多価不飽和脂肪酸代謝物 17,18-EpETE の抗炎症作用機構解明を目指した類縁体合成

(東大院工 [1]・医薬基盤・健康・栄養研究所 [2]・阪大院薬 [3]) ○秋田 真悠子 [1]・齋藤 雄太朗 [1]・雑賀 あずさ [2,3]・長竹 貴広 [2]・國澤 純 [2,3]・山東 信介 [1]
Synthesis of 17,18-EpETE analogues to elucidate the molecular mechanism of anti-inflammatory effect ([1]*Graduate School of Engineering, The University of Tokyo,* [2]*National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition,* [3]*Graduate School of Pharmaceutical Science, Osaka University*) ○Mayuko Akita[1], Yutaro Saito[1], Azusa Saika[2,3], Takahiro Nagatake[2], Jun Kunisawa[2,3], Shinsuke Sando[1]

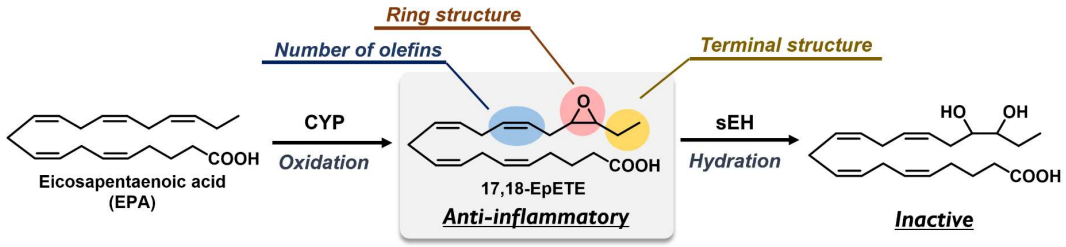
Fatty acids are important biomolecules that exert a variety of functions through metabolism. In particular, their roles as extracellular signaling molecules have emerged in terms of disease suppression. 17,18-EpETE is a metabolite derived from Eicosapentaenoic Acid (EPA) *via* epoxidation by Cytochrome P450. 17,18-EpETE exerts anti-inflammatory activity by activating GPR40 on the cell surface of neutrophil and inhibiting its migration.[1] This anti-inflammatory activity is lost when the epoxide moiety in 17,18-EpETE is converted into diol by soluble epoxide hydrolase. These suggest that the epoxide moiety in 17,18-EpETE would contribute to GPR40-mediated anti-inflammatory activity. However, the molecular recognition mechanism and structure-activity relationship remain unclear.

In this study, we synthesized analogues of 17,18-EpETE and evaluated their agonistic activity against GPR40 in order to elucidate molecular structure essential for GPR40-mediated anti-inflammatory activity.

Keywords : Fatty Acids, anti-inflammatory activity, G protein coupled receptor

脂肪酸は生命維持に欠かせない重要な生体分子群であり、代謝を受けて多様な機能を示す。特に近年、疾患抑制の観点から細胞外シグナル分子としての役割が注目されている。17,18-EpETE は、Eicosatetraenoic acid (EPA)が Cytochrome P450 によりエポキシド化された代謝物の一つである。17,18-EpETE は、好中球表面の GPR40 に結合することで好中球の遊走を阻害し、抗炎症作用を示すことが見出されている [1]。また、可溶性エポキシド加水分解酵素によりジオール体へと変換されると抗炎症作用を示さない。このことから、エポキシド部位が GPR40 を介した抗炎症活性に重要であると考えられるが、その詳細な認識機構や構造活性相関は明らかになっていない。

本研究では、17,18-EpETE が GPR40 により認識され、抗炎症作用を発揮する上で必要な構造を明らかにするため、類縁体を合成し、GPR40 アゴニスト活性を評価した。



1) T. Nagatake *et al.*, *J. Allergy Clin. Immunol.* **2018**, *142*, 470–484.

© The Chemical Society of Japan