

31【P2】I -417

マクロファージ脂肪滴蓄積阻害剤ボーベリオライド III のヒドロキシ酸部分の立体の重要性

○供田 洋^{1,2}, 生田目 一寿^{1,3}, 大城 太一¹, 長井 賢一郎¹, 砂塚 敏明^{1,2}, 高橋 孝志⁴, 赤坂 和昭⁵, 大類 洋⁵, 大村 智^{1,2} (¹北里大生命研,²北里研,³学振科技特,⁴東工大院理工,⁵東北大農)

【目的】マクロファージ (Mφ) 脂肪滴蓄積阻害活性を有する新規成分ボーベリオライド III (BeauIII) の構造中の 3-hydroxy-4-methyloctanoic acid (hyA) 分子は 2 つの不斉炭素を有し、4 種の立体異性体が考えられる。このりったいは確定していなかったことから、不斉を有するアントラセン蛍光標識体を用い、hyA を誘導化し、微量分析を行なうことで立体化学を決定する。また、BeauIII 異性体についてマウス腹腔 Mφ 内コレステリルエステル (CE) 生成阻害活性を測定する。

【方法】BeauIII の加水分解物及び、oxazolizone を用いた不斉アルキル化及び BINAP を用いた不斉還元により合成した hyA の 4 種の立体異性体を、各々 tetraethylammonium carbonate 存在下で (S)-(+)-2-(anthracene-2,3-dicarboximido)-1-propyl-trifluoromethanesulfonate (AP-Otf) 化を行ない、シリカゲルカラム HPLC により蛍光検出器で分析した。また、4 種の hyA を組み込んだ BeauIII 立体異性体を固相法により合成した。Mφ 内 CE 生成阻害活性は、定法によ測定した。

【結果】AP-Otf 化した hyA を HPLC 分析した結果、天然由来ピークは (3S,4S) 体と同じ時間に溶出されたことから、BeauIII の hyA の立体は 3S,4S と決定した。これは、天然由来 Beau III と 4 種の BeauIII 立体異性体の全機器分析データの比較からも確認された。それらの CE 生成阻害活性は、3S 体のみが天然と同等の CE 生成阻害活性を示し、(IC₅₀; (3S,4S) 体で 1.19 μM 及び (3S,4R) 体で 0.69 μM)、3R 体は約 50 μM で 40% 阻害を示すのみであった。以上の結果から、環形成に関与するヒドロキシ酸の 3 位の立体が活性発現に重要であることが明らかとなった。