

<sup>1</sup> 慶應大・院・薬, <sup>2</sup> (株) 林原

○土岐友理<sup>1</sup>, 中澤洋介<sup>1</sup>, 森下尚紀<sup>2</sup>, 遠藤伸<sup>2</sup>, 多胡めぐみ<sup>1</sup>, 田村悦臣<sup>1</sup>

**【目的】**我々はこれまでに、モノグルコシルヘスペリジンおよびその活性本体であるヘスペレチン (Hes) に白内障および老視発症抑制効果があることを報告してきた。老視は、水晶体硬化による近方距離調節不全を特徴とする眼疾患であるが、水晶体硬化のメカニズムはいまだ解明されていない。近年、水晶体タンパク質の糖化が硬化を引き起こすと報告されたことから、本研究では、Hes が水晶体タンパク質の糖化に与える影響を検証し、抗老視および抗白内障効果の詳細な機構を解明することを目的とした。

**【方法】**若齢期・成熟期・老齢期の C57/BL6 マウスより摘出した水晶体を使用し、アルコールデヒドロゲナーゼを用いたシャペロン活性測定、および抗 AGEs 抗体と抗 CML 抗体を用いた加齢による AGE 形成の検討を行った。また、*in vitro* での AGE 形成抑制効果を検討するため、不死化ヒト水晶体上皮細胞株 (iHLEC) に、高濃度のグルコース刺激存在下で Hes を共添加し、タンパク質糖化反応に与える影響を検討した。さらに、マウスより摘出した水晶体の器官培養系 (*ex vivo*) を用い、高濃度グルコース刺激存在下で Hes の共添加により生じる水晶体変化を、水晶体シャペロン活性測定および Immunoblot による AGE 形成によって検討した。

**【結果・考察】**加齢マウスを用いた検討では、加齢に伴い AGEs および CML の形成が認められた。*in vitro* の検討から、Hes 添加による濃度依存的な AGEs および CML の形成抑制効果が認められ、Hes によるタンパク質糖化抑制が推察された。さらに *ex vivo* での検討により、AGEs 形成およびシャペロン活性低下に対して Hes による有意な抑制効果が認められた。白内障および老視発症水晶体では、糖化タンパク質の増加が報告されている。以上の結果から、Hes は水晶体タンパク質の糖化抑制を介して、抗老視および抗白内障効果を示す可能性が推察され、新しい作用機序を持つ老視および白内障予防薬の可能性が示唆された。