

| | |
|--|-----------|
| 令和4年7月20日 | 発表者 金窪 爽音 |
| 【Journal】 <i>Chem. Commun.</i> 2019 , 55, 711–714. | |
| 【Title】 Synthesis of glycerolipids containing simple linear acyl chains or aromatic rings and evaluation of their Mincle signaling activity. | |
| 【Affiliation & Authors】 Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University. T. Matsumaru, R. Ikeno, Y. Shuchi, T. Iwamatsu, T. Tadokoro, S. Yamasaki, Y. Fujimoto, A. Furukawa, K. Maenaka. | |
| <p>【Abstract】 結核は、現代でも世界中で多数の死者を出す感染症である。現在、薬剤耐性が生じにくい宿主側を標的とする薬剤が求められている。C型レクチン受容体 (CLR) の1つである Mincle は、マクロファージや樹状細胞に発現し、結核菌由来の糖脂質をリガンドとするシグナル伝達により NO 産生に寄与することが知られており、結核菌のセンサーとなることが期待されている。しかし、グリセロ脂質の脂質鎖長と Mincle のシグナル伝達活性化能の相関は不明であるため、本研究では直鎖アシル鎖または芳香環を有する複数のグリセロ脂質を合成し、Mincle アゴニスト活性評価を行った。先行研究より、グリセロ脂質は Mincle との結合に最短で C10 の脂肪鎖が必要であることが示されたことから、それぞれ C22-C30 のアシル基をもつグリセロ脂質を合成し、NFAT-GFP reporter assay を用いてシグナル伝達活性化能を評価した。GFP のシグナル強度はアシル鎖の長さとともに増加し、C30 のアシル鎖をもつ 2e は強力にシグナル伝達を活性化した。ウシ Mincle と 2e の docking モデルの解析より、グリセロール部分はカルシウムイオンと相互作用し、アシル鎖の一部が Ile, Ala, Phe, Leu からなる疎水性ポケットに相互作用していることが示唆された。また、アシル鎖の C12 炭素までは疎水性ポケットと相互作用し、Mincle の浅いポケットと弱く相互作用している可能性が示唆された。次に、既知の Mincle アゴニスト brartemicin の芳香環が Mincle の疎水性ポケットに位置することから、新たな相互作用の獲得を期待して、グリセロールの安息香酸エステル誘導体とフェニル酢酸エステル誘導体を合成した。これらの Mincle シグナル伝達活性化能を評価したところ、予想に反していずれの化合物も活性を示さなかった。</p> <p>以上より、本研究ではグリセロ脂質のアシル鎖長が、Mincle のシグナル伝達活性化と相関していることが示された。一方、芳香環を有するグリセロ脂質は、Mincle のシグナル伝達を活性化しなかった。また、Mincle と化合物 2e の docking study より、Mincle の疎水性ポケットには C12 炭素まで収容できることが示唆された。これらは、Mincle アゴニスト活性を有するグリセロール誘導体の設計・開発への参考となり得る。</p> | |