

プレニル化合物の有機合成技術の研究およびプレニル化合物を含む関連素材の放射線保護効果に関する研究

【目的】沖縄産プロポリスは高い抗酸化活性や抗菌活性を有しており、その起源植物はトウダイグサ科オオバギ属に属する常緑広葉樹であるオオバギであることが報告されている。これらの生物活性にはオオバギ葉抽出物に含まれるプレニルフラボノイド（*nymphaeol-A*, *nymphaeol-B*, *isonymphaeol-B*, *nymphaeol-C*）の寄与が示唆される。*nymphaeol*類はフラバノンである *eriodictyol* が *prenyl* 化もしくは *geranyl* 化されることで生合成されるが、天然の含有量が少なく、有機合成の報告もないため生物活性の報告は限られていた。そこで、生合成を指向した *nymphaeol* 類の合成と抗酸化活性の評価を行った。

また、放射線照射により酸化損傷ならびに免疫系や造血系の障害などの深刻な副作用が起こるため、放射線障害に対する防護剤の開発研究が行われている。発育鶏卵はマウス等と比較して簡便、安価であり、3Rの規制がないため有用な *in vivo* ツールである。また、沖縄県産プロポリスの起源植物であるオオバギの葉抽出物は抗菌活性、抗酸化活性、抗腫瘍活性を持つ事が知られており、放射線防護剤としての可能性を有する。そこで、本実験では発育鶏卵を用いた放射線防護活性評価系の構築のために、オオバギ葉抽出物を使用して X線照射による急性毒性・血管障害・臓器障害に対する放射線防護効果を評価した。

【実験方法】孵卵開始から 15 日目にオオバギ葉抽出物の気室内投与を行い、気室内投与 1 時間後に X線照射した。X線照射 96 時間後まで 24 時間毎に心音測定器での生死判定を行った。X線照射後の血管障害性は目視および血管新生定量ソフトウェアを用いて評価した。臓器損傷を評価するために X線照射後に採血し、肝機能のマーカースとして AST、DNA 損傷マーカーとして 8-OH-dG を用いて臓器損傷を評価した。

【結果と考察】*nymphaeol* 類の合成については、*eriodictyol* を出発原料として *dioxane* 中、ルイス酸存在下で *linalool* と反応させた後、RP-HPLC により精製し、*nymphaeol-A* (UTX-82, *y.* 1.6%)、*nymphaeol-B* (UTX-83, *y.* 0.3%)、*isonymphaeol-B* (UTX-84, *y.* 0.1%) および非天然物である 6'-*geranyl*

eriodictyol (UTX-85, y. 0.5%) を得た。同様に、eriodictyol を出発原料として dioxane 中、ルイス酸存在下で prenyl bromide と反応させた後、RP-HPLC により精製し、非天然物である 6'-prenyl eriodictyol (UTX-92, y. 1.2%) を得た。合成した nymphaeol 類および eriodictyol の DPPH ラジカル消去活性は、天然物である UTX-82, UTX-83, UTX-84, よりも非天然物である UTX-85 および UTX-92 の方がより高い活性を示した。一方、リノール酸共役ジエン生成阻害活性は、UTX-82, UTX-83, UTX-84, UTX-92 に比べて UTX-85 がより高い活性を示した。この理由として、B 環の geranyl 基の結合位置が異なることで B 環のヒドロキシル基の水素ラジカル供与性に違いが生じたこと、また、リノール酸と geranyl 基とが疎水的結合した際、B 環ヒドロキシル基の局在位置が異なるために UTX-85 がより効果的に脂質過酸化反応を抑制できたことが示唆される。

放射線防護活性については、X 線照射単独群での発育鶏卵の生存率は 8%であったが、オオバギ葉抽出物 10 mg/kg の気室内投与群では 58%と有意に高い生存率を示した。血管の障害性において、X 線照射単独群では照射 6 時間後に毛細血管の退縮が見られたが、オオバギ葉抽出物 10 mg/kg 投与により毛細血管の退縮が軽減されていた。血管新生定量ソフトウェアによる解析で、血管の総面積・総延長ともにオオバギ葉抽出物投与によって有意に退縮が防護された。AST 又は 8-OH-dG の各マーカーについて、オオバギ葉抽出物投与群は X 線照射単独群よりも低い値を示し、肝機能低下や DNA 損傷が抑制されていた。以上の結果より、発育鶏卵を用いた放射線防護活性の評価系が構築できた。