

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

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

尾崎 香織

指導教授：照屋 俊明



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、糖尿病と同じく代謝性疾患であり、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、投与期間が制限されている。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、糸満市大度海岸で採集した海洋シアノバクテリア *Okeania* 属より、新規鎖状リポペプチド *mabuniamide* を単離した (Figure 1a)。構造決定については、HRESI-MS および NMR スペクトルの測定により平面構造を明らかにした後、酸加水分解に続く Marfey 法を用いて絶対立体配置を決定した。天然物の *mabuniamide* の ^1H NMR スペクトルは合成品と良い一致を示し、絶対立体配置が一部異なる *iso-mabuniamide* とは一致しなかった。天然物および合成品 *mabuniamide* はいずれも L6 筋管細胞において濃度依存的な糖取り込み促進活性を示したのに対して、*iso-mabuniamide* は糖取り込み促進活性が弱いことが明らかとなった (Figure 1b)。

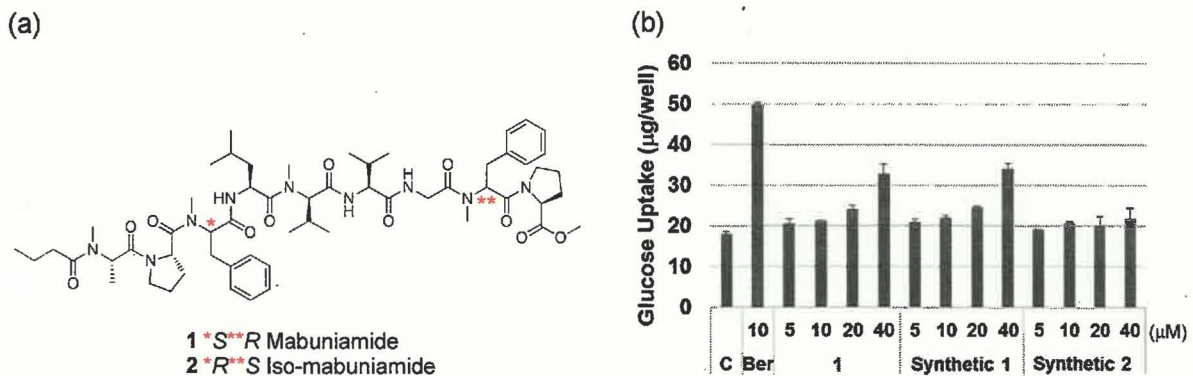


Figure 1. (a) Structures of *mabuniamide* and *iso-mabuniamide*.

(b) Glucose uptake activities of *mabuniamide* and *iso-mabuniamide* in L6 myotubes.

また、糸満市大度海岸で採集した海洋シアノバクテリア *Caldora penicillata* より、新規鎖状リポペプチド komesuamide および odopenicillatamide を単離した (Figure 2a)。構造決定については、HRESI-MS および NMR スペクトルの測定により平面構造を明らかにした後、酸加水分解に続く Marfey 試薬や phenacyl bromide などのラベル化剤を用いた HPLC での分析により立体化学を決定した。Komesuamide および odopenicillatamide はいずれも L6 筋管細胞において濃度依存的な糖取り込み促進活性を示した (Figure 2b)。

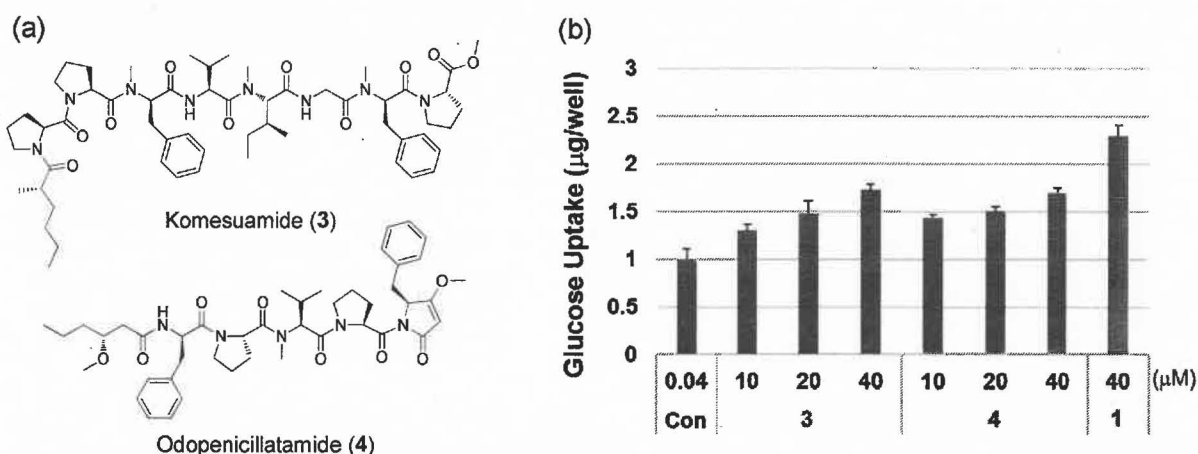


Figure 2. (a) Structures of odopenicillatamide and komesuamide. (b) Glucose uptake activities of odopenicillatamide and komesuamide in L6 myotubes.

また、本部町備瀬の海岸で採集した海洋シアノバクテリア *Moorea producensy* より単離した既知化合物 majusculamide A が骨芽細胞分化促進効果を有することを新たに見出した。Majusculamide A 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するのに対して、異性体である majusculamide B はその効果が弱いことが明らかとなった (Figure 3a and 3b)。また、これらの合成類縁体を用いた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。

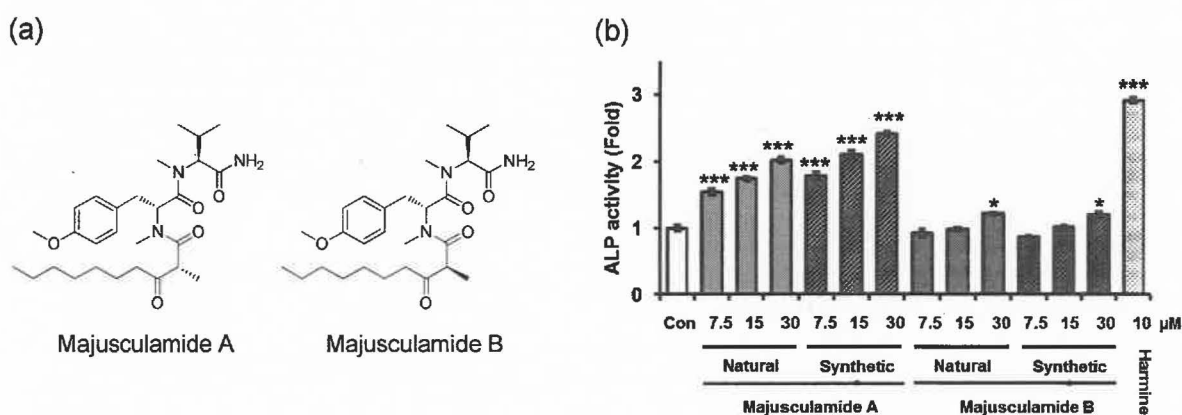


Figure 3. (a) Structures of majusculamide A and majusculamide B. (b) Effects of majusculamide A and majusculamide B on ALP activity in MC3T3-E1 cells.

本研究では、これらの化合物に加えて、糸満市喜屋武の海岸で採集した海洋シアノバクテリア *Caldora penicillata* より、セリンプロテアーゼの一種であるエラスターゼを強力に阻害する新規環状デプシペプチド kyanamide を単離した。構造決定については、HRESI-MS および NMR スペクトルの測定により平面構造を明らかにした後、酸加水分解に続く Marfey 法を用いて絶対立体配置を決定した。

本研究で見出した沖縄産海洋シアノバクテリアが生産するペプチド性の化合物が糖代謝や骨代謝の調節に関連する生物活性を示したことから、沖縄産海洋シアノバクテリアが糖代謝および骨代謝調節物質の探索資源として有望であることが明らかとなった。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の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。