

|      |               |
|------|---------------|
| 研究区分 | 教員特別研究推進 地域振興 |
|------|---------------|

|       |                            |       |            |    |       |
|-------|----------------------------|-------|------------|----|-------|
| 研究テーマ | 肝疾患治療薬としての FFA3 アゴニストの合成研究 |       |            |    |       |
| 研究組織  | 代 表 者                      | 所属・職名 | 薬学部・講師     | 氏名 | 岩本 憲人 |
|       | 研究分担者                      | 所属・職名 | 山形大学・客員研究員 | 氏名 | 桑原 厚和 |
|       |                            | 所属・職名 |            | 氏名 |       |
|       |                            | 所属・職名 |            | 氏名 |       |
|       | 発 表 者                      | 所属・職名 | 薬学部・講師     | 氏名 | 岩本 憲人 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 講演題目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 肝疾患治療薬としての FFA3 アゴニストの合成研究                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 研究の目的、成果及び今後の展望                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p>腸内細菌の主要代謝産物である短鎖脂肪酸の受容体 (FFARs) のうち、FFA2 (GPR43) と FFA3 (GPR41) は、酢酸・プロピオン酸・酪酸などの短鎖脂肪酸をリガンドとし、炎症性および代謝性疾患の治療標的として注目されている。薬物標的としてのこれらの受容体の可能性をさらに明確化するには、強力かつ選択的なモジュレーターの開発が不可欠である。特に FFA3 は機能解明が遅れており、その主因として選択的モジュレーターの欠如が指摘される。これまで我々は、テトラヒドロキノロン系化合物 MQC (<i>N</i>-(2-methylphenyl)-4-[5-(2-methylphenyl)-furan-2-yl]-2-methyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxamide; PAM-agonist) を用いた FFA3 受容体の機能解析により、FFA3 活性化が腸管灌流刺激に応答し、門脈における GLP-1/GLP-2 放出を誘導することを実証した。しかし、MQC は作用強度の不足や溶解性の低さから、受容体機能の詳細解明と医薬品応用の両面で、より優れたモジュレーターの開発が急務であった。</p> <p>現在、FFA3 モジュレーターはテトラヒドロキノロン系化合物に限定される状況を踏まえ、NASH（非アルコール性脂肪肝炎）や小腸潰瘍治療への展開を見据え、4,6,7,8-tetrahydroquinolin-5(1<i>H</i>)-one 骨格の効率的合成法の確立に着手した。アロステリックモジュレーターであるテトラヒドロキノロン体は、わずかな構造修飾が選択性・作用強度・溶解性に大きく影響するため、MQC 誘導体の構造最適化には、同骨格の精密な構築法が必須である。テトラヒドロキノロン体合成で一般的手法である、従来の Hantzsch ジヒドロピリジン合成法では、用いるアルデヒドの選択によっては大幅な収率低下が生じたが、触媒を種々検討した結果、キトサンを触媒として採用することにより、1つのアミノ基と2つのヒドロキシ基を有するキトサンユニットが、求核種と求電子種の両方を活性化することで反応収率を大幅に改善でき、この課題を克服した。また、触媒として再利用可能であることも確認した。</p> <p>新規合成 MQC 誘導体を用いた検証では、FFA3 特異的活性化による、門脈への GLP-1/2 分泌促進を確認するとともに、LPS の腸管からの取り込み抑制効果を初めて明らかにした。これらの知見は、FFA3 agonist が、耐糖能改善と LPS 全身移行抑制の二重作用により、代謝症候群を改善することが見込まれることを示していることから、MQC 誘導体が、アンメット・メディカル・ニーズの高い非アルコール性脂肪肝 (NAFLD/NASH) の治療に有効である可能性を見出した。さらに、FFA3 の作用点が、L 細胞の管腔側に局在することを見出したことから、MQC 誘導体を非吸収性構造へと設計変更を行うことにより、作用強度の増強が期待される。現在、これらの構造変更も検討中である。</p> |