

UDP-Glc: glycoprotein glucosyltransferase 阻害剤創出に向けたウ ラシル骨格が修飾された UDP 類縁体の合成研究

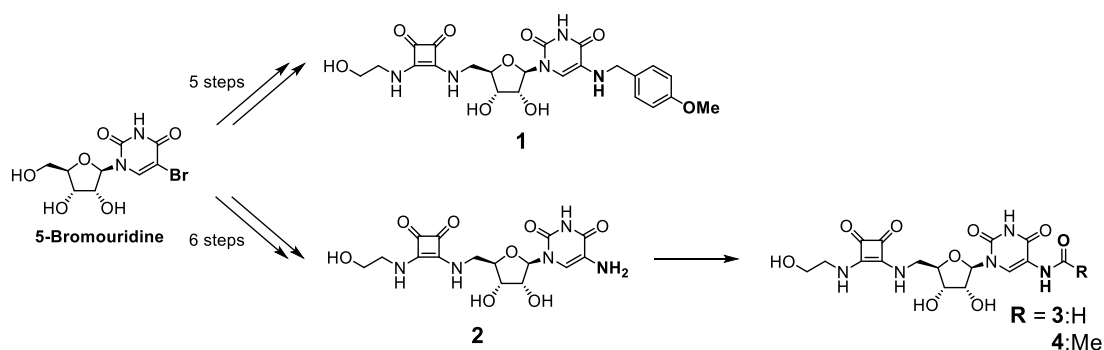
(阪大院理¹・阪大院理フォアフロント研究センター²・大阪国際がんセンター 糖鎖
オンコロジー部³) ○石崎 千晴¹、笹江 勇作¹、阿部 純平^{1,2,3}、平尾 宏太郎^{1,2}、真
木 勇太^{1,2}、梶原 康宏^{1,2}、伊藤 幸成²

Synthetic study of UDP analogs with modifications of the uracil backbone for developing
inhibitors of UDP-Glc: glycoprotein glucosyltransferase(¹*Graduate School of Science, Osaka
University*, ²*Forefront Research Center for Fundamental Sciences, Graduate School of Science,*
³*Osaka International Cancer Institute*) ○Chiharu Ishizaki,¹ Yusaku Sasae,¹ Junpei Abe,^{1,2,3}
Kohtaro Hirao,^{1,2} Yuta Maki,^{1,2} Yasuhiro Kajihara,^{1,2} Yukishige Ito²

This study aims to develop inhibitors of UDP-Glc: glycoprotein glucosyltransferase (UGGT)
for understanding the function of UGGT in the glycoprotein folding cycle. Since UDP is known
to exhibit moderate inhibitory activity against UGGT, systematic synthesis of its squaramide
modified analogs has been carried out to discover potent inhibitors. In this study, we focused
on the modification of the uracil backbone and successfully synthesized designed UDP
derivatives (Figure 1~4).

Keywords : UGGT, UDP, squaramide, inhibitor

本研究では、糖タンパク質の品質管理機構において重要な役割を担う UDP-Glc:
glycoprotein glucosyltransferase (UGGT) に対して高活性・高選択的な阻害剤を合成す
ることを目的としている。我々は、UGGT に対して中程度の阻害活性を有する¹こと
が知られている UDP を基本骨格とし、そのピロホスフェートをスクアラミドに代替
した類縁体を UGGT の阻害剤候補とする戦略を立てた。また、阻害活性の向上を期
待し、UDP 類縁体のウリジン環 5 位への化学修飾を検討した。本研究では、5-
Bromouridine を原料に、ウリジン環 5 位へさまざまな置換基を導入することに成功
し、新たな阻害剤候補化合物 (図:1~4) を合成した。本発表では、これらの詳細な合
成について報告する。今後、さらなる阻害剤ライブラリーの形成のため、他の置換基
の導入も検討する予定である。



1. E. S. Trombetta et al. *EMBO J.* **1999**, *18*, 3282-3292.