

研究テーマ (和文) AB	COPDバイオマーカー定量法確立を目指したエラスチン架橋アミノ酸分子の創製				
研究テーマ (欧文) AZ	Preparation of elastin crosslinking amino acids for quantitative analysis of COPD biomarkers				
研究氏 代表名 者	カナ CC	姓)ウスキ	名)トヨノブ	研究期間 B	2011～2012年
	漢字 CB	臼杵	豊展	報告年度 YR	2012年
	ローマ字 CZ	USUKI	TOYONOBU	研究機関名	上智大学
研究代表者 CD 所属機関・職名	上智大学理工学部物質生命理工学科・助教				
概要 EA (600字～800字程度にまとめてください。)	<p>COPD(Chronic Obstructive Pulmonary Disease:慢性閉塞性肺疾患)は、タバコをはじめとした有毒な粒子やガスの吸入によって引き起こされる肺の生活習慣病と定義されている。WHO(世界保健機関)によると、現在、全世界で2億人以上の患者がおり、死亡原因の第4位を占めており、2030年までに第3位に浮上すると警告している。COPDは喫煙などによる肺胞の破壊に起因し、断続的な激しい咳や呼吸困難が長期間続き、やがて死に至る疾患である。そもそも病態が複雑で未知の部分が多く、根本的治療薬すら存在しないため、迅速かつ簡便な診断薬や検査法の確立が至上命題となっている。</p> <p>肺胞の伸縮を司る弾性繊維エラスチンの架橋アミノ酸 desmosine および isodesmosine は、COPD 患者の痰・血液・尿を加水分解処理したものを LC-MS 分析すると、健常者よりもそれらの存在量が多い。従って、これらの有機化合物は COPD のバイオマーカーとして大変有望視されている。しかしながら、LC-MS による詳細な定量比較実験を行うための標準物質が未開発であるため、COPD のバイオマーカーによる定量法および診断法に関する研究は立ち遅れている。本研究では、COPD バイオマーカー定量法の確立を目指し、エラスチン架橋アミノ酸分子の創製を検討した。</p> <p>すると、4-ヒドロキシピリジンを出発原料として、菌頭クロスカップリングを鍵反応とすることで、13段階・総収率 11% で desmosine の全合成を達成できた。一方、3,5-ジブロモピリジンを出発とした場合は、菌頭および根岸クロスカップリングを鍵反応として、6段階・総収率 15% で desmosine の全合成を達成した。また、他のエラスチン架橋アミノ酸である desmopyridine の調製にも成功した。さらにクロスカップリングを駆使することで、isodesmosine の全合成にも成功した。以上のように、目的のエラスチン架橋アミノ酸分子の網羅的創製に成功した。</p>				
キーワード FA					

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Total Synthesis of the Elastin Crosslinker (+)-Desmopyridine							
	著者名 ^{GA}	Murakami, Yanuma, Usuki	雑誌名 ^{GC}	<i>Tetrahedron: Asymmetry</i>					
	ページ ^{GF}	印刷中	発行年 ^{GE}	2	0	1	2	巻号 ^{GD}	23
雑誌	論文標題 ^{GB}	Total Synthesis of the COPD Biomarker Desmosine via Sonogashira and Negishi Cross-Coupling Reactions							
	著者名 ^{GA}	Yanuma, Usuki	雑誌名 ^{GC}	<i>Tetrahedron Letters</i>					
	ページ ^{GF}	5920~5922	発行年 ^{GE}	2	0	1	2	巻号 ^{GD}	53
雑誌	論文標題 ^{GB}	Total Synthesis of COPD Biomarker Desmosine that Crosslinks Elastin							
	著者名 ^{GA}	Usuki et al	雑誌名 ^{GC}	<i>Chemical Communications</i>					
	ページ ^{GF}	3233~3235	発行年 ^{GE}	2	0	1	2	巻号 ^{GD}	48
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

COPD (chronic obstructive pulmonary disease) is a respiratory disorder largely related to tobacco smoking, but also to α_1 -antitrypsin deficiency (AATD). Desmosine and isodesmosine, crosslinking amino acids of elastin, are attractive biomarkers for the diagnosis of COPD. In this study, the first total synthesis of the COPD biomarker (+)-desmosine, a crosslinking amino acid of elastin, has been achieved in 13 steps in 11% overall yield starting from 4-hydroxypyridine with stepwise and regioselective Sonogashira crosscoupling reactions. The total synthesis of (+)-desmosine has been also achieved via chemo- and regioselective Sonogashira and Negishi cross-coupling reactions as a key transformation in 15% yield over six steps starting from 3,5-dibromopyridine. Meanwhile, the first total synthesis of the elastin crosslinker (+)-desmopyridine has been achieved with chemo- and regioselective Sonogashira and Negishi cross-coupling reactions as the key steps in 10% yield over six steps starting from 4-aminopyridine. The synthetic strategy described above is currently being applied to the preparation of various other crosslinking amino acids to elucidate the 3-D structure of elastin fiber, including degraded elastin peptides that are generated as a result of COPD and can be indicative of the severity of the disease.