

2023 年度年次報告書

原子・分子の自在配列と特性・機能

2021 年度採択研究代表者

森本 淳平

東京大学 大学院工学系研究科

講師

サブナノ有機ブロックの配列による有機構造体の緻密設計

## 研究成果の概要

本年度は、サブナノ有機ブロックを用いて構築した有機構造体の構造解析を引き続き行うとともに、こうして構築した N-メチルアラニンオリゴマーを足場として用いた応用研究を展開した。

まず、構造解析については、共同研究を通じて、微結晶しか取得できない N-メチルアラニンオリゴマーでも X 線と電子線を併用した手法により、3 次元構造を高解像度で明らかにすることができた。この結果、N-メチルアラニンオリゴマーが、官能基を提示する足場として、剛直に予測した通りの 3 次元構造を形成することが改めて示唆された。また、NMR を用いた構造解析の結果によって、N-メチルアラニンオリゴマーに官能基を導入した場合でも、主鎖骨格の構造が維持されることが示され、N-メチルアラニンオリゴマーが薬剤などの応用にも活用できる有用な骨格であることが示された。

一方で、応用展開として、サブナノ有機ブロックで構築した N-メチルアラニンオリゴマーを足場分子として用いて、新たに 2 種類のがん関連タンパク質に対するリガンド・阻害剤の設計・合成を行なった。具体的には、2 種類の標的タンパク質に対して、合計で 100 種類以上のリガンドを設計・合成し、結合親和性の評価を行なった。このような多数のリガンドの結合親和性の評価を行うにあたり、まず、競合的蛍光偏光法を用いたハイスループットな評価系の構築に取り組んだ。コントロール化合物を用いた実験などを実施することにより、評価系の構築に成功した。この実験系を用いて、合成したリガンドの結合親和性の評価を行なった。その結果、弱いながらも阻害活性を示す化合物を 10 化合物見出すことに成功した。結合親和性向上に向けて、いくつかの誘導体合成を実施した。今後、これらの化合物の評価を行なっていく予定である。

### 【代表的な原著論文情報】

- 1) Kiyofumi Takaba, Saori Maki-Yonekura, Ichiro Inoue, Kensuke Tono, Yasuhiro Fukuda, Yota Shiratori, Yiyang Peng, Jumpei Morimoto, Satoru Inoue, Toshiki Higashino, Shinsuke Sando, Tatsuo Hasegawa, Makina Yabashi, and Koji Yonekura, “Comprehensive Application of XFEL Microcrystallography for Challenging Targets in Various Organic Compounds”, *Journal of the American Chemical Society*, 146, 5872-5882 (2024).