

# 30amC-272

マトリックスメタロプロテアーゼ阻害能を指標とした新規フラボノイド化合物の糖尿病網膜症予防薬としての有用性評価

○宮田 佳樹<sup>1</sup>, 杉田 佑子<sup>1</sup>, 忍足 鉄太<sup>1</sup>, 奥山 祐司<sup>1</sup>, 武川 香織<sup>1</sup>, 嶋田 新<sup>1</sup>, 高橋 秀依<sup>1</sup>, 夏苺 英昭<sup>1</sup>, 小佐野 博史<sup>1</sup>(<sup>1</sup>帝京大薬)

【目的】糖尿病網膜症（以下、網膜症）は、我が国の後天性失明原因の第 2 位に位置し、糖尿病患者の生活の質（QOL）を著しく低下させる眼疾患である。現在の治療法としては、進行した病態に対して行われる外科的治療が主流であるが、薬物による予防を含む新たな治療指針が必要であると考えている。網膜症の予防には病態初期に観察される血液網膜関門（BRB）の破綻を抑止することが重要であり、本研究では BRB 構成蛋白質の分解に関わるマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）に対する阻害能を指標としてフラボノイド化合物ノビレチンとノビレチンをリード化合物として新規合成したフラボノイド化合物の網膜症予防薬としての有用性を検討した。【方法】実験には、ヒト網膜 Müller 細胞株 MIO-M1 を使用した。MIO-M1 細胞に対する新規フラボノイド化合物の細胞毒性の有無を LDH 法により解析した。MIO-M1 細胞にフラボノイド化合物を 24 時間処理し、処理後の培養上清を試料としてゼラチンゼイモグラフィー法により MMPs 産生に対する作用を解析した。MMP の内因性阻害物質（TIMP）産生に対する作用は同試料を用いてウエスタンブロット法により解析した。【結果】ノビレチンはホルボールエステル（PMA）によって誘導された proMMP-9 産生を濃度依存的に抑制した。一方、proMMP-2 産生およびその活性化には影響を及ぼさなかった。PMA 処理下の MIO-M1 細胞において、ノビレチンは TIMP-1 および TIMP-2 産生を共に促進した。新規フラボノイド化合物の中にノビレチンを凌ぐ強力な proMMP-9 産生抑制作用を有するものを見出した。【考察】ノビレチンは MMP 活性阻害を有する網膜症を予防し得る化合物であり、フラボノイド骨格 A 環および B 環の構造修飾が MMP 阻害能の増強につながることを示唆された。