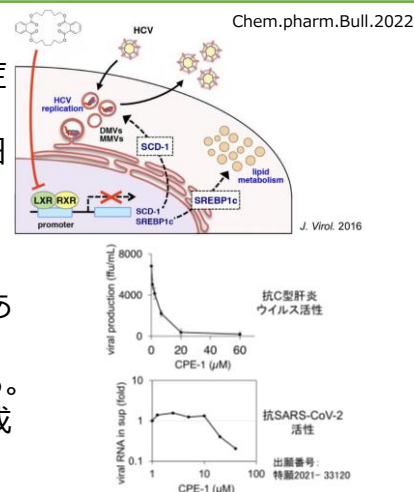


佐藤育海 担当教員：紙透伸治、加瀬ちひろ、相原尚之、片平浩孝、風間啓

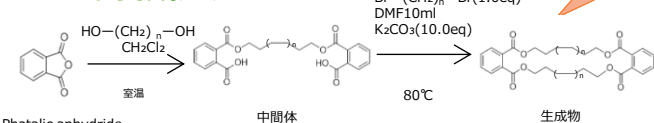
研究の背景と目的

C型肝炎はC型肝炎ウイルスに感染することにより、慢性肝炎を発症し、肝硬変や肝がんが発症する病気である。先行実験により、肝臓X受容体(LXR)アンタゴニストはLXRαの転写活性を特異的に抑制し、細胞内膜再編成及び脂肪滴の蓄積を阻害することでC型肝炎ウイルスのゲノム複製を阻害することが明らかになっている(J.Virol.2016)。新たなLXRアンタゴニストを探索したところ、サソリの外皮から得られているフタル酸エステル誘導(cyclic phthalate ester:CPE)の一つであるCPE1がLXRαに対してアンタゴニスト活性があることが分かった。この化合物はSARS-COV-2にも効果があることが明らかになっている。そこで、本研究ではCPE1の構造に着目し、構造の異なる化合物を合成することで、より抗ウイルス活性を示す化合物の探索をおこなった。



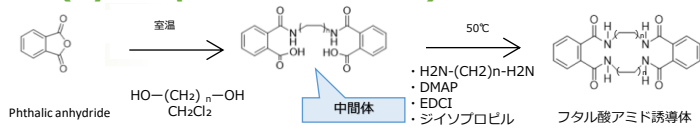
研究・調査方法

CPEの合成方法



無水フタル酸と両端にヒドロキシ基のついた炭素鎖の異なる直鎖構造の化合物を結合させることで中間体を合成し、合成した中間体に同様の直鎖構造の化合物を結合させることで炭素鎖の異なる誘導体を合成した。

CPA(cyclic phthalic amide)の合成方法



無水フタル酸と炭素鎖の異なるジアミン(2eq)、トリエチルアミン(0.66eq)をジクロロメタン中、アルゴン存在下で50℃に加熱・攪拌し、中間体を合成する。その後、中間体に同様のジアミン(1eq)、DMAP(0.2eq)、EDCI(2.3eq)、DIPEA(3eq)を加え、DMF中で約1日攪拌する。反応後、抽出を行い、目的のフタル酸アミド誘導体を得た。

結果と考察

合成した化合物

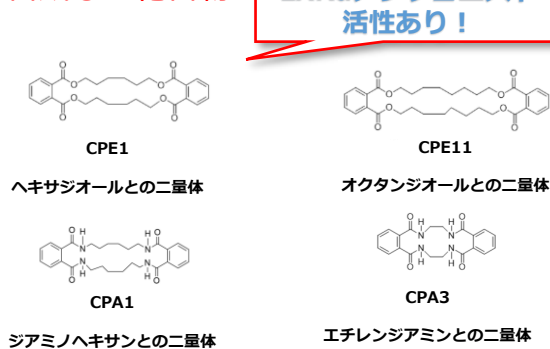
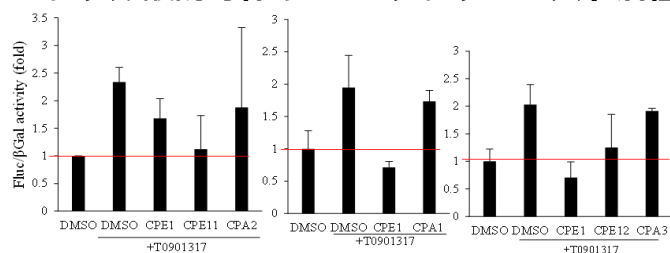


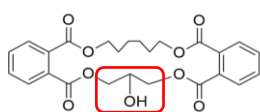
Fig.1: フタル酸誘導体のLXRαアンタゴニスト活性の検討



LXRαに対する活性の評価を行なったところ、CPE11がCPE1と同様、またはそれ以上の活性を示しており、CPAに関してはどちらも活性を示さなかった。

⇒CPE11はLXRαアンタゴニスト活性を持つ!

これから



- ・左図のような炭素鎖にヒドロキシ基を導入した誘導体の合成を行なったが、カラムクロマトグラフィーにより精製がうまくいかなかった。
- ・合成された誘導体のヒドロキシ基にビオチンなどの化合物を結合させることで、新たな化合物を合成する。

このヒドロキシ基に新たに化合物を結合させる