

# 世界初！ポリフェノールの1種、プロアントシアニジンのオリゴマーの有機合成

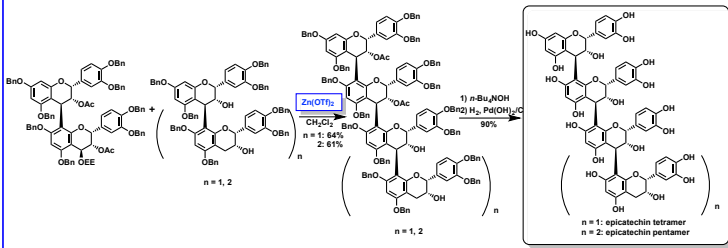
真壁秀文

信州大学 先鋭領域研究群 バイオメディカル研究所 生体分子イノベーション部門

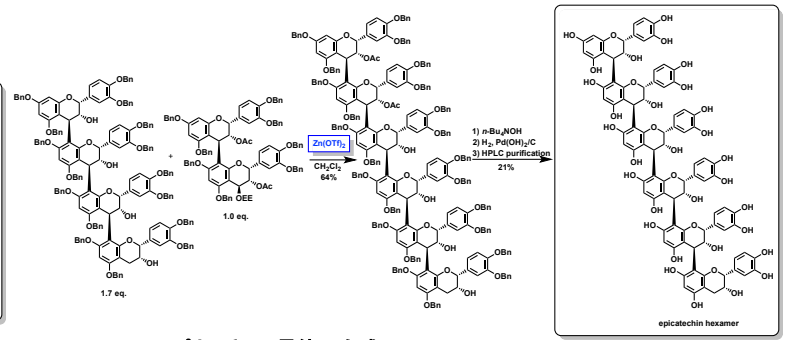


## 1. エピカテキンおよびカテキン重合体の合成研究

### (1) エピカテキン重合体の合成

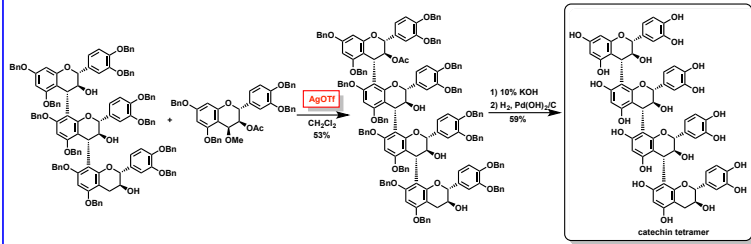


Scheme 1. エピカテキン4, 5量体の合成

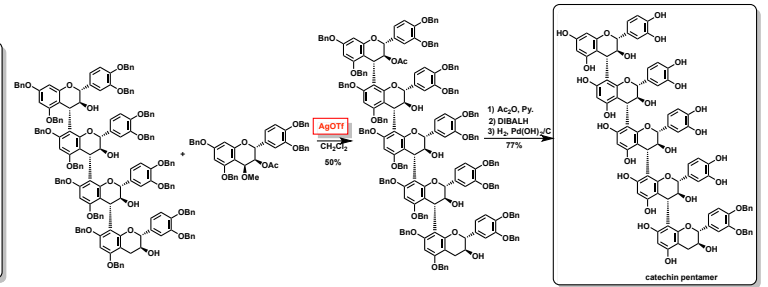


Scheme 2. エピカテキン6量体の合成

### (2) カテキン重合体の合成

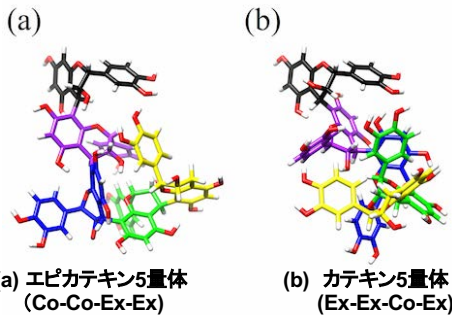


Scheme 3. カテキン4量体の合成



Scheme 4. カテキン5量体の合成

### (4) 非経験的分子軌道計算によるエピカテキンとカテキン5量体の最安定構造



### (5) 構造の違いによるエピカテキンとカテキン5量体の生物活性

エピカテキン5量体はフェノール性水酸基が外側に位置している

↓

生体分子をつかさどるタンパク質と水素結合を生成する可能性がある

↓

顕著な生物活性を示す可能性が高い

↓

前立腺がん細胞における細胞毒性、がん転移発現遺伝子の抑制活性、がん細胞の浸潤抑制活性を評価

Makabe, H. et al, *Scientific Reports* 2017, 7, 7791-7804. カテキンおよびエピカテキン4~6量体の製造方法、真壁秀文、須田真人 特許 6433181号

## 2. エピカテキンおよびカテキン重合体の前立腺がん細胞におけるFABP5発現抑制活性と浸潤抑制活性

### (1) 合成したエピカテキンやカテキンの重合体のヒト前立腺ガン細胞PC-3に対するFABP5発現抑制活性試験→エピカテキン5, 6量体が活性を有する

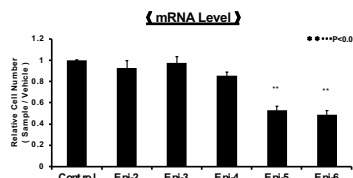
#### Fatty acid-binding protein : FABP

- 14-15 kDa intracellular low molecular protein.
- FABPs are involved in the uptake and transport of fatty acids.
- FABPs family share a remarkably similar three-dimensional structure comprised of a helix-turn-helix and ten β-sheets that form a ligand binding pocket.
- Human FABPs form a group of nine distinct protein types (FABP1-9).

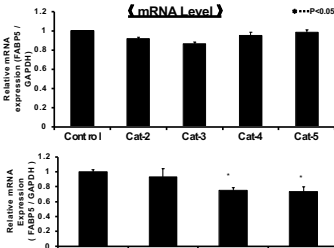


Crystal structure of palmitic acid-bound FABP5

#### FABP5 Gene Expression

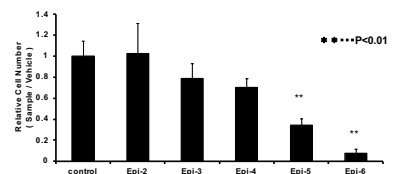
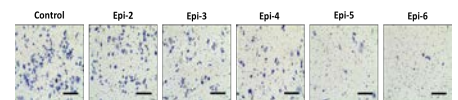
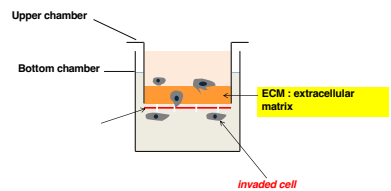


#### FABP5 Gene Expression

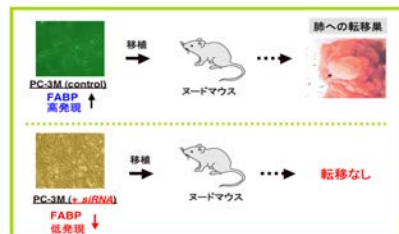


### (2) 合成したflavan-3-ol重合体のヒト前立腺ガン細胞PC-3に対する浸潤阻害活性試験→エピカテキン5, 6量体が顕著な活性を有する

#### エピカテキン重合体における癌浸潤能評価試験



#### FABP遺伝子の発現抑制によって癌の転移が抑制される



# 世界初！ポリフェノールの1種、プロアントシアニジンのオリゴマーの有機合成

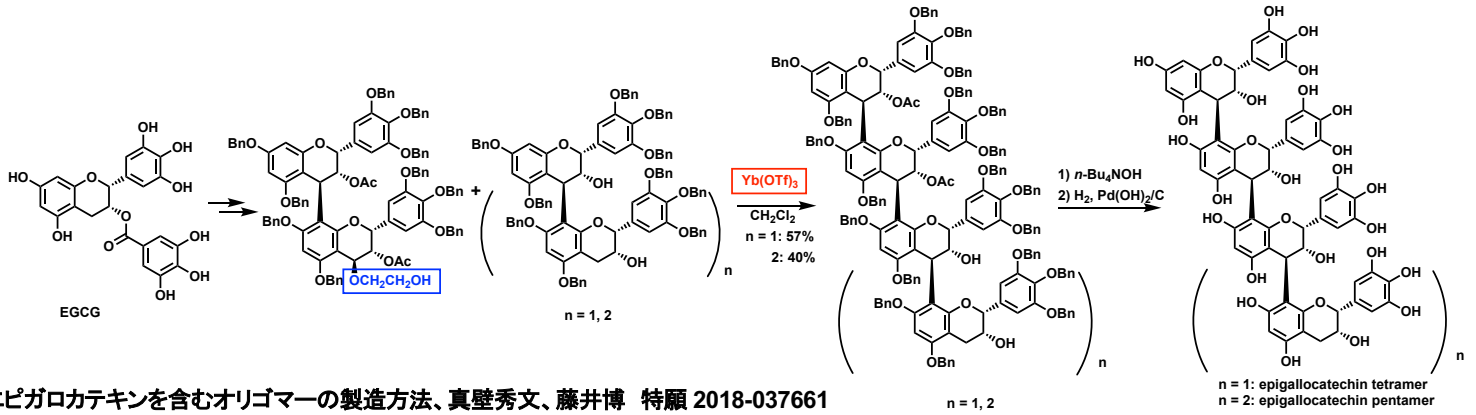
真壁秀文

信州大学 先鋭領域研究群 バイオメディカル研究所 生体分子イノベーション部門



## 3. 世界初となるエピガロカテキン重合体の合成研究

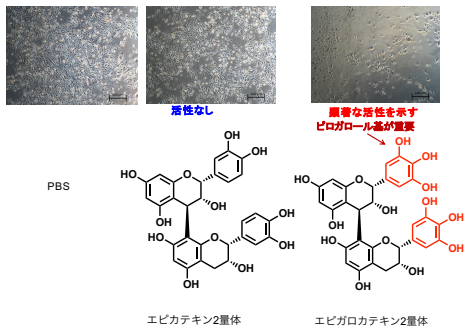
### (1) エピカテキン4, 5量体の合成



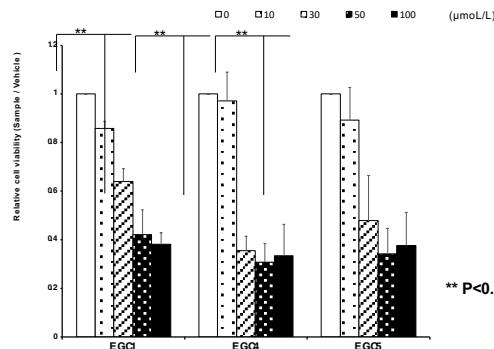
エピガロカテキンを含むオリゴマーの製造方法、真壁秀文、藤井博 特願 2018-037661

## 4. エピガロカテキン重合体の前立腺がん細胞における細胞毒性試験およびFABP5発現抑制活性

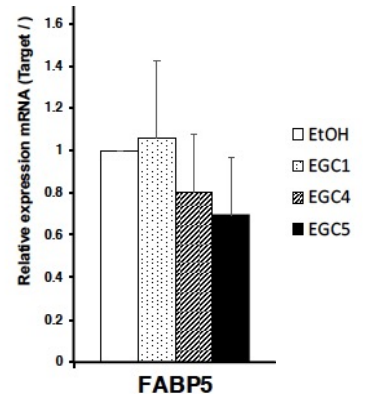
### (1) エピカテキン2量体とエピガロカテキン2量体の前立腺がん細胞における抗腫瘍活性の違い



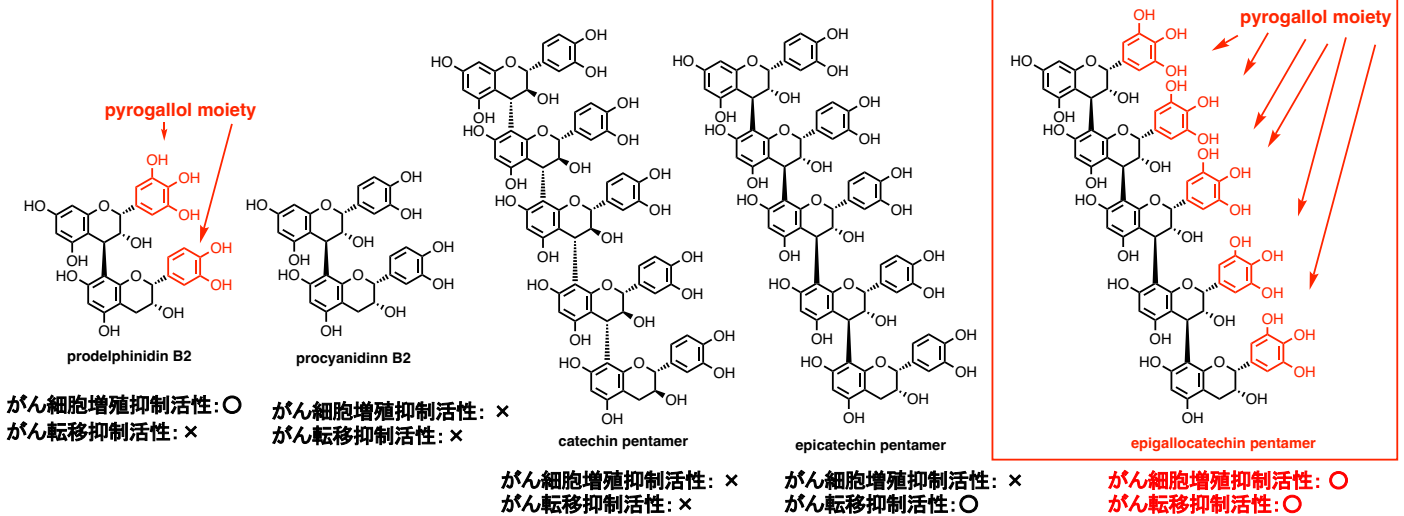
### (2) エピガロカテキン重合体の前立腺がん細胞における抗腫瘍活性



### (3) 合成したエピガロカテキン4, 5量体のヒト前立腺ガン細胞PC-3に対するFABP5発現抑制活性試験(予備データ)



## 5. プロアントシアニジン類の抗腫瘍活性における構造活性相関



## 6. 今後の検討課題

### (1) プロアントシアニジン類の抗ウイルス活性

柿タンニンや茶カテキン類の新型コロナウイルス不活性化効果が報告されていることから、本重合体についても検討したい。

### (2) 材料化学への展開

カテキンがカーボンナノチューブを可溶化することから、その重合体のプロアントシアニジンも同様の物性を示す可能性があると考えている。