

令和6年4月9日

報道機関 各位

有機硫黄酸化物を捕まえると強く光る分子の開発に成功 -酸化変性タンパク質やアミノ酸の微量分析法への応用に期待-

■ ポイント

- ・生体内の酸化環境で発生しうるスルフィン酸（注1）は、疾患との関連の可能性などから注目され始めているが、その分子を効果的に捕まえ、検出・分析する方法はいまだ発展途上であった。
- ・発光性分子と直接連結させたアゾ基（注2）をスルフィン酸の捕捉原子団として利用したところ、スルフィン酸との付加反応によって得られた化合物だけが、非常に強い蛍光発光性を示すことを明らかにした。
- ・今後、酸化によってスルフィン酸化されたアミノ酸類やタンパク質への適用による、微量成分の検出・分析への応用が期待される。

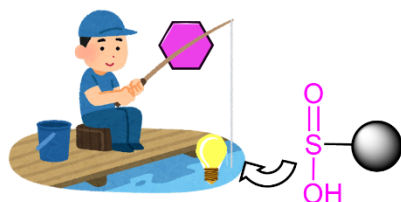
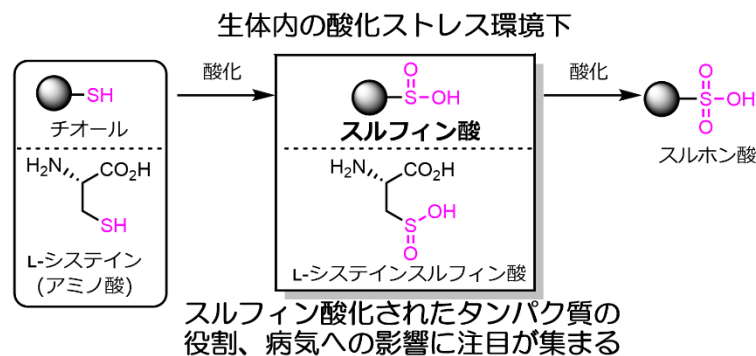
■ 概要

富山大学(学長：齋藤滋)学術研究部薬学・和漢系(生体認識化学研究室)の谷本裕樹准教授らの研究グループは、有機硫黄酸化物のスルフィン酸を捕捉し蛍光発光する分子を開発しました。スルフィン酸を捕まえた分子だけが非常に強い発光を示す本研究成果は、体内の酸化ストレスで損傷を受けるタンパク質などの検出や解析を通じた治療法の提案につながる基礎研究として、ライフサイエンスなどの分野での応用と発展が期待されます。

この研究成果は、令和6年4月5日付けでWiley社の学術誌、「Chemistry-An Asian Journal」にオンライン公開されました。

■研究の背景

生体内で生じる過酸化水素などは、細胞組織などを酸化的に損傷させ、がんなどの様々な病気に関連するとされています。こうした酸化環境によるストレスは、タンパク質の変異や損傷も引き起こします。その中で、システインといったアミノ酸などに含まれるチオール(SH)などの硫黄官能基(原子団)は特に酸化の影響を受け、ポリスルフィド分子や強酸性のスルホン酸基(SO₃H)へと変化してしまいます。そのスルホン酸に至る酸化過程の中間種として経由するのがスルフィン酸(SO₂H)です。こうした硫黄アミノ酸類の酸化種は近年、その変質によるタンパク質凝集などに起因する疾患の指標としての利用が提案されているほか、それに関連する生体内酸化還元の制御機構の詳細な解明に向けた化学種として注目され始めています。

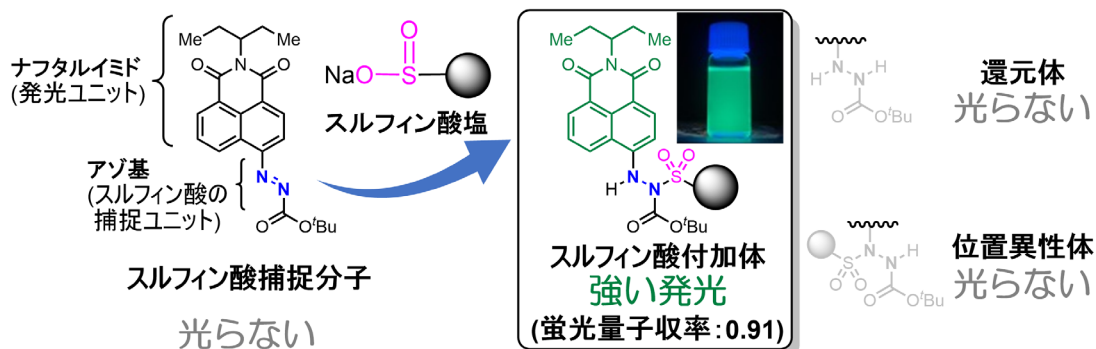


治療法の確立に向けて
効果的にスルフィン酸を捕まえられる
釣り竿分子(化学プローブ)が必要

そのため、スルフィン酸化されてしまったタンパク質などを捕まえ、取り出し、調べるといふ、いわばタンパク質のフィッシングを通じてそのタンパク質の形や機能を分析し、解明する必要があります。しかし、近年その技術が登場し始めたものの、スルフィン酸の反応性がさほど高くないこともあり、効果的に釣り上げることのできる標識化学プローブ分子、すなわち釣り竿と針に相当する分子ツールの開発は発展途上となっています。

■研究の内容・成果

本グループの過去の研究において、アゾ基を用いることでスルフィン酸を効果的に捕捉できることを見出していました。その当時の研究ではスルフィン酸はむしろ邪魔者だったのですが、発想を転換し、スルフィン酸をターゲットとした研究として、この知見を活用できると考えました。研究の結果、アゾ基を持つ分子としてアゾナフタルイミドを設計することで、スルフィン酸と反応する前は発光せず、スルフィン酸を捕まえた分子だけが発光するターン・オン型蛍光発光分子の開発に成功しました。またその蛍光発光量子収率が0.91ときわめて高い値を示し、きわめて微量のスルフィン酸タンパク質を捕まえたとしても非常に強い発光によって見逃すことなく検出できる性能を持つことが明らかとなりました。



スルフィン酸を特定位置で捕捉した分子だけが強い発光！

■今後の展開

本研究は、あまりこれまでハイライトされてこなかったスルフィン酸という化学種に焦点を当て、蛍光発光性の目印をつける手法の基礎研究となります。今後は、実際の酸化ストレス環境によって生じるスルフィン酸化アミノ酸類やタンパク質といった微量成分を捉え、強力な発光で検出し分析する高機能化学プローブへの応用によって、スルフィン酸の様々な生体応答との関わりの解明のほか、疾患の検査法としての可能性が期待され、医薬領域への貢献が期待されます。

【用語解説】

(注1) スルフィン酸：分子式で SO_2H と表される官能基(原子団)。チオール(SH)の硫黄原子(S)が酸化を受けるにしたがって、スルフェン酸(SOH)、スルフィン酸(SO_2H)、スルホン酸(SO_3H)へと変化する。チオールとスルフェン酸の間は生体内での酸化と還元の間方が起こり、両方を行き来することができるが、スルフィン酸まで酸化されると元に戻らないとされているため、疾患との関係が示唆されている。

(注2) アゾ基：窒素原子(N)二つが不飽和結合で連結した原子団(官能基)で、 N_2 もしくは $\text{N}=\text{N}$ で表される。アゾ基の両方の窒素原子がベンゼン環で修飾されているものはアゾベンゼン色素としても知られている。

(注3) 蛍光量子収率：分子や原子が吸収した光子の数に対して、蛍光発光として放出された光子の数の割合のことで、最大値は通常 1.0 である。

(注4) ターン・オン型蛍光分子：蛍光発光を示さない分子から発光する分子へと「オン」に切り替わる分子。逆に光る分子から光らなくなる場合は「ターン・オフ」分子となる。

【論文詳細】

論文名：

Synthesis of Naphthalimide Azocarboxylates Showing Turn-on Fluorescence by Substitution Reaction With Sulfinates (DOI: 10.1002/asia.202400145)

著者：

谷本裕樹 (Hiroki Tanimoto), 京角祥吾 (Shogo Kyogaku), 大槻葵 (Aoi Otsuki), 友廣岳則 (Takenori Tomohiro)

掲載誌：

Chemistry-An Asian Journal

【本発表資料のお問い合わせ先】

富山大学学術研究部薬学・和漢系 生体認識化学研究室 准教授 谷本裕樹

TEL : 076-434-7518(直通) Email : tanimoto@pha.u-toyama.ac.jp

ウェブサイト : <http://www.pha.u-toyama.ac.jp/research/laboratory/anachem/>