



安価なポリフェノールから 作り出す抗生活習慣病物質

徳島大学大学院ソシオ・アーツ・アンド・
サイエンス研究部
教授 増田 俊哉

この技術開発における ポリフェノールとは

- 環境に優しい生物資源物質
- 長年の食習慣から安全なイメージ
- 比較的安価な植物成分 (食用植物廃棄部分から、簡単な構造のものは合成でも)
- 多様な機能性が確認されている (抗酸化, 酵素阻害, 遺伝子発現制御)
- それほど安定ではない (特に酸化に対して)

ポリフェノール研究の流れ

- 探索・構造解析(1)－植物の含有成分として
- 探索・構造解析(2)－抗酸化性機能成分として



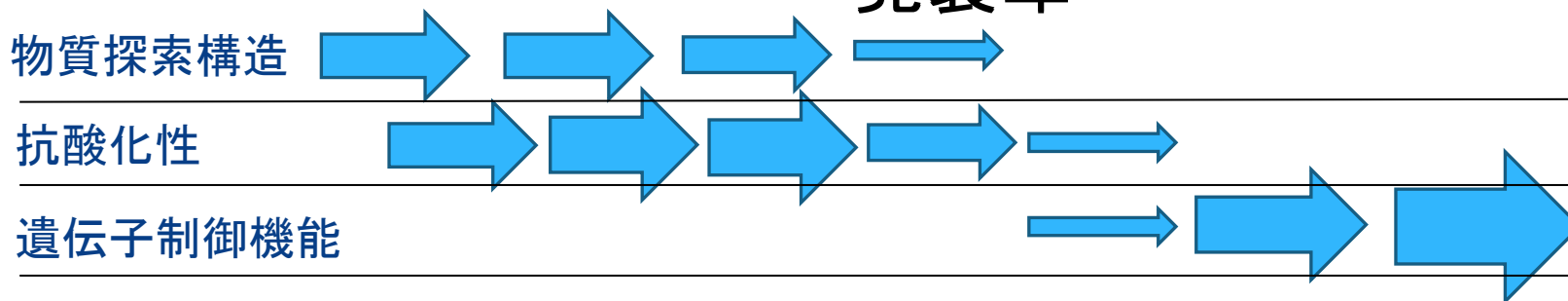
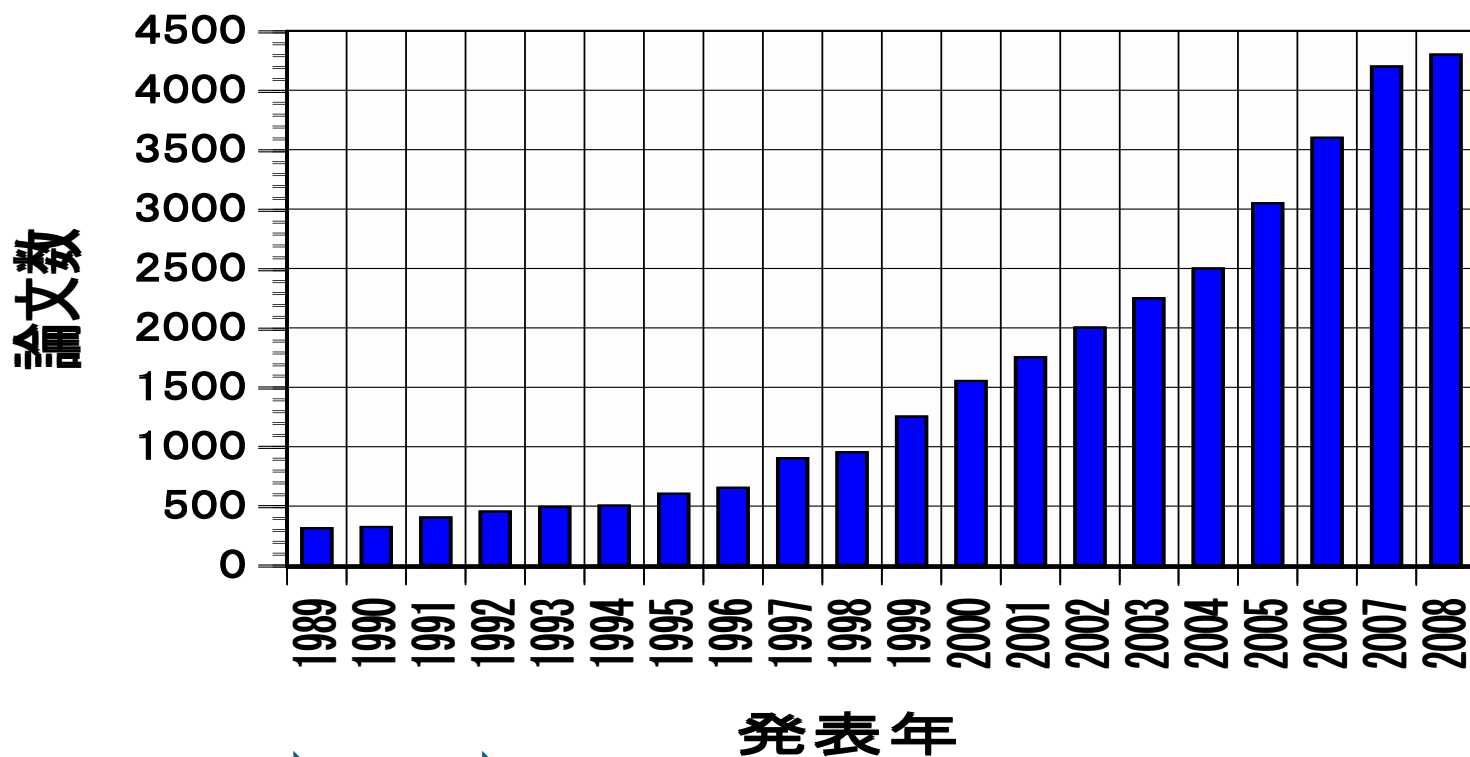
- 機能(1)－食品抗酸化性, 生体内抗酸化性
- 機能(2)－細胞内情報伝達系の制御



- 利用(1)－天然食品添加物
- 利用(2)－機能性食品や代替医薬品

ポリフェノール関連論文の発行推移

Quideau et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 586



“ポリフェノールはあまり安定ではない” それはデメリットか？

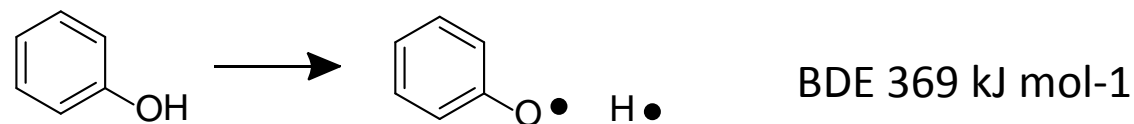
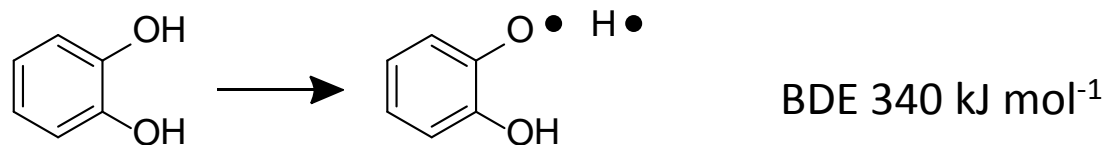
- 機能性物質としてはデメリット

(一般的な医薬品は、十分に安定性が確認されて使用されているが、不安定で変化するポリフェノールの機能は保証できない)

- 不安定さは、化学反応の潜在的能力

(ポリフェノールの反応性を利用して新たな機能性物質ができる可能性がある)

機能性物質ポリフェノールの不安定性 = 反応性の高さ

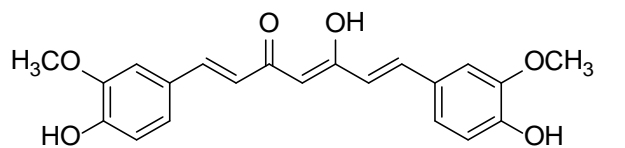
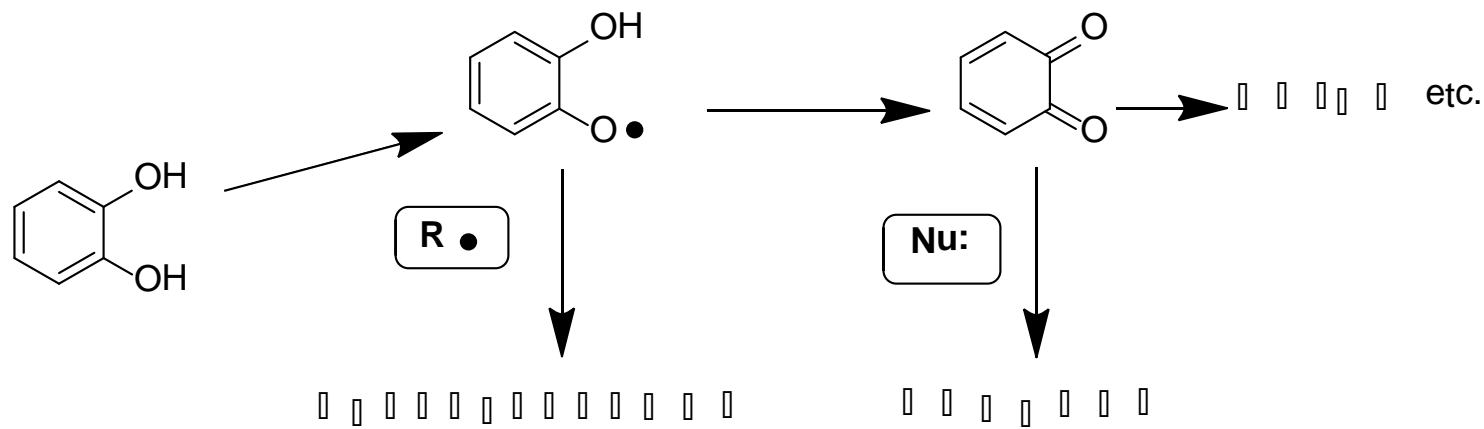


[Denisov ET, Denisova TG, Handbook of Antioxidants 2nd Ed., CRC Press (1999)]

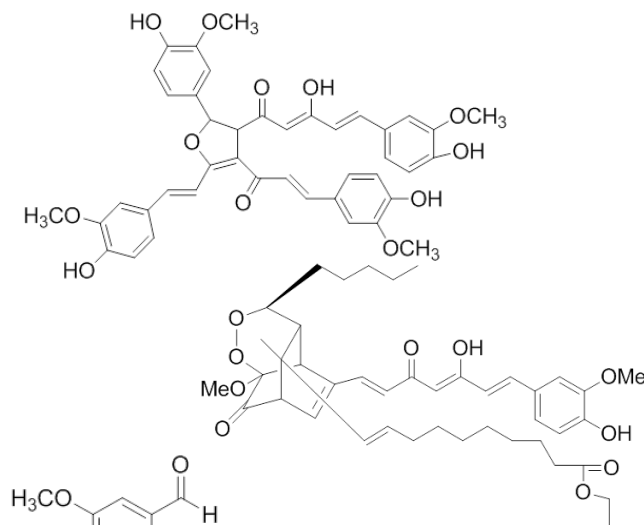
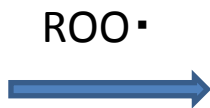
Cf. BDE (kJ mol⁻¹) HO-H: 498; CH₃CH₂O-H: 431; CH₃CH₂-H: 410; HO-OH: 213

[Solomons, Organic Chemistry 7th Ed., John Wiley & Sons, Inc (2002)]

ポリフェノールの反応



クルクミンの例
 (ウコンの黄色ポリフェノール)



オリゴマー～ポリマー

酸化ポリフェノールの調製

ポリフェノール (30種)

酸化反応

酸化されたポリフェノール (22種)

機能的検証

細胞毒性

セサモール

チロシナーゼ

ロスマリン酸

リポキシゲナーゼ

レスベラトロール

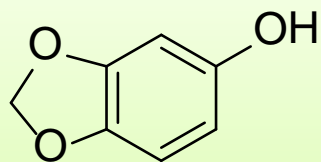
キサンチンオキシダーゼ

α -グルコシダーゼ

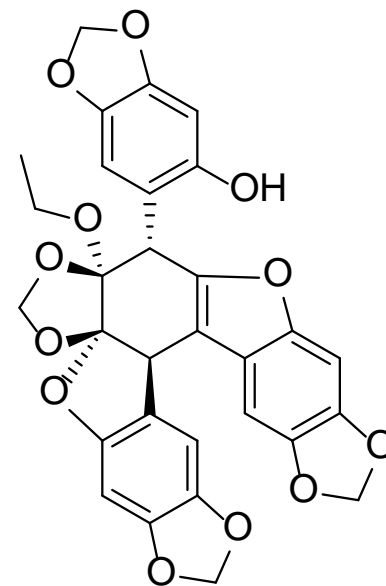
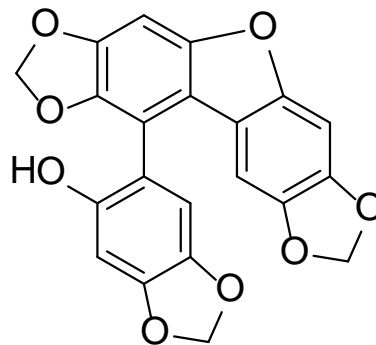
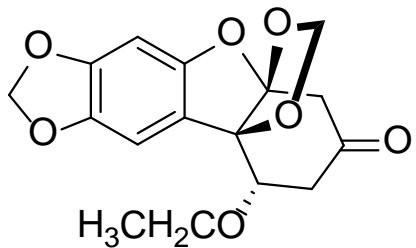
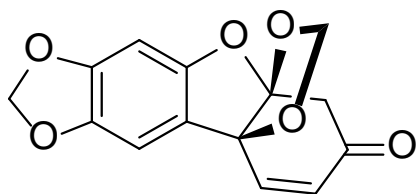
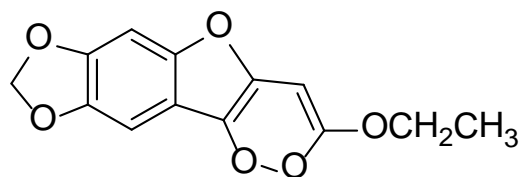
XXX

YYY

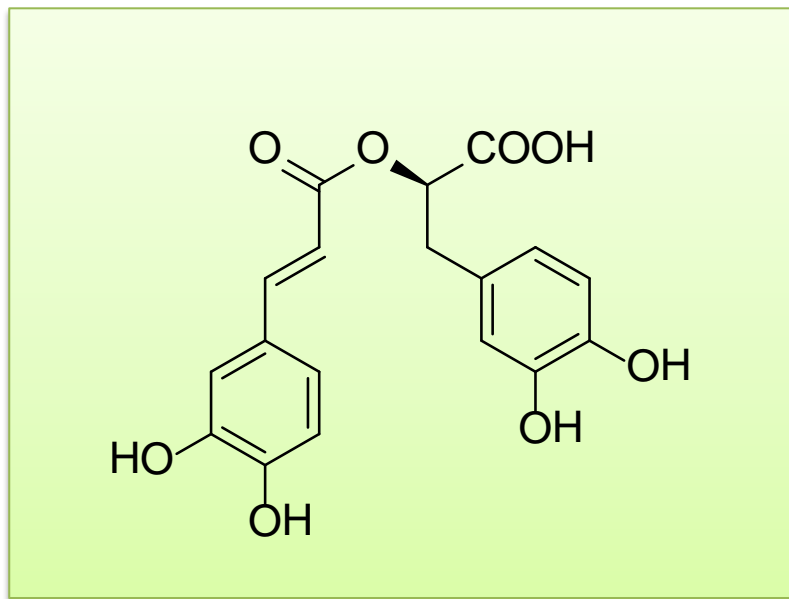
細胞毒性セサモールオリゴマー



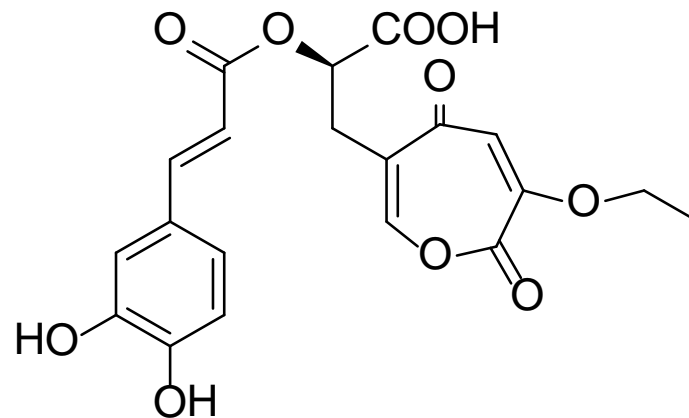
sesamol



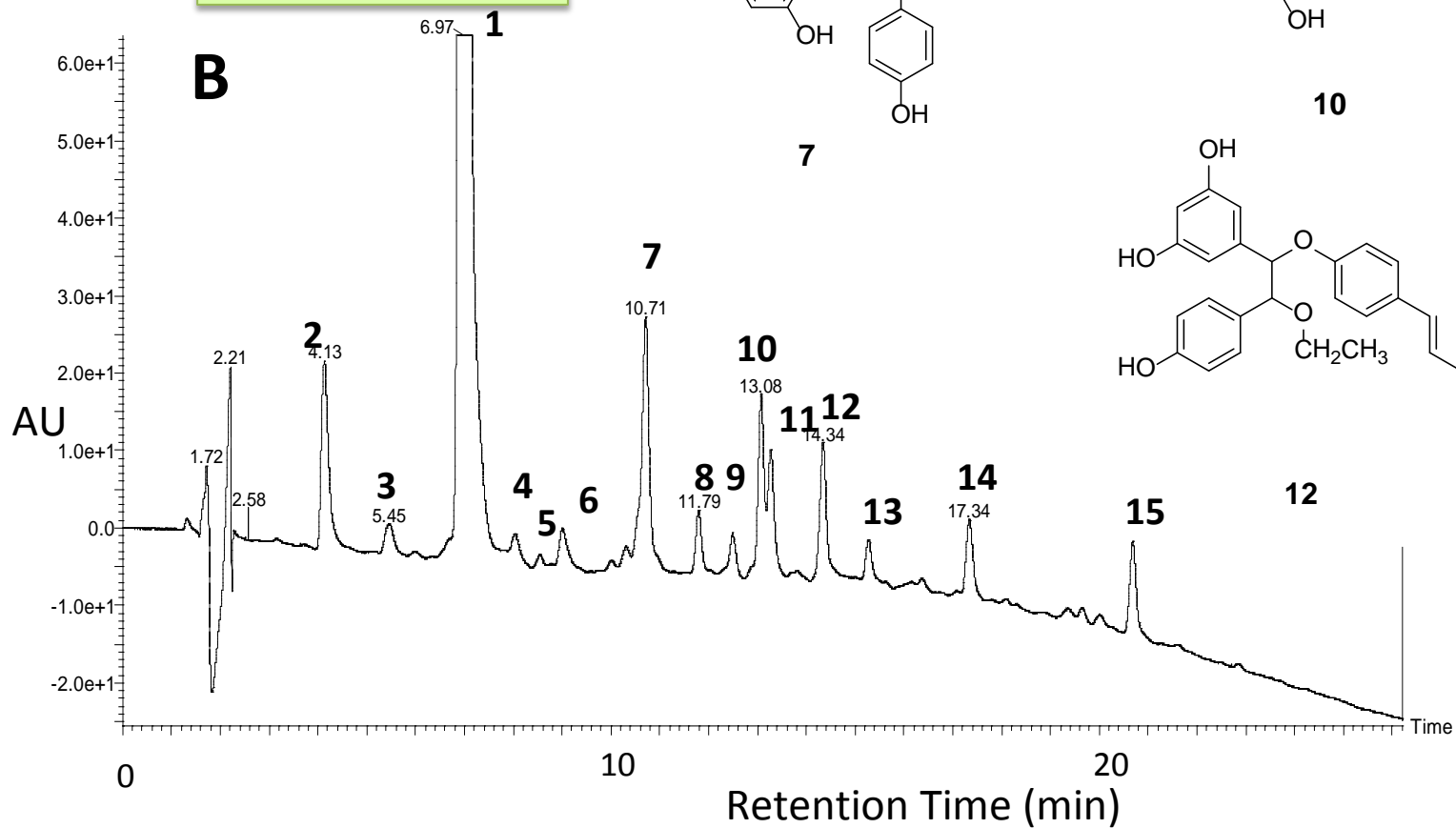
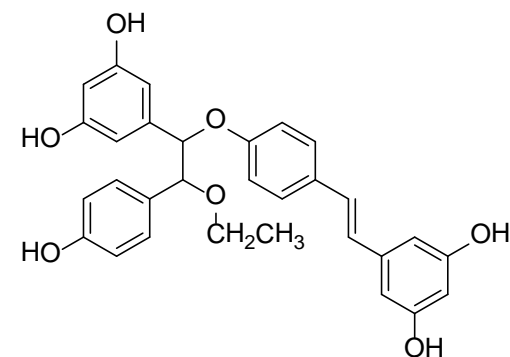
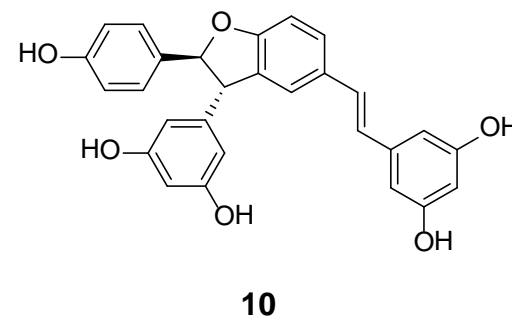
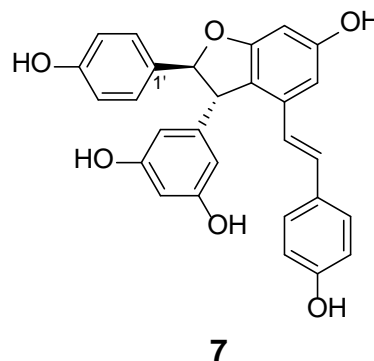
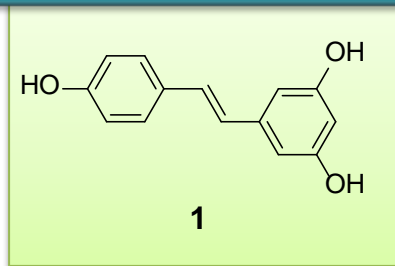
チロシナーゼ阻害活性 ロスマリン酸酸化物



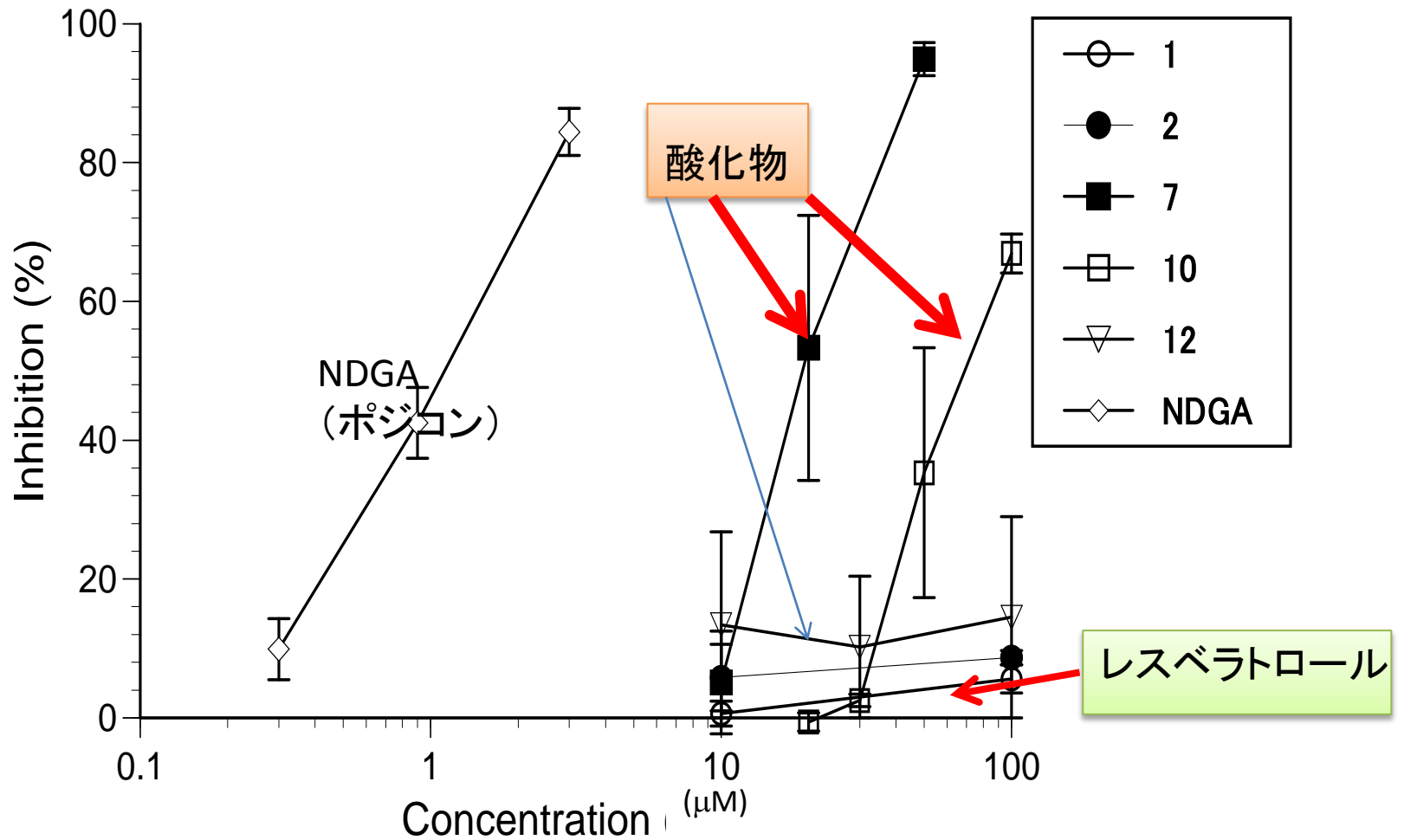
Rosmarinic Acid



レスベラトロール酸化物の分析と構造



レスベラトロール & 酸化物のリポキシゲナーゼ阻害活性



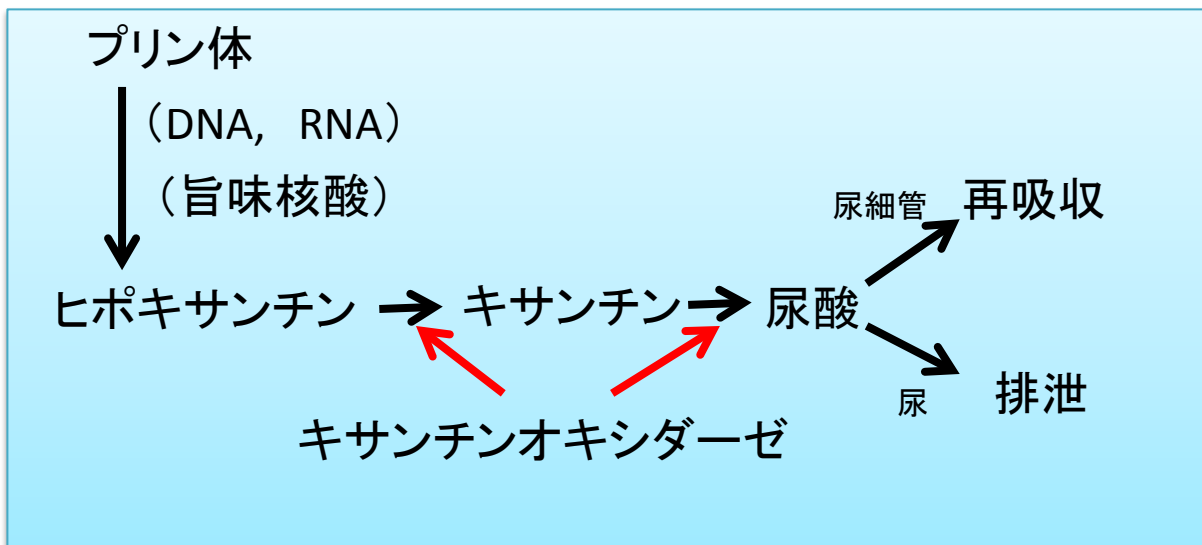
痛風(高尿酸血症)とは

高尿酸血症(痛風)は、体の新陳代謝で発生する老廃物である尿酸が増えすぎて引き起こされる病気。血液中の尿酸の濃度が上昇した状態が続くと、体内で結晶化し、関節や腎臓などに蓄積され発作が起こる。

患者数は他の生活習慣病と同様に増えている。調査によると痛風で通院する患者は、1986年から2004年にかけて3倍以上に増えている。

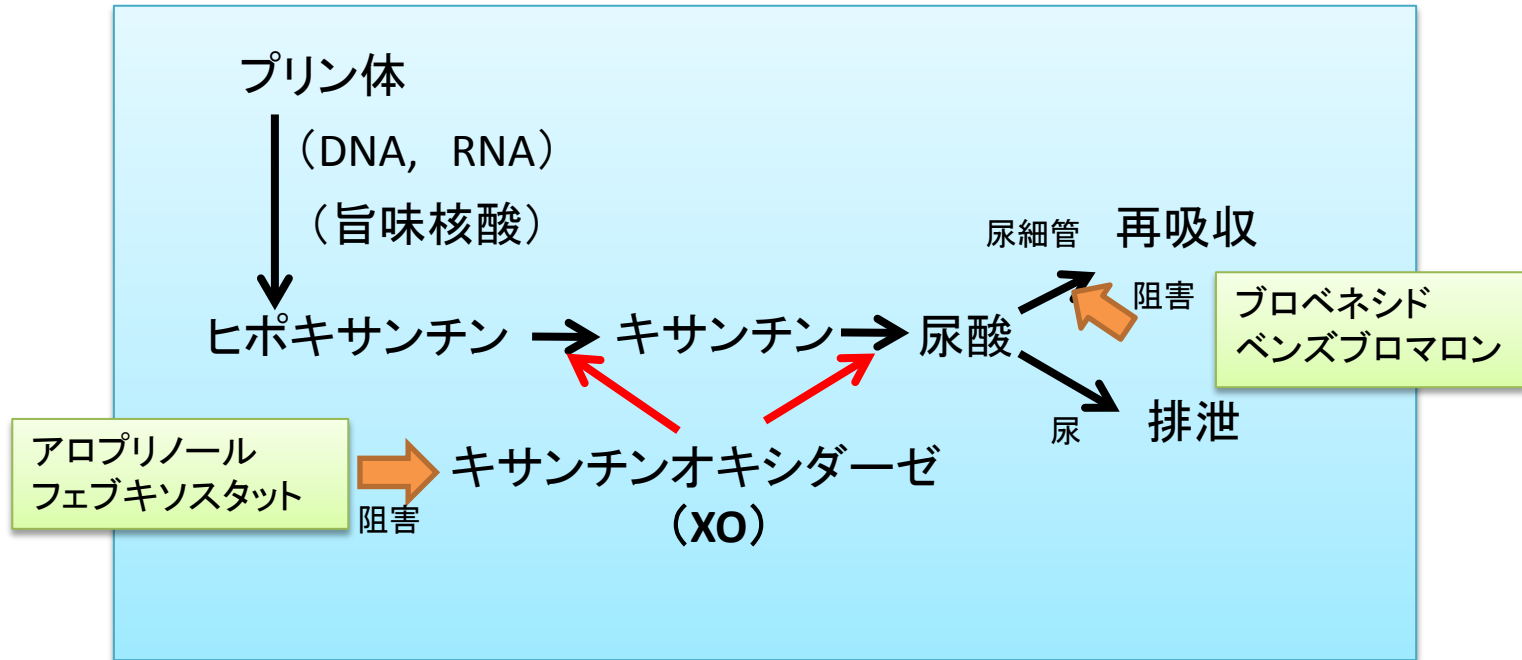
(痛風患者数30-50万人, その予備軍500万人, さらに若年化が進行)

肥満やメタボ、慢性腎症、脂質異常症など、動脈硬化が進行しやすい状態にあると、痛風も発症しやすくなる。



日本生活習慣病予防協会HPより

痛風(高尿酸血症)治療薬

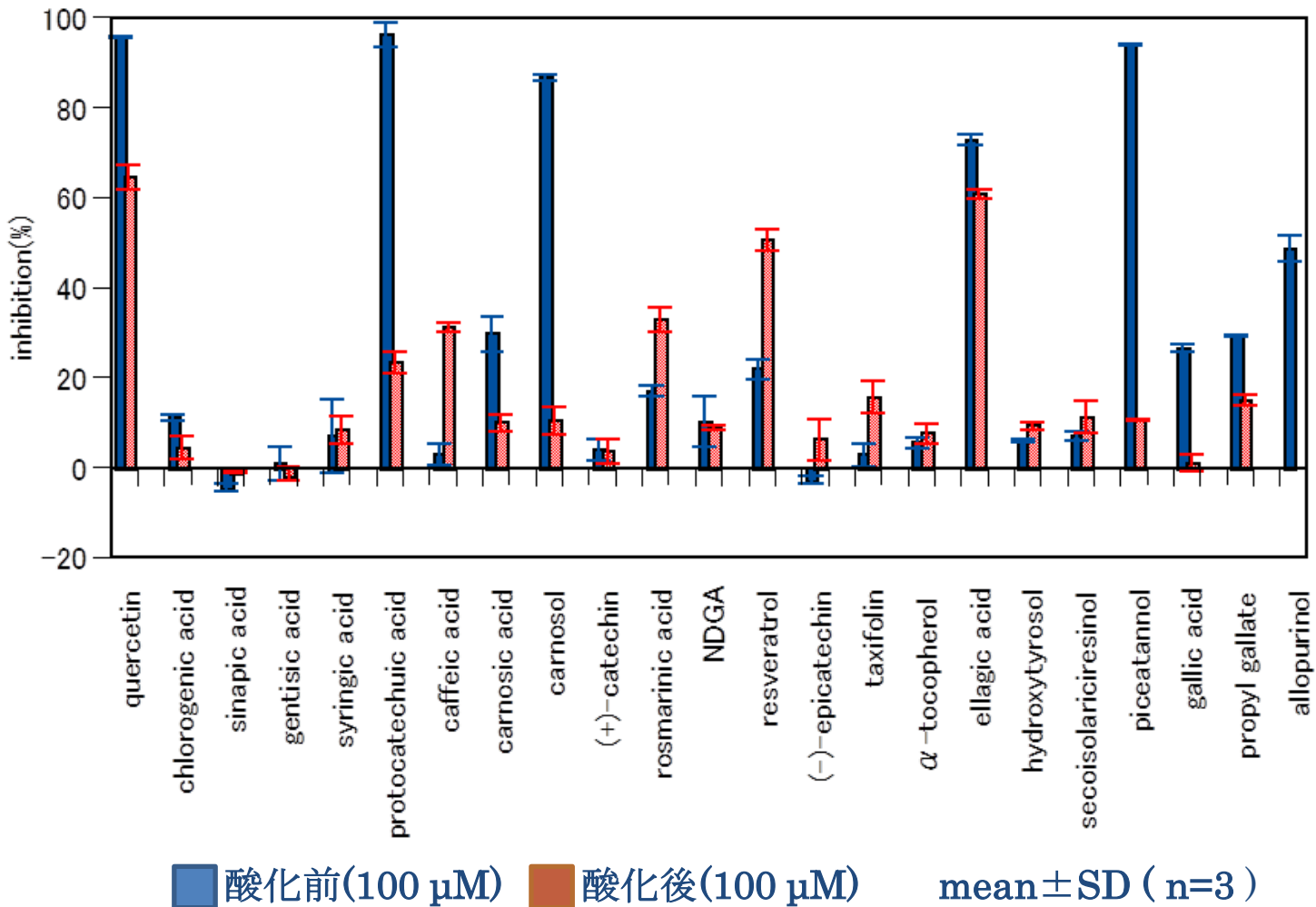


アルプリノール(40年前に認可)

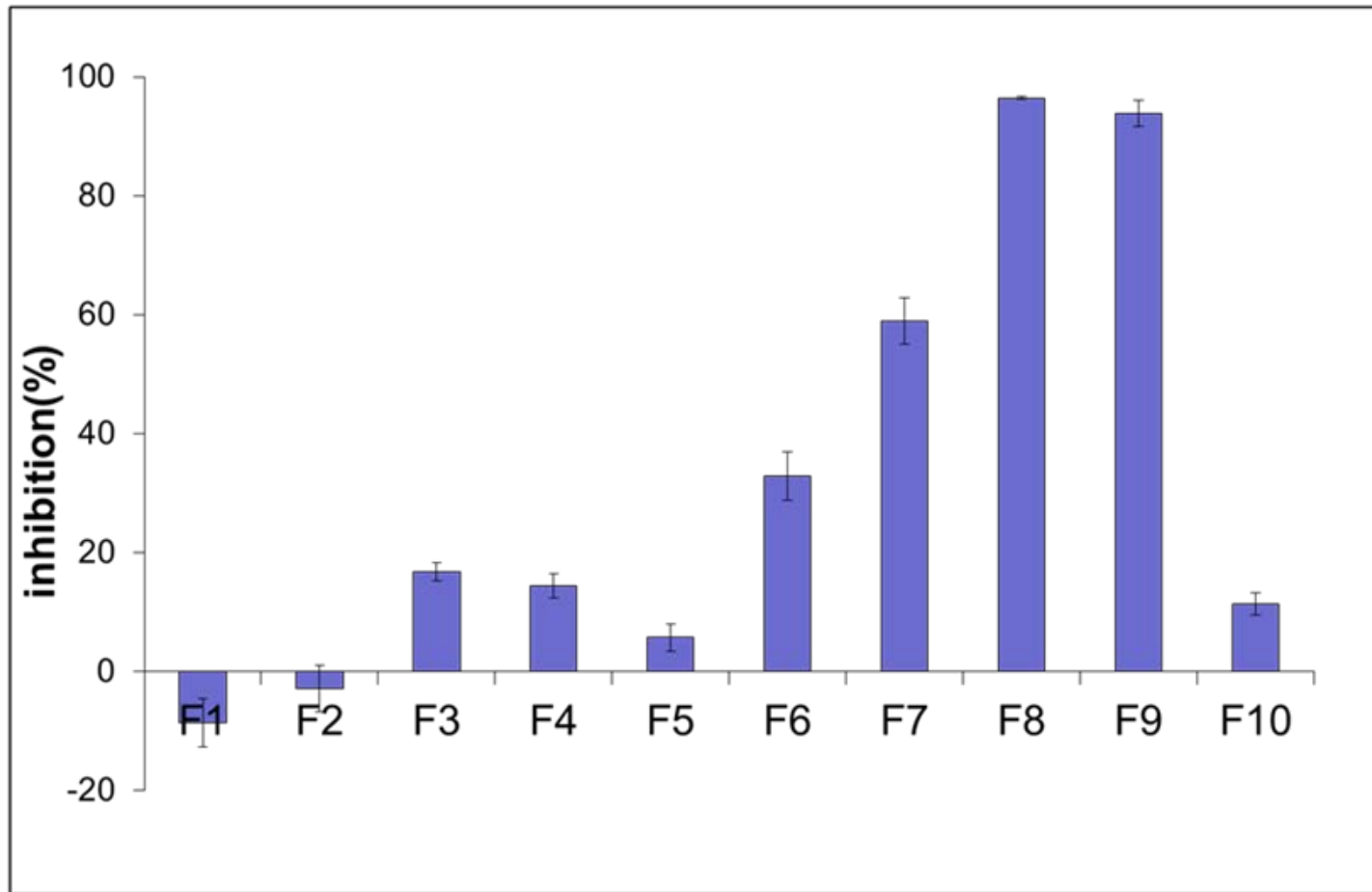
フェブキソスタット(2011年に認可)

化学構造の異なる(=阻害様式や副作用の出方が異なる)新規XO阻害薬が現在も求められている。

ポリフェノールおよび酸化反応混合物の XO(キサンチンオキシダーゼ)阻害活性

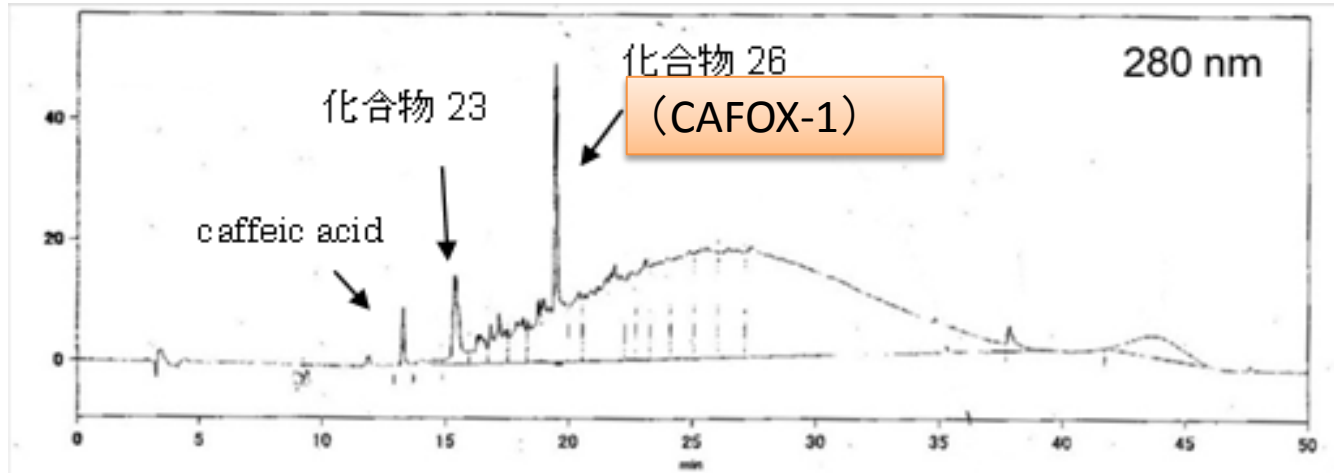


カフェ酸酸化物分画物のXO阻害活性

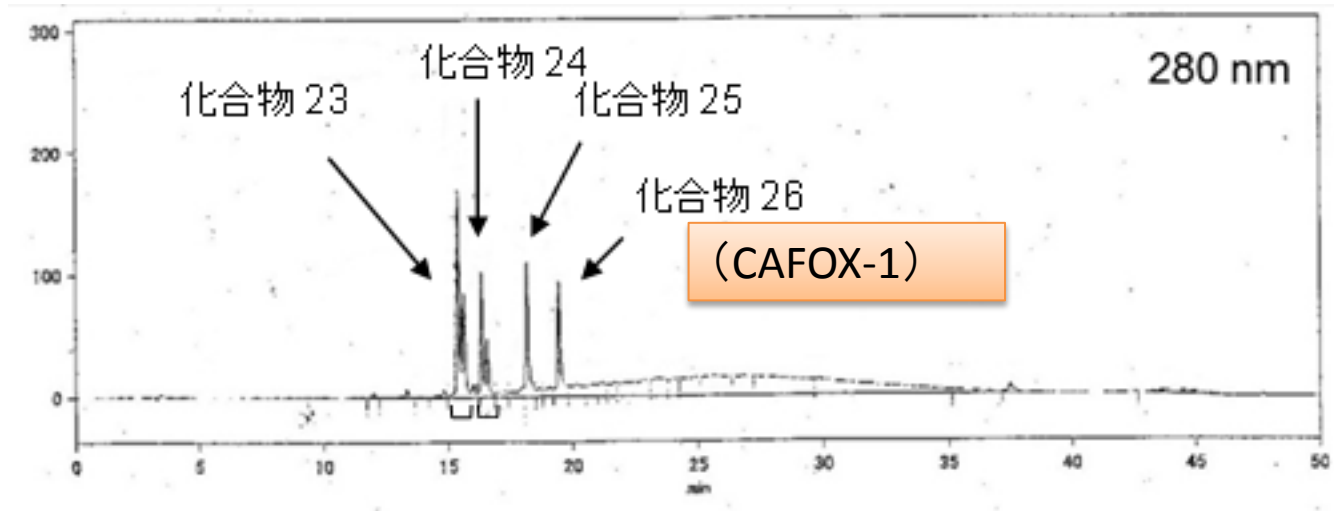


高活性フラクションの分析

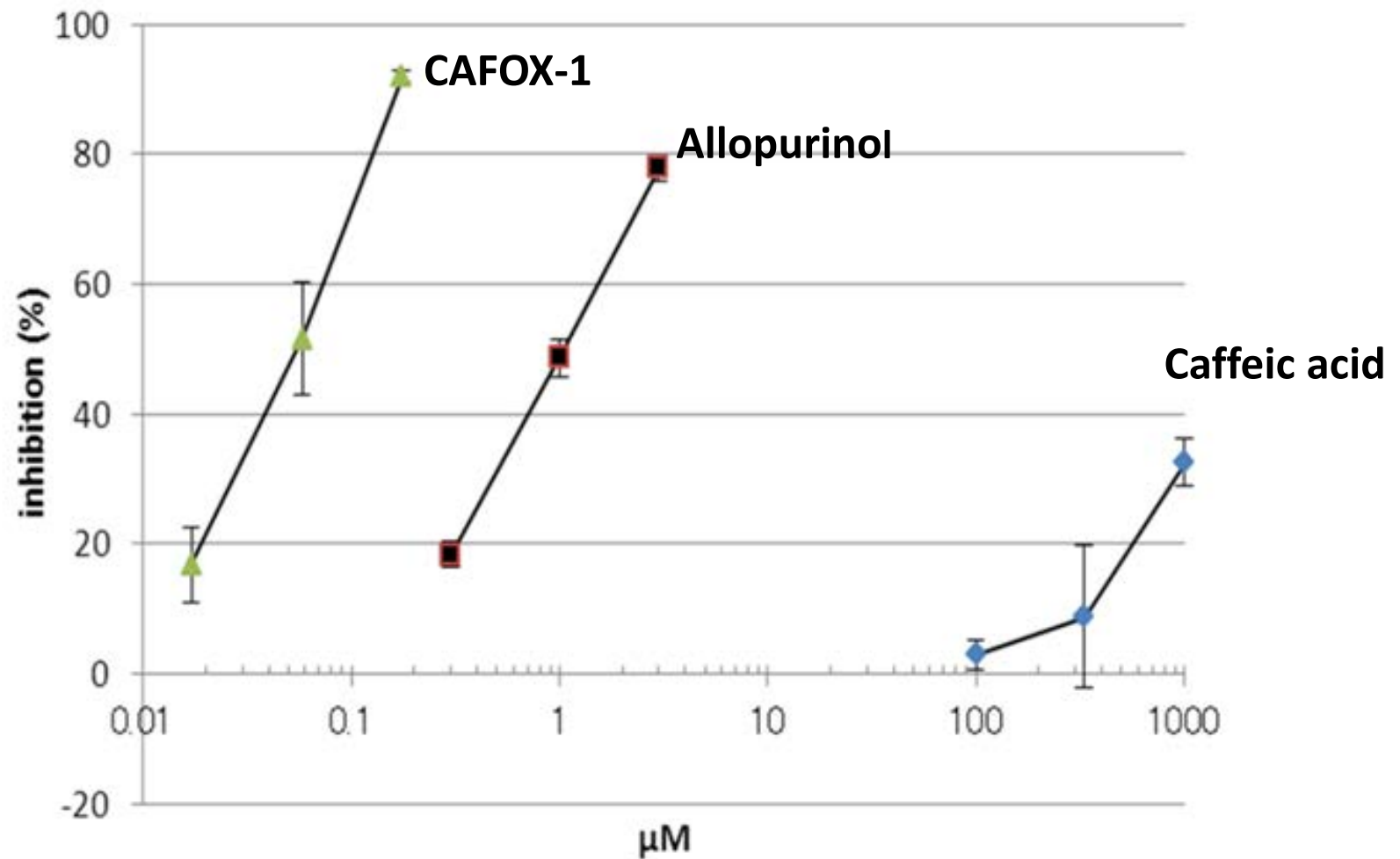
Fr. 8



Fr. 9



CAFOX-1のXO阻害活性



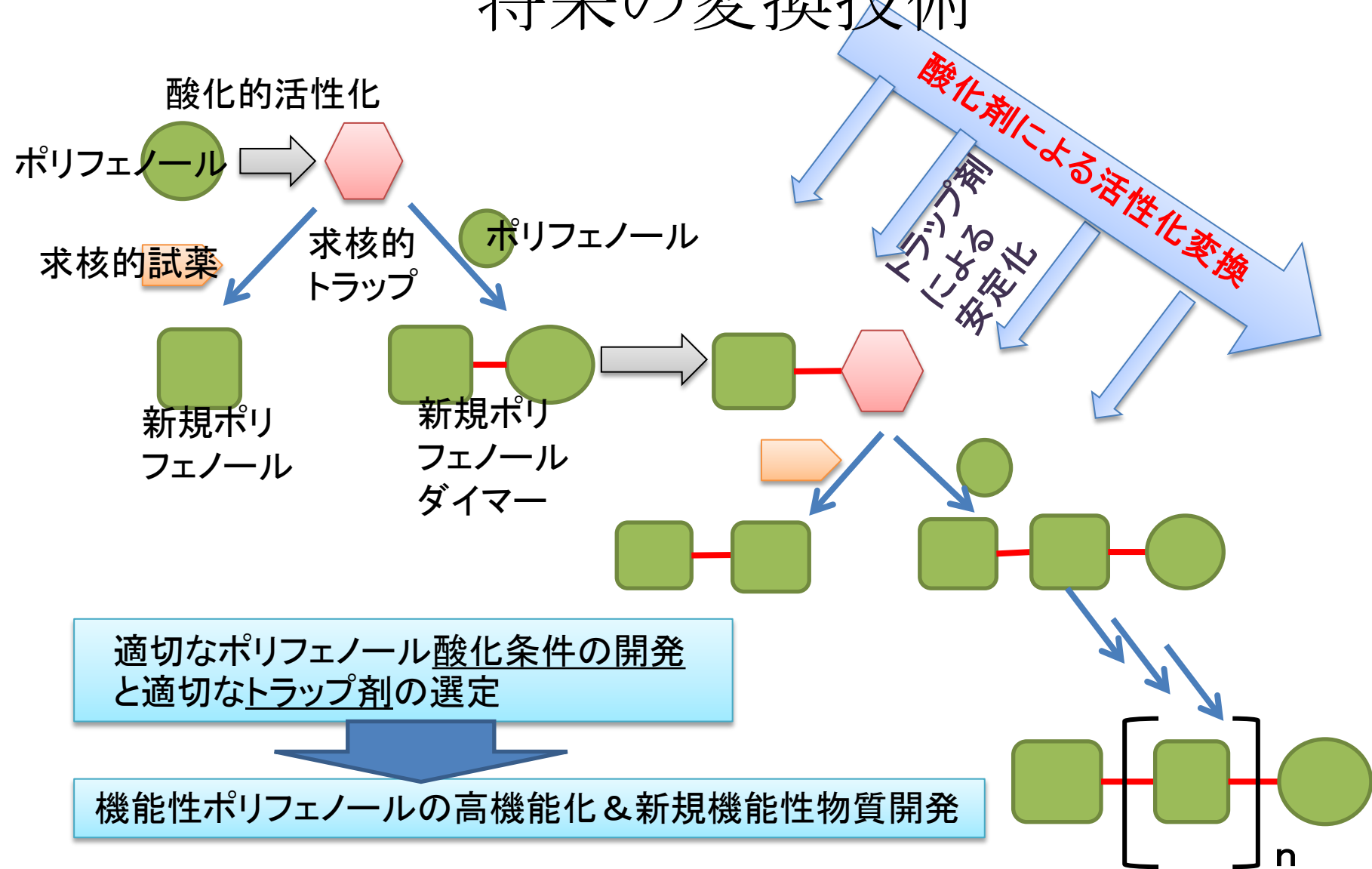
現在の状況と展望

- CAF-OX1の化学構造を決定
ポリフェノールの性質を併せ持つXO阻害剤の可能性
- CAFOX-1の有機合成法を確立
各種類縁体を用いて機能検討が可能

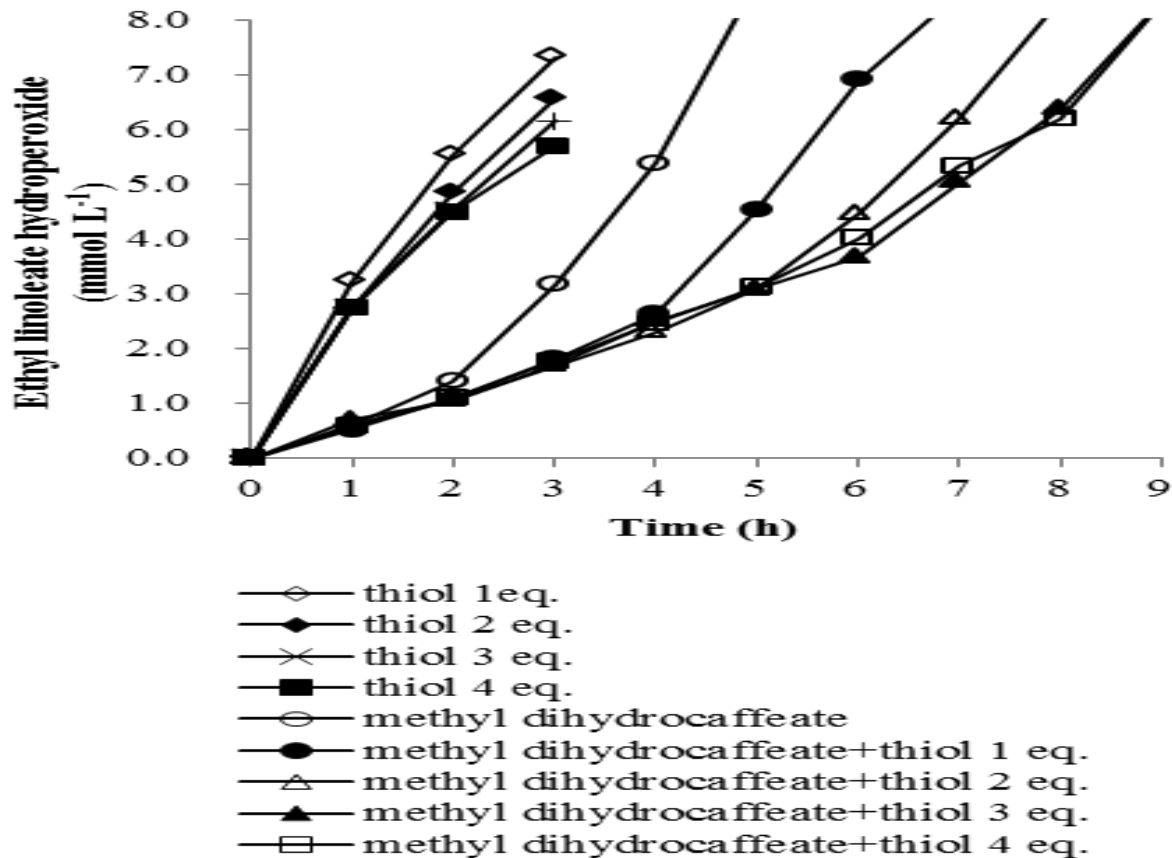


- 市販薬を超える有効性と付加機能(たとえば酸化障害抑制, 炎症抑制能など)が認められるか
→ (医薬品としての展開)
- カフェ酸またはカフェ酸含有食品に効率的に発生できるか
→ (ビデンスに基づく機能性食品としての展開)

ポリフェノールの反応性を利用した 将来の変換技術

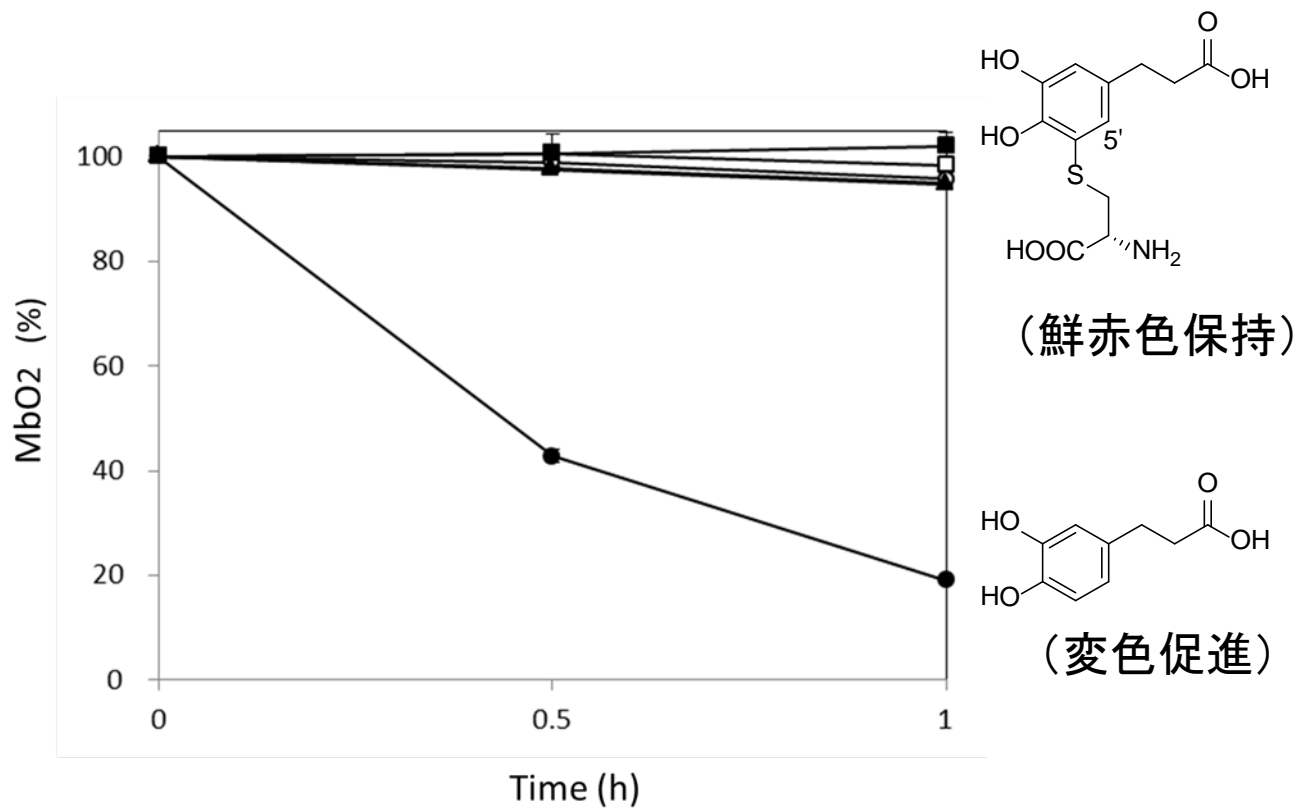


現状でのポリフェノール変換研究 プログレス例1



ジヒドロカフェ酸のチオールトラップ剤における抗酸化性増強

プロGRESS例2



ポリフェノールによる食肉色素変色による酸化-トラップ物質の不活性化

本技術に関する知的財産権 (XO阻害剤関係)

- 出願番号: 2013-78939
- 出願人: 国立大学法人徳島大学
- 発明者: 増田 俊哉

お問い合わせ先

徳島大学産学官連携推進部

技術移転アシエート 嵯峨山 和美

TEL: 088-656-4997

E-mail: sagayama.kazumi@tokushima-u.ac.jp