

難病皮膚疾患の発症メカニズム解明を目指した 皮膚バリア機能セラミドの合成 Total synthesis of acylceramides to elucidate the onset mechanism of skin diseases

端野翔太、村井勇太（北大院先端生命）、門出健次（北大院先端生命）

ヒトは、皮膚の角質層が持つバリア機能により、病原体や皮膚の乾燥から守られている。この皮膚バリア形成に不可欠な脂質成分がアシルセラミド（図 1）であり、骨格中に C32~36 超長鎖脂肪酸を含む。1) アシルセラミドの減少は魚鱗癬等の難病皮膚疾患の要因であるが、アシルセラミド生合成経路・発症メカニズムは完全に解明されていない。本研究では未解明タンパク質の探索に有用な光アフィニティラベル法を用いてその解明を目指す。ラベル試薬に導入するリガンド ω -OH セラミドは全合成を行うが、いまだ C34、36 を持つアシルセラミドの合成報告はない。また、それ自体が塗布薬や化粧品としての応用が期待されることから、安価で大量生産が可能な全合成ルート確立も同時に目指した。

現在、C36 超長鎖脂肪酸の合成を 2 つのスキーム（図 2、3）で行っている。スキーム 1 では、合成した 3 つのパーツ（青・赤・緑枠）をカップリングし、残りの還元反応で合成を達成する。

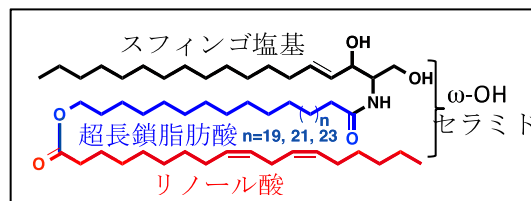


図 1 アシルセラミド

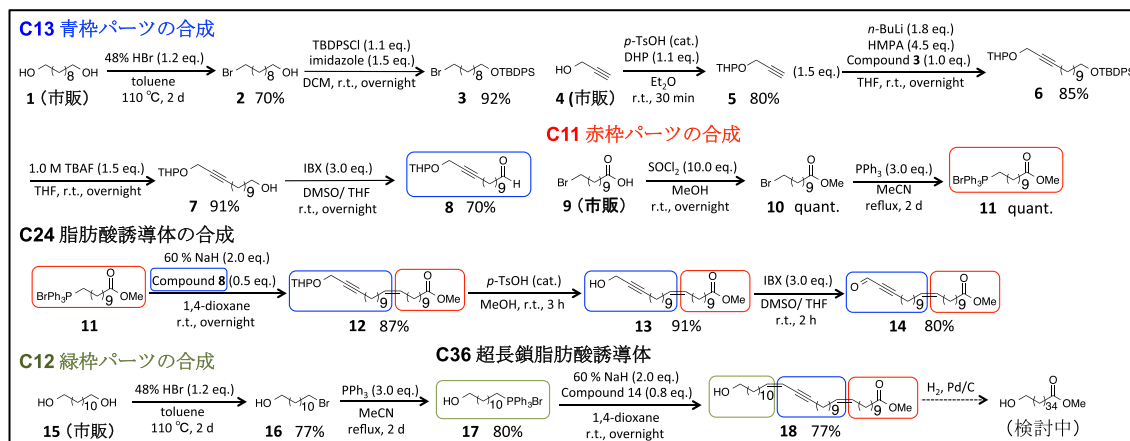


図 2 アルキン-ハロゲン化アルキルによる C36 超長鎖脂肪酸の合成

スキーム 2 では、化合物 16 より化合物 17 と 21 を作り分け、再度、化合物 17 との Wittig 反応によって C36 超長鎖脂肪酸の合成が可能な高効率なルートである。先行研究²⁾において Wittig 反応の低収率が問題視されていたが、本研究では溶媒を工夫することで収率 8 割程度を達成した。

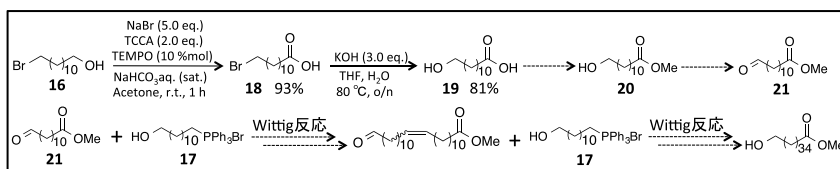


図 3 Wittig 反応による C36 超長鎖脂肪酸の合成

<参考文献>

1) PNAS 2015, 112, 7707-7712

2) Organic Letter 2015, 17, 5456-5459

発表者紹介

氏名 端野翔太（はしのしょうた）
所属 北海道大学大学院生命科学生命融合科学
学年 修士二年
研究室 化学生物学研究室

