

皮膚の光老化を止められるか？

—水に溶けやすいチロシナーゼ阻害剤の開発—

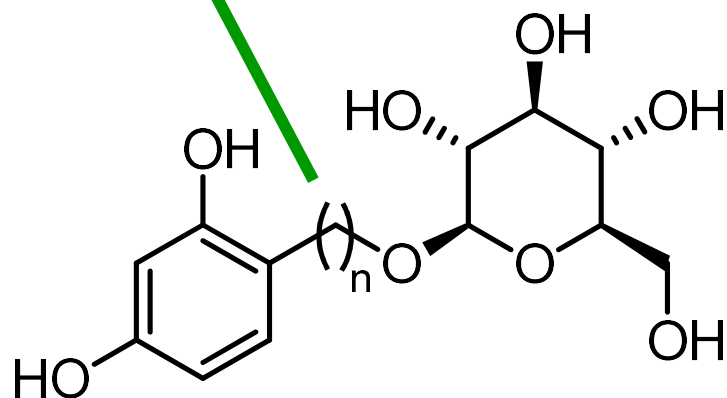
宇都宮大学 農学部 応用生命化学科

二瓶 賢一

2023年11月16日

本発表の要点

アルキルスペーサーの導入 $n = 2-14$

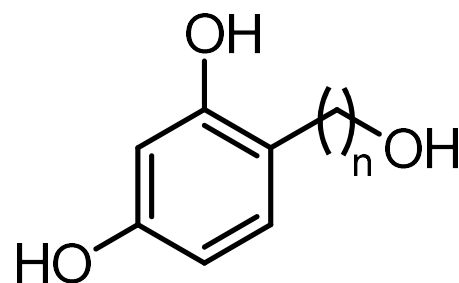


レゾルシノール
アルキル配糖体

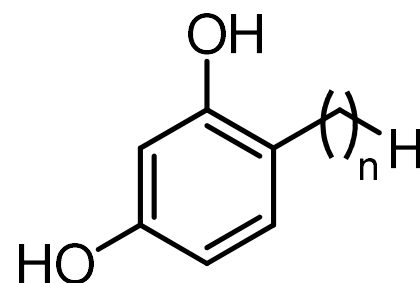
親水性

IC₅₀ 35.9-0.39 μM

9.27-0.32 μM



ヒドロキシアルキル
レゾルシノール



アルキル
レゾルシノール

親油性

1.58-0.53 μM

最大, コウジ酸の33倍のチロシナーゼ阻害活性

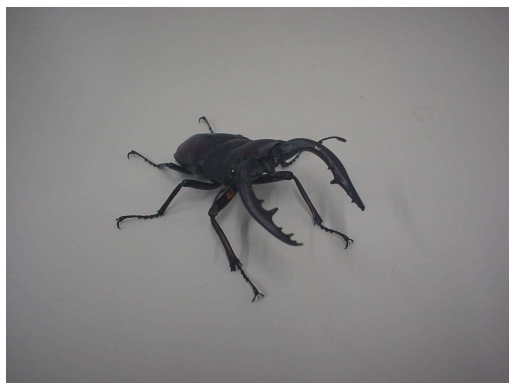
チロシナーゼ阻害剤について



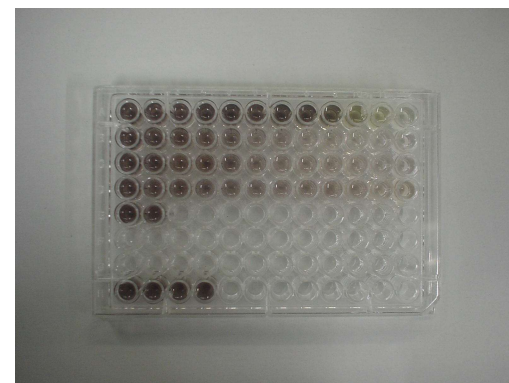
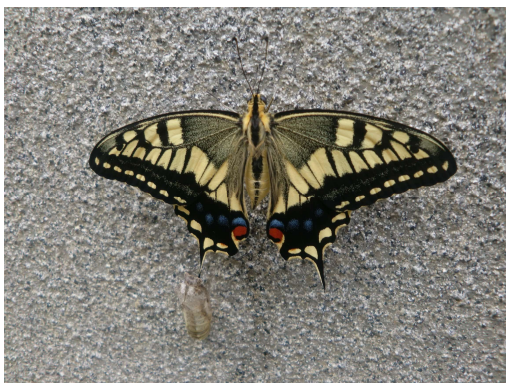
食品の褐変



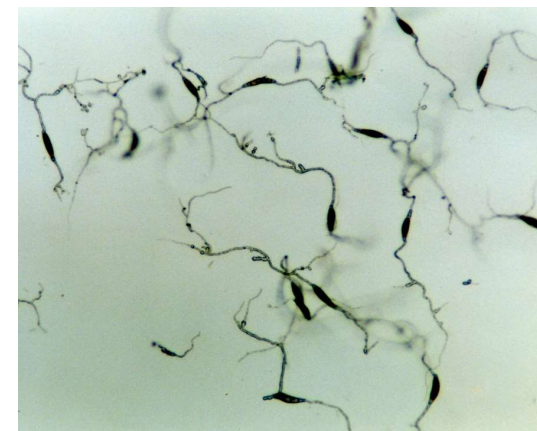
日焼け



昆虫の外皮硬化

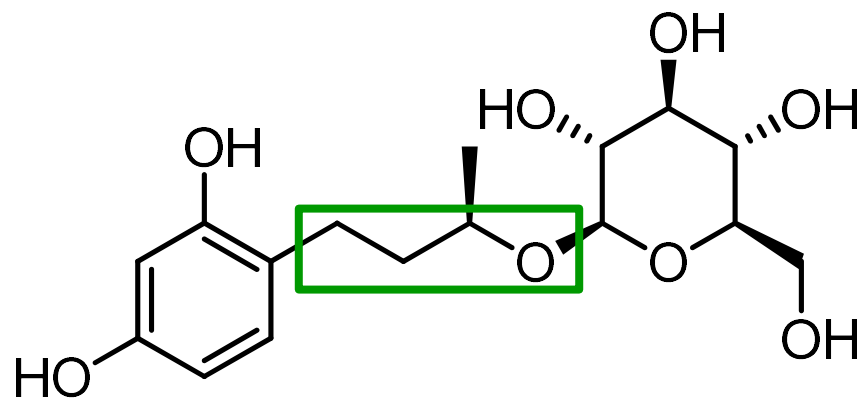


パーキンソン病



植物病原菌感染

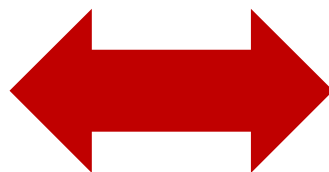
着想に至った経緯



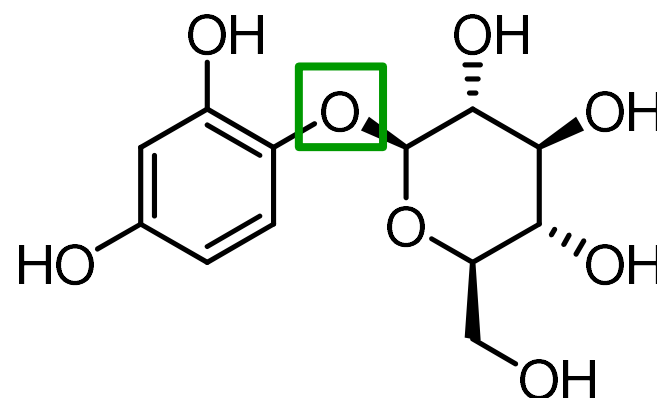
2.3 μM



BMCL, 2014, 24, 122.
BMC, 2015, 23, 6650.



180倍



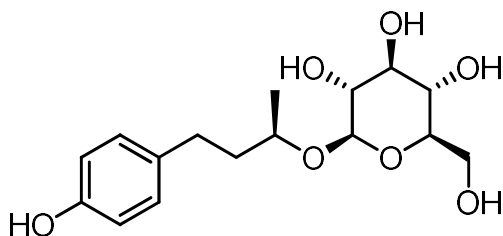
417 μM



Carbohydr Res,
2018, 465, 22.



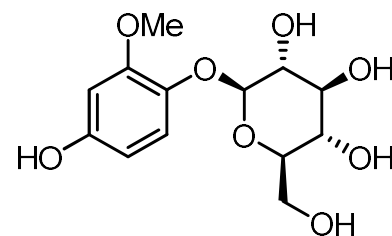
*Rhododendron
chrysanthum*



ロドデンドリン



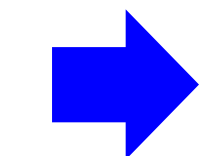
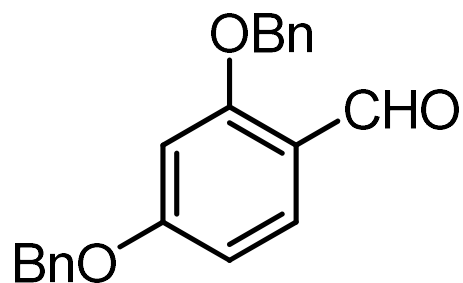
Isotachis japonica



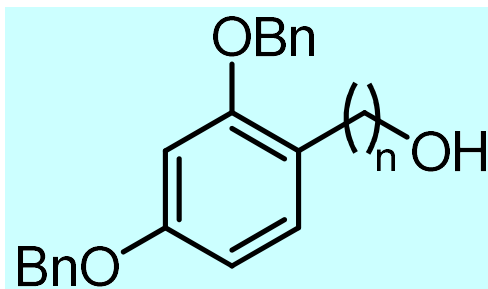
イソタチオシド

アルキルスパーサーの長さが阻害活性に強く影響

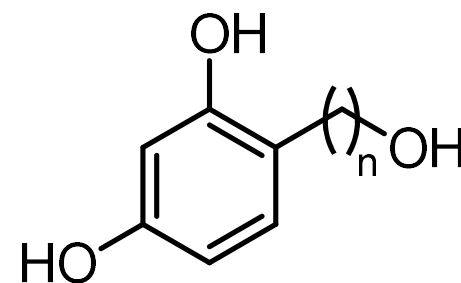
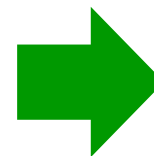
合成計画



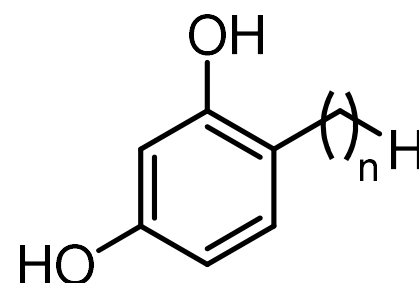
増炭



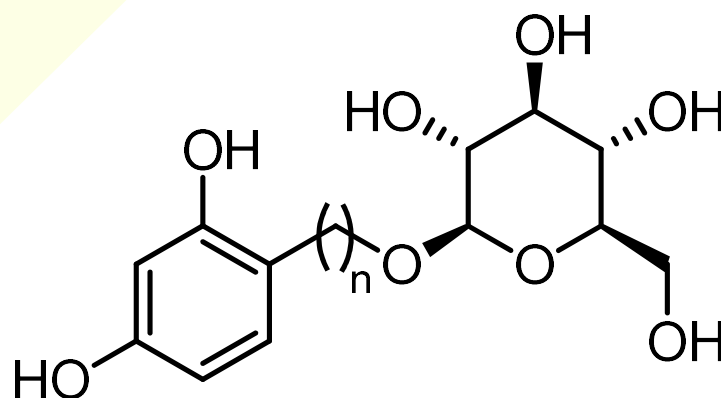
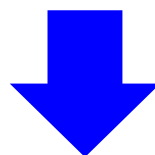
脱保護



還元



グリコ
シル化



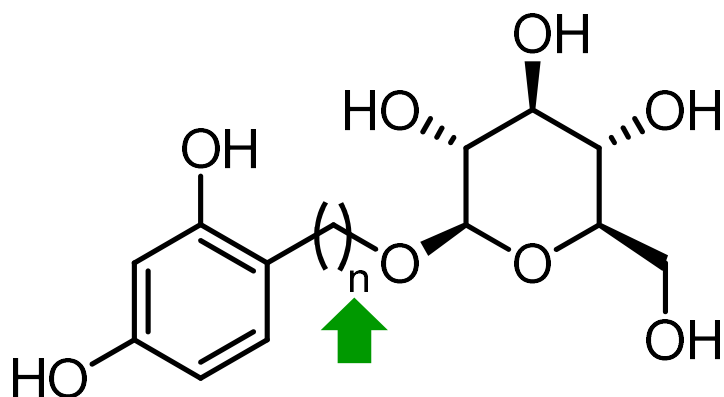
Wittig反応

Horner-Wadsworth-
Emmons (HWE)反応

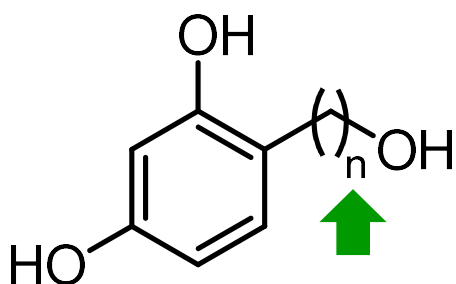
Koenigs-Knorr反応

すべての誘導体を共通の中間体から合成

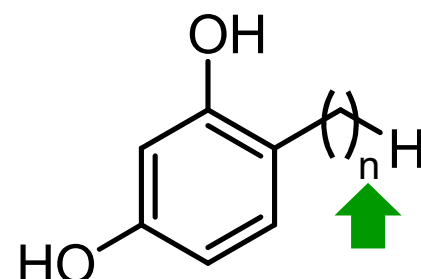
阻害活性の初めの予測



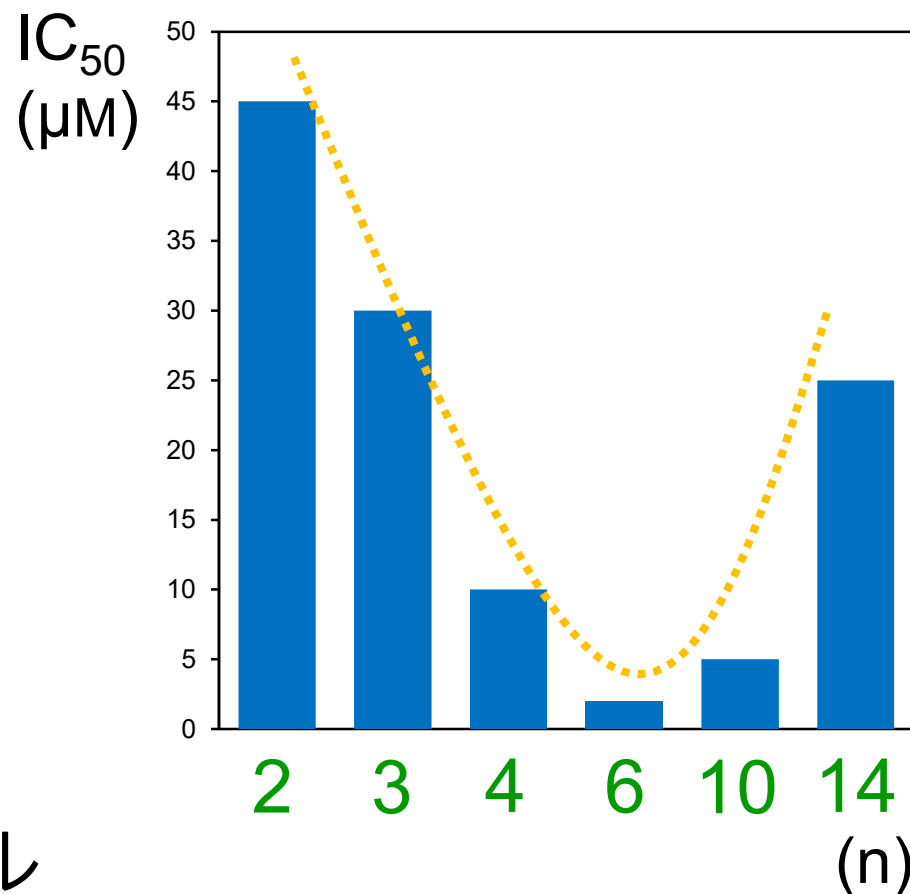
レゾルシノール
アルキル配糖体



ヒドロキシアルキル
レゾルシノール

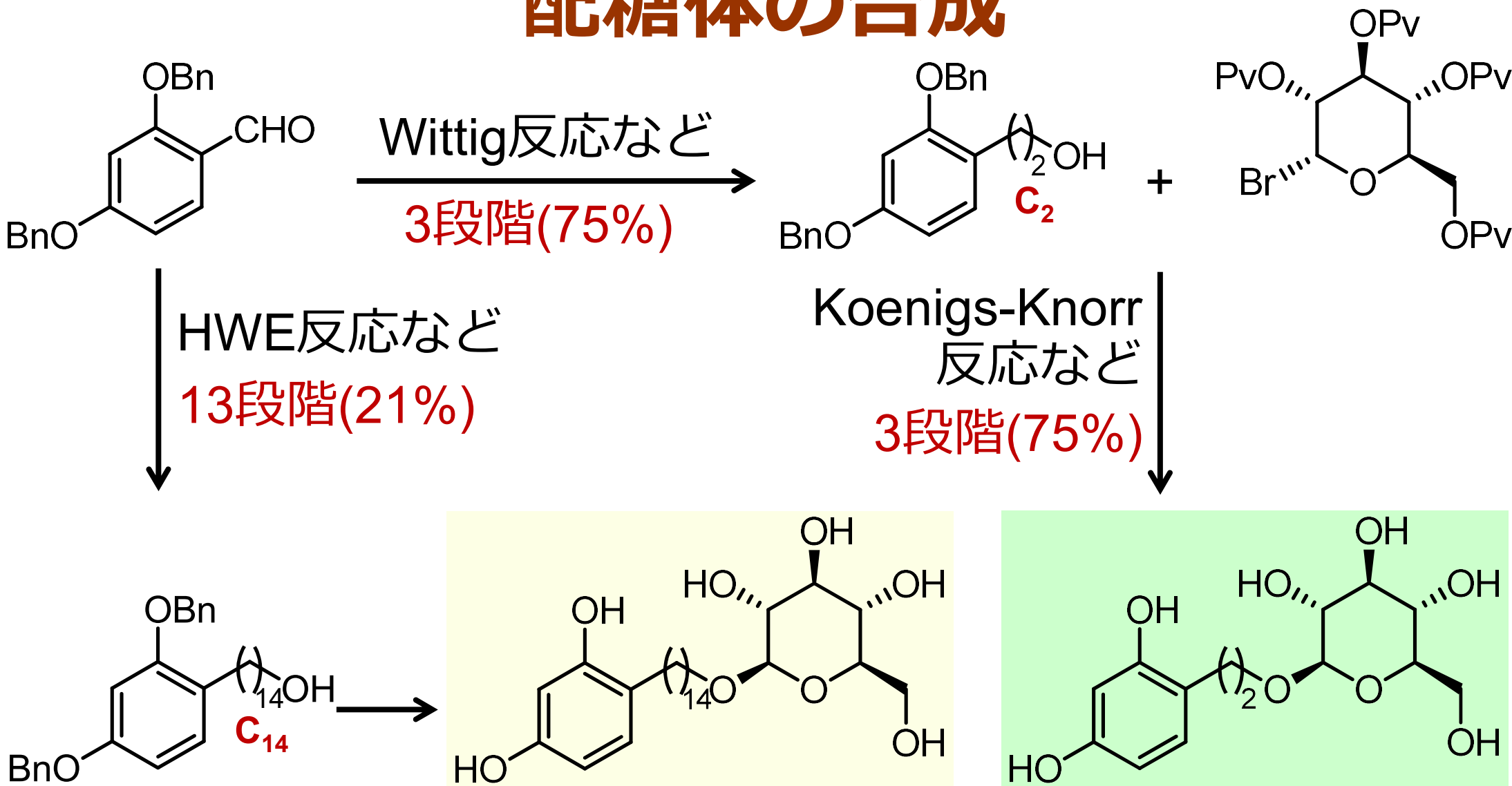


アルキル
レゾルシノール



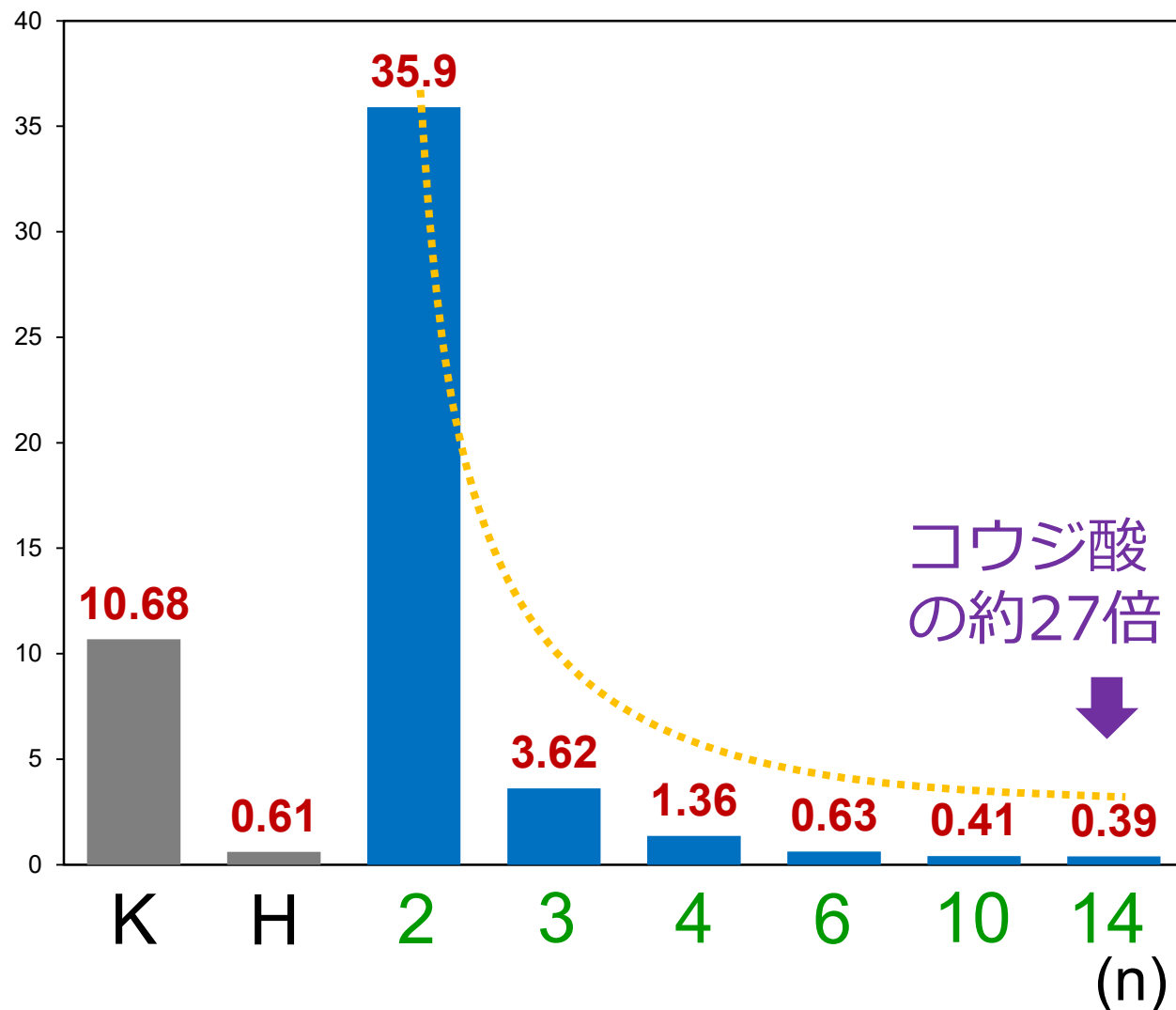
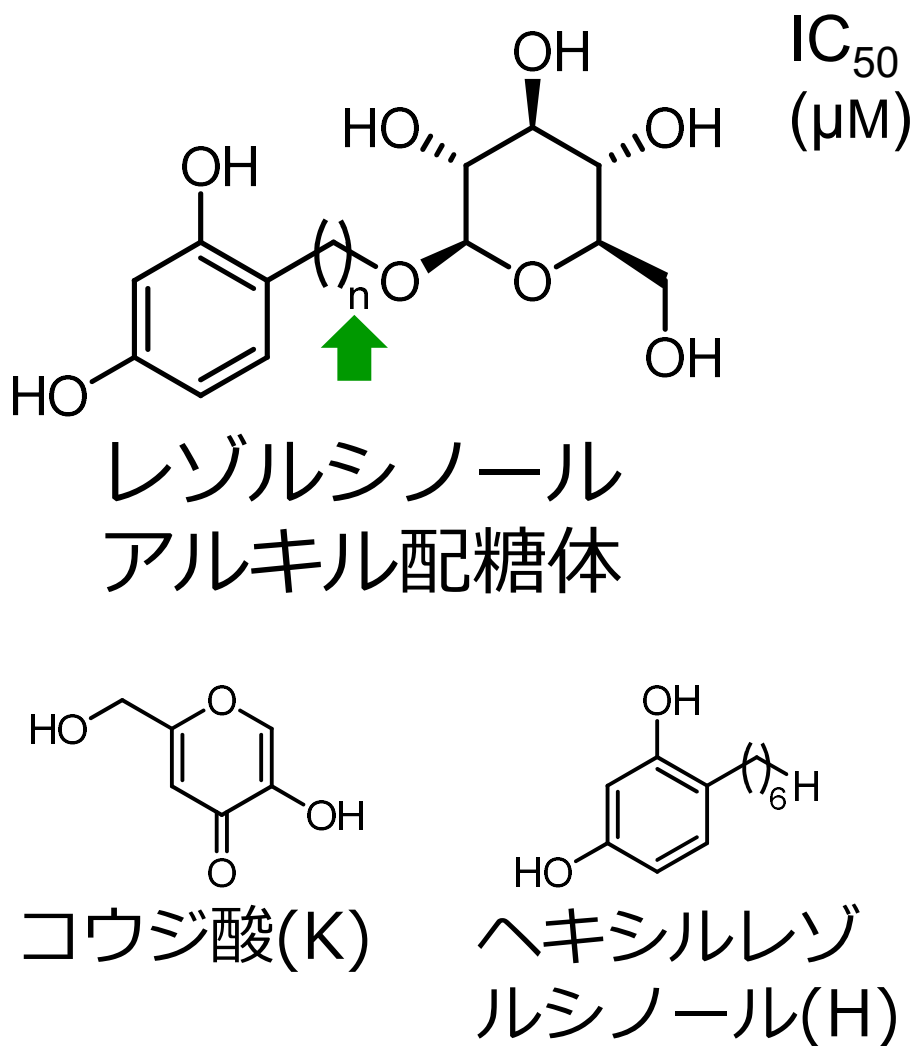
最大の阻害活性を示す化合物が存在

配糖体の合成



平均収率89%で6つの配糖体を合成

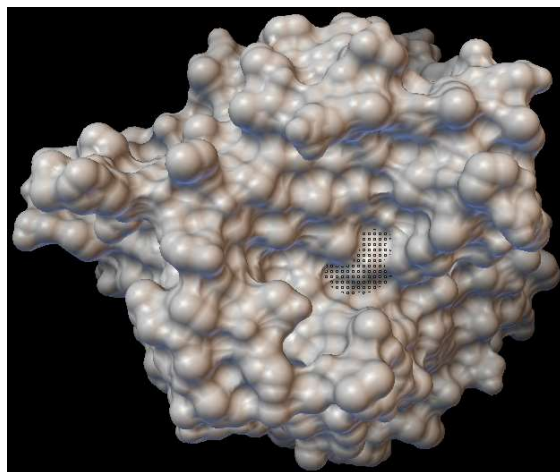
配糖体のチロシナーゼ阻害活性



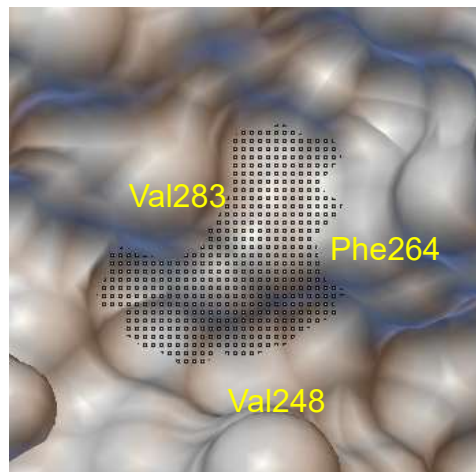
長いほど活性が強い(n = 2から4にギャップ有)

ドッキングシュミレーション

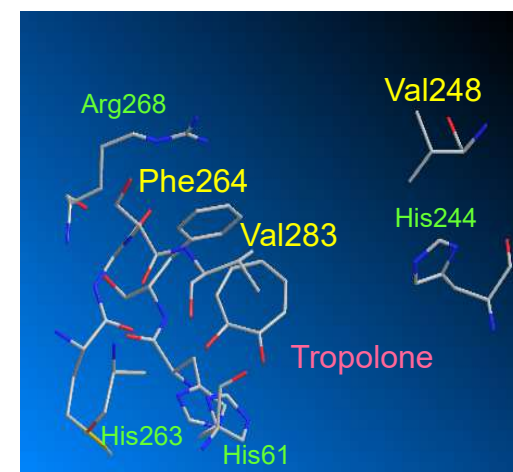
A



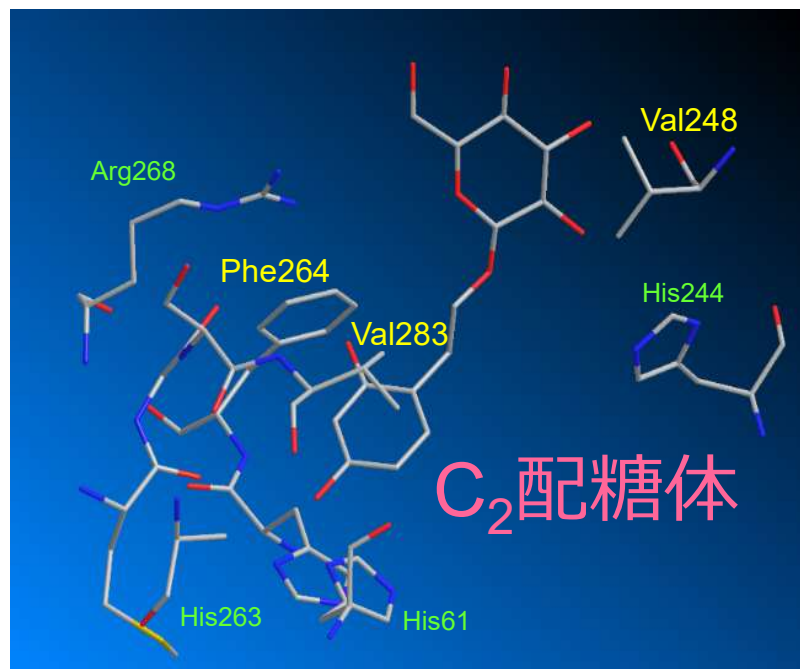
B



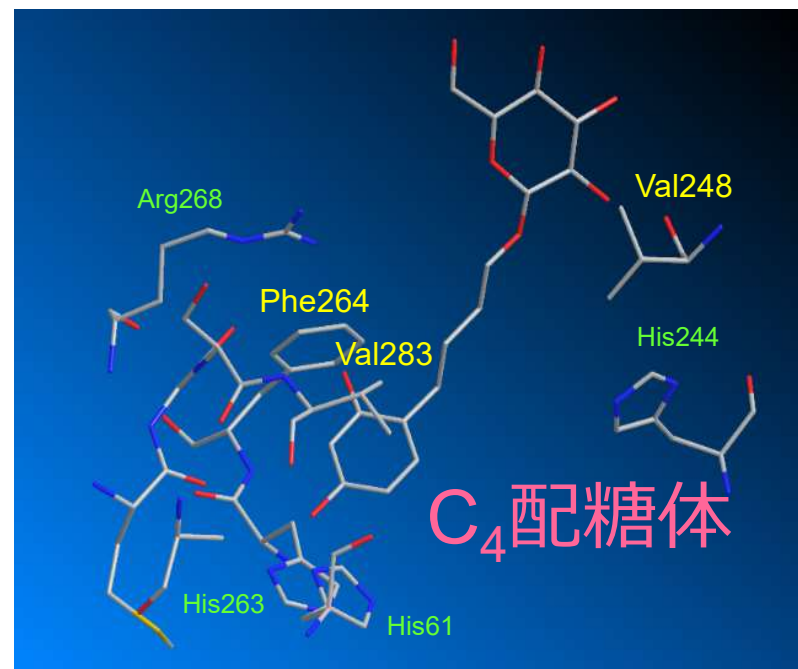
C



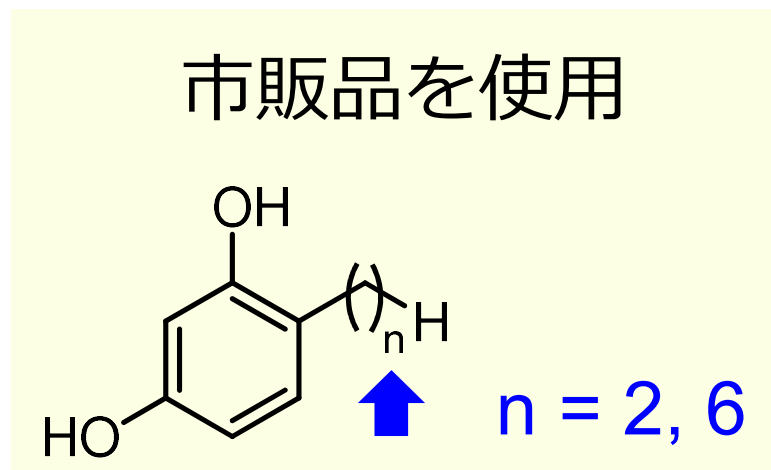
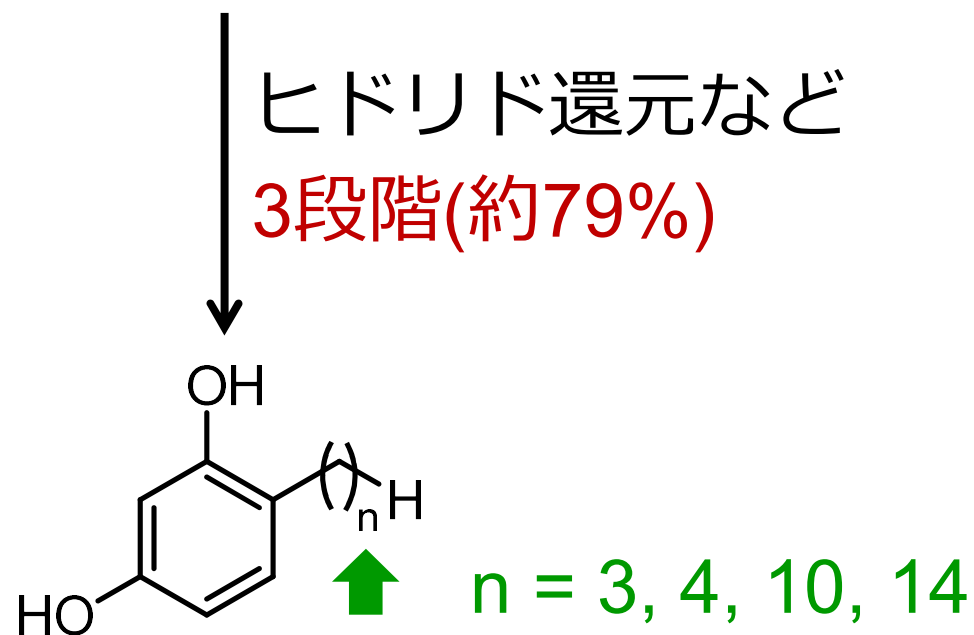
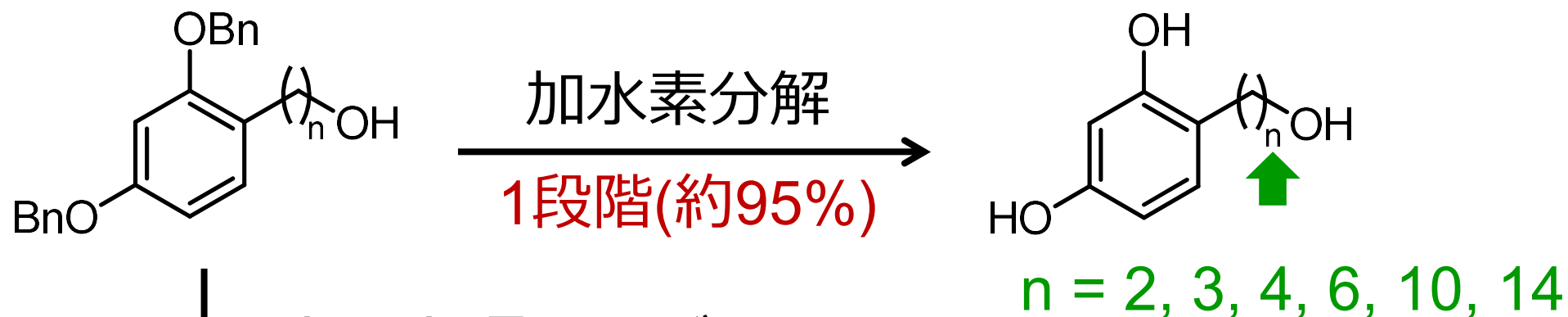
D



E

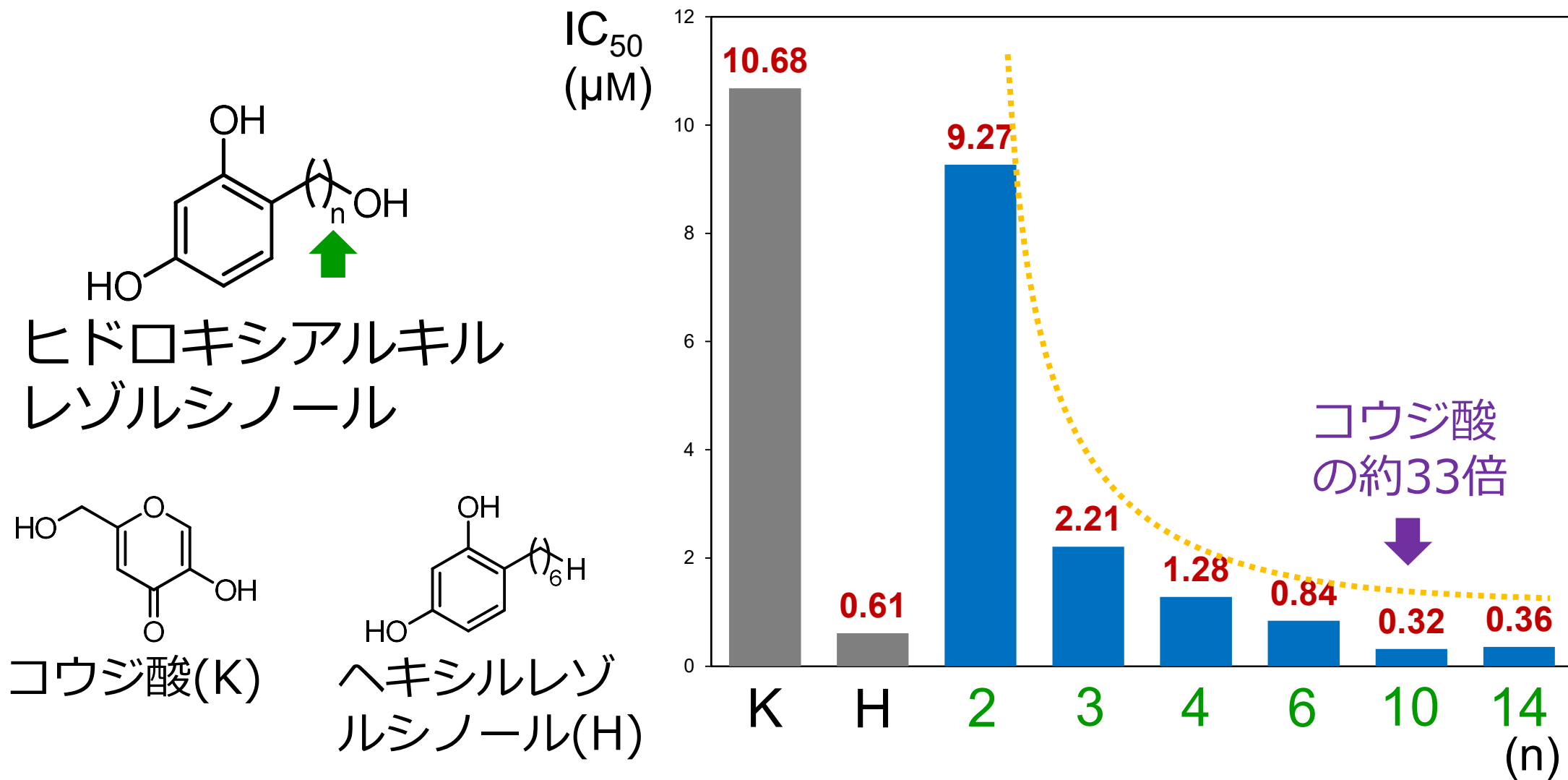


アルコール誘導体と アルキル誘導体の合成



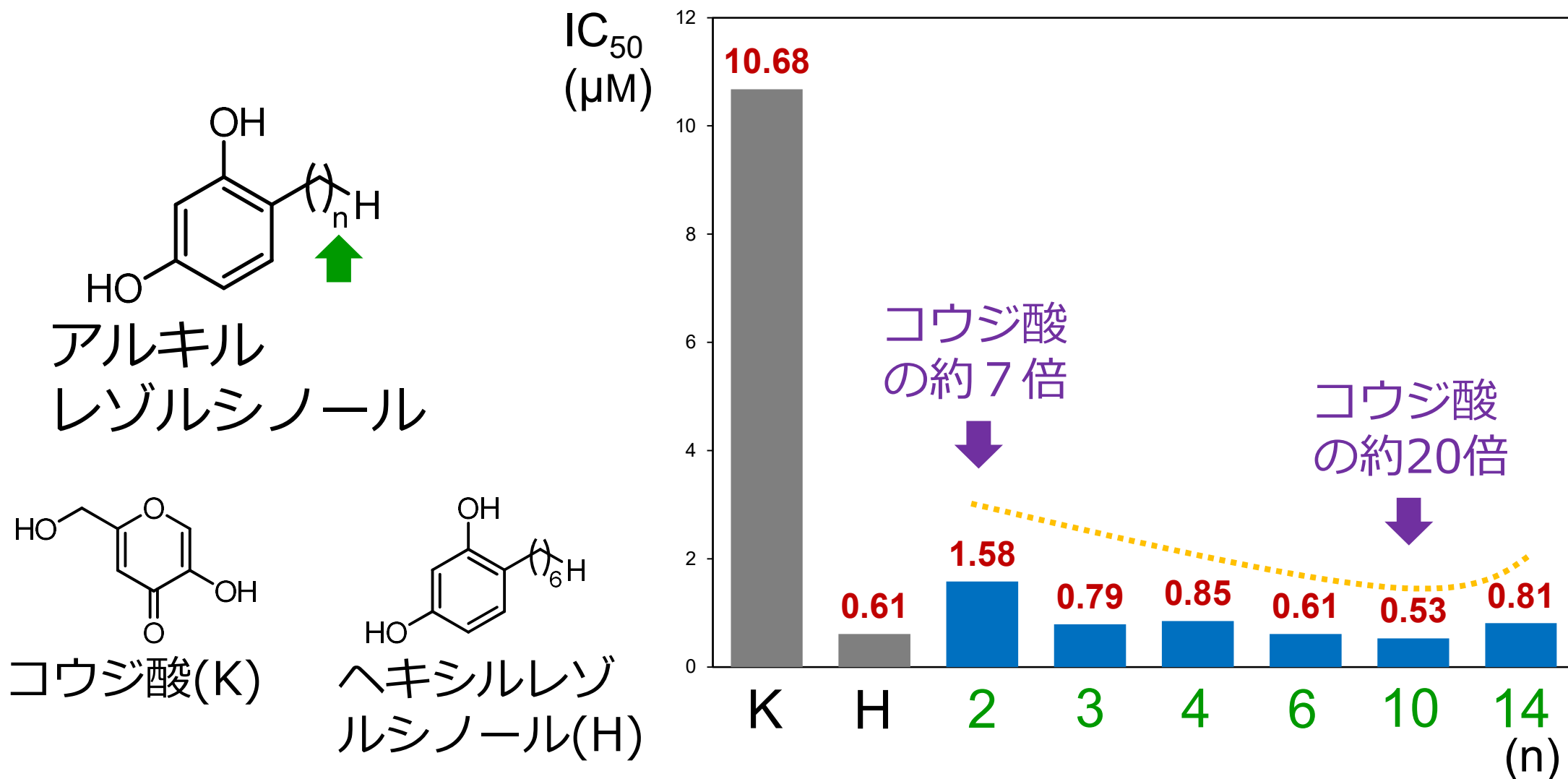
配糖体合成の中間体から誘導

アルコール誘導体のチロシナーゼ阻害活性



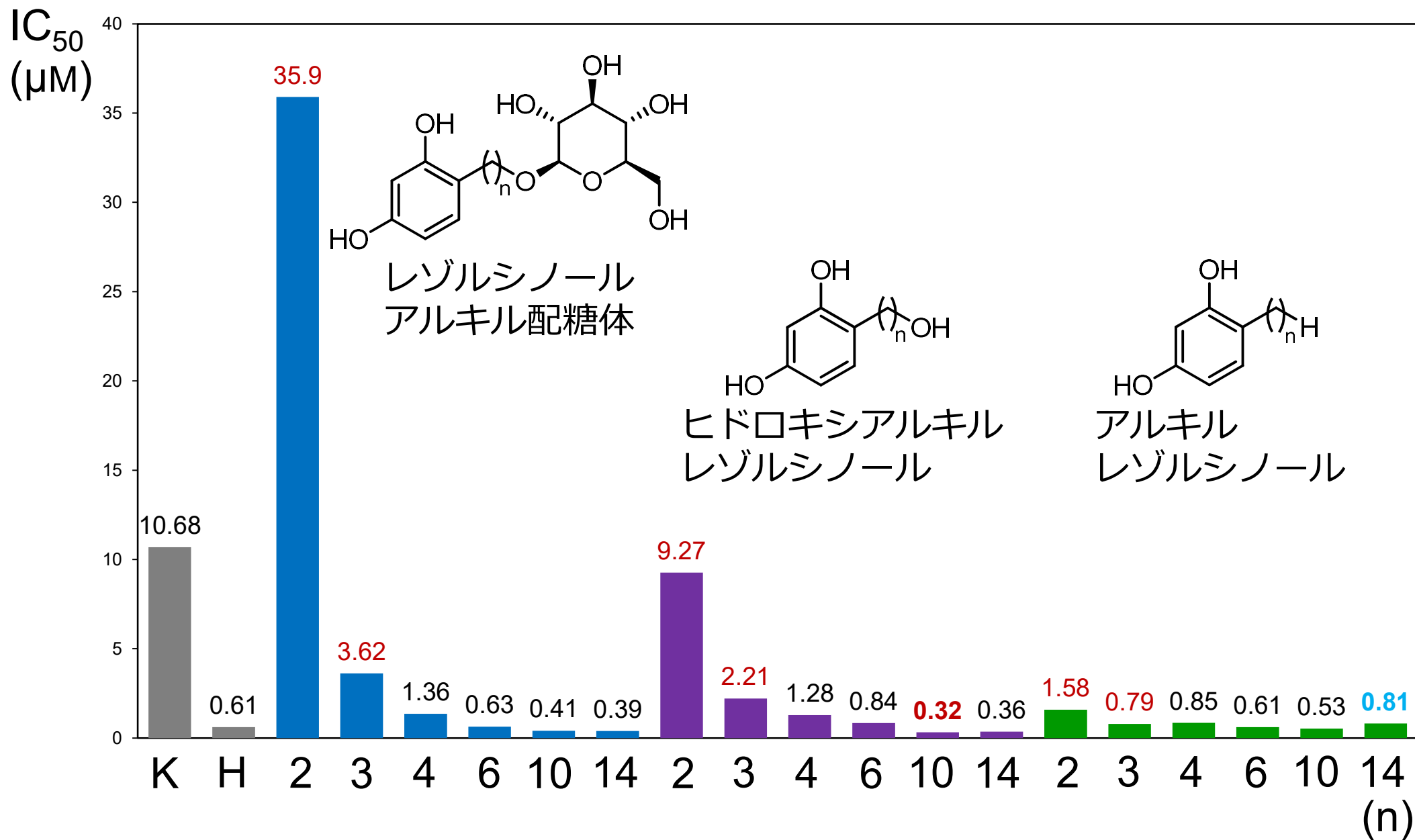
アルキル鎖が短くてもコウジ酸と同等の活性

アルキル誘導体のチロシナーゼ阻害活性



アルキル鎖が短くても強い活性(活性の谷を観測)

チロシナーゼ阻害活性のまとめ



従来技術とその問題点

既に実用化されているチロシナーゼ阻害剤として、コウジ酸、アルキルレゾルシノール、ビタミンC誘導体やシステイン誘導体などが存在する。

しかしながら、阻害活性の程度や阻害剤の溶解性および安定性などにまだ改良の余地が残されている。

新技術の特徴・従来技術との比較

- ◆ 阻害活性を高めることができた。
(最大でコウジ酸の33倍)
- ◆ 阻害剤の溶解性の向上に成功した。
(構造中に水溶性のグルコースを含む)
- ◆ 本技術の適用により、最短4段階の合成経路で、コウジ酸と同等の活性を有する阻害剤を得ることができた。

想定される用途

- ◆本開発研究で得られた阻害剤を，化粧品などに配合することで，新しい機能性化粧品の開発が達成される.
- ◆上記以外に，食品の褐変防止剤としての利用も期待される.
- ◆また，チロシナーゼの特性に着目すると，新しい殺虫剤や抗カビ剤などの開発の分野にも，本技術を展開することが可能である.

実用化に向けた課題

- ◆現在，強い活性を有する親水性阻害剤を開発済みである．しかしながら，安全性に関する点が未解決である．
- ◆今後，様々な条件でも使用可能なように，阻害剤の安定性についての実験データを取得する．
- ◆実用化に向けて，グルコースを他の構造に置き換える技術を確立する必要がある．

企業への期待

- ◆未解決の安全性については、培養皮膚細胞を用いた生理活性評価系などで解決できるのではないかと考えている。
- ◆機能性化粧品の開発技術を持つ企業、および、それらの開発に意欲がある企業との共同研究を希望している。
- ◆食品の褐変防止剤、殺虫剤および抗力ビ剤への応用を考えている企業とも共同研究を進めたいと思っている。

本技術に関する知的財産権

- ◆発明の名称：レゾルシノール誘導体およびこれを含むチロシナーゼ活性阻害剤
- ◆出願番号：特願2019-009543
- ◆出願人：宇都宮大学
- ◆発明者：二瓶賢一，石岡和佳奈

産学連携の経歴

- ◆**2010年-2011年**「レゾルシノール配糖体型チロシナーゼ阻害剤の開発」 科学技術コモンズ(JST)
- ◆**2011年**「化学的進化による過剰紫外線障害対策分子の開発」 A-STEP(JST)
- ◆**2012年-2013年**「メグスリノキから生まれた立体認識性チロシナーゼ阻害剤の構造最適化」 A-STEP(JST)
- ◆**2014年-2015年**「マルベリー成分の代謝予測型分子変換による新しい光老化防止剤の開発」 A-STEP(JST)

お問い合わせ先

宇都宮大学

地域創生推進機構 社会共創促進センター

TEL : 028-649-5502

FAX : 028-649-5497

e-mail uu.cpssc@cc.utsunomiya-u.ac.jp

ヒトのメラニン細胞由来のチロシナーゼに対しても，阻害活性を示すのか？

