



有機合成を基軸としたフラバン-3-オール誘導体の機能性解明研究と
栽培現場への貢献を目指した研究展開

大阪電気通信大学工学部環境科学科 齊 藤 安貴子

はじめに

フラバン-3-オール化合物とは、図1に示したような3環性の構造の3位に水酸基を有する化合物群である。一般的に「カテキン類」と呼ばれ認知度も高い。また、フラバン-3-オール誘導体がオリゴマー化した化合物群をプロアントシアニジンと呼び、リングポリフェノール、ワインポリフェノール、カカオポリフェノールなども、このプロアントシアニジンが主成分である。代表的な構造は図2に示したが、水酸基の数やオリゴマーの長さ、さらには様々な官能基や分子団による修飾により、多くの類似の構造を持つ化合物の混合物として存在し、それぞれの化合物を単離・構造決定が難しい化合物として知られる。そのため、生物活性評価に十分な純粋な化合物を確保すること、また、適した対照化合物を同時に入手することが困難であることから、構造-活性相関研究が進みにくい化合物群である。

そこで、発表者は、有機合成の技術を用いて純粋な化合物を確保し、さらに、その生物活性評価系において適した対照化合物を同時に合成することで、詳細な構造-活性相関研究を進めてきた。それらの研究は、フラバン-3-オール誘導体の機能性は、化合物の微細な構造に大きく影響されることを証明してきた。すなわち、様々な作物に含まれるフラバン-3-オール誘導体は、「混合物としてどれくらいの総量が含まれているか」、よりも、「どの構造をもつ化合物がどれくらい含まれているか」が重要であることが示唆されている。化合物レベルの分析と機能性解析のエビデンスが簡単に利用できるならば、作物の高機能化、高付加価値化が可能となる。しかし、栽培の現場などで、これらの化学的知見を直接利用するのは難しく、より利用しやすい形で研究成果を提供する必要がある。このような視点から、候補者はいか次に示すいくつかの挑戦を進めてきた。本講演では、最近の成果を中心に解説し、今後どのように研究を展開しているのか、その方向性について述べたい。

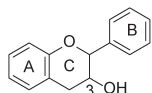


図1. フラバン-3-オールの基本構造

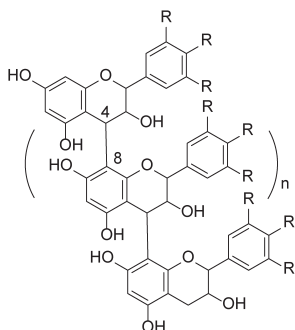


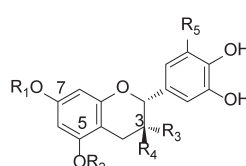
図2. プロアントシアニジンの構造

1. フラバン-3-オール誘導体ライブラリーの構築と構造-活性相関研究

様々な作物に含まれるフラバン-3-オール誘導体、及び、それらと類似の構造を持つ化合物群を有機合成で確保し、化合物、及び、その物性データを論文化すると同時にライブラリーとして保存してきた¹⁾。有機化学的な位置選択的修飾法や立体選択的な合成法の開発²⁾を進めると同時に、その化合物の生物活性試験における対照化合物を合成している。これは、効率的に機能性の比較をすることが可能なラインナップ、構造が極めて類似して活性が低いコントロールとなりうる化合物も同時に揃えることを目的としている。また、ライブラリーの化合物群を用いた構造-活性相関研究を行い、微細な構造の違いが生物活性に大きく影響することを証明している。例えば、図3に示した化合物群は類似の構造を持つフラバン-3-オール誘導体であるが、(-)-エピカテキンの3位と5位にガロイル基(G)を導入した化合物**1**は高い子宮頸ガン細胞HeLa S3増殖抑制活性を示すが、3位の立体が反転した化合物**2**は活性を示さない³⁾。また、化合物**1**のR₅の位置に水酸基が導入された化合物群は予想に反して活性が低下した⁴⁾。さらに、化合物**1**のガロイル基の導入位置を3位と7位に変えた化合物**4**でも活性が低下した⁵⁾。このように、フラバン-3-オール誘導体の活性は、微細な構造によって大きく異なり、水酸基の数や化合物の総量では、その機能性を評価することが難しいことが示唆されている。有機合成の有利な点は、これらの化合物の機能性評価に対して必要な対照化合物を同時に確保できる点だと考えている。

2. フラバン-3-オール誘導体の利用と栽培現場への貢献を目的としたベンチャー企業の創設

発表者は、現在の大学の枠組みだけでは、研究成果の効率的な利用や本来その技術を必要としている現場への迅速な貢献が難しいと考え、2015年8月に大学内ベンチャー企業(株)ベリーらほを創設し代表取締役役に就任した。本会社の業務は、主にフラバン-3-オール誘導体ライブラリーを利用した分析委託業務や、研究に必要な化合物群の提供等とした。通常であれば大学との共同研究契約などが必要で、中小企業や栽培現場では利用しにくい研究成果をより利用しやすくし、大学発の技術と化学的エビデンスを、より効率的に社会に役立てることを目的としている。また、このベンチャー企業を中心として地域連携活



- 1: R₁ = R₄ = R₅ = H, R₂ = R₃ = G
- 2: R₁ = R₃ = R₅ = H, R₂ = R₃ = G
- 3: R₁ = R₄ = H, R₂ = R₃ = H, R₅ = OH
- 4: R₁ = R₃ = G, R₂ = R₄ = R₅ = H

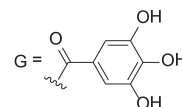


図3. ガロイル基導入による HeLa S3細胞増殖への影響評価

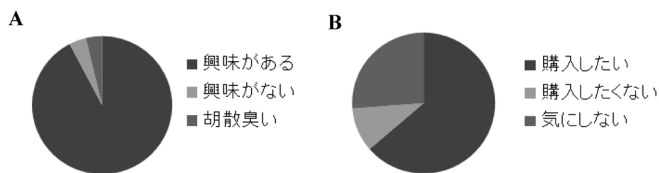


図4. アグリビジネスフェアにおけるアンケート結果の一部

動等の社会貢献活動も同時に進めている。この成果や提案は農水省主宰「アグリビジネス創出フェア」に2015～2017年度出展し報告している。

図4は、2017年度のアグリビジネスフェアにおいてアンケートを実施した結果の一部であるが、Aは「食品の機能性について興味があるか」(回答数429)、Bは「ポリフェノールが含まれていることが購買意欲につながるか」(回答数346)、をまとめたものである。回答者は食品業界や農業関連の方々が多く世間一般の意見とは言えないが、食品の機能性に興味はあるが、商品購入時ポリフェノール成分の有無は気にしないとの回答が4分の1程度あった。2017年での本調査に加え、2015、2016年度も同様なアンケートをしたが、ほぼ同様な結果が得られている。これまでフラバン-3-オール誘導体の機能性を化学的に解明することに注力してきたが、それに加えて、化合物の付加価値の定着や啓もう活動がさらに必要だと感じた。

これらの背景から、アカデミアの研究者としてすべきことはもちろん、ベンチャー企業の経営者として、栽培現場でも利用可能な化合物データ・分析技術の提供など少しずつ形にし、より現場で利用しやすい・利用価値のあるデータ・技術を提供可能な体制を作り上げたいと考えるに至った。

3. フラバン-3-オール誘導体のプローブ化研究と機能性証明

様々な研究やアッセイ系において、プロアントシアニジンが天然由来の生物活性化合物として同定されることが多い。しかし、単離が困難である上、混合物で機能が発揮される例も多い。そこで、プロアントシアニジンの多数ある水酸基を利用してプローブ化することで、混合物でも化学生物学研究を可能とする技術の検討を行った。具体的には、理化学研究所長田抗生物質研究室で開発されたジアジリンによる光親和型官能基非依存型固定化法⁶⁾を応用した方法を用いている。ごく最近の成果として、国立感染症研究所の研究グループに、リンカーに固定化したプロアントシアニジンを提供することにより、プロアントシアニジンがB型肝炎ウイルスに対して抗ウイルス活性を持つメカニズムを解明する一助になることができた⁷⁾。プロアントシアニジンは一般的に様々なタンパク質の配列と非特異的に結合すると言われていたが、その構造や目的のタンパク質によっては、特異的に結合して効果を発揮できることの証明になったと考えている。

おわりに

発表者は、これまでの研究生活のほとんどを小さな分子の合成やその機能性に興味を持ち研究を行ってきた。もちろん、研究の興味の中心は現在でも生理活性物質の構造の美しさや反応性の不思議を解明することにあるが、その成果や知見を社会に役立てるにはどのようにすればよいか考えるようになった。社会からどのような知識や技術が求められているのか、私たちが見いだしている化学的な現象を社会に役立つところまで発展させるには、どのレベルまで到達すればよいか、など日々考えながら研究を進めている。現在でも答えはまだ出ておらず自ら

の力不足を痛感しているが、一つ一つ成果を積み重ねた先に答えがあると信じ今後も努力をし続けるつもりである。

(引用文献)

- 1) 農林水産省・食品産業科学技術研究推進事業、研究紹介2015、シーズ創出ステージ、「プロアントシアニジンのライブラリー構築とその食機能性の解明」、p. 47 (2015)。
- 2) ごく最近の報告としては：Y. Higashino, *et al.*, "Regioselective synthesis of procyanidin B6, a 4-6-condensed (+)-catechin dimer, by intramolecular condensation." *Molecules*, Vol. 23, p. 205 (2018)。
- 3) K. Mori, *et al.*, "Role of 2,3-*cis* structure of (-)-epicatechin-3,5-*O*-digallate in inhibition of HeLa S3 cell proliferation." *Nat. Prod. Chem. Res.*, Vol. 3, p. 172 (2015)。
- 4) A. Saito *et al.*, 未発表データを含む
- 5) T. Hojima, *et al.*, "Role of 3,5-digalloyl and 3',4'-dihydroxyl structure of (-)-epicatechin-3,5-digallate in inhibition of HeLa S3 cell proliferation." *Nat. Prod. Chem. Res.*, Vol. 5, p. 250 (2017)。
- 6) N. Kanoh, *et al.*, "Photo-cross-linked small-molecule affinity matrix for facilitating forward and reverse chemical genetics." *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 44, pp. 3559-3562 (2005)。
- 7) S. Tsukuda, *et al.*, "A new class of hepatitis B and D virus entry inhibitors, proanthocyanidin and its analogs, that directly act on the viral large surface proteins." *Hepatology*, Vol. 65, pp. 1104-1116 (2017)。

謝辞 最近の研究成果は、究農林水産省・食品産業科学技術研究推進事業、シーズ創出ステージ(2012～2014)、2014年度 飯島藤十郎記念食品化学振興財団(2014)、倉田記念日立科学技術財団(2015～2017)、及び、大阪電気通信大学などからのご支援により行ったものです。また、抗ウイルス活性に関与する機会を与えて下さった国立感染症研究所・渡士幸一主任研究官、九十田千子博士に心より感謝申し上げます。本賞を頂くにあたり、学生時代から温かいご指導ご鞭撻を賜り、研究者として生きていく基礎を築いてくださいました東北大学名誉教授・折谷隆之先生、田中陽光先生、岡山大学・清田洋正先生に心より御礼申し上げます。また、博士課程において研究だけではなく女性研究者としての生き方をご指導くださいました、東京理科大学・黒田玲子先生に感謝申し上げます。富山県バイオテクノロジーセンターにて、現在の本研究課題に直結する研究を行う機会を与えていただきました、北海道大学・生方信先生、富山県立大学・中島範行先生、岡山理科大学・松浦信康先生、また、(独)理化学研究所 長田抗生物質研究室にて、化学生物学研究を行う機会を与えていただきました、長田裕之主任研究員、東北大学・叶直樹先生、須藤龍彦研究員、渡辺信元研究員、近藤恭光研究員に心より感謝申し上げます。本受賞は、現在在籍しております大阪電気通信大学の先生・職員の方々が研究室やベンチャー企業の立ち上げにご協力くださらなければ成し得ませんでした。また、作物栽培検討のため「植物栽培ユニット agri-cube」を貸与くださった大和ハウス工業株式会社総合技術研究所フロンティア技術研究室の皆様のご協力により本研究の方向性を見いだすことができました。さらに、子育て中の私を支えながら研究をゼロから立ち上げ発展させてくれた大阪電気通信大学の学生たちがいたからこそ、現在の研究があります。この場を借りて深く御礼申し上げます。最後になりましたが、本奨励賞にご推薦くださいました岡山大学大学院環境生命科学研究科 清田洋正先生、ならびにご支援賜りました諸先生に厚く御礼申し上げます。