

DCA-TGR5 signaling activation alleviates inflammatory response and improves cardiac function in myocardial infarction

中村 優作

名古屋大学 生命分子工学専攻 本多研究室

- **心筋梗塞**

- 心臓に血液と酸素を送る冠動脈が詰まって血液が流れなくなり、心筋が壊死する症状
- 心臓のリモデリングが起こる
 - 梗塞した心臓の修復に不可欠
 - 炎症過程を伴い、有害なリモデリングと予後不良に関与
- 心筋梗塞とそれに続く合併症はグルコースや脂質などの代謝異常と関連

- **胆汁酸**

- 肝臓で合成される
- さまざまな代謝性疾患に関与している
- TGR5などの受容体に結合することで機能する
 - TGR5は心臓含むいくつかの組織で発現
 - TGR5シグナルの伝達経路の活性化は、複数の代謝ホメオスタシス経路を改善
 - 複数の炎症生理学的機能にも関与

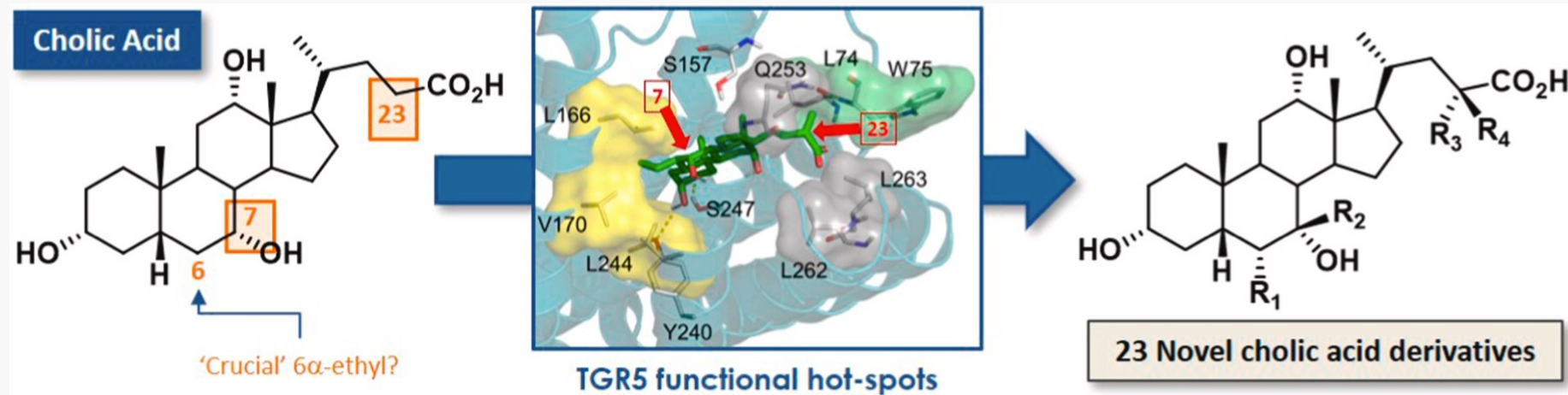
仮説：胆汁酸-TGR5シグナルが心筋梗塞の炎症制御、予後改善する

1. AMI患者での血漿DCA濃度低下
2. DCA処理による心臓傷害の軽減
3. DCA-TGR5シグナル活性化による心臓虚血傷害の緩和、心臓リモデリングの改善
4. DCAによる心筋梗塞傷害由来心臓炎症反応の緩和
5. DCA-TGR5シグナルによる心筋細胞、心線維芽細胞の炎症活性化抑制
6. 心筋細胞と心線維芽細胞の共培養におけるDCA-TGR5の抗炎症作用

Fig1. AMI患者での血漿DCA濃度

Metabolites (ng/mL)	ctrl (n=33)	AMI (n=69)	P value
GCDCA	616.9 ± 71.6	496.7 ± 49.4	0.1734
DCA	173.4 ± 22.2	91.1 ± 12.6	0.0008
GUDCA	129.9 ± 24.0	62.7 ± 8.3	0.0014
GCA	125.5 ± 18.2	102.5 ± 13.3	0.3165
GDCA	121.6 ± 21.4	145.5 ± 21.7	0.4949
THDCA	89.2 ± 15.5	58.9 ± 8.3	0.0880
CDCA	73.1 ± 17.8	75.8 ± 13.4	0.9076
UDCA	44.4 ± 7.2	22.9 ± 4.2	0.0072
CA	44.2 ± 8.9	29.9 ± 5.2	0.1491
TCA	14.4 ± 1.8	11.3 ± 1.8	0.2746
TDCA	10.8 ± 2.2	19.6 ± 3.4	0.0836
LCA	2.9 ± 0.5	2.4 ± 0.3	0.3050
TUDCA	2.4 ± 0.5	1.6 ± 0.3	0.1716
TLCA	1.9 ± 0.4	2.4 ± 0.4	0.4485

胆汁酸代謝物と心筋梗塞との関係を示唆



Chemical exploration of TGR5 functional hot-spots: Synthesis and structure-activity relationships of C7- and C23-Substituted cholic acid derivatives

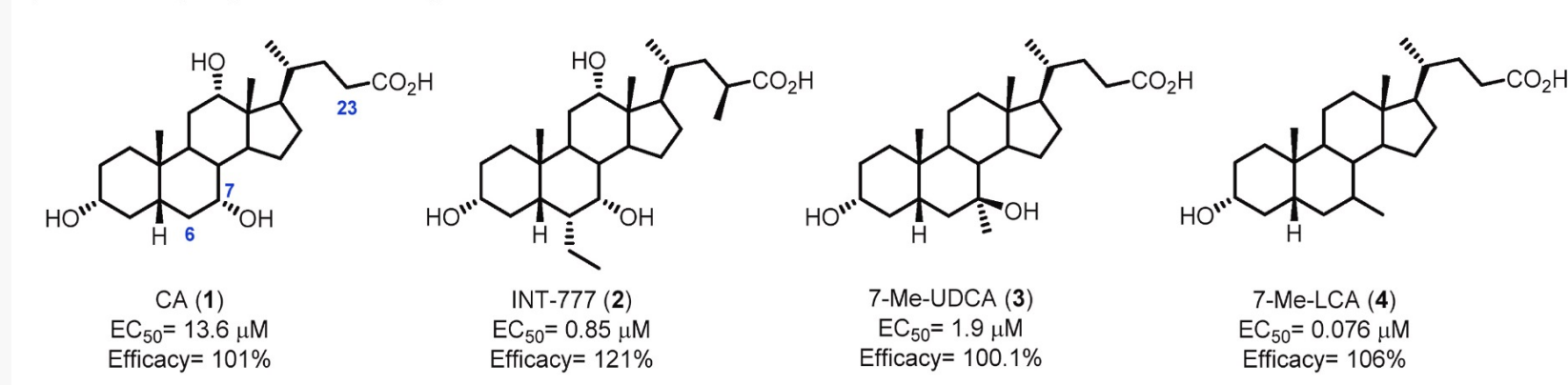
中村 優作

名古屋大学 生命分子工学専攻 本多研究室

● TGR5アゴニスト

- TGR5の活性化は抗炎症作用などの生理学的機能をもたらす
- TGR5アゴニストは肝疾患やメタボリックシンドロームの治療薬として有望な化合物
- CAのC6, C7, C23位を化学修飾した構造のアゴニストがある

A) Previously reported TGR5 agonists

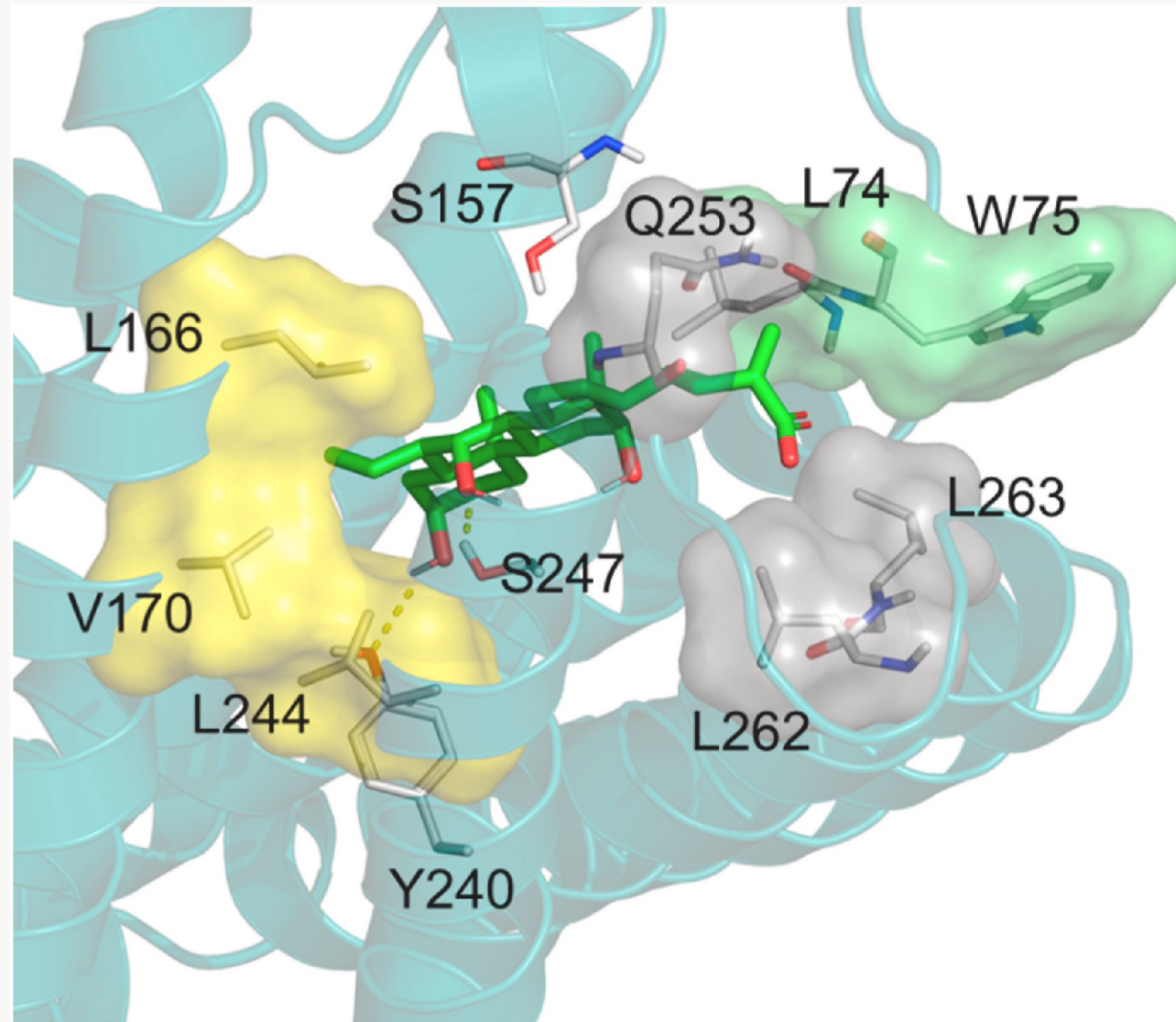


● 課題

- 胆嚢充満、心拍数の変化などの副作用がある

● 目的

- 強力で選択的なTGR5アゴニストの発見



胆汁酸のC7とC23位の置換基の効果を調べる

L166, V170, L244と相互作用できる多様な化学部位を挿入してBA誘導体を設計、試験

また、C7, C23のそれぞれで最も優れた活性剤の6 α -エチル誘導体も調整、試験

B) Novel cholic acid derivatives as TGR5 ligands

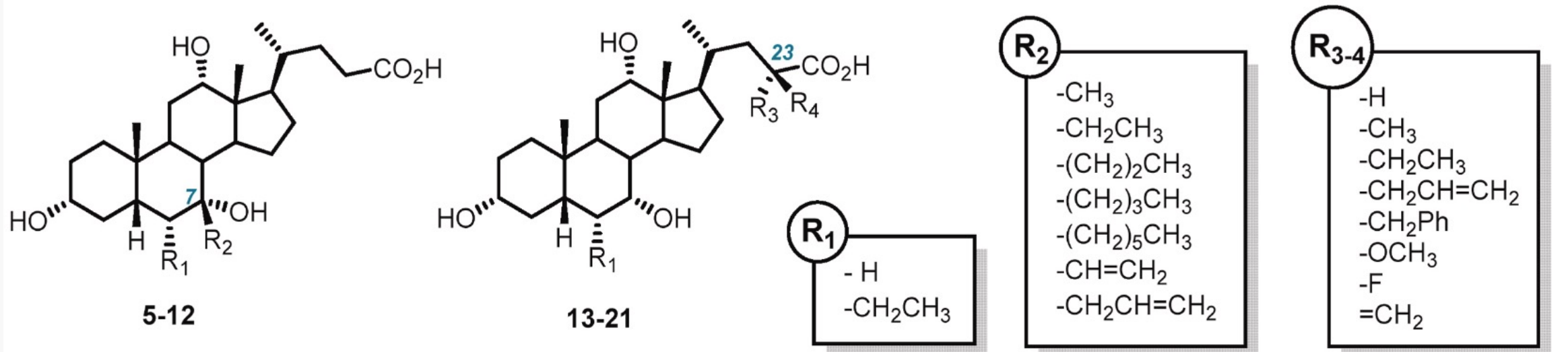
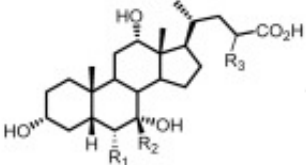
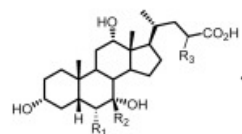


Table 1. TGR5 and FXR activity of cholic acid derivatives **5–21**.



Cmpd	R ₁	R ₂	R ₃	TGR5 activity ^a		FXR activity ^b	
				EC ₅₀	Efficacy	EC ₅₀	Efficacy
CA (1)	-H	-H	-H	41.5±2.2	35.0±3.8	73±6	26±4
INT-777 (2)	-Et	-H	-(S)-Me	0.85±0.03	120.5±1.5	>100	
5	-H	-Me	-H	20.0±2.5	65.0±5.6	>100	
6	-H	-Et	-H	16±2	64.0±4.3	>100	
7	-H	-nPr	-H	9.0±2.3	70±6	55±10	16±2.2
8	-H	-nBu	-H	5.0±1.1	100±4	76.5±4.5	13±4.3
9	-H	-nHex	-H	>100		>100	
10	-H	-CH=CH ₂	-H	90±10	8±2	>100	
11	-H	-Allyl	-H	17.5±1.5	80.0±0.5	>100	

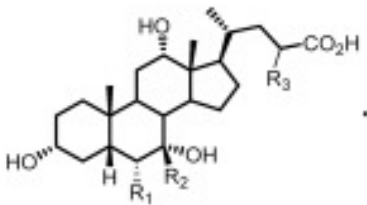
Table 1. TGR5 and FXR activity of cholic acid derivatives **5–21**.



Cmpd	R ₁	R ₂	R ₃	TGR5 activity ^a		FXR activity ^b	
				EC ₅₀	Efficacy	EC ₅₀	Efficacy
CA (1)	-H	-H	-H	41.5±2.2	35.0±3.8	73±6	26±4
INT-777 (2)	-Et	-H	-(S)-Me	0.85±0.03	120.5±1.5	>100	

13a	-H	-H	-(S)-Me	4.5±0.6	103±2	>100	
13b	-H	-H	-(R)-Me	>100		>100	
14a	-H	-H	-(S)-Et	19.0±0.2	70±13	>100	
14b	-H	-H	-(R)-Et	>50 ^c		>100	
15a	-H	-H	-(S)-All	4±1	96±3	>100	
15b	-H	-H	-(R)-All	>100		44±2	28±5
16a	-H	-H	-(R)-Bn	2.0±0.4	86±2	>100	
16b	-H	-H	-(S)-Bn	>100		>100	
17a	-H	-H	-(S)-OMe	44.7±5.4	14.5±4.5	>100	
17b	-H	-H	-(R)-OMe	>100		35±1	39±3
18a	-H	-H	-(S)-F	>100		22±1	34±3
18b	-H	-H	-(R)-F	>100		52±0.6	25±1
19	-H	-H	-F,F	4.0±0.3	92±4	27±5	35.0±0.4

Table 1. TGR5 and FXR activity of cholic acid derivatives **5–21**.



Cmpd	R ₁	R ₂	R ₃	TGR5 activity ^a		FXR activity ^b	
				EC ₅₀	Efficacy	EC ₅₀	Efficacy
CA (1)	-H	-H	-H	41.5±2.2	35.0±3.8	73±6	26±4
INT-777 (2)	-Et	-H	-(S)-Me	0.85±0.03	120.5±1.5	>100	
8	-H	-nBu	-H	5.0±1.1	100±4	76.5±4.5	13±4.3
12	-Et	-nBu	-H	8.4±0.6	36.0±0.8	>100	
19	-H	-H	-F,F	4.0±0.3	92±4	27±5	35.0±0.4
20	-Et	-H	-F,F	6.8±1.1	67.0±1.7	3.0±0.9	105±3