



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_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 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

審査担当者	主 査	教 授	周 東 智（薬学研究院）
	副 査	教 授	脇 本 敏幸（薬学研究院）
	副 査	講 師	室 本 竜太（薬学研究院）
	副 査	講 師	渡 邊 瑞貴（薬学研究院）

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

博士学位論文審査等の結果について（報告）

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。これら抗炎症薬は治療薬として有用であるものの、一方で様々な副作用を有することから、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。

近年、 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、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、マクロファージの食食促進などの生理作用を有する。RvE1 は、既存の抗炎症剤と異なる作用機序に基づく強力な抗炎症活性を有しているため、新たな抗炎症剤のリード化合物として魅力的であることに鑑み、石村航平は、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、以下の研究を遂行した。

はじめに、RvE1 の種々の誘導体を効率的に合成するために、RvE1 を 3 つのユニットから構築する短工程かつ高い収率な収束的合成経路を確立した。合成した RvE1 を用いて、様々な薬理活性評価を行った結果、RvE1 が抗うつ活性及びイムノニューモトリクション活性を有することが明らかになった。

続いて、RvE1 の水酸基と薬理活性の関係を調べるために、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種々設計・合成した。RvE1 は鎖状構造であるため、分子全体の配座の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を算出したところ、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、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。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) としては、立体化学の異なる 2 種を設計した。二種の 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 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示したことを考え、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、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明らかになった。

以上述べたように、石村航平の研究結果は、創薬化学の発展に大いに寄与する学術的価値が高い成果であり、北海道大学博士（生命科学）の学位を授与するに十分値するものと判断した。