

## 令和5年度シクロデキストリン学会賞を受賞して

名古屋工業大学大学院工学研究科 山村 初雄

この度は名誉あるシクロデキストリン学会賞をいただき大変光栄に存じます。ご選出いただきましたシクロデキストリン学会賞選考委員の先生方ならびに関係者の皆さまに心より御礼申し上げます。

私は、平成13年にシクロデキストリン学会奨励賞を「高機能化誘導体合成のためのシクロデキストリンポリスルホナートライブラリーの構築」という題目でいただき、そして今回は「クリックケミストリーによる抗菌シクロデキストリン誘導体の合成と機能に関する研究」という題目で学会賞をいただきました。

私がシクロデキストリン(CD)に出会ったのは、藤田佳平衛先生の門をたたいた時です。「ドーナツ型の美しい形をしている分子」というのが最初の印象でした。それに魅せられてこれまで研究を続けてきた結果として学会賞をいただくことができましたことは大変うれしいことです。

研究開始の頃より、私の頭にあったのはCDに機能を持たせることでした。精緻で美しく化学修飾された誘導体が高度な機能を発現することを思い描いていました。そこで、まずは、その基盤となる位置特異的多点修飾を可能にするポリスルホナート研究に傾注し、その研究成果に対して奨励賞をいただきました。御推薦いただきました加納航治先生にはあらためて篤く御礼申し上げます。

そうして、ようやく欲しいものは合成できるという実感が湧き、機能性誘導体を合成しようと考えました。ちょうど、その頃です。有馬英俊先生から「シクロデキストリン自体を治療薬にしたい」とのお話を聞きました。シクロデキストリンは他の医薬品を包接して溶解性を改善する役割などが主流でしたので、新しい誘導体を創る研究をしている私にとっては非常に魅力的なお考えでした。

そして、抗菌シクロデキストリン誘導体というテーマに会えました。私を名古屋工業大学に招いてくれた川井正雄先生が抗菌ペプチドの研究をされており、それに参加することができたのがきっかけでした。抗菌ペプチドには細菌膜の脂質リン酸基に作用するカチオン性のアミノ基と膜内部と相互作用する疎水性基が複数個備わり、これらが協同的に作用して細菌膜を傷害します。そこで私は、化学修飾により複数の置換基を導入することができるシクロデキストリンを原料に抗菌ペプチドのバイオミメティクスを研究しようと思いました。

まず私は、抗菌CD誘導体をデザインするにあたり、ペプチドの構造を単純化して細菌膜と相互作用する膜障害性基を一種類の官能基のみで代用することを考えました。すると、驚くほど単純な構造にも関わらず、効果的に細菌膜を障害してペプチドに匹敵する抗菌性を示し、アイデアの正しさが実証できました。

そして、膜障害性基のより簡便な導入方法を研究しました。クリックケミストリーに注目し、分子を振動させることによって内部から迅速に加熱することを可能にするマイクロ波加熱を検討したところ、飛躍的に反応効率は向上しました。そして、この反応では置換基の少ない中

間体は観察されませんでした。おそらく分子上の全てのアジドが反応するまで連鎖的にクリック反応が進行すると推定しています。これは複数の反応点を持つシクロデキストリンの化学修飾においては好都合です。

これによって種々の誘導体を合成し、構造と抗菌性の相関を調べました。そうしたところ抗菌性は鎖状、分枝、環状、というアルキル基の立体構造や置換基の CD 上の位置ではなく、もっぱら分子の疎水性に依存することが示されました。そして高い抗菌性には6個程度以上の置換基を持つことが必要で、それを簡単に実現する CD が優れた原料であると明らかにできました。さらに抗菌ペプチドが動物細胞膜も障害するのに対し、細菌に選択的な誘導体を発見し、細菌膜の障害による抗菌性と動物細胞膜の障害による毒性を乖離して安全にする目処をつけることができました。

そして、これらの抗菌メカニズムが細胞膜を障害することで殺菌することによることを明らかにできました。ここでは、高速原子間力顕微鏡によって CD が生きている細菌の膜を壊す動画を撮影することにも成功し、抗菌メカニズムが膜障害であることの直接的な証拠を得ることができました。

これら CD 誘導体は、临床上使用される一般的な抗生物質とは作用メカニズムが異なるために、それらに耐性を現す病原菌にも有効です。院内感染で有名になったメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、世界保健機構 (WHO) や米国疾病対策センター (CDC) が危険視する基質特異性拡張型  $\beta$  ラクタマーゼを産生する大腸菌やカルルバペネマーゼを産生する緑膿菌などの薬剤耐性菌にも有効であることが確認できました。そして長期連用によっても抗菌性の減少は見られず、抗菌 CD 誘導体は薬剤耐性リスクが低いことを確認することができました。

以上の結果は CD が新規な機能を発現するために合目的な化学修飾が可能な稀有な特徴を持つことをあらためて示したもので、今後、包接現象も含めて、「中分子」化学の中心的存在として CD がますますその能力を発揮して魅力的になることの一助になれば幸いに思います。

最後に、これまで御鞭撻を賜りました先生方に深謝致します。また、ご協力をいただいた企業の皆様、そして日夜研究に励んでくれた学生諸君に心から感謝致します。

## 追記

2024年1月に藤田佳平衛先生が逝去されました。この場を借りて皆様にお知らせするとともに心よりご冥福をお祈り申し上げます。