

2023年度 TIA 連携プログラム探索推進事業「かけはし」 調査研究報告書(公開版)

【研究題目】

プレニル化フェノール類の医薬品への可能性に関する調査研究
Research Study on Potential of Prenylated Phenols for Pharmaceuticals

【整理番号】 TK23-045

【代表機関】 筑波大学

【調査研究代表者(氏名)】 沓村 憲樹

【TIA 内連携機関：連携機関代表者】

産業技術総合研究所 食薬資源工学 OIL：富永 健一

【報告書作成者】 沓村 憲樹 【報告書作成年月日】 2024 年 4 月 21 日

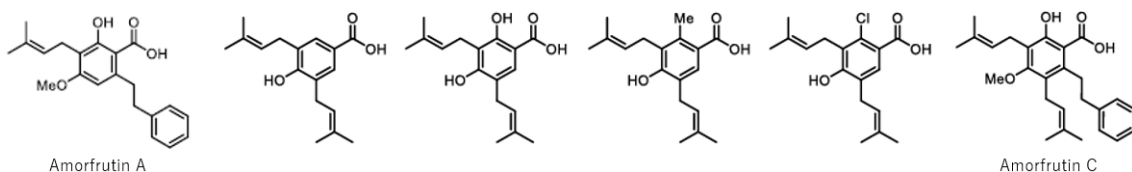
【連携推進(具体的な連携推進活動内容とその活動の効果等)】

筑波大学内 沓村研究室にて、4 置換フェノール誘導体 Amorfrutin A およびその類縁体、そして 5 置換フェノール誘導体 Amorfrutin C およびその類縁体の合成を行った。筑波大 国際統合睡眠医科学研究機構が所有する睡眠・覚醒機構と関連するキナーゼアッセイ系へ約 30 種の各種誘導体を送り、構造活性相関について調査した。また、Amorfrutin A およびその 4 種の類縁体は食薬資源工学 OIL に送付し、小腸上皮細胞を用いたアッセイ系による評価を実施している。全ての誘導体には優れた細胞膜透過性が期待されるプレニル基を導入しており、本連携研究によりプレニル化フェノール類における広範な構造活性相関情報の取得が期待される。

【調査研究内容(実験等中心に背景・課題と実行された課題解決の内容と結果)】

本研究は、潜在的に細胞膜透過性への効果が期待されるプレニル基を有するフェノール性化合物群に着目し、それらの誘導体を創製後、筑波大、および、産総研/筑波大 FoodMedOIL が所有する複数のアッセイ系にて評価を行う。そして、多置換式プレニル化フェノール類の多岐に渡る詳細な構造活性相関情報を収集し、将来、医薬品開発におけるヒット化合物の創製へと繋げることを目指している。

本研究において、マイクロウェーブを利用した独自の手法により、フェノール性水産基を介してプレニル基を短時間かつ高収率で導入する手法を開発し、本法を 4 置換フェノール誘導体 Amorfrutin A とその類縁体への合成に用いた。また、同様の手法により 5 置換フェノール誘導体 Amorfrutin C とその類縁体も合成した(下図：合成した一部の化合物を記載)。



まず、筑波大 国際統合睡眠医科学研究機構におけるキナーゼアッセイ系の評価では、基準となる3置換フェノール誘導体（上図：左から2番目）より優れたキナーゼ活性化能を示す化合物を合成することは出来なかった。しかし、構造活性相関研究の結果より、全てのフェノール誘導体が有するカルボキシ基の向きが活性発現に重要であることを明らかにした。また、4置換フェノール誘導体と5置換フェノール誘導体（Amorfrutin C）では、キナーゼに結合するサイト（おそらく、アロステリックサイト）への結合様式が異なるのではないかと推察される結果も得た。

一方、産総研/筑波大食薬資源工学 OIL に提出した Amorfrutin A および4種の類縁体については、現在、小腸上皮細胞を用いたアッセイ系による評価を実施中である。

【今後の活動予定】

睡眠・覚醒機構と関連するキナーゼアッセイ系との構造活性相関においては、活性発現に重要であることが分かったカルボキシ基に着目した変換を行う。具体的には、これまでの知見から安息香酸型よりも桂皮酸型の方が、目的とするキナーゼ活性が向上する傾向をつかんでいるため、これまでに合成した上図の化合物のベンゼン環とカルボキシ基の間に-CH=CH-構造を導入して構造活性相関研究を実施する。また、4置換フェノール誘導体と5置換フェノール誘導体の結合様式が異なるであろうという仮説を立証するためのデータ収集に努める。これらの結果は今年度中に原著論文にて発表予定である。一方、小腸上皮細胞を用いたアッセイ系による評価についても構造活性相関情報を取得し、構造最適化研究へと展開していく予定である。

【SDGs17 目標について、調査研究成果について、貢献ができると思われる項目があれば、最大3つまで☑をご記載下さい。】

研究成果に関連する SDGs 目標がある。

関連する SDGs 目標は無い

1 <input type="checkbox"/> 貧困をなくそう	2 <input type="checkbox"/> 飢餓をゼロに
3 <input checked="" type="checkbox"/> すべての人に健康と福祉	4 <input type="checkbox"/> 質の高い教育をみんなに
5 <input type="checkbox"/> ジェンダー平等を実現しよう	6 <input type="checkbox"/> 安全な水とトイレを世界中に
7 <input type="checkbox"/> エネルギーをみんなに、そしてクリーンに	8 <input type="checkbox"/> 働きがいも経済成長も
9 <input checked="" type="checkbox"/> 産業と技術革新の基盤を作ろう	10 <input type="checkbox"/> 人や国の不平等をなくそう
11 <input type="checkbox"/> 住み続けられるまちづくりを	12 <input type="checkbox"/> つくる責任、つかう責任
13 <input type="checkbox"/> 気候変動に具体的な対策を	14 <input type="checkbox"/> 海の豊かさを守ろう
15 <input type="checkbox"/> 陸の豊かさを守ろう	16 <input type="checkbox"/> 平和と公正をすべての人に
17 <input type="checkbox"/> パートナリシップで目標を達成しよう	

以上