

令和 元年 7月 16日	発表者 千葉瑠利
【Journal】 <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 2018 , 28, 2422-2425	
【Title】 Synthesis of coumarin derivatives and their cytoprotective effects on t-BHP induced oxidative damage in HepG2 cells	
【Affiliation & Authors】 Tomomi Ando, Mina Nagumo, Masayuki Ninomiya, Kaori Tanaka, Robert J. Linhardt, Mamoru Koketsu	
【Abstract】 クマリンは高等植物に偏在するポリフェノールの一種であり、様々な生物活性を示す。クマリンは抗凝固剤、抗炎症剤、心血管剤、および神経保護剤としての活性を有しており、特に酸化ストレスの予防について重要な役割を果たしている。このことから、筆者らは tert-ブチルヒドロペルオキシド (t-BHP) 誘発肝細胞障害に対する保護効果に関して、植物由来クマリン誘導体の構造活性相関の解明に臨んだ。まず、7-ヒドロキシクマリンから合成前駆体としてクライゼン転位によりオステノールおよびデメチルスベロシンを合成した。その後、オステノールおよびデメチルスベロシンから mCPBA エポキシ化を介し、化合物 5-8 のクマリン誘導体を合成した。さらに化合物 5-8 からエステル化により天然物由来クマリン誘導体 9-12 を合成し、また、フェニルプロパノイド共役クマリン誘導体 13-18 を合成した。合成した 14 種類の化合物について、HepG2 細胞における t-BHP 誘導細胞毒性に対する保護効果を CCK-8 アッセイにより測定した。その結果、フェニルプロパノイド共役クマリン誘導体 16 が強力な細胞保護活性を示し、それ以外の合成誘導体は活性を示さなかった。さらに、ミトコンドリア膜電位評価の結果、 16 はミトコンドリア保護作用を示した。また、 16 に含まれるカフェイン酸メチル部位、ポジティブコントロールとして用いた抗酸化剤のケルセチンに共通の構造であるカテコール基は抗酸化活性を持つことで知られているため、 16 、カフェイン酸メチルおよびケルセチンの DPPH ラジカル消去活性を評価した。その結果、3 化合物とも抗酸化能を示したことから、カテコール基による活性酸素種の除去が細胞保護効果に寄与していることが示唆された。また、ドッキングシミュレーションによって 16 が酸化ストレスに対する細胞保護活性に寄与する Keap1 タンパク質に結合することが示唆された。以上のことから、フェニルプロパノイド共役クマリン誘導体 16 は強力な細胞保護剤であると考えられ、肝障害等の治療のための治療薬の開発につながる可能性がある。	