

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

研 究 テーマ	非アルコール性脂肪肝治療をターゲットとする non-systemic 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
	研究協力者	所属・職名		氏名	
		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
代謝機能障害関連脂肪性肝治療をターゲットとする 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
肥満に伴う肝疾患は、代謝異常関連脂肪性肝疾患（MASLD）およびその重症型である代謝異常関連脂肪性肝炎（MASH）へと進展し、肝硬変や肝不全に至る重大な臨床的リスクを有する。国内の MASH 患者は全人口の 3～5%と推定されているが、臨床的に承認された治療薬は極めて少なく、新たな標的に着目した治療法の確立が急務となっている。我々はこれまでに、腸管 L 細胞に発現する短鎖脂肪酸受容体 FFA3 の活性化が、門脈へのインクレチン（GLP-1, GLP-2）の放出を促進し、耐糖能改善や腸管バリア機能強化による LPS 取り込み抑制を通じて、MASLD の病態を改善する可能性を見出してきた。 本研究では、この知見を基に、より高効率かつ選択的な治療効果を目指し、腸管管腔内で局所的に長時間作用する non-systemic（非全身曝露型）な医薬品の創製を目的とした。全身循環への吸収を最小限に抑え、腸管内の受容体に直接作用させることで、全身性の副作用リスクを回避しつつ、放出されたホルモンによる門脈系を介した肝保護効果を最大化する戦略である。構造展開の母核には、これまで FFA3 の機能解明に用いてきたテトラヒドロキノロン誘導体 <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（以下、MQC）を選定した。MQC は優れた PAM-agonist 活性を有し、受容体機能の解析に大きく貢献してきたものの、単独での作用強度が必ずしも十分ではないという課題を抱えていた。そこで本研究では、non-systemic 化による腸管内滞留性の向上と、構造修飾による活性の最適化を同時に図ることとした。 具体的な分子設計においては、「リガンドへの荷電した親水性付加物の導入により、生体膜透過性が低下し腸管吸収が制限される」という薬物動態学的知見に基づき、MQC の骨格末端に 4 級アンモニウム塩構造を導入した誘導体を設計した。4 級アンモニウム基は、生理的 pH において正電荷を帯びるため、分子に高い水溶性を付与し、物理化学的に受動拡散による膜透過を強く抑制することが可能である。合成経路の確立にあたっては、親水性ユニットの導入に伴う反応性の変化や精製工程の複雑化を克服するため、多成分連結反応の条件検討や保護基の選定を緻密に行い、系統的な構造展開が可能な一連の新規誘導体の合成を行った。 現在、合成した誘導体群について、生物学的活性の測定準備を進めている。今後は得られる活性データに基づき、置換基の位置や親水性鎖の長さが受容体結合能および腸管滞留性に与える影響を構造活性相関（SAR）の観点から詳細に解析する。これにより、MQC の課題であった作用強度を克服し、腸管内での安定性と FFA3 活性化能を高度に両立させた次世代のリード化合物を同定することで、MASLD/MASH に対する革新的な経口治療薬の候補物質を見出したいと考えている。