

平成24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	TEL	本人	kawanami@ag.kagawa-u.ac.jp
			e-mail	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 M2	D-アロース脂肪酸エステルの合成と植物成長抑制活性		
	内藤 まどか	農学研究科 M2	D-グロース脂肪酸エステルの合成と植物成長抑制活性		
	西植 智子	農学部・4年	ペントース脂肪酸エステルの血管新生阻害活性		
	小川 知紗	農学部・4年	D-アロース脂肪酸エステルのヒト白血病細胞増殖長抑制活性		
	小橋 克哉	農学部・4年	D-アロース脂肪酸エステルのヒト白血病細胞増殖長抑制活性		
	山足 陽和	農学部・4年	D-アロース直鎖エーテルの合成と植物成長抑制活性		

平成24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 A_3 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3位水酸基のメチル化体、A11の1位のヘミアセタールをオクチル、デシルおよびドデシルアセタールとした誘導体を合成し、それらの植物生長抑制活性について報告した(研究業績2, 5)。

② D-グロース脂肪酸エステル合成と植物生長抑制活性

D-グロースは、D-アロースのC-4エピマーであり、その植物生長抑制活性および脂肪酸エステルにした時の活性への影響を検討した。まずアシル化剤として、デカン酸ビニルを用いてリパーゼによるD-グロースの脂肪酸エステル合成を行い、イネ、レタス、クレスによる生理活性試験を行った。これらの生長抑制活性を比較した結果、イネ、クレス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に比べると生長抑制活性がほぼ同じか、少し低かった。したがって、C-4位の水酸基の立体化学は植物生長抑制活性にはあまり重要でないことが分かった(研究業績4)。

③ 希少糖中鎖脂肪酸エステル血管新生阻害活性 (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と線維芽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。また、ヒト血管内皮細胞を用いた細胞増殖抑制活性試験により、100 μ Mより濃い濃度になると細胞毒性があることが分かった(研究業績1, 3)。

④ 希少糖脂肪酸エステルヒト白血病細胞増殖抑制活性

D-alloseは様々な種類のがん細胞に対して増殖抑制効果を示すことから注目されている。しかしながら、D-alloseのがん細胞に対する有効濃度はミリモラーオーダーと比較的高く、活性の大幅な向上が求められている。最近研究で、D-alloseの6位水酸基を中鎖脂肪酸エステルとし疎水性を高めた誘導体が、植物に対してD-alloseの10倍以上高い活性を示すことを明らかにされている。本研究では、D-allose中鎖脂肪酸エステル誘導体のヒト白血病細胞株に対する増殖抑制活性を評価した。

脂肪酸側鎖の炭素数がそれぞれ8, 10, 12のD-allose6位脂肪酸エステル誘導体をリパーゼを用いた選択的アシル化反応によって調製し、D-alloseに対して相対的に高い感受性を示すヒト白血病MOLT-4F細胞株に対する増殖抑制活性を評価した。その結果、D-allose誘導体はD-alloseよりも数十倍高い活性を示し、側鎖の炭素数12の誘導体の活性が最も高かった(研究業績6)。

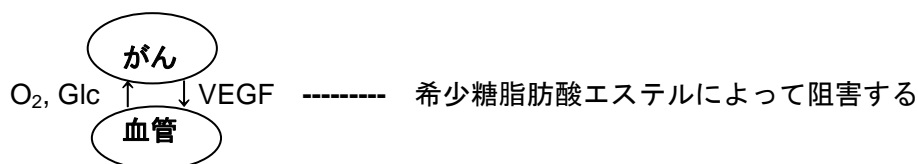
今後の研究計画

平成24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톤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、パージャージャー病等）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かれば画期的な候補化合物となりうる。



また、D-アロース中鎖脂肪酸エステル誘導体には、ヒト白血病細胞株に対する増殖抑制活性があることがわかったので、今後D-アロースの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톤の様々な脂肪酸エステルについても評価する。

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」の共同研究プロジェクトが、香川大学の平成25年度新領域・組織連携推薦経費研究推進事業に採用された。

研究業績

本研究に関連した,平成24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

該当なし。

[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)

1) Y. Haraguchi, M. Yoshimura, Y. Kawanami, R. C. Yanagita, I. Tsukamoto, Effects of Rare Sugar Fatty Acid Esters on the Tube Formation and Proliferation of Human Umbilical Vein Endothelial Cells, The fourth Kagawa University-Chang Mai University Joint Symposium 2012-Healthy Aging and Sustainable Society-, P. 88 (2012).

2) 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、日本農芸化学会中四国支部大会 講演要旨集、C2-12 (2012)

3) 原内勇樹、川浪康弘、吉村麻衣、塚本郁子、D-アロース脂肪酸エステル of 血管新生阻害活性、日本農芸化学会中四国支部大会 講演要旨集、C2-13 (2012)

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 of 合成と植物生長抑制活性、日本農芸化学会中四国支部大会 講演要旨集、C2-14 (2012)

5) R. Yanagita, N. Hashitani, Y. Kawanami, Synthesis and biological activity of 6-O-acyl-D-allose derivatives, 13th Tetrahedron Symposium Asia edition, P1.56 (2012)

6) 柳田亮、小川知紗、小橋克哉、川浪康弘、D-アロース中鎖脂肪酸エステル of ヒト白血病細胞増殖抑制活性、日本農芸化学会 2013 年度大会、講演要旨集、3C21p09 (2013)

[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)