

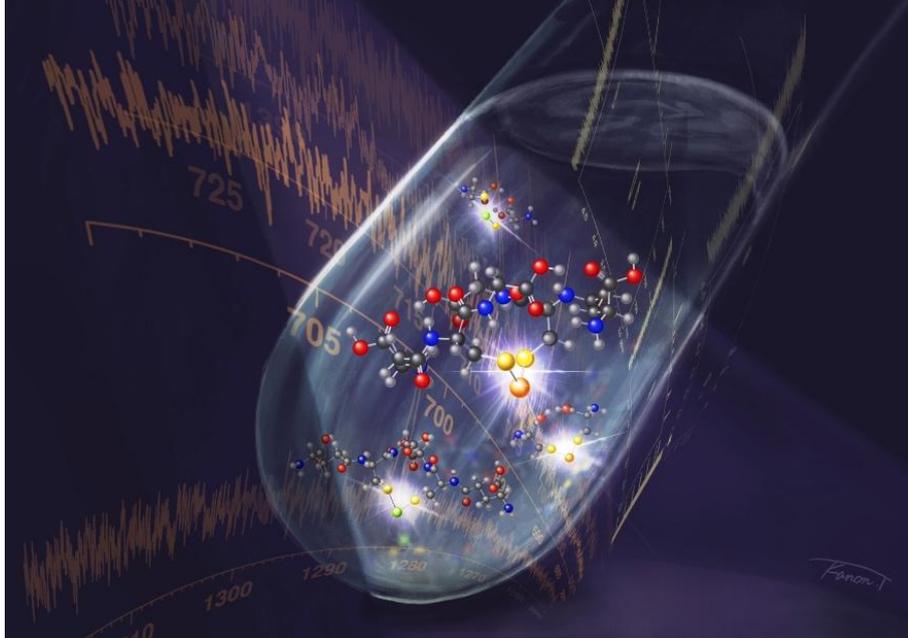
# 異なるカルコゲンどうしの「見えない」結合の観測に成功

## —超カルコゲナイドの新しいレドックス活性—

### 概要

京都大学 大学院農学研究科 食品生物科学専攻の 村上一馬 准教授、東北大学 大学院医学系研究科の赤池孝章 国際卓越教授らの研究グループは、異なるカルコゲンどうしの不安定な結合を観測する新たな手法を開発しました。私たちの体では、酸化と還元バランス（レドックス制御）が生命活動の維持に重要な役割を果たしています。レドックス制御には、システインの硫黄原子などが中心的な役割を担っています。近年、硫黄に加えてセレンやテルルなどのカルコゲン（Ch）が連なった分子群である「超カルコゲナイド<sup>1</sup>」が注目されていますが、その構造を解析する手段は限られていました。私たちは、核磁気共鳴（NMR）装置<sup>2</sup>を用いて、グルタチオンのトリカルコゲナイド（3つのカルコゲンを含む超カルコゲナイド）をNMRチューブ内でワンポット反応<sup>3</sup>し、異なるカルコゲンどうしの不安定な結合をその場で観測することに成功しました。得られたトリカルコゲナイドはフェロトキシス<sup>4</sup>を抑制するという新しいレドックス活性を示すことも明らかにしました。本研究の成果は、超カルコゲナイドの分子構造を詳細に解析することで、異なるカルコゲンの結合順序が設計通りに合成されていることを精密に確認した点にあります。今後、レドックス制御の新たな理解につながるとともに、疾患予防研究や新規レドックス活性分子の開発への応用が期待されます。

本研究成果は、2026年3月15日に米国化学会誌 *ACS Measurement Science Au* にオンライン掲載されました。



研究概要図（イラスト：Kanon Tanaka）

## 1. 背景

私たちの体の中では、酸化と還元バランス（レドックス制御）が保たれることで、細胞は健康に働いています。このバランスが崩れると、細胞が傷ついたり、病気の原因になったりすることがあります。その調整役として重要なのが、硫黄を含むグルタチオンという物質です。グルタチオンは、体を酸化ストレスから守る抗酸化物質であり、機能的食品成分としても知られています。近年、グルタチオンなどのレドックス分子の中で、硫黄原子がいくつも連なった特殊な構造が存在し、体の防御機構に深く関わっていることが分かってきました。さらに、硫黄と性質の似たセレンやテルルなどのカルコゲン（Ch）も、生体内で重要な働きを持つ可能性が注目されています。しかし、カルコゲンが連なった分子群「超カルコゲナイド」は不安定で、カルコゲンがどのようにつながっているのかを直接調べることは困難でした。核磁気共鳴（NMR）は構造解析によく用いられる手法ですが、硫黄はNMRのスペクトル観測がきわめて難しいです。一方、セレンとテルルは良好な観測核種として知られます（図1）。本研究グループは、この利点に着目し、水中でトリカルコゲナイド（3つのカルコゲンを含む超カルコゲナイド）を短時間で作り、構造をそのまま観測する可能性を探りました。

			
同位体	<sup>33</sup> S	<sup>77</sup> Se	<sup>125</sup> Te
スピン量子数	3/2	1/2	1/2
天然存在比 [%]	0.76	7.58	6.99
共鳴周波数 ( <sup>1</sup> H 400.13 MHz 基準)	30.71	76.31	126.24
感度 ( <sup>13</sup> C 基準)	$9.73 \times 10^{-2}$	2.98	12.5
四極子モーメント	$-5.5 \times 10^{-2}$	-	-

図1 硫黄、セレン、テルルのNMRに関連する性質（三共出版「多核種の溶液および固体NMR（北川進 他著）」より）

## 2. 研究手法・成果

本研究では、酸化型グルタチオン（GS-SG）中の硫黄—硫黄結合の間に、セレンあるいはテルルを水中でその場（in situ）で組み込む手法を開発しました。SeO<sub>3</sub><sup>2-</sup>/TeO<sub>3</sub><sup>2-</sup>をカルコゲンドナーとして用いた反応は中性の水溶液中で行い、副生成物を生じることなく、セレンあるいはテルルが硫黄原子の間に入ったトリカルコゲナイド（GS-Ch-SG）を安定に得ました。得られた分子のカルコゲンどうしの直接結合について、<sup>1</sup>H 検出型<sup>77</sup>Se/<sup>125</sup>Te NMR測定で詳しく調べました。その結果、還元型グルタチオン（GSH）が2分子対称に結合し、その中央にセレン（GS-Se-SG）あるいはテルル（GS-Te-SG）が正しく挿入されていることを確認しました。その構造は、分子のねじれやエネルギーを予測した計算結果と一致しており、設計通りの構造をもつ単一の分子種が高い純度で得られていることが示されました（図2）。

またGS-Se-SGとGS-Te-SGの違いについても重要な知見が得られました。テルルを含む分子では、結合の形や電子状態がセレンの場合よりも大きく変化し、分子の安定性が低下することが分かりました。この結果から、硫黄—硫黄結合への挿入反応という点では、セレンの方が生体分子に適している可能性があります。本研究は、これまで質量分析計に頼るほかなかった超カルコゲナイドの構造解析について、「硫黄・セレン・テルルがどの順序で結合しているか」を直接観測する道筋を示した点に意義があります。近年、グルタチオン誘導体（GS-Se-SGなど）と、プログラム細胞死の一種であるフェロトーシスとの関連が報告されています。そこで、得られたトリカルコゲナイドについても各種生理活性を調べたところ、人為的に試験管内で発生させたDPPHラジカル<sup>5</sup>や培養細胞内に誘導したフェロトーシス活性を強く抑制しました。さらに、これらの分子は培養細胞に対してほとんど毒性を示しませんでした（図3）。

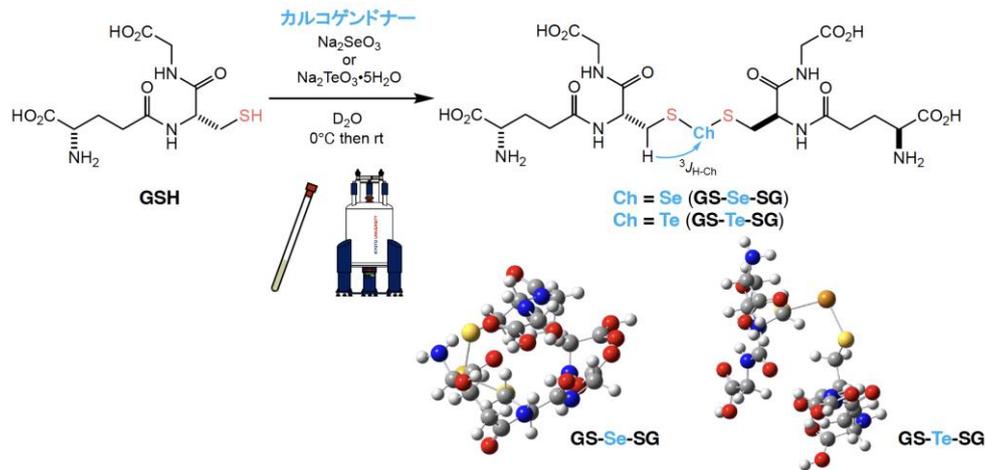


図2 グルタチオンのトリカルコゲナイドのワンポット反応と  $^{77}\text{Se}/^{125}\text{Te}$  NMR 測定

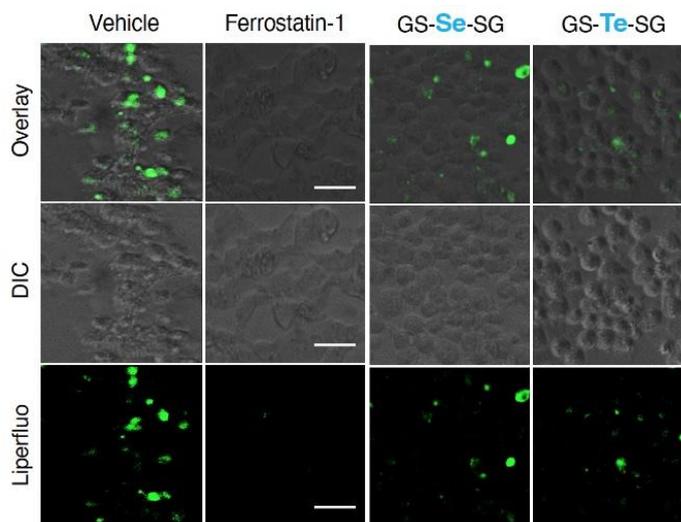


図3 グルタチオントリカルコゲナイドの COS-7 細胞における抗フェロトキシ活性

### 3. 波及効果、今後の予定

本成果は「多核 NMR × 超カルコゲナイド」という新しい組み合わせを実践したもので、構造解析・薬剤開発において次の波及効果が期待されます。

- レドックス制御に関する基礎的理解の深化

従来解析が困難であった分子構造と機能の関係を明らかにすることで、生命現象におけるレドックス制御の理解を大きく前進させます。

- 新規レドックス活性分子の設計・創製への貢献

異なるカルコゲンドナーを組み合わせることで、新しい機能性ペプチド・タンパク質の開発につながる基盤技術が生み出されます。

- 疾患予防・治療研究への展開

酸化ストレスやプログラム細胞死に関与する分子機構の解明を通じて、神経変性疾患などにおける予防・治療戦略に応用できます。

#### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業「学術変革領域研究 A 新興硫黄生物学が拓く生命原理変革 (22H05564、公募研究代表者：村上)」「国際共同研究加速基金(海外連携研究) (24KK0115、研究代表者：村上)」「基盤研究 S (24H00063、研究代表者：赤池)」の支援を受けて実施されました。

##### <用語解説>

<sup>1</sup>超カルコゲナイド：硫黄、セレン、テルルなどのカルコゲン（周期表第 16 族元素）が複数個連なった分子。セレン以降のカルコゲンは天然存在量がきわめて少なく、これらが連なった分子は稀であるが、近年ユニークな生理活性が注目されている。3 個連なった超カルコゲナイドは、トリカルコゲナイドと呼ばれる。

<sup>2</sup>核磁気共鳴（NMR）装置：磁場中の原子核にラジオ波を当てて共鳴現象を観測することで、物質の分子構造を原子レベルで解析する分析手法。原子核のスピン量子数などによって観測可能な核種かどうかが決まる。<sup>1</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>15</sup>N が代表的な観測核種。

<sup>3</sup>ワンポット反応：単一の反応容器内で中間体の単離・精製を行わずに反応を進める手法。操作が簡略化され、不安定な化合物の調製に有効である。副反応が少ない反応を一つの容器内で完結させることが本手法の特徴である。

<sup>4</sup>フェロトーシス：鉄に依存して細胞膜のリン脂質が過剰に酸化することで引き起こされるプログラム細胞死。がんや神経変性疾患、虚血性疾患との関連が指摘され、類似のプログラム細胞死としてアポトーシス、カプトトーシスが知られる。

<sup>5</sup>DPPH ラジカル (1,1-ジフェニル-2-ピクリルヒドラジルラジカル)：安定した紫色のフリーラジカルで、抗酸化活性を評価するための試薬。ラジカルが消去されると無色に変化する性質を利用して、食品や化粧品などの抗酸化能評価に用いられる。

##### <研究者のコメント>

「「見えない」とされてきたカルコゲンどうしの結合を、何とか直接捉えたいという思いから本研究は始まりました。試行錯誤の末、NMR チューブ内で反応を行うという方法にたどり着いたことが、研究の進展につながりました。本成果が、生命の酸化還元制御の理解を深め、将来の疾患予防や創薬につながることを期待しています。」

##### <論文タイトルと著者>

タイトル：Exploring Chalcogen Connection in Glutathione Trichalcogenides via <sup>1</sup>H-Detected <sup>77</sup>Se/<sup>125</sup>Te NMR ( <sup>1</sup>H 検出型 <sup>77</sup>Se/<sup>125</sup>Te NMR を用いたグルタチオントリカルコゲナイドにおけるカルコゲン間結合の解析)

著者：Kazuma Murakami,\* Keisuke Tao-Kakuyama, Thi Hong Van Nguyen, Katsutoshi Nishino, and Takaaki Akaike (村上一馬\*、角山圭介、Nguyen Thi Hong Van、西野勝俊、赤池孝章)

掲載誌：ACS Measurement Science Au DOI : 10.1021/acsmeasuresciau.5c00193