

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K14780

研究課題名（和文）炎症抑制性脂肪酸の自在合成法の確立と応用

研究課題名（英文）Development and application of efficient synthesis of anti-inflammatory fatty acids

研究代表者

齋藤 雄太郎（Yutaro, Saito）

東京大学・大学院工学系研究科（工学部）・助教

研究者番号：10846281

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、多価不飽和脂肪酸代謝物を自在かつ簡便に合成する手法を確立し、炎症を制御する受容体の制御機構や構造活性相関の調査を目指した。研究成果として、多価不飽和脂肪酸代謝物の効率的合成に向けて種々の検討を行ない、多価不飽和脂肪酸の鎖長やオレフィンの数・位置、末端構造を制御して合成する方法論の開拓に成功した。本手法を用いることで従来は数週間から数ヶ月もの時間が必要であった合成を半日から数日という短期間で完了することができるようになった。さらに合成した多価不飽和脂肪酸類の炎症に関与するGPCRに対する活性化能を評価しFFAR1/GPR40を強く活性化する脂肪酸を見出すことに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で自在かつ簡便に合成可能となった多価不飽和脂肪酸およびその代謝物は、炎症を適切に制御できるツールになると期待される。炎症は、異物の侵入や組織損傷に対する生体防御機構であるが、慢性炎症へと発展してしまうことで疾患や機能不全を引き起こす。このような不適切な炎症は、精神疾患、神経変性疾患、糖尿病、がん、感染症、循環器系疾患など多くの疾患において見られる。そのため、炎症を適切に抑制する必要がある。本研究で見出された炎症関連受容体FFAR1/GPR40の活性化能と多価不飽和脂肪酸の分子構造との関連は、今後の炎症制御戦略の大きな知見になると期待される。

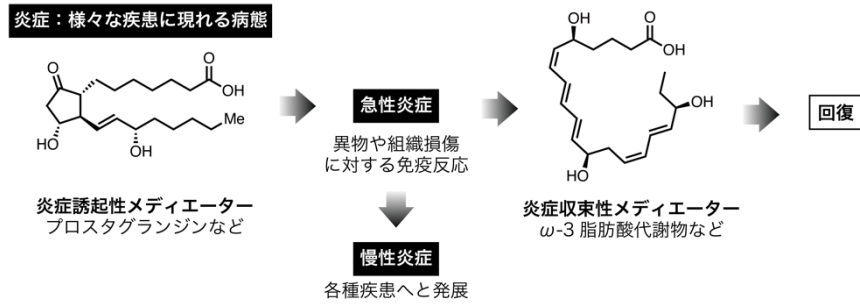
研究成果の概要（英文）：This study aimed at developing a method to synthesize polyunsaturated fatty acid metabolites efficiently and easily, and investigating mechanisms and structure-activity relationships of receptors related to inflammation. As a result, this study has successfully developed a methodology for the efficient synthesis of polyunsaturated fatty acid and their metabolites by controlling the chain length, number and position of olefins, and terminal structures. Using this method, the synthesis of polyunsaturated fatty acids can be accomplished in half a day to several days, instead of the several weeks to several months required in the conventional methods. Furthermore, this method allowed us to evaluate the activation ability of the synthesized polyunsaturated fatty acids to GPCRs involved in inflammation, and to succeed in finding a fatty acid that strongly activates FFAR1/GPR40.

研究分野：ケミカルバイオロジー

キーワード：多価不飽和脂肪酸 脂質メディエーター 炎症制御

1. 研究開始当初の背景

炎症は、異物の侵入や組織損傷に対する生体防御機構であるが、適切に制御されないと急性炎症から慢性炎症へと発展し、様々な疾患・機能不全へとつながる。このような不適切な炎症は、近年罹患率の高まりと共に問題視されている精神疾患、神経変性疾患、糖尿病、がん、感染症、循環器系疾患など多くの疾患に現れ、炎症の制御、特に抑制・収束は現代医療における中心的な課題である。



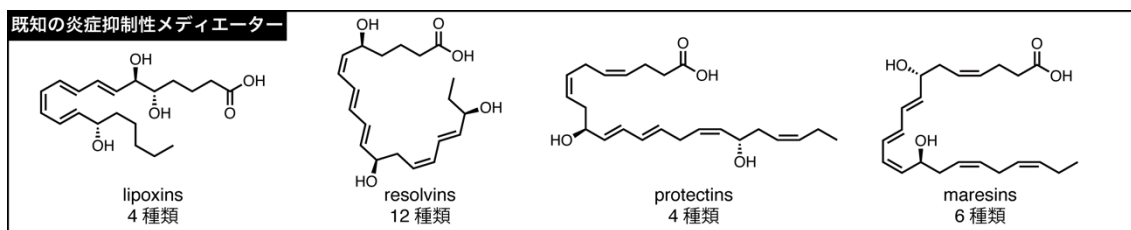
炎症は、細胞膜から遊離した多価不飽和脂肪酸が酸化酵素(COX や LOX)によって酸化された代謝物である炎症メディエーターによって制御されている。多価不飽和脂肪酸は、複数の不飽和結合をもつ長鎖脂肪酸であり、エイコサペンタエン酸(EPA)やドコサヘキサエン酸(DHA)などの $\omega$ -3脂肪酸やアラキドン酸などの $\omega$ -6脂肪酸が代表的である。 $\omega$ -6脂肪酸代謝物であるプロスタグランジンやロイコトリエンといった炎症誘起性メディエーターによって、サイトカイン分泌が促進され、これをシグナルとして免疫細胞各種が炎症部位へと集合してくることで炎症が誘起される。反対に、炎症の収束は炎症誘起性メディエーターの産生が低下することで自発的に起こるものと考えられていたが、近年になって炎症後期で能動的に収束へと導く脂質メディエーター(炎症抑制性メディエーター)が発見された。この炎症抑制性メディエーターは、主に $\omega$ -3脂肪酸の酸化代謝物である。抗炎症薬は、炎症抑制シグナルである副腎皮質ステロイド系薬剤もしくは炎症メディエーターを産生するCOXの阻害剤が主流となっている。しかし、双方とも副作用の懸念があり、これに代わる抗炎症薬および様々な炎症性疾患の治療薬として炎症収束性メディエーターが注目されている。

炎症は、細胞膜から遊離した多価不飽和脂肪酸が酸化酵素(COX や LOX)によって酸化された代謝物である炎症メディエーターによって制御されている。多価不飽和脂肪酸は、複数の不飽和結合をもつ長鎖脂肪酸であり、エイコサペンタエン酸(EPA)やドコサヘキサエン酸(DHA)などの $\omega$ -3脂肪酸やアラキドン酸などの $\omega$ -6脂肪酸が代表的である。 $\omega$ -6脂肪酸代謝物であるプロスタグランジンやロイコトリエンといった炎症誘起性メディエーターによって、サイトカイン分泌が促進され、これをシグナルとして免疫細胞各種が炎症部位へと集合してくることで炎症が誘起される。反対に、炎症の収束は炎症誘起性メディエーターの産生が低下することで自発的に起こるものと考えられていたが、近年になって炎症後期で能動的に収束へと導く脂質メディエーター(炎症抑制性メディエーター)が発見された。この炎症抑制性メディエーターは、主に $\omega$ -3脂肪酸の酸化代謝物である。抗炎症薬は、炎症抑制シグナルである副腎皮質ステロイド系薬剤もしくは炎症メディエーターを産生するCOXの阻害剤が主流となっている。しかし、双方とも副作用の懸念があり、これに代わる抗炎症薬および様々な炎症性疾患の治療薬として炎症収束性メディエーターが注目されている。

$\omega$ -3脂肪酸は、古くよりその健康効果が知られてきたが、1980年代まではその作用機構に関する知見はほとんどなく、生理活性は低いものと認識されていた。しかし、2000年代に入り質量分析技術の発展に伴ってリポドミクス解析が興隆すると、炎症後期の分泌液から強力な抗炎症もしくは炎症収束機能をもつ $\omega$ -3脂肪酸代謝物が次々と発見されてきた。

## 2. 研究の目的

炎症抑制性メディエーターの多くは、多価不飽和脂肪酸代謝物である。ペプチドなどと比べて官能基の種類は極めて少ないが、鎖長や置換基の位置、数、立体化学などの違いによって、異なった標的に作用し多彩な経路で炎症抑制に働く。しかし、多価不飽和脂肪酸代謝物のうち、どんな分子がどのような生理応答を引き出すのか？という知見はほとんどない。多くの場合、炎症抑制性メディエーターは生物サンプルの質量分析リポミクスによって発見され、遺伝学的手法や免疫学的手法によって疾患との関連が研究されている。これまでの盛んな研究によって、多価不飽和脂肪酸の代謝物が様々な疾患に対し抑制効果を発揮することが分かってきた。しかし、それらの分子構造と生理機能の関係(構造活性相関)はほとんど調べられていない。これを解明するには、一つ一つの分子について詳細に解析する必要がある。しかし、これまでに用いられてきた遺伝学的・免疫学的手法やリポミクス解析のみでは、微細な分子構造の違いと生理機能の違いを明らかにすることができない。このような問題を解決する方法として、対象となる分子を化学合成し作用メカニズムを解明する天然物化学・ケミカルバイオロジー研究が一般的である。この分野も例外ではなく、発見された多価不飽和脂肪酸代謝物を全合成し、その構造や生理活性を確認するという手法が長年とられている。しかし、この研究手法では一つ一つの分子の合成に多大な時間と労力がかかるため、研究のボトルネックとなってしまう。そこで、本研究では、このボトルネック解消に貢献することを目的とした。



この他にも最近発見されたばかりで分類されていない生理活性脂肪酸代謝物が複数存在する

## 3. 研究の方法

本研究では、多価不飽和脂肪酸代謝物分子一つ一つを自在かつ簡便に手に入れられる方法論の開発を行なった。さらに、合成した化合物群を用いて、炎症制御に関わる GPCR である GPR40 の活性化能を調査した。

## 4. 研究成果

ペプチドや核酸の合成法を参考に、多価不飽和脂肪酸代謝物の自在合成に向けて合成法の検討を行ない、多価不飽和脂肪酸の鎖長やオレフィンの数・位置、末端構造を制御して合成する方法論の開拓に成功した。さらに合成した多価不飽和脂肪酸類の炎症に関与する GPCR に対する活性化能を評価した。 $\omega$ -3 脂肪酸およびその酸化代謝物等の GPCR 活性化能を評価することで、炎症抑制に関わる FFAR1/GPR40 を強く活性化する脂肪酸を見出すことに成功した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 施 堯虹、秋田 真悠子、上水 明治、青木 淳賢、齋藤 雄太郎、山東 信介
2. 発表標題 固相合成法によってオレフィンの位置と数を多様化した多価不飽和脂肪酸ライブラリーによるFFAR1/4活性の調査
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 佐野 友亮、齋藤 雄太郎、山東 信介
2. 発表標題 多価不飽和脂肪酸のオレフィン幾何異性を制御した固相合成法の開発
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 Yutaro Saito, Mayuko Akita, Yaohong Shi, Yusuke Sano, Shinsuke Sando
2. 発表標題 Solid phase synthesis for libraries of polyunsaturated fatty acids
3. 学会等名 次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 齋藤雄太郎、秋田真悠子、佐野友亮、雑賀あずさ、堀田将志、上水明治、長竹貴広、青木淳賢、國澤純、山東信介
2. 発表標題 固相法を用いた多価不飽和脂肪酸の合成と抗炎症性人工脂肪酸の開発
3. 学会等名 第65回日本脂質生化学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 施堯虹、秋田真悠子、上水明治、青木淳賢、齋藤雄太郎、山東信介
2. 発表標題 Construction of a polyunsaturated fatty acids library by solid-phase synthesis and evaluation of the agonism on FFAR1/4
3. 学会等名 第65回日本脂質生化学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 齋藤雄太郎、秋田真悠子、施堯虹、佐野友亮、雑賀あずさ、堀田将志、上水明治、長竹貴広、青木淳賢、國澤純、山東信介
2. 発表標題 脂質固相合成を指向した多価不飽和脂肪酸の合成
3. 学会等名 第17回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 李ギョンミン、齋藤雄太郎、山東信介
2. 発表標題 多価不飽和脂肪酸代謝物の固相合成法へ向けた水酸基導入法の開発
3. 学会等名 第17回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西井 菜緒、佐野 友亮、齋藤 雄太郎、山東 信介
2. 発表標題 質量分析法を用いる脂肪酸解析に向けた安定同位体標識の検討
3. 学会等名 第17回メタボロームシンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮尾眞之輔、佐野友亮、齋藤雄太郎、山東信介
2. 発表標題 トランスオレフィン含有多価不飽和脂肪酸の固相合成の開拓
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 渡辺優理恵、佐野友亮、宮尾眞之輔、齋藤雄太郎、山東信介
2. 発表標題 共役脂肪酸の固相合成を指向した(Z,Z)および(E,Z)共役オレフィン構造の導入法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 多価不飽和脂肪酸及びその製造方法	発明者 齋藤雄太郎、山東信介、秋田真悠子、佐野友亮、施堯虹	権利者 東京大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願 2 0 2 4 - 0 5 4 0 4 1	出願年 2024年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------	---------