

令和 3 年 5 月 8 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K16307

研究課題名（和文）強力な抗炎症作用を有するレゾルビン類の生体内における安定誘導体の創出

研究課題名（英文）Development of resolvin analogues as a metabolically stable equivalent

研究代表者

藤原 広一（Fujiwara, Koichi）

北海道大学・薬学研究院・助教

研究者番号：40837853

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では生体内で容易に分解されてしまう抗炎症性脂質レゾルビン類の安定誘導体の創出を目指し、代謝部位である末端に置換基を導入した安定誘導体を合成することにした。まずはレゾルビンE1およびE2の末端誘導体を効率的に合成する経路の確立を目的とし、レゾルビンE1とE2をそれぞれ3つのフラグメントに分けて、それらを連結することで合成終盤に末端部位を導入することにした。その結果、レゾルビンE1およびE2の3つのフラグメントの連結にそれぞれ成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

レゾルビン類はその強力な抗炎症作用から新規抗炎症薬のリード構造として注目されているが、生体内で容易に代謝されて分解・不活性化されてしまうことが知られている。この不安定性が影響し、作用機序の解明や構造活性相関研究が進んでいない。このため、誘導体化による安定化や構造活性相関研究が望まれている。本研究で確立した合成経路はこの問題解決のための糸口となり、レゾルビンを基盤とした新規抗炎症薬創出へと発展が期待される。

研究成果の概要（英文）：We have designed resolvin E1 and E2 analogues substituted omega-terminal to develop a metabolically stable equivalent. In order to synthesize them efficiently, we planned that resolvin E1 and E2 were separated into three fragments and connected them respectively. As a result, we achieved the synthesis of three fragments and connected them by selective olefination. This synthetic route allowed to introduce omega-terminal moiety at the late stage.

研究分野：有機合成化学

キーワード：レゾルビン -3系脂肪酸 代謝安定化

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

レゾルビン類は  $\omega$ -3 系脂肪酸から生成する多価不飽和脂質であり(図1) 汎用されるステロイド消炎薬の 1000 分の 1 程度の投与量で有効な強力な抗炎症作用を有することが報告されている(Arita et. al. *J. Biol. Chem.* **2012**, *287*, 10525.). この強い抗炎症活性から新たな抗炎症薬の候補として注目されているが、化学的に非常に不安定なだけでなく、酸素によっても容易に酸化されて分解してしまう。さらに、生体内では 末端やその周辺が酸化される 酸化により、不活性化されることも報告されている(Serhan et. al. *J. Immunol.* **2008**, *180*, 3512.). この化学的・生物学的不安定性も影響し、詳細な作用機序の解明や構造活性相関研究が進んでいない。このため、誘導体化による安定化が望まれている。

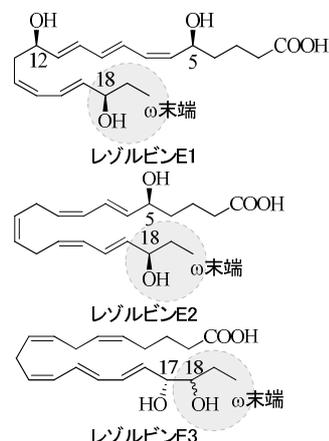


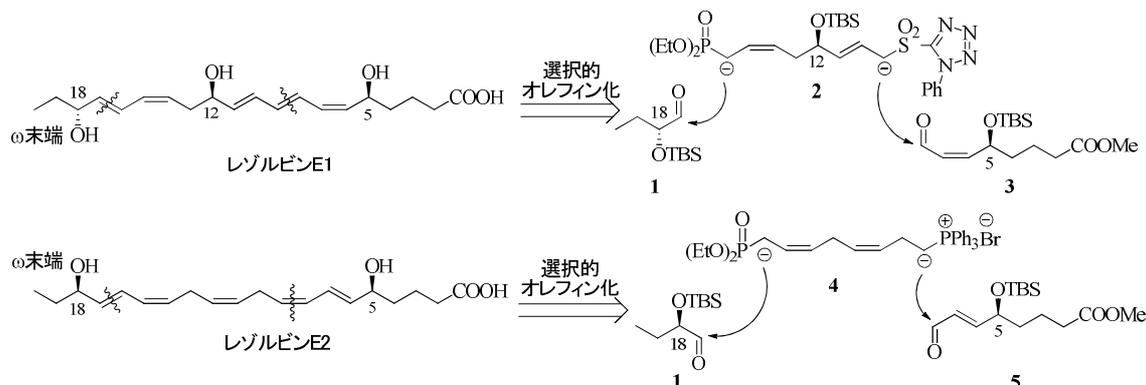
図1. レゾルビンE類の構造

### 2. 研究の目的

本研究ではレゾルビン E1 および E2 の 末端に置換基を導入することにより、抗炎症活性を維持した 酸化に対して安定な誘導体の創出を目的としている。すなわち、 末端誘導体を効率的に合成できる経路を確立した後に、様々な誘導体を合成し、抗炎症活性および 酸化に対する安定性を評価する。

### 3. 研究の方法

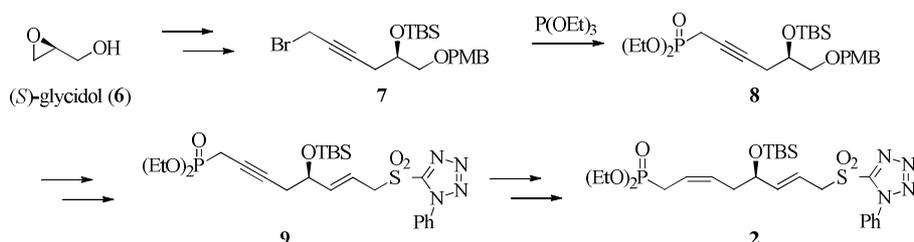
まずはレゾルビン E1 および E2 の 末端誘導体を合成するため新規合成経路の確立を行う。Scheme 1 に示したように、それぞれ3つのフラグメントを用いて選択的オレフィン化反応により、順次フラグメントを連結することで 末端部位を合成終盤に導入できる合成経路を確立する。その後、 末端置換基の立体的・電子的性質が抗炎症活性および酸化的安定性に与える影響を明らかにし、抗炎症活性を維持した 酸化に対して安定な誘導体を創出することとした。



Scheme 1. レゾルビンE1とE2の選択的オレフィン化を用いた合成経路

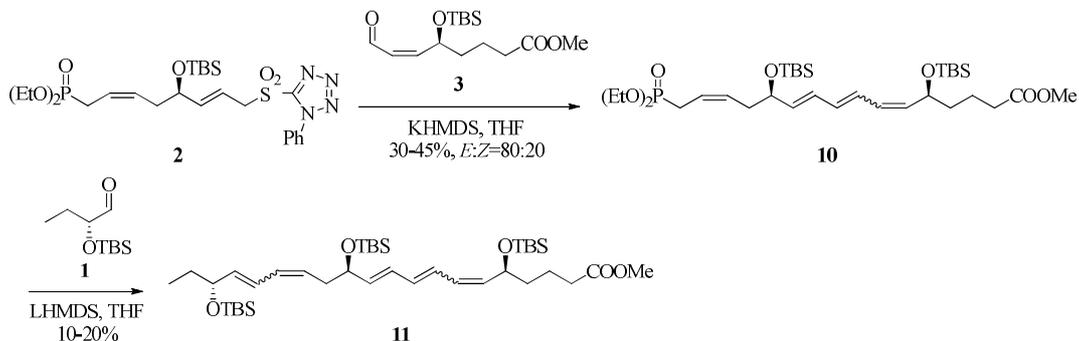
### 4. 研究成果

まずはレゾルビン E1 の合成に必要なスルホン ホスホン酸ジエチルフラグメント 2 の合成を行った。(S)-glycidol (6)からプロパルギルブロミド 7 へと誘導後、亜リン酸トリエチルを作用させることにより、ホスホン酸ジエチル 8 を合成した。続いて、フェニルテトラゾールスルホンを導入後、アルキンを部分還元することにより、単一の異性体としてスルホン ホスホン酸ジエチルフラグメント 2 を合成することができた (Scheme 2)。



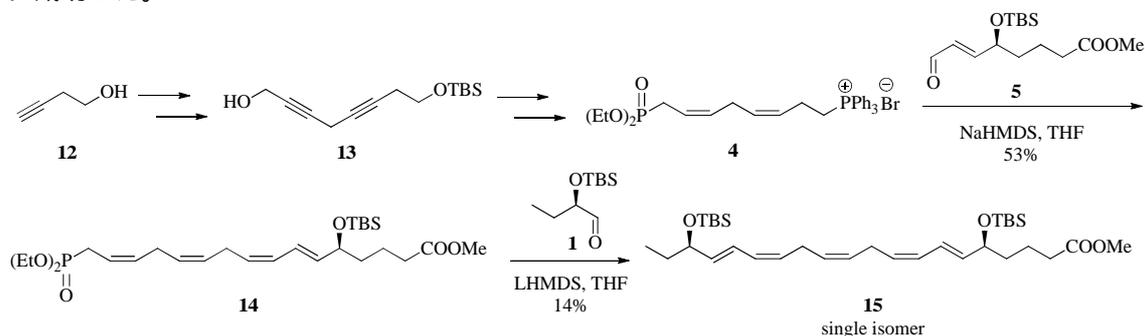
Scheme 2. スルホン-ホスホン酸ジエチルフラグメント2の合成

続いて、得られたスルホン ホスホン酸ジエチルフラグメント **2** を用いて選択的オレフィン化反応の検討を行った (Scheme 3)。まず、別途合成したアルデヒド **3** と Julia-Kocienski オレフィン化反応を行うことで、目的のテトラエン **10** を中程度の選択性ながら得ることができた。その後、アルデヒド **1** との Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応によりレゾルピン E1 保護体 **11** の合成を達成した。



Scheme 3. レゾルピンE1における選択的オレフィン化反応

レゾルピン **E2** についても合成を行った (Scheme 4)。3-ブチン-1-オール (**12**) からスキップジイン **13** へと誘導後、アルキンの部分還元および官能基変換により、ホスホン酸ジエチル ホスホニウム塩フラグメント **4** を得た。その後、アルデヒド **5** との Wittig 反応、続く HWE 反応により、収率に課題は残したもののレゾルピン **E2** 保護体 **15** を単一の異性体として合成することに成功した。



Scheme 4. レゾルピンE2における選択的オレフィン化反応

今後は確立した合成法の収率および *EZ* 選択性の改善を行い、効率的に 末端誘導体を合成し、抗炎症活性を維持しつつ 酸化に対して安定な誘導体の創出を行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 藤原広一, 村上侑斗, 池田紘之, 福田隼, 石原淳, 渡邊瑞貴, 周東智
2. 発表標題 炎症収束性脂質レゾルピン類をプロトタイプとする創薬化学研究
3. 学会等名 反応と合成の進歩2020特別企画シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新井将太, 藤原広一, 渡邊瑞貴, 周東智
2. 発表標題 炎症収束脂質レゾルピンE3の安定等価体の創製研究
3. 学会等名 第32回万有札幌シンポジウム 有機合成化学の道しるべ
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新井 将太, 藤原 広一, 福田 隼, 渡邊 瑞貴, 青木 遥, 矢富 正清, 古賀 康彦, 齋藤 従道, 久田 剛志, 周東 智
2. 発表標題 炎症収束脂質レゾルピンE3の安定等価体の創製研究
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中伸英, 村上侑斗, 平島洸基, 福田隼, 藤原広一, 渡邊瑞貴, 室本竜太, 松田正, 周東智
2. 発表標題 炎症収束物質レゾルピンE2安定等価体の創製研究 - 連続スキップジエン構造のベンゼン環による置換 -
3. 学会等名 第6回北大・部局横断シンポジウム ~若手研究者による生命と物質の融合を目指して!~
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小坂篤生, 藤原広一, 渡邊瑞貴, 周東智
2. 発表標題 強力な抗炎症活性を有するレゾルビンE1の 生体内における安定等価体の創出
3. 学会等名 第54回天然物化学談話会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関