

オートファジー誘導物質 (+)-epogymnolactam の類縁体合成および活性評価

応用生物科学専攻 生命分子化学講座 木質生命化学 上田 一貴

1. 背景・目的

オートファジーとは、真核生物の細胞内における細胞質成分の分解システムである。近年、オートファジーがガンや神経疾患など様々な疾病に関与していることが明らかになっている。当研究室では、オートファジーの生理機構の解明と新たな治療薬の開発を目指して、北海道に自生するキノコからオートファジー制御剤の探索を行った。その結果、モリノカレバタケ属 (*Gymnopus* sp.) の一種から新規オートファジー誘導活性化合物 (+)-epogymnolactam を単離し、その構造決定ならびに全合成を達成した (図1)。また、先行研究において構造活性相関研究が検討され、その環状構造およびエポキシ基の存在ならびに絶対立体配置が活性に関与していることが示唆された。これらを背景として、本研究では、エポキシ基を取り除いた類縁体合成および側鎖の異なる類縁体合成と活性評価を行った。

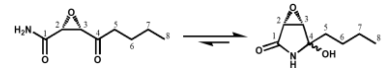


図1. (+)-Epogymnolactam の構造

2. 方法・結果

Deepoxy 類縁体合成 : γ -Octanolactone を出発物質として、加アンモニア分解および酸化によって目的の deepoxy 類縁体合成を達成した。

ヘキシル型・デシル型類縁体合成 : 側鎖構造の異なる類縁体合成を効率的に行うために、合成

経路の最終段階においてオレフィンクロスメタセシスを用いた。C4 位にヘキシル基またはデシル基の導入を行い、続く 2 ステップの反応により、目的のヘキシル型類縁体およびデシル型類縁体の合成を達成した。オクタール型類縁体合成 : セルレニンを出発物質とし還元処理を行うことで、オクタール型類縁体の合成を達成した (図2)。オートファジー誘導活性評価 : 3.3×10^5 cells/well の NIH3T3 細胞を 6 穴プレートに播種し、化合物を 25, 50, 100 μ M の濃度で投与後、4 時間処理した。細胞を回収し、溶解した後、ウェスタンブロット法によりオートファジー関連タンパク質 LC3-I, II および細胞内標準タンパク質として actin を検出した。

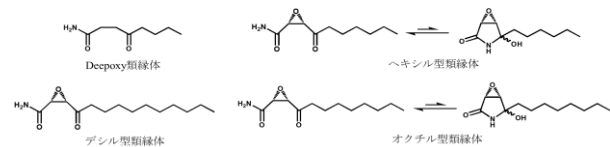


図2. 合成した類縁体

3. 結論・考察

Deepoxy 類縁体および 3 種類の側鎖の異なる類縁体合成を達成した。側鎖の導入においてはオレフィンクロスメタセシスが有効であることが示された。オートファジー誘導活性評価においては、側鎖の長さにより活性に変化が見られた。特にセルレニンおよびオクタール型類縁体においては、LC3-II/LC3-I および LC3-II/actin の相対量の減少が見られ、オートファジーの阻害が示唆された (図3)。側鎖構造の微妙な違いにより、オートファジーを誘導する場合と阻害する場合があることから、(+)-epogymnolactam において側鎖構造の重要性が示唆された。

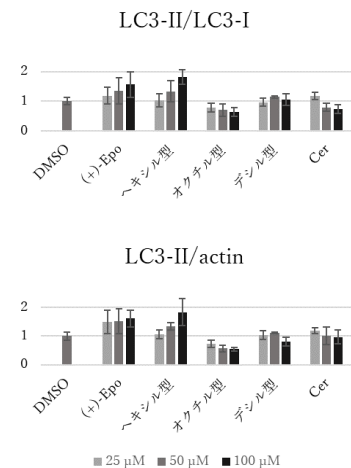


図3. 側鎖類縁体活性評価