

令和5年7月3日受理
No. 4

完了報告書
(兼 会計報告書)

2023年6月30日

公益財団法人 シオノ健康財団
理事長 塩野谷 貫一 殿

個人の方

氏名 高木 晃



団体の方

団体名

代表者



貴財団より助成いただいた活動が完了いたしましたので、下記のとおり報告します。

| | |
|------|---|
| 活動内容 | 若手研究助成 題目：がん固有の環境で細胞毒性を示すグルコース誘導体の選択的合成と創薬への応用 |
|------|---|

※今後の連絡に必要となりますので、全ての項目にご記入ください。

| | | | | |
|-----------|-------------------|--|-----------------|--|
| 提出者に関する事項 | (フリガナ) 氏名又は団体名 | タキギ アキラ 高木 晃 | 生年月日 又は設立年月日 | |
| | (フリガナ) 提出担当者 | タキギ アキラ 高木 晃 | | |
| | 住所 | 〒658-8558 兵庫県神戸市東灘区本山北町 4-19-1 神戸薬科大学薬化学研究室 (TEL) 078-441-7546 (FAX) (E-mail) takagi@kobepharmaceutical-u.ac.jp | | |
| | 連絡先 ・ 郵送先 | 〒658-8558 兵庫県神戸市東灘区本山北町 4-19-1 神戸薬科大学薬化学研究室 (TEL) 078-441-7546 (FAX) (E-mail) takagi@kobepharmaceutical-u.ac.jp | | |

※提出後の住所・連絡先変更の際は、速やかに事務局までご連絡ください。

(1) 活動成果

本研究では無保護グルコースの位置選択的ジアシル化と続く選択的アシル化を行うことで、多様なトリアシルグルコースを創製し、これらががんの低栄養環境で選択的に毒性を示す化合物であるかを評価することで、新規抗がん剤のリード化合物となり得ることを目指した。以下に本研究で得られた成果の概要を記載する。

・無保護グルコースからの選択的ジアシル化

まず無保護グルコースを用いた選択的ジベンゾイル化の検討を行った。最終的に低温条件でピコリン中にて反応を行うことで、 α -D-グルコースからは2,6-ジベンゾイルグルコースが、 β -D-グルコースからは β -1,6-ジベンゾイルグルコースが選択的に得られることを見出した。続いてアシル化剤の基質適用性について検討を行ったところ、 α 体、 β 体いずれのグルコースを基質とした場合においても反応は中程度から良好な収率で進行した。

・ジアシルグルコースからのさらなるアシル化反応

以前に当研究室で見出した低栄養選択毒性を示すグルコース誘導体はトリアシル体であったため、ジアシルグルコースからの次なるアシル化を行うことでトリアシル構造を有する新規グルコース誘導体の創製を目指した。ジベンゾイルグルコースを基質として、スズ触媒を利用したアシル化を行うと最も酸性度の高い水酸基が選択的にアシル化された生成物が得られた。また、以前に我々の見出した TBAF 触媒と酸無水物を利用したアシル化を行うことで立体障害の最も少ない水酸基へアシル基を導入することに成功した。これら一連の反応により多様なトリアシルグルコースの選択的合成が可能であることが期待される。

・合成したトリアシルグルコースの細胞毒性評価

先の結果により得られたトリアシルグルコースのうち、それぞれが置換位置の異なるトリベンゾイルグルコースの細胞毒性評価を行うことで、先行研究で見られた低栄養環境選択的な毒性はアシル基の置換位置に依存するか、またはアシル基の数に依存するかの考察を行った。合成した化合物を低栄養培地で培養したがん細胞での毒性評価を行ったところ、活性の強弱に違いはあるもののいずれのトリベンゾイルグルコースも低栄養環境でがん細胞に対して以前に見出した化合物と同程度の低栄養選択的な細胞毒性を示すことが明らかになった。この結果より、グルコースを基盤とした低栄養選択毒性の発現にはアシル基の個数による物理的な要因が大きく影響していることが示唆された。

(2) 今後の課題

今回の研究により無保護グルコースを利用した選択的ジアシル化については条件の最適化を含め概ね予定通りに達成することができた。さらにジアシル化されたグルコースへの選択的修飾法についても達成し、誘導体の活性評価も行うことができた。一方で合成したグルコース誘導体の評価については細胞毒性評価を行うに留まっているため、今後は多様な置換基を有するグルコース誘導体の創製と並行して合成した誘導体の評価、特に細胞毒性評価のみではなく転移モデルの増殖阻害など、最近当研究室で確立している評価系へ適用することで、がんの予防・治療に貢献し得る新規化合物の探索を目指すとともに、研究期間中に見出したグルコースの反応性を利用した新規選択的修飾法を発展させることで、さらに多様な置換基を有するグルコース誘導体群の創製も目指す。