

自己評価報告書

平成 23 年 4 月 25 日現在

機関番号：82601

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：平成 20 年度 ～ 平成 24 年度

課題番号：20390038

研究課題名(和文) フェノール性抗酸化剤をテンプレートとした生活習慣病の予防および治療薬の開発

研究課題名(英文) Studies on synthetic antioxidants for prevention of oxidative stress-related diseases

研究代表者

福原 潔 (FUKUHARA KIYOSHI)

国立医薬品食品衛生研究所・有機化学部・室長

研究者番号：70189968

研究分野：

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：生活習慣病・アルツハイマー・抗酸化剤・カテキン・ポリフェノール

1. 研究計画の概要

本研究は天然抗酸化剤の多様な生物活性に着目し、カテキンおよびレスベラトロールをファーマコフォアとした生活習慣病の予防および治療薬を開発する。具体的には我々が開発した天然抗酸化剤の誘導体(レスベラトロール誘導体、平面型カテキン誘導体およびビタミンE誘導体)の多様な生物活性に着目し、対象とする生活習慣病への治療効果を最大限に発揮させる目的で、生物活性のさらなる増強および薬物動態の制御に有効な誘導化を行う。そして各病態に対する治療効果を明らかにすることによって医薬品としての有効性を評価する。

(1)C型肝炎の肝癌への移行の予防薬、脳・心血管系疾患改善薬として生物活性および薬物動態の制御された平面型カテキン誘導体の設計と合成を行う。

(2)レスベラトロールの構造変換(水酸基の位置および数の変換)を行うことにより、糖尿病および脳心血管系疾患の予防および治療薬の設計と合成を行う。

(3)合成した化合物について、抗酸化能の解析および目的とする疾患の予防および治療に関連する生物試験を行い、医薬品としての有効性を評価する。

2. 研究の進捗状況

(1)肝臓をターゲティングとした平面型カテキン誘導体として、長さ及び構造の異なるアルキル側鎖(C1~C9)を導入して脂溶性を増強させた肝排泄型の平面型カテキン誘導体を合成した。また、C型肝炎ウイルスの膜から発生する活性酸素は肝癌への移行原因となるが、この活性酸素を強力に阻

害できる抗酸化剤として、塩基性置換基および酸性置換基を側鎖に導入した平面型カテキン誘導体を合成した。合成した平面型カテキン誘導体の抗酸化活性を解析した結果、平面型カテキン誘導体は比較的短いアルキル側鎖(C2~C5)を導入するとラジカル消去活性が増強することがわかった。また、塩基性置換基を有する平面型カテキン誘導体は天然カテキンと比べて200倍以上の強力なラジカル消去活性を有することがわかった。癌細胞(HL60)に対する増殖阻害作用を解析した結果、脂溶性を増強させた平面型カテキン誘導体はアルキル側鎖を長くすると増殖阻害作用が増強し、C6,C7で最も強力な阻害効果を示した。

(2)アミロイドβをターゲティングとしたアルツハイマー型痴呆の予防薬の検討を行った。アルツハイマー病で特徴的に発現するアミロイドβ蛋白は、凝集して老人斑を形成するが、この過程で発生する活性酸素が脳神経細胞障害を引き起こすことが明らかになっている。そこで、アミロイドβに対する強い親和性によって老人斑への凝集を阻害し、さらに活性酸素を消去して脳神経細胞障害を予防する新しい平面型カテキン誘導体を設計・合成した。本化合物は天然カテキンよりも強力なラジカル消去活性を示した。また、アミロイドβの凝集作用に対する阻害効果をチオフラビンT法で解析した結果、凝集阻害作用が報告されている天然ポリフェノールよりも、本化合物はさらに強力にアミロイドβの凝集を阻害することが明らかになった。現在、本化合物は特許出願を準備中である。

(3) 疾患特異的にラジカルを効率良く消去する化合物の開発を目的とした、天然カテキンの新しい構造修飾法を開発した。

3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進行している。

(理由) 本研究で対象としている酸化ストレス関連疾患のうち、肝炎・肝癌およびアルツハイマー性痴呆に対して予防効果が期待される化合物を設計・合成し、さらに生物作用を明らかにすることによって、治療薬としての有効性を評価することができた。特にアルツハイマー性痴呆については、従来の治療薬とは全く異なる機構で効果を発揮する予防・治療薬を開発することができた。本化合物は合成法が簡便で構造修飾が容易に可能であることから、新しい脳心血管系の治療薬へと展開できる可能性も示された。

なお、本研究の過程で、当初予定していなかった抗酸化剤の新しい構造修飾法についても検討することができた。

4. 今後の研究の推進方策

(1) ビタミン E をファーマコフォアとしたアルツハイマー治療薬を開発する。

(2) 神経細胞保護作用および細胞寿命の延長効果を有する天然抗酸化剤レスベラトロールをファーマコフォアとした糖尿病および脳・心血管系疾患の予防薬を開発する。

(3) 合成した化合物について、各種疾患の発症と進行に対する作用を生物試験系を用いて詳細に解析する。

(4) 近年問題となっている放射線被曝に対して予防効果を発揮する抗酸化剤(短寿命および長寿命ラジカル消去剤)を開発する。

5. 代表的な研究成果

〔雑誌論文〕(計 15 件)

(1) A. Ohno, K. Oka, C. Sakuma, H. Okuda, K. Fukuhara, Characterization of tea cultivated at four different altitudes using ¹H NMR analysis coupled with multivariate statistics, *J. Agri. Food Chem.*, in press. 査読有

(2) K. Fukuhara, A. Ohno, Y. Ando, T. Yamato, H. Okuda, ¹H NMR-based metabolomics approach for mechanistic insight into acetaminophen induced hepatotoxicity, *Drug. Metab. Pharm.* in press. 査読有

(3) K. Fukuhara, I. Nakanishi, K. Ohkubo, Y. Obara, A. Tada, K. Imai, A. Ohno, A. Nakamura, T. Ozawa, S. Urano, S. Saito, S. Fukuzumi, K. Anzai, N. Miyata, H. Okuda, Intramolecular

base-accelerated radical-scavenging reaction of a planar catechin derivative having a lysine moiety, *Chem. Comm.* 6180-6182 (2009). 査読有

(4) K. Fukuhara, A. Ohno, I. Nakanishi, K. Imai, A. Nakamura, K. Anzai, N. Miyata, H. Okuda, Novel Ninhydrin adduct of catechin with potent antioxidative activity, *Tetrahedron Lett.*, 50, 6989-6992 (2009). 査読有

(5) K. Fukuhara, I. Nakanishi, A. Matsuoka, T. Matsumura, S. Honda, M. Hayashi, T. Ozawa, N. Miyata, S. Saito, N. Ikota, H. Okuda, Effect of Methyl Substitution on Antioxidative Property and Genotoxicity of Resveratrol, *Chem. Res. Toxicol.*, 21, 282-287(2008). 査読有

〔学会発表〕(計 26 件)

(1) K. Fukuhara, Planar catechin derivatives incorporating basic amino acids for chemoprevention of oxidative stress related diseases, International Symposium on Free Radical Research: Contribution to Medicine, Kyoto (2011.1.20)

(2) K. Fukuhara, Synthesis of Conformationally Constrained Epigallocatechin Analogue as a Promising Antioxidant
SFRBM's 17th Annual Meeting, Orlando (2010.11.17)

(3) K. Fukuhara, 240th American Chemical Society National Meeting & Exposition, Boston (2010.8.23)

(4) 福原 潔, 天然カテキンの生物活性制御を目的とした化学修飾法の開発
第 62 回日本酸化ストレス学会学術集会, 福岡, 2009 年 6 月 11 日

(5) 福原 潔, ニンヒドリンの反応特性を利用した新規カテキン誘導体の合成
日本薬学会第 129 年会, 京都, 2009 年 3 月 26 日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕