

化学構造と機能性

~天然有機化合物をもとに作られた医薬品を中心に~

長崎大学大学院

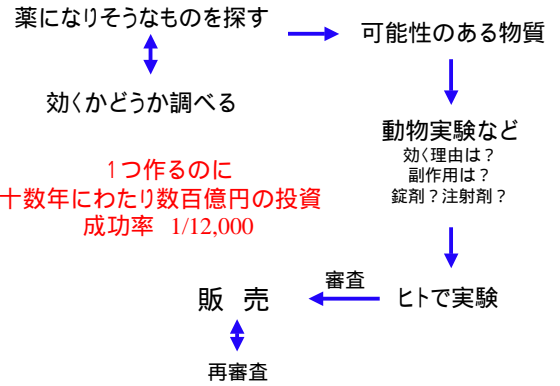
医歯薬学総合研究科・天然物化学研究室

田中 隆



1

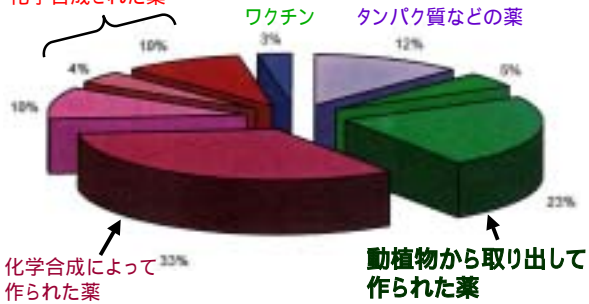
薬を作る



2

薬を作る：くすりを何から見つけるか

動植物の作る物質をヒントにして
化学合成された薬



1981年～2002年に世界で新しく承認された薬(およそ1,000種)

3

どうやってがんの増殖を止めるか



ニチニチソウ

がん細胞は非常に速く
細胞分裂を繰り返す。

DNAの複製はさせるが
細胞が分裂するのを
止める!

抗がん薬
ビンクリスチン

4

どうやってがんの増殖を止めるか



喜樹

がん細胞は非常に速く
細胞分裂を繰り返す。

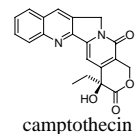
DNAの二重らせんの
巻きなおしを阻害して
複製させない!

抗がん薬
イリノテカン

5

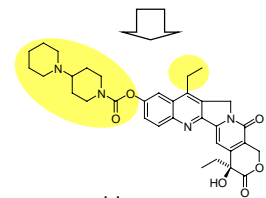
もとなる物質の発見

1966年



20年

医薬品
1985年



Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1985).

6

ハシリドコロ
(ロートコン)



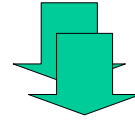
土生玄礪: 眼科手術に応用

チョウセンアサガオ
(曼陀羅花・マンダラゲ)



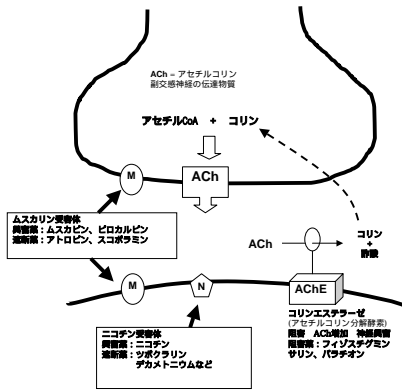
華岡青洲: 麻酔薬 通仙散
1804年10月13日、世界で初めて全身麻酔による乳癌(がん)の摘出手術に成功。

マンドレーク
ハシリドコロ
チョウセンアサガオ

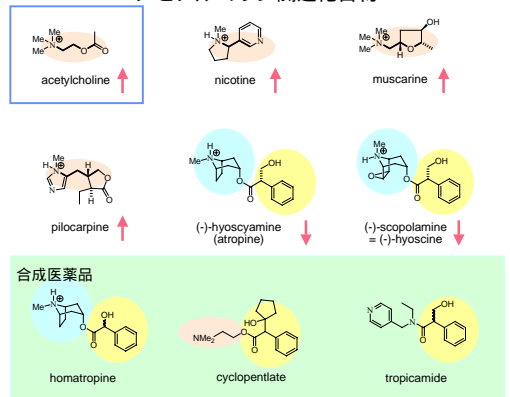


アトロピン
神経しゃ断薬
サリン 農薬 などの中毒治療

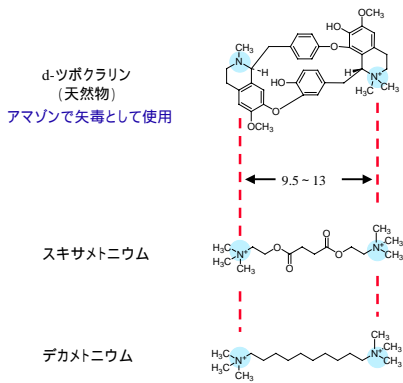
副交感神経接合部に作用する医薬品



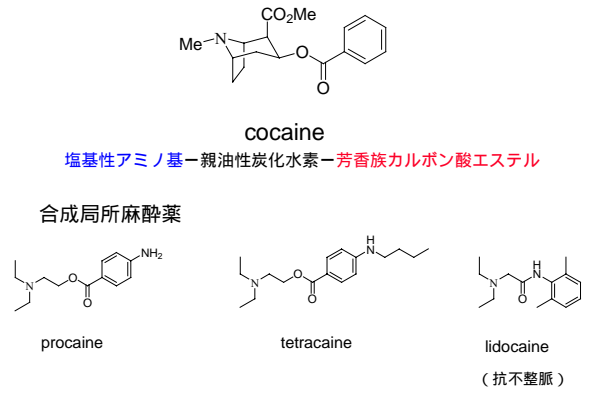
アセチルコリン関連化合物



アマゾンの矢毒から筋弛緩薬



コカインから合成局所麻酔薬



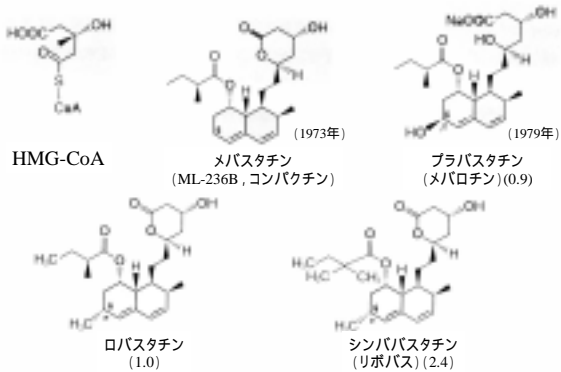
漢方薬 葛根湯

7つの薬草を混ぜて作る

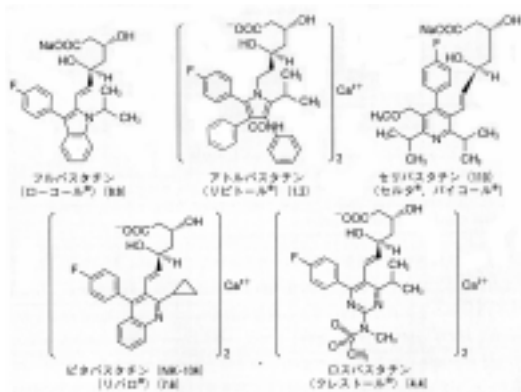


マオウ(麻黄)

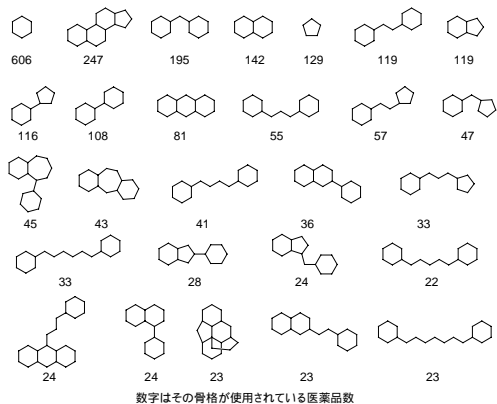
コレステロール合成阻害 (天然物およびその誘導体)



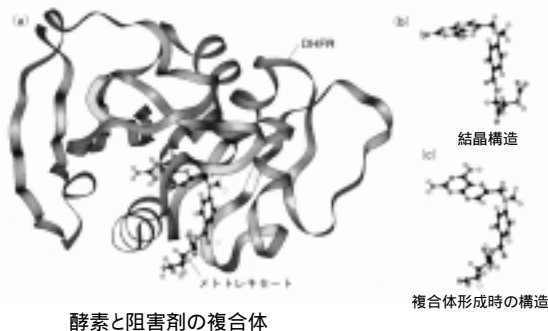
コレステロール合成阻害 (化学合成品)



医薬品に頻出する骨格(CMCデータベース)

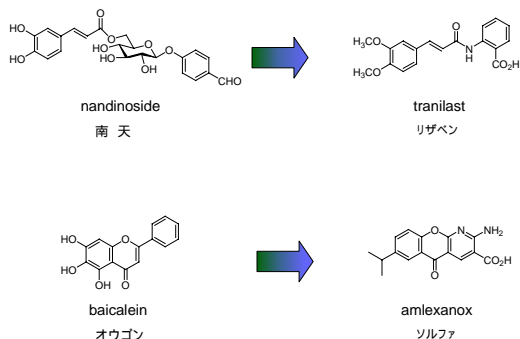


物質がタンパク質と相互作用するときの形状は結晶構造と異なる
タンパク質の相互作用部位の形状から医薬品分子をデザイン

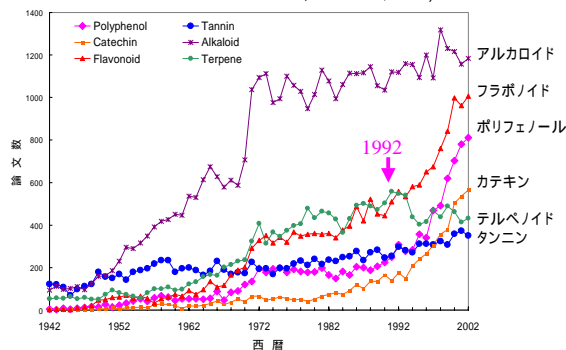


抗アレルギー薬の開発

江田昭英先生



化合物別論文数の推移 (SciFinder, CAS)



フランスの逆説

肉をたくさん食べ
酒をたくさん飲んでいるのに
心筋梗塞で死ぬ人が少ない

赤ワインは心筋梗塞を予防する。

Renaud, S., et al., *Lancet*, 339, 1523(1992)



高齢化社会

病気を予防する。
病気の進行を遅らせる。

酸化ストレス

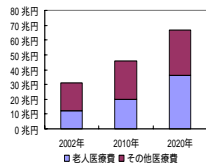
- ガン
- 心臓病
- 脳卒中
- 糖尿病
- 白内障
- 老人性痴呆
- 肝炎
- 腎炎
- 痛風
- 肺気腫

感染症以外の病気の9割に活性酸素が悪影響

社会的経済的背景

- ・ **高齢化社会の到来** 世界一の長寿国
65歳以上の高齢者の割合 1人/5人(2005年) 1人/4(2015年)

- ・ **保健・年金などの社会保障費の増大による財政危機**



- ・ **五大成人病**(悪性腫瘍、糖尿病、脳血管疾患、心疾患、高血圧疾患)の増大
患者数(2002年現在)

糖尿病	740万人(予備軍を含めると1620万人)
高血圧症	3100万人
高脂血症	3000万人
悪性心臓硬化症	400万人

健康日本21推進全国連絡協議会第8回幹事会資料より
第9回福山医学祭 口述発表抄録集より

高齢化社会への対応

健康寿命を伸ばす

- ・ 治療から予防へ転換
- ・ 食品の生体調節(三次)機能を積極的に活用
- ・ 特定保健用食品制度導入
- ・ セルフメディケーション
(自分の健康は自分で守る)

健康食品と一般大衆薬の市場動向 (2004年度市場規模)

- (1) 一般大衆薬 8000億円以下に縮小
- (2) 健康食品 1兆2300億円、前年比12%増
- (3) 特定保健用食品 6000億円

2010年には健康食品と特定保健用食品を合わせると

3.2兆円に拡大

<<< 長寿の日本人は世界的に注目されている >>>

どうやって病気を予防するか

がん、動脈硬化、心筋梗塞、脳梗塞の予防
アレルギーの軽減、糖尿病に伴う疾患の軽減

緑茶ポリフェノール



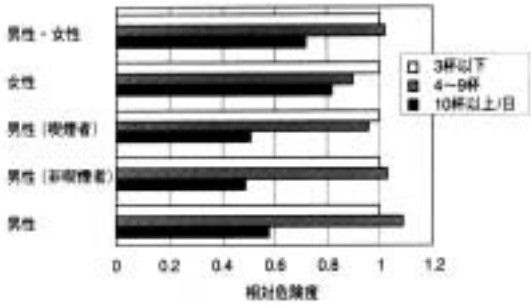
活性酸素を消す

アメリカで臨床試験が進行中

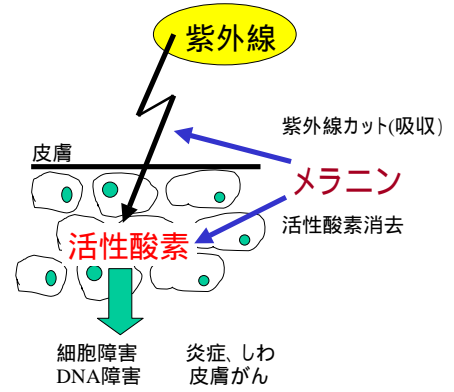
緑茶摂取量と心疾患

(埼玉県1986-1997年)

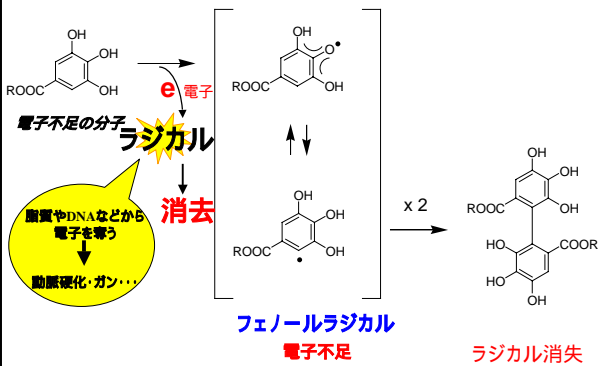
緑茶カテキンの効果



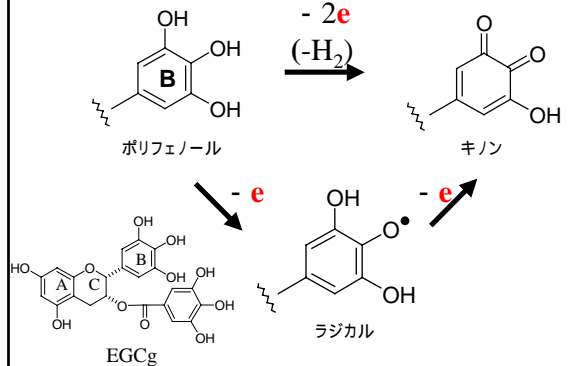
緑茶を毎日10杯以上飲んでいる人は心筋梗塞になりにくい



Gallic acid によるラジカル消去メカニズム



Epigallocatechin-3-O-gallateの酸化によるキノンの生成



アムラ成分のラジカル消去作用

フェノール性水酸基の数が多いほどラジカル消去能が高い

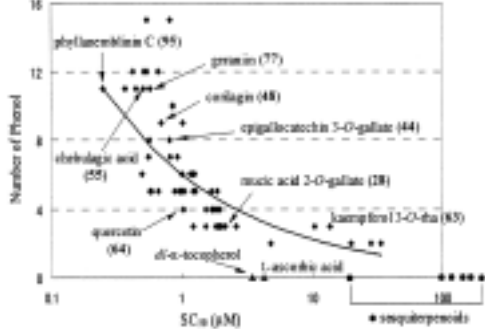
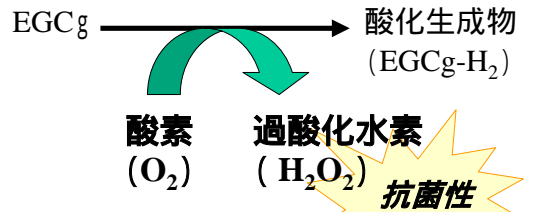
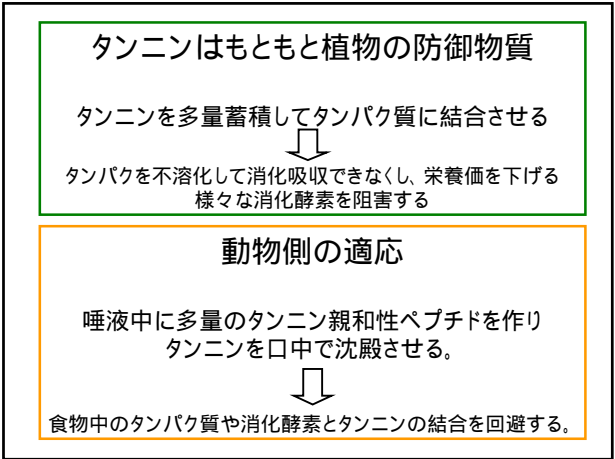
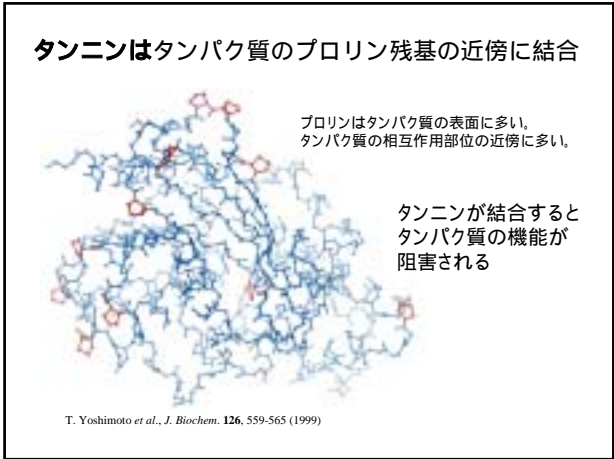
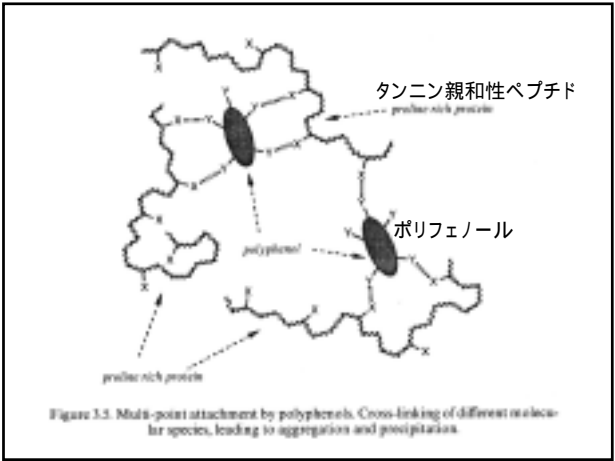
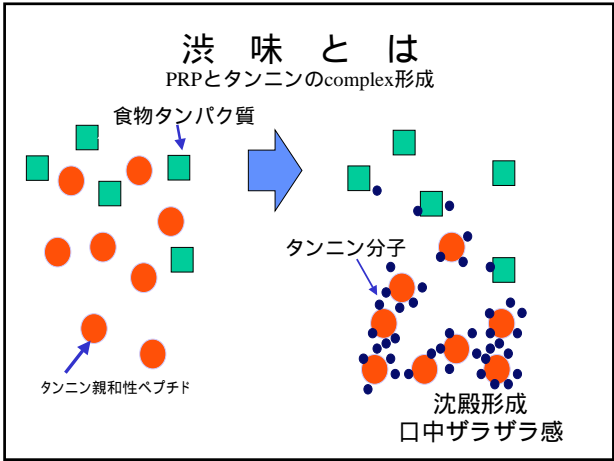
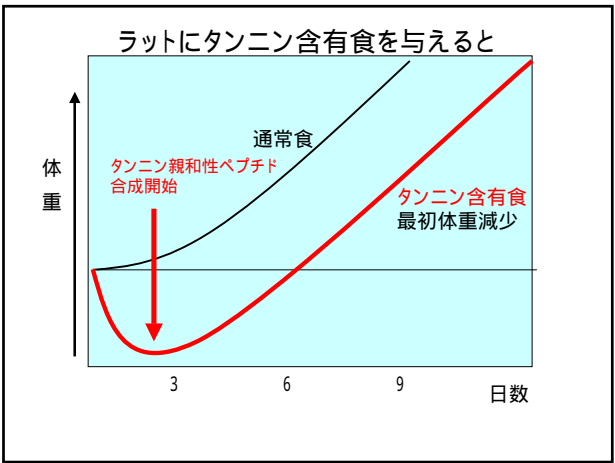


Fig. 28 Relationship between Numbers of phenol and DPPH Radical Scavenging Activity





茶カテキンだけが
ポリフェノールではない!

機能性植物資源
プロアントシアニジン

双子葉植物の中で
proanthocyanidinを含む科

165

双子葉植物の科

318

単子葉植物、マツ、スギ、イチョウなど裸子植物やシダ植物にも含まれるが、進化の進んだキク科・シソ科植物には含まれない。

渋柿を甘柿にする方法

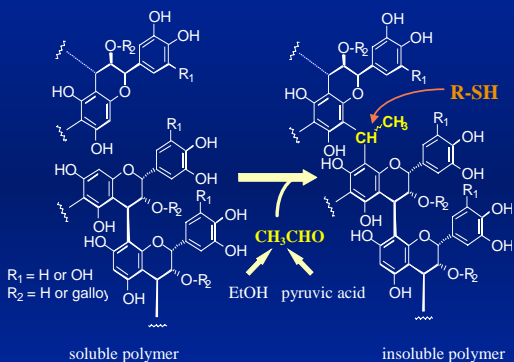
温泉(30 - 40)に一晩つける

少量の焼酎と一緒にビニール袋に密封し数日放置

少量のドライアイス(CO₂)とタンクに入れて数日放置

水に可溶: 渋い

水に不溶: 無味



プロアントシアニジンは抗酸化力が強い

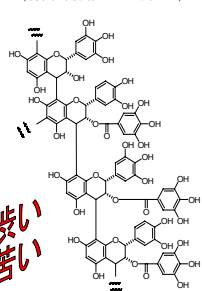
化合物	相対抗酸化力
市販天然抗酸化剤	
1) L-アスコルビン酸(ビタミンC)	0.32
2) D-α-トコフェロール(ビタミンE)	2.03
3) 没食子酸	1.05
4) (+)カテキン(茶)	2.50
プロアントシアニジン少量体	
1) プロアントシアニジンB-3(2量体)	4.01
2) プロアントシアニジン2量体混合物	4.00
3) プロアントシアニジン3量体混合物	5.95
4) プロアントシアニジン4量体混合物	6.50
5) プロアントシアニジン5量体混合物	9.89

モデル水系: リノール酸-αカロチン水溶液 (添加濃度: 5 × 10⁻⁴% (w/v))
T. Ariga, I. Koshiyama and D. Fukushima, Agric. Biol. Chem., 52, 2717(1988)

プロアントシアニジンポリマー: 強い渋味、苦味、低い溶解性

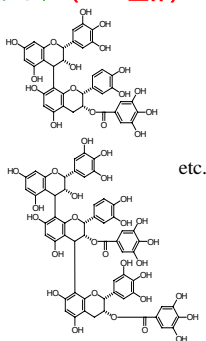
プロアントシアニジンポリマー

多くの植物で主成分
(柿、松樹皮、バナナ皮など)



プロアントシアニジン
オリゴマー(2~4量体)

断片化



化学的には可能であったが、食品に応用できる技術は無かった

柿高分子ポリフェノールを断片化した柿オリゴマーの薄層クロマトグラムと成分の構造

