

平成23年度特別経費（プロジェクト分）
「香川グライコリソース（希少糖・ヒト型糖鎖）を用いたナノ糖質生命科学研究推進事業」
研究グループ別研究成果報告書

（本報告書は、必要に応じてホームページ上で公開しますので、知的財産に関連する記述等については注意してください。）

研究組織			
研究グループの組織について記述してください。メンバーは教員ばかりでなく、本研究に携わっている非常勤職員・学生も記載してください。			
研究課題名	希少糖誘導体の合成とその生理活性研究		
グループリーダー	氏名	所属・職名	連絡先
	川浪 康弘	農学部・教授	e-mail
			本人
秘書等			
メンバー	氏名	所属・職名 (学年)	分担事項・役割等
	柳田 亮	農学部・助教	希少糖誘導体の合成とその構造活性相関研究
	橋谷 矩史	農学研究科 M1	D-アロース脂肪酸エステル合成と植物成長抑制活性
	内藤 まどか	農学研究科 M1	D-グロース脂肪酸エステル合成と植物成長抑制活性
	山上 まりな	農学部・4年	ペントース脂肪酸エステル合成と血管新生阻害活性

平成 23 年度研究成果概要

研究成果概要についてわかりやすく記載してください。できるだけ、図を挿入してください。すでに当該年度に外部に発表を行った成果については、研究業績欄の業績番号と対応させてください。

① D-アロース脂肪酸エステル合成と植物生長に対する構造活性相関研究

これまでに、D-アロースの6位アシル化誘導体がD-アロースよりもワンオーダー程度高い植物生長抑制作用を示すことを報告している。D-アロース6位アシル化体による植物生長抑制はジベレリン A₃ で回復するのに対して、D-アロースではこの回復が見られないことから、両者の作用機構は異なっていることが示唆されている。そこで、6-O-デカノイル-D-アロース (A11-C10) のカルボニル基を除去したD-アロースの6-O-デシル体を既知の出発物質より3段階で合成した。このアロース誘導体は、レタスに対してA11-C10に匹敵する生長抑制活性を示した。この結果は、アシル基のカルボニル基ではなく、炭化水素鎖がA11-C10の高い植物生長抑制活性において重要であることを示唆している。さらに、A11-C10の1位ヘミアセタール基をメチルアセタールに変換した誘導体ならびに3位水酸基のメチル化体、エステル結合をアミド結合に変換した誘導体の植物生長抑制活性についても報告した。(研究業績3, 5, 6, 7)。

② D-グロース脂肪酸エステル合成と植物成長抑制活性

D-グロースは、D-アロースのC-4エピマーである。アシル化剤として、デカン酸ビニルを用いてD-グロースの脂肪酸エステル合成を行った。さらに、イネ、レタスによる生理活性試験を行い、それらの生長抑制活性を比較した結果、イネおよびレタスに対して、D-グロースはほとんど生長抑制活性を示さなかったが、D-グロースのデカン酸エステルにすると、抑制活性は向上した。しかし、D-アロースデカン酸エステルよりも生長抑制活性が低いとの知見を得て、学会発表を行った(研究業績4)。

③ 希少糖中鎖脂肪酸エステルの血管新生阻害活性 (医学部塚本研究室との共同研究)

イネやレタスなどの植物に対して成長抑制活性を示すD-アロースの中鎖脂肪酸エステルについてヒト血管内皮細胞を用いた血管新生阻害活性試験を行った結果、D-アロースよりも約10倍の阻害活性があり、さらにC8, C10, C12と炭素鎖が長くなるにつれて阻害活性が向上することが確認された(研究業績9)。また、D-リボースは細胞増殖に影響がない一方で管腔形成抑制作用がみられた。これは薬として用いるのに望ましい性質である。このD-リボース脂肪酸エステルでは毒性が認められたが、管腔形成を亢進するという画期的な傾向が認められた。

④ 希少糖脂肪酸エステルの抗線虫活性

同調培養によって得られた *C. elegans* 第一期(L1)幼虫をバイオアッセイに用いた。試験容器には24ウェルプレートを用い、液体培地中20℃で培養を行った。72時間後の死亡率からLC₅₀値を計算し、抗線虫活性の評価を行った。D-アロースと炭素鎖長の違う直鎖脂肪酸(C8, C10, C12)を、リパーゼを用いた位置選択的エステル化によって6-O-脂肪酸エステル(A11-C8, A11-C10, A11-C12)とした。LC₅₀値はA11-C8が204μM, A11-C12が343μMであった。A11-C10には1.25mMでも抗線虫活性が認められなかった。(研究業績8)

⑤ D-プシコース脂肪酸エステル合成と植物成長抑制活性

酢酸ビニルおよびオクタン脂肪酸ビニルを用いてD-プシコースの脂肪酸モノエステルおよびジエステルの合成を行った。それらのイネに対する生理活性試験(30℃、7日)を行い、D-プシコースの酢酸エステルは、D-プシコースより、生長抑制活性が低いことが分かったが、一方D-プシコースの1,6-オクタン酸ジエステルがD-プシコースの4倍、D-プシコースのオクタン酸モノエステルの2倍の生長抑制活性を示すとの知見を得た(研究業績10)。

今後の研究計画

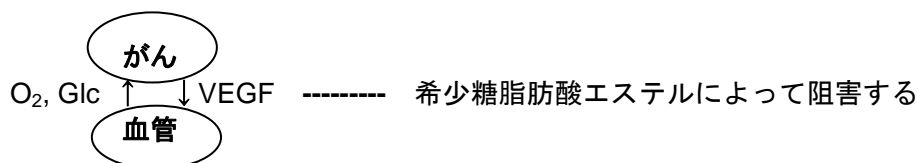
平成 23 年度に得られた研究成果を踏まえ、今後の研究計画について具体的に記載してください。図を挿入してもかまいません。

引き続き、D-アロース以外の希少糖について様々な脂肪酸エステルを合成し、イネ、レタスによる生理活性試験を行い、それらの成長抑制活性を研究する。

D-アロースのどの構造が活性に重要であるか明らかにするため、さらに新規の D-アロース誘導体を合成し、構造活性相関解析を行い、また D-アロースを分子プローブ化するなどの有機化学的な手法を駆使して、D-アロース誘導体の細胞内における標的タンパク（酵素あるいは受容体）を明らかにすることを目指す。

血管新生阻害剤の開発に関する研究では、今年度の研究成果に基づき、D-アロース以外に C-3 位の立体配置が同じ水酸基を有する D-プシコース、D-リボース、D-デオキシリボースや D-リボノラクトンの様々な脂肪酸エステルを新たに合成し、血管新生の阻害剤、促進剤の両面からドラッグデザインに取り組む予定である。

血管新生促進剤は各種虚血性疾患（脳梗塞、心筋梗塞、バージャー病等）の治療に求められるものであるが、現在有効な薬が少ない。我々の合成化合物に十分な促進作用を持つものがみつければ画期的な候補化合物となりうる。



特記すべき事項

本研究に関する受賞（学生対象の賞も含む）・プレスリリース・大型外部資金獲得につながった等、特記すべき事項があれば記述してください（ささいなことでもかまいません）。本欄は必須ではありませんので、「該当なし。」でも可ですが、できるだけ記載してください。

本研究の 1 分野である「希少糖誘導体を用いた血管新生を標的とする抗がん剤の開発」が、香川大学の平成 23 年度特別奨励研究（部局間連携枠）に採用された。

研究業績

本研究に関連した、平成 23 年度中の発表した、[1] 査読がある原著論文 (Corresponding Author には*印を付す。), [2] 著書, [3] 招待講演, [4] 学会発表 (発表者には○印), [5] 産業財産権 (特許等), [6] その他 (プロシーディング, 査読がない論文, 投稿記事等) を通し番号を付して記入してください。本事業の参加者にはアンダーラインを引いてください。記入欄が足りない場合は、用紙を追加してください。

[1] 査読がある原著論文

- 1) Y. Kawanami, K. Hoshino, and W. Tsunoi, Enantioselective reduction of trifluoromethyl ketones using an oxazaborolidine catalyst generated in situ from a chiral lactum alcohol, *Tetrahedron:Asymmetry*, **22**, 1464-1466 (2011)
- 2) Y. Kawanami, M. Yudai, K. Kiguchi, Y. Harauchi, and R. C. Yanagita, Enantioselective reduction of α,β -enones using an oxazaborolidine catalyst generated in situ from a chiral lactum alcohol, *Tetrahedron:Asymmetry*, **22**, 1891-1894 (2011)

[2] 著書

該当なし。

[3] 招待講演

該当なし。

[4] 学会発表(○は発表者)

- 3) ○柳田亮、橋谷矩史、川浪康弘、植物生長抑制作用を有する D-アロース誘導体の構造活性相関研究、日本農芸化学会中四国支部第 30 回講演会、講演要旨集、A-4 (2011)
- 4) ○内藤まどか、柳田亮、川浪康弘、D-グロース脂肪酸エステル合成と生物活性、日本化学会西日本大会講演要旨集、2H-12 (2011)
- 5) ○橋谷矩史、柳田亮、川浪康弘、植物生長抑制作用を有する D-アロース誘導体の構造活性相関、日本化学会西日本大会 講演要旨集、2H-13 (2011)
- 6) ○R. C. Yanagita, N. Hashitani, and Y.Kawanami, Role of Polar Functional Group of 6-O-Acyl-D-allose on the Plant Growth-Inhibitory Effect, The 5th Symposium of International Society of Rare Sugars, Rare Sugar Congress 2011 in Kagawa, P52 (2011)
- 7) ○柳田亮、山足陽和、橋谷矩史、川浪康弘、植物生長抑制作用を有する希少糖誘導体の親水性官能基が生物活性に与える影響、日本農芸化学会 2012 年度大会、講演要旨集、(2012)
- 8) ○砂古口博文、川浪康弘、何森健、佐藤正資、希少糖とそれらの脂肪酸エステル誘導体の抗線虫活性、日本農芸化学会 2012 年度大会、講演要旨集、(2012)

[5] 産業財産権 (特許等)

該当なし。

[6] その他 (プロシーディング, 査読がない論文, 投稿記事等)

- 9) I. Tsukamoto, Y. Kawanami, Y. Kubota, and R. Konishi, The Effect of Rare sugar Fatty Acid Esters on the Tube Formation of HUVEC, Proceedings of the Fourth Symposium of International Society of Rare Sugars, 159-164 (2011)
- 10) G. Afach, M. Ueda, C. Kataoka, and Kawanami, The Effect of D-Psicose Fatty Acid Esters on Plant Growth, Proceedings of the Fourth Symposium of International Society of Rare Sugars, 171-176 (2011)