

炎症収束脂質レゾルビン E3 の安定等価体の創製研究

Synthetic study of stable bioisostere of antiinflammatory lipid mediator RvE3

新井将太、藤原広一、渡邊瑞貴、周東智（北大薬）

生体内の炎症反応を制御する脂質メディエーターとして、 ω -6 脂肪酸のアラキドン酸の代謝産物であるプロスタグランジン(PG)類やロイコトリエン(LT)類が古くから知られていた。PG や LT 類が炎症の誘起に関与する一方、2010 年に、炎症の収束に関与する ω -3 脂肪酸の代謝産物であるレゾルビン(Rv)類が見つかった¹。Rv 類に関する研究は、炎症反応および炎症疾患についての知見を深め、ひいては新たな抗炎症薬や慢性炎症疾患治療薬の開発につながると考えられている。

しかし、Rv 類の生理活性評価や標的分子の解明などは、いまだ十分とはいえない。その要因として、Rv 類が有する多価不飽和構造のために化学的に不安定であることが挙げられる。特に、RvE2 および RvE3 の不安定性は、酸素によって容易に酸化される、2つのオレフィンに挟まれたメチレン部位（ビスアリル位）が含まれることに起因する² (Figure 1)。したがって、この構造を解消すれば、Rv 類の安定等価体の創製につながると考えられる。

そこで当研究室は、Rv 類の安定等価体として、Rv 類のビスアリル位に挟まれたオレフィンをシクロプロパンに置換した Cp-Rv 類の創製を計画した。シクロプロパンは最小の環構造であり、配座を強固に制御する性質を持つ³。すなわちシクロプロパンならば、オレフィンの持つ配座制御能を損なうことなく、かつ最小限の構造変換でビスアリル位の不安定性を解消できると期待した。これまでに Cp-RvE2 (Figure 1) を設計・合成し、その生理活性および化学的安定性を評価した。その結果、Cp-RvE2 が RvE2 の安定等価体となることを見出した⁴。

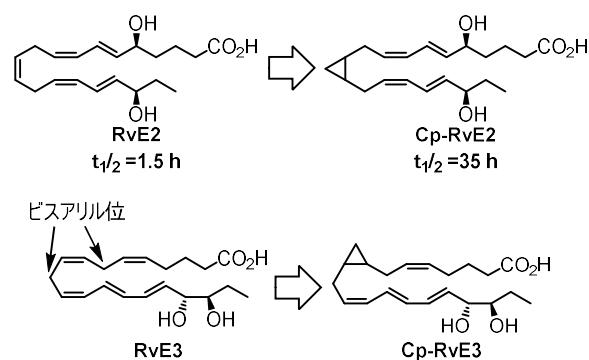


Figure 1. Rv類の安定等価体の設計

今回、私たちは、RvE3 のオレフィンの1つをシクロプロパンに置換した Cp-RvE3 (Figure 1)を新たに設計・合成し、その化学的・生物学的安定性を評価した。それらの詳細について、ポスター発表する。

<参考文献>

- 1) Serhan, C. N. *et al. J. Intern. Med.* **2010**, *268*, 15.
- 2) Pratt, D. A. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5801.
- 3) Shuto, S *et al. Chem. Eur. J.* **2017**, *23*,14394.
- 4) Shuto, S *et al. Org. Lett.* **2016**, *18*, 6224.

発表者紹介

氏名 新井 将太 (あらい しょうた)
所属 北海道大学 薬学部
学年 学部6年
研究室 創薬有機化学研究室

