生体内の情報伝達に関わる 鍵化合物の合成と機能解析

藤本 ゆかり*

Synthesis and Functional Analysis of the Key Compounds Responsible for Signal Transduction

Yukari Fujimoto*

Signal transduction systems for detection of surrounding information are the one of essential functions for life. One of these systems is the sensory system such as vision, olfactory and gustatory. The innate immune system is also fundamental to protect our body, which basically senses microbial components by receptor proteins. In order to elucidate the function of the key molecules in the signal transduction, we have studied it on the view of organic chemistry. Here, the results on the following key compounds will be shown; one is 11-*cis*-retinal in a light-receptor rhodopsin essential in vision, and the others are bacterial lipopolysaccharide and peptidoglycan in the innate immune system.

Key words: signal transduction, vision, rhodopsin, 11-*cis*-retinal, innate immune system, lipopolysaccharide, peptidoglycan

はじめに

生体において外界からの情報を受容し伝達する機構は、生命の維持に関わる重要な機能である。例えば、光や臭いの情報を検知する視覚や嗅覚といった感覚機構、生体防御のために微生物の存在・侵入情報を検知するシステムである免疫機構など、様々な信号伝達機構が我々の生体機能の維持に関わっている。このような生体内の情報伝達機構の解明を目指し、情報伝達に関わる鍵化合物を合成することにより、有機化学的手法を用いたアプローチによる機能解析を私は行ってきた。本論文では、視覚における受容体ロドプシン中のリガンド、11-*cis*-レチナールの配座解析について、光学活性な配座固定レチナール類縁体の合成、活性配座決定に関する研究を紹介するとともに、自然免疫における鍵物質である細菌由来の複合糖質リポ多糖/リピドAおよびペプチドグリカンの合成と、その認識機構解明に関する研究について紹介する。

1. 視覚の情報伝達に関わる分子

1.1 光受容体ロドプシン中の 11-*cis* レチナールの配座解析

動物の視覚において光を検知する役割を果たしている光受容タンパク質ロドプシンは、代表的なGタンパク質共役型受容体(G protein-coupled receptor; GPCR)として知られる膜タンパク質である。7つの膜貫通 α -ヘリックスを持つアポタンパク質オプシンのLys 296に発色団 11-*cis*-レチナールがプロトン化シッフ塩基を介して結合しており(図1)、光による 11-*cis*-レチナールの *trans* 体への異性化が光検知の最初のステップである。ロドプシン中での 11-*cis*-レチナールのコンホメーションは光異性化時の動きを方向づけると考えられており、ロドプシン自身の構造変化を考察する上でも大きな鍵である。11-*cis*-レチナールはロドプシン内部中心近くの空間に存在しているが、そのタンパク質内のキラルな環境により光学活性なねじれたコンホメーションをとる^{2,3)}。その結果、ロドプシンのCDスペクトルにおいて2つの波長(500 nm, 340 nm)で、それぞれ α -、 β -バンドと呼ばれる正のコットン効果が観測される(図1)。これらのスペクトルは主にレチナールの12/13位と6/7位のねじれに由来しており、この発色団のねじれは、ロドプシンの可視領域での吸収極大波長(500 nm, 太陽光の極大波長に一致)を規定する大きな要因となっている。しかし種々の試みにもかかわらず、12/13位と6/7位の

2006 年度有機合成化学奨励賞受賞

* 大阪大学大学院理学研究科化学専攻

()

* Department of Chemistry, Graduate School of Science, Osaka University ()

Fig. 1 The crystal structure of Rh¹⁾, and its CD and UV (in CHAPSO/ HEPES buffer). The 11-*cis*-retinal chromophore 1 in Rh.

ねじれの向きについて明確な実験結果は得られていなかった。

そこで、11-*cis*-レチナールの C 11/C 12 をビシクロ [5.1.0] オクタン環で鏡像的な 2 方向へ固定したレチナール類縁体 2a/2b (13*E*), 2c/2d (13*Z*), および C 6/7 を 5 員環により鏡像的な 2 方向へ固定したレチナール類縁体 3a, 3b を合成し (図 2), これら化合物によるロドプシンの再構成, および得られたロドプシンアナログの CD 測定等を行い, レチナール発色団の C 6/7 と C 12/13 のねじれの向きおよびコンホメーションについて解明することにした⁴⁻⁶⁾。

Fig. 2

まず, 光異性化の反応中心近傍にある C 12/C 13 のねじれの向きを解明するため, 11 位を 7 員環と 3 員環で固定した両鏡像体 2a, 2b (13*E* 体) および 2c, 2d (13*Z* 体) を合成した^{5,6)}。この構造により, C 11-12-13-14 の二面角を固定すると同時に 11 位の二重結合を単結合として共役系を分断することで, 2 つの発色団による円二色性励起子キラリティー法の適用が可能となる。また, それまでの合成では, 合成ルートの早い段階で光学活性中間体を合成し, 両鏡像体 2a, 2b を合成していた。すなわち, リパーゼを用い 1,4-ジアセチル-2-シクロヘプテンの一方のアセチル基を選択的に加水分解して得られた化合物を鍵中間体として用いていたが⁷⁾, 本研究では, 反応ステップ数を減らすとともに, オプシンとの再構成実験のため高純度の両鏡像体が必要であることから, ス

キーム 1 に示した方法によってラセミ体 8 を合成し, キラル HPLC により分離することにより, 高純度の化合物 8a, 8b を得る方針とした。すなわち, 4-アセチル-2-シクロヘプテン-1-オン 4⁸⁻¹⁰⁾ を用い水素化ナトリウム存在下, ジエチル (1-シアノエチル) ホスホネートとの Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応, およびアセチル基の加水分解により化合物 5 を *E/Z* 体 = 1 対 1 の混合物として得た。シリカゲルカラム精製により異性体を分離後, *E* 体 5 の水酸基を TBDMS 基で保護, ニトリル基を DIBAL-H 還元してアルデヒド 6 を得た。アルデヒド 6 とホスホニウムプロミド 7 との Wittig 反応を行った後, TBAF を用い TBDMS 基を脱保護することにより化合物 8 を得た。6 と 7 の縮合反応以降はすべての反応・精製を遮光あるいは暗赤色光下で行った。得られた 8 についてキラル HPLC (CHIRALPAK AD, ヘキササン/2-プロパノール = 99.85 : 0.15) による分離を行い 8a, 8b を得た。絶対配置については中間体 8b を 4-ジメチルアミノ安息香酸エステルに導き, 円二色性励起子キラリティー法によって決定した⁵⁾。分離した両鏡像体 8a, 8b をそれぞれ用い, 水酸基の不斉を利用した Simmons-Smith 反応により位置および立体選択的にシクロプロパン環を導入し, 9a, 9b をそれぞれ得た。MnO₂ による酸化によってケトン 10a および 10b をそれぞれ得た後, Wittig 反応, DIBAL-H による還元を経て 10a から 2a (13*E*), 2c (13*Z*) および 10b から 2b (13*E*), 2d (13*Z*) を得た。

Scheme 1

得られた 2a, 2b, 2c, 2d についてロドプシンの再構成を行ったところ, シクロプロパン環が β -配置である 2a, 2c の鏡像体のみがオプシンと結合し, α -配置の 2b, 2d との結合は全く観察されなかった (図 3)⁵⁾。

そこでオプシンとの結合が観察された 2a について, NMR の測定および分子モデリング計算および CD の結

Fig. 3 Reconstitution of 2a, 2b, 2c and 2d: Retinal analog 2a, 2b, 2c and 2d were independently incubated with opsin and the progress of binding was monitored by UV.

果を比較し、そのコンホメーション解析を行った。まず NMR を用いて 12/13 位のねじれを決定する 7 員環周辺のコンホメーションを解析した。NOESY により距離情報を得るとともに $^3J_{HH}$ 結合定数の測定 (E. COSY) を行った。結合定数の解析を困難にする 2 次のスピ結合をする 2 つのプロトン (H 16 b, H 17 a) については、これらのプロトンがそれぞれ異なる炭素原子に結合していたことから、 $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -coupled-HSQC を用いることにより、2 次のスピ結合の影響を回避した (図 4a)。また、得られたスペクトルについて、シミュレーションソフト (gNMR) を用い結合定数の最適化とスペクトルのシミュレーションを行い、実験で得られたスペクトルを再現することを確認した (図 4b)。これらの NMR の結果より、2a の 7 員環部のコンホメーションは twist chair 型であることが明らかになった。また、この NMR の結果に基づいて分子モデリングを行うとともに得られた配座を用いて計算した CD の理論値および測定値を比較することにより、2a の安定配座を示した (図 4c)。この結果 2a の C 11-12-13-14 位の二面角がおおよそ $+150^\circ$ であることを明らかにした⁶⁾。

一方、C 6/7 におけるねじれの向きを決定するため、6-*s-cis* 結合を固定したレチナールアナログ 3a, 3b について合成した。合成ルートをスキーム 2 に示す。11 を KHMDS 存在下、ジメチル-(3-トリメチルシリル-2-プロピニル)-ホスホネートを用いて HWE 反応を行ったのち、TBAF により TMS 基を切断して、化合物 12 を得た。12 と 13 の菌頭カップリングにより目的化合物の炭

Fig. 4 a) $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -coupled-HSQC of 2a. b) ^1H spectrum of C 17 from $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -coupled-HSQC and the simulation by gNMR. c) The lowest energy conformation of 2a.

素骨格構築後、TBAF により TBDPS 基を切断し、アルコール体 14 を得た。ラセミ体である 14 についてキラル HPLC による両鏡像体の分離後、得られた 14a, 14b それぞれについて、活性化した Zn (Cu/Ag) による三重結合の *cis*-二重結合への選択的還元¹¹⁾、TPAP, NMO による水酸基のアルデヒド基へ酸化を行い、目的の 3a, 3b

Scheme 2

Fig. 5 a) The binding study of 3a and 3b with opsin monitored by UV. b) CD of rhodopsin analog Rh-(3a) in CHAPSO/HEPES buffer. c) The lowest energy conformation of 3a.

Fig. 6

を得た。

3a, 3b についてオプシンとのロドプシン再構成を行い、3a のみがオプシンと結合することを示すとともに生成したロドプシンアナログ-(3a) の CD が天然のロドプシンと類似のスペクトルを持つことがわかった。このことから、ロドプシン中での 11-*cis*-レチナールの 6/7 位のねじれは、3a の C 5-6-7-8 の二面角 -35° に近く、負の角度を持つことを明らかにした(図 5)⁴⁾。

以上の結果により、6/7 位あるいは 12/13 位において、鏡像的に 2 方向へねじれの向きを固定した 2 つのタイプの化合物を用いロドプシンの発色団レチナールのコンホメーションを示すとともに、ねじれの向きをロドプシンが明確に区別していることを明らかにした。種々の手法を用いても結論が明確でなかったねじれ方向について、有機合成的手法により決定することに成功した(図 6)。

2. 自然免疫活性化の鍵となる化合物

多細胞生物がもつ微生物感染に対する防御機構は、自然免疫と獲得免疫に大別できる。獲得免疫は、抗体産生等のリンパ球による防御機構であり、魚類以上の脊椎動物のみが持つ。これに対し、自然免疫は、主として微生物特有の分子構造を受容体が認識することによって活性化されるが、進化的に古い起源を持ち、植物、昆虫からヒトを含む哺乳類に至るまで、広く多細胞生物において類似の機構を持つことが明らかになっている。また、獲得免疫の活性化に自然免疫が重要な役割を担っていること、種々の疾患との関連も明らかになってきており、リガンド分子、認識タンパク質およびその活性化機構解明に多くの関心が集まっている。

元来、細菌菌体に免疫増強作用のあることは 20 世紀半ばより知られており、細菌細胞壁ペプチドグリカンの部分構造であるムラミルジペプチド(MDP)の合成¹²⁻¹⁵⁾あるいはグラム陰性菌の外膜に存在するリポ多糖の末端糖脂質部分リピド A の芝、楠本らによる化学合成により、その活性構造が明らかにされてきた^{16, 17)}。最近になって、微生物特有の分子構造を自然免疫に関わる受容体タンパク質が認識することにより自然免疫の活性化が起こることが明らかとなっている¹⁸⁾、複雑な自然免

疫機構解明のために、天然から得ることの困難な純粋な活性分子の合成を可能とする有機化学、特に複合糖質の合成化学が果たしてきた役割は大きい。本論文では、微生物の細胞への侵入情報の検知機構でもある自然免疫活性化の鍵となる化合物として、グラム陰性菌外膜成分リポ多糖および細菌細胞壁ペプチドグリカンについての合成と機能解析の研究を中心に最近の結果を紹介する。

2.1 細菌表層成分リポ多糖およびリピド A の合成と

自然免疫受容体による認識機構

リポ多糖(lipopolysaccharide; LPS)はグラム陰性細菌の細胞外膜の主要構成成分であり、一般に強い自然免疫誘導活性を持つことが知られている。また、その強い活性により、発熱や炎症さらには敗血症を引き起こすことからエンドトキシン(内毒素)とも呼ばれている。リポ多糖はリピド A と呼ばれる糖脂質に 3-deoxy-D-manno-2-octurosonic acid (Kdo) を介して多糖が結合した構造をしており、リピド A がその免疫誘導活性の本体であることが示されている^{16, 17)}。大腸菌にみられるような hexaacyl 型のリピド A 15 が強い免疫増強活性を示すのに対し、その生合成前駆体である tetraacyl 型の 16 は阻害活性を示す(図 7)¹⁹⁻²¹⁾。また、大腸菌型リポ多糖については、最小構造として知られる Re 型リポ多糖(Kdo-リピド A)の化学合成が行われ²²⁾、リピド A に比べ Re 型リポ多糖の免疫刺激活性が強いことが示されている²³⁾。

リポ多糖/リピド A は Toll-like receptor (TLR) 4/MD-2 複合体によって認識され、生物活性が誘導される^{24, 25)}。特に酸性基(大腸菌型の場合、1 位および 4' 位

Fig. 7 Structures of *Escherichia coli* lipid A 15 and the biosynthetic precursor 16.

のリン酸基)とアシル基の配置が生物活性発現に重要であることが示唆され、そうした生物活性を決定づける構造的要因を明らかにするために、種々のリポドAやその類縁体の化学合成を行ってきた²⁶⁾。本稿では弱い免疫活性化作用あるいはアンタゴニスト作用を持つリポ多糖/リポドAに着目し、受容体機能や細胞内シグナル伝達を制御する鍵となる種々のリポドAおよびその類縁体の合成を行い、認識機構解明および機能制御を目指した結果を紹介する。

胃潰瘍などの原因菌として知られているピロリ菌 (*Helicobacter pylori*)は、細胞表層のリポ多糖が弱い免疫刺激活性を示すこと、特有のリポドA構造を持つことが知られている²⁷⁻²⁹⁾。すなわち、強い免疫増強活性を持つ大腸菌型のリポドA 15の構造と比較すると、アシル基が3あるいは4本と少ないものが多く、その鎖長は、炭素数 18 と、大腸菌型(炭素数 12, 14)に比べて長い。

Fig. 8 Structures of *Helicobacter pylori* lipid A and Kdo-lipid A.

また、4 位リン酸基を持たず、1 位リン酸基がエタノールアミンを縮合しているものが多く存在している(図 8)。

最近、ピロリ菌のリポ多糖が TLR4 のアンタゴニストであるとの報告あるいは TLR2 刺激活性があるとの報告があり³⁰⁻³²⁾、そのような生物活性が、虚血性心疾患や脳血管障害の要因であるアテローム性動脈硬化と関連しているとも言われている³¹⁾。しかしながら、リポ多糖の構造不均一性のために分子レベルでの解析が困難であり、また、天然由来のリポ多糖に他の活性因子が混入する可能性も考えられることから、純粋な合成化合物を用いてピロリ菌リポ多糖の活性を精査するとともに受容体の機能制御を目指した。

ピロリ菌リポドA 17a およびリポ多糖部分構造 Kdo-リポドA 18 を合成することにした。18 についてはスキーム 3 に示す方法で合成を行った³³⁾。まず、 β 1-4 結合を持つリポドA の二糖骨格を構築するため、糖供与体として、2 位アミノ基を Troc 基で保護したトリクロロアセトイミデート体 19 を用い、糖受容体 20 と TMSOTf 存在下、グリコシド化を行い 2 位の隣接基関与により β -選択的に 21 を得た。続いて 21 の Troc 基を亜鉛-銅で還元し脱保護後、脂肪酸を縮合することにより化合物 22 を得た。22 の 6' 位 Alloc 基を脱保護した後、Kdo フルオリドとのグリコシド化のために、遊離の 6' 位に TES 基を導入して 23 を得た。糖受容体として 23 を用い、Kdo フルオリド 24 とのグリコシル化反応を行った。この際、かさ高い TBS 基を 24 の 4,5 位の水酸基に導入し β 面を覆うことにより、 α -選択的に三糖体 25 を得た。TBS 基および Allyl 基の脱保護後、1 位のリン酸化により 26 を得、最後に接触還元により、ベンジルエーテル型保護基をすべて脱保護することにより目的の Kdo-リポドA 18 を得ることに成功した。リ

Scheme 3

ピド A 17a についても 22 を用い 18 と同様に脱保護、リン酸化を行い合成した。

合成した 17a, および 18 を用い、免疫刺激活性の指標として、サイトカインである IL-6 の誘導活性を測定したところ活性を示さなかったが、大腸菌型リボ多糖の IL-6 誘導に対する阻害活性を示し、17a, 18 が免疫抑制作用を持つことを示唆する結果を得た³³⁾。また、17a に比して、酸性糖である Kdo を持つ 18 の活性が強いことが示された。これまでにピロリ菌リピド A である 17b に弱い炎症性サイトカイン誘導活性があるものの、阻害活性は示されていないことを考え合わせると、ピロリ菌が宿主の免疫機構を制御していることが示唆され、細菌の病原性、寄生性にリボ多糖が深く関わっている可能性を示した。

また、受容体による認識に必要な構造要素を明らかにするため、酸性アミノ酸置換単糖類縁体(図 9)³⁴⁾あるいは配座固定類縁体の合成を行い、酸性基の種類をカルボン酸(D-Asp 2011)あるいはリン酸(D-Ser(P) 2011)に変換することにより免疫刺激活性-阻害活性のスイッチング現象が見られること、また、酸性基と脂質部分の相対的な位置と空間配置が重要であるものの、糖の構造自体は認識にそれほど大きな影響を及ぼさないことが明らかとなった²⁶⁾。

また、両親媒性で集合化しやすい性質から蛍光標識体

Fig. 9

Fig. 10 Structure of peptidoglycan (*Staphylococcus aureus*).

の合成が難しく、これまで実用的な標識法のなかったりピド A について、親水性リンカーを用いることにより蛍光消光が起らず生物活性を保持した標識体の合成を可能にした³⁵⁾。

2.2 細菌細胞壁ペプチドグリカンの合成と受容体に

よる認識

細菌の細胞表層にある細胞壁は、ペプチドグリカン (PGN) (図 10) と呼ばれる糖ペプチドが構成しており、その構造は、N-アセチルグルコサミン (GlcNAc) と N-アセチルムラミン酸 (MurNAc) が β 1-4 結合により、交互に結合した糖鎖をペプチド鎖が架橋した網目状構造である。ペプチド鎖は菌種によって多少の差異はあるものの、特にムラミン酸に結合したジペプチド部位はほとんどの菌種において構造が保存されている他、分岐部位のアミノ酸はグラム陽性菌では主としてリジン (Lys), グラム陰性菌および一部のグラム陽性菌ではジアミノピメリン酸 (DAP) であるものが多く、広く類似の構造を持つことが知られている。

PGN が免疫増強活性を持つことは以前より知られており、その最小活性構造としてムラミルジペプチド (MDP) が知られていたが¹²⁻¹⁵⁾、その認識機構は長年の研究においても明らかになっていなかった。天然由来のペプチドグリカンを用いた実験結果から、Toll-like receptor (TLR) 2 が受容体であるとされていたものの、生物活性を持つ夾雑物の混入の可能性も否定できず、大きな議論となっていた^{36, 37)}。そこで、ペプチドグリカン、特に Lys 型のペプチド鎖を持つ種々の部分構造を合成し、その免疫増強活性を測定することとなった。Lys 型ペプチドグリカン部分構造の合成はスキーム 4 に示した^{38, 39)}。まず β 1-4 結合を持つグリカン鎖を構築するため、2 位に Troc 基を持つトリクロロアセトイミデート体 27 を糖供与体として用い、ムラミン酸誘導体 28 を糖受容体として反応させることにより、 β 選択的に二糖体 29 を得た。29 の 1 位アリル基を脱保護後、イミデート化し 30 を得た。並行して 29 のベンジリデン基

Scheme 4

を4位選択的に還元開裂させ⁴⁰⁾、4位ヒドロキシル体31を得た。二糖体30と31のグリコシド化反応により四糖体を得た。同様の反応を繰り返すことにより八糖体、十六糖体も得られている。

単糖、二糖、四糖、八糖にそれぞれペプチドを導入した化合物について、免疫増強活性をサイトカイン誘導活性により観測したところ、その免疫増強活性がTLR2ではなく細胞内受容体Nod2による認識のために発現すること、Nod2が単糖ジペプチドであるMDPを認識していることが明らかとなった^{39, 41)}。Nod2によるMDPの認識は、同時期に他のグループからも発表されている⁴²⁾。

以上のようにして合成したPGN部分構造を用い、認識構造および機能が未知であったペプチドグリカン認識タンパク質(PGRP)の被認識構造の解明をさらにすすめている^{43, 44)}。

一方、Nodファミリータンパク質の1つであるNod1については、グラム陰性菌のPGNに特有のジアミノピメリン酸(DAP)を含む γ -D-glutamyl-diaminopimelic acid(iE-DAP)を認識すること、すなわちNod1がDAPを持つPGNを認識する受容体であることを当研究室で報告していたが⁴⁵⁾、上皮細胞においてDAPのみでもNod1刺激が起こることを明らかにした⁴⁶⁾。また、DAPの3種類の異性体(*meso*体、L,L-体、D,D-体)を調製し、天然に最も多く存在する*meso*体が最も強いNod1刺激活性を持つことを示した⁴⁶⁾。

Nod1は、その遺伝子多型と喘息や炎症性腸疾患との関連が強いことから、生体内での機能に注目が集まっているが、Nod1リガンドであるiE-DAPは、他の免疫活性化因子に比べ活性が弱いと、生体に投与することによる*in vivo*での機能解析が困難であった。そこで、より強い活性を持つNod1リガンドの開発を行った。細胞膜透過性の向上を考慮し、グルタミン酸のN末端側に種々のアシル基を導入したリガンドを合成した(スキ-

ム5)⁴⁷⁾。合成に際しては2-クロロトリチルクロリド樹脂を用い、固相法により合成することにした。樹脂に担持された2-クロロトリチル基のため、DAPの2つのアミノ基のうち、一方のアミノ基のみが反応して32が得られた。32をFmoc基により保護したグルタミン酸の側鎖カルボン酸と縮合し33を得た後、Fmoc基の脱保護、種々のアシル基の導入により34a-hを得た。酸性条件下での樹脂からの切断、遊離のアミノ基のBoc化と精製、脱保護を行うことにより、N-アシルiE-DAP 35a-hを得た。

Scheme 5 Synthesis of N-acyl-iE-DAP.

合成したN-アシルiE-DAPについてNod1刺激活性を測定したところ、疎水性基、特に炭素数14の長さの脂肪酸を持つ化合物35bが高い活性を示し、iE-DAPの数百倍の活性を示した(図11)⁴⁷⁾。炭素数15, 16の化合

Fig. 11 Acyl iE-DAP molecules induce Nod 1-mediated NF-κB activation.

物についても 35b と同程度の活性を示した。

そこで、最も活性の強かった *N*-myristoyl-iE-DAP 35b について、マウス腹腔内投与による臓器ごとのサイトカイン等の発現を観測したところ、強い免疫増強作用を持つリポ多糖に見られるような炎症性のサイトカインの発現はほとんど観測されず、白血球遊走作用を持つケモカインの誘導が観測された⁴⁸⁾。こうして非常に強い Nod 1 刺激活性を持つ誘導体の合成に成功することにより、初めて Nod 1 の *in vivo* の機能の解析を可能とした。

おわりに

以上、生体内の情報伝達、視覚と自然免疫に関し、情報伝達に関わる鍵化合物を化学合成することにより、他の方法では解析困難な機能の解明について紹介した。自然免疫の研究については、鍵化合物として純粋な合成化合物を用いた分子レベルでの認識機構解明が緒についたところであり、今後さらなる展開をはかっていきたいと考えている。

謝 辞 本研究を行うにあたり、視覚の研究については Columbia University の中西香爾教授および Prof. Nina Berova, 自然免疫の研究については大阪大学の楠本正一名誉教授、深瀬浩一教授のご指導を頂き、心から感謝いたします。また、他の多くの共同研究者に感謝申し上げます。最後に、本研究の一部は NIH grant, 文部科学省および日本学術振興会の科学研究費補助金, CREST, 金子・成田研究奨励金, 林女性自然科学者研究助成基金による助成を受けて行われたものであり、関係諸機関に感謝いたします。

(2007 年 10 月 17 日受理)

文 献

- 1) K. Palczewski, T. Kumasaka, T. Hori, C. A. Behnke, H. Moto-

- shima, B. A. Fox, I. Le Trong, D. C. Teller, T. Okada, R. E. Stenkamp, M. Yamamoto, M. Miyano, *Science*, **289**, 739 (2000)
- 2) K. Nakanishi, *Pure Appl. Chem.*, **63**, 161 (1991)
- 3) N. Fishkin, N. Berova, K. Nakanishi, *Chem. Rec.*, **4**, 120 (2004)
- 4) Y. Fujimoto, J. Ishihara, S. Maki, N. Fujioka, T. Wang, T. Furuta, N. Fishkin, B. Borhan, N. Berova, K. Nakanishi, *Chem. Eur. J.*, **7**, 4198 (2001)
- 5) Y. Fujimoto, R. Xie, S. E. Tully, N. Berova, K. Nakanishi, *Chirality*, **14**, 340 (2002)
- 6) Y. Fujimoto, N. Fishkin, G. Pescitelli, J. Decatur, N. Berova, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 7294 (2002)
- 7) J. Lou, M. Hashimoto, N. Berova, K. Nakanishi, *Org. Lett.*, **1**, 51 (1999)
- 8) H. Akita, S. P. Tanis, M. Adams, V. Balogh-Nair, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6370 (1980)
- 9) Q. Tan, J. Lou, B. Borhan, E. Karnaukhova, N. Berova, K. Nakanishi, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **36**, 2089 (1997)
- 10) T. Toru, S. Kurozumi, T. Tanaka, S. Miura, K. Kobayashi, S. Ishimoto, *Synthesis*, **1974**, 867
- 11) B. Borhan, M. L. Souto, J. M. Um, B. Zhou, K. Nakanishi, *Chem. Eur. J.*, **5**, 1172 (1999)
- 12) S. Kusumoto, Y. Tarumi, K. Ikenaka, T. Shiba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **49**, 533 (1976).
- 13) S. Kotani, Y. Watanabe, F. Kinoshita, T. Shimono, I. Morisaki, T. Shiba, S. Kusumoto, Y. Tarumi, K. Ikenaka, *Biken J.*, **18**, 105 (1975)
- 14) F. Ellouz, A. Adam, R. Ciorbaru, E. Lederer, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **59**, 1317 (1974)
- 15) A. Adam, F. Ellouz, R. Ciorbaru, J. Petit, E. Lederer, *Z. Immunitätsforsch. Exp. Klin. Immunol.*, **149**, 341 (1975)
- 16) M. Imoto, S. Kusumoto, T. Shiba, E. T. Rietschel, C. Galanos, O. Luederitz, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 907 (1985)
- 17) M. Imoto, H. Yoshimura, T. Shimamoto, N. Sakaguchi, S. Kusumoto, T. Shiba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 2205 (1987)
- 18) S. Akira, S. Uematsu, O. Takeuchi, *Cell*, **124**, (4), 783 (2006)
- 19) M. Imoto, S. Kusumoto, T. Shiba, H. Naoki, T. Iwashita, E. T. Rietschel, H. W. Wollenweber, C. Galanos, O. Luederitz, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4017 (1983)
- 20) M. Imoto, H. Yoshimura, M. Yamamoto, T. Shimamoto, S. Kusumoto, T. Shiba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 2197 (1987)
- 21) M. Imoto, H. Yoshimura, S. Kusumoto, T. Shiba, *Proc. Jpn. Acad. Ser. B*, **60**, 285 (1984)
- 22) H. Yoshizaki, N. Fukuda, K. Sato, M. Oikawa, K. Fukase, Y. Suda, S. Kusumoto, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**, 1475 (2001)
- 23) S. Kusumoto, K. Fukase, *Chem. Rec.*, **6**, 333 (2006)
- 24) S. Akashi, Y. Nagai, H. Ogata, M. Oikawa, K. Fukase, S. Kusumoto, K. Kawasaki, M. Nishijima, S. Hayashi, M. Kimoto,

- K. Miyake, *Int. Immunol.*, **13**, 1595 (2001)
- 25) K. Miyake, H. Ogata, Y. Nagai, S. Akashi, M. Kimoto, *J. Endotoxin Res.*, **6**, 389 (2000)
- 26) Y. Fujimoto, Y. Adachi, M. Akamatsu, Y. Fukase, M. Kataoka, Y. Suda, K. Fukase, S. Kusumoto, *J. Endotoxin Res.*, **11**, (6), 341 (2005)
- 27) A. P. Moran, B. Lindner, E. J. Walsh, *J. Bacteriol.*, **179**, 6453 (1997)
- 28) Y. Suda, T. Ogawa, W. Kashihara, M. Oikawa, T. Shimoyama, T. Hayashi, T. Tamura, S. Kusumoto, *J. Biochem. (Tokyo)*, **121**, 1129 (1997)
- 29) S. O. Hynes, J. A. Ferris, B. Szponar, T. Wadstrom, J. G. Fox, J. O'Rourke, L. Larsson, E. Yaquian, A. Ljungh, M. Clyne, L. P. Andersen, A. P. Moran, *Helicobacter*, **9**, 313 (2004)
- 30) P. M. Lepper, M. Triantafilou, C. Schumann, E. M. Schneider, K. Triantafilou, *Cell. Microbiol.*, **7**, 519 (2005)
- 31) M. Triantafilou, F. G. Gamper, P. M. Lepper, M. A. Mouratis, C. Schumann, E. Harokopakis, R. E. Schifferle, G. Hajishengallis, K. Triantafilou, *Cell. Microbiol.*, **9**, 2030 (2007)
- 32) M. F. Smith, Jr., A. Mitchell, G. Li, S. Ding, A. M. Fitzmaurice, K. Ryan, S. Crowe, J. B. Goldberg, *J. Biol. Chem.*, **278**, 32552 (2003)
- 33) Y. Fujimoto, M. Iwata, N. Imakita, A. Shimoyama, Y. Suda, S. Kusumoto, K. Fukase, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6577, (2007)
- 34) M. Akamatsu, Y. Fujimoto, M. Kataoka, Y. Suda, S. Kusumoto, K. Fukase, *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 6759 (2006)
- 35) Y. Fujimoto, E. Kimura, S. Murata, S. Kusumoto, K. Fukase, *Tetrahedron. Lett.*, **47**, 539 (2006)
- 36) L. H. Travassos, S. E. Girardin, D. J. Philpott, D. Blanot, M. A. Nahori, C. Werts, I. G. Boneca, *EMBO Rep.*, **5**, 1000 (2004)
- 37) R. Dziarski, D. Gupta, *Infect. Immun.*, **73**, 5212 (2005)
- 38) S. Inamura, K. Fukase, S. Kusumoto, *Tetrahedron. Lett.*, **42**, 7613 (2001)
- 39) S. Inamura, Y. Fujimoto, A. Kawasaki, Z. Shiokawa, E. Woelk, H. Heine, B. Lindner, N. Inohara, S. Kusumoto, K. Fukase, *Org. Biomol. Chem.*, **4**, 232 (2006)
- 40) M. Oikawa, W.-C. Liu, Y. Nakai, S. Koshida, K. Fukase, S. Kusumoto, *Synlett*, **1996**, 1179
- 41) N. Inohara, Y. Ogura, A. Fontalba, O. Gutierrez, F. Pons, J. Crespo, K. Fukase, S. Inamura, S. Kusumoto, M. Hashimoto, S. J. Foster, A. P. Moran, J. L. Fernandez-Luna, G. Nuñez, *J. Biol. Chem.*, **278**, 5509 (2003)
- 42) S. E. Girardin, I. G. Boneca, J. Viala, M. Chamaillard, A. Labigne, G. Thomas, D. J. Philpott, P. J. Sansonetti, *J. Biol. Chem.*, **278**, 8869 (2003)
- 43) J. W. Park, B. R. Je, S. Piao, S. Inamura, Y. Fujimoto, K. Fukase, S. Kusumoto, K. Soderhall, N. C. Ha, B. L. Lee, *J. Biol. Chem.*, **281**, 7747 (2006)
- 44) J. H. Cho, I. P. Fraser, K. Fukase, S. Kusumoto, Y. Fujimoto, G. L. Stahl, R. A. Ezekowitz, *Blood*, **106**, 2551 (2005)
- 45) M. Chamaillard, M. Hashimoto, Y. Horie, J. Masumoto, S. Qiu, L. Saab, Y. Ogura, A. Kawasaki, K. Fukase, S. Kusumoto, M. A. Valvano, S. J. Foster, T. W. Mak, G. Nuñez, N. Inohara, *Nat. Immunol.*, **4**, 702 (2003)
- 46) A. Uehara, Y. Fujimoto, A. Kawasaki, S. Kusumoto, K. Fukase, H. Takada, *J. Immunol.*, **177**, 1796 (2006)
- 47) M. Hasegawa, A. Kawasaki, K. Yang, Y. Fujimoto, J. Masumoto, E. Breukink, G. Nuñez, K. Fukase, N. Inohara, *J. Biol. Chem.*, **282**, 11757 (2007)
- 48) J. Masumoto, K. Yang, S. Varambally, M. Hasegawa, S. A. Tomlins, S. Qiu, Y. Fujimoto, A. Kawasaki, S. J. Foster, Y. Horie, T. W. Mak, G. Nuñez, A. M. Chinnaiyan, K. Fukase, N. Inohara, *J. Exp. Med.*, **203**, 203 (2006)

PROFILE

藤本ゆかり 大阪大学大学院理学研究科・講師

〔経歴〕1989年大阪大学理学部化学科卒業、1989年住友化学工業株式会社有機合成研究所研究員、1998年Columbia University, Department of Chemistry, Research Associate, 2002年名古屋大学大学院理学研究科博士研究員、2003年大阪大学大学院理学研究科助手、2006年より現職〔専門〕生物有機化学、天然物有機化学。〔連絡先〕e-mail: [redacted]