

生物活性化合物の創製を指向した有機化学研究

Study on Organic Chemistry Directed toward Identification of Novel Bioactive Compounds

京都大学大学院薬学研究科ケモゲノミクス・薬品有機製造学分野 大野 浩章

研究成果概要

本研究では、京都大学化学研究所スーパーコンピュータシステムを利用し、スフィンゴシンキナーゼ(SphK)阻害剤開発研究のためのドッキングシミュレーションを検討している。

SphK は細胞増殖に関与し、腫瘍細胞中での過剰発現が認められているため、抗癌剤の分子標的として注目されている。申請者らは、SphK に対する阻害活性を有することが知られている海洋天然物 jaspine B に着目し、構造展開を行っている。これまでに、申請者らは jaspine B のテトラヒドロフラン環上の置換基の立体異性体および位置異性体に関する検討を行ってきた。Jaspine B の全ての立体および位置異性体を分岐的に合成可能な方法論を確立し、分子中の 3 つの不斉中心および官能基の SphK 阻害活性に対する影響を精査した結果、4- *i* 体が最も高い阻害活性を示すことを明らかにした。また、jaspine B の側鎖アルキル鎖部分の構造展開も検討しており、様々な官能基を側鎖アルキル鎖部位に導入した誘導体を設計して、阻害活性を評価した結果、SphK の 2 つのアイソフォーム SphK1 および SphK2 のうち、SphK2 に対する選択的阻害活性を示す誘導体を複数見出している。現在、これらの結果を元に、jaspine B 誘導体と SphK とのドッキングシミュレーションを行い、詳細な相互作用の解析を検討している。今後、シミュレーション結果を利用して新たな阻害剤設計に取り組む予定である。

発表論文(謝辞なし)

Inuki, S.; Miyagawa, T.; Oishi, S.; Ohno, H. Introduction of a Polar Functional Group to the Lipid Tail of 4- *i*-Jaspine B Affects Sphingosine Kinase Isoform Selectivity. *arXiv preprint arXiv:1808.08668*, 2018, , 866–872.