

# 味覚認識機構解明を目指した光アフィニティーラベル試薬類の合成

応用生物科学専攻 分子生命科学講座 生態化学生物学 石田明子

## 1. 背景と目的

苦味受容体と甘味受容体はGタンパク質共役型受容体であるが、苦味・甘味物質との結合様式は未知な点が多くある。そこで、味覚受容体と基質との特異的な結合部位を解析するために、光アフィニティーラベル法が有用であると考えた。苦味物質 phenylthiourea (PTU) と甘味抑制物質 lactisole の光アフィニティーラベル試薬として、芳香環上に benzophenone, azide, diazirine といった、3種類の光反応性基を導入した化合物群の合成に着手した。

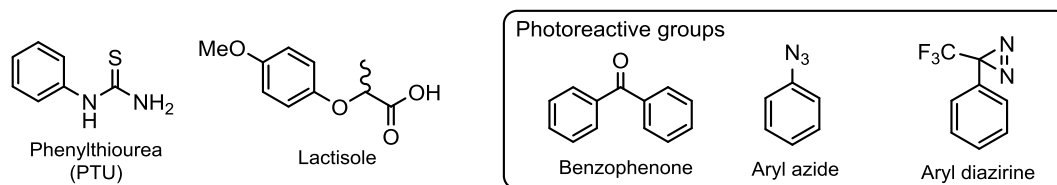
## 2. 方法と結果

PTU : Benzophenone 誘導体はアミノ体をチオウレア基に変換, azide 誘導体は PTU 骨格のアジド化によって合成できた。Diazirine 誘導体は前駆体である diazirinyl aniline が不安定で、効率的な合成法が確立していないため、多様な合成経路を検討した。3位置換体は2経路, 4位置換体は5経路を検討した結果, NHBoc 基を利用することで効率的な合成が可能となった。最終的に、アニリン誘導体をチオウレア基へ変換することで、PTU 誘導体の合成に成功した。さらに、PTU はチロシナーゼ阻害能を持つことから、合成した光反応性 PTU 誘導体を用いてチロシナーゼ阻害活性試験を行った結果、3位置換体がより高い阻害能を示した。

Lactisole : 乳酸メチルの光延反応を用いた立体選択的な合成を検討した。Benzophenone 誘導体はその構造を持つフェノール体に、azide 誘導体はニトロフェノールに対し、乳酸メチルの光延反応後 lactisole へと誘導し、ニトロ基はアジド基へ変換することで合成した。Diazirine 誘導体は、それぞれの位置異性体によって適した方法で、lactisole 骨格を導入したトリフルオロアセトフェノン誘導体を得た後 tBu エステルへ変換し、続く4段階の反応で diazirine 骨格を構築し、最後に脱保護することで合成が可能であった。合成した9種類の (S) 及び (R)-lactisole 誘導体を、甘味受容体によるアッセイに供した結果、(S) 体の diazirine 誘導体及び azide 誘導体が高い甘味阻害活性を示した。このことから、活性本体は (S) 体であること、合成した化合物が光アフィニティーラベル試薬として有用であることが示唆された。

## 3. まとめ

光反応性 PTU 誘導体6種類、及び光反応性 lactisole 誘導体9種類を、詳細な合成経路の検討によって高収率で得ることに成功した。これらの化合物は、光アフィニティーラベルや構造活性相関などの観点から、味覚受容体との相互作用解明に役立つことが期待される。



Scheme 1. 呈味物質と代表的な光反応性基

A. Ishida *et al.*, *ChemistrySelect*, 2017, 2, 160-164.

L. Wang, A. Ishida *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, 56, 870-873.