

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16398

研究課題名(和文) 海洋生物資源からの新規AGEs阻害物質の探索と応用

研究課題名(英文) The search for new AGEs inhibitors from marine bioresource

研究代表者

栗本 慎一郎 (Shin-ichiro, Kurimoto)

昭和大学・薬学部・講師

研究者番号：70735018

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：海洋生物を素材として、終末糖化産物(AGEs: Advanced Glycation Endproducts)の形成を阻害する新規天然物の探索を行い、13個の新規化合物を単離し、化学構造を決定した。活性試験に必要な量が確保できた新規化合物についてAGEs形成阻害活性を評価したが、いずれの化合物も試験濃度において有意な活性を示さなかった。一方で、これらの新規化合物は、抗微生物活性や培養腫瘍細胞に対する細胞毒性を示した。現在、収量が少なく活性評価を実施できていない化合物の抽出エキスからの再分離と成分検索未実施の活性抽出物に含まれるAGEs阻害物質の探索を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

タンパク質の糖化により生じるAGEsは、糖尿病合併症、アルツハイマー型認知症、非アルコール性脂肪肝炎などの様々な疾病の病態形成に関与することが報告されており、AGEs阻害作用はこれらの疾病の予防・治療に有効な新たな作用として期待されている。本研究において、海綿動物や渦鞭毛藻などから見いだした新規化合物は既存のAGEs阻害物質とは大きく異なる化学構造をもつことから、これらがAGEs阻害活性を示すことを明らかにすることができれば、AGEsが病態形成に関与する疾病の治療薬・予防薬開発のための新たなシーズとなり得る。

研究成果の概要(英文)：The search for new natural products inhibiting the production of advanced glycation endproducts (AGEs) from marine organisms was conducted. As a result, thirteen new compounds were isolated from marine sponges and dinoflagellates. Their structures were elucidated by the analysis of spectroscopic data. Several new compounds obtained in sufficient amount were evaluated for their AGEs production inhibitory activity. However, none of them exhibited the activity at the tested concentration. Further biological activity evaluations revealed that these compounds showed antimicrobial activity or cytotoxicity against a cancer cell line. Re-separation of new compounds for bioassay and searching for new AGEs production inhibitors from unexamined active extracts are currently in progress.

研究分野：天然物化学

キーワード：海洋生物 終末糖化産物 AGEs 生活習慣病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、糖尿病合併症、アルツハイマー型認知症、非アルコール性脂肪肝炎などの病態形成に関わる物質として終末糖化産物 (AGEs: Advanced Glycation Endproducts) が注目されている。AGEs は生体内のタンパク質の糖化修飾が引き金となって生成する低分子化合物であり、これまでに数十種の AGEs が同定されている。AGEs は生体内のタンパク質に結合して架橋を形成させることで機能障害を起こさせる他、AGEs 受容体への結合を介して、細胞の変性、炎症性サイトカインの分泌亢進など病態形成に関わる様々な生体反応を引き起こす。さらに病変部位における AGEs の集積も確認されており、AGEs 阻害作用は種々の疾病の予防・治療に有効な新たな作用として期待されている。

海綿動物や渦鞭毛藻などの海洋生物は、多様な化学構造をもつ生物活性天然物の豊富な供給源として知られているが、AGEs 阻害作用に着目した天然物の探索研究は十分に行われていない。したがって、海洋生物を素材として AGEs 阻害物質の探索を行うことで、既存の活性物質とは異なる化学構造や作用機序をもつ AGEs 阻害物質が発見できる可能性が高いと考えた。

2. 研究の目的

海洋生物を素材として AGEs が病態形成に関与する疾病の予防・治療に応用可能な新規 AGEs 阻害物質を獲得することを目的として研究を行った。

3. 研究の方法

(1) AGEs 形成阻害作用をもつ海洋生物抽出エキスのスクリーニング

海綿動物および渦鞭毛藻を有機溶媒で抽出し、抽出エキスを調製する。調製した抽出エキスについて、AGEs 形成阻害作用を評価する。この際、糖化を受けるタンパク質として血中の主要タンパク質であるアルブミン、糖化反応を開始する糖類として生成する AGEs が様々な疾病の病態形成に関与することが知られているグリセルアルデヒドを使用し、AGEs 由来の蛍光強度を指標に AGEs 形成阻害活性を評価する。

(2) 新規 AGEs 形成阻害物質の探索

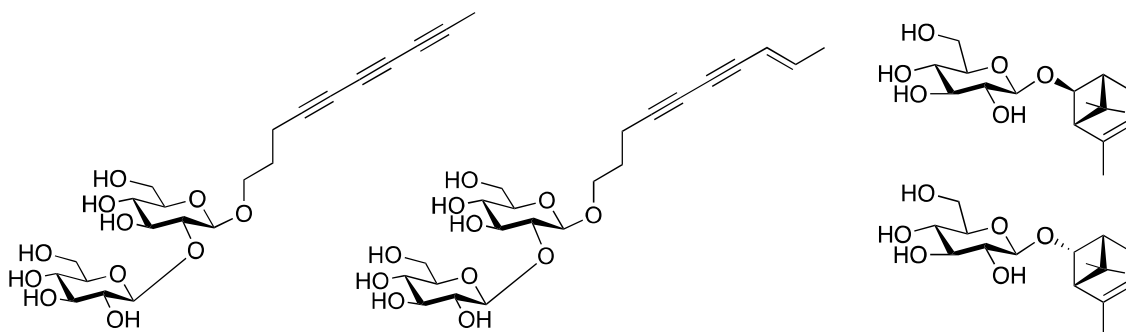
スクリーニングにおいて活性を示した抽出エキスを各種有機溶媒と水で分配し、得られた画分を各種クロマトグラフィーにより分離・精製し、含有成分を単離する。単離した化合物の化学構造を、機器分析法 (UV、IR、MS、NMR、X 線結晶構造解析など)、化学的手法 (誘導体化、部分合成など)、計算化学的手法 (DFT 計算を用いた CD や NMR スペクトルの予測) により立体配置を含めて決定する。

(3) 単離した天然物の AGEs 形成阻害活性の評価

単離した天然物の AGEs 形成阻害活性をスクリーニングと同様の方法で評価する。活性を示した天然物については、NMR、MS などの各種機器分析データを活用して抽出エキスに含まれる類縁体を探索するとともに、化学変換による非天然型類縁体の調整を行う。得られた類縁体について AGEs 形成阻害活性を評価する。

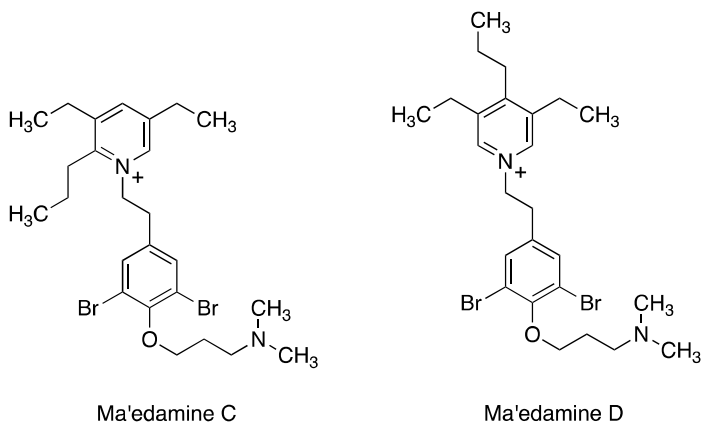
4. 研究成果

(1) 海綿動物および渦鞭毛藻の抽出エキスについて AGEs 形成阻害活性スクリーニングを行い、ポジティブコントロールのアミノグアニジン塩酸塩と同程度の活性を示す抽出エキスを数種見いだした。活性成分の探索が完了していない抽出エキスについては、引き続き分離・精製を進め、活性物質の獲得を目指す。また、これまでに植物、海洋生物などから単離した天然物を対象に AGEs 形成阻害活性スクリーニングを行い、ポリアセチレン配糖体、モノテルペン配糖体が活性を示すことを見いだした。



< AGEs 形成阻害作用を示した天然物の構造 >

(2) 沖縄産 *Subera* 属海綿から 4 個の新規プロモチロシナルカロイドを単離し、化学構造を決定した。4 個の新規化合物は、いずれも天然から報告のない *N*-alkyl-3,5-diethyl-2-propylpyridinium あるいは *N*-alkyl-3,5-diethyl-4-propylpyridinium を構造中にもつ新規プロモチロシナルカロイドであった。このうち ma'edamine C と D は、試験濃度において AGEs 形成阻害活性を示さなかったが、培養腫瘍細胞に対して細胞毒性を示した。



< Ma'edamine C および D の構造 >

(3) 沖縄産 *Dysidea* 属海綿から 1 個の新規ポリヒドロキシステロールを単離し、化学構造を決定した。得られた新規化合物は試験濃度において AGEs 形成阻害活性を示さなかったが、種々の細菌、真菌に対して抗微生物活性を示した。

(4) その他 4 種の実験動物および 2 種の渦鞭毛藻から 8 個の新規化合物を単離し、相対立体配置を含めて化学構造を決定した。このうち 7 個の新規化合物については、単離収量が少なく活性評価を実施できていない。これらの化合物については、現在、抽出エキスからの再分離を行っており、活性試験に必要な量が確保できた段階で、AGEs 形成阻害活性を評価する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shinoda Seiya, Kurimoto Shin-ichiro, Kubota Takaaki, Sekiguchi Mitsuhiro	4. 巻 104
2. 論文標題 Macrocarquinoid D, new meroterpenoid from brown alga, Sargassum macrocarpum	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 1141 ~ 1147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-22-14651	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Niwa Hiromi, Kurimoto Shin-ichiro, Kubota Takaaki, Sekiguchi Mitsuhiro	4. 巻 75
2. 論文標題 Macrocarquinoids A-C, new meroterpenoids from Sargassum macrocarpum	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Natural Medicines	6. 最初と最後の頁 194 ~ 200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11418-020-01449-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kurimoto Shin-ichiro, Fujita Hiroki, Kawaguchi Satomi, Sasaki Yu F., Nakamura Takanori, Kubota Takaaki	4. 巻 75
2. 論文標題 Kamiohnoynesides A and B, two new polyacetylene glycosides from flowers of edible Chrysanthemum "Kamiohno"	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Natural Medicines	6. 最初と最後の頁 167 ~ 172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11418-020-01443-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kurimoto Shin-ichiro, Seino Satsuki, Fromont Jane, Kobayashi Jun'ichi, Kubota Takaaki	4. 巻 21
2. 論文標題 Ma'edamines C and D, new bromotyrosine alkaloids possessing a unique tetrasubstituted pyridinium moiety from an Okinawan marine sponge Suberea sp.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 8824 ~ 8826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b03457	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 栗本 慎一郎、岡本 彩乃、清野 皐月、小林 淳一、久保田 高明
2. 発表標題 沖縄産海綿Suberea sp.から単離した新規プロモチロシンアルカロイドの構造
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 栗本 慎一郎
2. 発表標題 未利用天然資源からの新規生物活性天然物の探索
3. 学会等名 第23回天然薬物の開発と応用シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 栗本 慎一郎
2. 発表標題 未利用天然資源を素材とした新規生物活性天然物の探索研究
3. 学会等名 日本生薬学会第67回年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 久保田 高明、栗本 慎一郎、大野 泰斗、清野 皐月、穂苅 玲、石山 亜紀、岩月 正人、大村 智、小林 淳一
2. 発表標題 沖縄産Verongida目海綿から単離した新規プロモチロシンアルカロイドCeratinadin類およびMa'edamine類の構造
3. 学会等名 第62回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 栗本 慎一郎、石塚 芽衣菜、武田 郁恵、矢口 貴志、小林 淳一、久保田 高明
2. 発表標題 沖縄産Dysidea属海綿から単離したポリヒドロキシステロールの構造および活性
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤田 浩輝、栗本 慎一郎、川口 恵未、中村 隆典、佐々木 有、久保田 高明
2. 発表標題 食用菊『上大野』から単離した新規ポリアセチレン配糖体の構造
3. 学会等名 日本生薬学会第66回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川口 恵未、川崎 利貴、村重 諒、山崎 佳代子、栗本 慎一郎、中村 隆典、佐々木 有
2. 発表標題 Connarus ruber抽出物の終末糖化産物生成とインスリン耐性誘導に対する阻害作用
3. 学会等名 日本生薬学会第66回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 栗本 慎一郎、鈴木 祥一、上野 真由美、小林 淳一、久保田 高明
2. 発表標題 沖縄産Amphimedon属海綿から単離した新規マンザミン関連アルカロイドの構造
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 猪俣 実加、小川 実華、栗本 慎一郎、小林 淳一、久保田 高明
2. 発表標題 沖縄産Spongiidae科海綿から単離したセスキテルペノイドキノンの構造
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 島田 祐莉奈、小川 実華、栗本 慎一郎、小林 淳一、久保田 高明
2. 発表標題 構造活性相関研究に向けたセスキテルペノイドキノンの誘導体の調製
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤 和幸、栗本 慎一郎、小林 淳一、久保田 高明
2. 発表標題 沖縄産Agelas属海綿から単離した新規ジテルペンアルカロイドの構造
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水野 実穂、栗本 慎一郎、中村 隆典、久保田 高明
2. 発表標題 食用菊『阿房宮』に含まれる抗糖化活性物質の探索
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森 光希、栗本 慎一郎、小林 淳一、久保田 高明
2. 発表標題 沖縄産Halichondria属海綿から単離した新規ステロイドの構造
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Kubota Takaaki、Kurimoto Shin-ichiro、Kobayashi Jun'ichi	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Academic Press	5. 総ページ数 124
3. 書名 The Alkaloids: Chemistry and Biology (Vol.84, Chapter 1: The manzamine alkaloids)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------