



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	活性配座解析を目的としたレゾルビンE1誘導体の合成研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	石村, 航平
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第13171号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/69369
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kohei_Ishimura_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（生命科学） 氏 名 石 村 航 平

学 位 論 文 題 名

活性配座解析を目的としたレゾルビン E1 誘導体の合成研究

これまで抗炎症薬として、ステロイド系抗炎症薬やアラキドン酸の代謝酵素であるシクロオキシゲナーゼを阻害する非ステロイド系抗炎症薬が臨床において、使用されてきた。これら抗炎症薬は何れも一定の副作用を有し、現在においても新たな作用機序を備えたより優れた抗炎症薬が求められている。

そのような中、 ω -3 系多価不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸 (EPA) などから産生される代謝産物が強力な抗炎症活性を有することが明らかとなり、注目を集めている。それら代謝産物の一種であるレゾルビン E1 (RvE1) は好中球走化抑制、炎症性サイトカインの産生抑制、マクロファージの貪食促進などの薬理作用を有する。これらの薬理作用は、ケメリン受容体 23 (ChemR23) に対するアゴニスト活性およびロイコトリエン B4 受容体 1 (BLT1) に対する部分アゴニスト活性に由来すると考えられている。このように RvE1 は、強力な抗炎症活性および既存の抗炎症剤と異なる作用機序を有しているため、新たな抗炎症剤のリード化合物として魅力的である。しかし、RvE1 の標的タンパク質である ChemR23 および BLT1 の X 線結晶構造解析に関する報告はなく、RvE1 の構造活性相関研究はわずかにしか行われていない。そこで、筆者は RvE1 が受容体へ結合した際の配座（活性配座）を合成化学的に解析し、さらに有用な類縁体合成へと展開を図ることを計画した。

はじめに、RvE1 の種々の誘導体を効率的に合成するため、RvE1 を 3 つのユニットから構築する収束的な合成経路を確立することとした。エポキシドの開環を伴うアセチリドの求核付加反応、亜鉛試薬を用いた内部アルキンの部分還元反応などの条件を最適化することで、短工程かつ高い収率で RvE1 を合成可能な経路を確立した。また、合成した RvE1 を用いて、様々な薬理活性評価を行ったところ、RvE1 が抗うつ活性を有することやイムノニュートリッションとして応用できることを示した。

続いて、RvE1 の水酸基と薬理活性の関係を調べることにした。RvE1 が有する 3 つの水酸基は、受容体との結合や代謝酵素の認識において、重要な役割を果たしていると考えられる。しかし、RvE1 の 18 位水酸基に関する報告はあるものの、現在のところ 5 位および 12 位水酸基と薬理活性の関係についての情報はない。そこで、RvE1 の分子内に存在する 3 つの水酸基をそれぞれ取り除いた 3 種のデオキシ-RvE1（それぞれ、5-, 12-および 18-デオキシ-RvE1）を合成し、抗炎症活性を評価することでこれらの情報が得られると推察した。

3 種のデオキシ-RvE1 は、先に確立した RvE1 の合成経路の中間体を用いることで、効率的に合成できた。炎症モデルマウスを用いて、3 種のデオキシ-RvE1 の抗炎症活性を評価した。その結果、5-および 12-デオキシ-RvE1 は RvE1 と比べ、活性が低下した。一方、18-デオキシ-RvE1 においては、RvE1 と同等以上の抗炎症活性を示した。

さらに、RvE1 の活性配座に関する情報を得るため、配座を制御した誘導体を設計・合成した。RvE1 は鎖状構造であるため、分子全体の配座的自由度が高いと予想した。実際に分子動力学計算ソフトを用いて安定配座の算出したところ、C1-C5 位のカルボン酸を含むアルキル鎖および C13 位において、配座的自由度が高いことが示された。カルボン酸と立体自由度の小さい不飽和部との相対的空間配置が RvE1 の活性配座の鍵となると推測した。そこで、C1-C5 位のアルキル鎖は最小の環構造であるシクロプロパンを、C13 位にはメチル基を導入することで、配座を制限することを計画した。これらの誘導体を合成し、活性を評価することで、RvE1 の活性配座に関する知見が得られると考えた。

RvE1 の C1-C5 位のアルキル鎖部にシクロプロパンを導入した誘導体 (CP-RvE1) は、立体化学と鎖長が異なる 8 種を設計した。これら CP-RvE1 は RvE1 の合成中間体である臭化ジエニルとシクロプロパンカルボン酸ユニットとの菌頭カップリングを経て、合成した。また、C13 位にはメチル基を導入した誘導体 (13Me-RvE1) は、立体化学の異なる 2 種を設計した。これら 13Me-RvE1 はアルドール反応の条件を選択することで、それぞれ立体選択的に合成した。

CP-RvE1 の薬理活性を評価した。BLT1 アゴニスト活性を評価した結果、2 つの CP-RvE1 において、RvE1 と同等以上の活性を有していることが示された。これら CP-RvE1 は同様の配座を取ることから、RvE1 の BLT1 における活性配座を推察した。また、LPS 刺激した RAW 細胞における TNF- α 放出量の変化により、誘導体の抗炎症活性を評価した。その結果、BLT1 アゴニスト活性を有さない誘導体において、TNF- α の放出を優位に抑制した。以上のことから、RAW 細胞を用いた抗炎症活性の評価において、ChemR23 に対するアゴニスト活性による寄与が大きいと考えられる。さらに、炎症モデルマウスを用いて、抗炎症活性を評価した。その結果、BLT1 アゴニスト活性が減弱した化合物においても、RvE1 と同等の抗炎症活性を有していることが示された。

以上、筆者の学位論文の内容をまとめると以下ようになる。

1. 種々の誘導体合成に適した RvE1 の収束的合成経路を確立した。
2. RvE1 の 3 つの水酸基をそれぞれ取り除いた 3 種のデオキシ-RvE1 を合成し、5 位および 12 位水酸基が抗炎症活性に必要なものであるとの知見を得た。
3. RvE1 の配座を制御した 8 種の CP-RvE1 および 2 種の 13Me-RvE1 を設計・合成した。これらの誘導体のうち、BLT1 のアゴニスト活性が向上した誘導体を見出し、RvE1 の BLT1 における活性配座を推察した。また、RAW 細胞を用いた抗炎症活性評価において、活性が向上した誘導体も見出した。