S - 1 - 3

大黃由来のRG-tanninと合成ガロイル誘導体が持つ 抗コレラトキシン作用

千葉大学 医学部 微生物学第二講座

○野田公俊

我々は生薬である大黃に含まれているRG-tanninが抗コレラトキシン(CT)活性を有することを明らかにした。RG-tanninはCTの毒性の本体であるADP-リボシル化活性を特異的に阻害するが、CTと標的細胞のレセプターとの結合には全く影響を示さないことから、CTのAサブユニットに直接作用することがわかった。RG-tanninはウサギ腸管内においても、CTによる下痢を抑制することから、コレラ患者の下痢治療に応用できる可能性が示唆された。

このRG-tanninはガロイル基を構造内に多数持つことを特徴としている。しかも1分子内に存在するガロイル基の数が多いほど、抗CT活性が強くなる傾向が認められた。我々は、グルコース、マルトース、マルトトリオースにガロイル基をそれぞれ、4個、7個、9個導入した合成ガロイル誘導体(4G-G, 7G-M, 9G-T)を作製し、ガロイル基の数と抗CT活性との関係を明らかにすべく実験を行なった。その結果、CTのADP-リボシル化活性、およびCTによるウサギ腸管内の液体貯留活性を、合成ガロイル誘導体も抑制することがわかった。その抑制の度合は導入されたガロイル基の数が多くなるほど上昇することから、ガロイル基の数と抗CT活性が密接に関係することを直接証明することができた。しかし、ガロイル酸には抗CT活性は認められなかったことから、しかるべき骨格にガロイル基が結合して初めて抗CT活性が表われることが推察された。

我々は、さらに、異なる糖骨格に同数のガロイル基を導入した、6G-Mol, 6G-Golと7G-M, 7G-L, 7G-Cを合成した。前の2つはそれぞれマニトールとグルチトールに6個のガロイル基を導入したもの、後の3つはそれぞれマルトース、ラクトース、セルビオースに7個のガロイル基を導入したものである。6G-Molと6G-Gol間で、あるいは7G-M, 7G-L, 7G-C間で抗CT活性に差は認められなかったことから、やはりガロイル基の数が抗CT活性に重要であり、糖骨格のちがいにより抗CT活性に影響が出る可能性は少ないことがわかった。

これらのガロイル基をもつ物質が、どのようなメカニズムでコレラ毒素の毒性を阻害するのかについても、分子レベルで解明しているので報告したい。