

α -グルコシダーゼ阻害ポリフェノールの活性に及ぼす 構造修飾効果の解析

学位論文内容の要旨

α -グルコシダーゼは小腸で糖質の最終消化を行う酵素である。 α -グルコシダーゼの阻害は糖尿病の予防・治療に有効であることから、種々の天然および合成阻害剤の研究が活発に行われている。その中で、筆者の所属する研究室において見出されたラット小腸 α -グルコシダーゼ阻害物質である methyl caffeate (1)、baicalein (2) および 2-aminoresorcinol (3) は、いずれもポリフェノール構造をもつ単純な分子でありながら、異なる酵素特異性(スクラーゼ、マルターゼ)をもち、また活性の強さも異なる。このことから、本研究はこれらの α -グルコシダーゼ阻害ポリフェノールの活性に対する構造修飾の効果について検討し、ポリフェノール分子の酵素タンパク質との相互作用における構造特性について知見を得ることを目的とした。

1) Methyl caffeate (1)の α -グルコシダーゼ阻害活性へのエステル側鎖の影響

Methyl caffeate (1)について各種エステル誘導体および関連化合物(4)を調製し、それらの活性を比較した。その結果スクラーゼ阻害活性にはより大きなアルキルエステルは不利であり、マルターゼ阻害活性にはアルキル基の大きさや形は影響を与えないことがわかった。また、カテコール構造および側鎖の二重結合は阻害活性発現に必須であり、興味深いことに1の2位あるいは5位への第三のヒドロキシ基置換は、スクラーゼ阻害活性に対して2位では不利に、5位では逆に有利に働くことが示された。

2) Methyl caffeate (1)および baicalein (2)のハイブリッド型フラボン誘導体の阻害活性

Baicalein (2)の酵素阻害活性発現部位はA-C環のトリヒドロキシベンゾイル構造であることがわかっている。フラボン骨格のB-C環部にはフェニルプロペノイル構造があることから、B環にヒドロキシ置換をもつフラボンは1の誘導体でありかつ2のトリヒドロキシベンゾイル構造のビニローグ体ともみなされる。そこでB環に各種のヒドロキシ基配置をもつフラボンを調製し、それらの活性を比較した。その結果、1のアナログに相当する3',4'-dihydroxyflavone (5)には阻害活性がみられるのに対し、1および2のハイブリッド体に相当する2',3',4'-trihydroxyflavone (6)には残念ながら顕著な活性はみられないことがわかった。このことから、フラボン骨格中でも1のカフェオイル構造は活性発現に寄与しう

ること、2の活性発現構造にはカルボニルがベンゼン環に直結している必要があることがわかった。

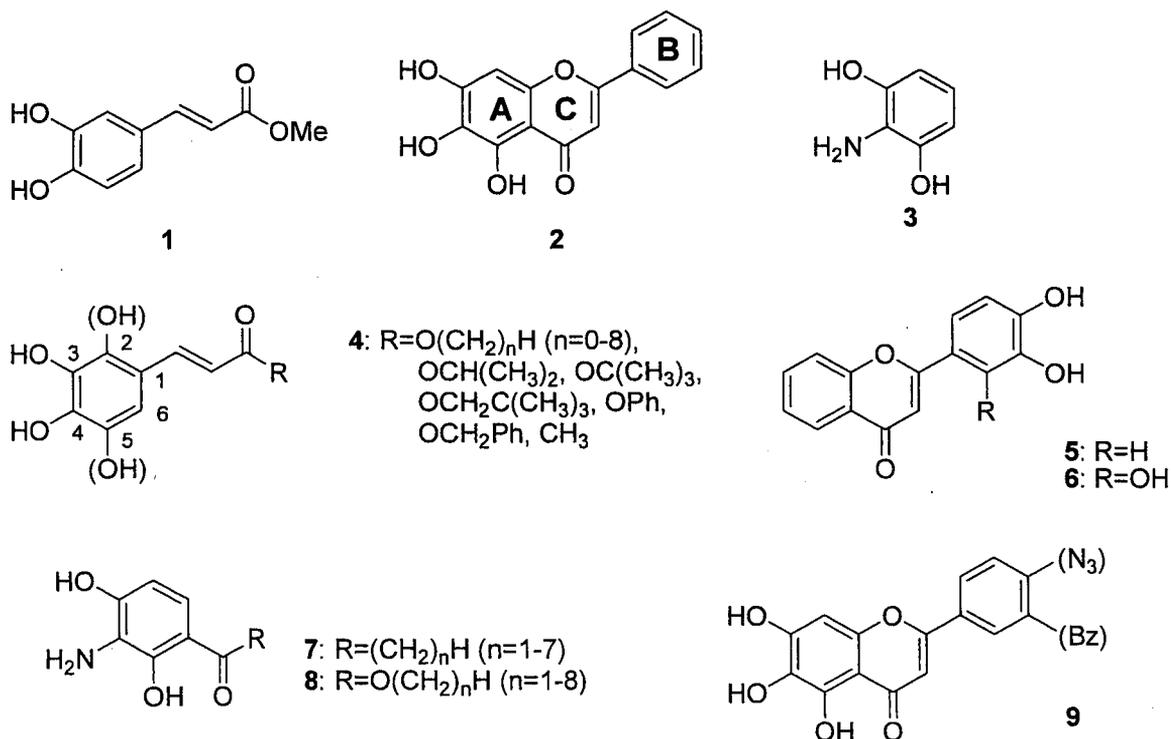
3) 2-Aminoresorcinol (3)の阻害活性への疎水性側鎖導入の効果

2-Aminoresorcinol (3)の強いスクラーゼおよびマルターゼ阻害活性は、4位アセチル化体(7 (n=1))においても保持されることがわかっている。そこで4位にさらに鎖長の長いアシル基を導入したケトン誘導体(7)、およびアルコキシカルボニル基を導入したエステル誘導体(8)を各種調製し、それらの活性を比較した。その結果ケトン誘導体では、興味深いことにスクラーゼ阻害活性は鎖長の延長とともに低下するのに対し、マルターゼ阻害活性は逆に増大することがわかった。この傾向は一連のエステル誘導体においてもみられたが、エステル体の場合はマルターゼ、スクラーゼともにC₅, C₆エステルあたりで活性が極大となった。

4) Baicalein (2)のスクラーゼ阻害機構の解明を目指した光親和性プローブの合成

光反応性のフェニルアジドあるいはベンゾフェノン構造を2'に導入した二種類のプローブ分子(9)を合成したが、2より著しく活性が低下しプローブ分子としては適さないことがわかった。今後は2に匹敵した活性を有するプローブ分子の合成を目指す必要があると考えられた。

以上のように、本研究では構造の異なる三種のラット小腸α-グルコシダーゼ阻害活性ポリフェノール類縁体の合成と活性評価により、スクラーゼおよびマルターゼ阻害活性に対する構造特性についていくつかの興味深い知見を得ることができた。



学位論文審査の要旨

主 査 教 授 川 端 潤
副 査 教 授 原 博
副 査 助 教 加 藤 英 介

学 位 論 文 題 名

α -グルコシダーゼ阻害ポリフェノールの活性に及ぼす 構造修飾効果の解析

本論文は和文 187 頁、図 10、表 2、チャート 178、引用文献 49 からなり、参考論文 1 編が付されている。

α -グルコシダーゼは小腸で糖質の最終消化を行う酵素である。 α -グルコシダーゼの阻害は糖尿病の予防・治療に有効であることから、種々の天然および合成阻害剤の研究が活発に行われている。その中で、ラット小腸 α -グルコシダーゼ阻害物質である methyl caffeate (1)、baicalein (2) および 2-aminoresorcinol (3) は、いずれもポリフェノール構造をもつ単純な分子でありながら、異なる酵素特異性（スクラーゼ、マルターゼ）をもち、また活性の強さも異なる。このことから、本研究はこれらの α -グルコシダーゼ阻害ポリフェノールの活性に対する構造修飾の効果について検討し、ポリフェノール分子の酵素タンパク質との相互作用における構造特性について知見を得ることを目的とした。

1) Methyl caffeate (1) の α -グルコシダーゼ阻害活性へのエステル側鎖の影響

Methyl caffeate (1) について各種エステル誘導体および関連化合物を調製し、それらの活性を比較した。その結果スクラーゼ阻害活性にはより大きなアルキルエステルは不利であり、マルターゼ阻害活性にはアルキル基の大きさや形は影響を与えないことがわかった。また、カテコール構造および側鎖の二重結合は阻害活性発現に必須であり、興味深いことに 1 の 2 位あるいは 5 位への第三のヒドロキシ基置換は、スクラーゼ阻害活性に対して 2 位では不利に、5 位では逆に有利に働くことが示された。

2) Methyl caffeate (1) および baicalein (2) のハイブリッド型フラボン誘導体の阻害活性

Baicalein (2) の酵素阻害活性発現部位は A-C 環のトリヒドロキシベンゾイル構造であることがわかっている。フラボン骨格の B-C 環部にはフェニルプロペノイル構造があることから、B 環にヒドロキシ置換をもつフラボンは 1 の誘導体でありかつ 2 のトリヒドロキシベンゾイル構造のビニローグ体ともみなされる。そこで B 環に各種のヒドロ

キシ基配置をもつフラボンを調製し、それらの活性を比較した。その結果、**1**のアナログに相当する 3',4'-dihydroxyflavone には阻害活性がみられるのに対し、**1** および **2** のハイブリッド体に相当する 2',3',4'-trihydroxyflavone には残念ながら顕著な活性はみられないことがわかった。このことから、フラボン骨格中でも **1** のカフェオイル構造は活性発現に寄与しうること、**2** の活性発現構造にはカルボニルがベンゼン環に直結している必要があることがわかった。

3) 2-Aminoresorcinol (**3**)の阻害活性への疎水性側鎖導入の効果

2-Aminoresorcinol (**3**)の強いスクラーゼおよびマルターゼ阻害活性は、4位アセチル化体においても保持されることがわかっている。そこで4位にさらに鎖長の長いアシル基を導入したケトン誘導体、およびアルコキシカルボニル基を導入したエステル誘導体を各種調製し、それらの活性を比較した。その結果ケトン誘導体では、興味深いことにスクラーゼ阻害活性は鎖長の延長とともに低下するのに対し、マルターゼ阻害活性は逆に増大することがわかった。この傾向は一連のエステル誘導体においてもみられたが、エステル体の場合はマルターゼ、スクラーゼともに C₅, C₆ エステルあたりで活性が極大となった。

4) Baicalein (**2**)のスクラーゼ阻害機構の解明を目指した光親和性プローブの合成

光反応性のフェニルアジドあるいはベンゾフェノン構造を **2** に導入した二種類のプローブ分子を合成したが、**2** より著しく活性が低下しプローブ分子としては適さないことがわかった。今後は **2** に匹敵した活性を有するプローブ分子の合成を目指す必要があると考えられた。

以上の結果、本研究では構造の異なる三種のラット小腸 α -グルコシダーゼ阻害活性ポリフェノール類縁体の合成と活性評価により、スクラーゼおよびマルターゼ阻害活性に対する構造特性についていくつかの興味深い知見が得られた。これはポリフェノールの機能性発現機構解明につながる特筆すべき成果である。

よって審査員一同は、高橋敬典が博士（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。