

財団使用欄

令和5年8月31日受理
No. 3

完了報告書

(兼 会計報告書)

2023年6月30日

公益財団法人 シオノ健康財団

理事長 塩野谷 貫一 殿

個人の方

氏名 有澤 光弘



団体の方

団体名

代表者



貴財団より助成いただいた活動が完了いたしましたので、下記のとおり報告します。

活動内容	パーキンソン病認知症克服を志向したモノアミンオキシダーゼB阻害活性化合物の設計と合成
------	--


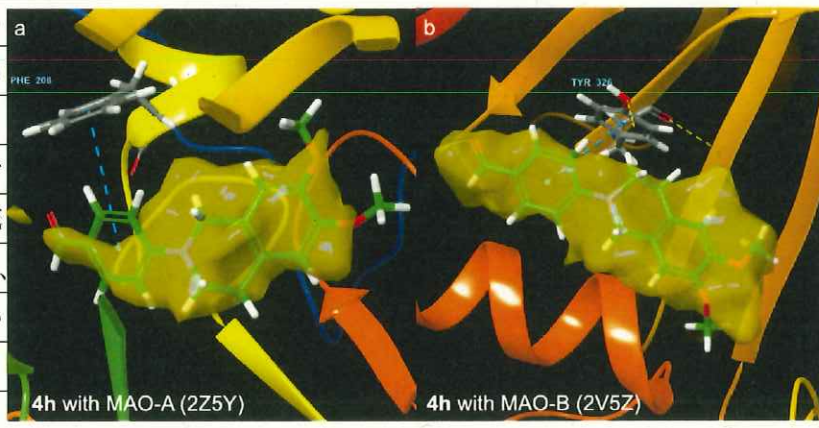
※今後の連絡に必要となりますので、全ての項目にご記入ください。

提出者に関する事項	(フリガナ) 氏名又は団体名	アリサワ ミツヒロ 有澤 光弘	生年月日 又は設立年月日	
	(フリガナ) 提出担当者	アリサワ ミツヒロ 有澤 光弘		
	住所	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-6 大阪大学大学院薬学研究科 (TEL) 06-6879-8226 (FAX) 06-6879-8226 (E-mail) arisaw@phs.osaka-u.ac.jp		
	連絡先 郵送先	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-6 大阪大学大学院薬学研究科 (TEL) 06-6879-8226 (FAX) 06-6879-8226 (E-mail) arisaw@phs.osaka-u.ac.jp		

※提出後の住所・連絡先変更の際は、速やかに事務局までご連絡ください。

I. 活動成果及び今後の課題

(注) 各項目の記述には必要な分量のスペースを使ってください。

<p>(1) 活動成果</p> <p>可逆的な結合様式でモノアミンオキシダーゼ B (Monoamine oxidase-B; MAO-B) 阻害活性を有し、且つ MAO-A を阻害しない化合物をドッキング解析により構造設計した結果、当初計画していたインドール化合物よりも、<i>N</i>-アリールヘリアミンがより期待した生物活性を有することが分かった。</p>	<div style="border: 1px dashed orange; padding: 5px; display: inline-block;"> <p>Design, Synthesis and Assay (MAO-B inhibitory activity) of <i>N</i>-arylated heliamines</p> </div>  <p>Ar = C₆H₄-4CHO IC₅₀ = 1.55 μM C₆H₄-4F IC₅₀ = 13.5 μM C₆H₃-3,5diF IC₅₀ = 5.08 μM</p>
<p>そこで、設計した <i>N</i>-アリールヘリアミンをヘリアミンの <i>N</i>-アリール化で合成することにした。種々検討した結果、我々が開発した連続照射マイクロ波と Pd ナノ粒子触媒 SGIPd を用いる生成物選択的 Buchwald-Hartwig 反応 (<i>Green Chem.</i> 2021, <i>23</i>, 8131.) を用いると、全ての設計化合物を効率よく合成できることがわかった。特に、積極的な Pd 除去過程を入れなくても、生成物中の Pd 金属残存量が ppb レベルであることは、この後の生物活性評価を考えると好都合である。</p>	
<p>合成した設計化合物の MAO-B 阻害活性を評価したところ、ドッキングスコアの高い化合物がより強い阻害活性を有している傾向が認められ、アリール基に 4-ホルミルベンゼンを有する誘導体の IC₅₀ は 1.55 μM であった。更に、これら化合物の MAO-A 阻害活性についても評価した。その結果、これらの化合物にはほとんど MAO-A 阻害活性がなく、MAO-B に選択的阻害活性を有していることがわかった。最も活性の高かった 4-ホルミルベンゼンを有する誘導体を MAO-A および MAO-B とドッキングしたところ、前者ではリガンドがタンパクの疎水領域からはみ出す (右図 a) のに対し、</p>	
<p>後者では当該領域内に収まっている (右図 b) ことが確認できた。</p>	 <p>4h with MAO-A (2Z5Y) 4h with MAO-B (2V5Z)</p>
<p>(2) 今後の課題</p>	
<p>今回得られた研究成果を受け、より活性が強く選択的な MAO-B 阻害活性化合物を設計・合成する。</p>	
<p>本研究成果の一部は以下の論文に掲載された。</p>	
<p>Design, Synthesis, and Monoamine Oxidase B Selective Inhibitory Activity of <i>N</i>-Arylated Heliamine Analogues, Makito Yamada, Yu Hirose, Bangzhong Lin, Megumi Fumimoto, Kazuto Nunomura, Sirimangkalakitti Natchanun, Naoyuki Takahashi, Yuuta Ohki, Makoto Sako, Kenichi Murai, Kao Harada, Masayoshi Arai, Sayo Suzuki, Tomonori Nakamura, Junichi Haruta, Mitsuhiro Arisawa*, <i>ACS Med. Chem. Lett.</i> 2022, <i>13</i>, 1582–1590. DOI: 10.1021/acsmchemlett.2c00228</p>	

記録写真等貼付欄 (画像印刷可)

合成で使用した連続照射マイクロ波装置 (左) と金属ナノ粒子触媒 SGIPd (右)

