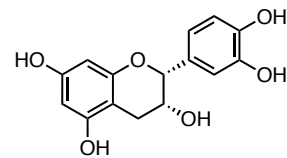


抗炎症・抗ウイルス製品の開発に向けた エピカテキンガレート2量体の効率的合成

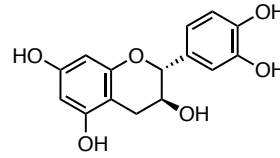
信州大学 先鋭領域融合研究群
バイオメディカル研究所
教授 真壁 秀文

2023年8月3日

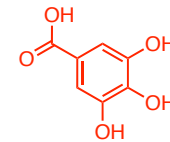
- ・プロシアニジンは、フラボノイド類のフラバン-3-オールに属し、エピカテキンあるいはカテキンが縮合したオリゴマーあるいはポリマーとして存在する(下図)。
- ・カカオや黒大豆、ブドウの種子や皮、りんご、柿などの食品に多く含まれている。
- ・フェノール性水酸基の数に着目すると、オリゴマーであるプロシアニジンは生物活性が高いと期待できる。
- ・重合度の高い高分子化合物は、モノマーと比べると腸管からほとんど吸収されないと考えられるが、その一方、さまざまな生理機能が報告されており、ポリフェノールパラドックスといわれている。
- ・プロシアニジンの中で、**ガレート基(没食子酸のエステル)を持つ化合物**が特に顕著な生物活性を持つ。



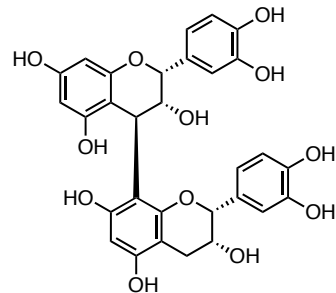
(+)-catechin



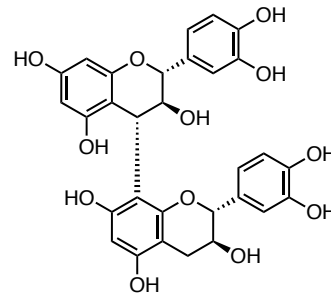
(-)-epicatechin



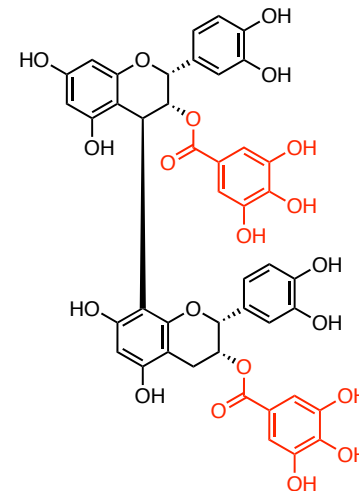
gallic acid (没食子酸)



procyanidin B2

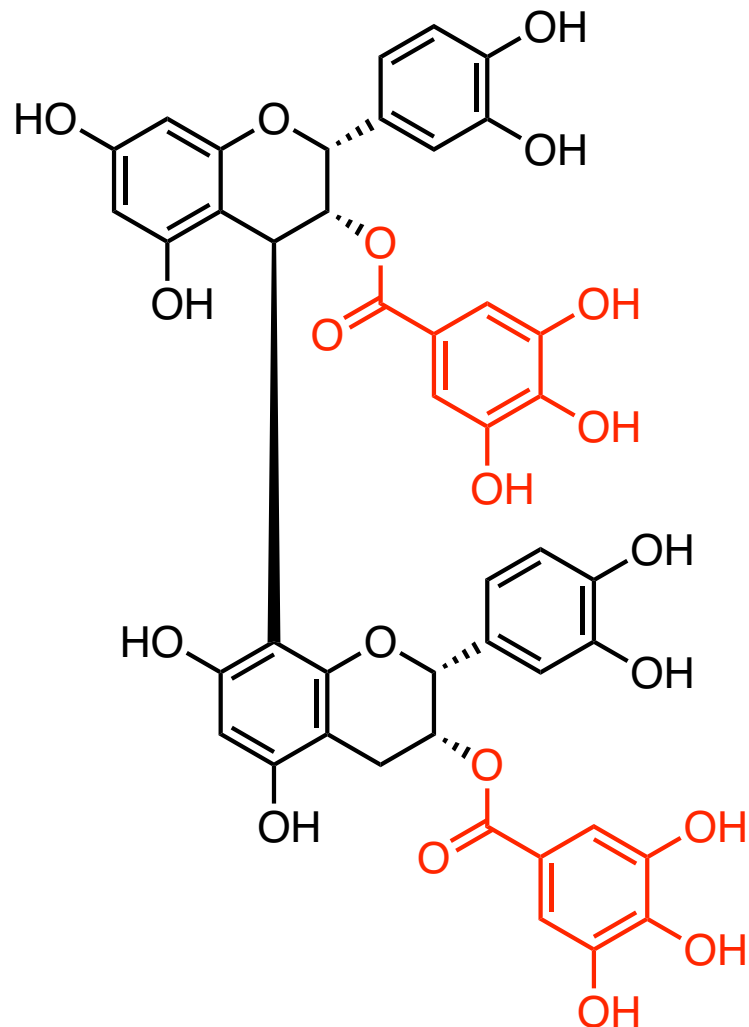


procyanidin B3



epicatechin digallate
(procyanidin B2 3,3'-digallate)

エピカテキンガレート2量体は顕著な生物活性を有する



・ブドウの種子より単離されたが、微量である。

・顕著な抗腫瘍活性を有する。

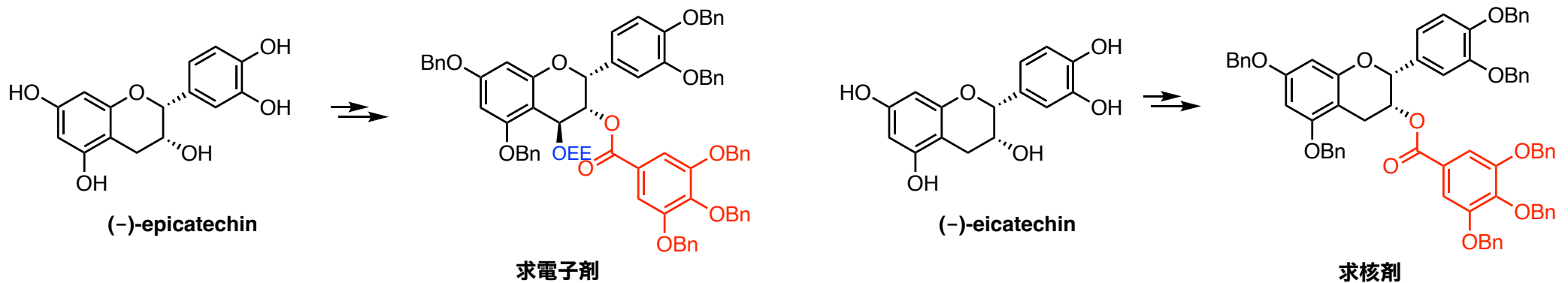
Agarwal, C. et al., *Carcinogenesis*, 2007, 28, 1478-1484.

・信州大学農学部に所属する田中准教授との共同研究において免疫調節作用を有することを見出した。

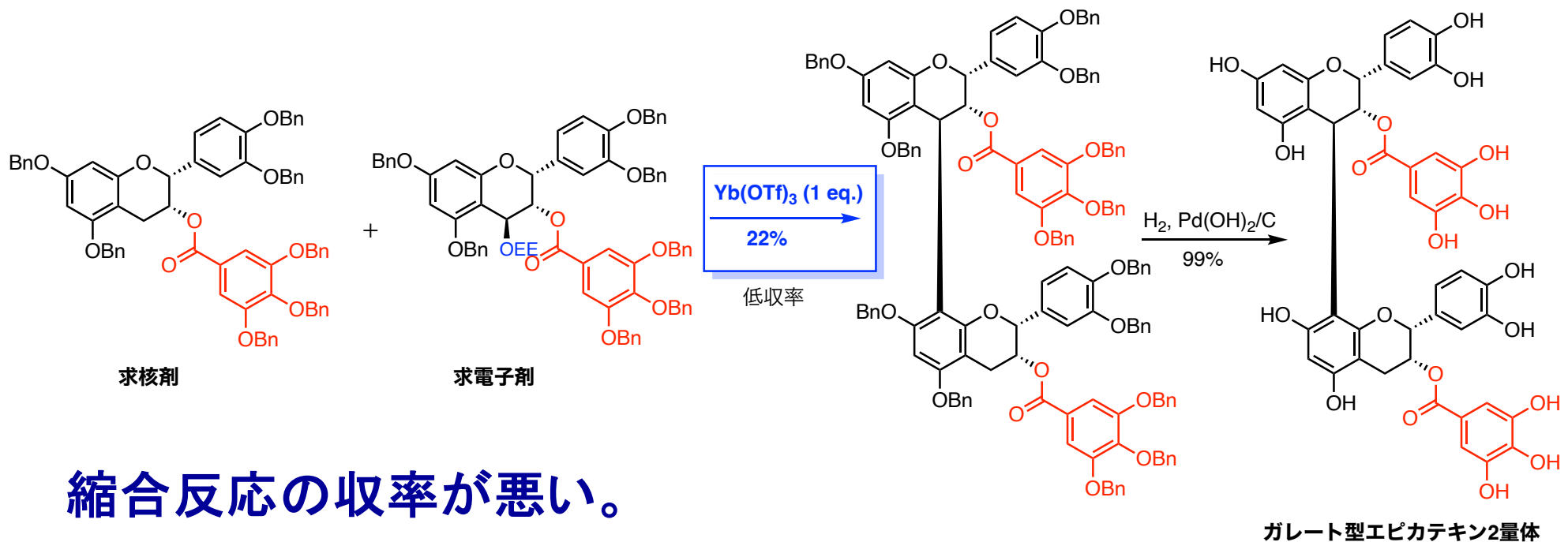
・信州大学農学部に所属する河原准教授との共同研究において、抗ウイルス作用を有することを見出した。

エピカテキンガレート2量体
(procyanidin B2 3,3''-digallate)

エピカテキンガレート2量体の従来の合成法



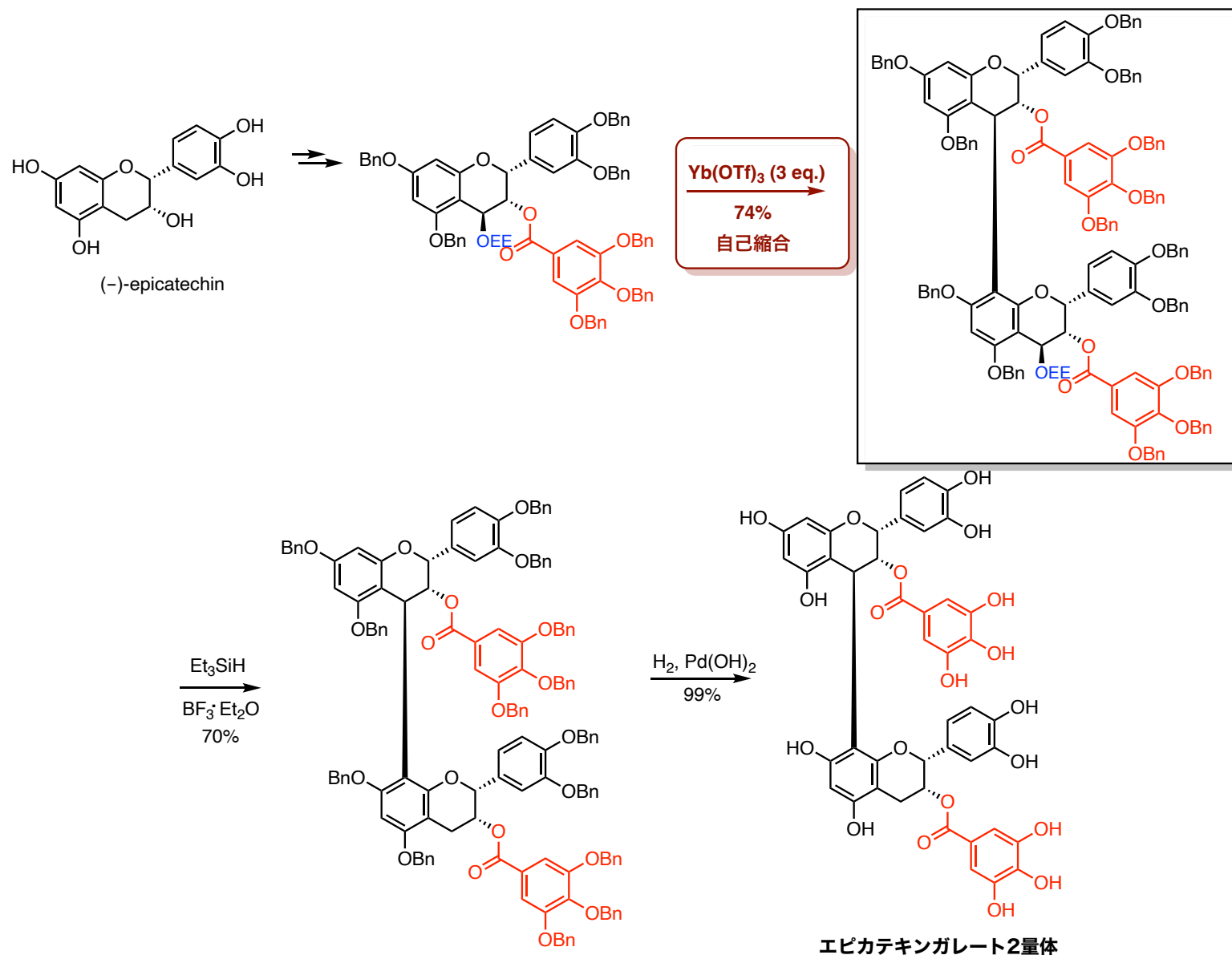
求核剤と求電子体を別々に合成する必要がある。



縮合反応の収率が悪い。

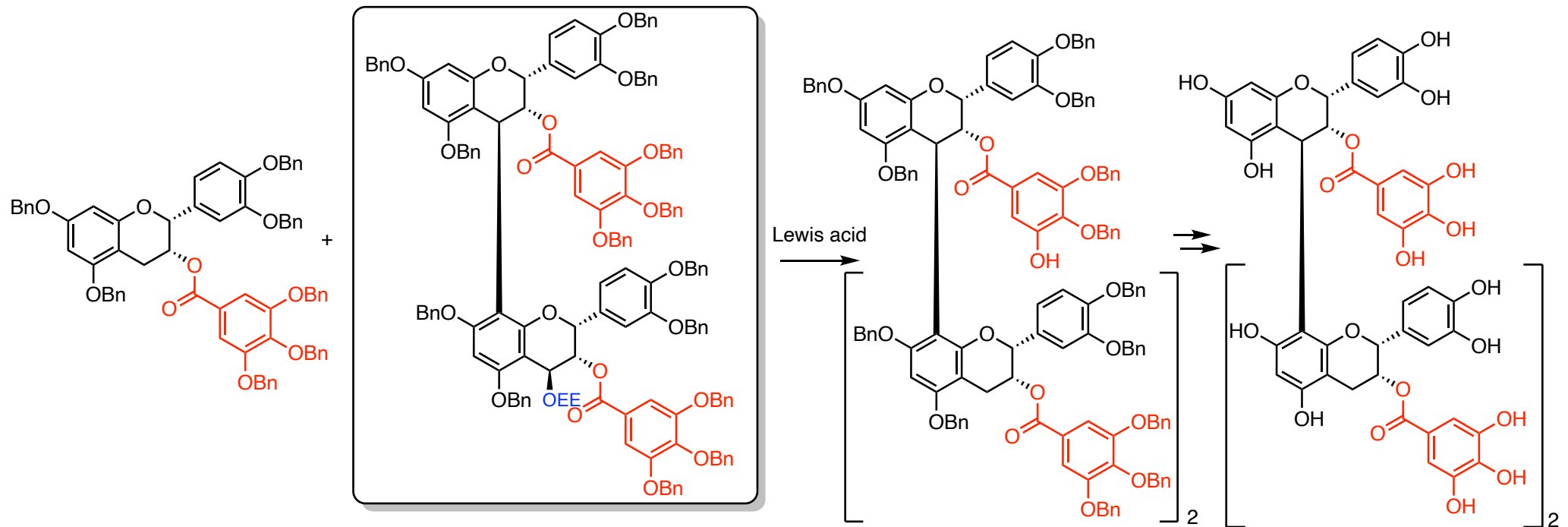
Suda, M.; Makabe, H.* et al.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 4935-4939.

自己縮合法を用いた短工程で効率的な合成法を確立した。

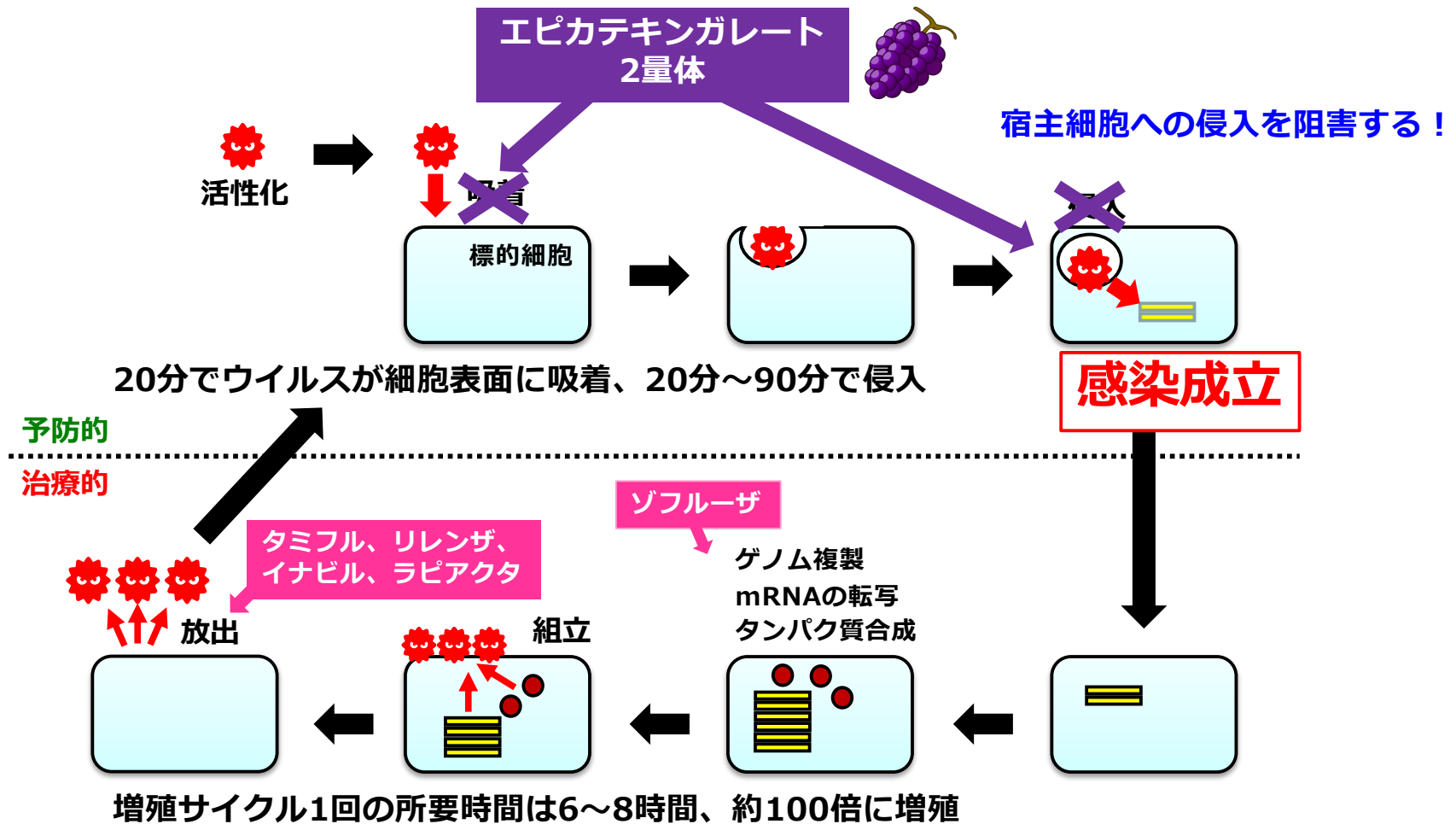


エピカテキンガレート3量体合成への展開

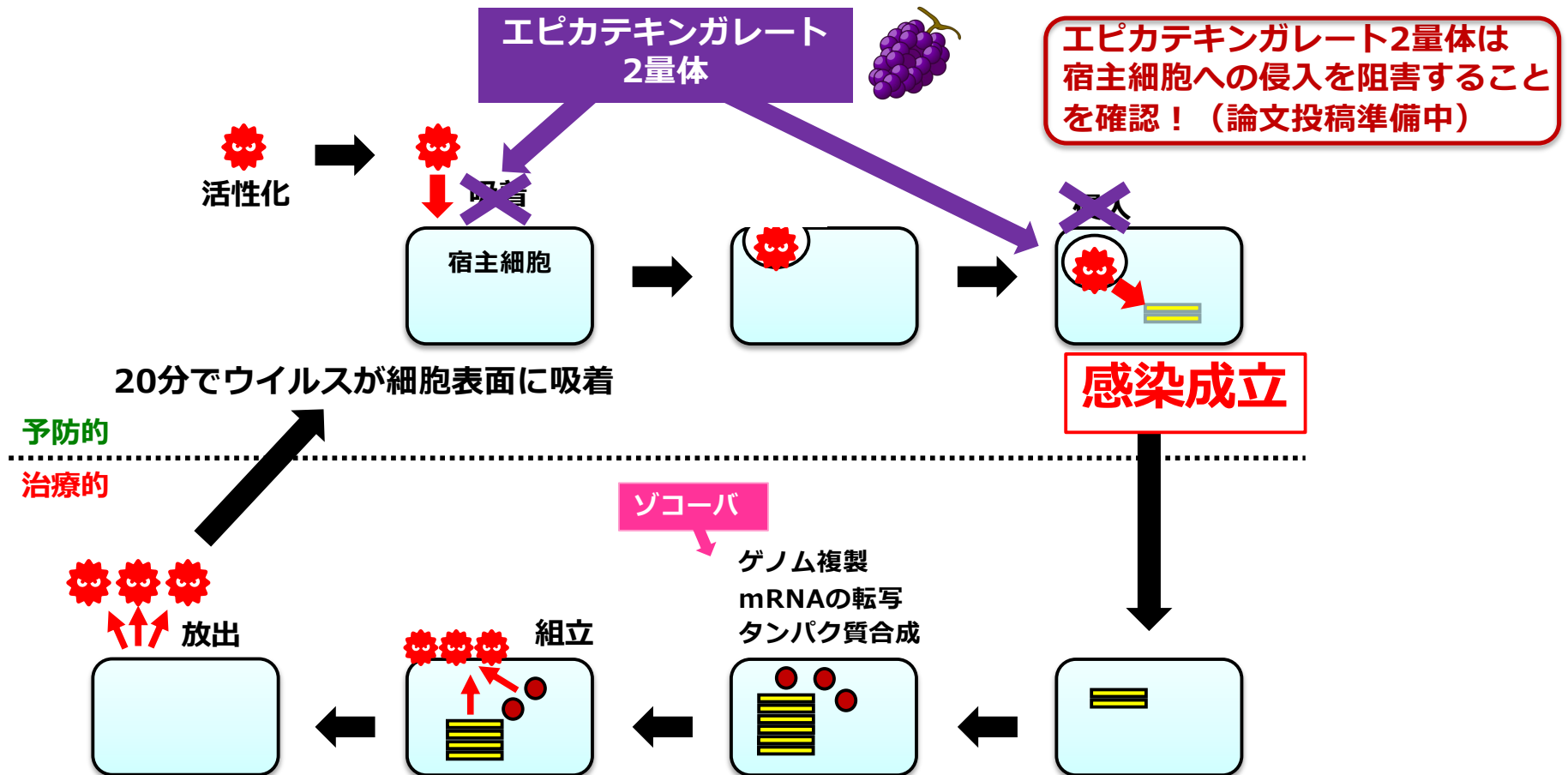
自己縮合法で得た2量体を3量体への合成素子として用いることが可能。



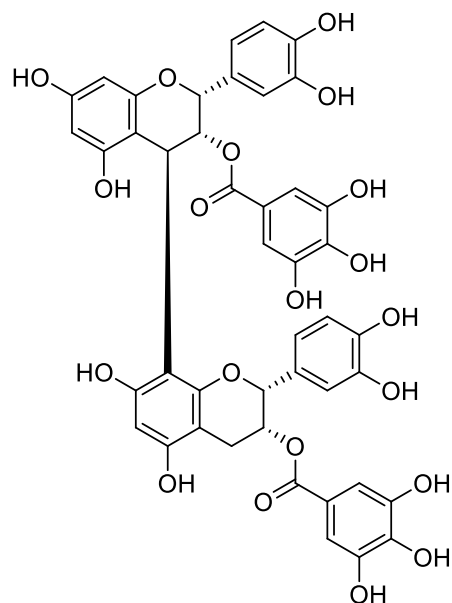
エピカテキンガレート2量体の抗インフルエンザウイルス作用



エピカテキングレート2量体の抗新型コロナウイルス作用



免疫調節機能を有するエピカテキンガレート2量体



ガレート型プロシアニジン
(PCB2 3,3''-di-O-gallate)

葡萄の種子に含まれる

- ・プロシアニジンB2 3,3''-ジガレートは炎症性のサイトカイン (IFN- γ 、IL-17) の産生を抑える。

Tanaka, S.*, Makabe et al. *Int. Immunopharmacol.* **2017**, 44, 87.

- ・T細胞における解糖系の抑制を介して、TNF- α の産生を抑える。

Endo, K., Makabe, H., Tanaka, S.* et al. *Biochem Pharmacol.* **2020**, 177, 113952.

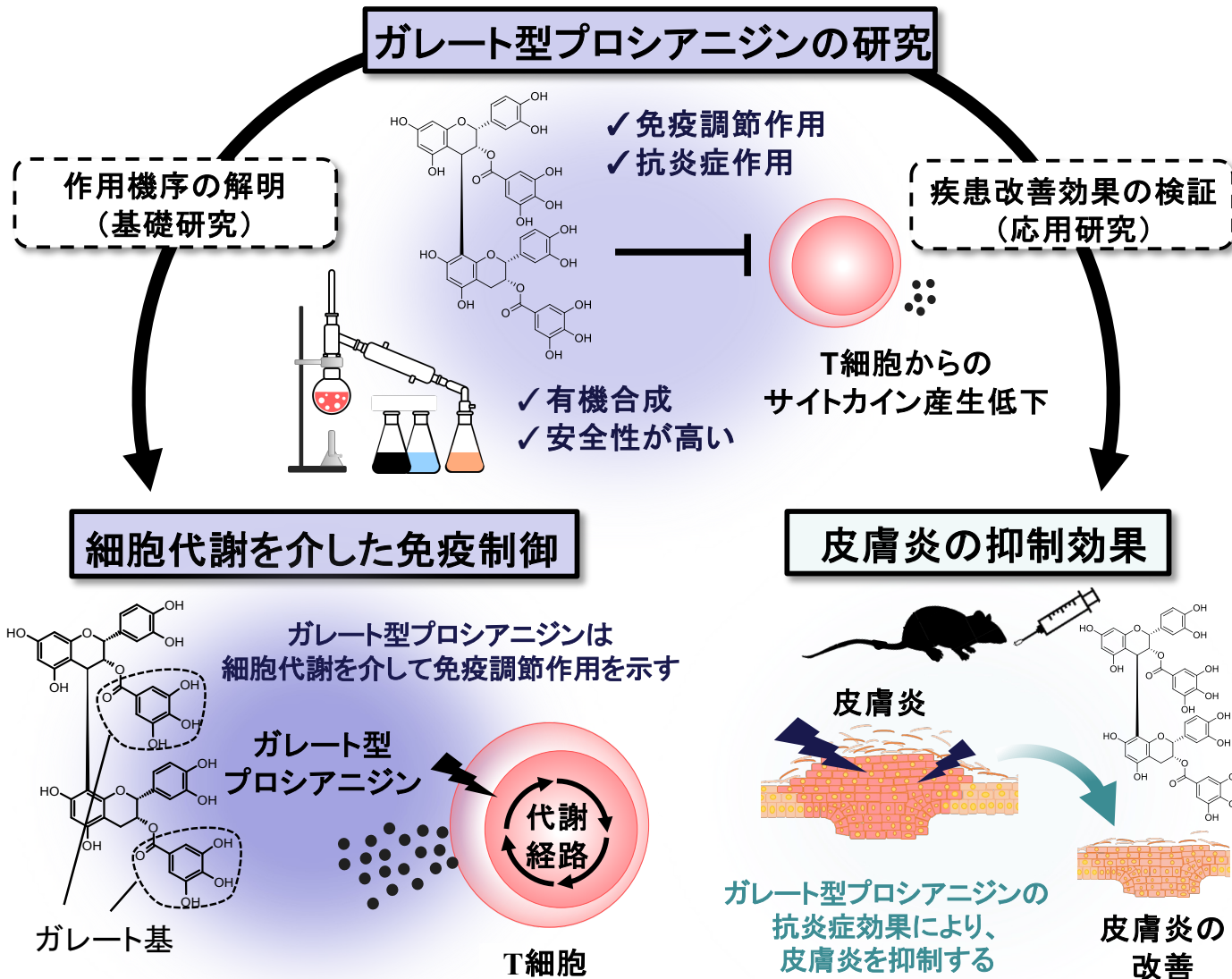
- ・樹状細胞からのサイトカイン産生の抑制を介してT細胞のIL-17の産生を抑える。

Endo, K., Makabe, H., Tanaka, S.* et al. *Biochem Pharmacother.* **2021**, 137, 111346.

- ・乾癬モデルマウスにPCB2およびPCB2ガレートを経口投与させると皮膚炎が改善する。

Sawa, T.; Endo, K.; Makabe, H.; Tanaka, S.* et al. *Int. Immunopharmacol.* **2023**, 121, 110444.

免疫調節機能を有するエピカテキンガレート2量体



従来技術とその問題点

- プロアントシアニジンは縮合型タンニン的一种で、様々な生理活性を有することが知られているが、天然には多数の構造類似体が存在する。自然界より純粋なプロアントシアニジンを単離することは不可能に近い。
- エピカテキンやカテキンの重合体の合成例はあるが、より生物活性の強いガレート型エピガロカテキンの効率的な合成例は少なく、生物活性や新機能の開拓は遅れている。

新技術の特徴・従来技術との比較

- 入手困難であった機能性ポリフェノールであるエピカテキンガレート2量体の効率的な化学合成に成功し、供給が可能となった。
- エピカテキンガレート2量体の新しい機能や生物活性が探索可能となった。
- エピカテキンガレート2量体を分析のための標準品としての供給が可能となった。

想定される用途

- 本技術により純粋なエピカテキンガレート2量体が入手可能になることから、新しい機能の開拓や生物活性の探索及び合成産物を標準サンプルとした機能性分子の解析が可能になる。
- 上記以外に、研究用の試薬として販売が期待される。
- また、エピカテキンガレート2量体は皮膚の炎症抑制や抗ウイルス活性を有することが明らかになったため消毒剤、うがい薬、抗炎症薬や化粧品の開発に有用な化合物であると考えられる。

- 効率的な合成法を確立し、有機合成化学が専門ではない研究者も合成可能である。ただし、工程の中には低温無水反応が含まれているためより扱いやすい反応条件を確立する必要がある。
- 合成の最終工程後ではHPLCによる精製が必要である。実用化に向けて合成品の精製法をより簡便にする方法を開発する必要がある。

企業への期待

- エピカテキンガレート2量体の消毒剤、うがい薬、皮膚炎改善薬や化粧品としての応用。
- 農産物における機能性ポリフェノールの分析のための標準試薬として、食品業界や試薬業界への供給。

本技術に関する知的財産権

- ・ 発明の名称: ガレート型エピカテキン重合体又はガレート型エピガロカテキン重合体の製造方法
- ・ 出願番号 : 特願2021-099104
- ・ 出願人: 国立大学法人信州大学
- ・ 発明者: 真壁秀文、田中友梨

お問い合わせ先

株式会社信州TLO 

T E L 0268 - 25 - 5181

F A X 0268 - 25 - 5188

e-mail info@shinshu-tlo.co.jp