



Title	酵素活性阻害作用を有するフラボノイドの分子構造に関するX線研究
Author(s)	金, 光洙
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/36907">https://hdl.handle.net/11094/36907</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【13】

氏名・(本籍)	きん 金	こう 光	しゅう 洙
学位の種類	薬	学	博 士
学位記番号	第	8931	号
学位授与の日付	平成2年1月11日		
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当		
学位論文題目	酵素活性阻害作用を有するフラボノイドの分子構造に関するX線研究		
論文審査委員	(主査) 教授 富田 研一		
	(副査) 教授 岩田 宙造 教授 北川 勲 教授 笠井 暢民		

#### 論文内容の要旨

フラボノイド化合物は、毛細血管強化作用やアルドース還元酵素阻害作用などの薬理作用をも示すことが見いだされている。

本論文は、フラボノイド化合物の持つ上記の薬理活性や酵素阻害活性と三次元立体構造との相関を明らかにする目的で、X線結晶構造解析法と<sup>1</sup>H NMR法を用い、種々のフラボノイド化合物の立体構造を決定し、その結果を用いて構造活性相関を調べたものである。

薬物の構造と活性の相関を考察する上で、薬物と薬物受容体(標的酵素等)の三次元立体構造についての知見は極めて重要であり、両者の立体構造がわかれば、薬物-受容体間の相互作用様式を原子レベルで説明することができる。しかしながら、受容体の三次元構造が知られている例は極めて少ないので、受容体の三次元構造がわからない場合には、薬物の立体構造から、薬物と薬物受容体との相互作用様式を推定することがよく行われる。

第一章では、酵素阻害活性を有するフラボノイド化合物(ケルセチン、ルチン、ヘスペレチン)のX線結晶構造解析について述べ、分子構造上の詳細な情報及び特徴などを明かにした。ケルセチンとルチンの分子構造では、A環とB環の2つの環はほぼ同じ平面上にある。また、A-B環とC環とはケルセチンの場合、全体としてほぼ平面構造を取っているが、ルチンの場合、その平面性が落ちる。ヘスペレチンではA環とC環はほぼ平行であるが、同一の平面上にはない。また、ヘスペレチンのB環はenvelope構造をとっている。ルチン分子はケルセチン部分とグルコース部分との間にみられたO4…O2'', 及びC6'…O6''の2つの分子内水素結合により安定な構造をとっている。また、3つの分子構造ともB環のO4とA環のO5との間に分子内水素結合が見られた。

第二章では、 $^1\text{H}$  NMRのNOEデータとすでに明かとなっているルチンの分子構造とに基づいて、ケルシトリンの分子構造モデルを作成することができた。この分子モデルではケルセチンとラムノース部分との間にルチンの場合にみられたような分子内水素結合が形成されていないが、A環とC環との間及びケルセチンとラムノース部分との間のねじれ角は、限定された角度内に固定されていることが明らかとなった。

第三章では、解析した4種のフラボノイドについての分子構造に関する知見を、原子レベルで、糖尿病性白内障の原因と考えられるアルドース還元酵素の活性阻害作用機構解明に適用した。その結果、高次構造が未だ明らかにされていないアルドース還元酵素の阻害剤結合部位の構造に関する興味ある知見が得られ、阻害剤と酵素の可能な結合モデルを作成することができた。このモデルからわかるように、活性が一番強いケルシトリンは、O1, O5, O7, O3', O4', O3'', O4''の7つの酸素原子と酵素の阻害剤結合部位との間でそれぞれ水素結合が可能であり、また、酵素側には、ケルシトリン分子が入ることのできるポケットが存在しているものと推定した。

#### 論文の審査結果の要旨

本論文は、4種のフラボノイド化合物の分子構造をX線解析法およびNMR法によって明らかにするとともに、その結果を糖尿病性白内障の原因と考えられるアルドース還元酵素阻害活性の機構解明に適用して多くの興味ある知見を得たものであり、薬学博士の称号を授与するに値するものと認める。