

琉球大学学術リポジトリ

沖縄産海洋生物に由来する糖代謝および骨代謝調節物質の探索研究

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学 公開日: 2021-04-15 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 尾崎, 香織, Ozaki, Kaori メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/48173

論文要旨

論文題目

沖縄産海洋生物に由来する糖代謝および骨代謝調節物質の探索研究

高齢化の進行に伴い生活習慣病患者は増加傾向にあり、今後も加速する高齢化を前にして、その予防と治療は日本国民の課題である。

生活習慣病のなかでも特に患者数の多い糖尿病は、インスリンの分泌機能や細胞のインスリン感受性の低下によって誘発される。そのためインスリンの作用経路に依存した治療薬が用いられているが、低血糖や体重増加などの副作用をもたらす場合があり、新たな作用経路に基づいた治療薬の開発が望まれている。

また、高齢者に有病率の高い疾患として、骨粗鬆症が挙げられる。骨粗鬆症は、破骨細胞と骨芽細胞による骨代謝のバランスが崩れることによって誘発される。治療薬として骨吸収抑制薬が主に用いられているが、胃腸障害や血栓症などの副作用をもたらす場合がある。また、骨形成促進薬は高価であり、投与期間が限定されている。よって、安価で副作用の少ない治療薬の開発が望まれている。

以上の背景をもとに、優れた二次代謝産物の生産能力を有することが知られている海洋シアノバクテリアを探索資源として、糖代謝および骨代謝調節物質の探索を行った。その結果、L6 筋管細胞の糖取り込みを促進する物質として、鎖状リポペプチド *mabuniamide*, *komesuamide*, *odopenicillatamide* を見出した。これらの化合物は濃度依存的な糖取り込み促進活性を示した。また、骨芽細胞分化促進効果を示す化合物として *majusculamide A* を見出した。この化合物は 3T3-E1 細胞におけるアルカリフォスファターゼ (ALP) 活性を上昇させ、石灰化物の形成を促進した。また、異性体である *majusculamide B* と合成類縁体による構造活性相関研究を行い、試験を行った化合物群のなかでは *majusculamide A* が骨芽細胞分化促進効果を示す最適な構造であることが明らかとなった。本研究では、これらの化合物に加えて、エラスターゼを強力に阻害する環状デプシペプチド *kyanamide* を見出した。新規化合物に該当する *mabuniamide*, *komesuamide*, *odopenicillatamide*, *kyanamide* については、高分解能質量スペクトルと NMR スペクトルの解析を組み合わせて平面構造を明らかにした。また、酸加水分解等によって化合物を分解した後、*marfey* 試薬や *phenacyl bromide* によってアミノ酸や脂肪酸をラベル化し、高速液体クロマトグラフィーにおける溶出時間を標準物質と比較することによって化合物の立体化学を決定した。

以上の結果より、糖代謝や骨代謝を調節する物質の探索資源として沖縄産海洋シアノバクテリアが有用であることを明らかにした。現在までに報告されている糖取り込み促進物質や骨芽細胞分化促進物質は、植物由来のものが多く、海洋シアノバクテリアの二次代謝産物とは構造の特徴が大きく異なるため、その作用経路が従来活性物質とは異なる可能性がある。本研究で見出された活性物質の作用機序の解明が今後期待される。