

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06941

研究課題名(和文)新規脂肪酸代謝物レゾルビンTシリーズの構造決定と安定等価体の創製

研究課題名(英文)Structural determination of resolvin T series and development of their stable equivalents

研究代表者

福田 隼(Fukuda, Hayato)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・准教授

研究者番号：30434450

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：抗菌薬のリード化合物あるいは創薬化学研究のツールとして活用可能なレゾルビンTシリーズの安定等価体の創製を目的として、本研究を実施した。本化合物群は立体構造が不明であることから、はじめに構造決定を行うこととした。結果として、malic acidの不斉源、野依不斉水素移動反応、不斉エチル化を使って不斉炭素を構築した後に、Wittig反応を鍵反応として(7R,13R)-RvT4、(7S,13R)-RvT4、(7R,13R,20R)-RvT1を合成することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

レゾルビンTシリーズの一部が合成できたことによって、様々な立体構造をもつレゾルビンTシリーズの合成経路が確立された。したがって、この合成法により立体異性体を含むレゾルビンTシリーズの量的供給が可能となった。合成された化合物は構造決定や安定等価体の創製の礎となり、抗菌薬のリード化合物あるいは創薬化学研究のツールとしても期待されうる。

研究成果の概要(英文)：This research was carried out with the aim of developing stable equivalents of resolvin T series that can be used as lead compounds for antibacterial drugs or tools for medicinal chemistry research. Since the stereochemistry of resolvin T series is unknown, we decided to determine the stereochemistry. As a result, after constructing the asymmetric carbon using the asymmetric source of malic acid, the Noyori asymmetric transfer hydrogenation, and the asymmetric ethylation, we succeeded in synthesizing (7R,13R)-RvT4, (7S,13R)-RvT4 and (7R,13R,20R)-RvT1 using Wittig reaction as the key reaction.

研究分野：有機合成化学

キーワード：レゾルビン レゾルビンTシリーズ 安定等価体 構造決定 抗炎症活性

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 (Rv 類) は抗炎症活性を有する不飽和脂肪酸代謝物で炎症収束を促進する新しいタイプの抗炎症性脂質メディエーターである。本化合物群は様々な抗炎症活性を有することが報告されており (*Nat. Rev. Immunol.* **2008**, *8*, 349.)、それらの活性は他の抗炎症剤に比べて極めて強力であり、新たな抗炎症剤として期待されている。最近、EPA から DHA への生合成の中間体である n-3 ドコサペンタエン酸 (n-3 DPA) が代謝され、13R-ヒドロキシドコサペンタエン酸 (13R-HDPA) を経由して RvT シリーズが生成することが分かり (Figure 1) それらがマウスの致死性大腸菌感染症に対する生存率を劇的に改善することが明らかとなった (*Nat. Med.* **2015**, *21*, 1071.)。感染症は世界的な死亡率の主要な原因の 1 つであり、2050 年には耐性菌による感染症の死者数は世界で年間 1000 万人に達すると予測されている。細菌感染症を治療するための一般的なアプローチは抗生物質の投与であるが、抗生物質耐性菌の増加に伴い、新しい治療戦略が求められている。

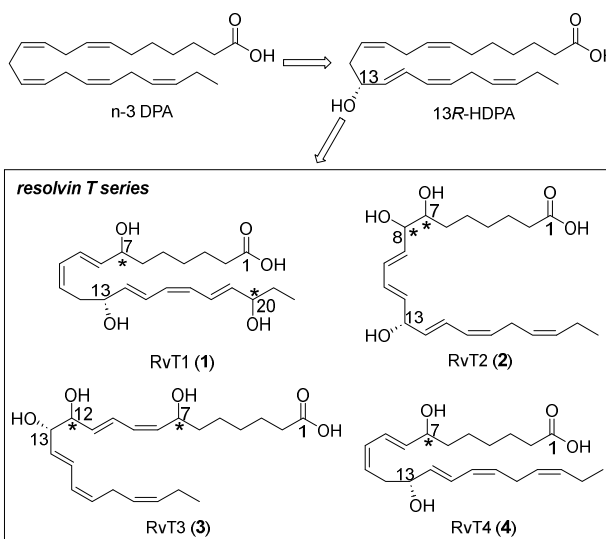
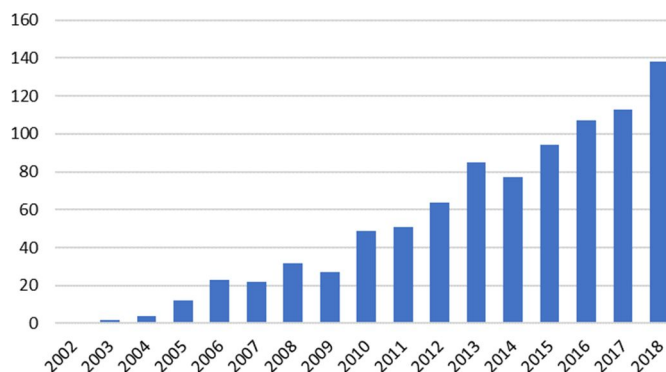


Figure 1

RvT シリーズは細菌感染症のリードとして期待されるが、それらの立体構造は決定されておらず、早急に構造決定の必要がある。しかし、これらは内因性物質であるため、構造決定に十分な量入手することは困難である。従って、すべての異性体を網羅的に全合成した上で構造決定しなければならない。また、RvT シリーズは分子内に多くの二重結合を含むことから不安定であると考えられ、それらの創薬化学研究を行うために安定等価体が必要不可欠となる。RvT シリーズは他の Rv 類と同様に創薬化学研究の対象として有望であることから、それらの構造決定、安定等価体の創製は重要な課題である。

これまでに RvE1 が炎症を収束させることが明らかにされており (*Nature* **2007**, *447*, 869.)、新たな脂質メディエーターとして 12-ヒドロキシ-17,18-エポキシエイコサテトラエン酸 (12-OH-17,18-EpETE) が発見された (*FASEB J.* **2014**, *28*, 586.)。また、RvT シリーズは 2015 年に発見された (*Nat. Med.* **2015**, *21*, 1071.)。近年、世界的に Rv 類は注目を集め、本化合物群に関する論文は急増し (右図) 本化合物群が非常に注目されている。しかし、本研究のような創薬化学的観点からの研究例は国外でもほとんどなく、国内では皆無である。

レゾルビン類に関する論文数



2. 研究の目的

レゾルビン類は抗炎症活性を有する不飽和脂肪酸代謝物で炎症収束を促進する新しいタイプの抗炎症性脂質メディエーターであり、その中でもレゾルビン T シリーズは細菌感染症のリードとして期待されている。本研究では抗菌薬のリード化合物あるいは創薬化学研究のツールとして活用可能なレゾルビン T シリーズの安定等価体の創製を目的とする。本化合物群は立体構造が不明であることから、はじめに構造決定を行った後に、独自に開発したシクロプロパン環あるいはベンゼン環を導入する方法でそれらの安定等価体を合成する。合成したレゾルビン T の異性体に関しては感染症に対するスクリーニングをし、新たな生物活性の探索を行う予定である。レゾルビン T シリーズの安定等価体はこれまでにまったく報告例はなく、抗菌薬のリード化合物あるいは創薬化学研究のツールとなり得る。

RvE2 の創薬化学研究を実施するにあたって、RvE2 の 1,4-ジエン構造 (スキップジエン) に起因する酸化的不安定性を解決するために、研究代表者は C11-C12 二重結合を二重結合と生物学的等価なシクロプロパン環 (CP) に置換した CP-RvE2 を設計・合成した (Figure 2)。CP-

RvE2 は RvE2 よりも半減期が 35 倍以上長くなり、RvE2 と CP-RvE2 のマウス急性炎症モデルでの抗炎症活性は同等であった (*Org. Lett.* **2016**, *18*, 6224.). さらに、C9-C15 をベンゼン環 (BZ) に置換した BZ-RvE2 を設計・合成した。

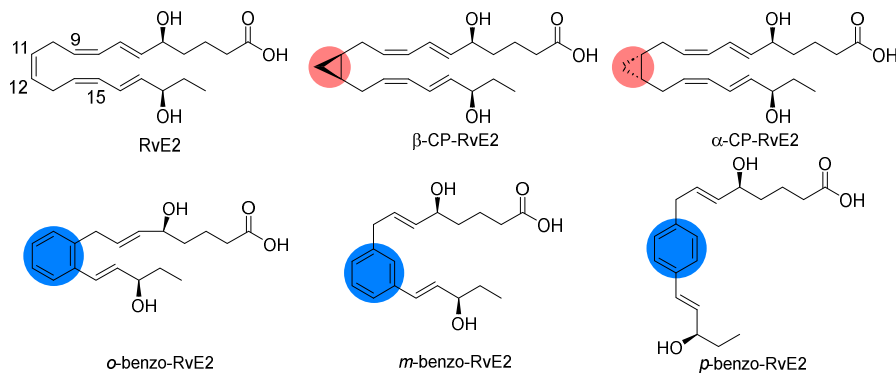


Figure 2

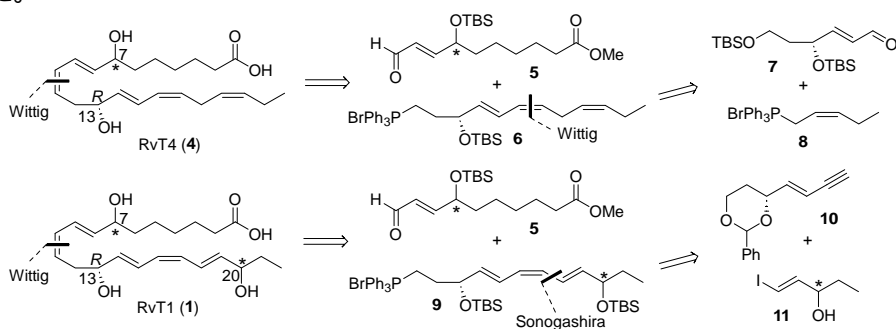
o-BZ-RvE2 は RvE2 よりも代謝安定性が劇的に改善され、*o*-BZ-RvE2 のマウス急性炎症モデルでの抗炎症活性は RvE2 よりも強力であった (*ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, *11*, 479.). すなわち、CP-RvE2、*o*-BZ-RvE2 は RvE2 の安定等価体であり、医薬やバイオツールのリード構造として有用であることが分かった。研究代表者はこの方法を RvT シリーズに適用すれば、RvT シリーズの安定等価体が創製され、抗菌薬のリード化合物あるいは創薬化学研究のツールとなり得ると期待する。

3. 研究の方法

Figure 1 で示すように、RvT シリーズは 13R-HDPA から生成することからそれらの 13 位の立体化学は R と仮定した。また、C1-C7 が共通部位であることから、それらの 7 位の立体化学も同一であると考えられる。従って、RvT4 と T1 の構造 (7 位、13 位) が決まれば、効率的に RvT2 と T3 の構造決定が可能である。

はじめに不斉中心が少ない RvT4 (4) を最初に合成することとした。RvT4 はエナール 5 とホスホニウム 6 の Wittig 反応で得られると考え、6 はエナール 7 とホスホニウム 8 の Wittig 反応で合成できると期待した (Scheme 1 上段)。5 の炭素数が 1 つ短い化合物を研究代表者が以前に調製しているので (*Org. Lett.* **2016**, *18*, 6224.) 同様の方法で 5 を構築できると考えた。7 は入手容易な D-リンゴ酸から、8 は入手容易な青葉アルコールから調製することとした。7 位の立体化学は野依不斉水素化を用いて誘起しているため、Ru 触媒の両エナンチオマーを使い、効率よく 7R-RvT4 と 7S-RvT4 を合成できると考えた。

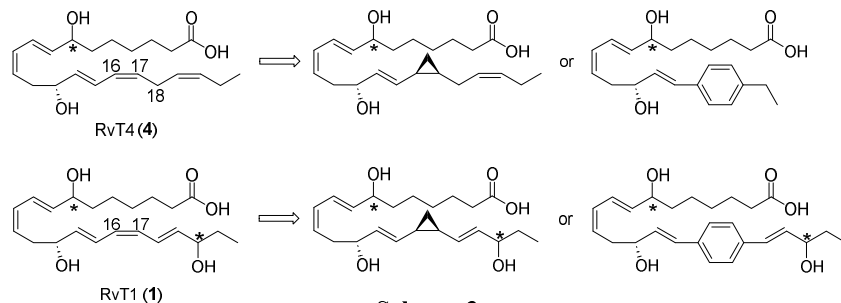
続いて、RvT1 (1) はエナール 5 とホスホニウム 9 の Wittig 反応で得られると考え、9 はエンイン 10 とビニルヨウ素 11 の菌頭カップリングで連結することとした (Scheme 1 下段)。10 は 7 の前駆体を利用でき、11 は研究代表者が以前に調製している (*Org. Lett.* **2016**, *18*, 6224.)。RvT4 が合成できれば、RvT1 は迅速に合成できると期待している。両エナンチオマーが入手できるジアミン触媒を用いた不斉エチル化で 11 の不斉を誘起していることから、5、10、11 の 3 つのユニットを組み合わせると RvT1 の 4 つの異性体 (7 位の 2 種類と 20 位の 2 種類) を合成することとした。



Scheme 1

RvT4 (異性体 2 種類) と T1 (異性体 4 種類) の合成が完了する時点で、これらの構造決定を実施することとする。すなわち、マウスに DPA を多く含む餌を与えて、その後、マウスから生体成分を抽出し、LC-MS-MS (本機器は微量成分を液体クロマトグラフィーと質量分析が連結した機器で、微量成分の分析や単離ができる) で RvT シリーズを単離する予定である。単離した RvT1-4 は微量であるが、HPLC を用いて合成品と単離化合物との保持時間を、炎症モデルマウスで生物活性 (RvT にも抗炎症活性が報告されており、研究代表者のグループがこれまで行ってきた試験を用いる) を比較することで構造決定できると考えている。もし、構造決定に至らなければ、13 位の立体化学が S の類縁体を合成する予定である。

RvT4 はスキップジエンをもつことから、18位のビスアリル位は酸化されやすく不安定であることが予想され、RvT1 は共役トリエンをもつことから不安定であることが考えられる (Scheme 3)。そこで、RvT4、T1 の C16-C17 オレフィンにシクロプロパンあるいはベンゼン環を導入すれば、スキップジエンあるいは共役トリエンが解消されるので化合物の安定性は改善されると期待され、生物活性が保持されるなら、これらは安定等価体と言える。RvT シリーズの安定等価体の報告例はなく、抗菌薬のリード化合物あるいは創薬化学研究のツールとなり得る。

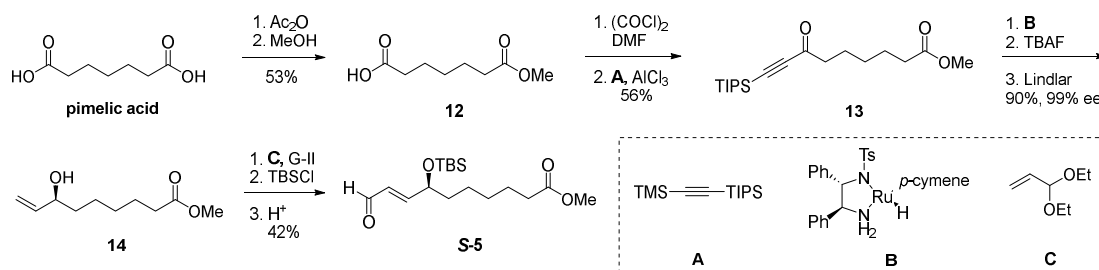


Scheme 2

RvT4 と T1 の構造決定の結果、それらの 7 位の立体化学が同一であるなら、RvT シリーズの構造上の類似性より RvT2 と T3 の 7 位も同一である可能性がある。従って、RvT2 の 8 位と RvT3 の 12 位それぞれ 2 種類の異性体を合成する予定である。

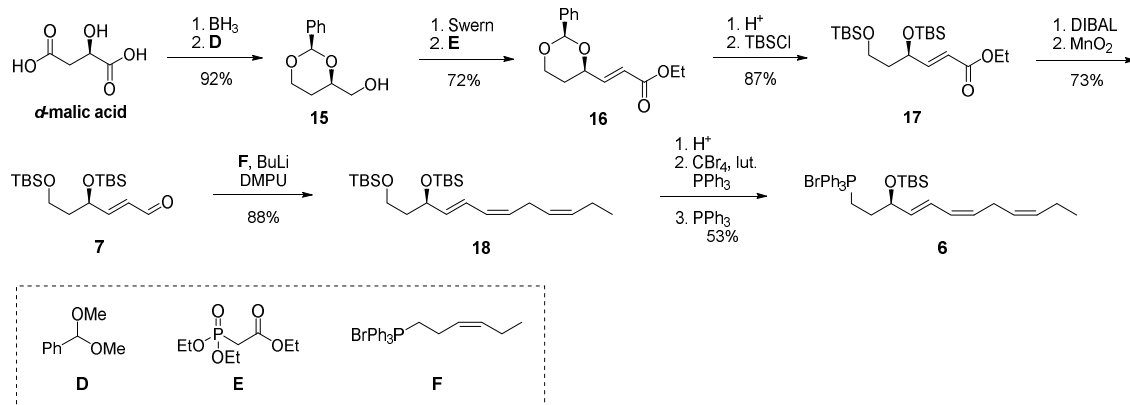
4. 研究成果

市販のピメリン酸を無水酢酸中で閉環させた後、加溶媒分解し、2 工程 53%の収率でハーフエステル 12 を得た (Scheme 3)。ハーフエステル 12 にオキサリルクロリドを作用させ、酸塩化物を形成後、アセチレン A を付加させ、2 工程 56%収率でケトン 13 を得た。ケトン 13 のルテニウム触媒 B を用いた野依不斉水素化反応により、高エナンチオ選択的に還元し、テトラブチルアンモニウムフルオリドによるトリイソプロピルシリル基の脱保護、続く Lindlar 還元により、アリルアルコール 14 を高収率で得た。アリルアルコール 14 にアセタール C、Grubbs 第二世代触媒を加え、交差メタセシス後、続く水酸基の *t*-ブチルジメチルシリル基による保護、アセタールの脱保護により、3 工程 40%収率で、-不飽和アルデヒド S-5 を合成した。



Scheme 3

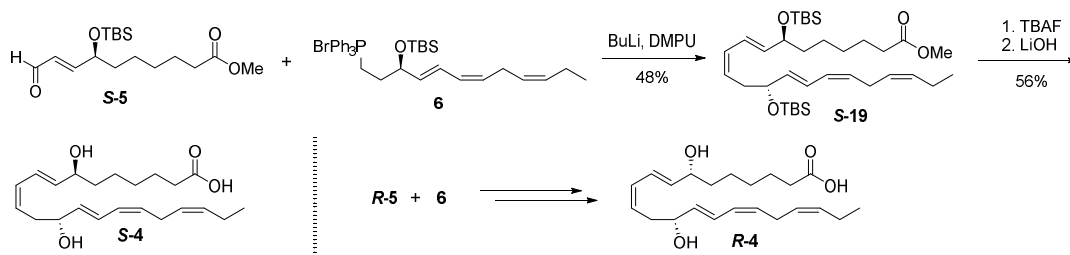
ホスホニウムブロミド 6 は以下のように合成した。すなわち、文献に従い、市販の *d*-リンゴ酸をボランによる還元後、アセタール保護することで、高収率でアルコール 15 を得た (Scheme 4)。アルコール 15 を Swern 酸化によりアルデヒドに変換し、続く Hornor-Wadsworth-Emmons 反応により 2 工程 72%収率で、-不飽和エステル 16 を得た。-不飽和エステル 16 を酢酸、水によりジオールに変換し、生じたジオールを *t*-ブチルジメチルシリル基で保護することでジ



Scheme 4

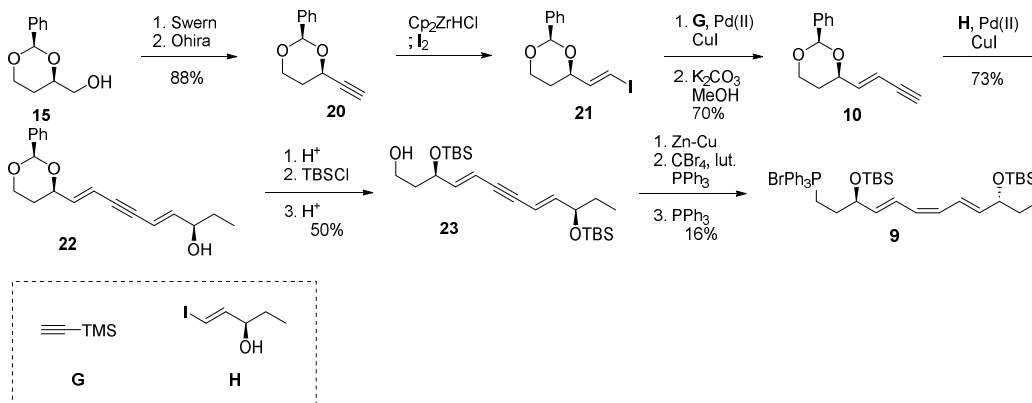
シリルエーテル **17** を高収率で得た。**17** の水素化ジイソブチルアルミニウムによる還元、続く二酸化マンガンによる酸化により、**7** -不飽和アルデヒド **7** を二工程 74%収率で得た (Scheme 4)。**7** を *n*-BuLi で処理し、DMPU 存在下で、**7** -不飽和アルデヒド **7** と Wittig 反応を行ったところ、高収率、*Z*-選択的にスキップジエン **18** を得た。**18** に *p*-トルエンスルホン酸ピリジニウムを作用させ、選択的に *t*-ブチルジメチルシリル基を脱保護し、生じたアルコールを Appel 反応により、プロモ体に変換した後、トリフェニルホスフィンを作用させることで、ホスホニウムブロミド **6** を高収率で得た。

ホスホニウムブロミド **6** を *n*-BuLi で処理した後、DMPU 存在下で、**5** -不飽和アルデヒド **S-5** と Wittig 反応を行ったところ、**S-5** から 48%収率で *Z*-選択的に RvT4 保護体 **S-19** を得た (Scheme 5)。RvT4 保護体 **S-19** にテトラブチルアンモニウムフルオリドを作用させ、ジオールを得た後、水酸化リチウム水溶液を作用させ、(7*S*)-RvT4 (**S-4**) がよい収率で合成された。さらに、(7*R*)-RvT4 (**R-4**) も同様にして合成された。



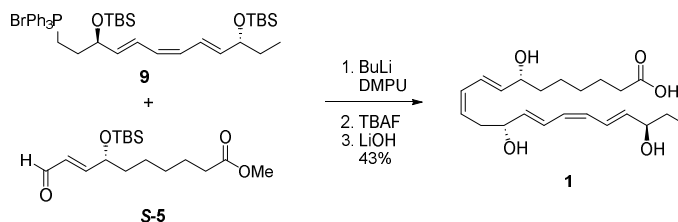
Scheme 5

次に、(7*R*,20*R*)-RvT1(**1**)の合成に取り組んだ。アルコール **15** を Swern 酸化によりアルデヒドに変換し、続く Ohira-Bestmann 試薬により 2 工程 88%収率でアルキン **20** を得た (Scheme 6)。次に、**20** を Schwartz 試薬で処理してビニルヨウ素体 **21** とした後に、アルキン **G** との菌頭カップリング、シリル基の除去で **10** とした。得られたエンイン **10** と光学活性な **H** との菌頭カップリングによりジエンイン **22** へ変換した。**22** のベンジリデン基を脱保護して、3つの水酸基を TBS 基で保護した後に選択的に TBS 基を除去して **23** を得た。**23** のアルキンをアルケンに還元した後、水酸基をホスホニウムに変換してトリエン **9** とした。



Scheme 6

最後に、ホスホニウム **10** とエナール **S-5** を Wittig 反応で連結後、すべての保護基を除去して (7*R*,20*R*)-RvT1(**1**)を合成した。



Scheme 7

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shimizu Tomohiko, Saito Tsugumichi, Aoki Saito Haruka, Okada Shuichi, Ikeda Hiroyuki, Nakakura Takashi, Fukuda Hayato, Arai Syota, Fujiwara Kouichi, Nakajima Yasuyo, Horiguchi Kazuhiro, Yamada Sayaka, Ishida Emi, Hisada Takeshi, Shuto Satoshi, Yamada Masanobu	4. 巻 36
2. 論文標題 Resolvin E3 ameliorates high fat diet induced insulin resistance via the phosphatidylinositol 3 kinase/Akt signaling pathway in adipocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 e22188
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1096/fj.202100053R	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Aoki Shun, Deyama Satoshi, Sugie Rinako, Ishimura Kohei, Fukuda Hayato, Shuto Satoshi, Minami Masabumi, Kaneda Katsuyuki	4. 巻 418
2. 論文標題 The antidepressant-like effect of resolvin E1 in repeated prednisolone-induced depression model mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 113676 ~ 113676
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbr.2021.113676	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Komine Keita, Ninomiya Riki, Fukuda Hayato, Ishihara Jun	4. 巻 70
2. 論文標題 A Stereoselective Synthesis of Fused Carbocycles with a cis-1,2-Diol Moiety by Desymmetrization: SmI ₂ -Mediated Pinacol Coupling of meso-Cyclic 1,3-Diones	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 89 ~ 93
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/cpb.c21-00837	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki Hiroe, Otsuka Takahisa, Hitora-Imamura Natsuko, Ishimura Kohei, Fukuda Hayato, Fujiwara Koichi, Shuto Satoshi, Deyama Satoshi, Minami Masabumi	4. 巻 44
2. 論文標題 Resolvin E1 Attenuates Chronic Pain-Induced Depression-Like Behavior in Mice: Possible Involvement of Chemerin Receptor ChemR23	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1548 ~ 1550
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b21-00461	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsutsumi Tomohiro, Matsumoto Moe, Iwasaki Hitomi, Tomisawa Kei, Komine Keita, Fukuda Hayato, Eustache Jacques, Jansen Rolf, Hatakeyama Susumi, Ishihara Jun	4. 巻 23
2. 論文標題 Total Synthesis of Thuggacin cmc-A and Its Structure Determination	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 5208 ~ 5212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c01743	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukuda Hayato, Ikeda Hiroyuki, Muromoto Ryuta, Hirashima Koki, Ishimura Kohei, Fujiwara Koichi, Aoki-Saito Haruka, Hisada Takeshi, Watanabe Mizuki, Ishihara Jun, Matsuda Tadashi, Shuto Satoshi	4. 巻 85
2. 論文標題 Synthesis of Resolvin E3, a Proresolving Lipid Mediator, and Its Deoxy Derivatives: Identification of 18-Deoxy-resolvin E3 as a Potent Anti-Inflammatory Agent	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 14190 ~ 14200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c01701	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishimura Kohei, Fukuda Hayato, Fujiwara Koichi, Muromoto Ryuta, Hirashima Koki, Murakami Yuto, Watanabe Mizuki, Ishihara Jun, Matsuda Tadashi, Shuto Satoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Synthesis of Resolvin E1 and Its Conformationally Restricted Cyclopropane Congeners with Potent Anti-Inflammatory Effect	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 256 ~ 261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmchemlett.0c00639	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murakami Yuto, Fukuda Hayato, Muromoto Ryuta, Hirashima Koki, Ishimura Kohei, Fujiwara Koichi, Ishihara Jun, Matsuda Tadashi, Watanabe Mizuki, Shuto Satoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Design and Synthesis of Benzene Congeners of Resolvin E2, a Proresolving Lipid Mediator, as Its Stable Equivalents	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 479 ~ 484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmchemlett.9b00596	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Komine Keita, Urayama Yasuhiro, Hosaka Taku, Yamashita Yuki, Fukuda Hayato, Hatakeyama Susumi, Ishihara Jun	4. 巻 22
2. 論文標題 Formal Synthesis of (-)-Halicionin A: Stereoselective Construction of an Azabicyclo[3.3.1]nonane Ring System by a Tandem Radical Reaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 5046 ~ 5050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c01627	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oka Kengo, Fuchi Shunsuke, Komine Keita, Fukuda Hayato, Hatakeyama Susumi, Ishihara Jun	4. 巻 26
2. 論文標題 Catalytic Asymmetric Total Synthesis of Exiguolide	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 12862 ~ 12867
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202001773	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Komine Keita, Kishimoto Satoshi, Fukuda Hayato, Ishihara Jun	4. 巻 105
2. 論文標題 Radical 4-exo cyclization of bicyclo[2.2.2]octene derivatives: Construction of tricyclo[3.3.1.0 ^{2,7}]nonane skeleton	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 154056 ~ 154056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2022.154056	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishihara Jun, Kawasaki Norihiko, Kikuoka Yu, Komine Keita, Fukuda Hayato	4. 巻 106
2. 論文標題 Concise Formal Synthesis on Solandelactone E Based on a Regioselective Cyclopropanation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 346 ~ 346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/com-22-14791	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Arai Shota, Fujiwara Koichi, Kojima Masahiro, Aoki-Saito Haruka, Yatomi Masakiyo, Saito Tsugumichi, Koga Yasuhiko, Fukuda Hayato, Watanabe Mizuki, Matsunaga Shigeki, Hisada Takeshi, Shuto Satoshi	4. 巻 87
2. 論文標題 Design and Synthesis of Cyclopropane Congeners of Resolvin E3, an Endogenous Pro-Resolving Lipid Mediator, as Its Stable Equivalents	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 10501 ~ 10508
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.2c01110	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Deyama Satoshi, Aoki Shun, Sugie Rinako, Fukuda Hayato, Shuto Satoshi, Minami Masabumi, Kaneda Katsuyuki	4. 巻 20
2. 論文標題 Intranasal Administration of Resolvin E1 Produces Antidepressant-Like Effects via BDNF/VEGF-mTORC1 Signaling in the Medial Prefrontal Cortex	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurotherapeutics	6. 最初と最後の頁 484 ~ 501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13311-022-01337-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計30件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 堤 智寛、松本 萌、岩崎 瞳、富澤 慧、Eustache Jacques、小嶺 敬太、福田 隼、畑山 範、石原 淳
2. 発表標題 マクロリド抗生物質ツガシンcmc-A の全合成
3. 学会等名 第29回万有福岡シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂田淳、佐藤晋平、小嶺敬太、福田隼、渡邊瑞貴、周東智、石原淳
2. 発表標題 アンサマイシン系天然物サイトトリエニンA の合成研究
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堤 智寛、松本 萌、岩崎 瞳、富澤 慧、Eustache Jacques、小嶺 敬太、福田 隼、畑山 範、石原 淳
2. 発表標題 ツガシンcmc-A の全合成と完全立体構造決定
3. 学会等名 第63回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大橋 秀輝、小嶺 敬太、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 生物活性天然物マルビインの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 二宮 里樹、小嶺 敬太、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 SmI ₂ を用いた非対称化を伴う立体選択的ピナコールカップリングの開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川崎 則彦、小嶺 敬太、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 ピンナチン類天然物ビスゲルソラノリドの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 古賀 萌子、名越 航、小嶺 敬太、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 海産天然物アンフィジノリドLの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 堤 智寛、小嶺 敬太、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 ピロインドマイシンAの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小嶺 敬太、浦山 泰洋、保坂 拓、山下 裕貴、福田 隼、畑山 範、石原 淳
2. 発表標題 (-)-Haliclونin Aの形式合成
3. 学会等名 第49回複素環化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡 賢吾、淵 駿介、小嶺敬太、福田 隼、畑山 範、石原 淳
2. 発表標題 抗腫瘍活性天然物(+)-イグジグオリドの全合成
3. 学会等名 第62回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川崎 則彦、小嶺 敬太、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 ビスケルソラノリドの合成研究
3. 学会等名 第117回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川崎 則彦、小嶺 敬太、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 海産天然物ビスケルソラノリドの合成研究
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 堤 智寛、松本 萌、岩崎 瞳、富澤 慧、Eustache Jacques、小嶺 敬太、福田 隼、畑山 範、石原 淳
2. 発表標題 ツガシン cmc-Aの合成研究
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 久保田 健斗、山中 未歩、小嶺 敬太、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 海産天然物ギムノジミンの合成研究
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 坂田 淳、佐藤 晋平、小嶺 敬太、福田 隼、渡邊 瑞貴、周東 智、石原 淳
2. 発表標題 アンサマイシン系天然物サイトリエニン Aの合成研究
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 堤 智寛、松本 萌、岩崎 瞳、富澤 慧、Eustache Jacques、小嶺 敬太、福田 隼、畑山 範、石原 淳
2. 発表標題 ツガシンcmc-Aの全合成と完全立体構造決定
3. 学会等名 第20回次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川崎 則彦、小嶺 敬太、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 選択的シクロプロパン化反応に基づくビスゲルソラノリドの合成研究
3. 学会等名 第32回万有福岡シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川崎 則彦、小嶺 敬太、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 ピンナチン類天然物ビスゲルソラノリドの合成研究
3. 学会等名 第64回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 二宮里樹、小嶺敬太、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 抗リーシュマニア原虫活性を有するクリスタキセニシン A の合成研究
3. 学会等名 第51回 複素環化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大橋 秀輝、小嶺 敬太、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 生物活性天然物マルピインの合成研究
3. 学会等名 第39回 日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 片柳 翔太、大森 一樹、下岡 巧弥、小嶺 敬太、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 海産天然物ポルチミンの合成研究
3. 学会等名 第39回 日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡野 史弥、岡 賢吾、淵 駿介、小嶺 敬太、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 抗腫瘍活性天然物イグジグオリドの改良合成法の開発
3. 学会等名 第39回 日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 二宮 里樹、小嶺 敬太、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 抗リーシュマニア原虫活性を有するクリスタキセニシン A の合成研究
3. 学会等名 第39回 日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 古賀 萌子、名越 航、小嶺 敬太、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 抗腫瘍性海産天然物アンフィジノリド L の合成研究
3. 学会等名 第39回 日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 久保田 健斗、岡 賢吾、山中 未歩、小嶺 敬太、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 キラルLewis酸テンプレート触媒反応を基盤とする海産天然物の合成研究
3. 学会等名 第48回 反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三本 健人、川崎 則彦、菊岡 勇、小嶺 敬太、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 生物活性天然物ソランデラクトンGの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 堤 智寛、小嶺 敬太、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 抗菌活性天然物ピロインドマイシンAの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山崎 裕大、小嶺 敬太、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 Fawcettimine型アルカロイドであるリコネシジンAの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 辻本 海輝、山本 純、小嶺 敬太、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 ラジカル環化反応を基軸とするグラジオピアノールの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 森 千知、小嶺 敬太、福田 隼、石原 淳
2. 発表標題 リポディスクアミド Bの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 STABLE BIOISOSTERE OF RESOLVIN E2	発明者 周東智、松田正、室 本竜太、福田隼	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、WO 2021/166998 A1	取得年 2021年	国内・外国の別 外国

〔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
---------	---------