

平成21年 7月 13日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2006-2009

課題番号：18592197

研究課題名 (和文) メトキシフェノール関連化合物による転写因子活性化調節作用を探る

研究課題名 (英文)

Investigation of transcription factor activation by the methoxyphenol-related compounds

研究代表者

村上幸生 (MURAKAMI YUKIO)

明海大学・歯学部・講師

研究者番号：00286014

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：メトキシフェノール、転写因子、抗酸化作用、抗炎症作用、炎症性サイトカイン

1. 研究計画の概要

優れた抗酸化剤で香料、食品、化粧品、医薬品として広く応用されている植物性フェノール関連化合物は抗炎症作用や、発癌予防効果を示すが、フェノール性 OH からの水素原子の引き抜きに関連した自動酸化によりフェノキシラジカル化し生体為害反応を引き起こす。そこで、水素原子が引き抜かれにくい構造の化合物を合成し、生理活性を調べたところ、低細胞障害性と高抗酸化活性、炎症性サイトカインや cyclooxygenase-2 発現の抑制作用を発揮した。この結果はフェノール関連化合物が構造特異的に redox-sensitive な転写因子活性化を抑制し、炎症や発癌の予防剤として有用であることを示唆した。本研究の目的は炎症や発癌に対するポリフェノール類の chemo-prevention のメカニズムを論理的に解明することであり、水素原子が引き抜かれにくい構造のフェノール関連化合物を探索し、細胞刺激後の情報伝達機構と転写因子活性化調節作用、炎症調節物質の発現調節作用を検討することが重要と考える。

2. 研究の進捗状況

現在、いくつかの合成メトキシフェノール関連化合物が AP-1 や NF- κ B などの酸化還元感受性の転写因子活性化とその後の起炎物質の産生を抑制することが判明している。しかし、治療薬として応用できそうな目星が立っていないのが現状である。

3. 現在までの達成度

当初の計画よりやや遅れて進展している。
(理由) 現在、細胞の刺激剤が細菌構造物関連に限られているため。転写因子調節におい

てプライマリーの刺激に対してメトキシフェノールの調節作用を確認できているに留まっている。

4. 今後の研究の推進方策

刺激物をサイトカインやケミカルメディエーターのような二次的刺激剤に変えて、今まで確認したメトキシフェノール化合物で同様に試験する。今までのデータに加え幅広い知見が得られると考える。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計4件)

① Murakami, Y., Shoji, M., Hirata, A., Tanaka, S., Hanazawa, S., Yokoe, I., Fujisawa, S.: An ortho dimer of butylated hydroxyanisole inhibits nuclear factor kappa B activation and gene expression of inflammatory cytokines in macrophages stimulated by *Porphyromonas gingivalis* fimbriae. Arch. Biochem. Biophys. 449, 171-177, 2006. (査読あり)

② Murakami, Y., Shoji, M., Ogiwara, T., Tanaka, S., Yokoe, I., Fujisawa, S.: Preventive effect of ortho dimer of butylated hydroxyanisole on activator protein -1 activation and cyclooxygenase-2 expression in macrophages stimulated by fimbriae of *Porphyromonas gingivalis*, an oral anaerobe. Anticancer Res. 27, 801-808, 2007. (査読あり)

③ Fujisawa, S., Ishihara, M., Murakami, Y., Atsumi, T., Kadoma, Y., Yokoe, I.: Predicting the biological activities of 2-methoxyphenol

antioxidants: Effects of dimers. In Vivo. 21, 181-188, 2007. (査読あり)

④ Murakami, Y., Shoji, M., Ogiwara, T., Tanaka, S., Yokoe, I., Fujisawa, S.: Comparative anti-inflammatory activities of curcumin and tetrahydrocurcumin based on the phenolic O-H bond dissociation enthalpy, ionization potential and quantum chemical descriptor. Anticancer Res. 28, 699-708, 2008. (査読あり)

[学会発表] (計2件)

①村上幸生, 石井宏明, 高田直樹, 丸山剛央, 湯原健司, 保科修平, 小林聡子, 細谷明代, 田中庄二, 藤澤盛一郎, 町野 守: フェノール関連二量体化合物によるLPS刺激TNF- α 発現の抑制作用. 第21回日本口腔診断学会, 東京, 2008年9月.

②石井宏明, 村上幸生, 保科修平, 高田直樹, 藤澤盛一郎, 町野 守: *p*-クレゾール二量体によるLPS刺激TNF- α 発現の調節作用. 第62回日本口腔科学会, 浜松, 2009年4月.

[図書] (計1件)

① Kadoma, Y., Murakami, Y., Atsumi, T., Ito, S., Fujisawa, S.: Chapter 5. Cloves (Eugenol). 117-148. in Molecular Targets and Therapeutic Uses of Spices. Modern Uses for Ancient Medicine by Editors B.B. Aggawal and A.B. Kunnumakkara. World Scientific Publishing Co. Pre. Ltd. 5 Toch Link, Singapore 596224. pp 1-430, 2009.