

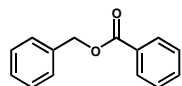
ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	1. 理工系天然物化学
中項目	1-7. 生物多様性に関わる化学と生化学
小項目	1-7-1. 植物由来アンジオテンシンⅡ受容体拮抗物質

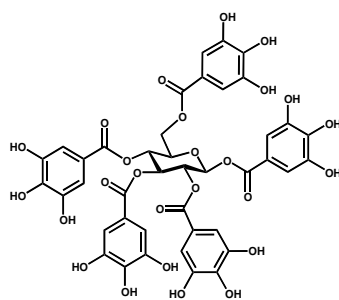
<p>概要</p> <p>高血圧症は心臓病や脳卒中等の重大な疾患の原因となる生活習慣病の一つであるため、食生活等の改善による発症の予防が重要視されている。血圧上昇に関わる代表的な因子の一つにアンジオテンシンⅡ（AⅡ）がある。AⅡ受容体拮抗物質は血圧上昇を抑制するため、高血圧予防に役立つことが期待されている。このことから、食品としての応用が可能である植物成分より高血圧症の予防に役立ち得る新しいAⅡ受容体拮抗物質の探索が注目されている。</p>	<pre> graph TD A[アンジオテンシノーゲン] -- レニン --> B[アンジオテンシン I (AⅠ)] B -- "アンジオテンシン変換酵素" --> C[アンジオテンシン II (AⅡ)] C --> D[AⅡ受容体] E[AⅡ受容体拮抗物質] --> D D --> F[血管収縮] F --> G[血圧上昇] </pre>
<p>現状と最前線</p> <p>近年、日本人の死亡原因は癌、心臓病、脳卒中が上位3位を占めている。このうち心臓病、脳卒中の主な原因が高血圧症であることから日々の生活における高血圧症の予防が重要視されている。高血圧症は生活習慣病の一つであり、食塩の過剰摂取や肥満、喫煙、飲酒、ストレス等の影響で人間が本来持つ血圧調節機構が正常に機能しなくなることにより引き起こされる。この血圧を調節するシステムのうち、最も代表的なものがレニン-アンジオテンシン（RA）系である。RA系の効果ホルモンであるアンジオテンシンⅡ（AⅡ）は強力な血管収縮作用を有することから、AⅡの受容体への結合を阻害する物質（AⅡ受容体拮抗物質）には血圧上昇を抑制する作用が期待されてきた。実際にAⅡ受容体拮抗物質として医薬品へ応用された化合物は複数存在する。代表的なAⅡ受容体拮抗物質にビフェニルテトラゾール誘導体 losartan があり、広く臨床で高血圧症治療に用いられている。このように、過去の研究からAⅡ受容体拮抗物質は高血圧症の治療に顕著な効果を示すことが立証されてきた。</p> <p>しかし、高血圧症の生活習慣病としての特徴を考慮すると、日々の生活習慣を改善することで高血圧症の発症を予防する方法を見出すことがより重要であると考えられる。このような観点から、機能性食品への応用が可能である植物成分が注目されている。植物は多種類の二次代謝産物を生合成しており、多くの植物由来成分が生薬や医薬品、機能性物質として有効利用さ</p>	

れている。天然に存在する植物には未解明の生理活性物質が多数存在すると考えられ、また、測定技術の改良によりこれまで見出されなかった新たな作用を有する化合物の発見の確率が上昇してきた。一方、植物由来の RA 系の阻害剤としてはこれまでにアンジオテンシン変換酵素に対して阻害作用を有する sambacein、flavanol 等が報告されているが、AII 受容体拮抗物質についての報告はほとんどない。このため、植物から AII 受容体拮抗活性を指標に活性物質を探索することでこれまでに報告されていない新しい化合物を得ることが期待される。以上のことから、植物成分に含まれる新たな AII 受容体拮抗物質が注目されている。これまでに我々の研究グループでは、顕著な AII 阻害活性の見られたソゴウコウ (*Liquidamber styraciflua*) 樹脂より活性物質として安息香酸ベンジルを単離した。安息香酸ベンジルは AII 受容体拮抗活性を有し、AII 誘発性高血圧モデルマウスにおいて高血圧抑制活性を示すことが見出された。また、安息香酸ベンジルのベンジルアルコール部に置換基を導入した各種誘導体を合成し活性評価を行ったところ、一部の誘導体に活性の上昇を確認した。さらに、他の植物より 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl- β -D-glucose (PGG) にも AII 抑制活性を見出した。

今後も、入手可能な植物や海藻を探索源としてスクリーニングを行い、得られた活性物質について AII 受容体拮抗活性を含む詳細な生理活性の解析を行うとともに、誘導体の合成を試み構造活性相関の解析を行うことで機能性物質の開発につながる研究を行い、より有望な AII 受容体拮抗活性を得ることが期待される。



安息香酸ベンジル



1,2,3,4,6-penta-O-galloyl- β -D-glucose (PGG)

将来予測と方向性

植物より AII 受容体拮抗物質を探索し、特定の成分への高血圧症予防効果という新たな機能性付加に貢献しうる課題である点で新規性が期待できる一方、安全性等の応用面を重視した詳細な解析の実施が必要である。

- ・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題
 - ・ 植物成分からの有望な AII 受容体拮抗物質の探索
 - ・ 誘導体合成を通じた化合物の最適化
- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題
 - ・ 化合物もしくは植物成分自体の細胞、動物レベルの機能解析
 - ・ 化合物もしくは植物成分自体の応用へ向けた検討

キーワード

アンジオテンシン II、高血圧症、植物、受容体拮抗物質

(執筆者： 大野 修)