

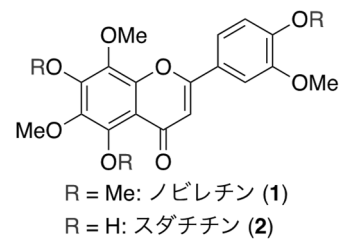
研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	溶解性・吸収性改善を指向したノビレチンのイオン液体化に関する研究				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	稲井 誠
	研究分担者	所属・職名	和歌山県立医科大学・教授	氏名	岩尾 康範
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	稲井 誠

講演題目	溶解性・吸収性改善を指向したノビレチンの誘導體化
------	--------------------------

### 研究の目的, 成果及び今後の展望

静岡の特産品である温州ミカンや太田ポンカンには、現在健康増進に効果的な柑橘類として広く認知されている。これら柑橘類に含まれるノビレチン (1) やスタチチン (2) は、抗アルツハイマー病 (*NL*, 2012, 51), 抗炎症, 抗がん, 抗糖尿病 (*JFF*, 2017, 8) などの様々な薬理作用が *in vitro* で報告されており、医薬品への応用が期待されるフラボノイドである。しかし、難水溶性 (16.2  $\mu\text{g/mL}$ ) であり経口投与した際の吸収率は、わずか 0.46% とほとんど吸収されない。この低い溶解性・吸収性は、多くのフラボノイドに共通する特徴であり、これらの問題点はフラボノイドを医薬品として開発できない一因となっている。その問題点を解決する手法として、近年申請者らが研究を進める「イオン液体化」が有効であると考えた。イオン液体は、水や有機溶媒でもない「第3の液体」と呼ばれ、構成イオン対の組み合わせにより種々の機能性を付与できることから医療学分野に 응용が期待されている。本研究では、1, 2 を生体内へより多く吸収させるためにイオン液体への変換を検討した。



静岡の特産品である温州ミカンや太田ポンカンには、現在健康増進に効果的な柑橘類として広く認知されている。これら柑橘類に含まれるノビレチン (1) やスタチチン (2) は、抗アルツハイマー病 (*NL*, 2012, 51), 抗炎症, 抗がん, 抗糖尿病 (*JFF*, 2017, 8) などの様々な薬理作用が *in vitro* で報告されており、医薬品への応用が期待されるフラボノイドである。しかし、難水溶性 (16.2  $\mu\text{g/mL}$ ) であり経口投与した際の吸収率は、わずか 0.46% とほとんど吸収されない。この低い溶解性・吸収性は、多くのフラボノイドに共通する特徴であり、これらの問題点はフラボノイドを医薬品として開発できない一因となっている。その問題点を解決する手法として、近年申請者らが研究を進める「イオン液体化」が有効であると考えた。イオン液体は、水や有機溶媒でもない「第3の液体」と呼ばれ、構成イオン対の組み合わせにより種々の機能性を付与できることから医療学分野に 응용が期待されている。本研究では、1, 2 を生体内へより多く吸収させるためにイオン液体への変換を検討した。

まず、1 の 5 位に様々な鎖長のリンカー介してアミノ基を導入し物性を評価することとした。実際の合成では、当研究室にて既に確立している大量合成法を用いてノビレチン 1 を合成した後、 $\text{BCl}_3$  により処理することで隣接基関与により 5 位を選択的に脱メチル化した。本反応は、種々の脱メチル化剤 ( $\text{BBr}_3$ ,  $\text{AlCl}_3/\text{NaI}$ , TMSI など) を検討したが、 $\text{BCl}_3$  が最も良好な結果を与えた。続いて、鎖長の異なるアルキル基をリンカーとしてそれぞれ  $\text{S}_\text{N}2$  反応により導入後、接触水素化によりアジドを還元し  $n=2$  から 10 のノビレチン誘導體 (3) を種々合成した。現在、イオン液体の創製を目指し適切なカルボン酸 (4) を探索するとともに構造的・物理化学的特性と、経皮吸収性と生体内挙動の詳細データ取得を目指し検討を進めている。

