

構造的多様性の解明に向けたポリフェノールの化学研究

Chemical study of polyphenols for structural diversity

所属機関：ボルドー大学 代表研究者氏名：若森 晋之介

研究期間：2024年9月1日～2025年7月31日

区分：グループ

研究分担者：

氏名	所属機関	研究活動期間	役割
楠木 怜奈	東京農業大学	2024年9月1日～2025年7月31日	博士課程学生

滞在研究機関： Université de Bordeaux, Institut des Sciences Moléculaires
351 cours de la Libération, 33405 Talence Cedex, France

共同研究者等： Prof. Dr. Stéphane Quideau

Stachyurin and its 1-OH stereoisomer casuarinin, isolated from *Casuarina stricta*, are C-glycosidic ellagitannins with various bioactivities. Their structural features include a galloyl group at O-5 of the open-chain glucose, two hexahydroxydiphenyl groups at O-2/O-3 and O-4/O-6, and a unique C-glycosidic bond at C-1. Previously, our research successfully established a unified synthetic method for stachyurin and casuarinin. In this study, we focused on lagerstannin B, which lacks a C-glycosidic bond and possesses a gluconic acid structure. A novel synthetic method for constructing the biaryl bond using copper(II)-diamine complex was developed, enhancing our understanding of necessary reactive species in ellagitannin biosynthesis. The study of the distinctive functional groups reveals the specific chemical reactivity of ellagitannins and contributes to new biosynthetic hypotheses.

海外研究活動概要

多種多様な植物性食品に含まれるポリフェノールは、抗酸化作用、抗がん作用、肥満抑制作用、糖尿病予防作用など、多様な生理活性を有することから、機能性成分として期待されている。ポリフェノールは、分子内に多数のフェノール性水酸基を有する化合物の総称であり、フラボノイド類とタンニン類に大別される。タンニン類の一種であるエラジタンニンは、抗酸化作用、抗ウイルス作用、抗菌作用、免疫調節作用、抗腫瘍作用など、多様な生理活性を有するタンニンの一種として知られている。これまでに1,000種類以上のエラジタンニンが天然から単離されているが、その多様で複雑な構造が要因となっており、その作用機序は未解明なことが多い。その作用機序を解明するには、天然物に蛍光タグを付与し、その存在位置を可視化することや、分子プローブ法によって標的タンパク質を同定するなど、有機

化学的な技術が不可欠である。しかし、エラジタンニンを化学的に変換する方法は発展途上である。

Stachyurin とその 1 位ヒドロキシ基の立体異性体である casuarinin は、モクマオウ (*Casuarina stricta*) から単離された C-グリコシドエラジタンニンである。これらの化合物は、抗酸化作用、抗菌作用、抗腫瘍作用など、様々な生物活性を示す。近年、casuarinin が筋衛星細胞を活性化することが明らかとなり、C-グリコシドエラジタンニンの摂取がサルコペニアを改善する可能性が示されている。Stachyurin と casuarinin の構造的特徴は、鎖状グルコースの 5 位酸素上のガロイル基と 2,3 位および 4,6 位酸素上にある 2 つのヘキサヒドロキシジフェノール (HHDP) と、2,3 位酸素上の HHDP 基と 1 位炭素との間の C-グリコシド結合の存在である。特に C-グリコシド結合は、電子豊富な芳香環に連結していることから、独自の化学的性質を示す。上記性質を

巧みに利用することで、C-グリコシド結合の α -選択的構築法と、 β -選択的エーテル官能基導入法を私たちは開発し、stachyurin と casuarinin の化学合成法を確立している。本研究では、確立した合成法を発展させることで、C-グリコシドエラジタンニンが有する構造多様性について、化学的なアプローチから解明することを目指した。

成果

C-グリコシドエラジタンニンの類縁体である lagerstannin B に着目した。Lagerstannin B は、stachyurin および casuarinin と異なり、1位のC-グリコシド結合を持たずグルコン酸構造を有しており、2,3位酸素上のHHDP基と5位酸素上のガロイル基が酸化的カップリングし、2,3,5位酸素上でノナヒドロキシトリフェノイル (NHTP) 基を形成している。Lagerstannin B の特徴的な官能基の構築方法を研究すれば、これらエラジタンニンに特有な化学反応性を明らかにすることができ、新たな生合成仮説を立案につながると考えた。

Lagerstannin B に含まれるビアリール結合を構築する合成手法を開発した。従来の反応では、塩化銅(II)・ジアミン錯体を介した酸化的カップリング反応を利用していたが、反応系中にて錯体を調製していたため、実際の活性種は不明であった。本研究では、事前に塩化銅(II)・ジアミン錯体を調製し、X線結晶構造解析にてその構造を決定した。同錯体を用いたところ、所望の酸化的カップリング反応に成

功した。本結果は、エラジタンニンが有するビアリール結合の形成に必要な化学的活性種のヒントとなり、生合成においても同様の活性種を経由していることが推定される。

今後の展望

現在は、新たな生合成仮説に基づき、NHTP 基の構築と lagerstannin B の化学合成に着手しており、C-グリコシドエラジタンニンなど、鎖状グルコースを含むエラジタンニンの生合成経路の検証が可能となる。本研究は、C-グリコシド結合の有無を問わず、類似体の合成を可能にすることで、エラジタンニンの構造多様性の解明に貢献できる。エラジタンニンの多様な構造の理解が進むことで、抗酸化活性など、多彩な生物活性を応用する研究が発展することが期待される。

研究の発表

口頭発表

1. Reina Kusuki, Synthetic studies on C-glucosidic ellagitannins, Les Rencontres de l'ISM, Monthly Conference Series, Université de Bordeaux, Talence, France, July 2025. (招待講演)
2. Reina Kusuki, Ryo Katsuta, Ken Ishigami, Shinnosuke Wakamori, Denis Deffieux, Laurent Pouységu, Stéphane Quideau, Synthetic study of lagerstannin B, The 32nd International Conference on Polyphenols, Turku, Finland, July 2025.

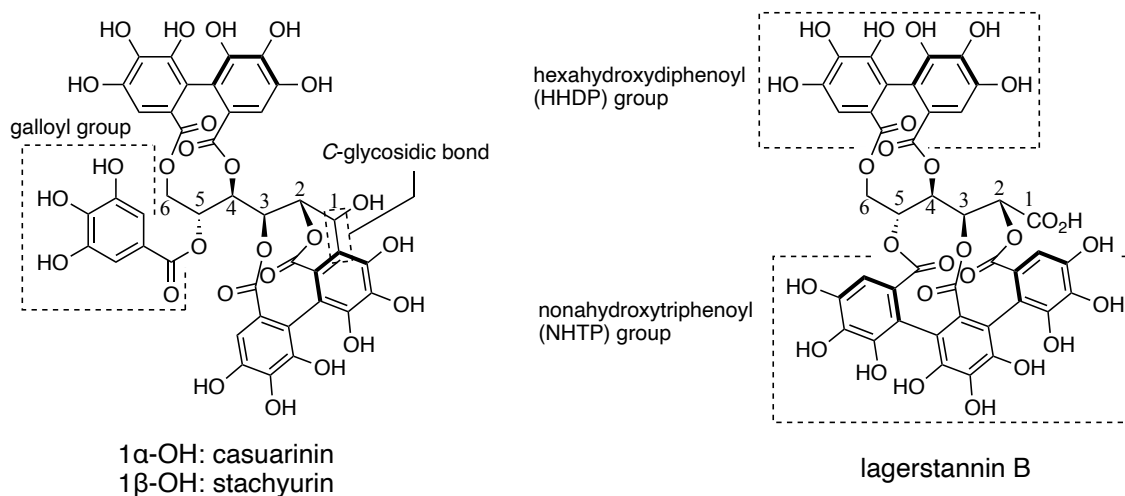


図. Stachyurin, casuarinin, lagerstannin B の構造