

Searching for Active Compounds with Preventive Effects on Hypertension : A Focus on Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors

トラン, ハイ, バン

<https://doi.org/10.15017/1500785>

出版情報 : 九州大学, 2014, 博士 (農学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : 全文ファイル公表済

氏 名 : トラン ハイ バン

論文題名 : Searching for Active Compounds with Preventive Effects on Hypertension:
A Focus on Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors
(高血圧予防効果を有する化合物の探索: アンジオテンシン変換酵素阻害剤に着目して)

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

合成 ACE (アンジオテンシン変換酵素) 阻害剤であるカプトプリルの先駆的な発見から、多くの合成 ACE 阻害剤が開発されており、現在それらの多くは高血圧治療薬に使用されている。しかし、空咳、めまい、頭痛などの副作用により、これらの薬物の使用は制限されている。したがって、ACE 阻害剤の副作用を軽減しながら抗高血圧活性を増加させることを目的とした新規 ACE 阻害剤の分子設計は重要である。

本研究では、ACE 阻害剤の分子設計を行うために、天然由来成分と合成化合物を用いたリード化合物探索アプローチを行い、活性発現構造の分子設計を試みた。29 種類の野生キノコ抽出物のスクリーニングによって、*Ganoderma lingzhi* (マンネンタケ、靈芝) 抽出物が、高い ACE 阻害活性を有することを見だし、活性成分を探索したところ、ACE 阻害活性を有するペプチド類ならびにトリテルペノイド類を含んでいることを見いだした。ポジティブコントロールとして用いた IPP(Ile-Pro-Pro)($IC_{50} < 0.5 \mu M$)と比較すると弱い活性であるものの、単離、同定した 11 種類のペプチドのうち 4 種類は、適度な阻害活性を示し、 IC_{50} 値は、 $73.1 \mu M \sim 162.7 \mu M$ であった。さらに、当該ペプチド以外にも、*G. lingzhi* に含まれるラノスタン型トリテルペノイド類であるガノデリン酸 A も阻害活性を示し、 IC_{50} 値は $194 \mu M$ であった。32 種のラノスタン型トリテルペノイド化合物を用いた構造活性相関検討により、ACE 阻害活性発現に寄与する重要な構造的特徴として、側鎖のカルボキシル基ならびに 15 位のヒドロキシル基もしくはカルボニル基の存在が必須であることが明らかとなった。

上記で見いだされた ACE 阻害ペプチド類を含む 529 種類のペプチドに対して低 IC_{50} 値および高い生物学的利用能 (バイオアベイラビリティ) の観点から *in silico-in vitro* 複合スクリーニングを実施し、活性発現構造の分子設計を試みた。その結果、新規リード化合物として期待できる 14 種類の ACE 阻害活性を有するペプチドの分子設計に成功した。

以上、本研究では、キノコ等の林産物に着目した天然素材スクリーニングにより ACE 阻害活性を有する素材として *G. lingzhi* を見だし、その活性成分として数種のペプチドならびにラノスタン型トリテルペノイドを明らかにした。さらに活性成分の化学構造をベースとした *in silico-in vitro* 探索アプローチにより、コストや時間がかかるウェットスクリーニングよりも効率的にリード化合物を分子設計可能であることを示した。本成果は、林産物であるキノコの付加価値の高い用途開発に直接つながるのみならず、本アプローチにより分子設計された新規リード化合物を用いた創薬研究に資するものと期待される。