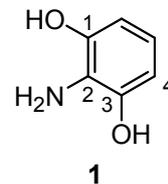


グルコシダーゼ阻害部位探索に向けた 2-アミノレゾルシノールのプローブ化研究

食資源科学講座 食品機能化学分野
及川健一

(背景と目的)

糖尿病患者の増加は深刻な問題となっている。その治療に有用な薬の一種として、糖の吸収を穏やかにして食後血糖値の上昇を抑える小腸 α -グルコシダーゼ阻害剤がある。既にいくつかの糖アナログが治療薬として認可されているが、当研究室で見出された 2-aminoresorcinol (**1**) は、それらとは構造的に大きく異なり、また不拮抗的な阻害を示すことから、基質と競合する他の阻害剤とは異なった部位に作用していると考えられる。そこで、本研究では **1** の阻害部位を明らかとするため、酵素・阻害剤間の特異的な結合を利用して阻害部位近傍に目印となるラベルを導入する化学プローブ法を利用することとした。



(方法と結果)

プローブ化に利用できる部位を探するため、**1** のアミノ基及び水酸基、芳香環 4 位に各種置換基を導入した誘導体 (**2**, **3a-c**, **4a-c**) を合成し、 α -グルコシダーゼ (マルターゼ、スクラーゼ) 阻害活性試験を行った。しかし、それらの活性は **1** と比較して低下した。そこで、先行研究で活性に大きな影響を与えないことが分かっている 4 位のアシル化を化学プローブの合成に利用することとした。メキシベンゼンを連結させたアシル誘導体 **5** を合成し、阻害活性試験を行ったところ、**5** は **1** に匹敵する強い活性を示した。

この結果から、4 位に導入したアセチル基に足場構造としてヒドロキシベンズアルデヒドを縮合させ、この足場にトシルエステル (反応性官能基) を介してアジド基 (ラベル基導入用のタグ) を付加した化学プローブ **6** を設計し、2-nitroresorcinol から 9 工程 1.5% で合成した。**6** のスクラーゼ阻害活性は **1** と比較して低下したものの、マルターゼ阻害活性は保持された。

そこで次に、**6** を用いてマルターゼのラベル化を試みた。粗酵素と **6** を反応させてタグを付けた後、Huisgen 環化反応を利用してタグにビオチンを導入した。得られた反応溶液を SDS-PAGE、次いでウェスタンブロッティング分析に供したが、ビオチンによる標的酵素のラベル化は検出されなかった。ただ SDS-PAGE 後のゲルを銀染色で染色したところ、標的酵素自体が検出されなかったため、ラベル化に問題があるのか粗酵素に問題があるのか判断できず、条件を各種検討する必要があると考えられた。

