

21PO-am099

新規フェルラ酸誘導体のフリーラジカル消去能及び細胞保護作用の評価

○小山 貴大¹, 玄 美燕¹, 中村 梨花¹, 山下 司¹, 高山 淳¹, 松崎 広和¹, 岡崎 真理¹, 坂本 武史¹, 寺前 裕之² (¹城西大薬, ²城西大理)

【目的】酸化ストレスは、パーキンソン病、アルツハイマー型認知症などの神経変性疾患や、虚血性脳障害の発症・進展に深く関与しており、近年、酸化ストレス軽減を目的として、抗酸化物質の神経保護作用が注目されている。4-ヒドロキシケイ皮酸化合物の一種であるフェルラ酸 (FA) は、比較的強い抗酸化活性を有し、神経細胞保護作用を示すことが明らかにされている。これまでに我々は、FA をシード化合物として 50 種類の FA 誘導体 (FAD) を合成し、そのうち、FAD012 が PC12 細胞の酸化ストレス障害に対して FA より強い細胞保護作用を示すことを報告した。しかしながら、ラジカル消去能及び細胞保護作用に対する FA 誘導体の置換基効果は明らかではない。そこで、本研究では合成した FAD の芳香環上の置換基に着目し、フリーラジカル消去能の構造活性相関について検討した。

【方法・結果】種々の置換基を導入した FAD は、対応する ArCHO、ArX から Knoevenagel 縮合、Heck 反応を用いて短工程で効率良く合成することができた。また、合成した FAD の抗酸化能は、50% DPPH フリーラジカル消去濃度 (IC₅₀) に基づいて測定した。FAD のラジカル消去能は、FA ラジカルの生成の容易さが関係していると予想し、FAD のフェノール性 OH 基から水素を除いた FA ラジカルの電子状態と IC₅₀ 値との関連性を検討した。分子軌道計算プログラム Gaussian09 を用いて、FA と FAD を RHF/6-31G**レベルで、これら化合物のフェノール性 OH 基から水素を取ったラジカル種を UHF/6-31G**レベルで構造最適化を行った結果、FAD と対応する FAD ラジカル種間のエネルギー差と IC₅₀ 値に相関関係を見出すことができた。現在、これら FAD の細胞保護作用についても検討中である。