

於：JSTホール/東京（2009/06/16）

強力な脱顆粒阻害活性を有する エラグ酸誘導体の簡易大量合成

琉球大学理学部 海洋自然科学科（化学系）

准教授 安里英治

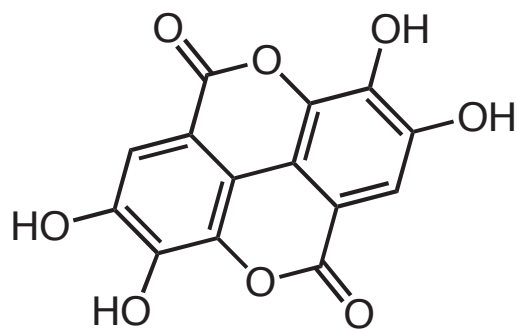
共同研究者 中沢 賢人（現筑波大学大学院理学研究科）
安元 健（沖縄県地域結集型共同研究事業コア研究室）
吉田 巧（沖縄県地域結集型共同研究事業コア研究室）
久場 恵美（琉球大学医学部保健学科 助教）

本研究は ● JST沖縄県地域結集型共同研究事業
● JSTシーズ発掘試験研究(H19年度) による研究成果である

脱顆粒とは

抗原（花粉等）が体内に侵入し、異物と認識されると抗体が作られ記憶される。再び抗原が侵入すると抗体が結合し、体内から抗原を追い出すための免疫反応としてヒスタミン等の化学物質を放出する。このように**抗原抗体反応**により化学物質が放出される現象を**脱顆粒**という。

花粉症、アレルギー性鼻炎、気管支喘息等を引き起こす

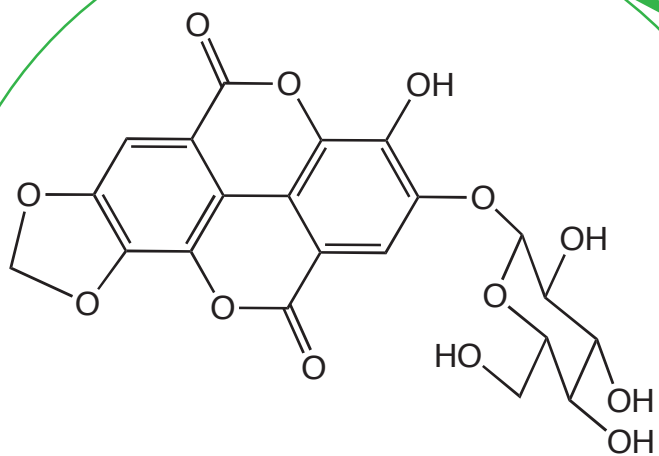


エラグ酸

エラグ酸類縁体

一般的な抗酸化物質であり、美白効果、制ガン、抗ウイルス作用等を有し、化粧品や医薬品としての商品価値が高い成分。

沖縄県に自生し、食歴のある
ヤブツバキ(*Camellia japonica*)の葉から
抽出された化合物。



オキカメリアシド

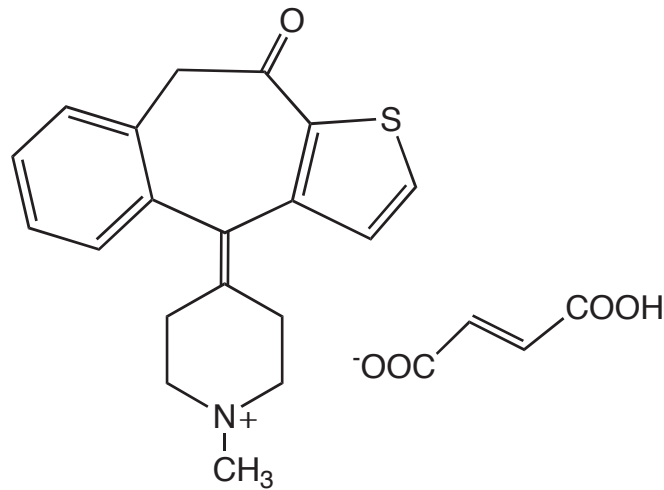


オキカメリアシドは、従来のヒスタミン拮抗薬である
フマル酸ケトチフェンより約**1万2千倍**の脱顆粒阻害活性をもつ！！

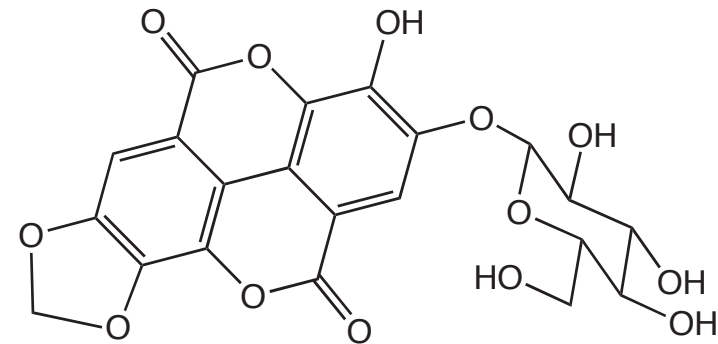
ヤブツバキ

脱顆粒阻害活性 ⇒ アレルギー疾患の治療に有効

アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、皮膚炎、蕁麻疹、気管支ぜんそく等々の治療に使用



フマル酸ケトチフェン
世界約**135国**で使用



オキカメリアシド (OCS)

沖縄トロピカルセンター(TTC)
2006年 国際特許出願
抗炎症作用、脱顆粒阻害活性

OCSの脱顆粒阻害活性は、フマル酸ケトチフェンの約**1万2000倍**

研究目的

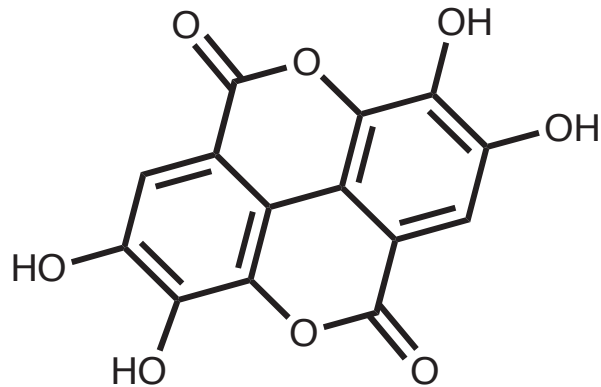
約26 kg の乾燥ヤブツバキの葉
からOCSは1gしか採れない

栽培期間 前処理
抽出、精製 人件費 etc

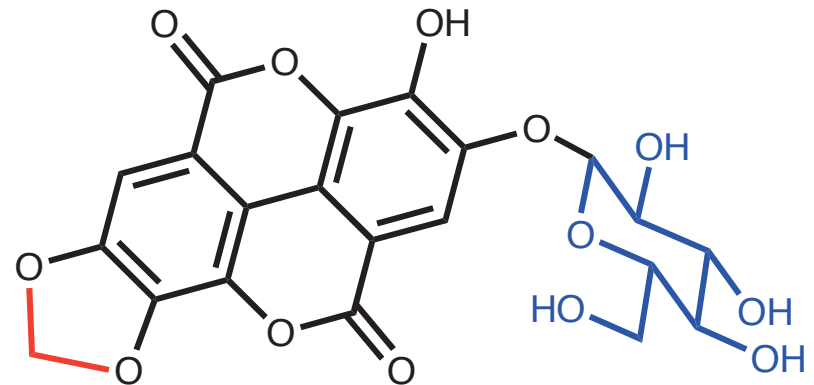
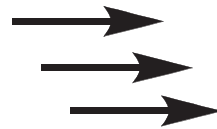


市場への安定供給には

化学合成による
大量供給が必要！！



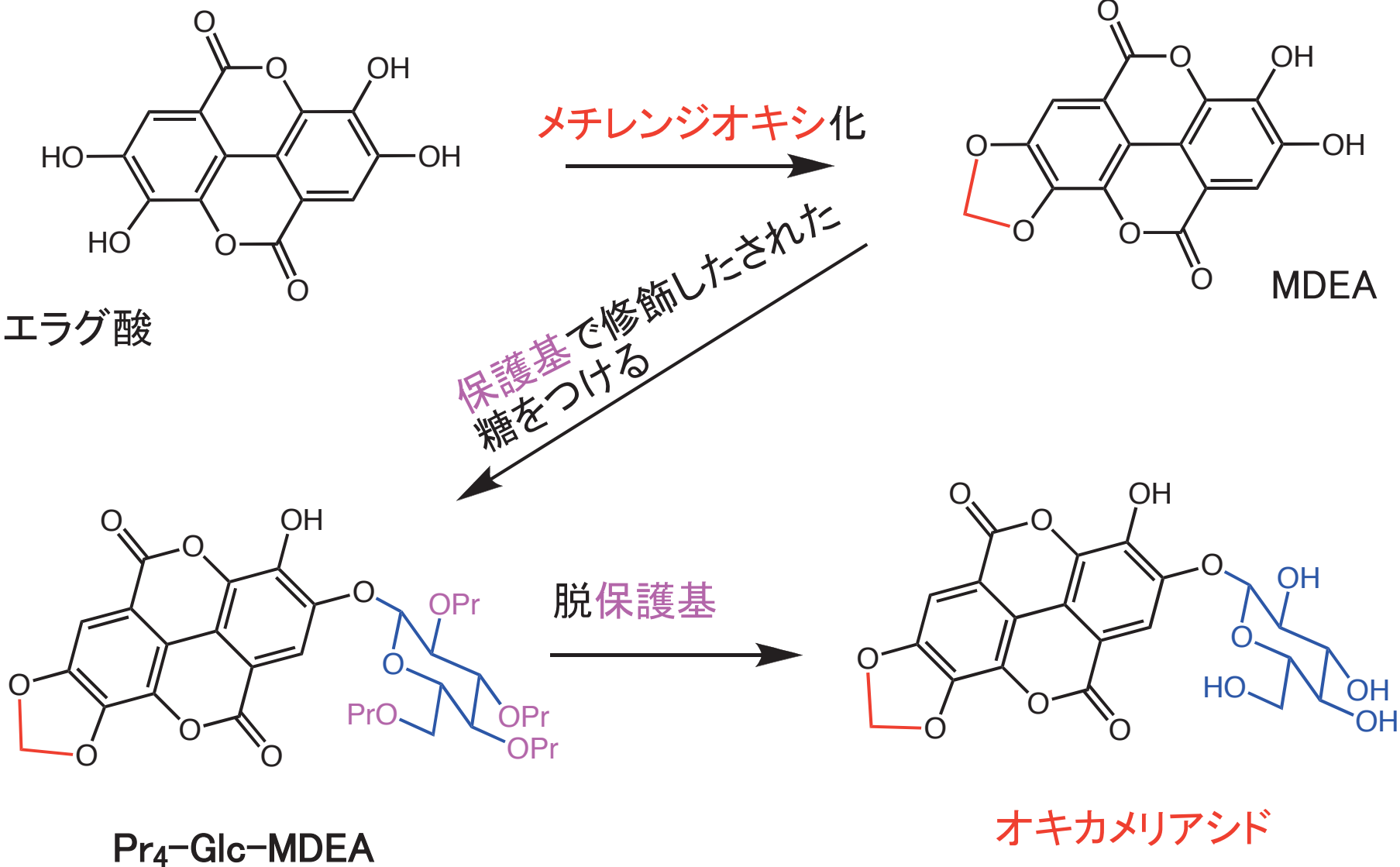
安価なエラグ酸



から

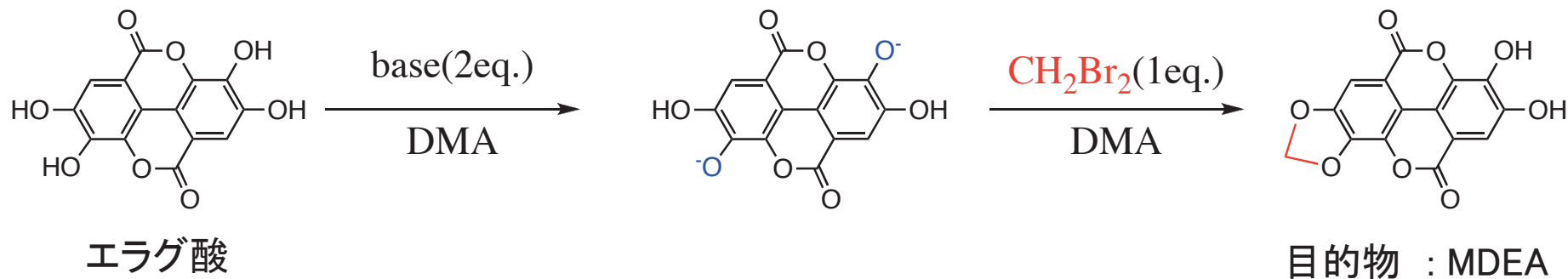
オキカメリアシドを大量合成

オキカメリアシド合成指針

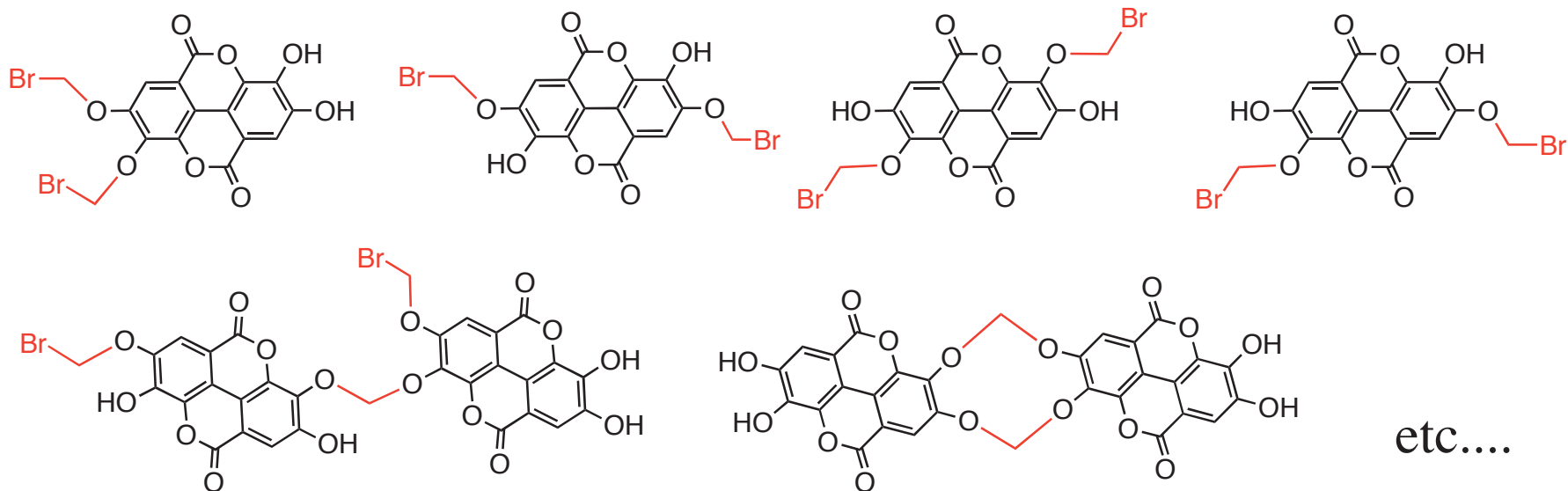


Step 1 エラグ酸メチレンジオキシ化

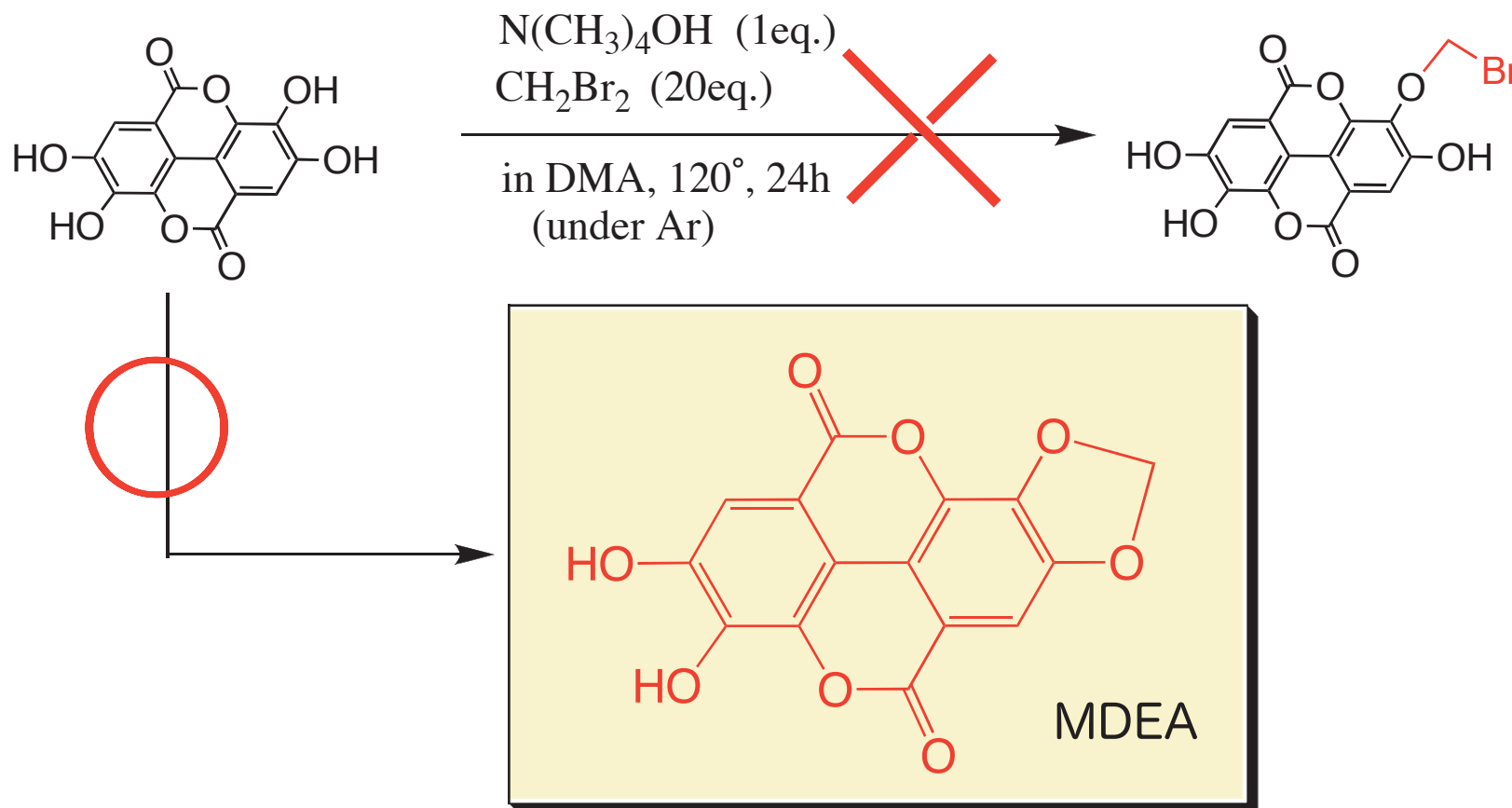
問題点： エラグ酸にはOH基4つ。どこが反応するかわからない。



各種副生成物



メチレンジオキシ化エラグ酸 (MDEA) の合成



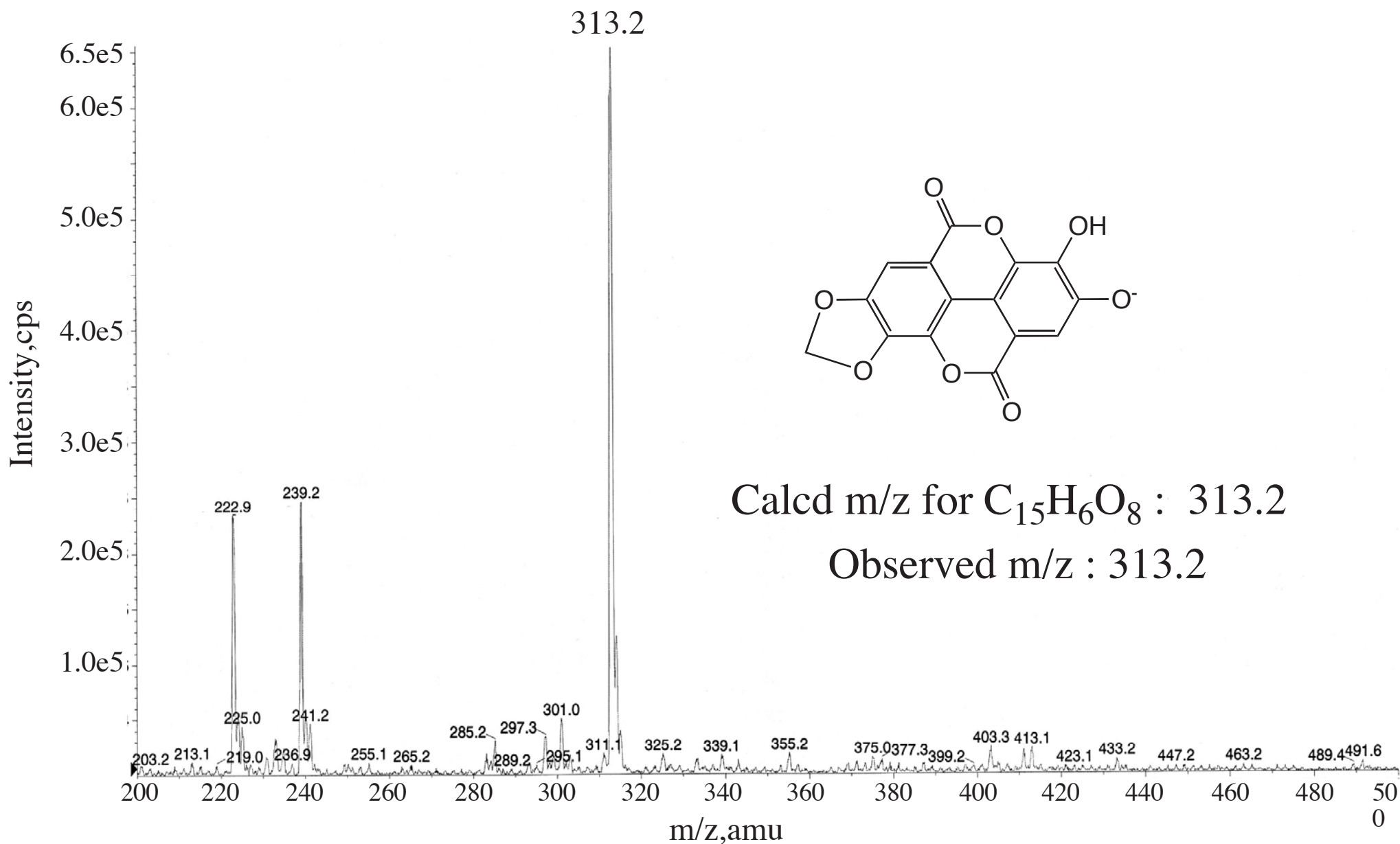
Calcd for $C_{15}H_8O_9$ (MDEA• H_2O): C, 54.23 %; H, 2.43%

Observed : C, 54.43%; H, 2.45%

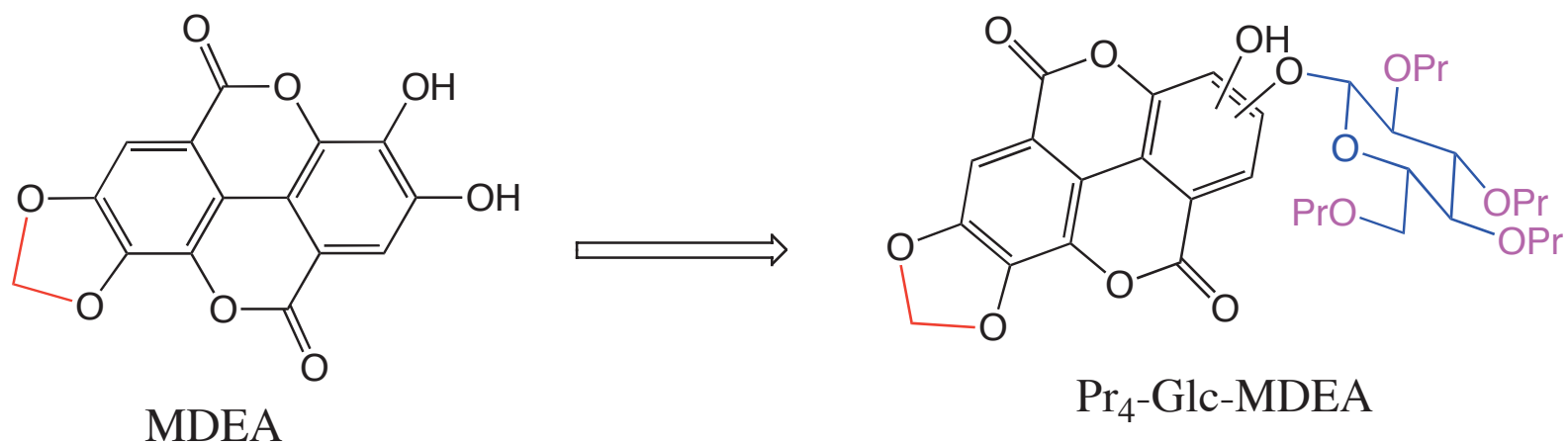
予想に反し、一気にMDEAが生成 (セレンディピティー !)

ESI-Mass (Negative mode)

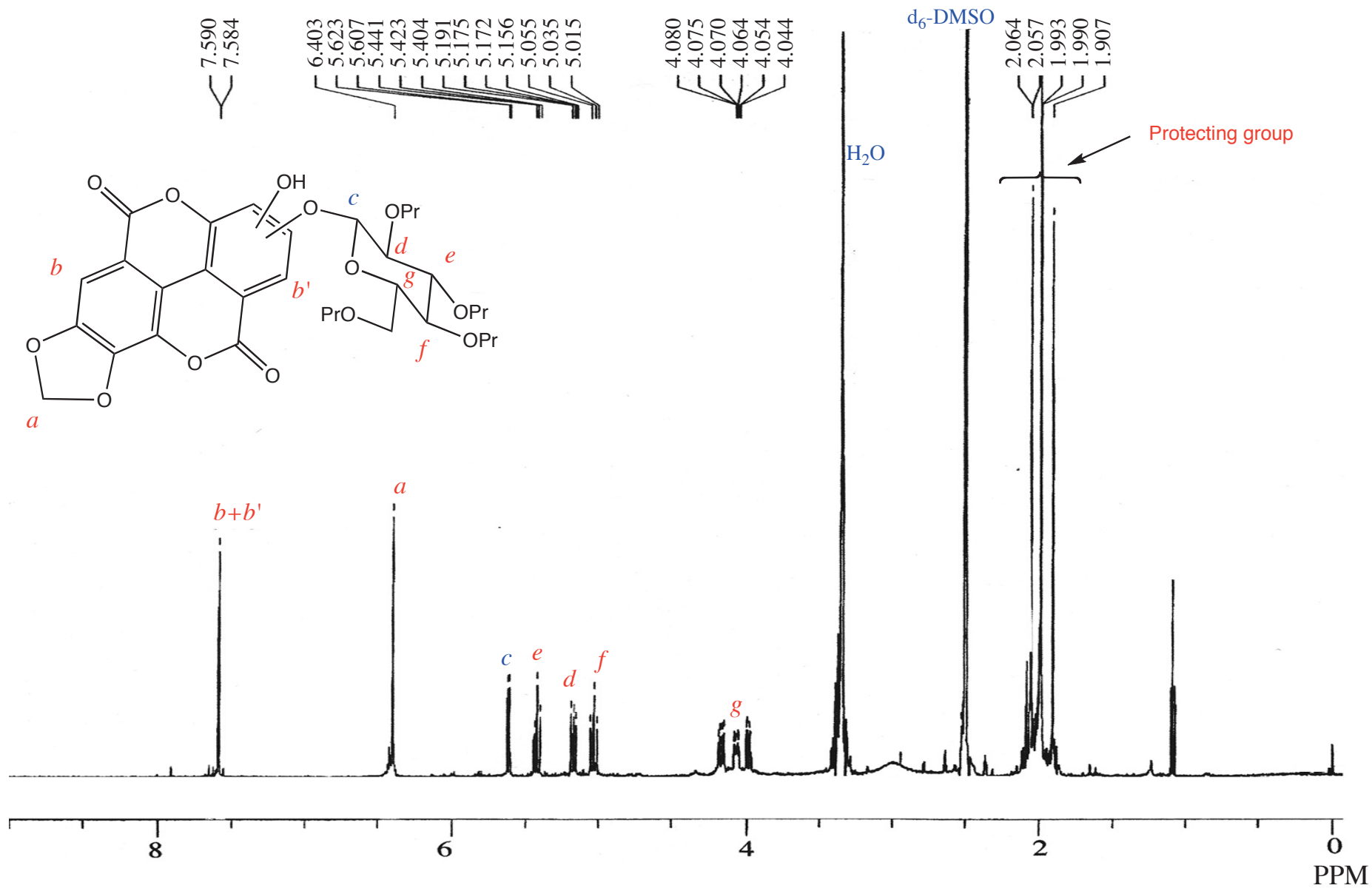
Polarity/Scan Type: Negative Q1 MS



Step 2 MDEA保護基修飾配糖体の合成



Pr₄-Glc-MDEAの¹H-NMRデータ (測定溶媒: d₆-DMSO)



Pr₄-Glc-MDEAの脱保護反応

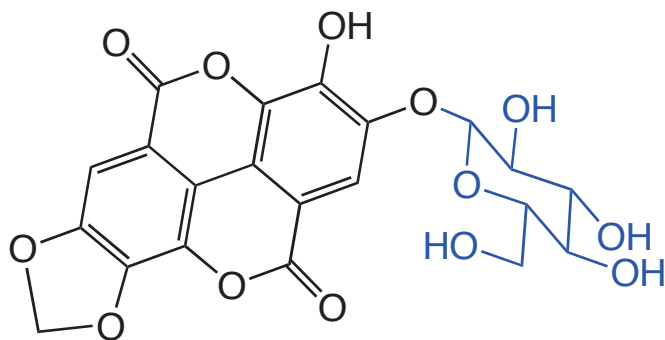


組成はオキカメリアシドと一致

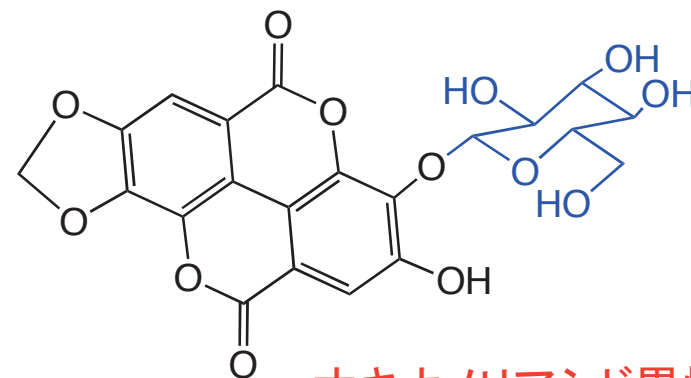
Calcd for C₂₁H₁₉O_{14.5} (オキカメリアシド・1.5水和物): C, 50.11%; H, 3.80%

Observed: C, 50.01%; H, 3.75%

構造は以下の2つの可能性

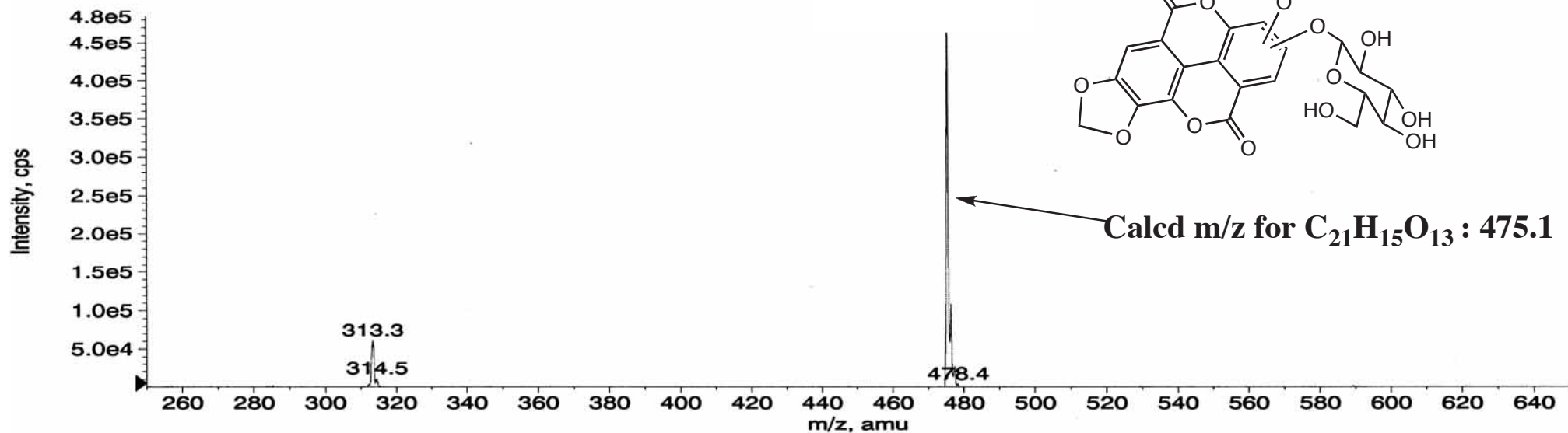


オキカメリアシド

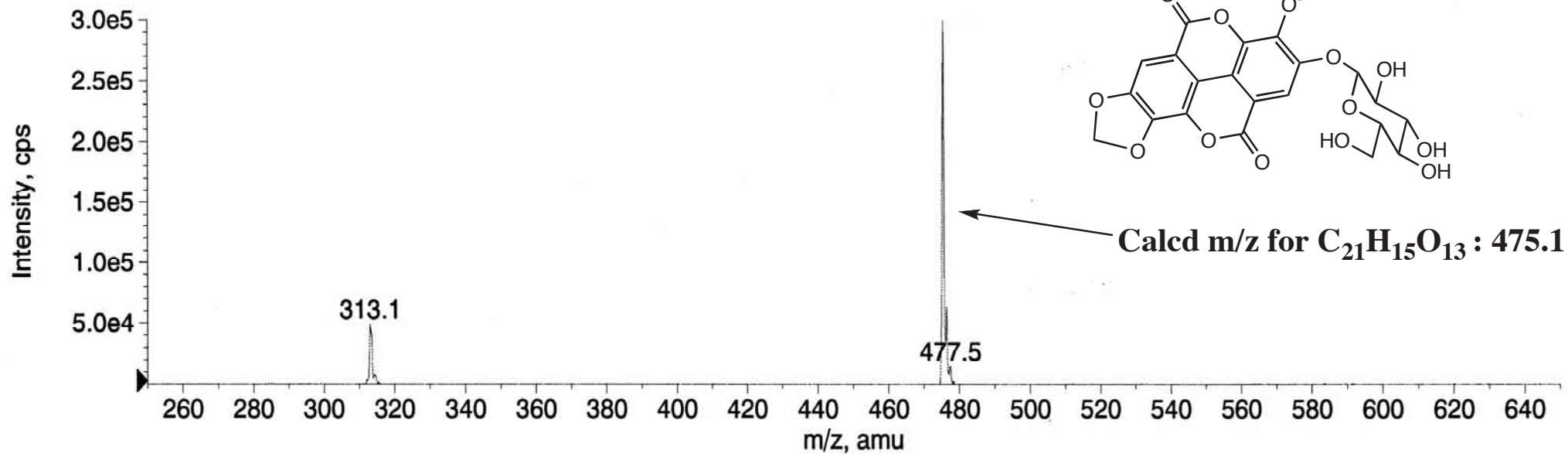


オキカメリアシド異性体

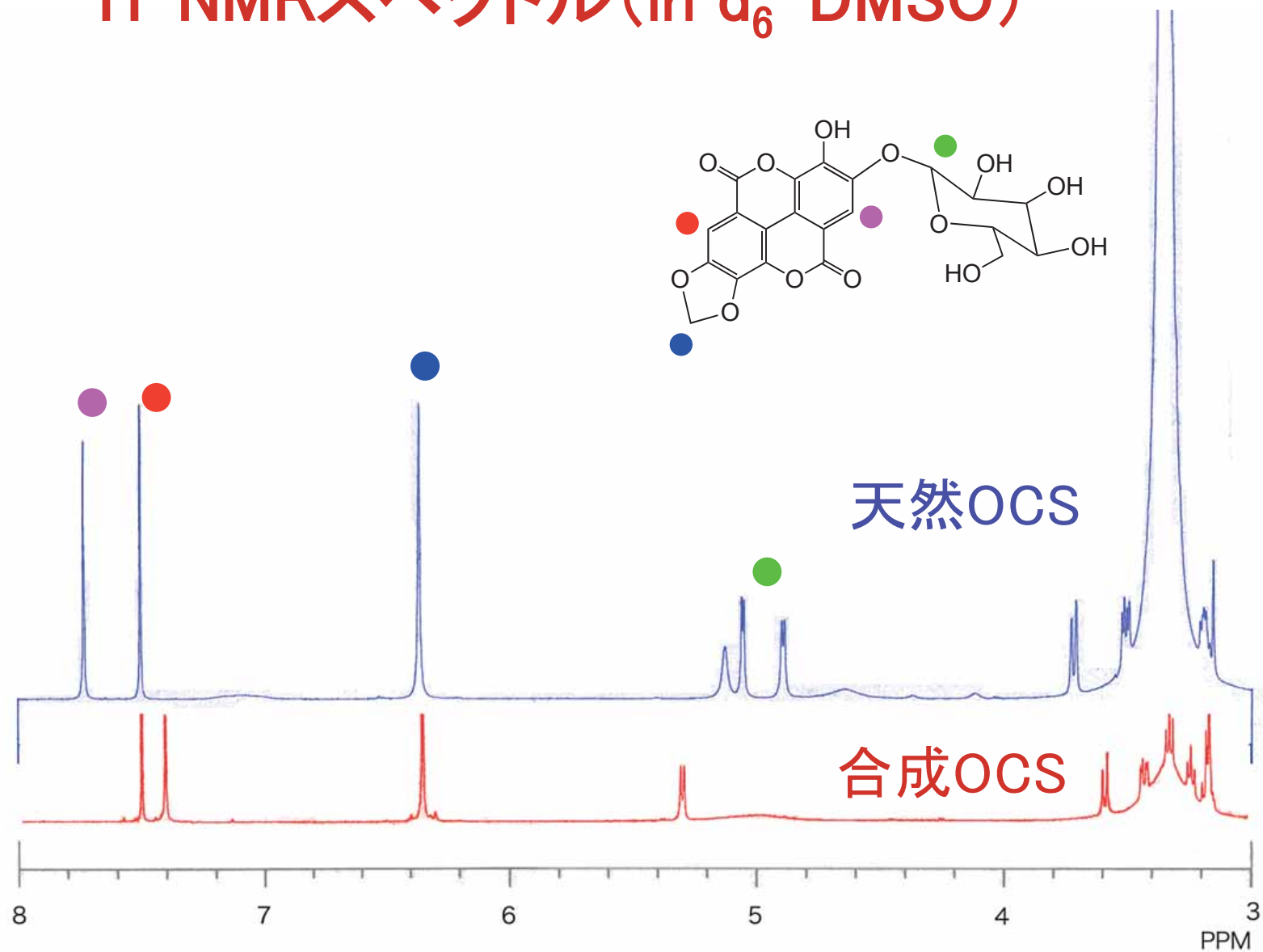
LC/MS : 合成オキカメリアシド (?)



LC/MS : 天然オキカメリアシド

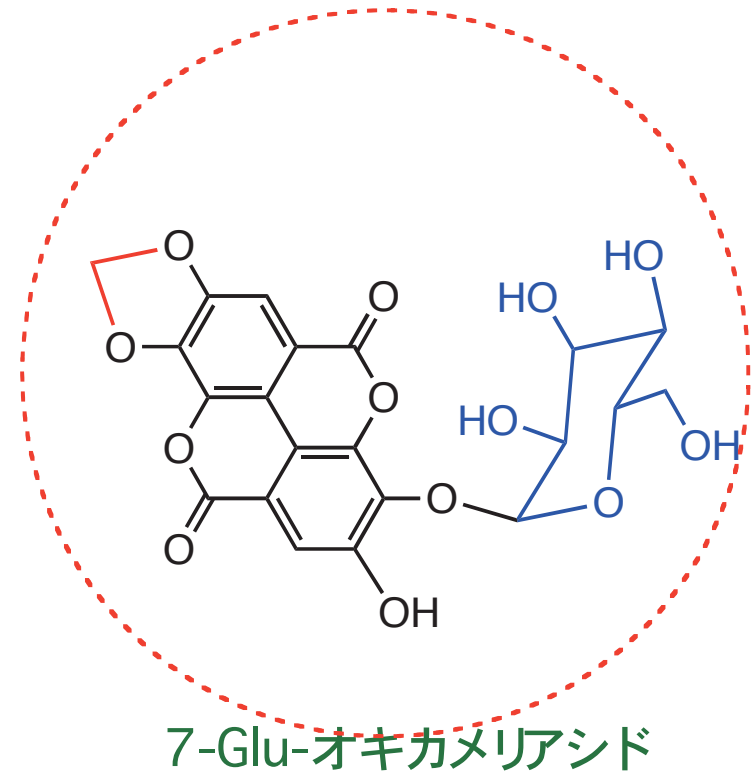
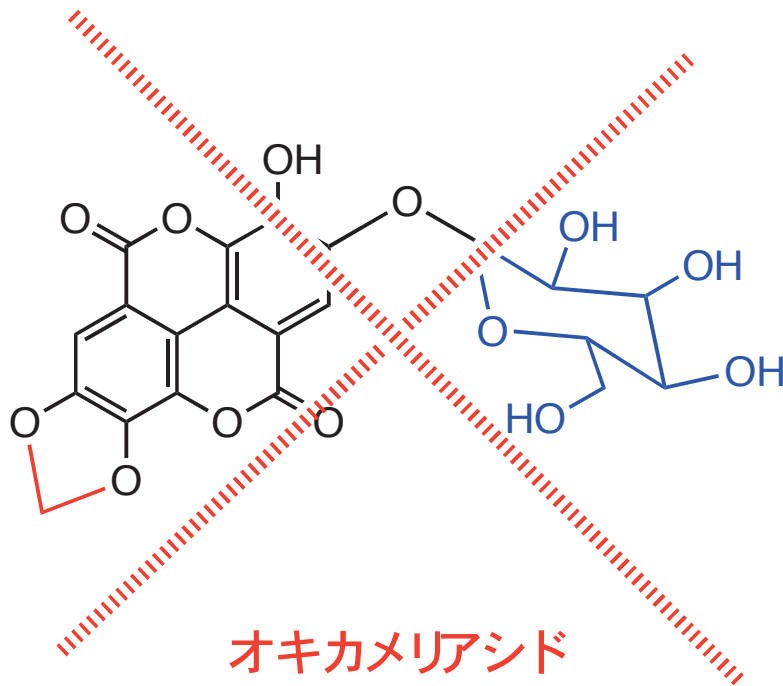


$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (in $\text{d}_6\text{-DMSO}$)



$^1\text{H-NMR}$ は異なる結果を与えた \Rightarrow 合成物は異性体である

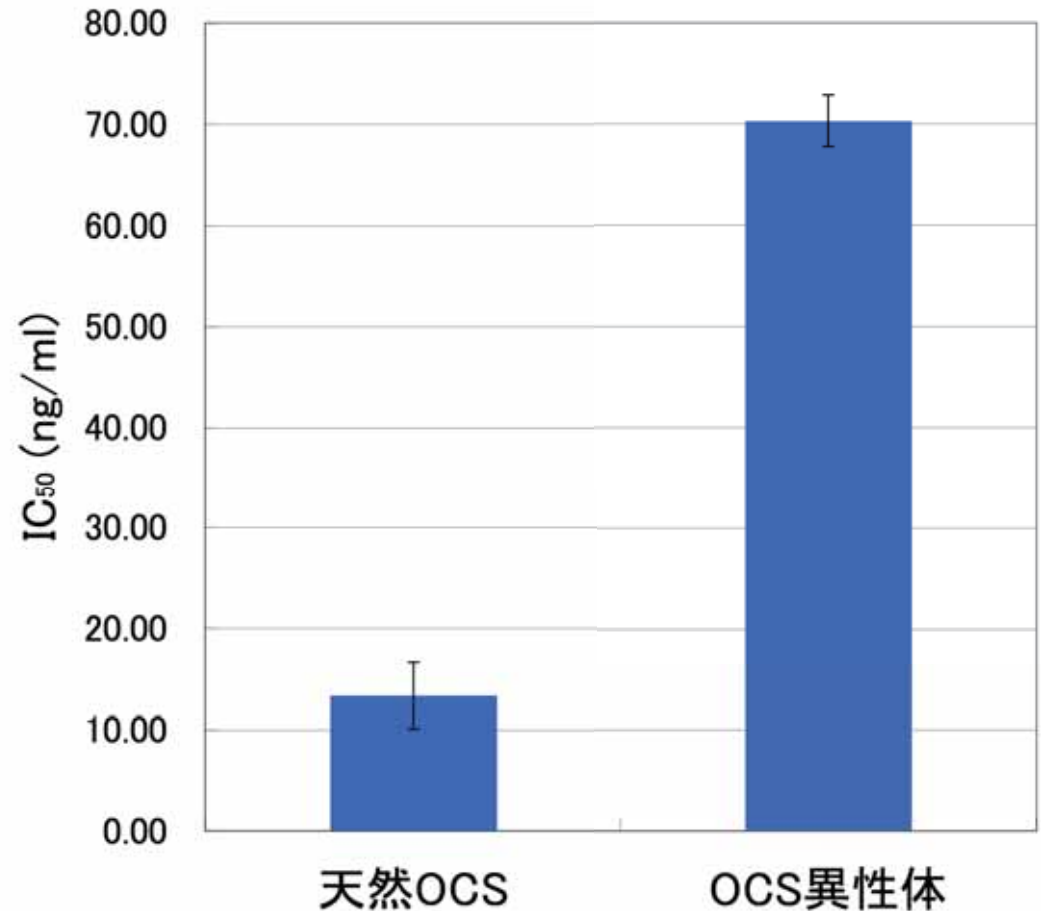
^1H -, ^{13}C -NMRスペクトルの比較により
合成化合物はオキカメリアシドの異性体
である事が判明



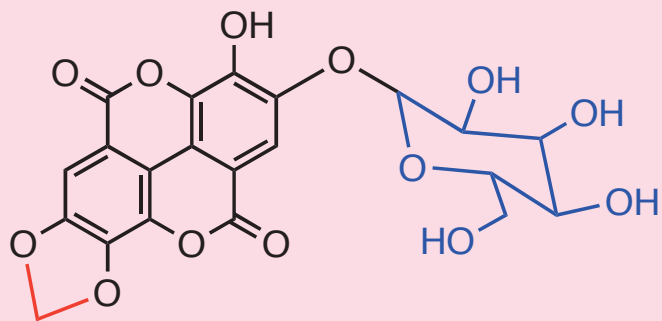
OCS異性体の脱顆粒阻害活性は？

脱顆粒阻害活性の比較

	IC ₅₀ (ng/ml)	
	天然OCS	OCS異性体
1回目	16.13	67.73
2回目	15.14	72.85
3回目	8.78	70.90
Mean	13.35	70.29
SD	3.26	2.56

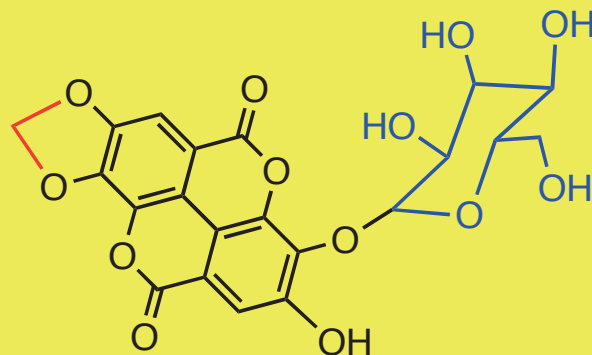


合成した**OCS異性体**の活性は**天然OCS**の約1/5。
フマル酸ケトチフェンと比較すると**2千倍強**。



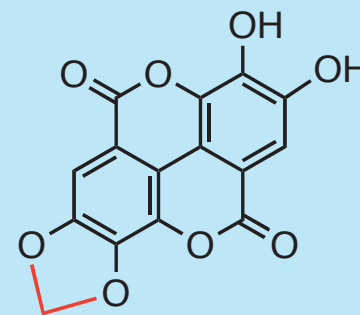
天然オキカメリアシド

IC₅₀ : 14 nM



オキカメリアシド異性体

IC₅₀ : 70 nM



MDEA

IC₅₀ : 3 μM

化学合成に成功

安価に大量合成可能なOCS異性体は
フマル酸ケトチフェンの数千倍の脱顆粒阻害活性を保持

新技術の特徴・従来技術との比較

- 天然OCSの脱顆粒阻害活性にはおとるが、フマル酸ケトチフェンの数千倍の活性強度を有するOCS異性体の大量合成法を確立した。
- この合成法は安価なエラグ酸を原料とするわずか3ステップのプロセスのため、研究室レベルの合成では1週間程度でグラムスケールの合成が可能である。
- 天然OCSは「椿茶」に限定して商品化されているが、強力な活性を持つOCS異性体の大量供給が可能になったことにより、健康食品、医薬品、化粧品等への応用も可能となった。

想定される用途

- 強力な脱顆粒阻害活性は、抗アレルギー疾患（花粉症、アレルギー性鼻炎等）の治療薬、予防薬として期待される。
- 食品添加物として、例えば健康飲料へ商品化が期待される。
- 中間体であるMDEAは、化学修飾により様々なエラグ酸誘導体に変換できるので、今後予定されている合成新化合物の性質によっては、様々な用途が考えられる。

想定される業界

利用者・対象

薬品会社、健康食品会社、化粧品メーカー、等々

市場規模

フマル酸ケトチフェンが130国以上で使用されている実績を考えると、、、

→ ??億円の市場規模

実用化に向けた課題

- 既にin vitroでの脱顆粒阻害活性を確認済み。活性発現のメカニズム解明は今後の課題。
- 今後、動物実験による活性評価を行い、医薬品（またはそのリード化合物）としての可能性を検討する必要あり（琉球大学医学部と共同研究の予定）。
- 合成収率の向上や溶媒回収法の検討等により、実用化に向けたコストダウン技術を確立する必要もあり。

企業への期待

- 今後の新規化合物合成に関しては特許申請との兼ね合いもあり、学生の研究テーマには適さない。化学合成の技術を持つ、企業との共同研究を希望。
- 花粉症等のアレルギー性疾患の治療薬を開発中の企業、医療、化粧品、健康食品分野への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

本技術に関する知的財産権

発明の名称	エラグ酸誘導体の製造法および当該方法により得られる新規エラグ酸誘導体
出願番号	特願2009-33683
出願人	国立大学法人琉球大学
発明者	安里英治、中沢賢人

お問い合わせ先

琉球大学産学官連携推進機構 客員准教授
文部科学省産学官連携コーディネーター
宮里 大八 (Miyazato, Daiya)

TEL 098-895-8599

FAX 098-895-8957

e-mail daiya@lab.u-ryukyu.ac.jp