

第4の生命鎖：脂肪酸鎖の固相合成への挑戦

生体分子化学合成の常識を打ち破る

飛翔する
若手研究者

齋藤雄太朗

東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻 助教

固相合成は、生命鎖（核酸、タンパク質、糖鎖）の化学合成において広く用いられている手法である。本稿では、脂肪酸を「第4の生命鎖」と捉え、脂肪酸の中でも高い多様性を誇る多価不飽和脂肪酸の固相合成法の開発について、筆者らの最新の研究成果を紹介する。

はじめに

遺伝情報を司る核酸（DNA・RNA鎖）、生命活動を担うタンパク質（ペプチド鎖）、細胞認識に関わる糖鎖は、モノマー（ヌクレオチド、アミノ酸、単糖）が連なった生体高分子であり、生命に欠かせない鎖状分子であることから「生命鎖」と呼ばれる。

脂質は核酸、タンパク質、糖類と並び「4大生体分子」に数えられる重要な生体分子群であるが、通常「生命鎖」は上記の3つを指し、脂質は含まれない。しかし、脂質にも生命に欠かせない鎖状分子が存在する。それは「脂肪酸」である（図1）。生体脂肪酸は、直鎖状の炭化水素鎖をもち、炭素数、不飽和結合の数や位置、立体化学、官能基などの組み合わせによって莫大な構造多様性が存在する。しかし、脂肪酸鎖と生命機能の関係はいまだ不明瞭な部分が多い。

生命鎖分子を自在に化学合成できれば、その機能や性質を詳細に調べることができる。核酸、ペプチド、糖鎖の化学合成法では「固相合成法」（1984年ノーベル化学賞）

が最も一般的である。この合成法は、樹脂やガラスでできた直径50～200 μm程度のビーズにアミノ酸などの出発原料を結合させ、ビーズ上で化学合成を行う。脱水縮合と脱保護を繰り返して逐次的にモノマーを導入することで任意の生命鎖を構築できる。この方法によって核酸、ペプチド、糖鎖の任意の配列を迅速かつ精密に構築することができる。一方で、脂肪酸には固相合成法が存在せず、化学合成には多大な労力と時間が必要であった。

多価不飽和脂肪酸の固相合成法の開発

そこで、筆者らは脂肪酸の固相合成法の開拓を目指して研究を開始した。合成標的として、複数の不飽和結合をもつ長鎖脂肪酸である多価飽和脂肪酸（Polyunsaturated fatty acid, PUFA）に着目した。PUFAは、不飽和結合の数や位置の違いによって高い多様性をもつ。さらに多くのPUFAは入手困難であり、効率的合成法の開発が望まれていた。そのため、固相合成法が有用であると考えた。

PUFAの固相合成法を開発するにあたっては、克服すべき大きな課題があった。それは、核酸、ペプチド、糖鎖と異なりPUFAは高分子ではないため、単純にビルディングブロックをつなげて合成することはできないことである。加えて、上記3つの生命鎖は脱水縮合によって形成可能な結合で構成されているが、PUFAは主に炭素-炭素結合によって構成されている。この有機化学

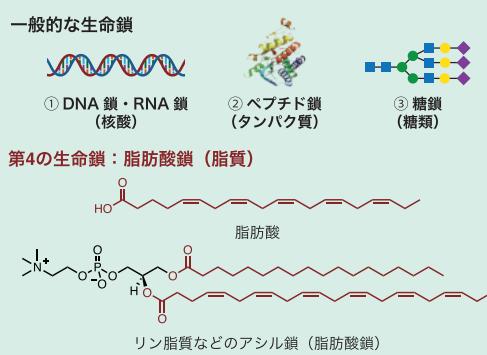


図1 従来の生命鎖と第4の生命鎖：脂肪酸鎖

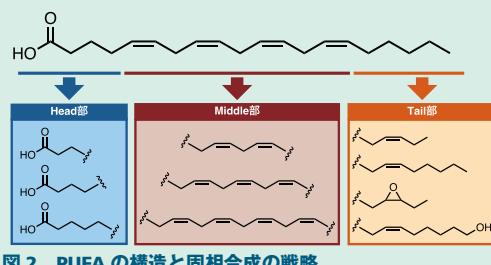


図 2 PUFA の構造と固相合成の戦略

的な課題を克服することが本合成法を開発するための鍵であった。

筆者らはまず PUFA の化学構造を固相合成可能な部分構造に分解して考えることにした。一般的な PUFA は、カルボン酸から飽和鎖が伸び (Head 部), 続いて Z-オレフィンとメチレン基が交互に連続し (Middle 部), また飽和炭化水素鎖が出現する (Tail 部) 構造をもつ (図 2)。Head 部は、入手容易な飽和脂肪酸をビーズに結合させることで決定する。Middle 部は、Z-オレフィンとメチレン基を 1 ユニット (C3 アリル構造) と捉え、これを連続的に導入できる反応があれば、その繰り返し数によって制御できる。Tail 部は、対応する末端構造をもつビルディングブロックを用いれば自在に決められると考えた。

この戦略に従って、合成経路を考案した (図 3)¹⁾。まず、末端アルキンを有するカルボン酸をビーズに担持する。この際に Head 部が決定する。続いて、トリメチルシリル (TMS) 基で保護されたプロパルギルブロマイド **1** を用いて、銅アセチリドを経由した求核置換反応によって炭素鎖を伸長する。これが C3 ユニットの導入になる。続いて、TMS 基を除去すると末端アルキンが生成して上記と同様の反応条件でさらに C3 ユニットを伸長させることができる。ちょうど、ペプチド固相合成における、保護アミノ酸の導入と脱保護を繰り返す分子鎖伸長と同様である。この伸長反応を任意の回数繰り返すことで Middle 部が決まる。その後、**1** の代わりに適切なビルディングブロック **2** を用いることで Tail 部が決定する。最後にアルキンの半還元によって目的の PUFA 鎖を構築できる。

本合成法は、従来の合成法に比べて格段に効率的かつ迅速な PUFA 合成を可能にする。従来の合成法で PUFA を合成すると数日～数週間が必要である。一方、本合成法

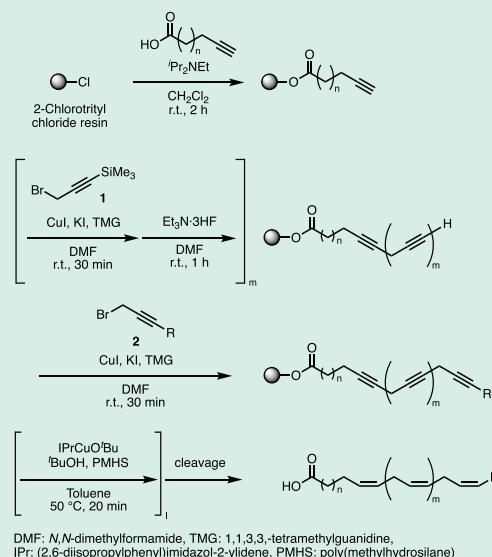


図 3 PUFA 固相合成の一般スキーム

は数時間～1 日程度で合成が完了し、並列合成も容易である。

開発した合成法は、機能性脂肪酸の発見を加速することができる。例えば、筆者らは本合成法で構築した PUFA ライブラリーを用いて糖尿病や炎症性疾患の治療標的である遊離脂肪酸受容体 (Free fatty acid receptor, FFAR)¹ に対するアゴニスト活性を評価し、PUFA の微細な化学構造の違いによって FFAR1 アゴニスト活性が大きく変化することを見いだすとともに、高い抗炎症効果を示す新規脂肪酸 antiefin を発見した^{1, 2)}。

おわりに

以上、PUFA 固相合成法の開発と機能性脂肪酸探索への応用について紹介した。脂肪酸を第 4 の生命鎖と捉えて機能を解き明かす「脂肪酸鎖学」は、本合成法の開発を機に今まさに始まったばかりである。今後、より広範な脂肪酸・脂質の自在構築と新しい機能の発見を目指して、学生らとともに研究を進めている。今後の成果にもぜひ期待していただきたい。

本研究は、東京大学・山東信介教授のご指導の下、学生、共同研究者、その他多くの研究者の方々のお力添えによって遂行された。この場を借りて深く感謝申し上げる。

- 1) Y. Saito, M. Akita, A. Saika, Y. Sano, M. Hotta, J. Morimoto, A. Uwamizu, J. Aoki, T. Nagatake, J. Kunisawa, S. Sando, *Nat. Chem.* **2025**, 17, 1391.
- 2) Y. Shi, Y. Saito, M. Hotta, M. Akita, A. Uwamizu, J. Aoki, J. Kunisawa, S. Sando, *RSC Adv.* **2025**, 15, 32263.



さいとう・ゆうたろう
〔経歴〕2018年名古屋大学
大学院理学研究科物質理
学専攻博士後期課程修了
(伊丹健一郎教授), 博士
(理学)。同年4月東京大
学大学院工学系研究科化
学生命工学専攻特任研究
員(山東信介教授), 19年
6月より現職。〔専門〕有
機合成化学, ケミカルバ
イオロジー。