

脳内リガンド指向性化学とクリックケミストリーを組み合わせた 神経伝達物質受容体への分子修飾戦略

○野中 洋^{1,2}・白岩 和樹¹・坂本 清志^{1,2}・浜地 格^{1,2} (¹京大院工、²JST ERATO)

Strategy for molecular modification of neurotransmitter receptors by combining in-brain ligand-directed chemistry and click chemistry (Graduate School of Engineering, Kyoto University¹, ERATO, JST²) NONAKA, Hiroshi^{1,2}; SHIRAIWA, Kazuki¹; SAKAMOTO, Seiji^{1,2}; HAMACHI, Itaru^{1,2}

19世紀より始まった有機化学は当初はフラスコの中で行うシンプルな有機物の合成であったが、その後目覚ましい発展を遂げ、現在では狙った構造の分子を自由自在に生み出すことができるようになってきた。近年では、その適応範囲を多数の無保護の官能基を有するタンパク質などの巨大な生体分子にまで広げている。反応が行われる場も、有機溶媒を用いる均一なフラスコの中から、水を溶媒とし多数の生体分子が共存する細胞や生物個体の中にまで広げる挑戦が始まっている。こういった背景のもと、我々は、細胞や生物個体中で標的とするタンパク質を選択的に化学修飾する手法としてリガンド指向性化学の開発を行ってきた¹⁻⁴。これまでに、アシルイミダゾール基を反応基とするリガンド指向性化学(LDAI 化学)を用いることで、*In vitro*での初代培養神経細胞に存在する内在性グルタミン酸受容体の選択的な化学標識に成功している^{3,4}。最近では、その標的は生きたマウス脳内の受容体 (*In vivo*) にまで拡張され、さまざまな神経伝達物質受容体を選択的に化学標識できることを報告している⁵。このように LDAI 化学は脳内の受容体に対する機能性分子修飾法として優れた性能を発揮しているが、その一方で脳内での化学修飾反応を行う上での課題も多く残っている。例えば、タンパク質の標識に用いる反応剤の脳内動態に関する情報が欠如している点や、脳内での標識速度が目指す応用展開によっては不十分な点、導入できる機能性分子が求核剤を含まない小分子に限定される点などである。今回、我々は、それら課題の克服を目指した。まず、脳のように神経細胞・グリア細胞・血管・リンパ管・脳脊髄液などが複雑に絡まり合う不均一な反応場において、効率的に化学修飾反応を進行させるにはどのような反応剤の分子設計が有効か?を読み解き、設計指針をある程度確立することができた。さらに、LDAI 化学と逆電子要請型 Diels-Alder 反応を組み合わせ、生きたマウス脳内での高速で多様な機能性分子導入を可能にする手法を確立した。本発表では、この詳細に関して報告する。

- 1) S. Fujishima *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 3961 (2012).
- 2) T. Tamura *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, 2782 (2019).
- 3) S. Wakayama *et al.*, *Nat. Commun.*, **8**, 14850 (2017).
- 4) K. Ojima *et al.*, *Nat. Commun.*, **12**, 831 (2021)
- 5) H. Nonaka *et al.*, *bioRxiv* (2023). <https://doi.org/10.1101/2023.01.16.524180>.