

生薬エキスに含まれる各種生理活性成分の研究

富山医科薬科大学薬学研究科
臨床薬剤学 加藤 敦

・ Catechol-*O*-methyltransferase (COMT) 阻害物質の探索

パーキンソン病に対する薬物療法として主にレボドパが用いられる。通常レボドパは、wearing off などの副作用軽減や脳内への移行性を高めるため、他の薬剤と併用して治療に用いられている。このうち当研究室では、併用薬剤の1つである COMT 阻害剤に着目し、生薬から阻害化合物の探索を行っている。その結果、センキュウ熱水エキス中に COMT 阻害物質が含まれていることを見だし、活性成分として3種のフェニルプロパノイドを単離した。このうち 5-hydroxyferulic acid は、比較的強い阻害活性を示し、 $K_i=22 \cdot M$ を与え、阻害様式は拮抗型を示した。

・ 糖尿病性合併症治療を指向したアルドースレダクターゼ阻害物質の探索

糖尿病性合併症の促進要因としてポリオール経路の亢進が知られている。本研究室では、アルドースレダクターゼ阻害物質の探索を生薬から行い、従来の認可薬とは異なる構造を有する阻害薬の開発に繋がりたいと考えている。今回、乾姜熱水エキス中にアルドースレダクターゼ阻害物質が含まれることを見だし、活性成分として4種の芳香族化合物が単離した。このうち最も強い阻害活性を示した 4-hydroxy-3-methoxyphenethyl alcohol は、 $IC_{50}=19.2 \cdot M$ の阻害を示した。これら化合物の赤血球ソルビトール蓄積に対する抑制作用について検討した結果、 $40 \cdot M$ の 4-hydroxy-3-methoxyphenethyl alcohol 又は 4-hydroxy-3-methoxyphenyl acetic acid を添加することにより、ソルビトールの蓄積は有意に抑制した。

・ テトランドラに含まれる抗アレルギー成分の探索

テトランドラはツツラフジ科のシマハスノハカズラ (*Stephania tetrandra* S. MOORE) を基原とし、中国では古来より抗リウマチ薬として用いられてきた生薬である。当研究室では、テトランドラのアルカロイド画分に着目し、活性成分の単離を行っている。各種カラムクロマトグラフィーなどによる分画/精製の結果、活性因子として2種類のビスベンジルイソキノリン型アルカロイドが単離できた ($IC_{50}=94.3 \cdot g/mL$ および $158.8 \cdot g/mL$)。また、阻害定数および阻害様式を Lineweaver-Burk plot により検討した結果、拮抗阻害 ($K_i=167 \cdot M$) を示した。

・ ファブリ病変異蛋白の特性に基づいたリソソーム病治療薬の開発

タンパク質のほとんどは、翻訳直後の未熟なポリペプチドから小胞体に局在する種々の分子シャペロンの介添えによりフォールディングの過程を経て機能性のタンパク質へと成熟する。本研究で着目するリソソーム病はリソソームに局在する加水分解酵素(グリコシダーゼ)の遺伝的活性低下に起因する疾患の総称であるが、このうち亜型に分類されるものは、酵素の合成には異常は認められないが、正しい三次元構造をとれないために疾患を起こす。これら変異酵素を解析した結果、小胞体内と同じ中性条件下においては、酵素活性の速やかな失活が認められるのに対し、リソソームと同じ酸性条件下では、その活性は正常酵素よりは低いものの活性は保持される傾向が見られる。つまりこれら異常酵素は適切な三次元構造が形成さえすれば小胞体の品質管理機構を通過し機能できるのではないかと考えた。変異 β -galactosidase A (β -Gal A)の安定性を高め、活性の低下を抑える効果がある化合物の探索を行った。その結果、活性中心と可逆的に結合し、かつ高い親和性を有する化合物ほど、その効果が高いことが明らかになった。亜型ファブリ病患者由来R301Q線維芽細胞に基質類似体である1-deoxygalactonojirimycin (DGJ)を添加し培養したところ、濃度依存的に酵素活性およびタンパク量の上昇が見られた