



cADPR 安定アンタゴニストとしての F-cADPcR の合成研究 Synthetic study of F-cADPcR as stable antagonist of cADPR

佐竹俊哉、藤原広一、渡邊瑞貴、周東智（北大院薬）

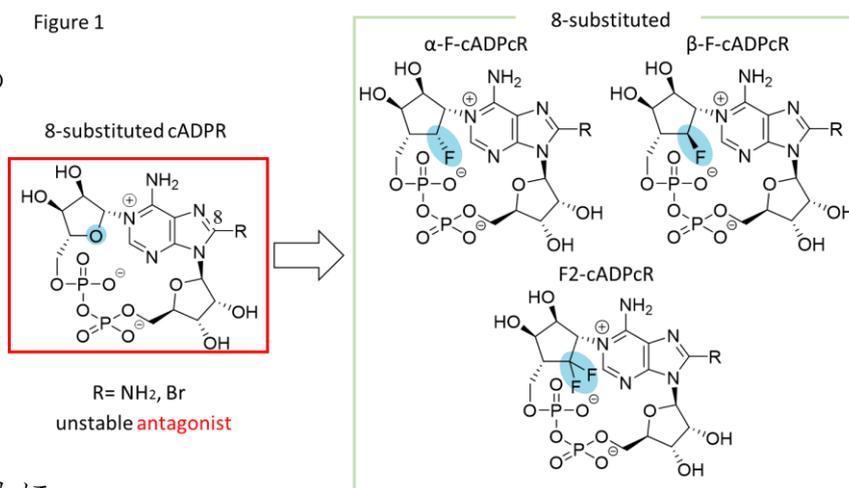
Cyclic ADP-ribose (cADPR)は、カルシウムイオン誘発性カルシウムイオン放出機構において、細胞内小胞体からのカルシウムイオン放出を制御するセカンドメッセンジャーである。cADPRはN-1-リボース部環内酸素原子の存在により、酵素的には勿論、中性水溶液中でも容易に加水分解されるほど不安定であり、その作用機序の解明は十分ではない。そこで当研究室では、cADPRの機能解明に使えるバイオツールの開発を目指し、種々のcADPR誘導体を設計・合成してきた¹。

cADPRアンタゴニストとして、アデニン環8位をブロモ基やアミノ基で修飾した8位置換cADPRが報告されているものの²、リボース環内に酸素原子を有するため安定性に問題がある。当研究室は、8位置換cADPRのリボース環内酸素原子を、メチレンや硫黄原子に置換した8位置換cADPcR、cADPtRを設計・合成したが、これらはアゴニスト活性を示した。これらの結果から、リボース環内酸素原子がアンタゴニスト活性に必要であることが示唆されている。

そこで私は、安定なアンタゴニストの創製を目指し、8位置換cADPRのリボース環内酸素原子をモノフルオロメチレンで置換した α -及び β -F-cADPcR、および、ジフルオロメチレンで置換したF2-cADPcRを設計した(Figure 1)。リボース環内酸素原子がなくなることで、N-1-リボシ

ル結合が安定化するとともに、高い電気陰性度と非共有電子対を有するフッ素原子の寄与により、フルオロメチル基が酸素原子の等価体として機能することを期待した。

本発表ではcADPR類縁体の活性評価、及び、合成について述べる



<参考文献>

- 1) S. Shuto, *Chem. Pharm. Bull.*, **2018**, 66, 155
- 2) T. F. Waleseth, et al., *Biochim. Biophys. Acta.*, **1993**, 1178, 235

発表者紹介

氏名 佐竹 俊哉 (さたけ しゅんや)

所属 北海道大学 大学院薬学研究院

学年 修士課程一年

研究室 創薬有機化学研究室

