

固相合成法を用いた脂肪酸代謝物 17,18-EpETE の構造活性相関研究と機能性類縁体の開発

(東大院工¹・医薬健康研²・東大院薬³) ○秋田真悠子¹・齋藤雄太朗¹・雑賀あずさ²・佐野友亮¹・堀田将志²・森本淳平¹・上水明治³・青木淳賢³・長竹貴広²・國澤純²・山東信介¹

Structure-Activity Relationship Study on Fatty Acid Metabolite 17,18-EpETE Using Solid-Phase Synthesis and the Development of a Functional Analog (¹*Graduate School of Engineering, The University of Tokyo*, ²*National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition*, ³*Graduated School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo*) ○ Mayuko Akita,¹ Yutaro Saito,¹ Azusa Saika,² Yusuke Sano,¹ Masashi Hotta,² Jumpei Morimoto,¹ Akiharu Uwamizu,³ Junken Aoki,³ Takahiro Nagatake,² Jun Kunisawa,² Shinsuke Sando¹

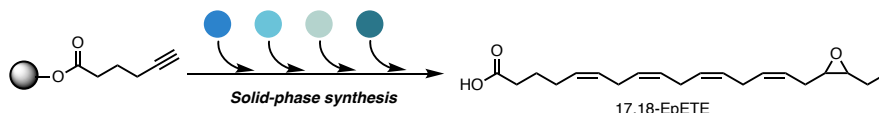
Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and their metabolites are key biomolecules that regulate inflammation and metabolism. While many functional metabolites have been identified, their chemical syntheses usually suffer from complicated, labor-intensive, and time-consuming processes. To solve this, we have developed a solid-phase synthesis for PUFA metabolites.¹ The developed method enables the rapid synthesis of PUFA metabolites by facile procedures.

This presentation focuses on 17,18-EpETE, a metabolite of eicosapentaenoic acid (EPA), and reports its solid-phase synthesis, biological activity evaluation, and the development of functional analog. 17,18-EpETE exhibits anti-inflammatory activity by activating GPR40, a G protein-coupled receptor on the surface of neutrophils.² We identified functional analogs by evaluating the GPR40 activation ability and anti-inflammatory activity of analogs obtained by the solid-phase synthesis.

Keywords : Polyunsaturated Fatty Acid; Solid-Phase Synthesis

多価不飽和脂肪酸とその代謝物は、炎症や代謝を制御する重要な生体分子群である。近年、多くの機能性代謝物が同定されているが、その化学合成は煩雑で多大な時間と労力を必要とする。この問題を解決するため、当研究室では、固相合成法を用いた多価不飽和脂肪酸代謝物の合成法を開発した¹。本手法は、簡便な操作による多価不飽和脂肪酸代謝物の迅速な合成を可能にした。

本発表では、eicosapentaenoic acid (EPA) の代謝物の一つである 17,18-EpETE に着目し、その固相合成と生物活性評価および機能性類縁体の開発について報告する。17,18-EpETE は、好中球表面の G タンパク質共役受容体である GPR40 に結合し、抗炎症作用を示す²。固相合成法を用いて合成した類縁体の GPR40 活性化能や抗炎症作用の評価をもとに、機能性の類縁体を見出した。



1) Y. Saito *et al.*, *ChemRxiv* **2024**, DOI: 10.26434/chemrxiv-2024-p2tcc.

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