000 円

#### ・学生会員 (1口) 1,000 円

(1研究室で1口につき20名まで)

#### ・法人会員 (1口)

維持会員: 10万円

一般会員: 2万円

期限: 4月28日(金)

振込先: 先端錯体工学研究会

・振込用紙を用いた郵便振込  
00130-7-773549

・銀行からのお振込  
ゆうちょ銀行  
(金融機関コード: 9900)  
〇一九店 (店番: 019)  
当座 0773549

期限: 5月末

\*学生会員の場合:

会費の振り込みの際は、担当教員名か研究室名を、通信欄あるいは振込者名に書き加えて下さい。また、登録学生およびメールアドレスは、忘れずに事務局宛にお知らせください。

### [入会手続]

#### ・電子メールによる手続

以下の URL に記載されているフォームをダウンロードするかコピーして必要事項をご記入の上、  
jimukyoku@spacc.gr.jp 宛に送信してください。

個人正会員用: <http://spacc.gr.jp/page2e.html>

学生用会員: <http://spacc.gr.jp/page2f.html>

法人用: <http://spacc.gr.jp/page2g.html>

#### ・郵送による手続

以下の URL に記載されているフォームをダウンロードして、必要事項をご記入の上、事務局宛に郵送して下さい。

個人正会員用: <http://spacc.gr.jp/page2e.html>

学生用会員: <http://spacc.gr.jp/page2f.html>

法人用: <http://spacc.gr.jp/page2g.html>

### 郵送先

〒141-8648 品川区東五反田 4-1-17  
東京医療保健大学大学院  
医療保健学研究科  
松村 有里子

6. 今後の行事予定及び事務局からのお知らせ

**主催**

**The 28<sup>th</sup> International SPACC Symposium (SPACC28)**

場所: 台湾(オンライン)

会期: 2023 年(時期未定)

担当: 天尾 豊 (大阪市立大学)

Kevin C.-W. Wu

(National Taiwan University)

詳細は, 追ってご連絡致します

**主催**

**2023 年度 SPACC 年会**

場所: 岡山理科大学

会期: 2023 年(時期未定)

担当: 赤司治夫 (岡山理科大学)

詳細は, 追ってご連絡致します

**主催**

**The 29<sup>th</sup> International SPACC Symposium (SPACC29)**

場所: 北海道大学

会期: 2024 年(時期未定)

担当: 佐藤敏文 (北海道大学)

詳細は, 追ってご連絡致します

**編集後記**

新会長として佐藤光史先生がご就任なさいました。コロナ明け、佐藤先生を中心に、今後の会の益々の発展を支えていきたいと思っております。様々な対面イベントも続々と復活する予定です。ニュースレターやHPでぜひ最新情報をご確認ください。(桑村)

**ニュースレター担当への問い合わせ方法**

ご研究紹介等, SPACC ニュースレターへのご寄稿をしていただける場合や, 本会が主催または協賛するシンポジウムの情報は, 事務局までお気軽にお知らせください。

先端錯体工学研究会事務局

E-mail: jimukyoku@spacc.gr.jp

東京医療保健大学大学院 松村有里子

信頼・実績 No.1 !  
**超純水装置 Mill-Q® Integral MT**  
 マルチアプリケーション対応装置・バリデーション可能



水質保証付き！ Water in a Bottled  
**分子生物学用水・細胞培養用水**  
 「水割」プランでお得にまとめて購入可能！



メルク 水割

検索



 **竹田理化工業株式会社**

本社 〒150-0021 東京都渋谷区恵比寿西2-7-5 <http://www.takeda-rika.co.jp>

営業本部 TEL.03(5489)8511  
 東京支店 TEL.03(5489)8521  
 西東京支店 TEL.042(589)1192  
 千葉支店 TEL.043(441)4881  
 筑波支店 TEL.029(855)1031

いわき営業所 TEL.0246(85)0650  
 鹿島支店 TEL.0299(92)1041  
 湘南支店 TEL.0463(25)6891  
 横浜支店 TEL.045(642)4341  
 三島支店 TEL.055(991)2711

埼玉支店 TEL.048(729)6937  
 高崎支店 TEL.027(310)8860  
 宇都宮支店 TEL.028(611)3761  
 延岡事務所 TEL.0982(29)3602