



リポドⅡ誘導体の合成研究 Synthetic Study of Lipid II Derivatives

大川凌太郎¹、勝山彬¹、薬師寺文華¹、市川聡^{1,2} (¹北大院薬、²北大 GI-CoRE)

リポドⅡは、細菌細胞壁の主たる構成成分、ペプチドグリカン (PG) の生合成前駆体であり、ペプチドや糖、55 炭素からなる脂質に加え、ニリン酸を含む複雑な構造を有している (Figure 1)。PG の生合成経路において、リポドⅡは細胞内で合成されたのち、細胞外へフリップして重合することで PG へと変換される。このフリップを担う膜タンパク質 MurJ は、2015 年に X 線結晶構造が解かれている¹。しかし、高度に官能基化され、かつ負電荷も有するリポドⅡをどのように認識しフリップさせるのか、その詳細な作用機序については明らかになっていない。この作用機序の分子レベルでの理解は、生化学的に広く興味を持たれるとともに、MurJ を標的とした新規抗菌薬開発へ応用することが可能である。

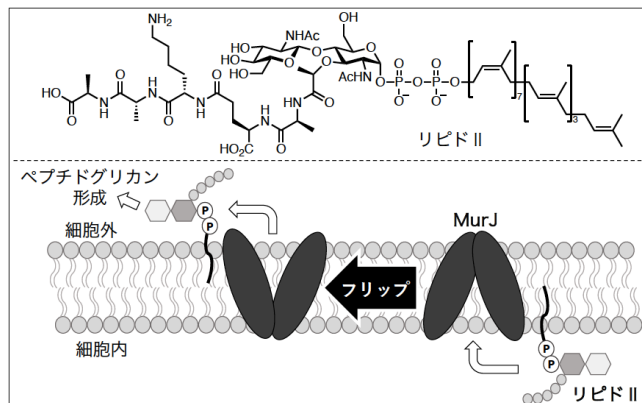


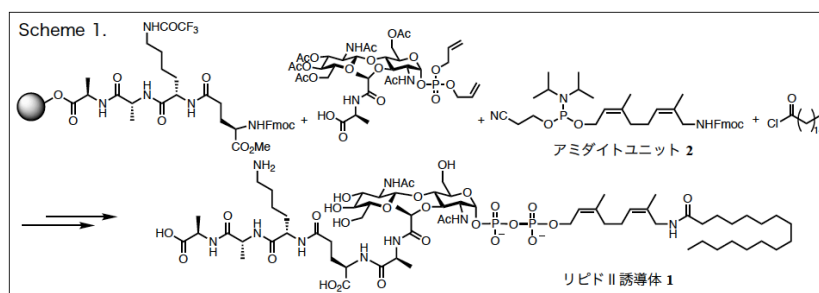
Figure 1. リポドⅡの構造とMurJによる輸送機構

MurJ の作用機序を解明する手法の一つに、MurJ とリポドⅡの X 線共結晶構造解析がある。しかし、リポドⅡの 55 炭素からなる脂質がもたらす水溶性の低さにより、共結晶構造の取得は困難であった。そこで、リポドⅡの脂質部を変換することによって先の問題を解決するため、まずは、MurJ に認識されるための脂質部を探索することとした。それにあたり、リポドⅡ脂質部誘導体の効率的合成法を確立し、末端にパルミトイル基を導入したリポドⅡ誘導体 **1** を合成した。

MurJ の作用機序を解明する手法の一つに、MurJ とリポドⅡの X 線共結晶構造解析がある。しかし、リポドⅡの 55 炭素からなる脂質がもたらす水溶性の低さにより、共結晶構造の取得は困難であった。そこで、リポドⅡの脂質部を変換することによって先の問題を解決するため、まずは、MurJ に認識されるための脂質部を探索することとした。それにあたり、リポドⅡ脂質部誘導体の効率的合成法を確立し、末端にパルミトイル基を導入したリポドⅡ誘導体 **1** を合成した。

合成の概要は Scheme 1 に示すように、当研究室の前報を参考に設計した²⁾。即ち、液相合成で予め合成した各ユニットを、最後に固相合成により連結させる収束的合成法である。

本合成法の鍵となるビルディングブロックはアミダイトユニット **2** である。**2** を用いた固相上でのニリン酸化後、ユニットの末端に導入したアミノ基を足がかりに、アシル側鎖を導入することでリポドⅡ誘導体 **1** を得た。このアミダイトユニット **2** の設計により、様々な脂質部誘導体の迅速な合成が可能となる。これらの詳細はポスターにて報告する。



<参考文献>

- 1) Lee, S. Y. et al. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2016**, 24, 171.
- 2) Katsuyama, A.; Sato, K.; Yakushiji, F.; Matsumaru, T.; Ichikawa, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2018**, 66, 84.

発表者紹介

氏名 大川 凌太郎 (おおかわ りょうたろう)
所属 北海道大学大学院生命科学院
臨床薬学専攻
学年 博士課程 1 年
研究室 創薬科学研究教育センター
有機合成医薬学部門

