

概日時計制御ナノカーボン分子の標的タンパク質同定に用いる分子プローブの合成研究

(名大院理¹・名大 WPI-ITbM²・名大院生命農³) ○遠山祥史¹・小林耕平³・天池一真¹・八木亜樹子^{1,2}・佐藤綾人²・吉村崇^{2,3}・伊丹健一郎^{1,2})

Nanocarbon molecules that modulate mammalian circadian clock and synthesis of its molecular probe for target identification

(¹Graduate School of Science, Nagoya University, ²Institute of Transformative Bio-Molecules (WPI-ITbM), Nagoya University, ³Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University) ○Yoshifumi Toyama,¹ Kohei Kobayashi,³ Kazuma Amaike,¹ Akiko Yagi,^{1,2} Ayato Sato,² Takashi Yoshimura,^{2,3} Kenichiro Itami^{1,2}

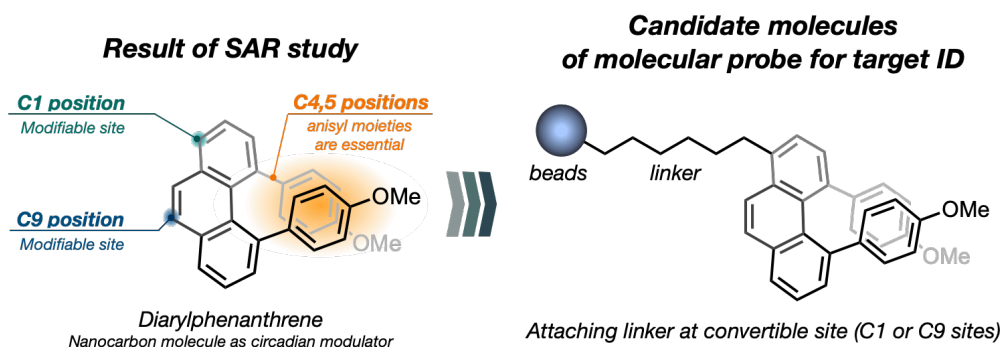
Nanocarbon molecules do not fall within the Lipinski's rule, attracting no attention as bioactive molecules for a long time. Recently, we discovered that our nanocarbon molecules, diarylphenanthrenes, lengthened the mammalian circadian period. Because the biokinetics of nanocarbon molecules are unclear, we are interested in molecular mechanism of the hit compound and set out to identify its target protein.

In order to synthesize a molecular probe for pull-down assay, we began with the structure-activity relationship study of the diarylphenanthrene. Although anisyl moieties at C4,5 positions were essential in the bioactivity, derivatization at C1 or C9 position caused low effect. Thus, we synthesized the diarylphenanthrenes with various linkers at the C1 or C9 positions as candidate molecules for the molecular probe, and evaluated their activity.

Keywords: Nanocarbon molecules; SAR study; Circadian clock; Target identification

ナノカーボン分子はリピンズキールールに当てはまらないため、長らく生物活性分子としては注目されていなかった分子群である。近年、我々はナノカーボン分子の一つであるジアリールフェナントレン^[1]が哺乳細胞の概日リズム^[2]を長周期化することを見出した。ナノカーボン分子の生体内動態の知見は皆無であるため、その詳細な作用機序に興味をもち、標的タンパク質の同定に着手した。

プルダウンアッセイ用の分子プローブの合成に際して、ジアリールフェナントレンの構造活性相関研究をおこなった。その結果、フェナントレン骨格上の C4,5 位のアニシル基が活性維持に重要であることを見出した。また C1 位や C9 位への置換基導入は、活性への影響が低かった。そのため C1 位や C9 位に種々のリンカーを導入した分子プローブの候補分子を合成し、その活性評価をおこなった。



[1] Li, Y.; Yagi, A.; Itami, K. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 5470.

[2] Amaike, K.; Oshima, T.; Skoulding, N. S.; Toyama, Y.; Hirota, T.; Itami, K. *Chem* **2020**, *6*, 2186.