



理研ニュース

理化学研究所

ネオシクロデキストリン

これまでも包接作用に基づくゲスト分子の安定化や可溶化などを通じて実用に供されてきたシクロデキストリンにさらに別種の高次機能を付け加えてインテリジェント分子カプセル化するための斬新な手法を開発した。

1 はじめに

シクロデキストリン（以下CDと略す）の発見から100年が経過した現在、その製造法と利用面については例えば好アルカリ菌が造り出す効率的なCD生産酵素の発見やプロスタグランジンの製剤化、香気成分の粉末化などへのCDの利用に見られるように格段の進歩と目覚ましい展開があった。親水性のD-グルコースが6個から8個グリコシド結合で環状に連結した化合物である α -CD、 β -CD、 γ -CDは大きさの異なる内孔を有し、極性溶媒中に於いてそこにそれぞれ大きさが適合する疎水性ゲスト化合物を取り込む性質がある。これは配列の妙なせり技であって、CD類の内孔はメチン（C-H）やエーテル（C-O-C）などの非極性基で構成されているからである。言い換えるとグルコース分子の疎水的側面が整列して内孔を形造っているからである。この包接作用に基づくゲスト分子の安定化や可溶化などが食品、薬剤など

の業界に於けるCDの利用をもたらすことになった。またアカデミックな分野ではこの包接作用を酵素の基質取り込みに見立てて、様々な酵素モデル研究の素材に用いられてきた。

この様な用途を持つ α 、 β 、 γ -CDの物性や機能を改変することを目的として、CDに対する化学修飾が色々と試みられてきた。しかし多くの水酸基が密集して存在しているCD分子では修飾に用いられる反応の種類は非常に限定され、しかも収率がそれほど高くない場合も多かった。また環状化合物の宿命として構成単位であるD-グルコースを各々識別することは不可能で、その結果その様な識別に基づく選択的修飾も極めて困難であった。これらの諸問題を克服して精密な化学修飾を効率よく行うために、一時的にCDの環構造を開裂しその後で選択的な修飾を行うというこれまでに全く例のない発想の下に合成されたCD様化合物がネオシクロデキストリンであり、このプロセスの

開発により多彩な新機能が付け加えられたCDアナログを調製する道が開けた。

2 シクロデキストリンを1カ所で開裂する

もし、 α 、 β 、 γ -CDの環状構造を形成しているグリコシド結合を一つだけ切断することができる、生成する直鎖状オリゴ糖類は環構造がもたらしていた制約から開放されて、化学的性質が異なる両末端の単糖とその間のオリゴ糖部分の三つが明確に識別できるようになる。さらにこれまで単糖類や直鎖オリゴ糖類を対象として開発されてきた選択的保護法や多彩な修飾反応を適用することが可能となる。このようにして特異的修飾や変換を行った後に再開環すれば、それがネオシクロデキストリンである。しかし現実にはCD類の一点開裂は非常に困難であった。なぜならば α 、 β 、 γ -CDの分子中には完全に等価なグリコシド結合が6~8個も存在しており、切断を1カ所だけにとどめることが難しかったからである。当研究室

の坂入信夫先任研究員はCD類を完全アシル化(アセチル化やベンゾイル化など)した後に無水酢酸と濃硫酸を用いて注意深く加酢酸分解(アセトリシス)すると、一点開裂産物である直鎖状オリゴ糖誘導体を生じ出発物以外には殆ど副生物がないことを見出した。未変化の出発物は50%近い収率で回収されるが、これはそのまま再使用する。消費された出発物に対する目的物の収率は85%程度であった。遊離のCDを直接に加酢酸分解すると収拾のつかない複雑な混合物を与えること、メチル化など完全アルキル化CDの加酢酸分解では単糖の誘導体にまで分解が進んでしまうことなどを考え合せると、このアシル化、加酢酸分解の2段階法は効率的である。なお完全メチル化CDの一点開裂も最近チオフェノール誘導体を用いたサイオリシスで可能になった。

3 色々な修飾法と色々な再開環法

直鎖状オリゴ糖中間体を經由すると、大きく広

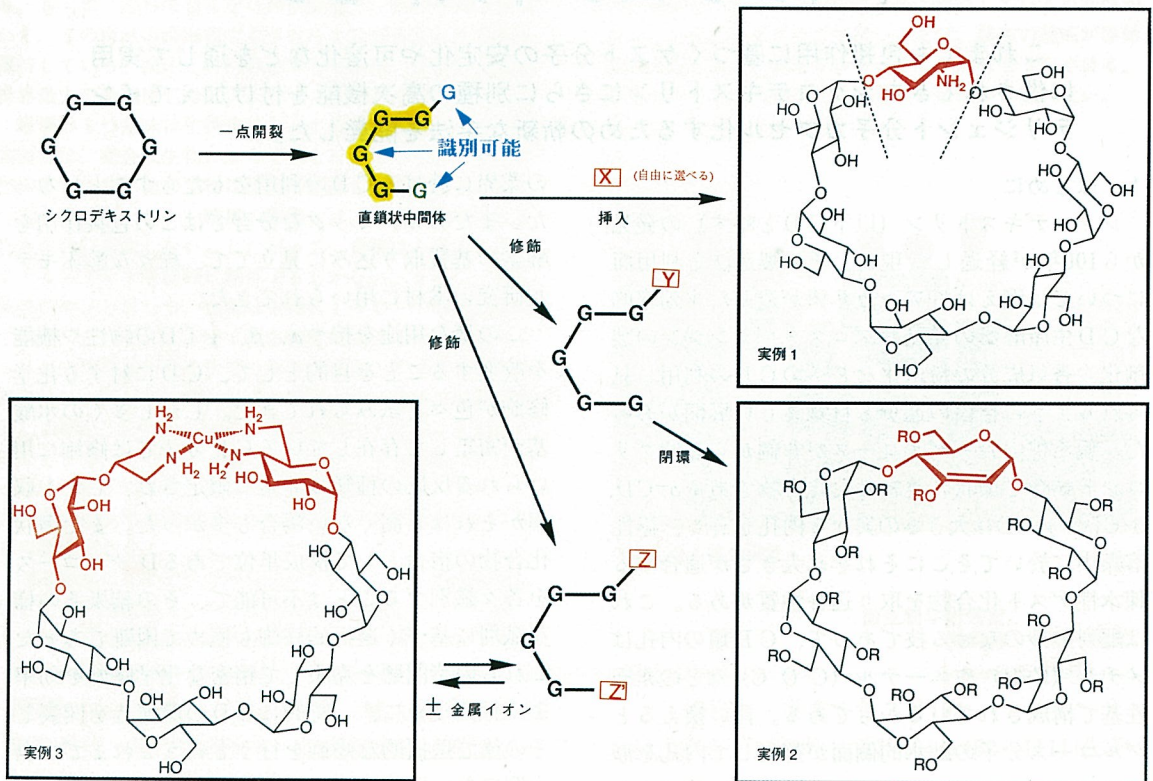


図1 ネオシクロデキストリンの实例

がった修飾法とそれに続く再閉環法を組合わせて多彩なCDアナログ、即ちネオシクロデキストリンが合成できる。図1には α -CDから異なったプロセスで調製されたネオシクロデキストリン類の実例を示してある。まず直鎖状中間体にヘテロな単糖残基を結合した後閉環させて合成する“キメラCD”の例として、代表的な天然アミノ糖であるD-グルコサミンが α -CD骨格に挿入された化合物が実例1である。挿入され得るものは糖分子には限らないが、このカテゴリーの化合物は内孔の大きさが出発物より大きくなり、実例1の場合は β -CDと同じ大きさになっている。これに対してまず直鎖状中間体の還元性末端（活性なアルデヒド基が残っている側）で活性官能基の変換を行い、ついで特殊な閉環反応とそれに続く脱離反応により合成したのが実例2であって、この場合は出発物とほぼ同じ大きさではあるが歪んだ内孔をもつ。さらに実例3では直鎖状中間体の両末端を修飾して金属イオンと親和性が高い官能基を導入し、金属イオンの有無で環の開閉を可能にしたものである。 α -CDを用いたこれらの変換の多くは β -CDを出発物に用いても実現可能であるが、閉

環の際の収率が若干低下するようである。

4. ネオシクロデキストリン類の性質と利用

ネオシクロデキストリンとは従来のCD類のもつ包接能に特定な別種の性質を付け加えることを目的として個々にデザインされるものであるから各々が独自の性質をもつが、基盤の性質として共通な包接能と溶解度について β -CDと比較した例を表1に示す。対象とした化合物は表の左側から β -CD、実例1（図1参照）、2-monodeoxy- β -CDでありすべて同じ大きさの内孔をもつ。右端の化合物は β -CDを出発物として、実例2の場合と同様な合成プロセス（ただし途中から分岐）をへて調製されたネオシクロデキストリンである。表にはp-ニトロフェノールをゲストとしたホスト-ゲスト複合体の解離定数、及び溶解度を示してある。当然のことながら同じ大きさの内孔を持つ三つの化合物の包接能力には大きな差がないことが解離定数の数値からわかる。興味のあるのは溶解度であって実例1の化合物の水溶性はpH依存性を示し、中性では β -CDの約5倍、酸性では12倍であった。また β -CDより一つ極性基の少ない右端の化合物が β -CDより若干水溶性が上がっているのも興味

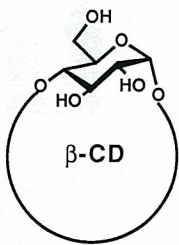
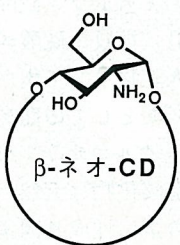
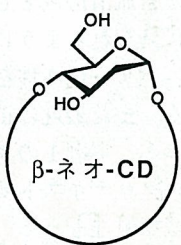
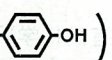
			
ホスト-ゲスト複合体 解離定数 (Kd) (pH 11) (ゲスト: )	1.52×10^{-3} M (20 °C)	2.40×10^{-3} M (20 °C)	3.2×10^{-3} M (24 °C)
溶解度 : 水	1.9 g/dl (25 °C)	11 g/dl (22 °C)	2.8 g/dl (25 °C)
: 希塩酸 (pH 1)	1.8 g/dl (22 °C) (難溶性)	22 g/dl (22 °C)	

表1 ネオシクロデキストリンの物性の一例

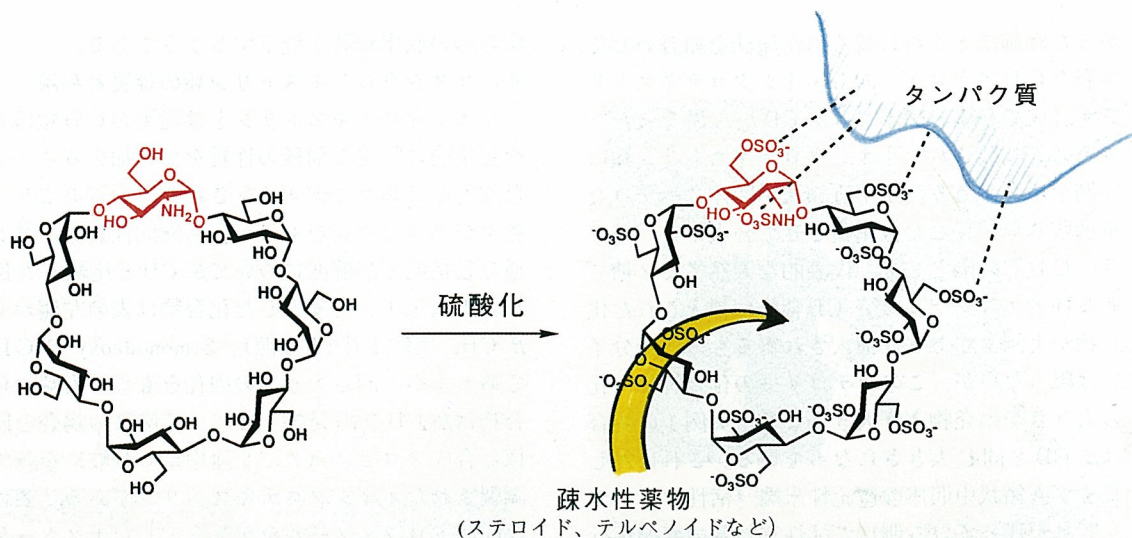


図2 “超分子薬剤”の可能性

深い。β-CDの欠点はその水溶性の低さにあることを考えると、これらの結果はネオシクロデキストリン利用法への一つのヒントを与えているような気がする。

ネオシクロデキストリンの用途としては単純な分子カプセルとしての利用のほかに、さらに硫酸化などを行ってそれ自体が薬物になる可能性もある。脂血清澄剤としてのデキストラン硫酸などの例に見られるように、一般に糖質の硫酸エステルはヘパリン様活性をもつ人工物として用いられている。また最近抗エイズ薬としての開発も進んでいる。実例1のようなD-グルコサミンを含むネオシクロデキストリンの硫酸化物は天然ヘパリンとの類似性も高く、種々の蛋白性成長因子などとの親和性が期待できる。図2に示すように薬理活性を有するステロイドやテルペノイドなどを包接させることにより、3成分が分子集合した“超分子薬剤”の創製も夢ではないと考え、現在このラインに沿った研究が進行中である。



前列左端より坂入前任研究員、葛原主任研究員

生物有機化学研究室
主任研究員 葛原 弘美

スポットニュース

建設がすすむ大型放射光施設(SPring-8)

1000億円を超える予算規模の大型放射光施設の建設が順調にすすんでいる。播磨科学公園都市の現地では1月27日、電磁石904台のうち32台の搬入と全長約1500mmの1/10が完成した蓄積リング棟が報道関係者に公開された。

この地域の人達の同施設に対する熱意は大変

なものでテレビ、新聞はいち早く報道し、一般の人達も8G(ジー)の略称で呼んでいる。ただ現地は小高い山々のド真中、猪や鹿と衝突を免がれて鍋を食べそこなった話が続いている。

4月からは理研の多くのスタッフが現地入りする予定、御苦勞にめげず活躍を期待したい。

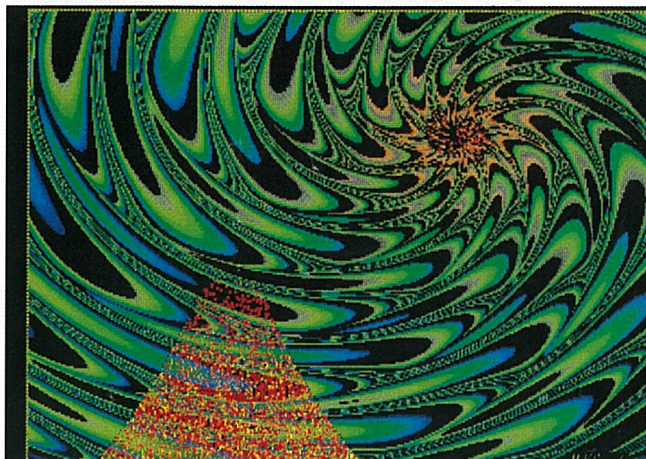
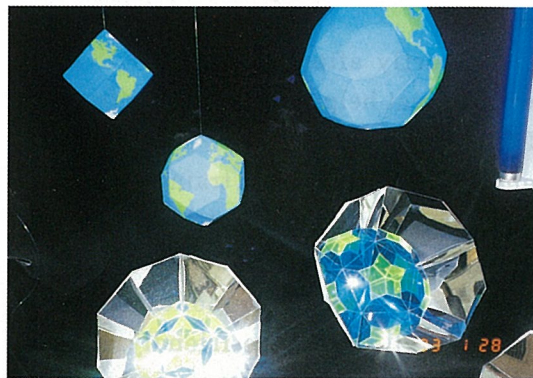


サイエンスと造形アートの接点を探る

理研シンポジウム「サイエンティフィックアートの世界」

1月27～29日にかけて一風変わったシンポジウムが理研・仁科ホールで開催された。講演会場前のロビーや廊下には、いろいろの形、色、材質の造形物がところ狭しと展示されている。準結晶構造に基づく90面体のホログラフィによる多彩な色、色(結晶学研・渡辺)、コンピューターアートによる華麗な富士山(情報科学研・佐々木)、ガラスで作った豚の中に豚そのまた中に豚(技術部・菅原)、昆虫の背中の美しい幾何学模様など自然の造形美等々。

このシンポジウムを共催した「形の科学会」会員の構成がまた面白い。大学の理、医、工学部の研究者や陶芸家、造形美術家、彫刻家など多士済済。サイエンスとアートの接点を探る分野をこえた楽しいディスカッションに200人を越える参加者は強く感性を刺激されたようでした。





JAPAN, JUDO AND I

by Marek Kawka

Two years ago when I got invitation to RIKEN, I was excited for two reasons. The first reason was that Japan was an exotic country for me and the second was that it is a country of judo.

Explanations are: Since I have been practicing judo for a long time, the possibility to visit Japan where judo was originated was very interesting for me.

When I came to Japan, although I didn't expect to find all the people practicing judo, I was really disappointed by discovering that most popular sports in Japan were baseball, soccer, football, etc.

Shortly after coming to RIKEN, with a great help of my Japanese friends I found a small dojo at Asaka Budokan and I was allowed to join training there.

Despite the fact that I don't speak Japanese language and no one of my teachers at Asaka Budokan speaks English, all they were friendly. They spent a lot of time to improve and correct my judo techniques. I could have many new throwing and grappling techniques too. Most of them came from "old judo" and had been completely unknown for me. The other interesting aspect of my training was that I had been taught practical (combative) techniques as well as formal techniques - judo kata. Kata

which are not a part of judo sport are almost forgotten outside Japan.

I've had a chance to observe many of judo tournaments including All-Japan Judo Tournament and Jigoro Kano Cup Tournament. The modern tendency is to treat judo as a sport that has no meaning as value beyond winning and losing. I had a good luck to meet at Asaka Budokan people for which judo is also a matter of spiritual and personal discipline as it is an athletic activity.

To be a good judoist means to have a good fighting spirit. I think that being a good researcher means to have fighting spirit too. So, I would like to recommend judo to all the researchers at RIKEN.



前列中央が著者

日本と柔道と私

ポーランド・ワルシャワ工科大学からきた、仕事熱心で柔道を受愛するファイトマン。素形材工学研究室で2年間にわたり「プレス加工のシミュレーション」の研究に従事。

2年前に理研への招待を受けたとき、私は2つの理由で興奮しました。その第一の理由は、日本が私にとってエキゾチックな国であったことですし、もう一つの理由は日本が柔道の国だからです。

なぜならば、私は長い間柔道をやってきましたから、柔道発祥の地である日本に行けることは、私にはとても興味深いことでした。

日本に来てみると、もちろん国民全部が柔道をしているとは思っていませんでしたが、それにしても、日本でもっとも人気のあるスポーツが野球、サッカー、ラグビーだったのを知って本当にかっかりしました。

理研に来てからしばらくして、日本人の友達が世話をしてくれたお蔭で朝霞武道館という小さい道場を見つけることができ、そこで練習に参加することができました。

私が日本語ができず、朝霞武道館の師範の誰も英語が話せないのにも拘らず、かれらは皆とても友好的でした。この師範の人たちは私の柔道をよりよく正しいものにするのに随分と時間を費やし

てくれました。新しい投げ技や締め技もたくさん覚えることができました。それらの大半は古柔道からのもので私は全く知りませんでした。その他、私の練習中に習得したことの中でおもしろかったのは、柔道の実戦技の他に型も教わったことでした。型はスポーツとしての柔道にはありませんので、日本の外ではほとんど忘れ去られています。

全日本柔道選手権、加納治五郎杯などの多くの柔道の試合を見ることもできました。最近では柔道をスポーツとしてだけ見る傾向が強くなり、勝敗を越えたところにある価値に注意を払っていないのです。朝霞武道館の人たちと知り合いになることができ、柔道が体の鍛錬でありながら精神的及び人間的な修練であることを知ることができたのは幸運でした。

よい柔道家になるには敢闘精神が求められます。よい研究者になるためにも敢闘精神が必要だと思えます。ですから、理研のすべての研究者に柔道をするをお勧めします。

「電話対応企業診断」で理研(吉田さん)が表彰

理研の1つの顔ともいえる電話対応が、(財)日本電信電話ユーザ協会・埼玉支部から表彰されました。これは埼玉県内の3,470社が参加し、専門家が企業に予告なしに電話をかけ、最初に電話に出た社員の対応模様を診断したものです。

理研の場合は電話交換室の吉田さんが対応、診断書によると「明るくハキハキ爽やかで、簡単明瞭で親切、相手の立場に立った機転のきいた対応」と高く評価されました。



理研と産業会の懇親会開催

「理研化学研究所と親しむ会」懇親会もはや6回、2月9日、ホテル・オークラ平安の間で開催された。参加企業は年々増加し、参加者は500人を越える勢い。

小田理事長が充実発展する理研の現況を話し、佐田副理事長が中性子スキンの発見など最近の主な研究成果について解説した。続いて研究成果の展示見学と懇親会、研究説明担当名は熱心なお客様の連続に額に汗を浮べての大熱演。企業の方々は理研を身近に感じたことでしょう。



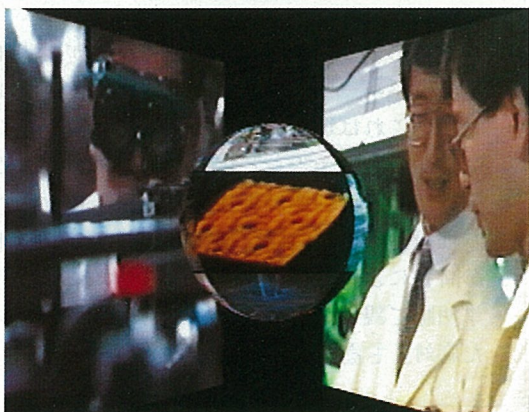
理研紹介ビデオ 奨励賞入選

'93 TEPIAハイテク・ビデオ・コンクール

最近完成した新しい理研紹介ビデオを皆様ご覧になりましたか。今回の製作に当っては新しい切口の映像をめざし、少しばかり冒険したと思います。いまだ評価は定まっていないようですが、このたび表題の奨励賞入選の通知がありました。

TEPIAとは通産省所管の財団法人・機械産業記念事業財団が誇る素晴らしいビデオ・ライブラリーで、制作前に見学もしたところ、このコンクールは映像ソフトの質的向上をはかることを目的とし、各界の識者10人が91～92年制作の220作品を審査、19作品が選ばれました。入選作品のほとんどは科学技術の特定のテーマに絞った内容、理研ビデオのように原子核物理から遺伝子組換えまで幅広い分野を盛り込んだにもかかわらず入選したとは嬉しい限りです。

理研ビデオは日本語版のほか英語版、またヨーロッパで使用可能なPAL方式も用意してありますので、希望される方は理研・開発調査室にご連絡下さい。



科学技術週間行事のご案内

— 世界は一つ 英知は無限 —

理研一般公開

●**和光本所** 研究室公開、講演、技術相談

☎048-462-1111 内線2243

日 時：4月16日(金) 午前10時～午後4時

講演：「環境との調和をめざす

バイオプラスチックの開発」

(13:30～14:30)

高分子化学研究室 主任研究員

土肥 義治

「脳は物の形をどうやって見分けるか」

(14:40～15:40)

情報科学研究室 主任研究員

フロンティア思考電流チーム

チームリーダー 田中 啓治

●ライフサイエンス筑波研究センター

研究施設公開、講演 ☎0298-36-9111

日 時：4月15日(木) 午前10時～午後4時

講演会：

ライフサイエンスに関するやさしい話

(午前・午後 1回)

ビデオ放映

「RIKEN」

「P4-ライフサイエンス筑波研究センター」

実 演

「遺伝子をみる」、「細胞をみる」

「コンピュータグラフィックにより細胞の分子
構造をみる」

施設公開

「組換えDNA実験棟」

「シーケンシングシステム試験室」

小・中・高校生に特別公開

日 時：4月17日(土) 午後1時～午後4時

映画上映

「遺伝子組換えって何だろう？」

実 演

①身近な生物細胞の顕微鏡観察ができます。

②見学者が実際に生物材料から、遺伝子をつくりあげることができます。

③コンピュータグラフィックにより、細胞の分子構造を見ることができます。

④見学者に記念品として、自分の写真と細胞の分子構造画面を合成した絵葉書を作成し進呈いたします。

大型放射光施設(SPring-8)

兵庫県播磨科学公園都市

4月18日(日) 午前10時～午後4時

播磨管理事務所 ☎07915-8-0808

サイエンスNOW'93

(展示会Technology Japan '93)

日 時：4月12日(月)～4月15日(木)

午前10時～午後4時30分

会 場：東京国際見本市会場 (晴海)

先端技術開発部門など約300社が出展し、一角には科学技術庁関係の研究機関が研究成果等を展示します。

理研では地球・環境部門に、最新の研究成果をパネル・実物などで紹介します。

☎048-462-1111 内線2744

東京駅より無料バス、浜松町・芝浦から水上バスも快適。



一昨年、秋山特派員による日本人初の宇宙飛行が大々的に報道された。その一方で、有人潜水調査船として世界最高の潜航深度を誇る「しんかい6500」の初潜航も一昨年であった。「しんかい6500」はその名の通り最大潜航深度6500mの潜水調査船で、全長9.5m、直径1.8mの耐圧殻を持ち、その中に操縦士、副操縦士、研究者の3名が乗船する。この潜水調査船により日本海溝の潜航調査がはじめて可能になった。筆者は平成2年より、海洋科学技術センターとの共同研究で深海微生物の研究を行っている。この共同研究を通して、深海を自らの目で観察する機会を得た。

深海とはどのようなところだろうか。辞書によれば「200m以上の深さの海」となっている。地球総面積の70%を海洋が占めているが、その内深海が占める面積は実に90%以上に及ぶ。しかしながら、水深200mと言うと大陸棚の一部であり、これから述べる深海と性質が少々異なるかもしれない。少なくとも太陽光が届かないところを想像して欲しい。広大な深海を特徴付けるのは、まず暗黒と高圧である。さらに、忘れてならないのが低温で、特別な例外を除いて、どの海域の深海底でも2から4℃の安定した水温を保持している。高圧と言う点を別とすれば、まさに天然の世界最大の冷蔵庫である。

暗黒のもつ意味は生物達にとって非常に大きい。地球の表面では、光合成生物によってほとんどすべての有機物が作られている。他の生物は彼らの生産した有機物を摂取して生きている。しかし暗黒の深海には、一次生産者たる光合成生物が存在しない。したがって、食物は上層より降ってくるわずかな有機物に期待するしかない。さらに、高圧、低温の条件が重なる。深海は生物にとって一つの極限環境であり、そこでは主として微生物達によって非常にゆっくりとした生態系が営まれているのである。アメリカの潜水調査船アルビンが沈没したことがあった。乗員は自力で脱出して助かったのであるが、年月を経てアルビンを引き上げたところ、その時の昼食のサンドウィッチは腐らずに残っていたそうである。深海はまさに砂漠である。しかし一方で深海は天然冷蔵庫であり、様々な生物が保存されている可能性がある。

深海砂漠にもオアシスが存在する。いわゆる深海熱水鉱床である。深海底にしみこんだ海水は活発なマグマ活動により熱せられ、海底の割れ目や、煙突状の構造物から噴出

している。圧力のため水は沸騰せず、水温はときに350度にも及ぶ。しかし、その周りには無限とも言える2から4℃の海水に囲まれており、数十センチも離れると水温は10度以下になってしまう。一昨年筆者は「しんかい2000」により沖縄トラフの熱水噴出域を訪れた。ほとんど生物の見られない溶岩地帯を抜けて、目の前に現われたのは、貝類、エビ、カニ、そしてハオリムシなどの密生とその中央でゆめく熱水であった。深海砂漠の真只中にありながら、熱水の周辺は驚くべきほど生物が多く、その密度は他の百万倍にも昇ると推定されている。この事實は、熱水周辺に太陽に代わる豊富なエネルギー源とそのエネルギーを利用できる一次生産者が存在することを示している。深海オアシスでの一次生産者は化学合成細菌である。彼らは、熱水中に豊富に含まれる水素、硫化水素などの還元性ガスを酸化してエネルギーを得、炭酸固定して有機物を作り出す。二次的にはせよ、まさに地熱エネルギーを利用して炭酸固定をしているのである。他の深海生物は、この一次生産者たる微生物の作り出した有機物を食べ、あるいはこれら微生物を体内に取り込んで共生することにより生活している。このような生態系は熱水生態系とよばれている。

この熱水生態系には、100℃以上で活発に増殖する超好熱菌も棲息している。超好熱菌は有根の系統樹では最も根本に近いところ、即ち大胆に言えば始原細胞に最も近い部分に位置しており、その性質を多く保存している可能性がある。これがまんざらでもないことは、熱水の組成が原始海洋組成に近いと推定されていることからもうなずける。深海オアシスへの道は生命の起源への道かも知れない。



右から2人目が筆者

微生物学研究室
 研究員 小林 哲夫