

30P2-am051

Vanillin 化合物類の構造と AGE 生成阻害活性の関係について

篠原 愛花¹, 向 高弘¹, ○上垣内 みよ子¹, 尹 康子², 友尾 幸司², 石田 寿昌²
(¹神戸薬大, ²大阪薬大)

【目的】糖化タンパク質(Advanced Glycation End Products, AGE)は糖尿病、動脈硬化症などの病変部位や加齢に伴う多量の体内への蓄積が知られている。我々は生薬成分の AGE 生成に関する潜在的な効果を調べ、生薬成分をシーズとする AGE 生成阻害剤開発を指向した研究を行っている。今回、C₆-C₁ 骨格を有する芳香族化合物類に属する生薬成分である Vanillin 及び十数種類の構造類似体について AGE 生成阻害活性を調べ、計算化学的方法を用いて構造と活性の関係を検討した。

【方法】AGE 生成阻害活性強度はウシ血清 Albumin と D-Glucose を含むリン酸緩衝液に試料を添加して 60℃で 24 時間加熱後、試料無添加との蛍光強度差より算出した。タンパク質と阻害化合物の分子間相互作用に関するエネルギー計算は、Receptor-Ligand Interactions (Discovery Studio v.2.5, Accelrys)システムを用いて CHARMM 力場により行った。各化合物の構造は X-線結晶構造解析の位置原子座標を用いた。

【結果・考察】AGE 生成阻害活性を示した化合物は Vanillin(IC₅₀=524 μM), *o*-Vanillin(IC₅₀=228 μM), 2,4-Dihydroxybenzaldehyde(IC₅₀=64 μM), 2,3-Dihydroxybenzaldehyde(IC₅₀=10.9 μM)であった。Isovanillin や 3-Hydroxy-, 3,4-Dimethoxy-, 2,3,4-Trihydroxy-benzaldehyde 等は抑制効果を示さなかった。算出されたスコアはリガンド分子の阻害活性が強い分子ほど大きい値を示し、活性強度の傾向との一致が認められた。即ち、本実験で用いた Vanillin 化合物類の構造と AGE 生成阻害活性との関係は、タンパク質との Electrostatics Energy や van der Waals Energy 等の分子間相互作用エネルギー値に関連していると考えられる。