

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	生体内酸性官能基の選択的化学修飾法の開発と応用				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	濱島 義隆
	研究分担者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	江上 寛通
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	山下 賢二
		所属・職名	薬学部・教授	氏名	浅井 知浩
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	小出 裕之
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	濱島 義隆

講演題目	プロドラッグ化を指向したリン酸エステルアニオンの選択的化学修飾法の開発研究
------	---------------------------------------

研究の目的、成果及び今後の展望	<p>ペプチドや核酸医薬は近年、創薬におけるニューモダリティとして注目を集めており、抗悪性腫瘍薬や抗ウイルス薬への応用が活発に検討されている。中でも核酸医薬は化学的な合成が可能で、従来の低分子医薬や抗体医薬では狙えない RNA などを創薬ターゲットにすることができることから、次世代の医薬品として高い期待が寄せられている。しかしながら、生体内での加水分解に対する耐性と細胞膜透過性が低いという問題を抱えており、これらを解決する1つの手段として核酸の化学修飾が有効とされている。本研究ではリン酸イオンのエステル化を具体的な課題として取りあげ、核酸オリゴマーのプロドラッグ化に向けた基盤整備を行った。</p> <p>リン酸エステル保護体はスクレアーゼによる加水分解に抵抗性を示すと期待される一方、標的分子と結合するためにはリン酸エステル部位が加水分解される必要がある。がん細胞周辺、炎症部、または細胞内エンドソームなどの酸性環境下において加水分解を受けると考えられるアリアル、アルケニルまたはアルキニルエステルを合成すれば、十分な脂溶性が付与されたことで膜透過性が向上した核酸類縁体を創出できる。</p> <p>リン酸イオンは安定で一般にその求核性は低いため、我々の研究背景を基盤とする独自の方法を検討した。超原子価ヨウ素は高い脱離能を示すことから、弱い求核性しか示さない官能基とも反応することが知られている。そこで種々の超原子価ヨウ素化合物とリン酸エステルイオンとの反応を実施した。文献を参考に $\text{PhI}(\text{O})$, TMS-アセチレン, および $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ から調製されるカチオン性試薬は、リン酸イオンとイオン対を形成させると含水系溶媒中でもアルキニル化が進行することを見出した。しかしながら、低収率であり、また副生成物の割合が高いことが問題であり、これらはアルキニル試薬の調製効率が低いこと、および調製時に混入するルイス酸の影響であると考えられた。そこで、これらの問題を解決するためにカチオン性アルキニル化剤を安定化し、単離するための添加剤を検討した。先行研究からエーテル系配位子が有効であることが示唆されたため検討を進めたところ、18-クラウン-6 を配位させた超原子価ヨウ素化合物が中程度の収率で対応するアルキニル化を与えることを見出した。今後、添加剤のさらなる検討による水中でのアルキニル化の効率改善、pH 変化による化学選択性の制御、および生理条件下での加水分解を検証する予定である。</p>
-----------------	---