

α-ヒドロキシ脂肪酸を含む緑膿菌リポド A の化学合成

(阪大院理) ○奥 弘望・下山 敦史・深瀬 浩一

Chemical synthesis of *Pseudomonas aeruginosa* lipid A containing α-hydroxy fatty acid
(Graduate School of Science, Osaka University) ○Hiromu Oku, Atsushi Shimoyama, Koichi Fukase

Lipopolysaccharide, a component of the outer membrane of Gram-negative bacteria, is known as a typical immune stimulator, and its active center is the terminal glycolipid lipid A. The lipopolysaccharide of *Pseudomonas aeruginosa* derived from cystic fibrosis (CF) patients is mainly composed of lipid A containing an α-hydroxy fatty acid, which are not found in the canonical lipid A.

In this study, we achieved the first chemical synthesis of *P. aeruginosa* lipid A to investigate the immune function of lipid A containing an α-hydroxy fatty acid, which might be related to CF symptoms.

Keywords : Lipid A, Lipopolysaccharide, α-hydroxy fatty acid, *Pseudomonas aeruginosa*, Innate immunity

嚢胞性線維症 (CF) は、遺伝子変異を原因とする致死性の疾患であり、慢性的な肺炎などを伴う。CF 患者の多くはグラム陰性菌である緑膿菌に感染している。グラム陰性菌の外膜成分リポ多糖は、代表的な免疫活性化因子として知られており、その活性中心は糖脂質リポド A である。CF 患者の症状の進行と緑膿菌リポド A の化学構造変化の相関が報告されており、特に一般的にはあまり見られない α-ヒドロキシ脂肪酸を含むリポド A が、CF 患者においては主成分として確認されている¹⁾。本研究では、α-ヒドロキシ脂肪酸の有無がリポド A の活性に与える影響を精査するために、CF 患者由来の緑膿菌リポド A **1** および α-ヒドロキシ基を除いた類縁体 **2** の化学合成を計画した。なお α-ヒドロキシ脂肪酸を含むリポド A の合成例はない。

α-ヒドロキシ脂肪酸 **3** の合成は図 2 の経路で行った。まずイソプロピリデン保護された D-マンニトールの酸化的開裂の後、Wittig 反応により増炭した。ベンジリデン基の還元的開裂に続く、末端アルコールの酸化により α-ヒドロキシ脂肪酸 **3** を合成した。これを所属研究室で開発された多様性志向型のリポド A 合成戦略²⁾に適用することで、緑膿菌リポド A **1** および **2** の合成を達成した。今後、リポド A **1**, **2** を用いた免疫機能試験を行う予定である。

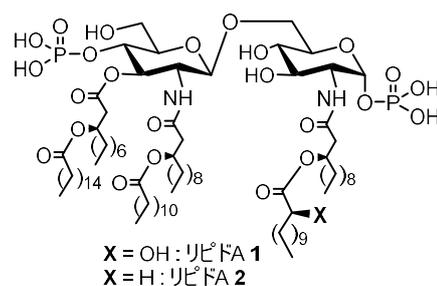


図 1. リポド A の化学構造

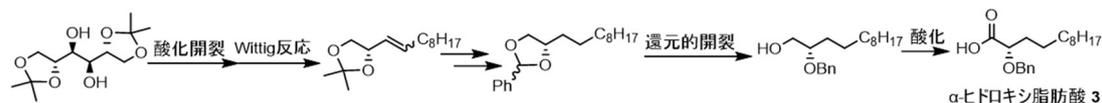


図 2. α-ヒドロキシ脂肪酸 **3** の合成経路

1) R. K. Ernst, *J Bacteriol.* **2006**, *188*(1): 191. 2) A. Shimoyama, K. Fukase, et al., *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 14464.