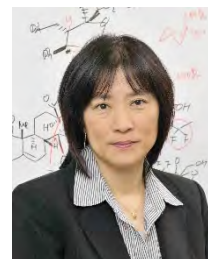


## 袖岡有機合成化学研究室

主任研究員 袖岡 幹子 (D.Pharm.)



### (0) 研究分野

分科会: 化学、生物

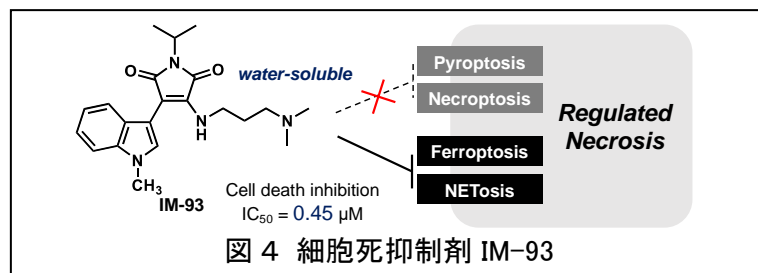
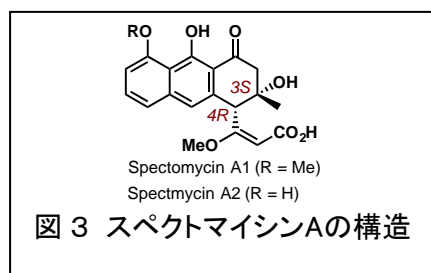
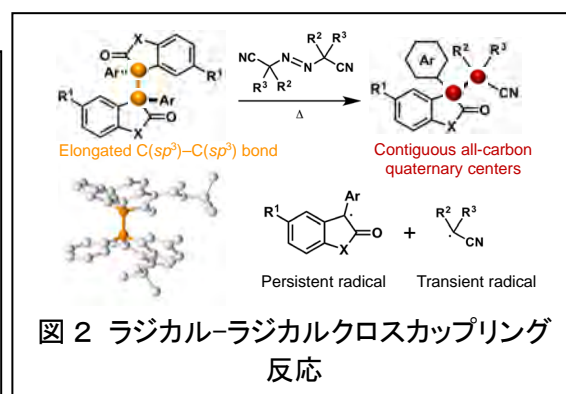
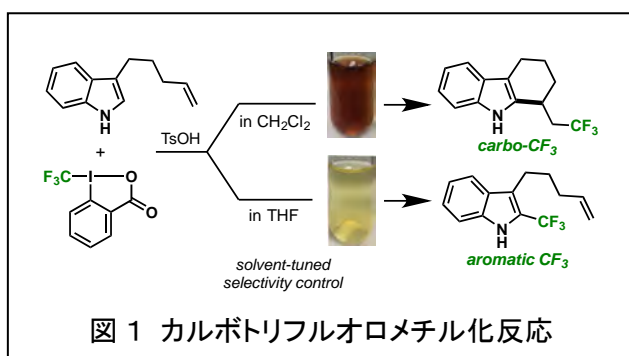
キーワード: 生物活性分子、細胞死、タンパク質化学修飾、触媒反応、含フッ素化合物

### (1) 研究背景と研究目標

当研究室では、有機合成化学を基盤として、1)生物活性物質を効率良く合成する為の新しい反応や方法論の開発、2)新しい生物活性をもつ化合物の創製、3)合成した化合物を用いた生物化学的研究を行っています。研究対象は、遷移金属触媒を用いたフッ素化合物や光学活性物質の新規な合成手法の開発から、細胞内情報伝達を制御する新しい低分子化合物の創製、ならびにそれを用いた生物化学的研究まで幅広い範囲におよびます。特にタンパク質のリン酸化やメチル化などの化学修飾に関連する酵素に着目し、その選択的阻害剤の設計・合成を行うとともに、解析のための新しい手法の開発にも取り組んでいます。また、生物活性物質の標的タンパク質や結合部位同定やイメージングのための新しい化学的手法の開発にも取り組んでいます。独自に開発した新しい作用機序をもつ細胞死制御分子をプローブとして用い、未知の細胞死(ネクローシス)のメカニズムの解明を行っています。

### (2) 2019年度成果と今後の研究計画(中長期計画2025年度まで)

今年度は、新規な含フッ素化合物の合成法として、トリフルオロメチル基の導入とテトラヒドロカルバゾール骨格の構築を一挙に行うことを可能にするカルボトリフルオロメチル化反応の開発に成功した。また二量体からの持続性ラジカル生成を鍵とする、アゾ化合物とのクロスカップリング反応の開発にも成功した。生物活性化合物の合成研究としては、天然物スペクトマイシンA1, A2の合成法を確立し立体化学を決定するとともに、SUMO化阻害活性に関する構造活性相関も明らかにした。さらに、我々が独自に開発した酸化ストレスにより誘導されるネクローシスの選択的抑制剤IM-54の水溶性誘導体IM-93の開発と、様々なタイプのネクローシスに対する阻害効果を検証した。その結果、IM-93は、炎症誘導性のネクローシスとして知られるNecroptosisやPyroptosisは全く抑制しない一方で、脂質過酸化が関与するネクローシスであるFerroptosisとNETosisを選択的に抑制することが明らかとなった。今後は引き続き新規なフルオロアルキル化反応やクロスカップリング反応の開発を行うとともに、ネクローシス制御機構の解明とそのための手法開発を行う。



### (3) 研究室メンバー

(2019年度)

(主任研究員)

袖岡幹子

(専任研究員)

鬮鬮孝介、五月女宜裕

(研究員)

河村伸太郎

(技師)

浅沼三和子

(基礎科学特別研究員)

江越脩祐

(特別研究員)

中尾 周平、Bakthavatsalam Subha

(テクニカルスタッフ)

寺山直樹、赤壁麻衣

(人材派遣技術員)

齋藤かなえ

(アシスタント)

齋藤泉

(研究パートタイマー)

王秀玲

(研修生)

大西理華子 (M2), 三谷優輔 (M1),

黒川美雪 (B4), 牧野菜美香 (B4),

西山諒 (M1)

(副主任研究員)

越野 広雪 (環境資源科学研究センターユ

ニットリーダー)

### (4) 発表論文等

1. “Development of a water-soluble indolylmaleimide derivative IM-93 showing dual inhibition of ferroptosis and NETosis”, K. Dodo, E. Kuboki, T. Shimizu, R. Imamura, M. Magarisawa, M. Takahashi, T. Tokuhiko, S. Yotsumoto, K. Asano, T. Suda, M. Tanaka, and M. Sodeoka, *ACS Med. Chem. Lett.* 10, 1272 (2019).
2. “Synthesis of All Stereoisomers of RK460 and Evaluation of Activity and Selectivity as Abscisic Acid Receptor Antagonists”, Y. Mikame, K. Yoshida, D. Hashizume, G. Hirai, K. Nagasawa, H. Osada and M. Sodeoka, *Chem. Eur. J.* 25, 3496 (2019).
3. “Synthesis of All Stereoisomers of Monomeric Spectomycin A1 and A2, and Evaluation of Their Protein SUMOylation-Inhibitory Activity”, Y. Nomura, F. Thuaud, D. Sekine, A. Ito, S. Maeda, H. Koshino, D. Hashizume, A. Muranaka, T. Cruchter, M. Uchiyama, S. Ichikawa, A. Matsuda, M. Yoshida, G. Hirai, and M. Sodeoka, *Chem. Eur. J.* 25, 8387 (2019).
4. “Control of site selectivity in trifluoromethylation of alkenes bearing a pendant indolyl group: synthesis of CF<sub>3</sub>-containing tetrahydrocarbazoles”, R. Murakami, D. Sekine, Y. Aoki, S. Kawamura, and M. Sodeoka, *Tetrahedron* 75, 1327 (2019).
5. “Cross-Coupling Reaction of Dimer-derived Persistent Tertiary Carbon-Centered Radicals with Azo Compounds”, R. Ohnishi, M. Sugawara, M. Akakabe, H. Koshino, Y. Sohtome, and M. Sodeoka, *Asian J. Org. Chem.* 8, 1017 (2019).

### Supplementary



Laboratory Homepage

[https://www.riken.jp/research/labs/chief/synth\\_org\\_chem/index.html](https://www.riken.jp/research/labs/chief/synth_org_chem/index.html)

<http://soc.riken.jp/>