OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Creation of Functionalized Supramolecular Systems Based on Chiral Recognition of Monoclonal Antibodies
Author(s)	安達, 琢真
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/72671
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名	（安達　琢真）
論文題名	Creation of Functionalized Supramolecular Systems Based on Chiral Recognition of Monoclonal Antibodies (モノクローナル抗体のキラル認識能に基づく機能性超分子システムの創成)

論文内容の要旨

高度な生体機能はタンパク質やDNAのような生体高分子の精密な分子間相互作用によって実現されている。これまでに様々なホスト分子やタンパク質が機能性材料や機能性超分子システム構築のための分子認識素子として利用されてきた。本博士論文では特に優れた分子認識能を有するモノクローナル抗体を分子認識素子として、不斉触媒反応における不斉源として広く用いられているビナフチル基を認識対象として選択し、両者を組み合わせた機能性超分子システムについて研究した。

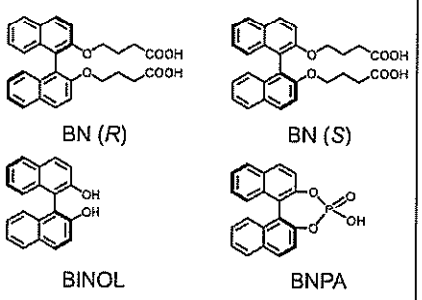


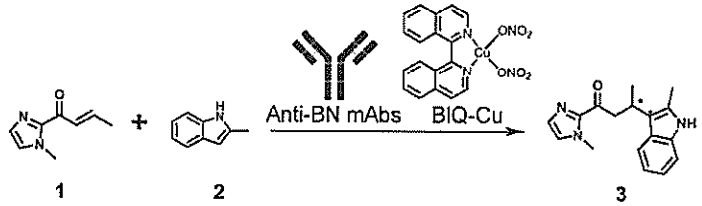
Figure 1. BN (*R*), BN (*S*). (*R*)-BINOL および (*R*)-BNPA の化学構造

第二章ではビナフチル誘導体 (**Figure 1**) の*R*体 (BN (*R*)), *S*体 (BN (*S*)) または両者の等量混合物である BN (*rac*) を抗原決定基として用いてマウスに免疫を行い、モノクローナル抗体を作製した。BN (*R*) または BN (*S*) を用いた場合はそれぞれ抗原決定基のキラリティを認識するモノクローナル抗体が得られた。BN (*rac*) を用いて免疫を行うと BN (*R*) 特異的な抗体と BN (*S*) 特異的な抗体が一度に得られた。これらの抗体は最大14000倍の結合力差で BN の軸不斉を認識するだけでなく、BINOL や BNPA のキラリティをも認識した。軸不斉認識抗体の開発および有機分子触媒などの機能性分子とのハイブリッド化に成功した。

第三章では軸不斉認識抗体の結合部位をキラルセレクターとして利用した。結合部位に対して1等量の BN (*rac*) と軸不斉認識抗体を混合して限外ろ過を行うと低分子量成分には高い光学純度の BN が含まれた。軸不斉認識抗体を使い分けることによって簡便な操作によって両方のエナンチオマーを精製することができた。抗体のクロマトグラフィー担体への固定化などを必要とせずに抗体を直接使用することができる新たな光学分割の方法論を開発することに成功した。

第四章では軸不斉認識抗体と 1,1-bi-isoquinoline (BIQ) を配位子とする金属触媒の超分子形成に基づくハイブリッド触媒を創製した。軸不斉認識抗体は BIQ を配位子とする4種の金属錯体を結合した。単純な構造の BN を抗原決定基として利用することでビナフチル化合物に対する結合汎用性を付与するという結合部位の設計の有効性が示された。キラル認識抗体と BIQ-Cu の存在下で Friedel-Crafts アルキル化反応を行った (**Scheme 1**)。BIQ-Cu 単独では生成物に立体選択性はまったく見られなかった一方で、軸不斉認識抗体存在下では最大 88% の立体選択性が見られた。ビナフチル化合物特異的ではない抗体存在下ではこのような選択性は見られなかった。キラル認識抗体と BIQ-Cu の超分子錯体形成によって反応の立体選択性が制御されていることが示唆された。軸不斉認識抗体を第二配位圏として利用することにより、BIQ 型金属触媒を用いた水系での不斉触媒反応に初めて成功した。不斉触媒およびハイブリッド触媒創製における新たな設計コンセプトを示すことができた。

本博士論文ではモノクローナル抗体とビナフチル骨格を有するキラル化合物の超分子形成により、キラル認識、光学分割、超分子不斉触媒という機能性超分子システムを創製することに成功した。



Scheme 1. Asymmetric Friedel-Crafts alkylation reaction catalyzed by supramolecular complexes of atroposelective antibodies with BIQ-Cu.

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　安達　琢真　）		
	（職）	氏　名
論文審査担当者	主 査　教授	山口　浩靖
	副 査　教授	今田　勝巳
	副 査　特任教授	原田　明
	副 査　教授	髙島　義徳
	副 査　准教授	寺尾　憲

論文審査の結果の要旨

本博士論文は、標的分子を特異的に強く結合することができる生体高分子である抗体の分子認識能に注目して、キラル分子の簡便な分離システムや、金属錯体と抗体との複合体形成を利用した不斉超分子触媒システムを創成した研究成果が記載されている。本研究では、不斉触媒反応における不斉源として広く用いられているビナフチル基を有する化合物に対するモノクローナル抗体を作製し、そのキラル認識能を明らかにした。ビナフチル基を認識する抗体を用いた光学分割手法と超分子不斉触媒システムを構築した。

アルキルリンカーとカルボキシル基を有するビナフチル化合物 (BN) の *R* 体 (BN (*R*)), *S* 体 (BN (*S*)) または両者のラセミ体(BN (*rac*))を抗原決定基として用いてマウスに免疫を行い、モノクローナル抗体を作製した。BN (*R*) または BN (*S*) を用いて免疫を行うと抗原決定基のキラリティを認識する抗体が得られた。BN (*rac*) を用いて免疫を行うことで BN (*R*) 特異的な抗体と BN (*S*) 特異的な抗体を一度に得ることにも成功した。これらの抗体の BN (*R*) または BN (*S*) に対する結合力に基づいて厳密なキラル認識能を明らかにした。抗 BN 抗体は、ビナフチル骨格を有するリン酸系有機分子触媒や 1,1-ビ-2-ナフトールの軸不斉も認識することを明らかにした。抗 BN 抗体と等量の BN (*rac*) を混合して限外ろ過を行うと、低分子量分画に高い光学純度の BN が得られた。BN (*R*) と BN (*S*) をそれぞれ認識する抗体を使い分けることで両方のエナンチオマーを簡便かつ迅速に精製することができた。キラルセレクターをクロマトグラフィー担体に固定せずに光学分割できる新しい方法論を開発した。抗 BN 抗体は 1,1-ビ-イソキノリン(BIQ) を配位子とする 4 種の金属錯体にも結合した。抗 BN 抗体と BIQ を配位子とする銅錯体 (BIQ-Cu) の存在下、フリーデル・クラフツアルキル化反応を行った。BIQ-Cu 単独ではラセミ体の生成物が得られたのに対し、抗 BN 抗体存在下では高いエナンチオ選択性で反応が進行した。抗体が形成する特異なタンパク質空間に金属錯体を取り込むことにより、不斉が誘起されたと考えられる。本研究は抗体を用いた人工金属酵素による初めての C-C 結合形成反応であり、抗 BN 抗体との超分子形成により BIQ-Cu を不斉触媒として利用した初めての例でもある。

このように、本研究では軸不斉を厳密に認識するモノクローナル抗体を単離し、この抗体を分子認識素子として用いることで光学分割における新たな方法論を確立した。さらにモノクローナル抗体と金属錯体の超分子形成によって新たな不斉触媒を構築した。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。