

令和3年7月27日	発表者 安池 理乃
<p>【Journal】 <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 2021, <i>30</i>, 127373</p>	
<p>【Title】 Synthesis and evaluation of 1,2,4-oxadiazole derivatives as potential anti-inflammatory agents by inhibiting NF-κB signaling pathway in LPS-stimulated RAW 264.7 cells</p>	
<p>【Affiliation & Authors】 University of Jinan, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Shandong Provincial Hospital, Cheeloo College of Medicine, Shandong University Yu-Ying Zhanga, Qian-Qian Zhanga, Juan Zhanga, Jia-Li Songa, Jia-Cheng Lia, Ke Hanb, Jin-Tian Huangc, Cheng-Shi Jianga, Hua Zhanga</p>	
<p>【Abstract】 炎症反応は動脈硬化やがんなどの慢性疾患の主要な危険因子として知られている。これは NF-κB の核内移行によりマクロファージが活性化し、炎症メディエーターが分泌されることで起きると知られている。先行研究において、化合物ライブラリー（University of Jinan）から phenyl 基と indole 環を持つ 1,2,4-oxadiazole 誘導体 JC01 が NF-κB 阻害活性を示すことが明らかとなった。本研究では強力な抗炎症剤開発のため JC01 の類縁体を合成し、構造最適化を検討した。Indole 環を含む化合物は抗炎症剤としても同定されているため、indole 環と 1,2,4-oxadiazole 環を結合させ、置換位置の異なる化合物 3 種を合成し MTT アッセイ、griess 法を用いて細胞毒性と NO 産生阻害活性を評価した。その結果、indole 環 C5 位に 1,2,4-oxadiazole が結合した化合物 3 が低毒性かつ NO 産生阻害活性を示すと明らかになった。さらなる毒性の低減を目的とし、phenyl 基から他の環構造への変換を試みた。同様に細胞毒性と NO 産生阻害活性を評価したところ、furan 構造を持つ化合物 17 は細胞毒性が低く、強力な NO 産生阻害活性を示した。また、免疫蛍光分析による評価で、NF-κB の構成タンパク質である p65 の活性化が阻害されており、本化合物は NF-κB の転写を抑制することが判明した。さらに、本化合物は NO 産生を触媒する iNOS の産生を抑制することが判明した。このように本研究では、化合物 17 が NF-κB 活性化を抑制し、iNOS の産生量を抑制することが明らかになった。本化合物は炎症メディエーターの抑制に作用すると推測されるため、今後の抗炎症剤開発に貢献すると期待される。</p>	