

公益財団法人 立松財団 御中
様式 2021A1

2024年 5月 1日

所属: 名古屋工業大学大学院
工学研究科工学専攻
生命・応用化学系プログラム

氏名: 宮川 淳



2022年度助成 研究終了報告書

※ゴシック文字で記入下さい。

研究テーマ	免疫調節薬レナリドミドの鏡像異性体分離とそれを利用したガン治療のためのタンパク質分解誘導剤の開発
研究の結果	<p>ガン治療で広く用いられる化学療法は、副作用が強く、患者の負担が大きいうえに、治癒後もその副作用に悩まされる場合が多い。そこで、最近では分子標的療法と呼ばれるガン特有の分子を標的とした副作用を低減した薬剤が研究開発されている。その分子標的治療剤として最近、注目されているタンパク質分解誘導剤は、鏡像異性体の催奇性が問題であるサリドマイド類を利用して開発されている。そのサリドマイド類の中でも、分子の安定性と副作用が小さいレナリドミドの鏡像異性体を分離することができれば、より安全かつ効果的なタンパク質分解誘導剤となるのではないかと考え、分離方法を検討した。またガン細胞で高発現しているタンパク質としてシアル酸転移酵素に注目し、その分解誘導剤の開発に取り組んだ。</p> <p>これまでのレナリドミドの鏡像異性体の分離研究は、超臨界 HPLC およびキラルカラムを用いた条件での研究が報告されており、特殊な装置が必要であった。そこで、光学分割剤として不斉炭素を多くもつ糖類を利用して、鏡像異性体の分離が可能か検討を行った。様々な糖類と検討した結果、最も分離度が大きかったマルトースを利用して、分離条件の検討を行った。順相シリカゲルカラムでは、まったく分離することができなかったが、逆相シリカゲルカラムでは、鏡像異性体が分離したピークを確認することができた。分離を繰り返し、分析に必要な量を得ることができた。その後、分離した化合物を加水分解する条件を検討することで、異性化することなくレナリドミド単体を得ることに成功し、レナリドミドの鏡像異性体それぞれの単離することができた。それらの旋光度測定を行い、文献値を参考に S 体が小さい値であることから、クロマトグラフィーで先に溶出したほうが小さい値を示し、後ろに溶出したほうが大きな値を示したことから、S 体、R 体であることが分かった。また現在、シアル酸転移酵素の分解誘導剤を合成するため、シアル酸転移酵素のリガンドと、ユビキチンリガーゼのリガンドを連結するために合成検討を行っている。種々の異性体の合成完了後、タンパク質分解誘導能の評価および細胞毒性評価を行っていく。</p>
研究発表 (実績)	<p>学会発表</p> <ol style="list-style-type: none">インスリン分泌を制御するプロインシュリンの分解誘導および阻害分子の開発、第 41 回日本糖質学会年会、2022 年 9 月 30 日糖尿病治療のためのインスリン前駆体であるプロインシュリンの分解誘導および阻害分子の開発、第 18 回「若手の力」フォーラム、2023 年 1 月 7 日

提出期限: 研究期間終了後、すみやかに助成金の「必要経費使途明細書」「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。