

公益財団法人富山第一銀行奨学財団

理事長 野村 充 殿

助成研究成果概要報告書

教育機関名　： 富山大学		助成金額　　： 800		千円
研究代表者　： 中嶋　優	所属　： 学術研究部薬学・和漢系		職位　： 助教	
研究題目　： 代謝異常関連脂肪肝 MAFLD の治療に有効なシード化合物の探索を伝統生薬に求める				

研究概要

代謝異常関連脂肪肝(MAFLD)は、過剰の脂肪が肝臓に蓄積することによって起こる慢性的な疾患であり、病態の進行によっては肝硬変や肝臓癌といった重篤な疾患を引き起こす。MAFLD の患者数は世界中で急速に増加しているが、既存の治療法は生活習慣の改善などに限定されており、根本的治療薬は未だ開発されていない。近年、MAFLD の発症に低酸素誘導因子抑制酵素(FIH)が関与することが明らかになった。FIH の選択的阻害剤を開発することができれば、MAFLD に対する根治治療薬の開発に繋がることが大いに期待される。そこで本研究では、MAFLD の根治治療薬の開発を指向し、日本の伝統生薬から FIH 阻害剤の探索を図る。現在までに複数の FIH 阻害剤の報告があるものの臨床試験に進んだ例はない。一方で、当該研究で扱う伝統生薬の多くはすでに臨床利用されていることから、FIH 阻害活性を有する生薬や含有阻害剤を利用した健康食品や医薬品開発への展開が大いに期待される。富山県には「くすりの富山」のブランド力があり、見出した薬用作物の栽培や富山オリジナルブランド医薬品の開発など、地域に根ざした産学官連携事業として展開可能である。

成果要約

低酸素誘導因子-1 α 阻害因子 (FIH) は、低酸素誘導因子-1 α (HIF-1 α) のアスパラギン残基 (Asn803) の C-3 水酸化を触媒する 2-オキソグルタル酸 (2OG) 依存性オキシゲナーゼ (2OGX) である。この水酸化反応は、HIF-1 α と転写コアクチベーターであるアセチルトランスフェラーゼ p300 および CREB 結合タンパク質 (CBP) との相互作用を阻害し、HIF の転写活性を抑制する。先行研究により、FIH 阻害活性物質は、HIF の転写活性を安定化させることにより、トリアシルグリセロール形成抑制のための HIF 遺伝子転写が促進することが報告されている。そこで本研究では、白芷 (ビャクシ) として広く知られている多年草ヨロイグサ *Angelica dahurica* 根茎由来のフラノクマリンに着目した。阻害活性試験の結果、*A. dahurica* から単離したフラノクマリンであるオキシペウセダニン水和物が FIH 阻害作用を有することを明らかにした。また、X 線結晶解析による FIH とオキシペウセダニン水和物との複合体構造を取得することで、オキシペウセダニン水和物の側鎖の 2 つのヒドロキシ基が活性中心である 2 価金属イオンに配位することで、FIH の共基質である 2-オキソグルタル酸結合サイトを占有することを明らかにした。また、オキシペウセダニン水和物のベンゾフランモチーフが HIF-1 α の Asn803 の結合位置を占めることで、FIH による HIF-1 α の Asn803 の水酸化反応を阻害していることをも示した。この研究は、*A. dahurica* 由来オキシペウセダニン水和物が 2OG と HIF-1 α の両方と競合して HIF による酵素活性を阻害することを初めて明らかにしたものである。今後は、見出したオキシペウセダニン水和物の投与実験により脂肪細胞における脂質の蓄積量を検証していく。

研究成果発表状況	雑誌論文、学会発表、図書、新聞掲載、作成 Web ページ、特許権等の出願・取得状況
----------	---

	日本薬学会第 145 年会 2025 年 3 月 26-29 日 Ginsha Zakatina Rahman, Yu Nakashima, Lennart Brewitz, Yochidamai Akhsanitaqwim, Christopher J. Schofield, Hiroyuki Morita, Furanocoumarins from <i>Angelica dahurica</i> as Natural Inhibitor of Factor Inhibiting Hypoxia-Inducible-Factor-1 α (FIH). 口頭発表		
経費の執行状況	区 分	執行額(円)	備 考
	物品費	800,000	