

緑茶ポリフェノールのコレステロール生合成阻害作用

静岡県大・薬 阿部郁朗、○関 貴弘、梅原 薫、宮瀬敏男、
野口博司； 新潟大・医 榎原 順、小野輝夫

【目的】

高脂血症治療薬の開発。

【方法・結果】

スクアレンエポキシダーゼ (S E) は、フラビンモノオキシゲナーゼであり、コレステロール生合成の律速酵素である。本酵素に関する生物有機化学的研究の一環として、天然より酵素阻害剤のスクリーニングを行ったところ、緑茶や大黄など、ポリフェノールを多く含有する生薬、植物エキスに強い阻害活性が認められた。緑茶の活性本体は、緑茶ポリフェノールの主成分でガロイル基を有するエピガロカテキンガレート ($IC_{50}=0.69\mu M$) であり、これまでコレステロール低下作用が認められていた緑茶に、実際にコレステロール生合成の「律速酵素」を阻害する作用があることが初めて明らかにされた。一方、ビタミンEなど抗酸化作用をもつ一連の化合物についても S E 阻害活性を検討したところ、ガレートドデシルエステルにこれを上回る強い活性 ($IC_{50}=0.45\mu M$) が認められた。こうした阻害効果はガロイル基による活性酸素種のトラッピングによるものと推測されるが、もしそうであるならば、コレステロール生合成経路にはこのスクアレンのエポキシ化以外にも、酸化的脱メチル化の反応など、活性酸素を介したP450酵素反応が複数存在しており、こうしたステップも同様にして阻害を受ける可能性が考えられる。現在、ラノステロール14 α デメチラーゼ (P450) についても、一連のガロイル基を有する天然および合成化合物による阻害効果を検討中である。

【文献】

Abe&Prestwich, in *Comprehensive Natural Products Chemistry*, Vol.2, Cane ED., Pergamon/Elsevier, in press (1998)