

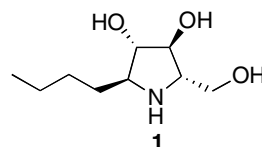
高畑 廣紀 (Hiroki TAKAHATA)

東北薬科大学薬学部 (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku Pharmaceutical University)

生命の維持に必要な生体高分子成分である糖質、核酸、タンパク質の低分子成分の単糖、ヌクレオシド、アミノ酸、ペプチドなどのミミック体を設計・合成することで生体内の様々な現象を有幾化学的側面から解析する目的で研究を行っている。以下にこれまでの成果の概略を紹介したい。

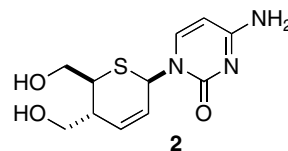
1. 糖ミミックとしてのイミノ糖の開発研究

哺乳動物の場合、合成タンパク質の約90%に糖鎖が付加しており、糖タンパク質や糖脂質における糖鎖の機能を詳細に研究することが重要である。これら糖鎖の形成、修飾に深く関与しているグリコシダーゼおよびトランスフェラーゼを制御する化合物を創出することが出来れば、疾患の発症メカニズムの解明や効果的治療薬の開発といった応用研究を大幅に進展させることになる。酵素作用に対する潜在的遷移状態(オキソカルベニウム様)アナログであるイミノ糖に着目し、グリコシダーゼ阻害剤であるポリヒドロキシピペリジンのデオキシノジリマイシン、ファゴミン、イソファゴミンの立体異性体を独自の合成法の開発をおこなうことでD体のみならずL体の合成に成功した。その結果、世界で初のL体の系統的なグリコシダーゼ阻害活性研究を実施することができた。アルキル基を組み込んだイミノ糖は、脂溶性が向上するためその生物活性が大きく変化することが分っている。特にアノマー位にアルキル鎖を有するイミノ糖はイミノ糖グリコシドのN,O-アセタール部の酸素原子を炭素に置換したイミノ糖C-グリコシドミミックであり安定アナログと見做すことができる。我々はフラノース型のアノマー位アルキル置換体の不斉触媒的合成法の開発に成功した。極めて興味あることに強力な阻害活性を示すのはL-アラビノース型イミノフラノース誘導体であって、D型はほとんど活性を示さないことが判明した。特にブチル基を有するL-アラビノイミノフラノース **1** は酵素選択性が高く、 α -グルコシダーゼ阻害作用を持つ既存の糖尿病治療薬と同等以上の酵素阻害活性を有し、細胞表面糖鎖を改変しないことが判明し、低血糖や肝炎のリスクを軽減できる可能性を秘めている。



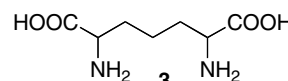
2. グリコシド結合形成反応の開発を基盤とするヌクレオシドミミックの合成研究

核酸系代謝拮抗剤は、がんやウイルスに対する化学療法剤として幅広く使用されているが、これら薬剤に対する耐性株の出現は深刻な問題になっている。我々は核酸塩基部と疑似糖部を連結させる広い意味でのグリコシド結合形成反応を開発することで、ヌクレオシダーゼ、ヌクレオシドホスホリラーゼに対する抵抗性が期待できる新しいヌクレオシドミミック体を創出した。硫黄原子の隣接基関与と転位を伴う核酸塩基の導入反応(光延反応)を鍵段階とする4'-置換イソヌクレオシドの合成、超原子価ヨウ素試薬を利用した酸化カップリング反応による炭素環ヌクレオシド合成、Pummerer型チオグリコシル化でジヒドロチオピラン構造を有するヌクレオシド誘導体 **2** の合成の開発に成功し、一部は抗HIV活性を有し、ペプチド核酸への応用も期待される。



3. 異常アミノ酸の合成とペプチド化学への応用

ペプチドグリカンはりポ多糖とならんで細菌特有の構造であるため、外来の病原菌が侵入したとき生体が察知して、高等動物の防御機構を活性化することで感染や癌に対する動物の抵抗力(自然免疫)を増すことが知られている。ペプチドグリカンの構成アミノ酸であるmeso-ジアミノピメリン酸(DAP) **3** を、7員環化合物から極めてユニークなDAPの全ての立体異性体合成法を開発するとともに、Garnerアルデヒド誘導体からのクロスメタセシスでDAPの合成に成功している。これらDAPから免疫活性化に関与しているNOD1アゴニストであるiE-DAP誘導体の合成に適用している。



謝辞: 本研究を支えて頂いた、共同研究者の諸先生、教室員、学生諸君に心より感謝申し上げます。