

公益財団法人 立松財団 御中
様式 2021A1,A2,B

2022年 3月 31日

所属： 岐阜大学 工学部

氏名： 岡 夏央



2020年度助成

研究経過・**終了**報告書

※ゴシック文字で記入下さい。

研究テーマ	マラリア診断のための高感度センサデバイスの開発
研究の結果	<p>マラリア原虫がもつ乳酸デヒドロゲナーゼ(pfLDH)は、マラリア患者の血中に見られ、感染のマーカーとして注目されている。本研究は、pfLDH に選択的かつ強固に結合する複素環化合物を設計、合成し、マラリア診断のためのバイオセンサーへ応用することを目的としている。哺乳類にも LDH は存在するが、pfLDH では補酵素 NADH 結合サイトの Phe122 が Glu122 に変異しており、更に、抗マラリア薬の一種であるクロロキン(CQ)は、そのサイトに弱く結合し、その結合には Glu122 のカルボキシ基と CQ のアミノ基間の水素結合が働いていることが報告されている。我々は、この Glu122 のカルボキシ基に強く結合するアミジノ基をもつ複素環化合物を種々設計し、分子ドッキングによって NADH 結合サイトに強く結合する分子を探索した。AutoDock Vina を用いたシミュレーションを繰り返した結果、インドール環を主骨格とし、アミジノ基を有する複素環化合物が CQ より強く結合することが示された。加えて、上記の結合シミュレーションを DNA に対しても行ったところ、アミジノ基をもつインドール環を二つ結合した新しい分子が DNA に強く結合することが示された。このような DNA 結合分子は、DNA プローブと組み合わせることで、マラリア原虫などの特定の塩基配列をもつ DNA を検出するセンサーへと応用が可能である。</p> <p>上記のシミュレーション結果を基に、実際の化学合成を実施した。Archaeosine の合成前駆体である PreQ₀ とピチオフェンとの結合反応を行うにあたっては、望まない位置での結合が起こらない様に、適切な保護が必要となる。そこで、PreQ₀ の 2 位アミノ基を dimethylformamidine (dmf) 基でまず選択的に保護し、1, 9 位を benzyloxymethyl (BOM) 基で保護した後、dmf 基を除去することで、2 位でのみ反応し得る PreQ₀ ユニットを合成した。次に銅触媒を用いる 2-クロロチオフェンの酸化的カップリングによってピチオフェンユニットを合成した。加えて、合成の最終段階に用いる PreQ₀ のシアノ基→アミジン基への変換反応について詳細に検討し、効率良く反応が進行することを確認した。また、インドール環上にアミジン基を有する化合物の合成を行い、2~7 位異性体全ての合成を達成した。加えて、分子ドッキングシミュレーションで DNA への結合スコアが最も高かった 3 位にアミジノ基をもつインドールをキシレンリンカーで二つ結合した分子の合成にも成功した。一方、この間に共同研究者であるマレーシア国民大学の Dr. Aishah Hasbullah の研究チームは、安価なスクリーン印刷電極上にトリアゾール誘導体を担持したマラリア診断キットを開発している。今後は、本研究で開発した CQ 結合分子、および DNA 結合分子をトリアゾール誘導体の代わりにスクリーン印刷電極上に結合したマラリア診断キットの作成、機能評価を進める予定である。</p>
研究発表 (実績)	Noraisyah binti Abdul Kadir Jilani, Siti Aishah Hasbullah, Natsuhisa Oka, Synthesis and in silico study of mono/bis-amidino indoles as potential DNA groove binders. GU Joint Degree Satellite Symposium 2022. 2022.3.30. Online.

提出期限：研究期間終了後、すみやかに助成金の「必要経費用途明細書」「領収書」と合わせて提出下さい。
年度をまたぐ場合は毎年3月末日までに、途中経過をご記入の上、報告願います。