

研究区分	教員特別研究推進（地域振興）
------	----------------

研 究 テーマ	慢性肝疾患治療候補化合物の作用機序解明に向けた光標識型プローブ分子の開発				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	濱島 義隆
	研究協力者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	石川 智久
		所属・職名	薬学部・准教授	氏名	稲井 誠
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	山口 桃生
	発 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	濱島 義隆

講演題目
DIF-1 誘導体の活性評価と光標識部位を備えたプローブ分子の創製
研究の目的、成果及び今後の展望 【研究の目的】肝疾患の原因は肝臓の線維化 → 肝硬変 → 肝がんへと不可逆的に進行するため、慢性肝疾患において肝線維化は予後不良を決定づける因子である。肝臓の線維化に関わる細胞として肝星細胞 (hepatic stellate cell, HSC) が注目されており、静止型 HSC (quiescent HSC) から形質転換による生じる、筋線維芽細胞様の形態を呈する活性型 HSC (activated HSC) が肝線維化の責任細胞であると考えられている。そこで我々は、静止型 HSC の活性型への形質転換を抑制するとともに、活性型 HSC を静止型へと脱活性化する化合物の創製を目指し、研究を行っている。これまでに我々は、細胞性粘菌の一種が産生する分化誘導因子 Differentiation-inducing factor-1 (DIF-1, 1) が候補化合物になることを見出しているが、その作用機序は明らかになっていない。そこで本研究は、DIF-1 の標的分子の同定を行うために 1 の光標識プローブ体を設計・合成する研究を実施した。 【研究成果と展望】1 のメチルエーテルをヘキシルエーテルに置換した誘導体が同程度の活性を保持しているという結果に基づき、光標識プローブ分子を図のように設計した。標的タンパク質との共有結合形成による標識化にはラジカルやカルベンを反応活性種として適用することとし、応用例が多く知られているベンゾフェノン (BP) またはトリフルオロメチルジアジリン (DA) を光反応性基として導入する設計とした。安価なフロログルシノール (2) を原料とし、DIF-1 前駆体を合成した。合成の過程で、塩素の一つが水素に置換された類縁体 DIF-3 が 1 よりも強い活性を示すことが判明したため、DIF-3 の光標識化も検討した。1 のメチルエーテルにかわり、BP 誘導体を置換させた DIF-3-BP (3) を合成することに成功した。しかしながら、3 は十分な線維化抑制活性を示したものの、細胞毒性が見られたことから正確な標的タンパク質の同定には適していない可能性が示唆された。そこで、毒性は BP ユニットの起因すると想定し、1 に DA を結合させた DIF-1-DA (4) を設計し、合成を完了した。今後は、光標識体 4 の生物活性及び毒性を確認し、プローブ分子としての妥当性を確認する。更に、アビジン-ビオチンアフィニティーカラムによる精製にも適用できるようにビオチンプローブ化を行い、光標識実験により標的タンパク質の同定を目指す。

