

文部科学省 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業

疾患糖鎖生物学に基づく革新的治療薬の開発

神戸薬科大学は、優秀な薬剤師を養成する歴史ある大学であるとともに、高い水準の基礎研究活動を活発に行ってきました。基礎研究への取り組みが評価された一例として、2012年度より採択された「文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業-疾患糖鎖生物学に基づく革新的治療薬の開発-」を4回に分けて紹介しています。今回はその3回目です。

薬品化学研究室 宮田 興子 教授

「環境にやさしい合成手法の開発」「新しい医薬品シード化合物の創製」をキーワードに、上田昌史准教授、武田紀彦助教^{*1}、博士課程の大学院生および配属学部学生と一丸になって創薬の基礎的研究に取り組んでいます。

薬品化学研究室のミッション「有機合成力」で疾患糖鎖のケミカルバイオロジーに挑む

薬品化学研究室が取り組んでいるのは、疾患糖鎖と動脈硬化症の関係を解明するためのツールの開発研究(臨床薬学研究室との共同プロジェクト)と糖鎖合成を調節する化合物の探索研究(生化学研究室との共同プロジェクト)です。

薬品化学研究室はこれまでの研究の成果として数百種類の化合物をライブラリーとして保有しています。また環境にやさしい合成手法を追求するなかで蓄えてきた、豊富な合理的合成手法のノウハウがあります。化学的な基礎研究のバックグラウンドを3つの研究室と共有しながら糖鎖と病気の謎解明に近づこうとしています。

^{*1}……2014年3月31日までは、三好哲也助手が本プロジェクトに参加していました。

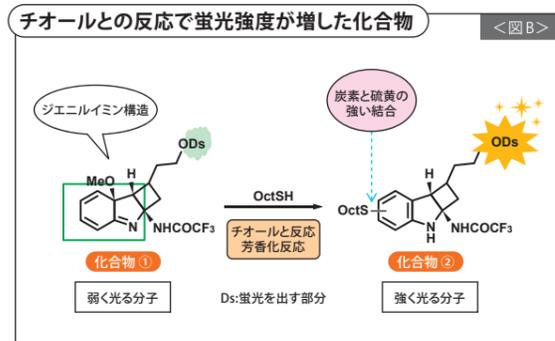
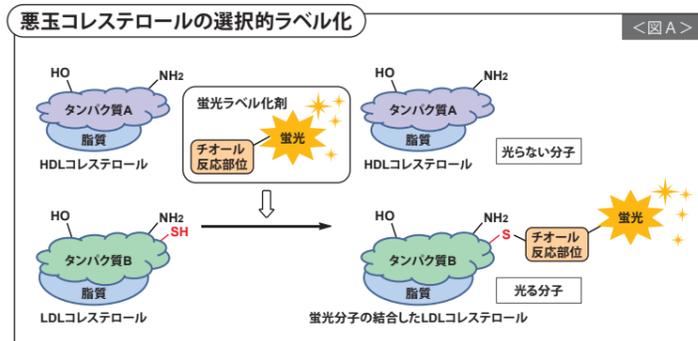
悪玉コレステロールを選択的にラベル化する蛍光試薬の開発研究

チオール(SH)は生体内においてタンパク質を構成するアミノ酸の中でシステインにのみ含まれています。そのため、チオールとのみ反応できる分子は、「システインを含まないタンパク質A」と「システインを含むタンパク質B」とを識別することができます。例えば、悪玉コレステロールのLDLと善玉コレステロールのHDLを比較すると、LDLにはシステインを含むタンパク質があり、HDLにはありません。よって、チオールだけに反応する試薬を使えば、両者のうち動脈硬化の原因となるLDLコレステロールだけを識別できるため、これをツールとして動脈硬化症発症の原因を解明できると考えられます。(図A)

このような考えのもと、当研究室では、チオールのみを選択して結合し発光する「蛍光ラベル化剤」の開発研究を行っています。

チオールの蛍光ラベル化剤には、アルコールやアミンなど他の化合物が存在する中で、チオールだけに反応し、強固な結合を形成する性質が求められます。我々は、独自の手法で開発したジェニルイミン構造の「化合物①」が、チオールと反応し芳香化することで、非常に強固な炭素-硫黄結合を形成した「化合物②」が得られることを見出しました(図B)。このような手法でチオールを捕捉したのは、我々が世界で初めてです。

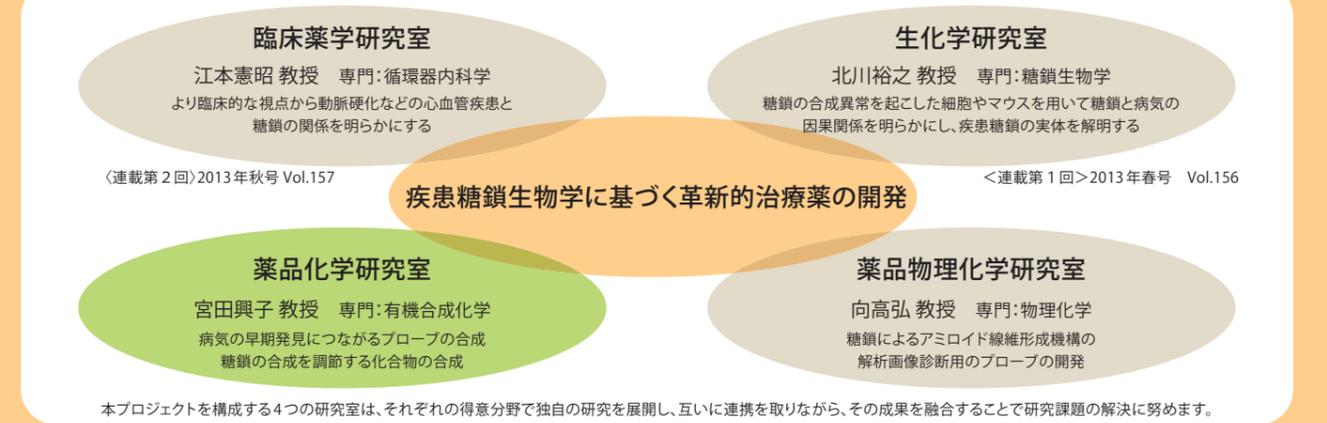
また、「化合物①」と「化合物②」の蛍光スペクトルを測定したところ、①よりも②の方が、蛍光強度がより強くなることもわかりました。今後は「化合物①」の最適化を行い、実際にLDLと結合させ動脈硬化症発症解明のツールとしての評価を行う予定です。



プロジェクトの目標

本プロジェクトの目標は、病気になるとつくられる異常な糖鎖(疾患糖鎖)が病気の原因である可能性や生活習慣病などの病気を発症させる背景になっている可能性を示すことです。「糖鎖疾患」という病気の新しいカテゴリーを構築し、このような疾患に共通する分子基盤を発見していくことで、疾患糖鎖が新規治療薬の標的となる可能性を基礎研究レベルで示すことを目指しています。

プロジェクト組織図

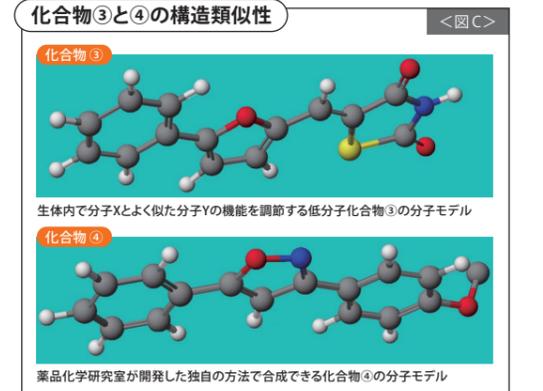


糖鎖合成を調節する化合物の探索研究

細胞表面は「糖鎖」で覆われており、この「糖鎖」が正常に合成されなければ病気の原因となることが予想されます^{*2}。すでに糖鎖合成は分子Xによって調節されていることが生化学研究室によって見出されています。我々は、この分子Xの機能を調節する低分子化合物の探索研究を行うことで、糖鎖の合成異常の原因を解明するとともに疾患糖鎖の新規治療薬の開発研究を行っています。

生体内の機能を調節する低分子化合物(医薬品も含む)には、「複素環構造の骨格を活性中心とする」ものが多いことが知られています。例えば、分子Xと類似の構造を持つ分子Yの機能を調節する低分子「化合物③」の中にも複素環構造が含まれています(図C上段)。我々は独自の手法で「化合物③」と類似の構造を持つ「化合物④」(図C下段)を開発しており、これを足がかりに、糖鎖合成を調節する化合物の探索研究を行っています。

^{*2}……詳細は「ききょう通信157号」で紹介しています。



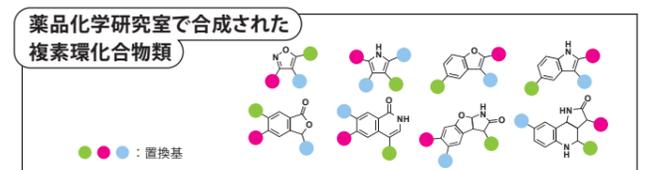
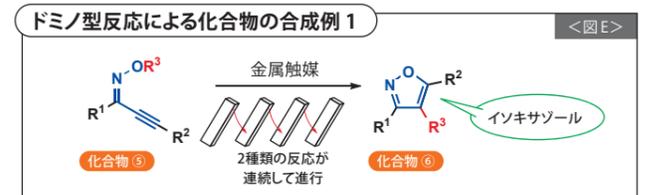
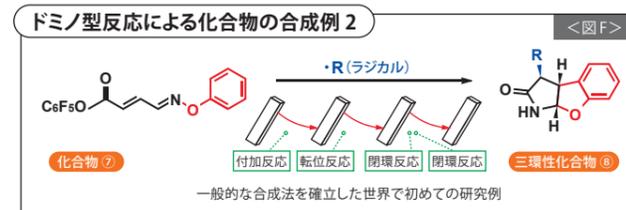
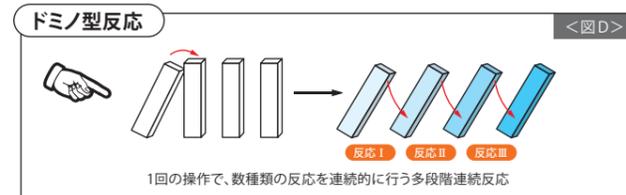
化合物合成を加速するドミノ型反応

次に我々が複素環化合物合成に用いている手法「ドミノ型反応」を紹介いたします。ドミノ型反応は、段階的に結合をつくっていく従来法とは異なり、ドミノ倒しのように、初めの反応[反応I]を起こせば、数種類の反応[II, III]が次々と連続して進行する反応です。(図D)。この手法を用いれば、一回の操作で複数の結合を作ることができるため、単純な化合物から複雑な化合物を一挙に合成できます。

具体例を挙げると、「鎖状化合物⑤」を金属触媒と反応させると、2種類の反応が連続して進行し、多くの医薬品に含まれるイソキサゾール骨格を持つ

「化合物⑥」が合成できます(図E)。また、「化合物⑦」をラジカル反応条件で処理するとドミノ型反応が進行し、「三環性化合物⑧」が合成できます(図F)。これは4種類の反応が一挙に進行するとても効率の良い反応であり、また、「三環性化合物⑧」の一般的な合成法を確立した世界で初めての研究例です。

このように当研究室では、単に既知の反応を組み合わせるだけでなく、新規反応をドミノ型反応に組み込むことで、オリジナリティの高い多官能性複素環化合物の合成に成功しています。ここで合成された化合物は生化学研究室にて選別し、分子Xの機能を調節するシード化合物の探索を行っています。



▶▶ 次回は「薬品物理化学研究室」の研究内容を紹介します。