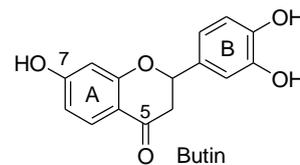


分子設計化学部門（鈴木 宏一、亀井 敬）

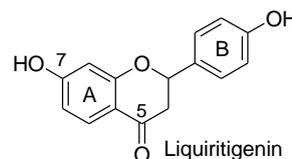
～新規フラボン誘導体の化学および AGE s に関する研究～

カワラケツメイからフラボン化合物 Butin 配糖体が単離された。良く知られているフラボノイド化合物の化学構造は、5 位および 7 位に水酸基 (OH) を有しているが、Butin には、5 位に水酸基を有さない珍しい構造の化合物である。そのため、合成法、安定性などの報告はほとんどない。分子設計化学部門では、Butin の合成法の



確立、安定性について検討した。一般に知られている合成法で行くと、5 位に水酸基が無い場合、合成中、酸や塩基を用いたでの反応条件では安定性の悪い合成中間体では、分解が伴う。本研究において、分解を伴うことなく Butin を合成することに成功した。この合成法は国際特許出願 (PCT/JP2021/009943) している。またこの合成法により、5 位に水酸基を有さない Liquiritigenin を含む種々のフラボン誘導体の合成にも成功し、合成化合物の内、いくつかの薬理効果が見出されている。

Butin の安定性について、逆相 HPLC を用いて Butin の異性体である Butein との構造安定性を評価したところ、Butein は一般的な培地中の Butin に比べて不安定であることが明らかになった。



その他、金沢医科大学総合医学研究所糖化制御研究分野との共同研究を進めており、Biomolecules 誌、Medical Hypotheses 誌に投稿することができた。（文責・鈴木）

分子薬理部門（高橋 達雄、高橋 寿明）

甘草に多く含まれるリクイリチゲニンの変形性関節症 (OA) に対する治療効果を検証した。リクイリチゲニンはマウス軟骨前駆細胞のエストロゲン受容体に作用し、Akt 及び ERK を活性化することによって細胞増殖を促進させた。それによってリクイリチゲニンが軟骨基質の構成成分であるグリコサミンogリカンとアグリカンの産生を増加させることを明らかにした。また、ヒト滑膜細胞は IL-1 β の刺激を受けて IL-6 と MMP-1 の産生を促進し、OA における軟骨破壊に寄与するが、リクイリチゲニンは IL-1 β シグナルの下流にある C/EBP β の核内移行を抑制して IL-6 と MMP-1 の産生を抑えることを見出した。上記の作用を介してリクイリチゲニンは、OA モデルマウスの関節病変を改善することが確認された。

カワラケツメイ由来フラボノイド (F2a) が、筋細胞におけるグルコース取り込みや肝細胞における糖新生やグリコーゲン合成などへの影響を検討した。まず筋細胞において、F2a は AMP-activated protein kinase (AMPK) 活性化剤として、筋細胞内へのグルコース取り込みを促進することを明らかにした。また肝細胞において、F2a は筋細胞と同様に AMPK を活性化し、糖新生の抑制やグリコーゲン合成を誘導することで、抗高血糖作用を示すことを明らかにした。現在、F2a より AMPK 活性化能の高い誘導体が、肝細胞での脂肪蓄積を抑制することが明らかになりつつある。この様に、F2a やその誘導体が、糖尿病や脂質異常症の改善効果を有することを明らかにすることが出来た。

（文責・高橋達）

先進健康科学部門 (大黒 徹、武本 眞清、高橋 純子)

コロナウイルス等の RNA ウイルスは高い変異率を持ち、既に承認された薬剤に対して耐性ウイルスの出現が懸念されているため、作用機序が異なる天然物由来の抗ウイルス活性を有する物質の探索が求められている。今回、天然物由来または化学合成されたフラボノイドがヒトコロナウイルスに対して抗ウイルス効果を示すかどうかを調べ、イソフラボン類にヒトコロナウイルス 229E 株に対する抗ウイルス活性が高いものが多いことが分かった。効果の高いものから 4',7-Dimethoxyisoflavone、7-Hydroxy-4'-methoxyisoflavone (Formononetin)、4',5,7-Trihydroxyisoflavone であった。このことから抗ウイルス活性に関してはイソフラボン骨格の、7 位のヒドロキシ基またはメトキシ基、4'位のメトキシ基が関係している可能性が示唆された。

体内に潜伏感染しているヒトサイトメガロウイルス (HCMV) の遺伝型が、炎症やがんの悪性化といった疾患リスクに関係している可能性を追究するために、宿主ケモカインの発現誘導能が特に高い 91-7S 株に着目し、全塩基配列の決定と株間の遺伝子比較解析を行った。その結果、差異の大きな遺伝子の一つとして UL100 を同定したが、UL100 の単独発現ではケモカイン発現誘導の差は生じなかったため、今後複数の遺伝子の組合せや他の候補遺伝子の機能についてさらに検討していく。

金沢市と共同でマラソン中の傷病や途中リタイヤ者の減少を図ることを目標に、金沢市独自の環境や気候、現代に見合うリスクスケールの作成を検討している。マラソンやジョギングの競技人口は増加する一方で、健康状態の判断は個人にゆだねられ、日本陸上連盟が心臓突然死を予防するために策定した「メディカルチェックリスト」が 2013 年から改訂されていない。2023 年度は金沢マラソンでのリタイヤ者の特徴を見出すために Web を用いた健康調査を行った。事前のメディカルチェックシートを活用しなかった対象者も多く、その存在を知らない者が半数を超えた。さらに、リタイヤした平均距離数は 20km 時点の平地が多く、リタイヤした理由は整形外科系の不調であった。次年度も、同様の調査を行いリタイヤするランナーの特徴を把握する。(文責・大黒)