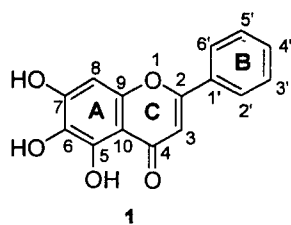


## 学位論文題名

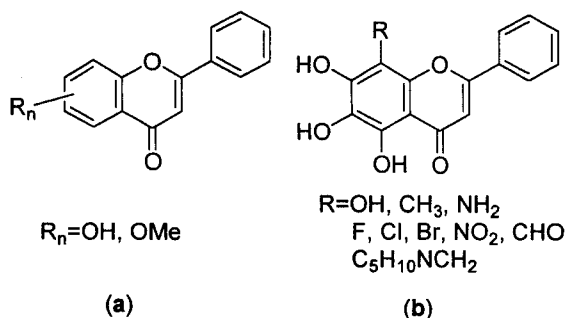
# バイカレイン (5, 6, 7-trihydroxyflavone) および 関連化合物の小腸 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性に関する研究

## 学位論文内容の要旨

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害物質は腸管における糖質の分解、吸収を遅らせることによって食後の高血糖を抑制することから、長期的には肥満の是正と糖尿病合併症の発症・進展の阻止をもたらすことが期待できる。生薬の一種オウゴン (*Scutellaria baicalensis*) の成分で特徴的な 6-ヒドロキシフラボン構造をもつバイカレイン (1、5, 6, 7-trihydroxyflavone) が強い  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性をもつことから、本研究では 1 を代表とする 6-ヒドロキシフラボン類縁化合物の  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性の構造活性相関の検討とその阻害機構の解明を目的とした。

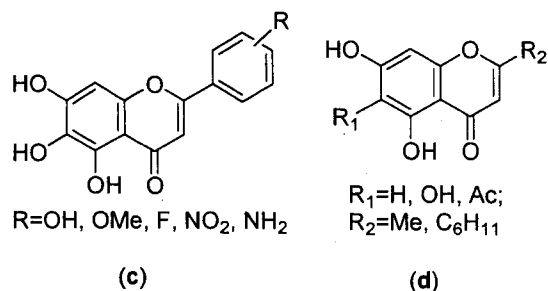


### (1) 1 の A 環の水酸基置換および他の置換基と活性の関係



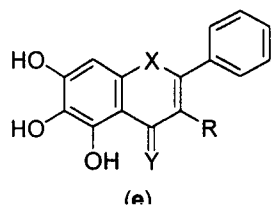
A 環について種々のヒドロキシあるいはメトキシフラボン (a) の活性を比較した結果、1 の 6 位水酸基が活性発現には必須であるとともに A 環の 5, 6, 7 位に配列した 3 個の水酸基の存在が活性に強く関与していることがわかった。また A 環の 8 位に置換基を導入すると (b)、その電気的性質にかかわらず活性が低下することから 8 位置換基の立体障害が活性には不利に働くことが示唆された。

### (2) 1 の B 環およびその置換基と活性の関係



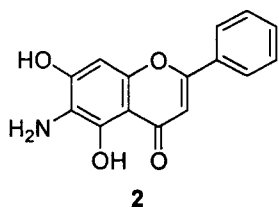
次に B 環の置換体 (c) の活性を比較したところ、B 環の水酸基置換は活性を増大させること、特に 4' 位への水酸基置換が有効であることが明らかとなった。また、それ以外の置換体では活性が減少した。さらに B 環の存在しないクロモン類 (d) でも最低限の活性がみられたことから、B 環は活性増強効果を示していると考えられた。

### (3) 1 の C 環の構造と活性の関係



1 の C 環の構造アナログ (e) の活性については、1 位の酸素を窒素に置き換えてもよいこと、2 位の二重結合は活性に有利に働くこと、4 位のカルボニル基は活性に必須であることおよび 3 位への水酸基置換が活性には不利に働くことがわかった。また、関連するイソフラボンやキサントン類では活性が低下することから 1 の C 環のまわりの立体構造が活性には重要であり、4 位カルボニル近傍に立体障害となりうる置換基や環構造の存在は活性に不利になることがわかった。

### (4) 6-アミノフラボン類の活性



種々の類縁体の活性検討の過程で 1 の 6 位水酸基をアミノ基に変えた 2 が 1 よりも強い活性を示すことが見出された。そこで関連する 6-アミノフラボン類縁体の構造と活性の相関を調べたところ、2 においては 5 位水酸基よりも 7 位水酸基のほうが活性への寄与が大きく、8 位への置換基導入は 1 同様に活性の低下をもたらすことがわかった。

### (5) 1 および 2 の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害機構

強い活性を示した 1 および 2 について種々のグリコシダーゼへの阻害活性および酵素阻害様式を調べた。1 はラット小腸スクラーゼを、また 2 はラット小腸スクラーゼおよびマルターゼを選択的に阻害し、その他のグリコシダーゼ類は阻害しないことがわかった。また 1 のラット小腸スクラーゼ阻害様式は混合阻害であるのに対し、2 はラット小腸スクラーゼ、マルターゼに対していずれも反競合型の阻害をすることがわかった。

次に強い活性のみられた 2 についてヒトの小腸粘膜酵素モデルである結腸ガン由来株化細胞 Caco-2 上に発現している  $\alpha$ -グルコシダーゼへの阻害活性を検討した。2 のスクロースおよびマルトース水解阻害活性はラット小腸  $\alpha$ -グルコシダーゼに対する阻害活性と同様の強さを示した。また 2 はほとんどグルコースの透過を阻害しなかったことから、2 はグルコーストランスポータータンパク質に影響を及ぼさないことがわかった。さらに、2 の Caco-2  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害は可逆的であることがわかった。

以上のように、本研究では baicalein (1) の類縁体の合成と活性評価より、6-ヒドロキシフラボン類縁化合物の  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性の構造活性相関と阻害機構を明らかにした。また 6-アミノフラボン類である 6-amino-5,7-dihydroxyflavone (2) が強力な阻害活性を示すという興味深い知見を初めて見出した。2 は市販の  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤である acarbose と同等の活性を示し、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害化合物デザインにおける新しいリード化合物となると期待される。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 川 端 潤  
副 査 教 授 田 原 哲 士  
副 査 教 授 生 方 信  
副 査 教 授 木 村 淳 夫

## 学 位 論 文 題 名

### バイカレイン (5, 6, 7-trihydroxyflavone) および 関連化合物の小腸 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性に関する研究

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害物質は腸管における糖質の分解、吸収を遅らせることによって食後の高血糖を抑制することから、長期的には肥満の是正と糖尿病合併症の発症・進展の阻止をもたらすことが期待できる。生薬の一種であるオウゴン(*Scutellaria baicalensis*)の成分で特徴的な 6-ヒドロキシフラボン構造をもつバイカレイン (1, 5,6,7-trihydroxyflavone) が強い $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性をもつことから、本研究では 1 を代表とする 6-ヒドロキシフラボン類縁化合物の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性の構造活性相関の検討とその阻害機構の解明を目的とした。内容は以下のように要約される。

#### (1) 1 の A 環の水酸基置換および他の置換基と活性の関係

A 環について種々のヒドロキシあるいはメトキシフラボンの活性を比較した結果、1 の 6 位水酸基が活性発現には必須であるとともに A 環の 5、6、7 位に配列した 3 個の水酸基の存在が活性に強く関与していることがわかった。また A 環の 8 位に置換基を導入すると、その電氣的性質にかかわらず活性が低下することから 8 位置換基の立体障害が活性には不利に働くことが示唆された。

#### (2) 1 の B 環およびその置換基と活性の関係

次に B 環の置換体の活性を比較したところ、B 環の水酸基置換は活性を増大させること、特に 4' 位への水酸基置換が有効であることが明らかとなった。また、それ以外の置換体では活性が減少した。さらに B 環の存在しないクロモン類でも最低限の活性がみられたことから、B 環は活性増強効果を示していると考えられた。

#### (3) 1 の C 環の構造と活性の関係

1 の C 環の構造アナログの活性については、1 位の酸素を窒素に置き換えてもよいこと、2 位の二重結合は活性に有利に働くこと、4 位のカルボニル基は活性に必須であることおよび 3 位への水酸基置換が活性には不利に働くことがわかった。また、関連するイソフラボ

ンやキサントン類では活性が低下することから1のC環のまわりの立体構造が活性には重要であり、4位カルボニル近傍に立体障害となりうる置換基や環構造の存在は活性に不利になることがわかった。

#### (4) 6-アミノフラボン類の活性

種々の類縁体の活性を検討した過程で1の6位水酸基をアミノ基に変えた6-amino-5,7-dihydroxyflavone (2)が1よりも20倍以上強い活性を示すことが明らかとなった。そこで関連する6-アミノフラボン類縁体の構造と活性の相関を調べたところ、2においては5位水酸基よりも7位水酸基のほうが活性への寄与が大きく、8位への置換基導入は1同様に活性の低下をもたらすことがわかった。

#### (5) 1および2の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害機構

強い活性を示した1および2について種々のグリコシダーゼへの阻害活性および酵素阻害様式を調べた。1はラット小腸スクラーゼを、また2はラット小腸スクラーゼおよびマルターゼを選択的に阻害し、その他のグリコシダーゼ類は阻害しないことがわかった。また1のラット小腸スクラーゼ阻害様式は混合阻害であるのに対し、2はラット小腸スクラーゼ、マルターゼに対していずれも反競合型の阻害をすることがわかった。

次に強い活性のみられた2についてヒトの小腸粘膜酵素モデルである結腸ガン由来株化細胞 Caco-2 上に発現している $\alpha$ -グルコシダーゼへの阻害活性を検討した。2のスクロースおよびマルトース水解阻害活性はラット小腸 $\alpha$ -グルコシダーゼに対する阻害活性と同様の強さを示した。また2はほとんどグルコースの透過を阻害しなかったことから、2はグルコーストランスポータータンパク質に影響を及ぼさないことがわかった。さらに、2の Caco-2  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害は可逆的であることがわかった。

以上のように、本研究では baicalein (1)の類縁体の合成と活性評価より、6-ヒドロキシフラボン類縁化合物の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性の構造活性相関と阻害機構を明らかにした。また6-アミノフラボン類である6-amino-5,7-dihydroxyflavone (2)が強力な阻害活性を示すという興味深い知見を初めて見出した。2は市販の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤である acarbose と同等の活性を示し、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害化合物デザインにおける新しいリード化合物となると期待され、本論文の成果はそのための科学的根拠をなす重要なものであると認められた。

よって審査員一同は、高 鴻が博士（農学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認めた。