

公益財団法人 立松財団 御中  
様式 2021A1,A2,B

2024年8月4日

所属:岐阜大学応用生物科学部

氏名:今村彰宏



## 2022年度助成 研究 終了 報告書

※ゴシック文字で記入下さい。

研究テーマ	特発性肺線維症 (IPF) 治療薬の開発に向けたシアリダーゼ阻害剤の合成
研究の結果	<p>国指定難病である特発性肺線維症 (IPF) は、何らかの原因により肺の間質に炎症が起き、最終的に厚く硬化 (線維化) する原因不明の難病である。我々は先行研究により、IPF 患者の肺では、シアリダーゼと呼ばれる糖加水分解酵素が優位に増加していることを見出した。シアリダーゼには、NEU1~NEU4 までの四種のホモログが存在するが、このうち、NEU1 の発現異常が IPF の病態に深く関与していると示唆されている。そこで我々は、異常発現している NEU1 の機能を酵素選択的に阻害できれば IPF の治療につながると着想した。本研究では、先行研究にて独自に見出したリード化合物の迅速合成経路の確立とリード化合物を超える阻害活性をもつ新規阻害剤の開発を目指した。</p> <p>まず、従来のリード化合物の合成において、9位アミド化の効率が悪く大量合成化が困難という課題があったため、アミド化反応を種々検討することとした。本研究では、アミドの合成前駆体をアジドとしていたため、まず Staudinger 反応によりアジドを遊離アミンとした後、各種アシル化試薬 (酸クロリド、カルボン酸) および反応条件を検討したが、どれも芳しい結果を与えなかった。そこで、次にアジドに対して aza-Wittig 反応を経由した条件を試したところ、高収率かつ簡便にアミド体へ変換できることを見出した。その結果、9位アミド化の効率が著しく改善され、これまで難しかったリード化合物のグラムスケールでの合成が容易となった。</p> <p>次に、リード化合物の阻害活性を超える新規阻害剤の開発を目指し、新規阻害剤候補分子として、9位アミドの構造を改変した4種の化合物を設計した。これらの合成は、リード化合物で確立した経路に従って行い、アミド化の試薬を変えることで効率的に合成を達成した。最後に、得られた4種の新規化合物の NEU1 に対する阻害活性試験 (in vitro セルベースアッセイ) を実施したところ、このうち3種にはリード化合物とほぼ同等の阻害活性があり、残りの1種はやや阻害活性が劣る結果であった。</p>
研究発表 (実績)	<p>【学術論文】 Lillehoj, E. P., Yu, Y., Verceles, A. C., Imamura, A., Ishida, H., Piepenbrink, K. H., Goldblum, S. E., Bacterial Flagellin Provokes NEU1-Mediated MUC1-Ectodomain Desialylation and Release from Airway Epithelia as a Flagellin-Targeting Decoy Receptor. <i>submitted to Cell Host &amp; Microbe</i></p>

提出期限：研究期間終了後、すみやかに助成金の「必要経費使途明細書」「領収書」と合わせて提出下さい。  
年度をまたぐ場合は毎年3月末日までに、途中経過をご記入の上、報告願います。