

論文審査の結果の要旨

氏名： 蔣 文 君

博士の専攻分野の名称： 博士（薬学）

論文題名： マクロファージ活性化抑制作用を持つフラボノイドの創製

審査委員：（主査） 教授 飯 島 洋

（副査） 教授 宮 入 伸 一 教授 松 崎 桂 一

フラボノイドは天然ポリフェノール化合物の代表的なものであり、抗酸化作用の他にも多様な作用が知られている。マクロファージの活性化抑制作用もその一つであり、慢性炎症の治療に結びつく興味深い活性である。しかし、マクロファージ活性化抑制活性に関するフラボノイドの構造活性相関については、これまで系統的な検討はなされていなかった。その理由は、フラボノイドは分子量 400 に満たない低分子であるが、分子量の割には酸素置換基を多く持っているため、置換基の種類と置換位置の組み合わせが多数発生するので、少数の化合物セットでは、構造上の差異でマクロファージ活性化抑制活性を説明することが難しいからである。

2011 年に大根谷らは、チベット地方で用いられている消炎作用を有する薬用植物である圣地紅景天 (*Rhodiola sacra*) と雲南槐 (*Sophora yunnanensis*) から 13 種類のフラボノイドを単離した。この 13 個のフラボノイドでは酸素官能基の置換位置が限定的であり、かつ、いくつかの化合物は、フラボノイドの基本骨格であるところの、フラボン、フラボノール、フラバノン、フラバノールにおいて同一の酸素置換基配置を有する構造であった。すなわち、平面構造上で類似した置換を持つが立体的には構造が異なる化合物のマクロファージ活性化抑制活性が系統的に決定されていた。

本研究において、蔣は大根谷らの知見に基づいて、Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA) 法により、三次元構造に基づく定量的構造活性相関解析を行い、良好なファーマコフォアモデルを得ることに成功した。この構造活性相関モデルをヒントにし、フラバノールを基本骨格に選び、系統的に誘導体を合成した。天然フラバノールにはマクロファージ活性化抑制作用を持つものが極端に少ない。あえて不利なこの骨格を土台にし、合成により活性を付与できれば、化学構造と生理活性の間の相関を明確化できると考えた点は独創的である。

合成戦略では、まず CoMFA 解析から活性に影響が大きいと推定されたフラバノールの B 環の置換基について検討を行い、2', 3'-dihydroxyphenyl がフラバノールの B 環として最適であることを決定した。ついで B 環を固定し、A/C 環の置換基を系統的に変化させた。最終的に得られた 2', 3', 7, 8-tetrahydroxyflavanonol の IC₅₀ 値は 14 μM であり、フラバノールとしては非常に高い抑制活性を示した。また、フラバノール B 環 4'位の酸素官能基の存在は活性に不利に働くという意外な構造活性相関が明らかになった。生合成機構から、フラボノイドの B 環 4'位の酸素官能基は保存されることが多い。このことが、天然フラバノールに活性が見出せない大きな理由であると考えられた。フラバノールには二つの不斉炭素があり、合成では (R, R) 体と (S, S) 体の 2 つの光学異性体が得られる。(R, R) 体の抑制活性は常に (S, S) 体の抑制活性を上回り、抑制活性が高い誘導体ほど、(R, R) 体と (S, S) 体の活性の差が大きくなった。このことは、フラボノイドによるマクロファージ活性化抑制作用には、何らかの標的分子があることを示唆する。なお、合成した活性フラバノールには天然由来フラバノールと同様に細胞毒性は観察されなかった。

本研究は、マクロファージ活性化抑制活性に関するフラボノイドの構造活性相関を定量的に明らかにし、さらに合成により非天然型構造の化学空間について新規化合物を探索した結果、有用な構造活性相関情報とともに生体内に標的分子が存在する可能性を示唆するにまで至ったものである。

よって本論文は、博士（薬学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成 29 年 1 月 19 日