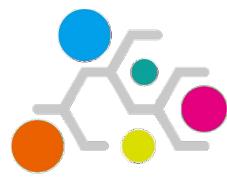


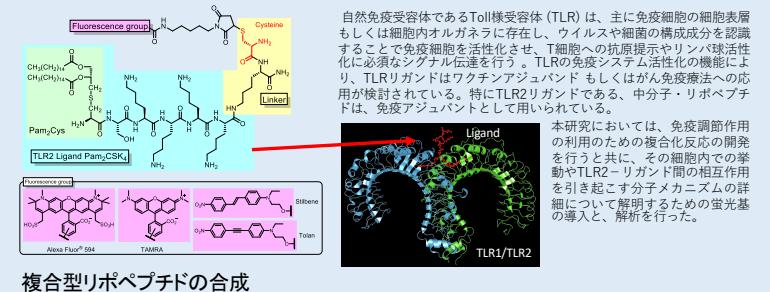
免疫機構の複合的な機能制御を可能とする 中分子化合物の創製

(慶大理工) 藤本ゆかり

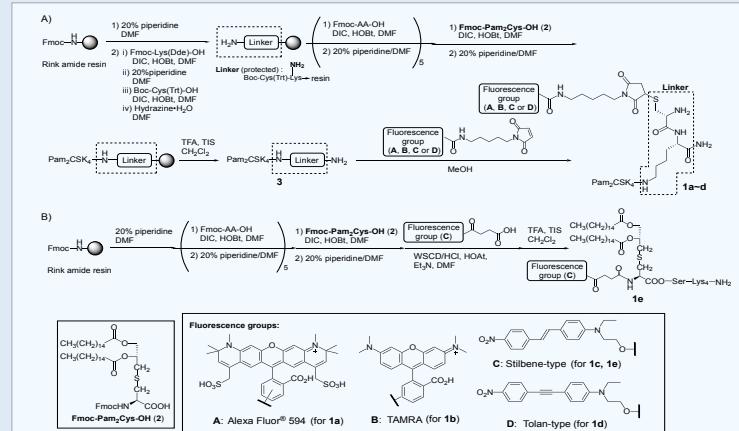


自然免疫受容体TLR2リガンドの複合化と解析

リポペプチド複合化手法の開発と標識基導入・解析



複合型リポペプチドの合成



活性を保持した複合型構造の合成に成功 → 生細胞イメージング

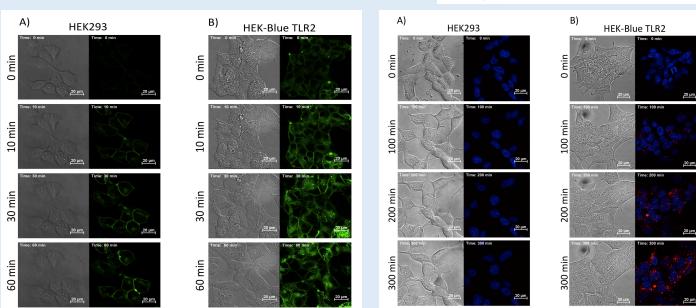
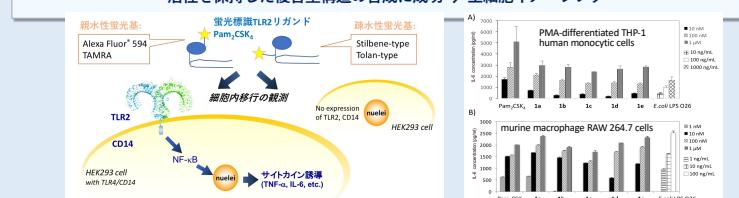
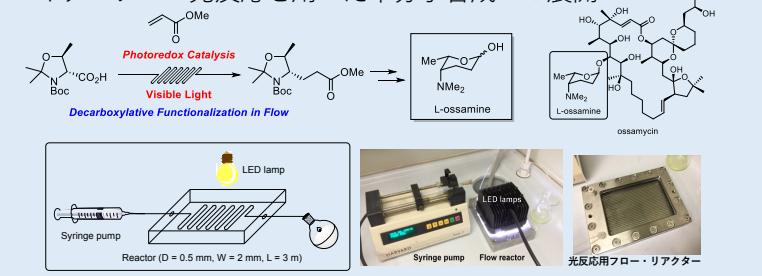


Figure 1. Live-cell imaging of fluorescence-stillene-type-labeled Pam2CSK4 (1e) endocytosis, either (A) as TLR2/CD14-dependent in HEK-Blue TLR2 or (B) as TLR2/CD14 independent in HEK293. The fluorescence imaging depicts stillene-type Pam2CSK4-Alexa Fluor® 594 (1e at 100 nM) in green.

→ TLR2リガンドの機能複合化手法を確立し、活性を維持した蛍光標識リガンドの合成に成功するとともに、得られた標識体を用いた生細胞イメージングにより、TLR2/CD14発現細胞におけるTLR2リガンドの細胞内移行を明らかとした。

Arai, Y.; Yokoyama, K.; Kawahara, Y.; Feng, Q.; Ohta, I.; Shimoyama, A.; Inuki, S.; Fukase, K.; Kabayama, K.; Fujimoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* 2018, 16, 3824.

マイクロフロー光反応を用いた中分子合成への展開



Inuki, S.; Sato, K.; Fukuyama, T.; Ryu, I.; Fujimoto, Y. *J. Org. Chem.*, 2017, 82, 1248.

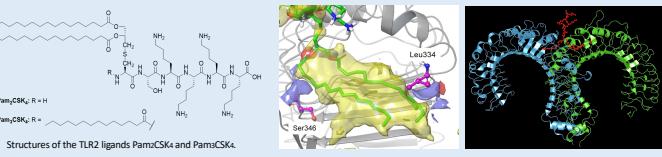
自然免疫受容体TLR2リガンドの機能調節



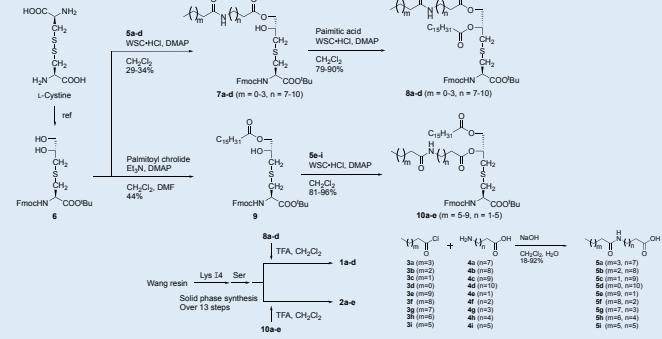
本研究においては、免疫調節作用のための複合化反応の開発を行うと共に、その細胞内のでの挙動やTLR2リガンド間の相互作用を引き起こす分子メカニズムの詳細について解明するための蛍光基の導入と、解析を行った。

Cf. 脂質抗原を提示するCD1dの脂質改変による機能調節

Inuki, S.; Kashiwabara, E.; Hirata, N.; Kishi, J.; Nabika, E.; Fujimoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018, 57, 9655



Structures of the TLR2 ligands Pam_nCSK_m and Pam_nCSK_m.



合成リポペプチド (1a-d や 2a-e)による炎
炎活性性サイトカインの誘導活性
A) と B) IL-6 induction in PMA-differentiated
THP-1 人骨髓单核细胞。C) IL-6
induction in murine macrophage RAW264.7
cells. The graphs show mean ± standard
error for triplicate values. Similar results
were obtained from two or three independent
experiments

→ リポペプチドの脂質部位への極性基導入による修飾位置に依存した
活性調節が観測された

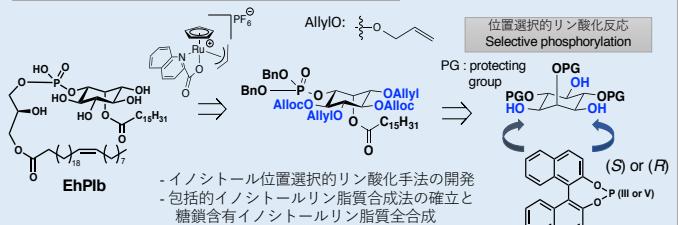
Arai, Y.; Inuki, S.; Fujimoto, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018, 28, 1638.

中分子複合脂質・イノシトールリン脂質

～合成と複合的機能の解析～

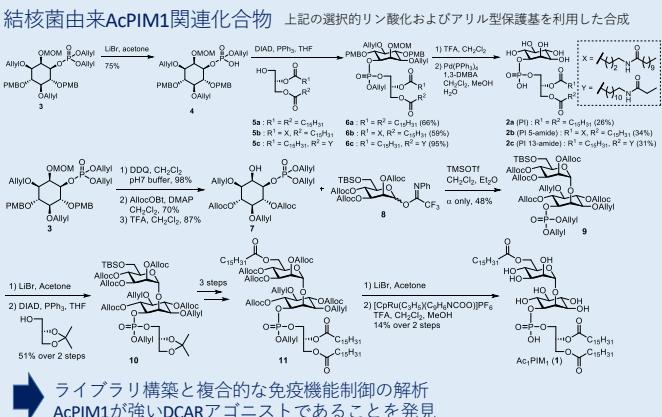
イノシトールリン脂質の合成法確立と複合的免疫活性化につながる骨格合成

保護基戦略 New protecting group strategy : Allyl / Allyloxycarbonyl



c. a) Aliba, T.; Sato, M.; Umegaki, I.; Iwasaki, T.; Kambe, N.; Fukase, K.; Fujimoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* 2016, 14, 6672.
b) Aliba, T.; Suehara, S.; Choy, S.-L.; Maekawa, Y.; Lotter, H.; Murai, T.; Inuki, S.; Fukase, K.; Fujimoto, Y. *Chem. Eur. J.* 2017, 23, 8304.

結核菌由来AcPIM1関連化合物



→ ライブリラクターゼ構築と複合的な免疫機能制御の解析
AcPIM1が強いDCARアゴニストであることを発見

Arai, Y.; Torigoe, S.; Matsumaru, T.; Yamasaki, S.; Fujimoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* 2020, 18, 3659.