

令和3年6月28日	発表者 水野 瑛夏
【Journal】 <i>Bioorg. Med. Chem.</i> <b>2021</b> , <i>44</i> , 128106-128113	
【Title】 Discovery of a novel inhibitor of nitric oxide production with potential therapeutic effect on acute inflammation	
【Affiliation & Authors】 School of Pharmacy, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China Long-Qing Zhu, Xiao-Hong Fan, Jun-Fang Li, Jin-Hong Chen, Yan Liang, Xiao-Ling Hu, Shu-Meng Ma, Xiang-Yong Hao, Tao Shi, Zhen Wang	
【Abstract】 <p>刺激に対し、過剰の免疫反応として炎症は多くの疾患の発症に関与する。先行研究で新規の抗炎症剤の探索によって深海の <i>Penicillium chrysogenum</i> から chrysamide B が単離された。本研究では、chrysamide B の構造の特徴からキラリティー、二量体骨格、置換基が阻害活性に与える影響を調べるため、各種誘導体を合成し、NO 産生阻害活性を評価した。その結果、キラリティーの維持、二量体骨格及び電子求引性基が阻害活性に関与していることが明らかになった。以上のことから、細胞毒性を示さず、NO の産生と一酸化窒素合成酵素である iNOS の活性を強く阻害した chrysamide B を以降の研究対象とした。</p> <p>炎症メディエーターである NO は iNOS によって触媒され産生される。ウエスタンブロットの結果より chrysamide B は iNOS の二量体形成を阻害し、転写や翻訳には影響を与えないことが示唆された。また、ELISA 法を用いて評価した結果、炎症性サイトカインである TNF-<math>\alpha</math>、IL-6、IL-1<math>\beta</math> が減少したことが明らかになった。</p> <p>次に、<i>in vivo</i> による抗炎症作用を調べるため、ラットに足浮腫を誘導するカラギーナンを注射し、chrysamide B を経口投与したところ、腫れの程度が顕著に減少した。また、痛みや炎症を引き起こす炎症メディエーターである PGE<sub>2</sub> も減少した。</p> <p>致死量の LPS を用いた敗血症モデルのマウスでは、chrysamide B を事前に投与した群及び LPS 投与の前後に chrysamide B を投与した群において、コントロール群と比較してマウスの生存期間が延長した。chrysamide B を腹腔内注射した後に LPS を投与したマウスから採取した血清では、サイトカインが有意に減少し、ヘマトキシリン・エオシン染色した肺において気道の炎症が抑制された。</p> <p>chrysamide B は LPS により生じる炎症性サイトカインの産生、カラギーナンによる浮腫及び敗血症マウスに対して抗炎症作用が示された。本研究の成果は新たな抗炎症剤の発見や作用機序のメカニズムの解明に役立つと考えられる。</p>	