



国立大学法人

東京農工大学

Tokyo University of Agriculture and Technology

電気のエネルギーで 次世代の医薬品を作る！

大学院農学研究院

応用生命化学部門

准教授 岡田 洋平

2022年9月20日

塩と砂糖を混ぜると？



<https://illust8.com/contents/12581>



<https://onwa-illust.com/material/600/>

塩と砂糖を混ぜると？



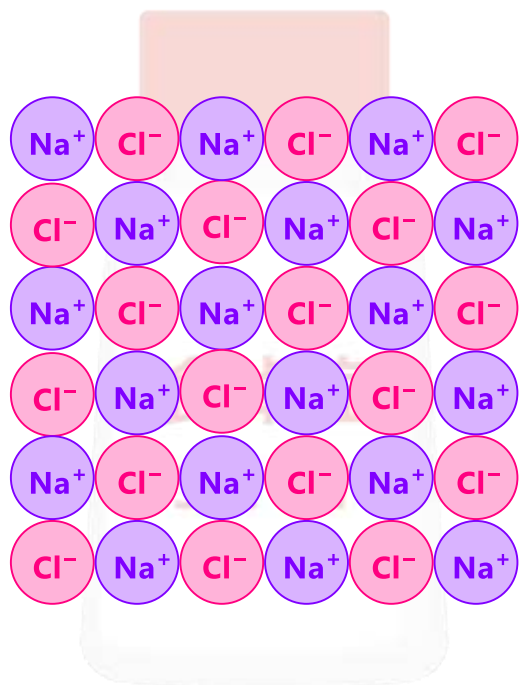
<https://illust8.com/contents/12581>



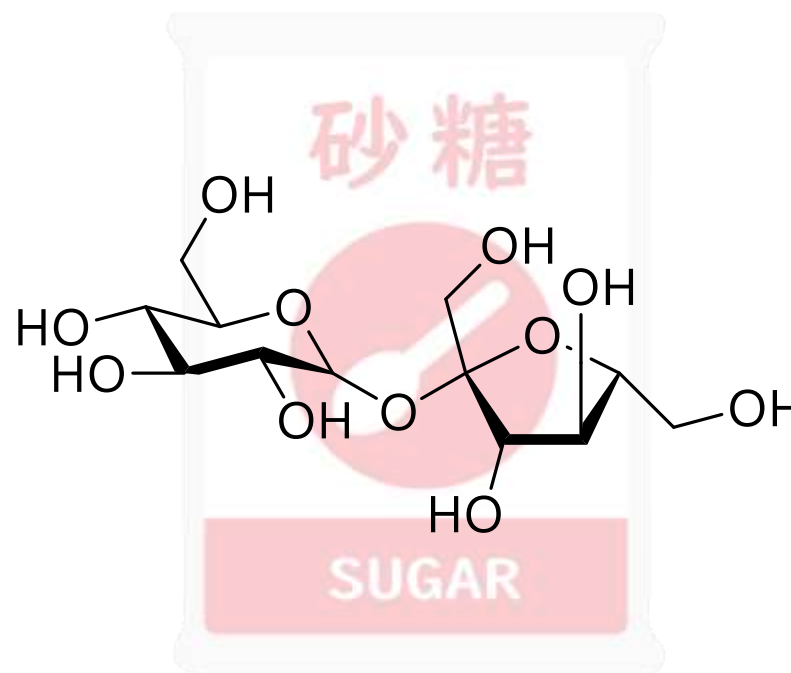
<https://onwa-illust.com/material/600/>

混合することと**反応すること**はイコールではない

塩と砂糖を混ぜると？



<https://illust8.com/contents/12581>



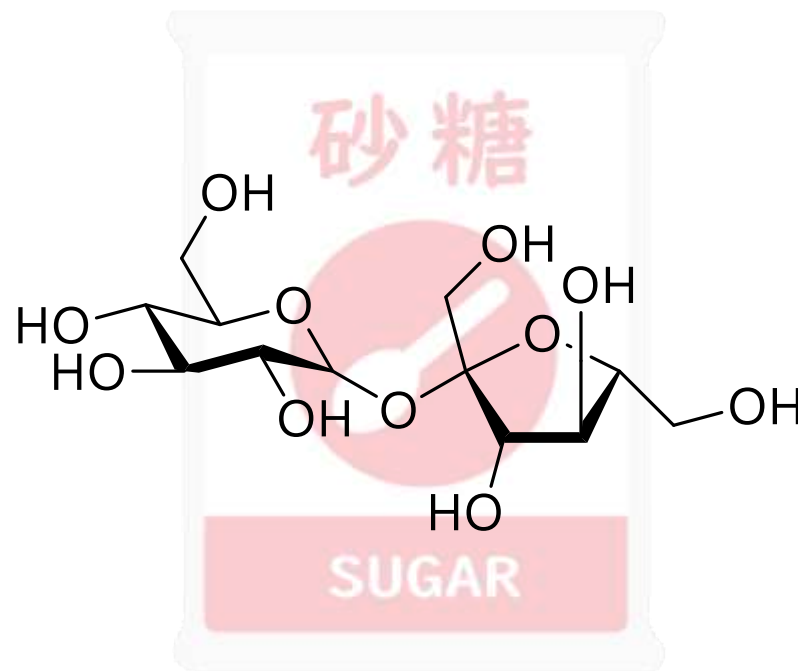
<https://onwa-illust.com/material/600/>

塩と砂糖はいずれも **室温で安定な**化合物なので、
反応しない

塩と砂糖を混ぜると？



<https://cookpad.com/recipe/2605501>



<https://onwa-illustr.com/material/600/>

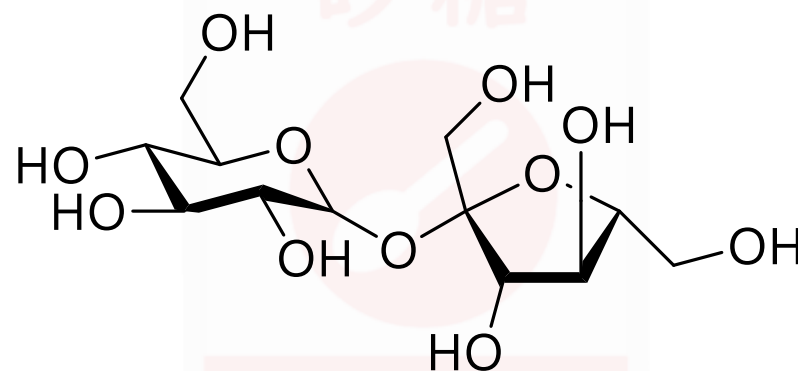
砂糖は加熱することで反応し、味も香りも色も異なる別の化合物になる（**高温では安定ではない**）

塩と砂糖を混ぜると？

安定な化合物の反応を引き起こすためには、**外部からエネルギーを供給**する必要がある



<https://cookpad.com/recipe/2605501>



<https://onwa-illustr.com/material/600/>

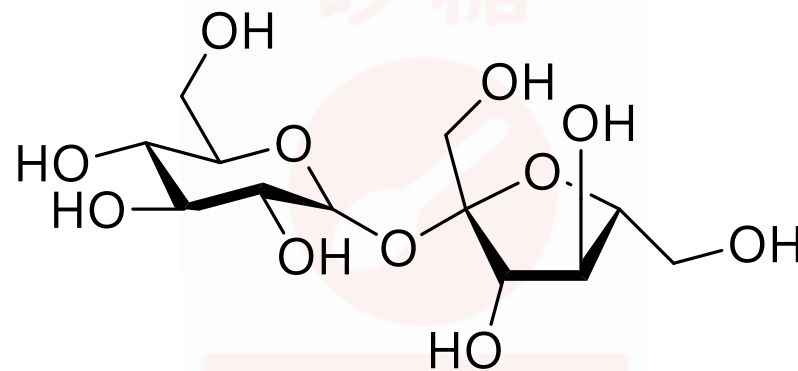
砂糖は加熱することで反応し、味も香りも色も異なる別の化合物になる (**高温では安定ではない**)

塩と砂糖を混ぜると？

安定な化合物の反応を引き起こすためには、**外部からエネルギーを供給**する必要がある



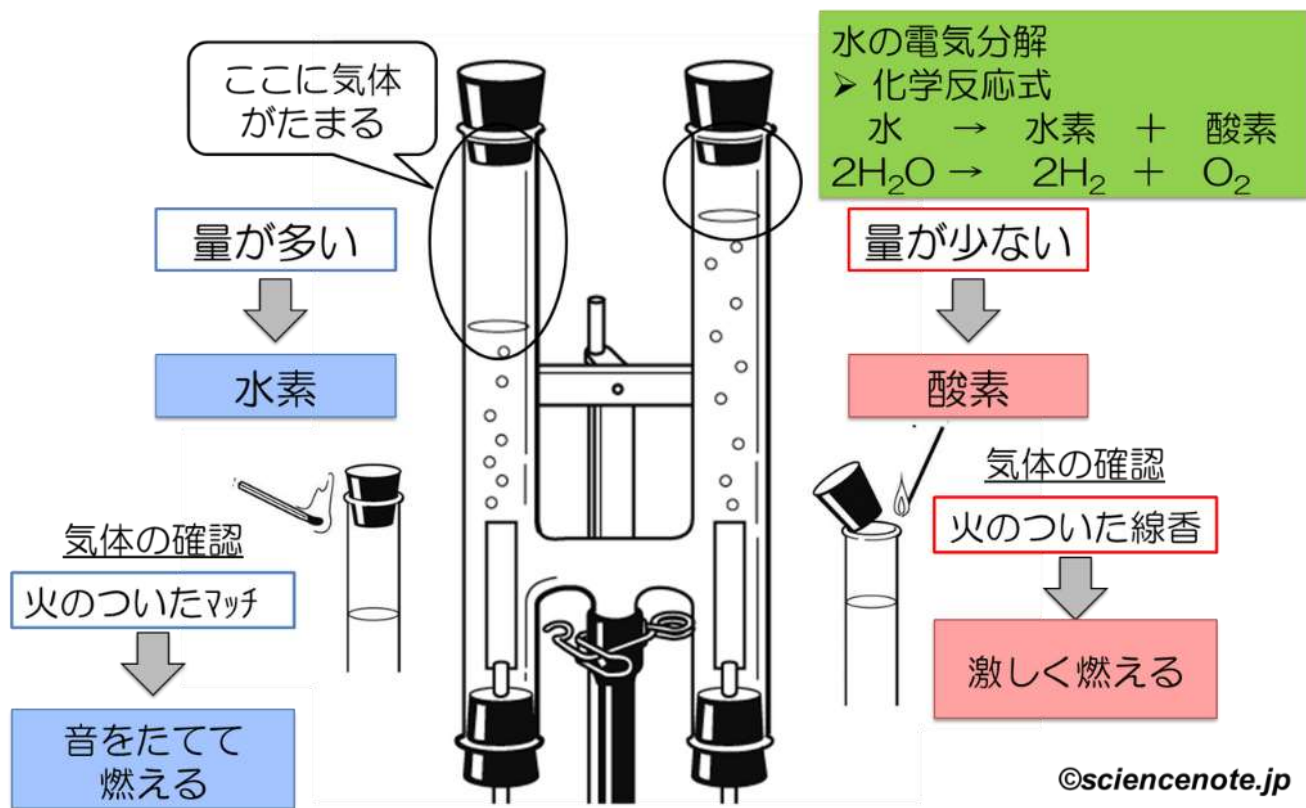
<https://cookpad.com/recipe/2605501>



<https://onwa-illust.com/material/600/>

現在の化学産業におけるエネルギーは、**化石資源を燃料とする熱が中心**である

熱に代わるエネルギーは？



<https://sciencenote.jp/electrolysis-of-water/>

熱に代わるエネルギーは？



電気をいわずに水を熱エネルギーで分解するためには、
_____°C以上が必要である

表面科学 **2015**, 36, 80–85.



<https://sciencenote.jp/electrolysis-of-water/>

熱に代わるエネルギーは？



電気をを用いずに水を熱エネルギーで分解するためには、
約4000 °C以上が必要である

表面科学 **2015**, 36, 80–85.



<https://sciencenote.jp/electrolysis-of-water/>

熱に代わるエネルギーは？



1.7 V

陽極：水から電子を奪う（酸化） $2\text{H}_2\text{O} - 4\text{e}^- \rightarrow \text{O}_2 + 4\text{H}^+$

電気を用いずに水を熱エネルギーで分解するためには、
約4000 °C以上が必要である

表面科学 **2015**, 36, 80–85.

陰極：水（プロトン）に電子を与える（還元） $2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightarrow \text{H}_2$

<https://sciencenote.jp/electrolysis-of-water/>

熱に代わるエネルギーは？



1.7 V

陽極：水から電子を奪う（酸化） $2\text{H}_2\text{O} - 4\text{e}^- \rightarrow \text{O}_2 + 4\text{H}^+$

電気を用いずに水を熱エネルギーで分解するためには、
約4000 °C以上が必要である

表面科学 **2015**, 36, 80–85.

電気エネルギーを用いることで、砂糖だけでなく
塩の反応を引き起こすことも可能である

陰極：水（プロトン）に電子を与える（還元） $2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightarrow \text{H}_2$

<https://sciencenote.jp/electrolysis-of-water/>

水のいない環境で電気分解すると？



1.7 V

陽極：水から電子を奪う（酸化） $2\text{H}_2\text{O} - 4\text{e}^- \rightarrow \text{O}_2 + 4\text{H}^+$

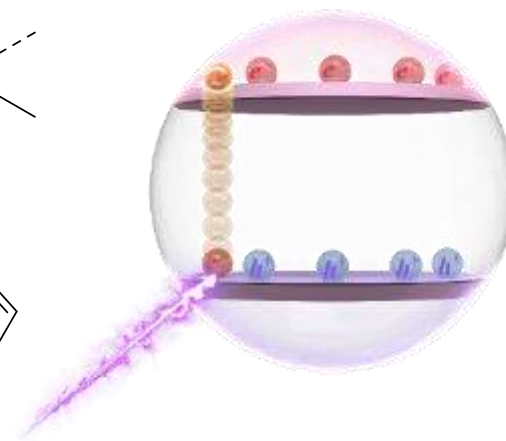
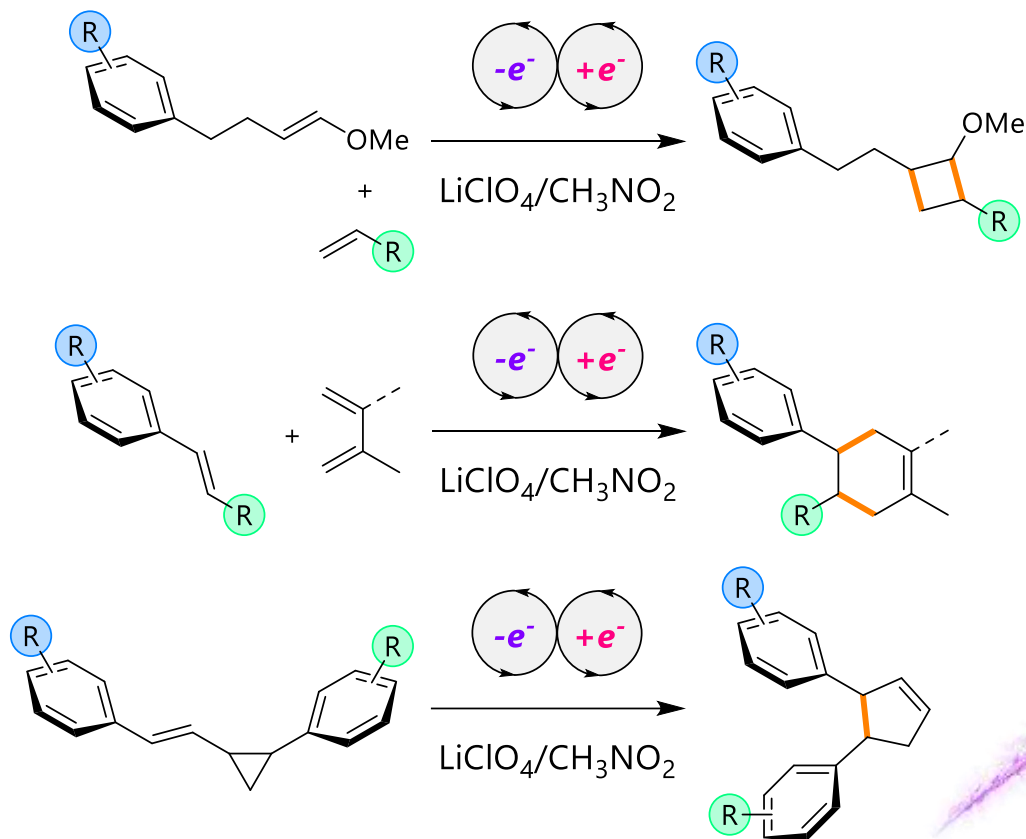
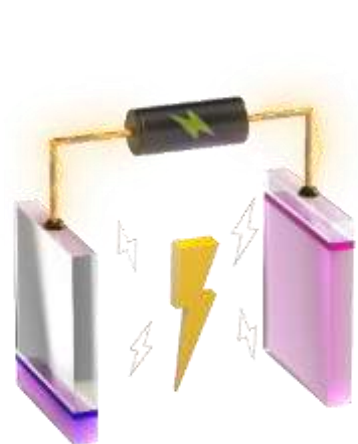
※サラダ油は電気を通しませんが、
電気を通す油（有機溶剤）もたくさんあります

陰極：水（プロトン）に電子を与える（還元） $2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightarrow \text{H}_2$

<https://sciencenote.jp/electrolysis-of-water/>

電気分解ではなく電気合成ができる

陽極：水有機化合物から電子を奪う（酸化）



陰極：水（プロトン）有機化合物に電子を与える（還元）

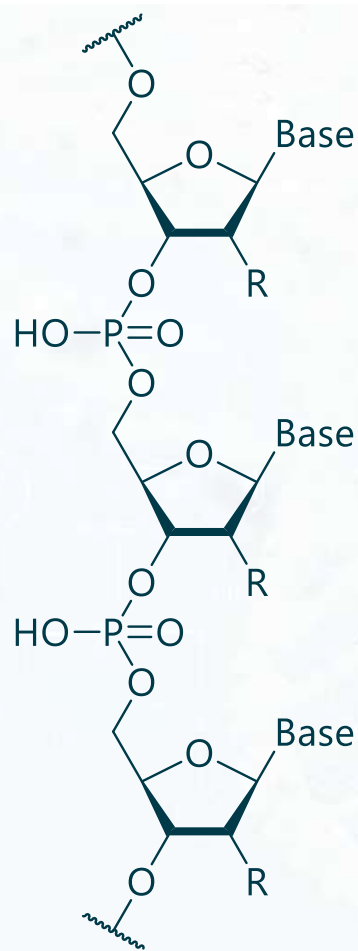
Okada, Y. et al. *Chem. Rev.* **2018**; 118, 4592; *Electrochemistry* **2020**, 88, 497; *Chem. Rec.* **2021**, 21, 2223.

何を電気合成するか？



<https://www.meijo-u.ac.jp/sp/meijoresearch/feature/01.html>

何を電気合成するか？



核酸を医薬品として用いる場合、
通常は**塩基配列が重要**である

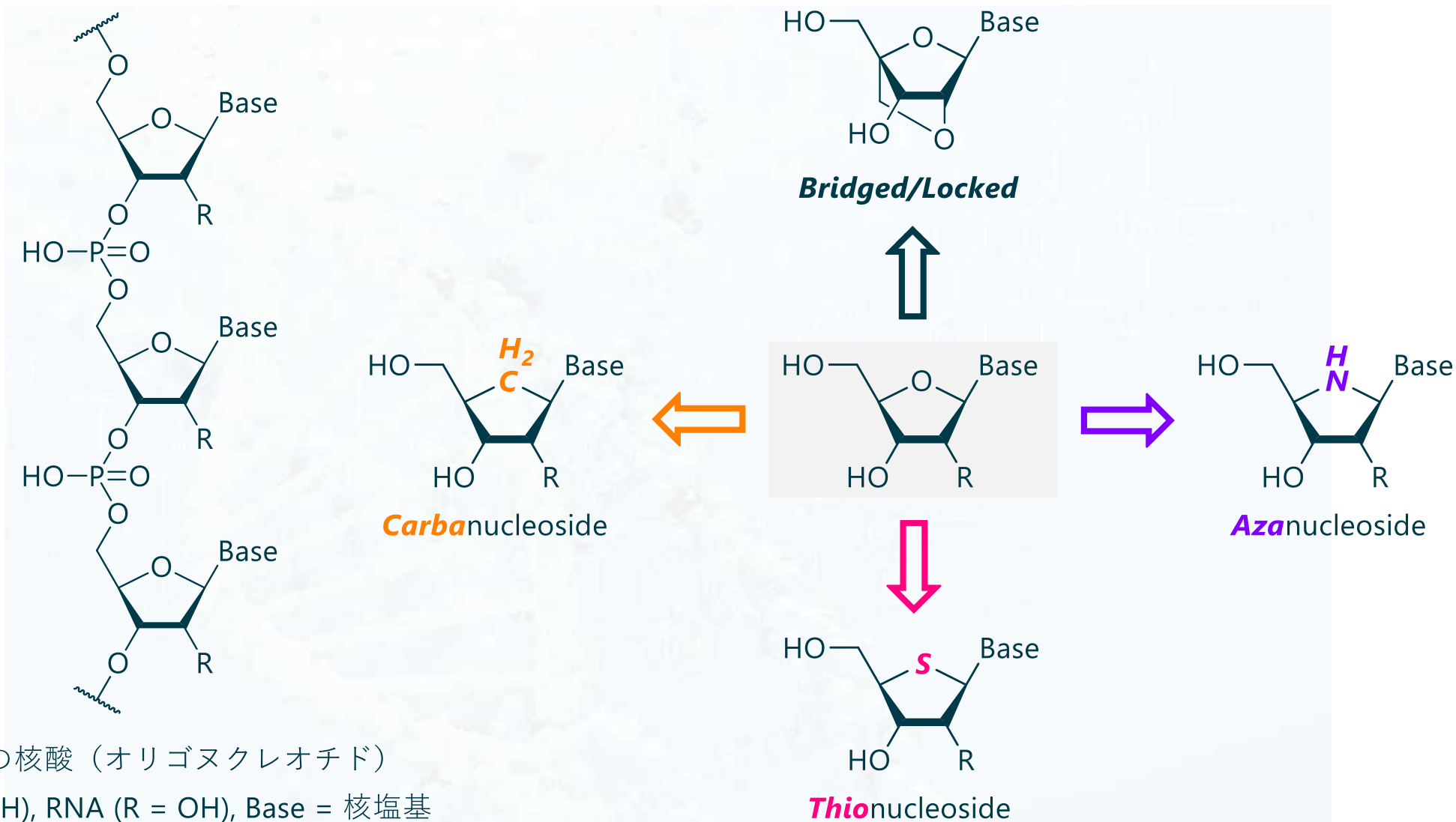
ただし、天然型の核酸には**分解酵素**
が存在する

天然型の核酸（オリゴヌクレオチド）

DNA (R = H), RNA (R = OH), Base = 核塩基

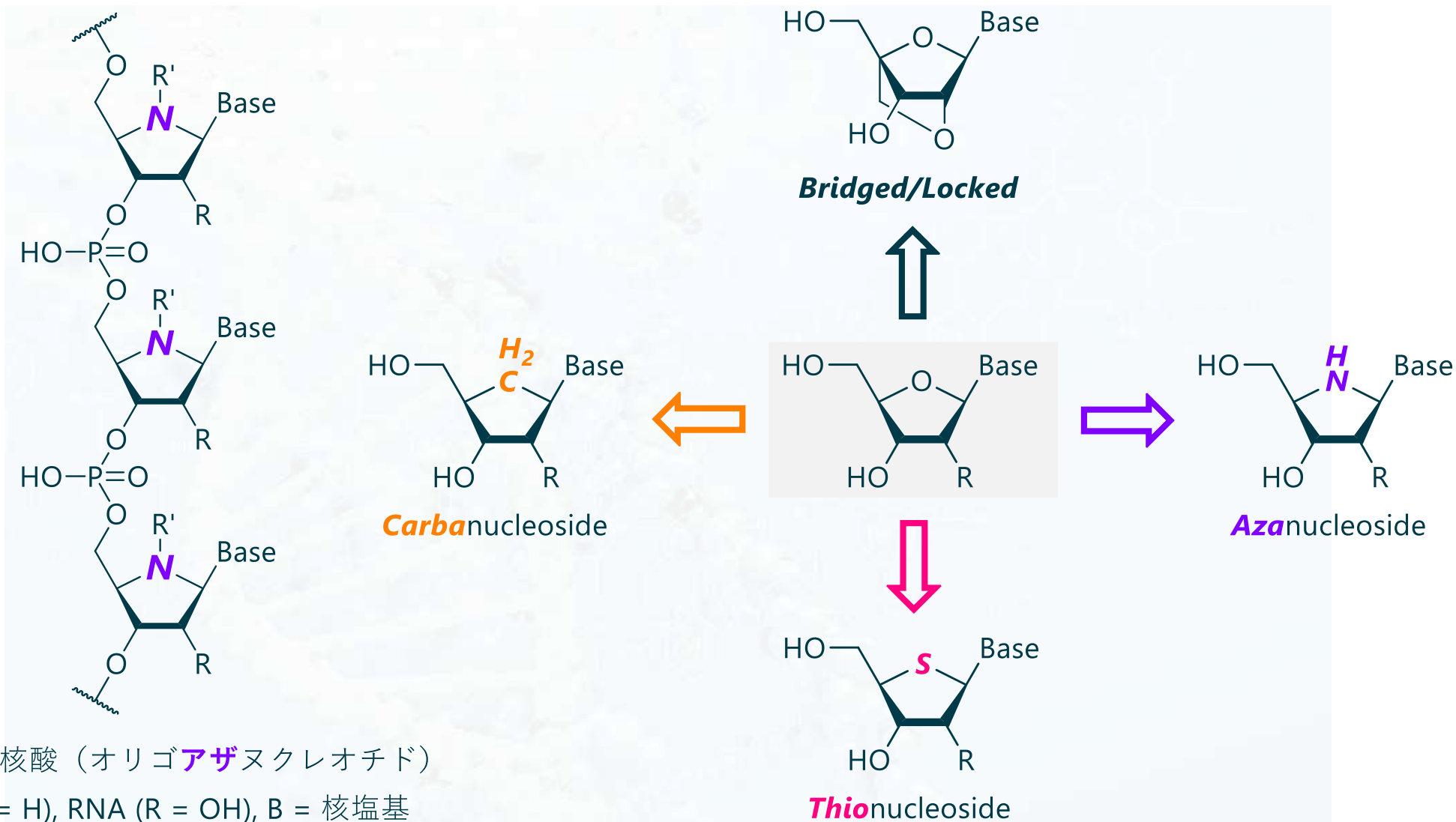
<https://www.meijo-u.ac.jp/sp/meijoresearch/feature/01.html>

何を電気合成するか？



<https://www.meijo-u.ac.jp/sp/meijoresearch/feature/01.html>

何を電気合成するか？



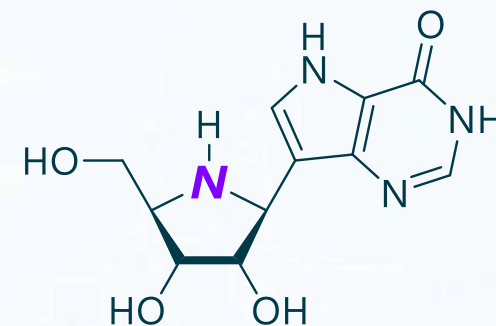
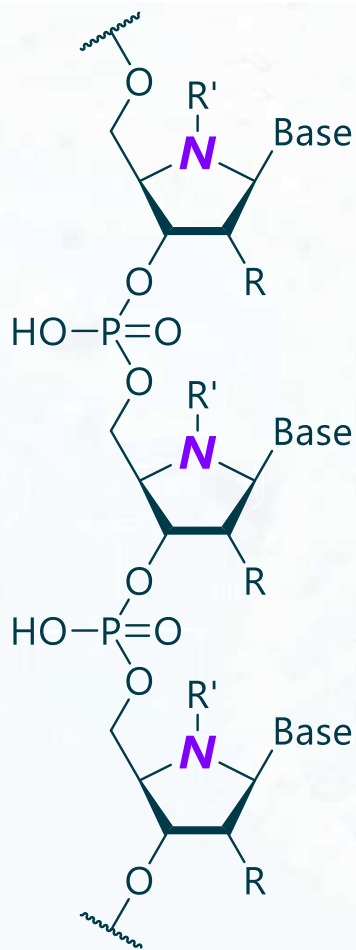
非天然型の核酸 (オリゴアザヌクレオチド)

DNA (R = H), RNA (R = OH), B = 核塩基

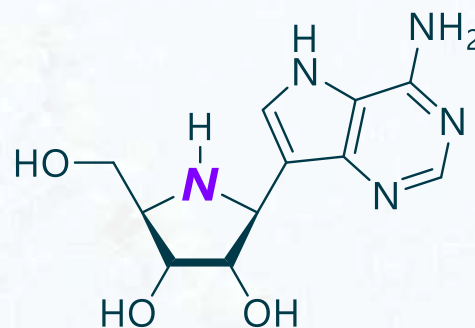
<https://www.meijo-u.ac.jp/sp/meijoresearch/feature/01.html>

何を電気合成するか？

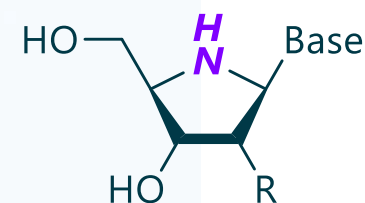
オリゴマーだけでなく



フロロデシン



ガリデシビル



Aza nucleoside

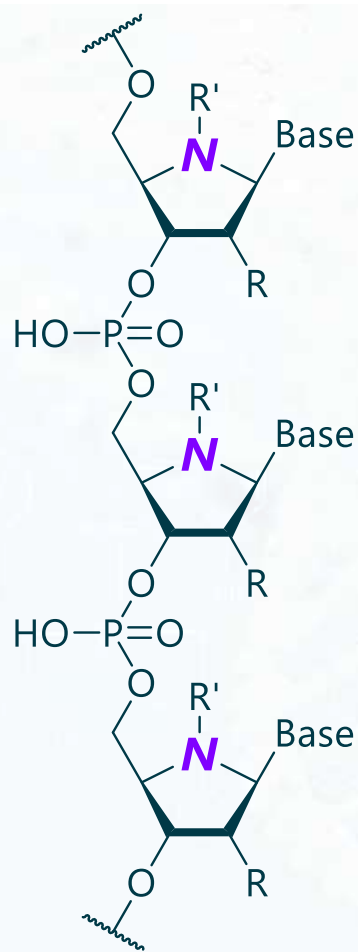
モノマーにも医薬品としての
の活性が期待できる

非天然型の核酸 (オリゴアザヌクレオチド)

DNA (R = H), RNA (R = OH), B = 核塩基

<https://www.meijo-u.ac.jp/sp/meijoresearch/feature/01.html>

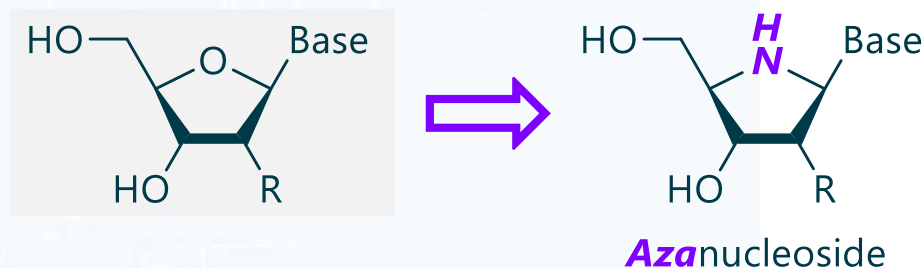
何を電気合成するか？



非天然型の核酸（オリゴアザヌクレオチド）

DNA (R = H), RNA (R = OH), B = 核塩基

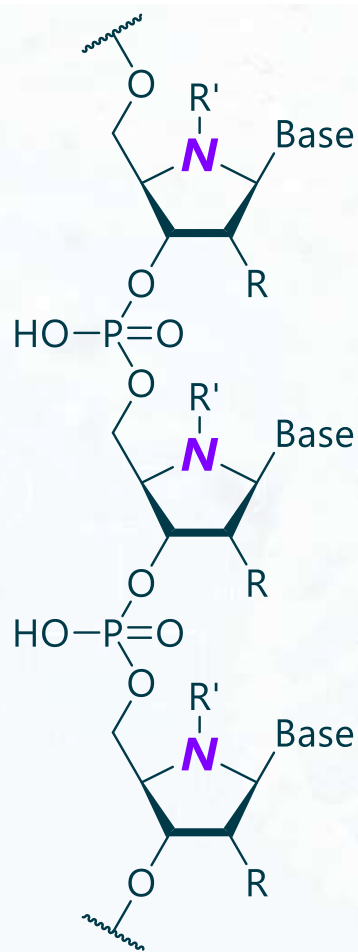
現実問題として、酸素を窒素で置き換えることは不可能である



2022年現在には、そんな魔法のような反応はありません！

<https://www.meijo-u.ac.jp/sp/meijoresearch/feature/01.html>

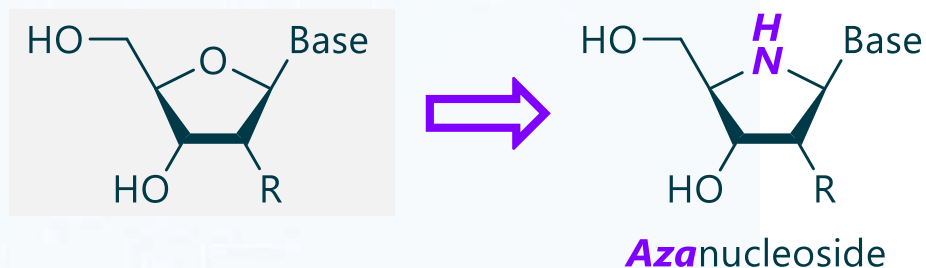
アザヌクレオシドを電気合成する



非天然型の核酸 (オリゴアザヌクレオチド)

DNA (R = H), RNA (R = OH), B = 核塩基

現実問題として、酸素を窒素で置き換えることは不可能である

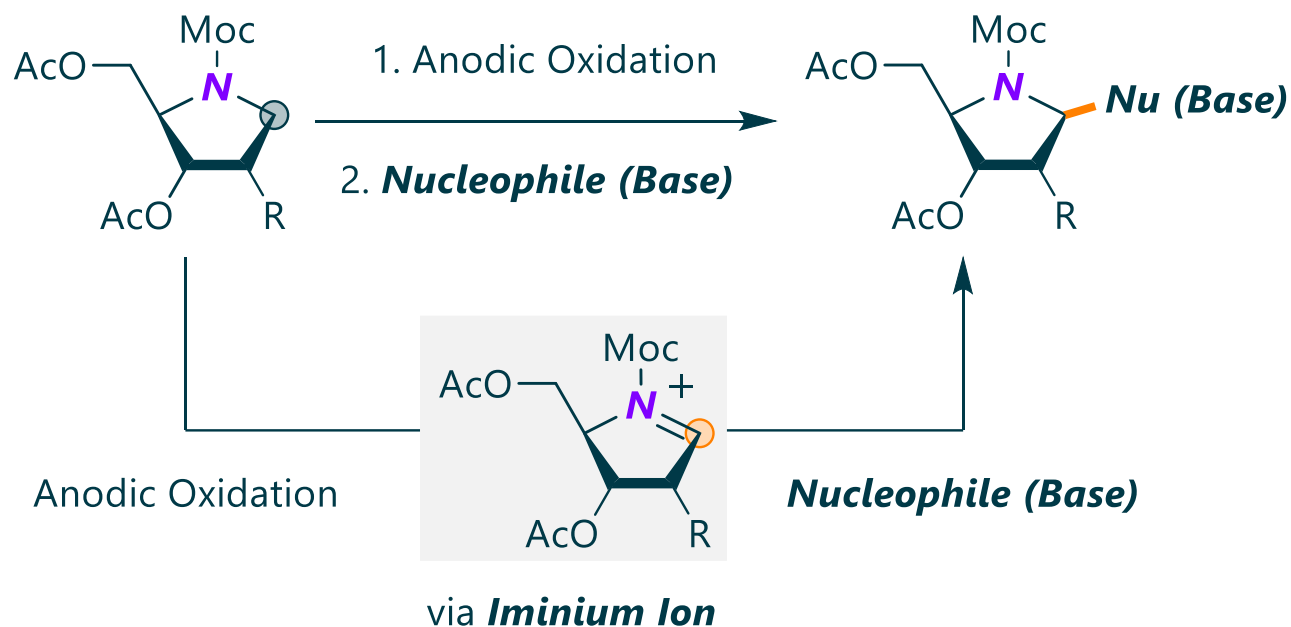


2022年現在には、そんな魔法のような反応はありません！

<https://www.meijo-u.ac.jp/sp/meijoresearch/feature/01.html>

アザヌクレオシドを電気合成する

市販の化合物から容易に合成可能な原料



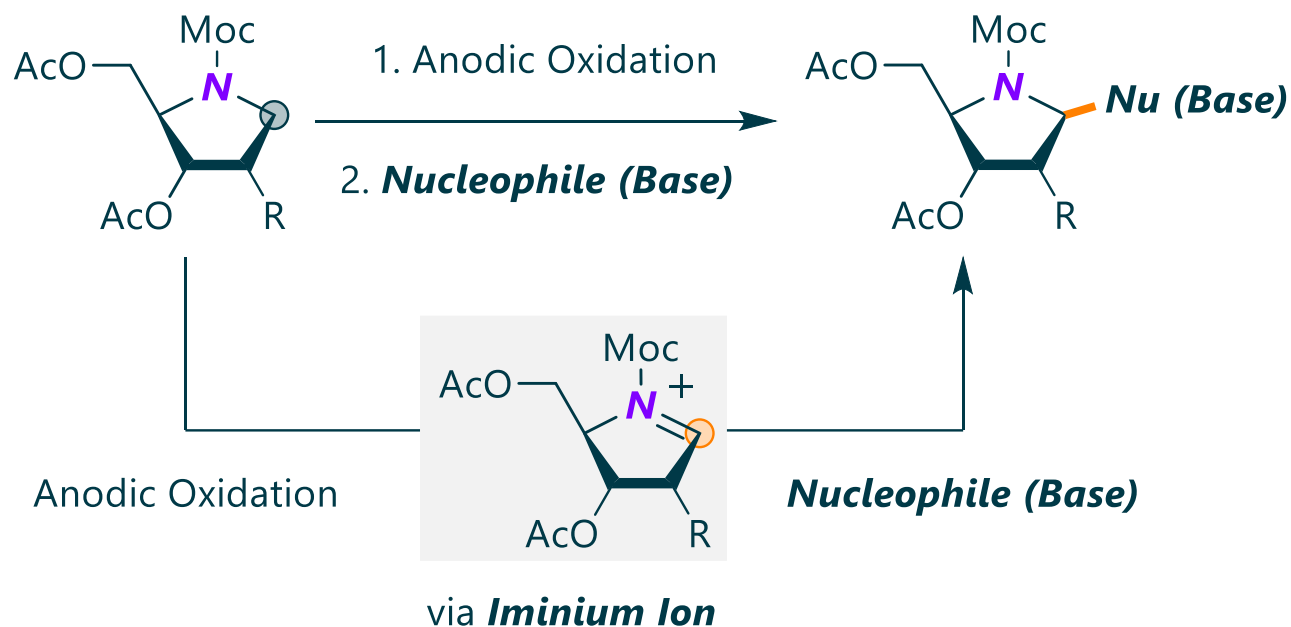
R = H (DNA型), R = OH (RNA型), Ac, Moc = 保護基

電気エネルギーを用いることで、反応性の低い（安定な）窒素の隣の炭素を**活性化**することができる

Chem. Commun. **2013**, 49, 6525; Angew. Chem., Int. Ed. **2017**, 56, 4011; Chem. Eur. J. **2018**, 24, 17902.

アザヌクレオシドを電気合成する

市販の化合物から容易に合成可能な原料



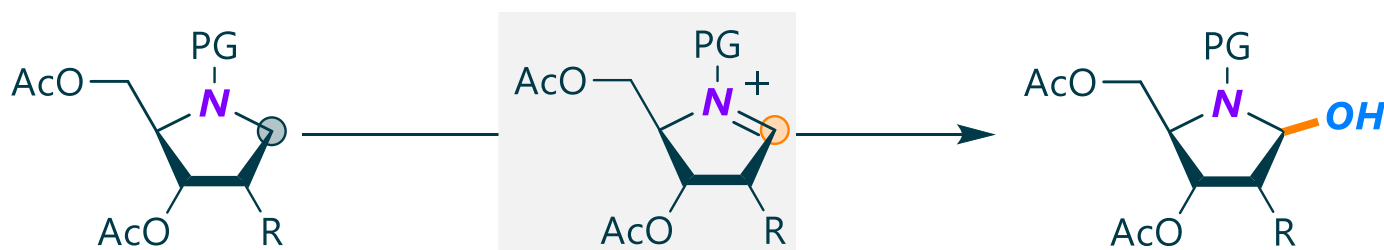
R = H (DNA型), R = OH (RNA型), Ac, Moc = 保護基

ただし、従来技術では反応性の高い（不安定な）中間体を介する2段階のプロセスであり、**スケールアップは難しい**

Chem. Commun. **2013**, 49, 6525; Angew. Chem., Int. Ed. **2017**, 56, 4011; Chem. Eur. J. **2018**, 24, 17902.

アザヌクレオシドを電気合成する

Direct Anodic *N*- α *Hydroxylation*



市販の化合物から容易に合成可能な原料

アザヌクレオシド合成の鍵前駆体

R = H (DNA型), R = OH (RNA型), Ac, Moc = 保護基

本技術では反応性の高い中間体を直接反応に使う1段階のプロセスであるため、**スケールアップが可能**となった

Asian J. Org. Chem. **2022**, 11, e202100756.

従来技術とその問題点

アザヌクレオシドは、次世代の医薬品候補として高い期待が寄せられていながら、**合成が困難であること**が研究開発における大きな障壁となってきた。

合成できたとしても、**活性試験に必要な量を供給することは極めて難しい**のが実情である。

新技術の特徴・従来技術との比較

- 遷移金属触媒や毒性の高い試薬を用いることなく、**電気エネルギーを用いる常温の化学反応**でアザヌクレオシドを合成することに成功した。
- さらに、2段階のプロセスであった従来技術を1段階にすることにより、反応を**スケールアップすることが可能**となった。

想定される用途

- 本技術の成果ならびに特徴を活かすためには、アザヌクレオシドの医薬品としての活性を広く探索しつつ、**装置開発の面からのアプローチも重要**であると考ええる。
- アザヌクレオシドの「鍵前駆体」の製造技術であるため、目的・用途に応じて**様々な誘導体化も可能**である。

実用化に向けた課題

- 現在、ラボレベルでの「スケールアップ」
（グラムスケール）については達成済み。
しかし、実用化に向けては**数倍から10倍スケールでの実施が必要**となる。
- 確立されたアッセイ系を用いて、我々の研究室では実施することが不可能な**活性試験を広く展開していくことが必要**となる。

企業への期待

- アザヌクレオシドを医薬品候補化合物と研究を進めている、あるいは進めることを検討している企業との共同開発を希望。
- また、アッセイ系を有する企業だけでなく、電気エネルギーを用いる反応における装置開発の技術を有する企業との連携も歓迎。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称：アザヌクレオシド前駆体等の製造方法
- 出願番号：出願済み、未公開
- 出願人：国立大学法人東京農工大学
- 発明者：千葉 一裕、岡本 一央、黒瀬 佑馬
岡田 洋平

お問い合わせ先

東京農工大学
先端産学連携研究推進センター

Tel 042-388-7550

Fax 042-388-7553

e-mail suishin@ml.tuat.ac.jp



MORE
SENSE

Tokyo University of
Agriculture and Technology

