

Title	新規ナノ材料としてのアザフレロイド誘導体の生理活性評価
Sub Title	Biological applications of azafulleroids as novel nanomaterials
Author	大江, 知之(Oe, Tomoyuki)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2018
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2017.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>フラーレン(C60)は、長年にわたり、その構造・物理化学的特徴から次世代の機能性ナノ材料や医薬品リードとして期待されている。しかしながら、フラーレン類は水溶性が著しく低く、その医薬品としての応用には限界があった。そこで、当研究室も含め様々なグループで水溶性置換基を付加させたフラーレン誘導体が合成され、それらの生理活性が評価された結果、抗酸化活性、抗がん活性、抗菌活性、抗ウイルス活性などがあることが明らかにされた。これら誘導体の置換基導入には付加環化反応が利用されてきたが、C60上の(6-6)結合への付加であることから共鳴系を一部破壊しC60本来の電子的性質は保持されない。一方、C60の(5-6)結合が開裂し窒素で架橋された化合物群はアザフレロイドとして知られているが、共鳴系が完全に保たれるために興味深く生理活性に興味を持たれる。本研究ではアザフレロイドに水溶性置換基を導入し生理活性を評価することを目的とした。水溶性置換基であるカルボキシル基を導入したアザフレロイドを複数合成した。化合物の同定は、精密質量分析, 1H-NMR, 13C-NMR, UVスペクトルで行った。合成したアザフレロイド誘導体の抗酸化活性をヒドロキシラジカル消去活性で評価したところ、濃度依存的にヒドロキシラジカルを消去することが示された。また、C型肝炎ウイルス(HCV)のNS5Bポリメラーゼ(NS5B)に対する阻害活性を調べたところ、強力に酵素阻害を示すことが明らかになった。以上のように、アザフレロイド誘導体は様々な生理活性を有することから、新たな医薬品リード化合物の可能性が期待される。</p> <p>Fullerene has attracted considerable attention during recent decades due to its unique shape and physicochemical properties. However, insolubility of fullerenes in aqueous media is one of the major problems for medicinal applications. To overcome this issue, a number of fullerene derivatives with hydrophilic substituents have been synthesized in many groups including our laboratory. It was found that various water-soluble fullerene derivatives exhibit a range of biological activities, including antioxidant, anticancer, antibacterial, and antiviral activities. However, this type of functionalization breaks a widely-distributed pi-conjugated system of C60 due to converting sp² carbons toward sp³ carbons. On the other hand, a fullerene derivative bearing [5,6]-azabridged annulene structure, so called azafulleroid, preserves pi-conjugated system of the C60 core, which leads to almost keep the characters of C60 intact. There is no report for the synthesis of water-soluble azafulleroids, while their bioactivity of is interesting.</p> <p>In the present study, we synthesized some water-soluble azafulleroids attached with carboxylic acid and evaluated their antioxidant activities and HCV polymerase (NS5B) inhibition activities. As a result, the water-soluble azafulleroids exhibited significant hydroxyl radical quenching activity in a dose-dependent manner. We also demonstrated that the derivatives strongly inhibit NS5B activity. These data suggest that azafulleroids would be promising lead compounds with a unique scaffold.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000001-20170167

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	薬学部	職名	准教授	補助額	500（特B）千円
	氏名	大江 知之	氏名（英語）	Tomoyuki Ohe		
研究課題（日本語）						
新規ナノ材料としてのアザフレロイド誘導体の生理活性評価						
研究課題（英訳）						
Biological applications of azafulleroids as novel nanomaterials						
1. 研究成果実績の概要						
<p>フラーレン(C60)は、長年にわたり、その構造・物理化学的特徴から次世代の機能性ナノ材料や医薬品リードとして期待されている。しかしながら、フラーレン類は水溶性が著しく低く、その医薬品としての応用には限界があった。そこで、当研究室も含め様々なグループで水溶性置換基を付加させたフラーレン誘導体が合成され、それらの生理活性が評価された結果、抗酸化活性、抗がん活性、抗菌活性、抗ウイルス活性などがあることが明らかにされた。これら誘導体の置換基導入には付加環化反応が利用されてきたが、C60上の(6-6)結合への付加であることから共鳴系を一部破壊しC60本来の電子的性質は保持されない。一方、C60の(5-6)結合が開裂し窒素で架橋された化合物群はアザフレロイドとして知られているが、共鳴系が完全に保たれるために興味深く生理活性に興味を持たれる。本研究ではアザフレロイドに水溶性置換基を導入し生理活性を評価することを目的とした。</p> <p>水溶性置換基であるカルボキシル基を導入したアザフレロイドを複数合成した。化合物の同定は、精密質量分析、¹H-NMR、¹³C-NMR、UVスペクトルで行った。合成したアザフレロイド誘導体の抗酸化活性をヒドロキシラジカル消去活性で評価したところ、濃度依存的にヒドロキシラジカルを消去することが示された。また、C型肝炎ウイルス(HCV)のNS5Bポリメラーゼ(NS5B)に対する阻害活性を調べたところ、強かに酵素阻害を示すことが明らかになった。以上のように、アザフレロイド誘導体は様々な生理活性を有することから、新たな医薬品リード化合物の可能性が期待される。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>Fullerene has attracted considerable attention during recent decades due to its unique shape and physicochemical properties. However, insolubility of fullerenes in aqueous media is one of the major problems for medicinal applications. To overcome this issue, a number of fullerene derivatives with hydrophilic substituents have been synthesized in many groups including our laboratory. It was found that various water-soluble fullerene derivatives exhibit a range of biological activities, including antioxidant, anticancer, antibacterial, and antiviral activities. However, this type of functionalization breaks a widely-distributed pi-conjugated system of C60 due to converting sp² carbons toward sp³ carbons. On the other hand, a fullerene derivative bearing [5,6]-azabridged annulene structure, so called azafulleroid, preserves pi-conjugated system of the C60 core, which leads to almost keep the characters of C60 intact. There is no report for the synthesis of water-soluble azafulleroids, while their bioactivity of is interesting.</p> <p>In the present study, we synthesized some water-soluble azafulleroids attached with carboxylic acid and evaluated their antioxidant activities and HCV polymerase (NS5B) inhibition activities. As a result, the water-soluble azafulleroids exhibited significant hydroxyl radical quenching activity in a dose-dependent manner. We also demonstrated that the derivatives strongly inhibit NS5B activity. These data suggest that azafulleroids would be promising lead compounds with a unique scaffold.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
安野拓実, 高橋恭子, 大江知之, 中村成夫, 渡部匡史, 藤室雅弘, 増野匡彦	抗がん薬を口指した新規ピリジニウム型 C60 誘導体の創製	第7回ナノカーボンバイオシンポジウム	2017年9月			
安野拓実, Halil Ibrahim Chiftci, 大江知之, 高橋恭子, 藤田美歌子, 中村成夫, 大塚雅巳, 増野匡彦	抗 HIV 薬を目指した新規ピリジニウム型フラーレン誘導体の創製	第35回メディシナルケミストリーシンポジウム	2017年10月			