

シオノギ・低分子創薬化学賞

藤本 ゆかり氏（慶應義塾大学・教授）

Yukari Fujimoto

（業績）「免疫調節性分子の合成と免疫制御機能の解明」

Synthesis of Immunomodulatory Molecules for Understanding and Controlling Immune System



藤本ゆかり氏は、生体防御機構における重要な機能である自然免疫機構および種々の免疫機構の調節を可能とする分子群について、有機合成法開発を行い多様な活性化合物の合成に成功するとともに、類縁構造のライブラリ構築を行うことにより、合成分子を用いた免疫機能の解明とその創薬展開の基盤確立について大きな貢献を行った。以下にその業績の概要を示す。

1. 免疫機構制御に関わるグリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) アンカー構造の合成と機能

自然免疫機構の活性化と自然免疫-獲得免疫の連携調節にかかわる分子として、GPI アンカー構造における多様な脂質含有構造の合成を可能とする合成法開発を行った。特に、Lyso型ホスファチジルイノシトール構造をもち Th1-バイアス型の NKT 細胞活性化能をもつ、赤痢アメーバ由来の GPI アンカー化合物 EhLPPG および EhPIa を含むその低分子フラグメント構造について合成に成功し、脂質抗原提示を担う CD1d による認識構造および NKT 細胞活性化における機能を解明した。さらに、有効な医薬の少ない寄生原虫によるリーシュマニア症薬への展開を行った。

また、GPI アンカー構造の一種である、結核菌由来ホスファチジル イノシトールマンノシド (PIM) 構造の新規合成法の開発を行い、最近見出された自然免疫受容体である DCAR について、活性本体となる Ac₁PIM₁ 構造を初めて見出すことに成功するなど、これまで未解明であった PIM 関連化合物の構造認識と機能解明に、有機化学的手法を基盤として貢献した。

2. 自然免疫活性化に関わる新規因子 1,7-ビスリン酸ヘプトース (HBP) の全合成と機能

最近発見された自然免疫受容体機構 ALPK1-TIFA-TRAF6 シグナル伝達経路機構における鍵分子の一つである HBP の最初の全合成を達成した。合成に際してはグリコシド結合生成のなかで最も難しい反応の一つである β-マンノシド型 (1,2-*cis* 型) でのリン酸エステル形成反応を開発するとともに、HBP の α 体および β 体の合成に成功し、自然免疫シグナル伝達機構に関わる活性分子の発見と機能解明に貢献した。

3. 結核菌のペプチドグリカン (PGN) フラグメント構造の

合成と Nod1 機能解明

特異な細胞表層構造による免疫忌避戦略により細胞内寄生を行っている結核菌について、特有の PGN フラグメント構造の合成法開発と合成分子ライブラリ構築・解析を行った。他の細菌細胞壁と比較し、自然免疫受容体 Nod1 のリガンドとなるジアミノピメリン酸 (DAP) 含有構造が高度にアミド化されているなど特有の構造をもつ結核菌型の細胞壁構造が、細胞内自然免疫受容体 Nod1 の機能制御に重要な役割を果たしていることを発見した。

4. 免疫調節作用を示す糖脂質の網羅的合成法開発と機能

多様な糖脂質構造が自然免疫受容体を介した免疫調節に寄与していることから網羅的合成を可能とする合成法開発を行った。その一つとして、食用植物等の糖脂質として見出されているジガラクトシルジアシルグリセロール (DGDG) の新規合成法について Allyl 型保護基戦略を用いた手法として開発・展開するなど、糖脂質分子の詳細な機能解明に貢献した。

5. 抗腫瘍剤としてのインドールアミン酸素添加酵素 (IDO1) 阻害剤の開発

近年、腫瘍細胞の免疫逃避機構において重要な役割を担うことから抗腫瘍剤のターゲットとして注目を集める IDO1 の阻害剤を開発した。環状スルファミドを介したピペリジン環構築法を利用し、プロモピロール・アルカロイドであるロンガミド B の新規合成法開発に成功するとともに、IDO1 の基質結合部位での結合様式の解析を行い、ロンガミド B の構造展開に成功した。これらの成果により IDO1 阻害剤として新規骨格の可能性を新たに挙げ低分子抗腫瘍薬の可能性開拓に貢献した。

以上のように、藤本氏は、免疫調節機構にかかわる多様な分子の合成法開発により、合成化合物を用いた免疫調整機構の解析および新規免疫調節性分子の創製を行い、抗腫瘍、抗感染症、自己免疫疾患等の理解と治療の基盤となる分子に関わる重要な貢献をしている。よって、同氏の研究業績は、有機合成化学協会シオノギ・低分子創薬化学賞に値するものと認め、ここに選定した次第である。