
ソバ含有成分ルチンの有機アニオン化合物吸収促進作用を利用した 新規抗酸化製剤の開発

北海道大学大学院薬学研究院・助教 小倉 次郎

■ 目的

ポリフェノールなどに代表される抗酸化物質は加齢性疾患の原因となる酸化ストレスの軽減効果を有している。しかしながら、ポリフェノールの摂取法は「食品」という性質上、経口摂取に限られるなど、医薬品にはない欠点も存在する。実際、優れた効果を有するにも関わらず、消化管吸収性の低さのため、*in vivo* では十分な効果が得られない化合物も存在する。このため、優れた効果を有するポリフェノールをより効率的に摂取できる製剤の開発が強く望まれている。筆者はソバに含まれるルチンが有機アニオン化合物の消化管吸収を担う OATP2B1 の輸送活性を促進することを明らかとしている。このことから、ルチンと OATP2B1 を介して吸収されるポリフェノールを併用するならば、その消化管吸収性を改善できると考えた。そこで、本研究では消化管吸収性に優れ、抗酸化療法に有用な製剤開発を最終目標に OATP2B1 により輸送されるポリフェノールの探索を行うこととした。

■ 方法

実験には Empty vector-transfected HEK293 細胞 (Mock 細胞) および hOATP2B1-transfected HEK293 細胞 (OATP2B1 発現細胞) を用いた。OATP2B1 の各ポリフェノールに対する認識性は OATP2B1 の典型的基質である estrone-3-sulfate (E-3-S) の取り込みに対する影響により評価した。また、ミカエリス定数 (Km) および最大取り込み速度 (Vmax) を Eadie-Hofstee プロットから算出し、各ポリフェノールの阻害様式を解析した。

■ 結果および考察

初めに、各ポリフェノールが OATP2B1 を介した E-3-S 取り込みに与える影響を検討した。その結果、アピゲニン、クルクミン、ゲニステイン、ケルセチン、ケンペロール、シアニジン、ダイゼイン、テアフラビン、ナリンゲニン、ヘスペリジン、ルテオリンは OATP2B1 を介した E-3-S 取り込みを有意に阻害した。一方、エピガロカテキンガレート、エラグ酸、カフェイン酸、クロロゲン酸、セサミン、フェルラ酸、没食子酸、ミリセチン、モリン、レスベラトロールは影響を与えなかった。続いて、OATP2B1 を介した輸送を阻害した化合物の中から、特に強い阻害作用を示したクルクミン、テアフラビンについて、その阻害様式を解析した。その結果、クルクミンは OATP2B1 を介した E-3-S を競合的に阻害した。また、テアフラビンは競合、非競合の混合阻害の特徴を示した。

■ 結語

クルクミン、テアフラビンは OATP2B1 の基質認識部位に結合することが示され、良好な基質化合物である可能性が示唆された。