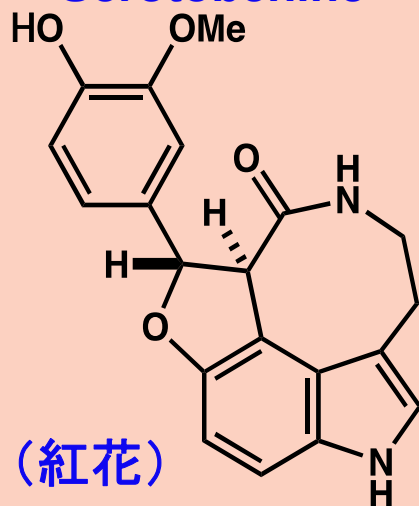


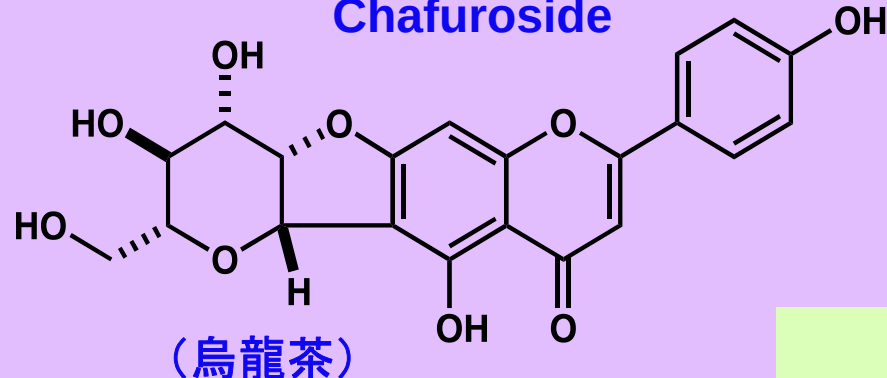


有機合成の力と技で食品の有効成分の謎に挑む

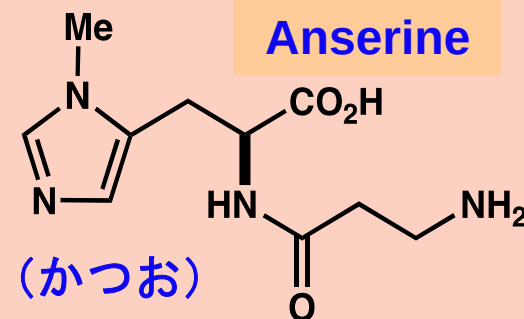
Serotobenine



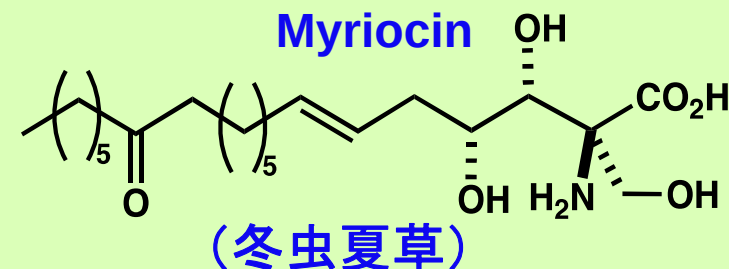
Chafuroside



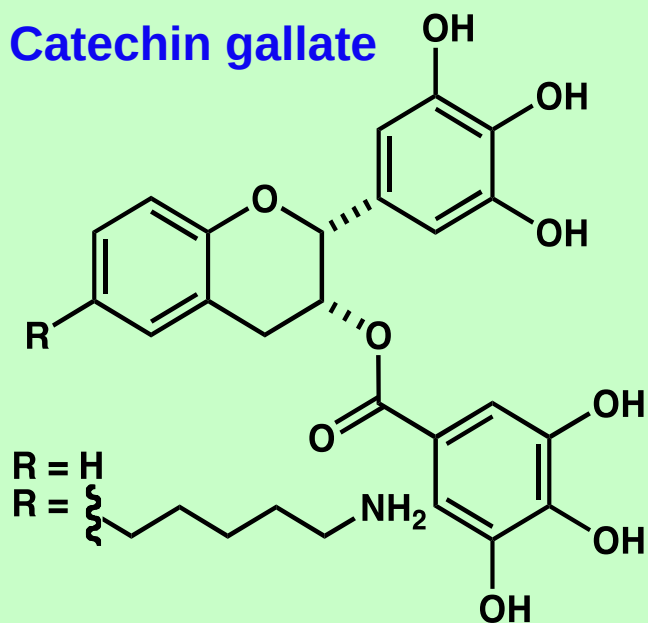
Anserine



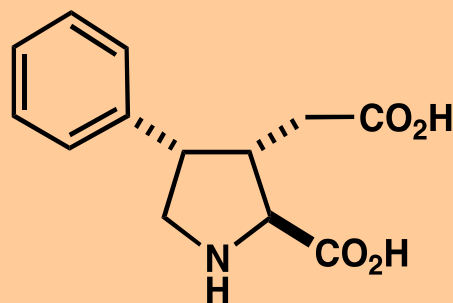
Myriocin



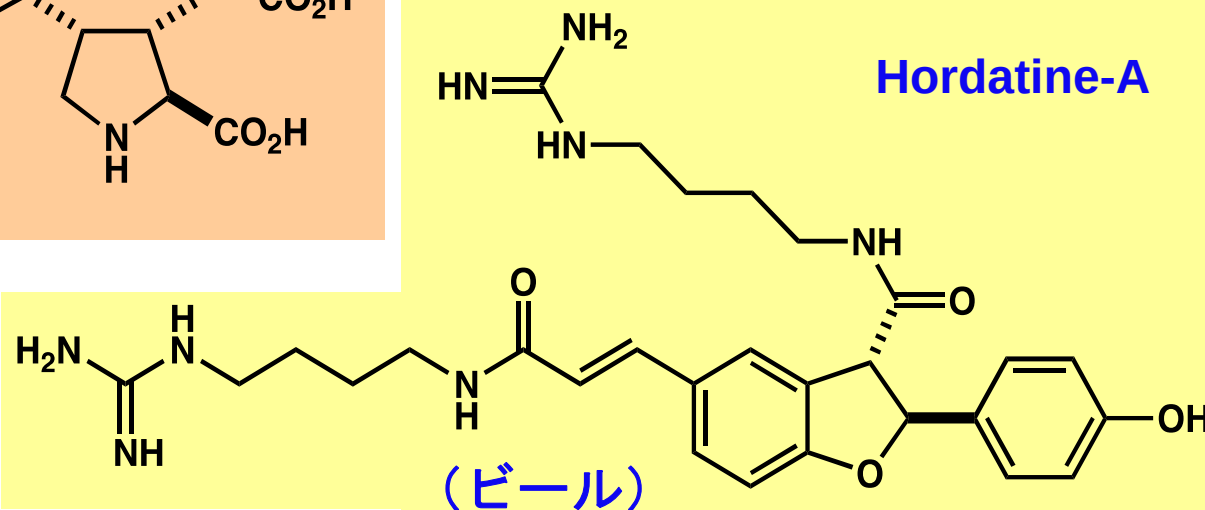
Catechin gallate



Phenylkainic acid



Hordatine-A

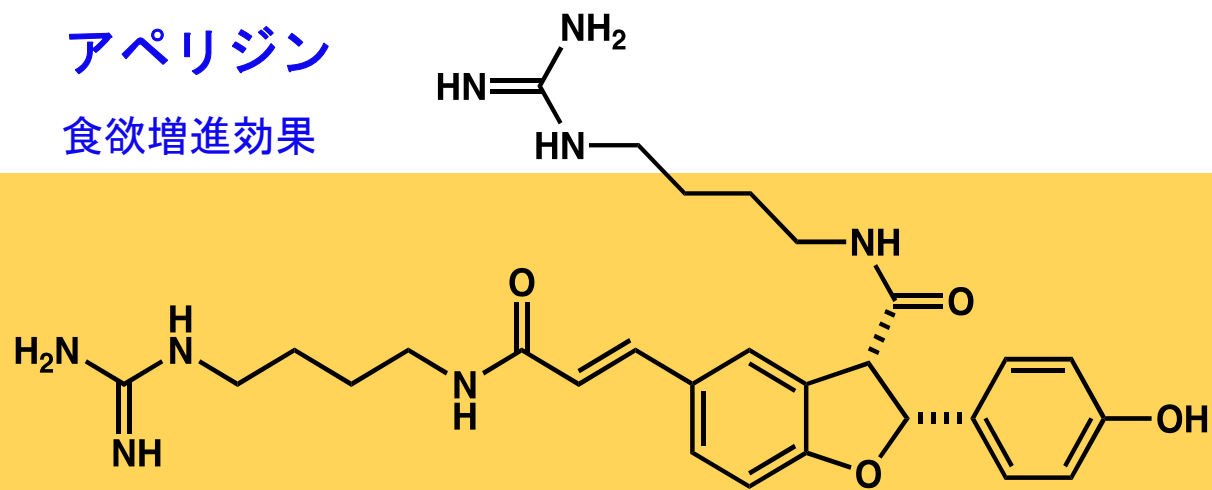




ビールを飲むと空腹になる、カツオは疲れない

アペリジン

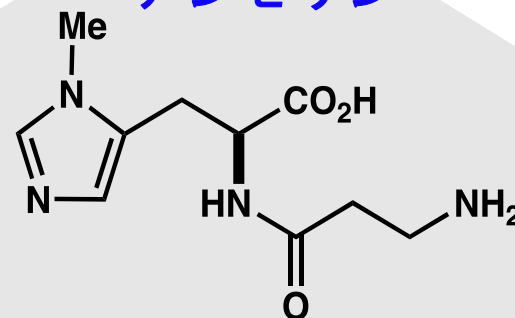
食欲増進効果



(ビール)

(かつお)

アンセリン



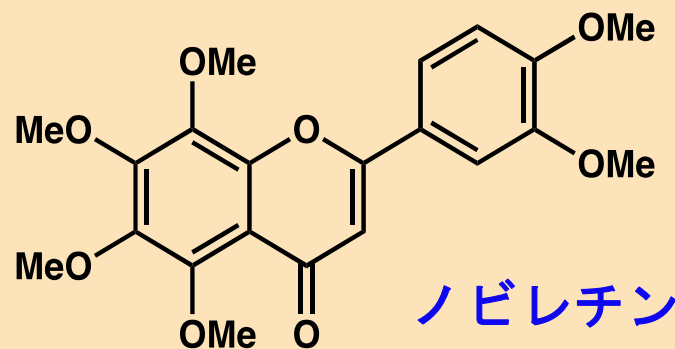
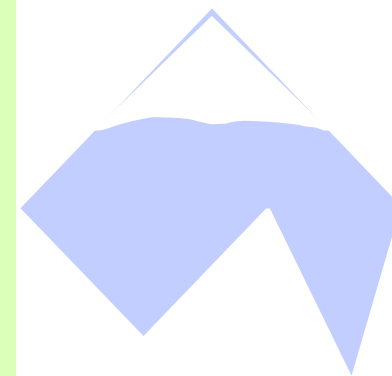
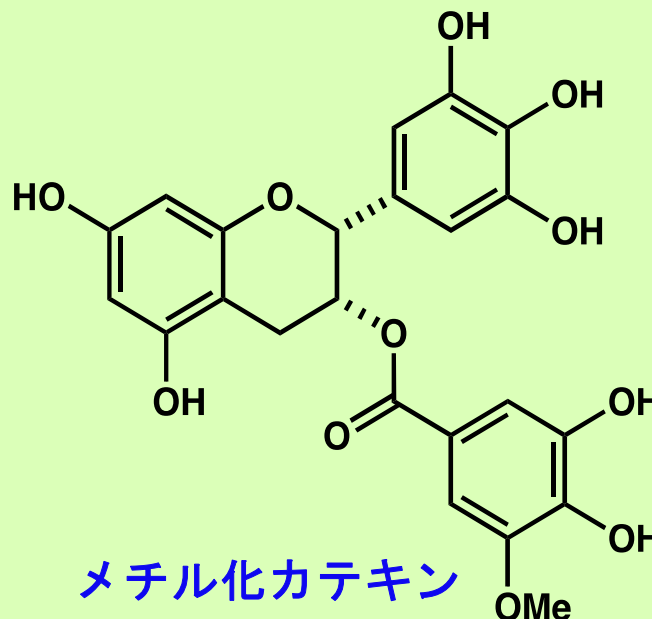
抗疲労効果 (乳酸値低下作用)
痛風予防効果 (尿酸値低下作用)



花粉症に効くお茶、みかんでボケ防止



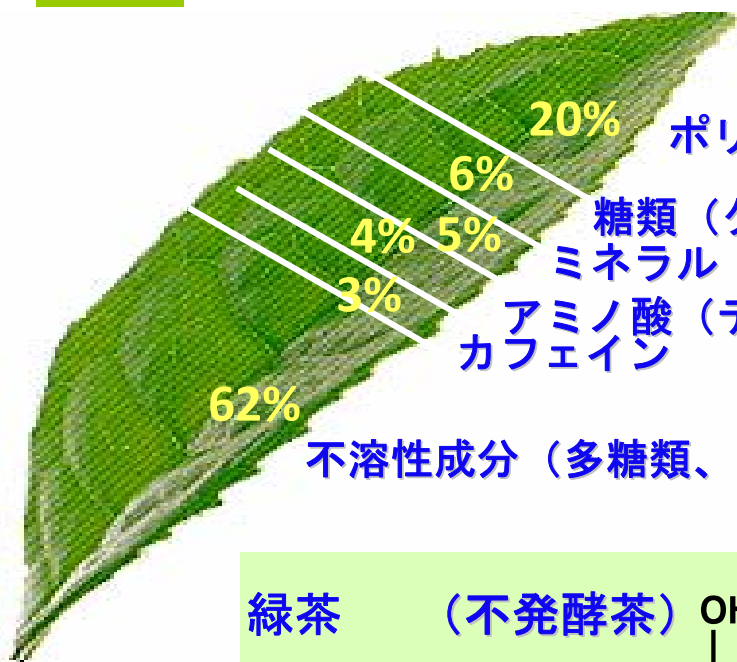
(茶：ベにふうき)



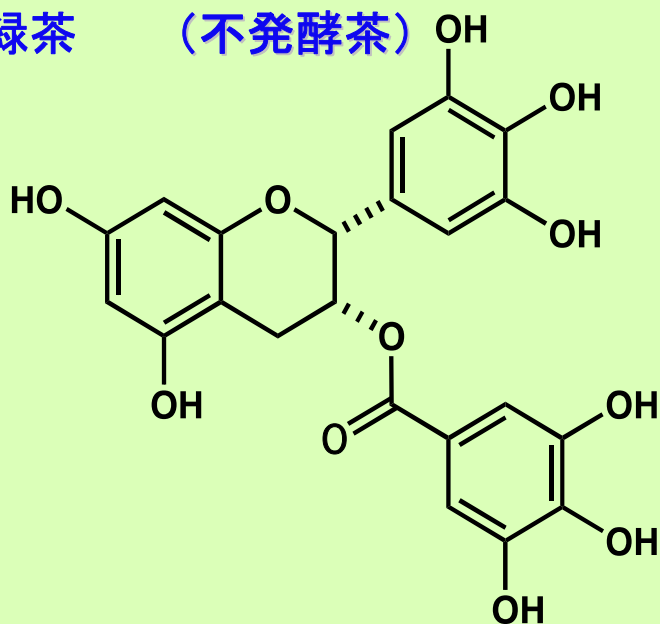
(みかん)



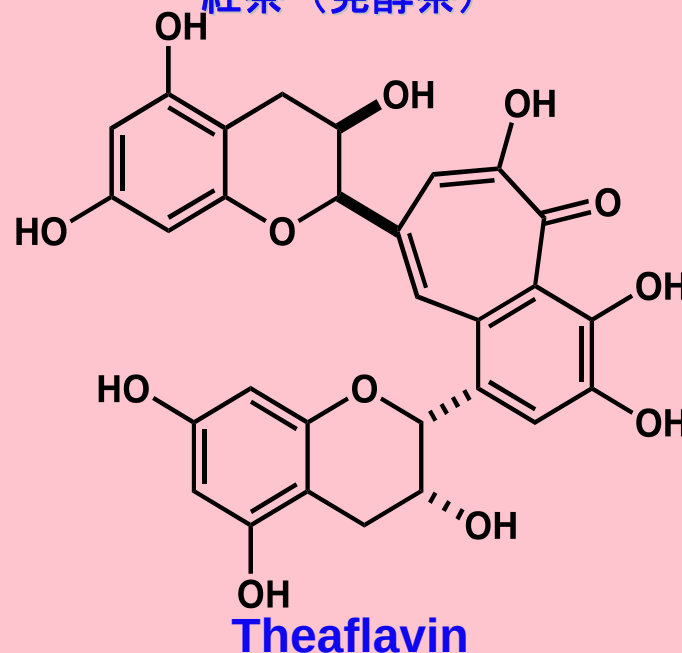
茶は百薬の長



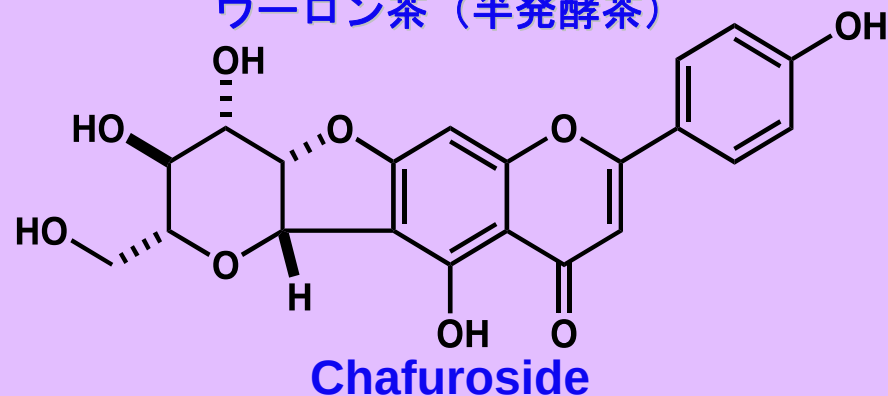
緑茶 (不発酵茶)



紅茶 (発酵茶)

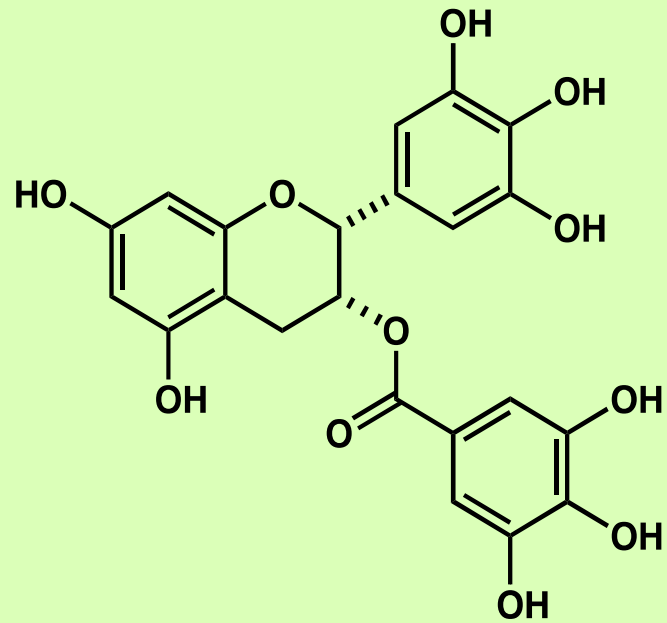


ウーロン茶 (半発酵茶)



(1月22日のNHKためしてガッテン)

緑茶の有効成分（エピガロカテキンガレート）



(-)-Epigallocatechin gallate (EGCg)

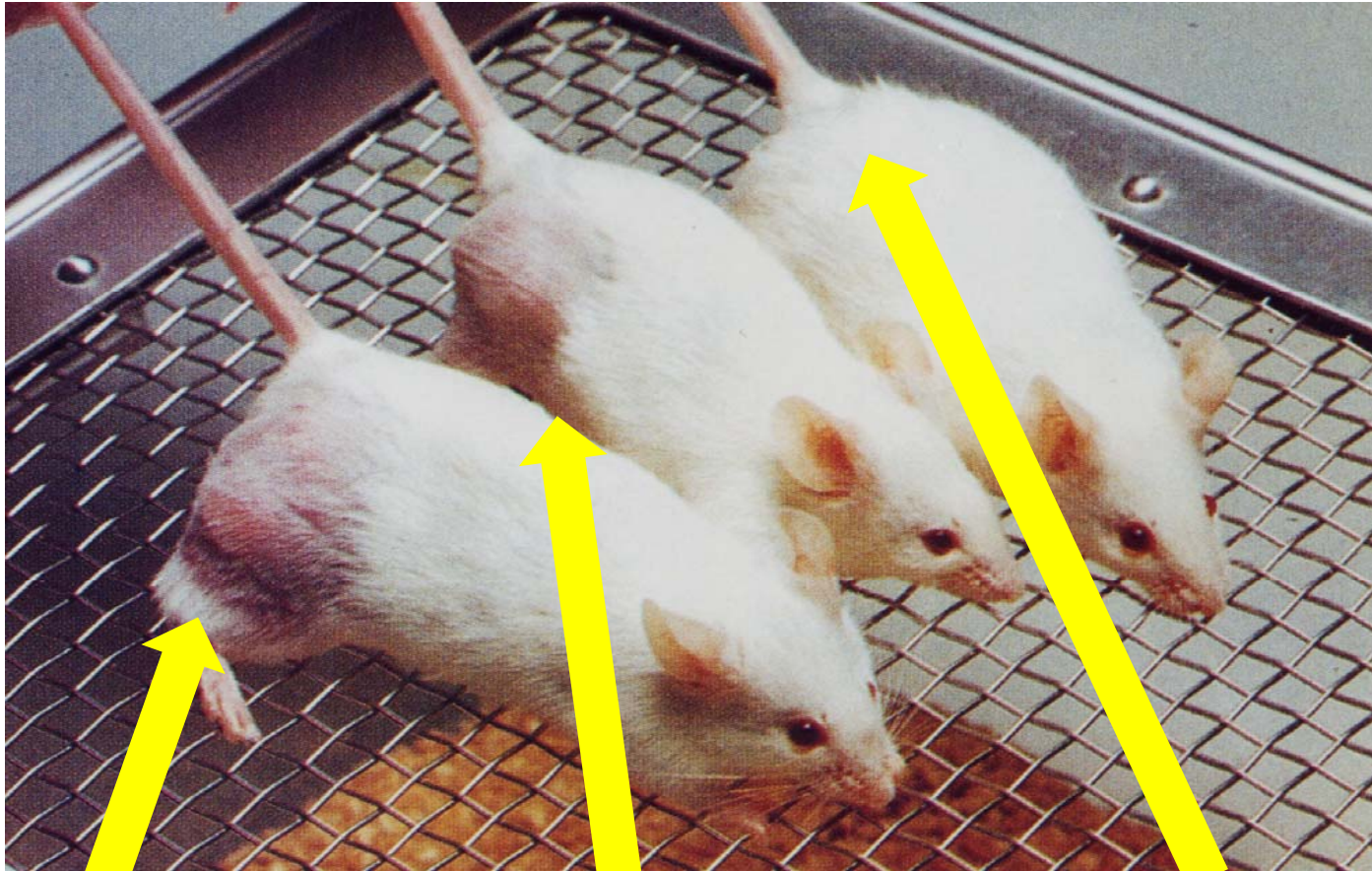


静岡県 菊川市 「新田園」

体脂肪抑制作用（ヘルシア）
抗インフルエンザウィルス作用（お茶でうがい）
血中コレステロール上昇抑制作用
血糖値上昇抑制作用
血圧上昇抑制作用

発ガン抑制作用
（肝臓ガン、乳ガン、大腸ガンなど）
腫瘍増殖抑制作用
放射線防護作用

EGCgはガン細胞の増殖を抑制する



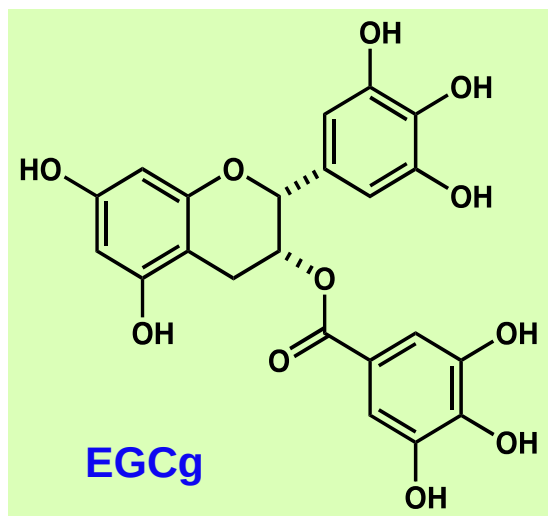
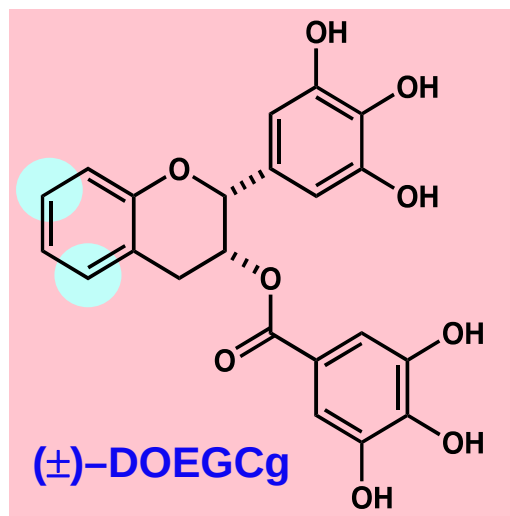
Control

0.5% GTC in the diet

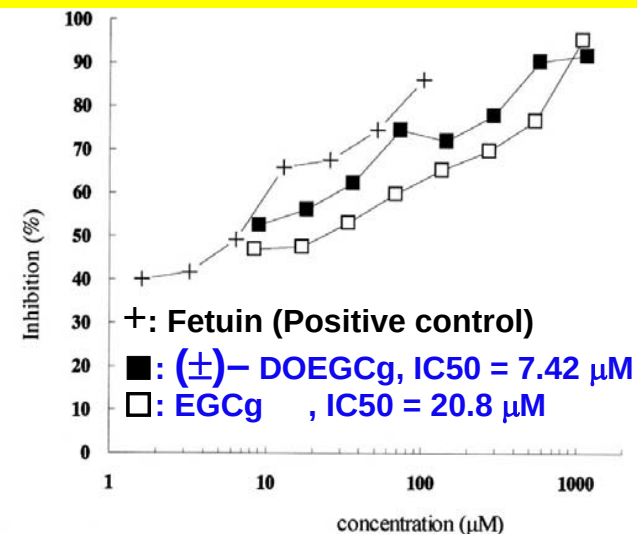
1% GTC in the diet

茶カテキン給餌によるマウス腫瘍増殖の抑制作用(1ヶ月)

エピガロカテキンにプローブユニット（目印）をつける

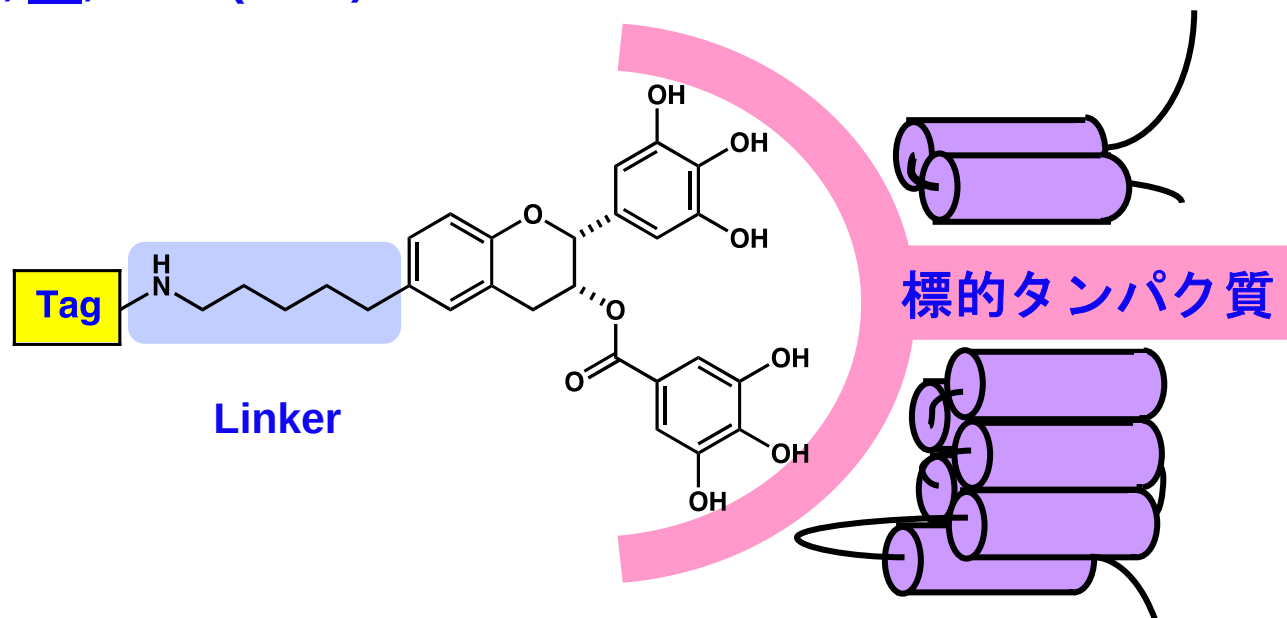
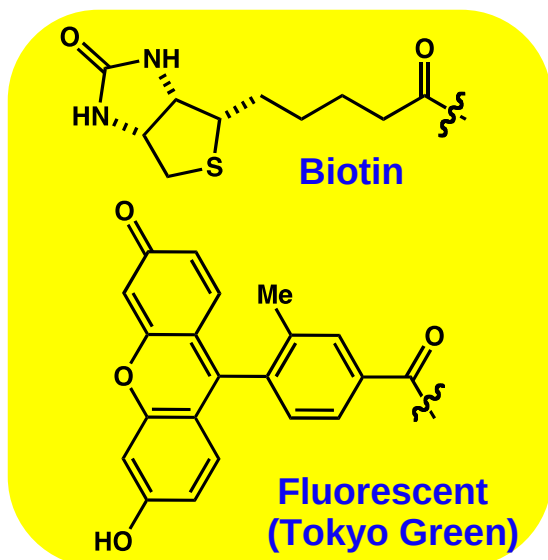


インフルエンザウイルスの増殖抑制



Bioorg. Med. Chem. Lett., **17**, 3095 (2007)

本学部の鈴木隆先生との共同研究



平成23年1月9日(日)
静岡新聞朝刊の一面に掲載



エピガロカテキンガレート



蛍光 (東京グリーン)



体内で 光る カテキン

合成成功

県立大研究グループ

効果の一層の解明が期待できる。成果は2011年初め、英国王立化学会の連報誌に掲載される。カテキンのインフルエンス予防やがん細胞の増殖を抑える効果は広く知られている。一方で、そのメカニズムには依然と

人の静脈細胞で光るカテキン(県立大提供)

茶の健康効果解明へ前進

して謎が多い。同学部の菅敏幸教授(46)らはカテキンが体内のどの器官、さらに細胞内のどの部分で作用しているのかを追究した。

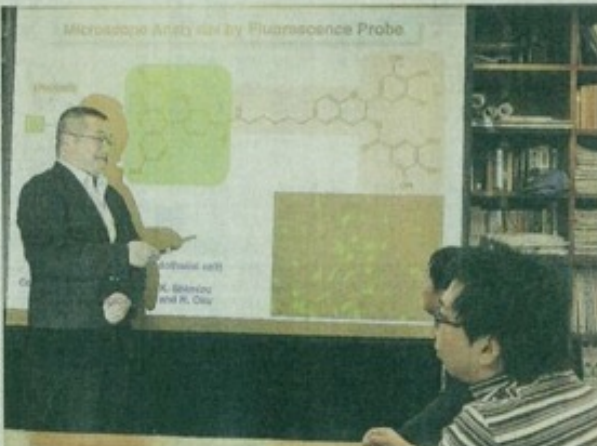
菅教授らは、カテキンの一種エピガロカテキンガレート(EGCG)と蛍光物質を有機化学の技術でつなげて光るカテキンを合成。がん細胞の周囲で増加する新生血管と性質の似た人間の臍帯(さいたい)静脈の血管内皮細胞で光るカテキンの観察に成功した。

植物の色素に詳しい名古屋大学大学院生命情報論講座の吉田久美教授(52)は「カテキンのさまざまな健康機能の立証に大いに役立つはず」と研究は県立大「グロー

と研究の進展に期待を寄せる。

「同様の技術で他の物質を光らせて観察したり、蛍光以外の物質を結びつけて他の機能を持たせたカテキンを合成したりもできるのではないかと菅教授は茶研究への意欲を高めている。

研究は県立大「グロー

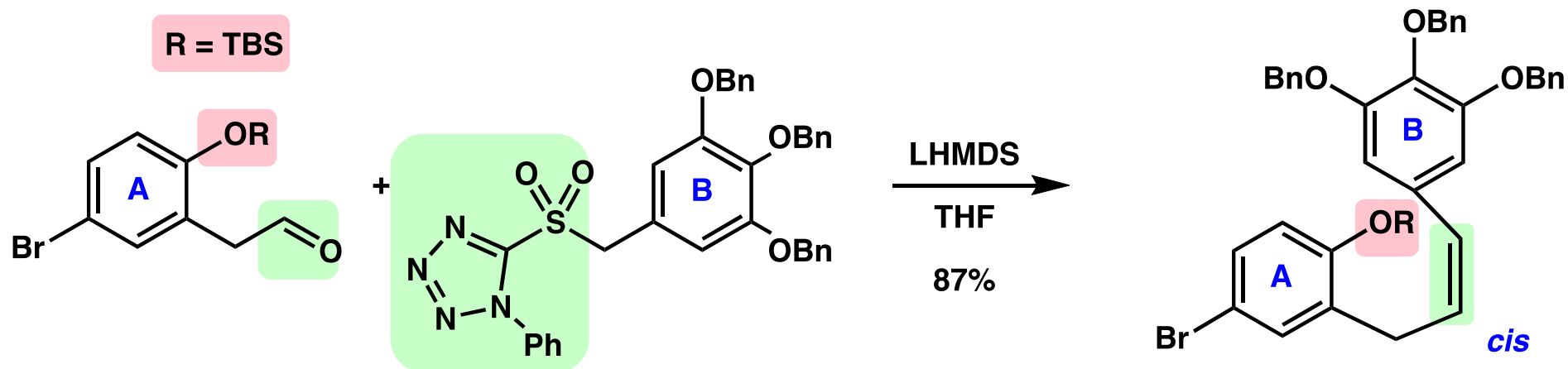
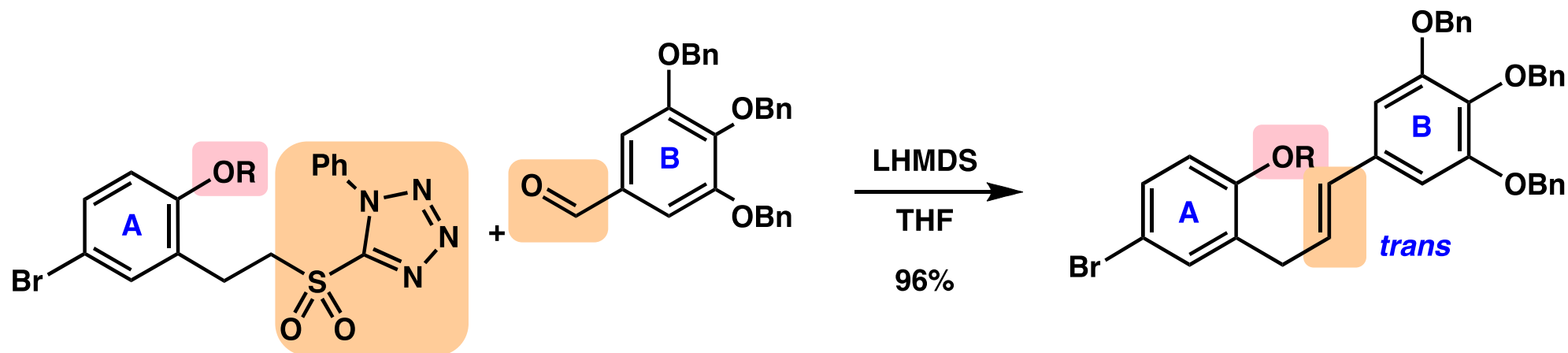


カテキンが光る仕組みを説明する菅教授(左)

静岡県駿河区の県立大

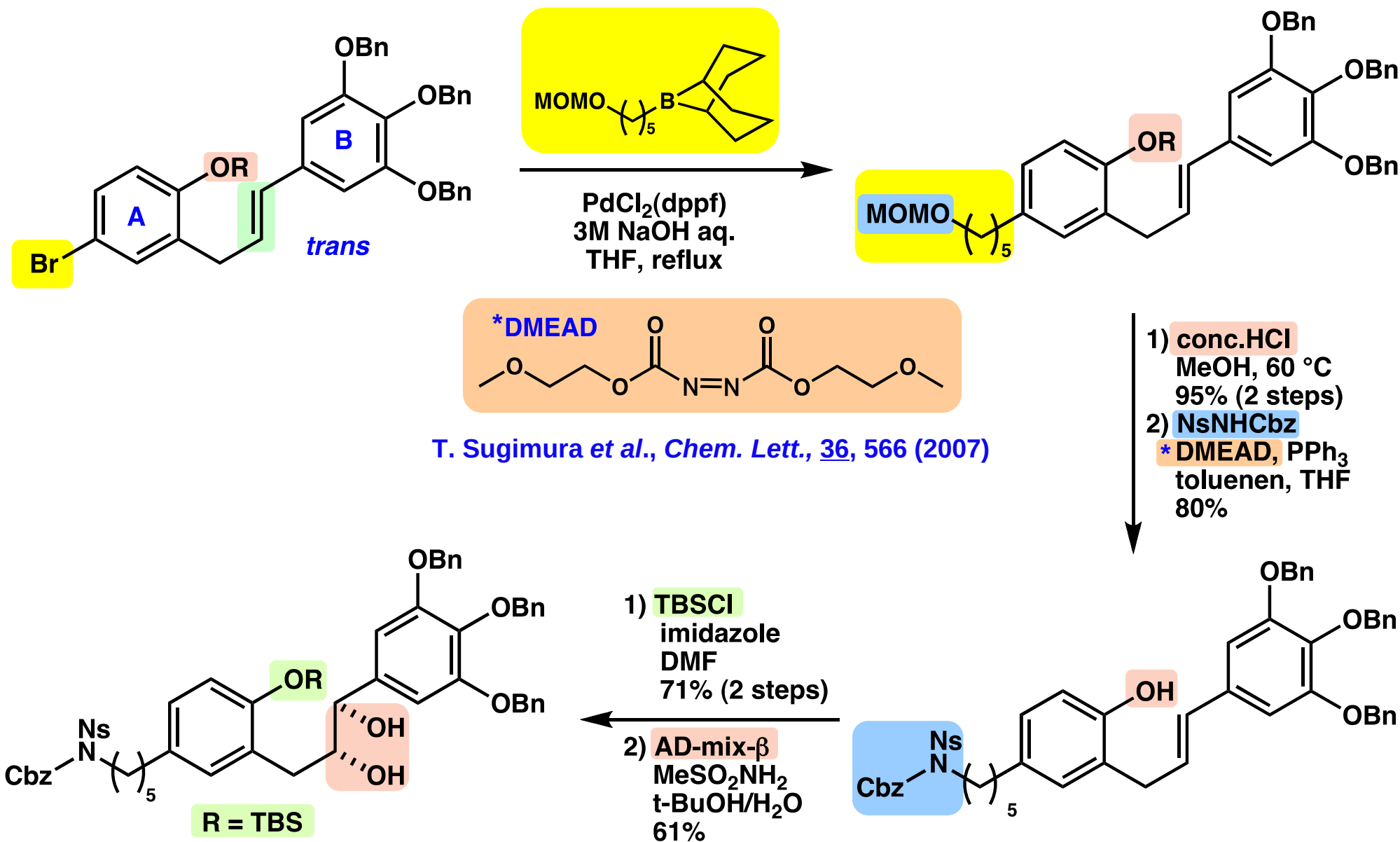
バルCOE(センター・オブ・エクセレンス)」と県・静岡市地域結集型研究開発プログラムの一環、同学部の鈴木隆、奥直人、伊藤邦彦ら教授と共同で行った。

シスとトランスの二重結合を両方を区別して作る

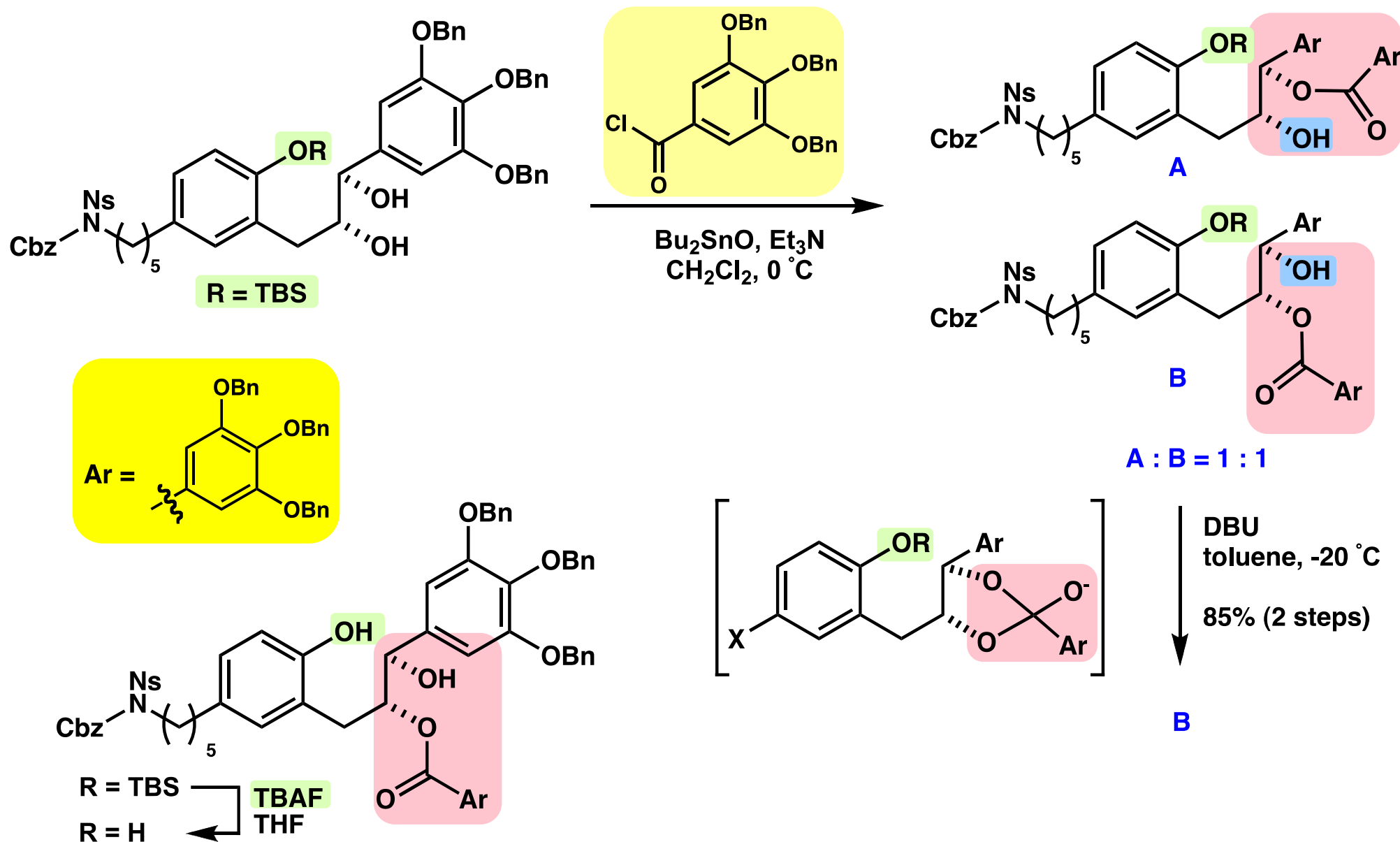


Synlett, 3234 (2008)

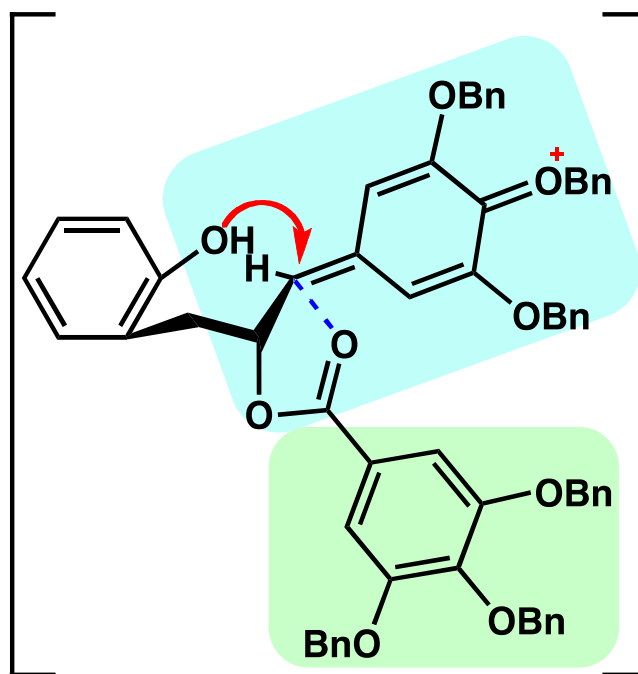
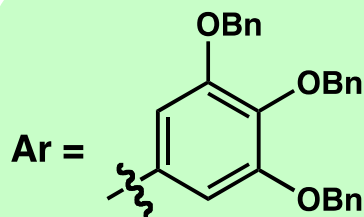
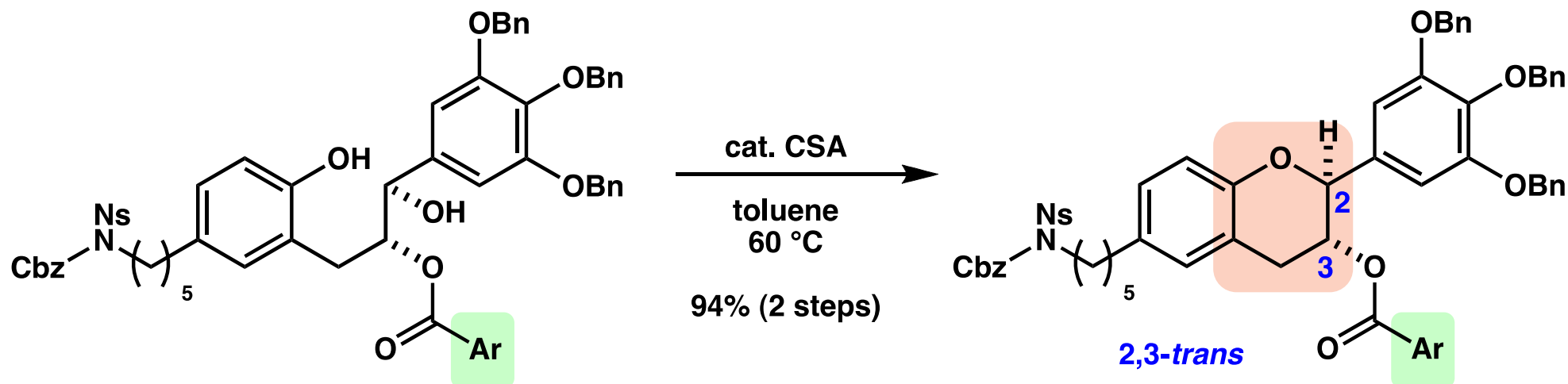
鈴木カップリングとシャープレス酸化に挟まれた“技”



エステル基の位置選択的導入に成功

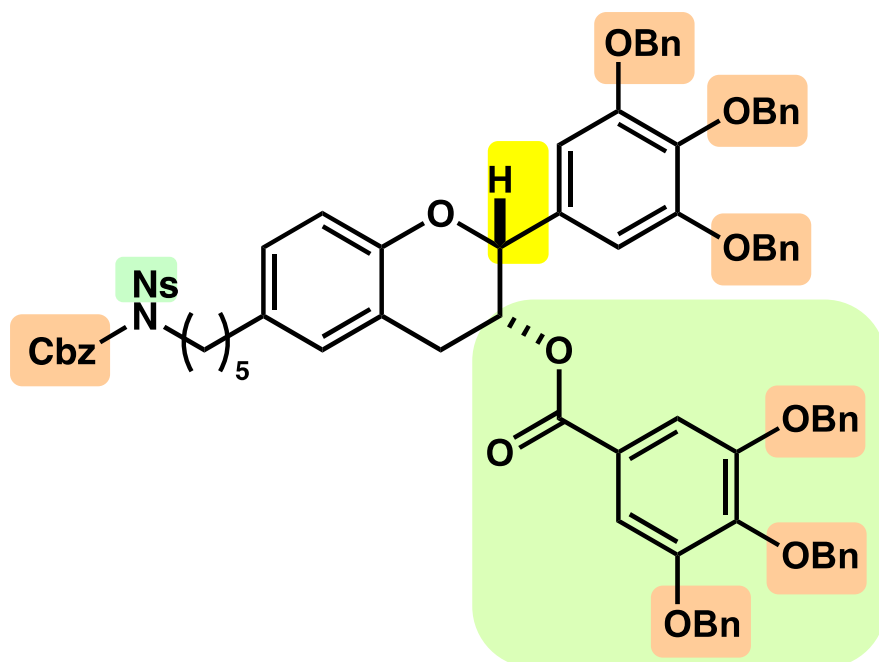


トランス体のジヒドロベンゾピラン環を立体選択的に合成



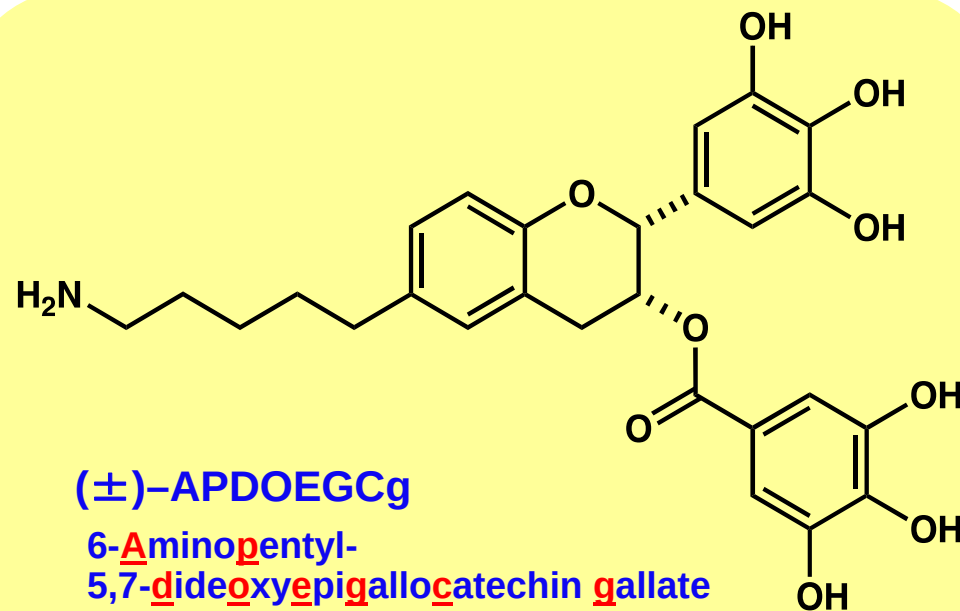


保護基の除去: APDOEGCgの全合成

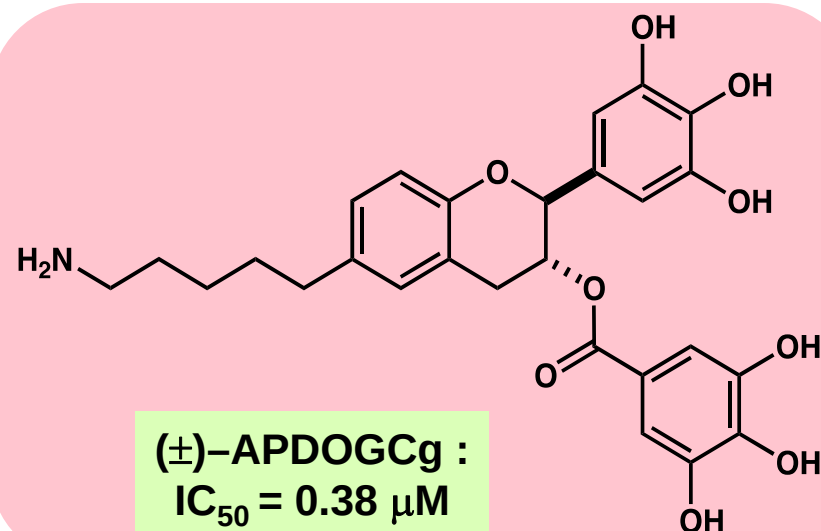
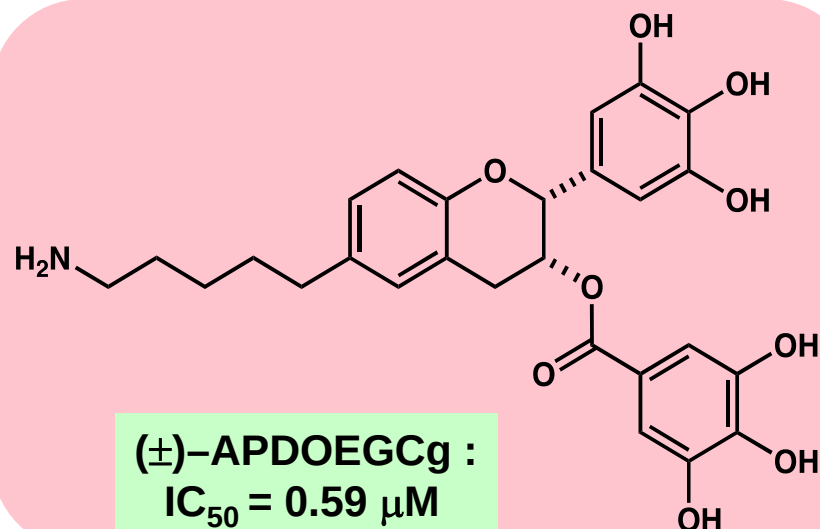
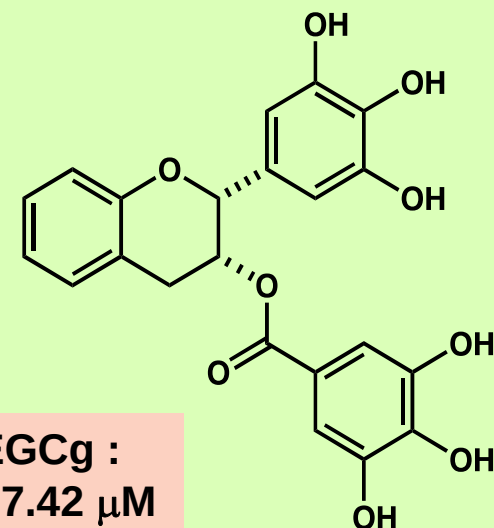
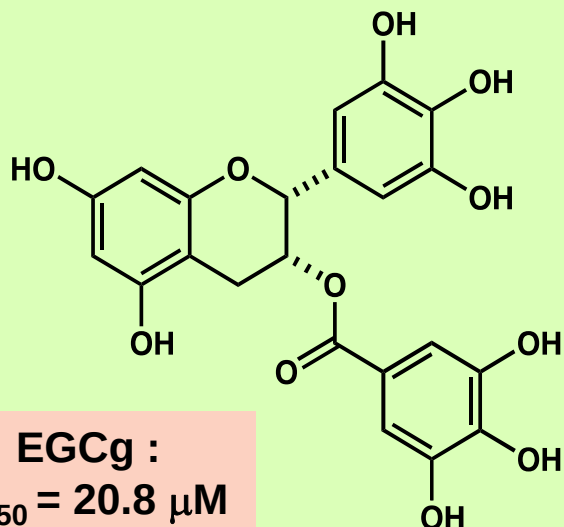


1) PhSH, Cs₂CO₃
CH₃CN, 62%

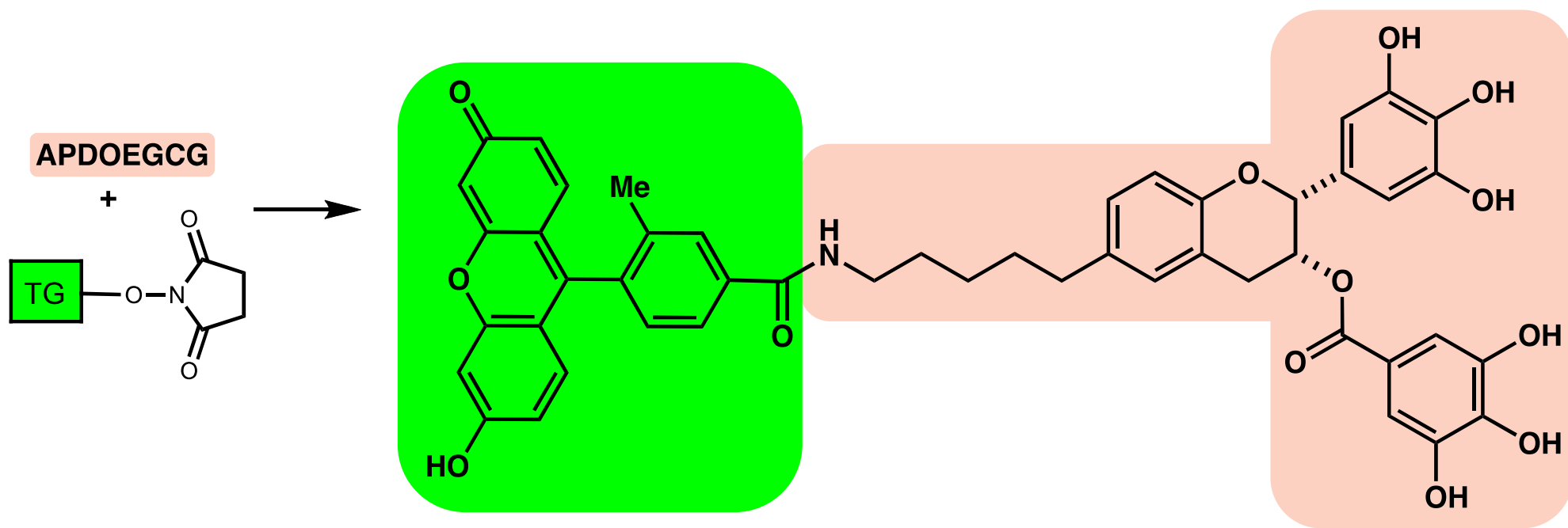
2) H₂, Pd(OH)₂
MeOH/THF, 96%



インフルエンザウイルスの増殖抑制の活性が強化された



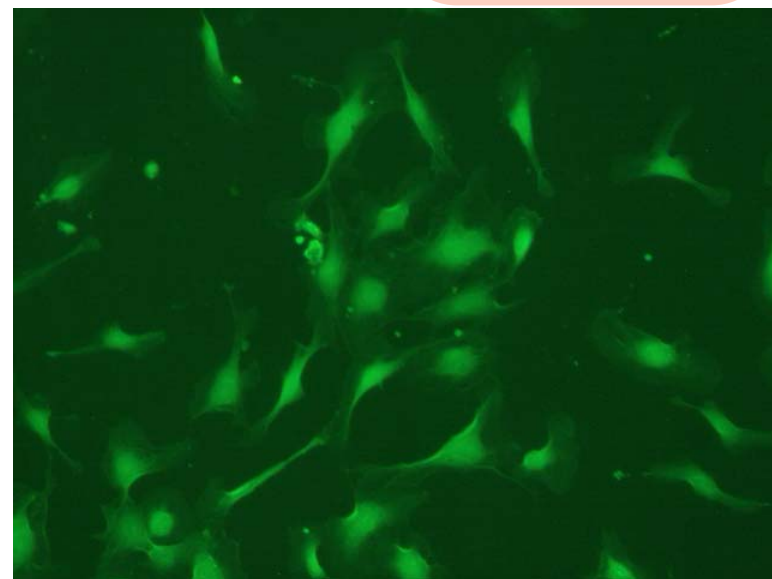
生きている細胞を蛍光顕微鏡で観察ができた



Incubation of Probe
in HUVECs for 3 h

HUVEC
(Human umbilical vein endothelial cell)

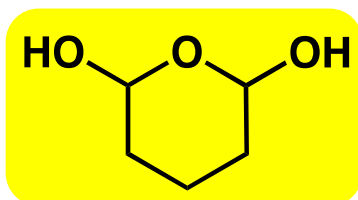
本学部の清水広介助教と奥直人教授との共同研究



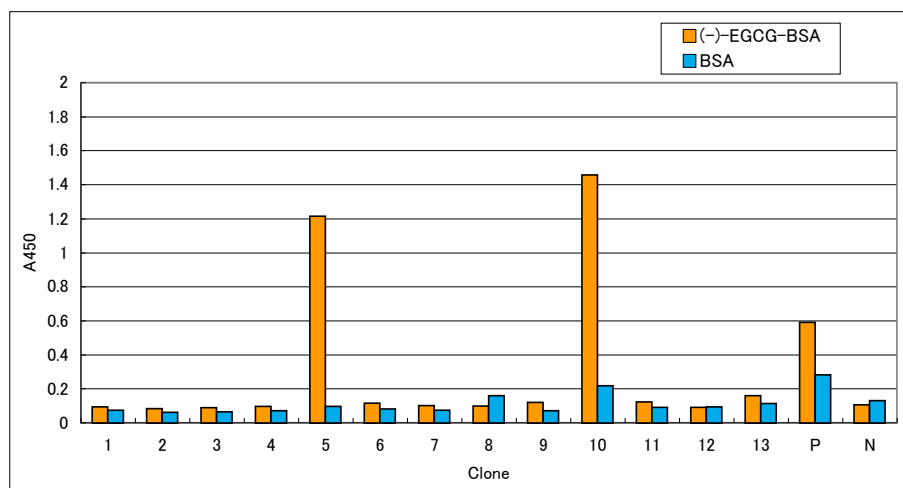
カテキン抗体の作製に成功：ELISA による微量分析も可能に

(±)-APDOEGCG

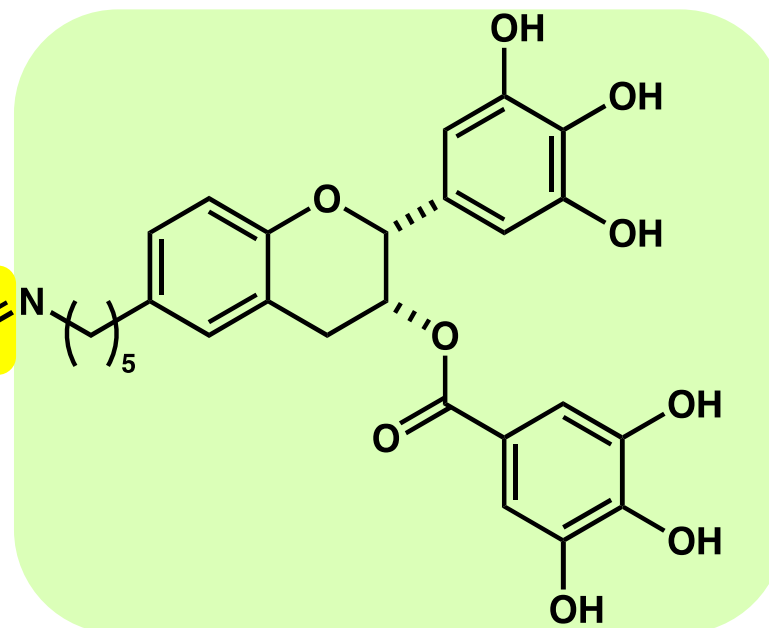
HSA (human serum albumin)



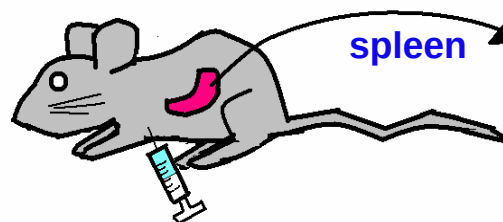
Affinity with EGCG-BSA Complex



本学部の伊藤邦彦教授との共同研究

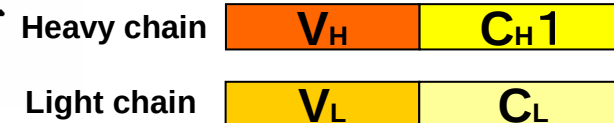


FUSION



spleen

Extracted Total RNA and PCR

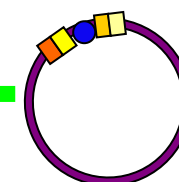


Ligation

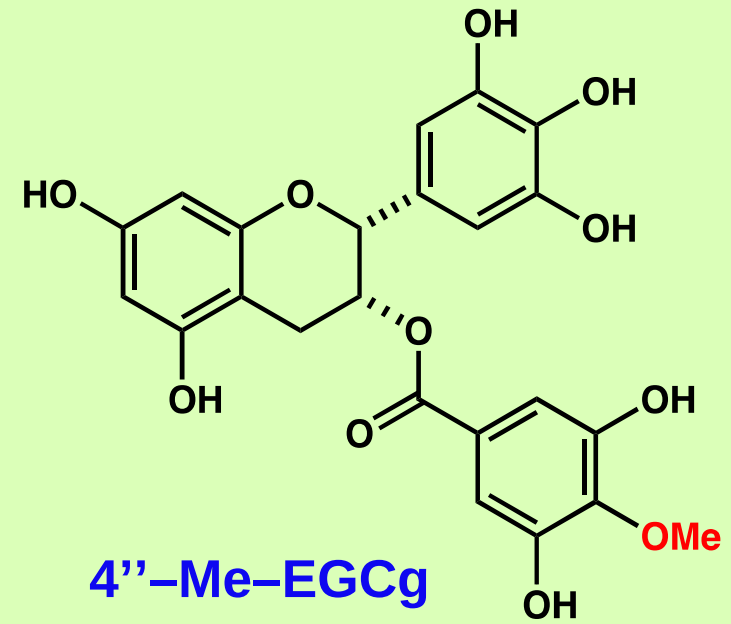
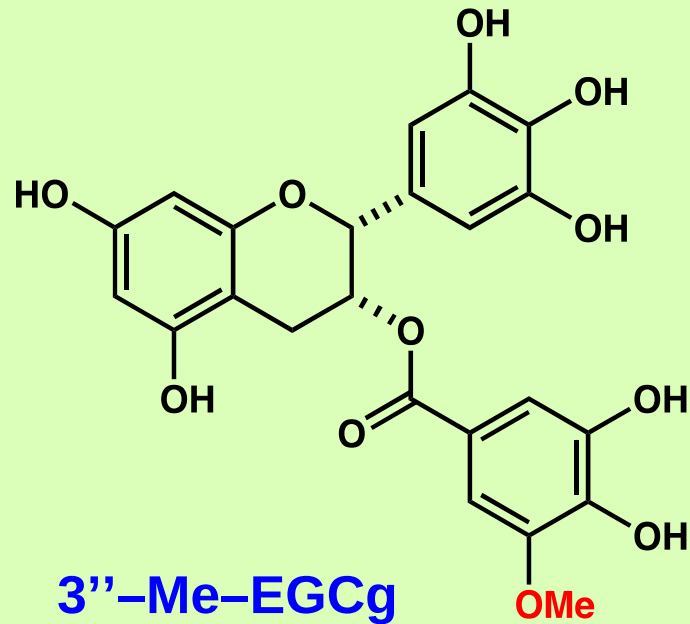
Fab library

Transformation

into *E.coli*



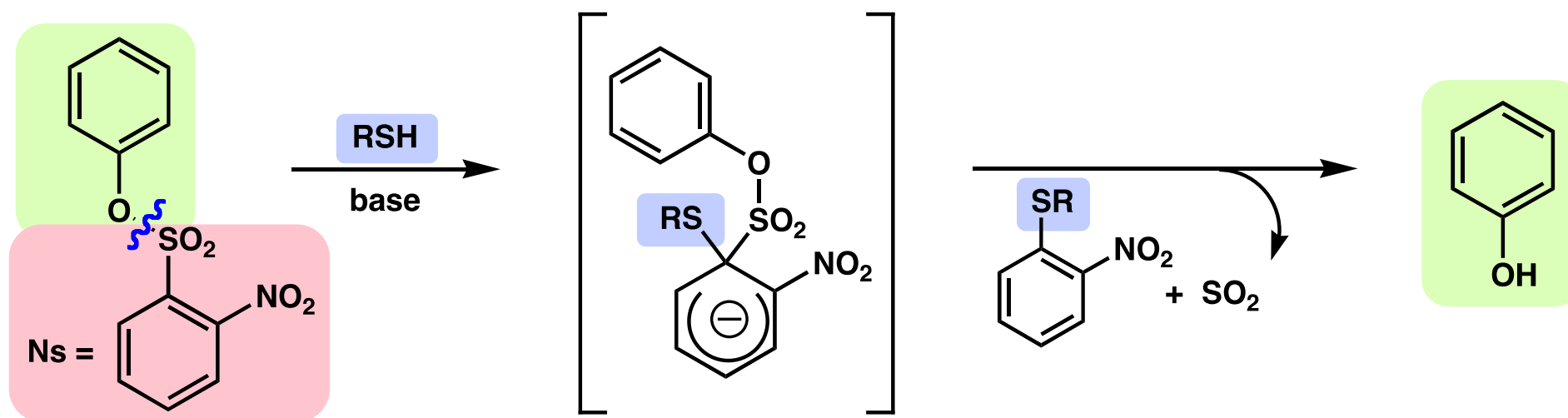
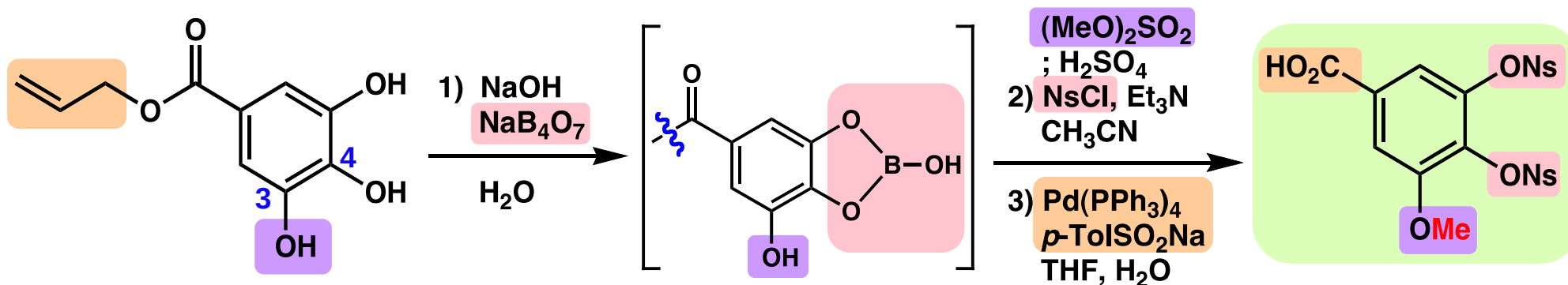
花粉症に効果のあるメチル化エピガロカテキンの合成



Anti-allergic activity
M. Yamamoto *et al.*,
J. Agric. Food. Chem., 51, 1858 (2003)

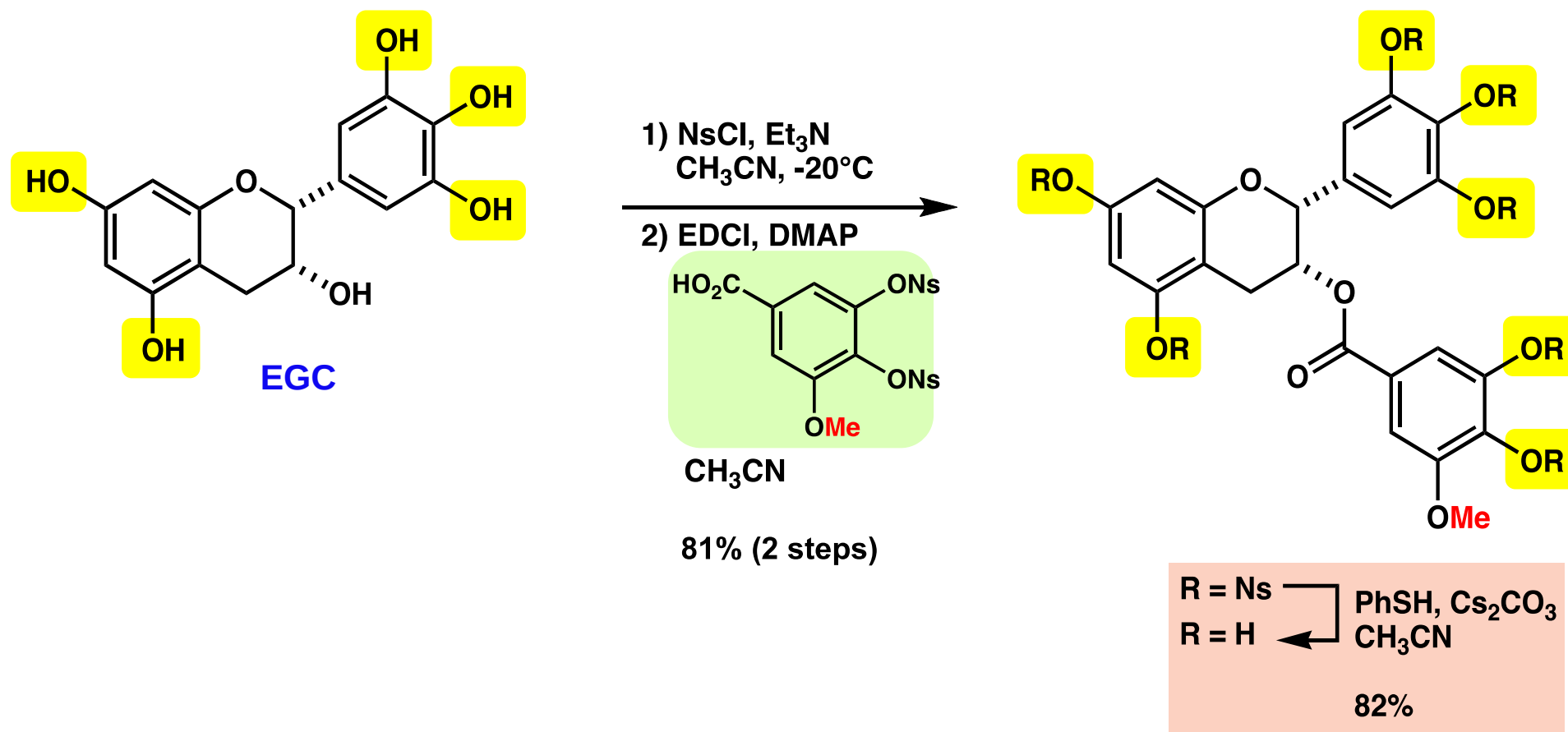
67 kDa Laminin Receptor
H. Tachibana *et al.*,
Nat. Struct. Mol. Biol., 11, 380 (2004)

没食子酸にメチル基を位置選択的に導入（技）



Review of Ns-strategy: T. Kan and T. Fukuyama, *Chem. Commun.*, 353 (2004)

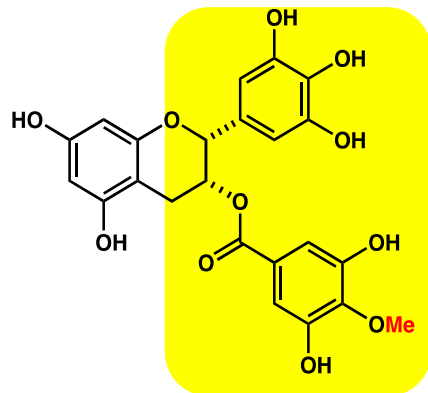
3''-メチル化エピガロカテキンの合成



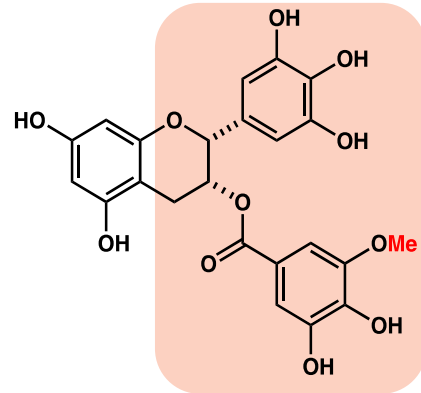
Bioorg. Med. Chem. Lett., **19**, 4171 (2009)

合成に成功したメチル化カテキン（有機合成の力）

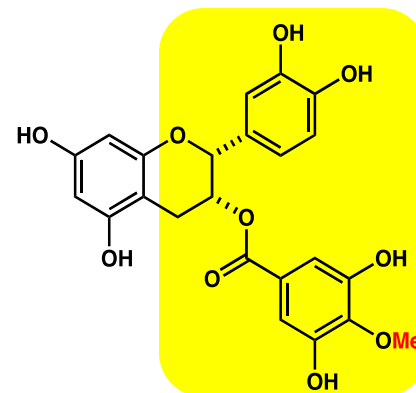
4''-Me-EGCg



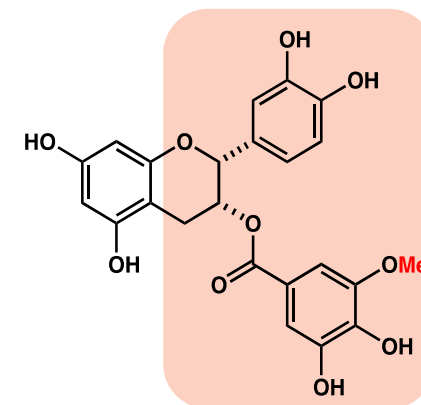
3''-Me-EGCg



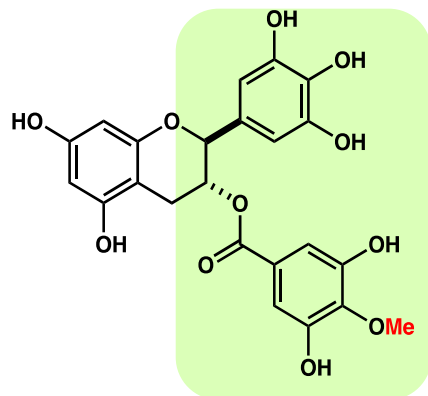
4''-Me-ECg



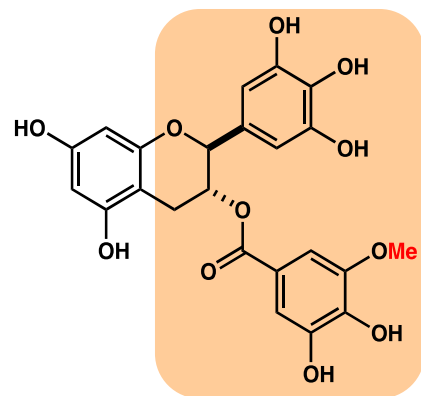
3''-Me-ECg



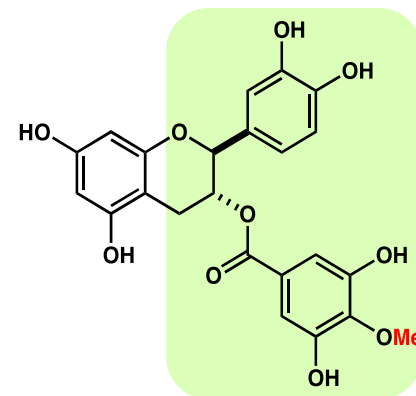
4''-Me-GCg



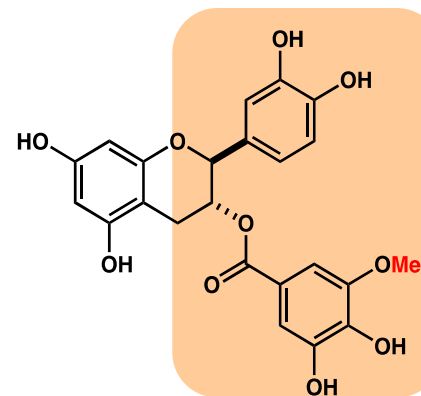
3''-Me-GCg



4''-Me-Cg



3''-Me-Cg

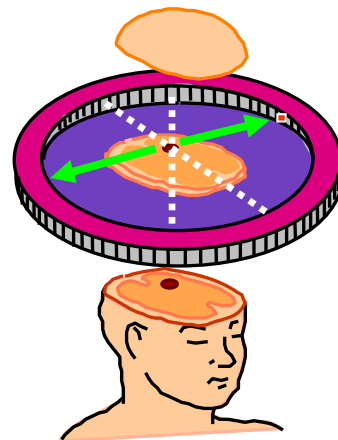


メチル化カテキンの効率的製法：菅 敏幸、古田 巧：特願2008-76383

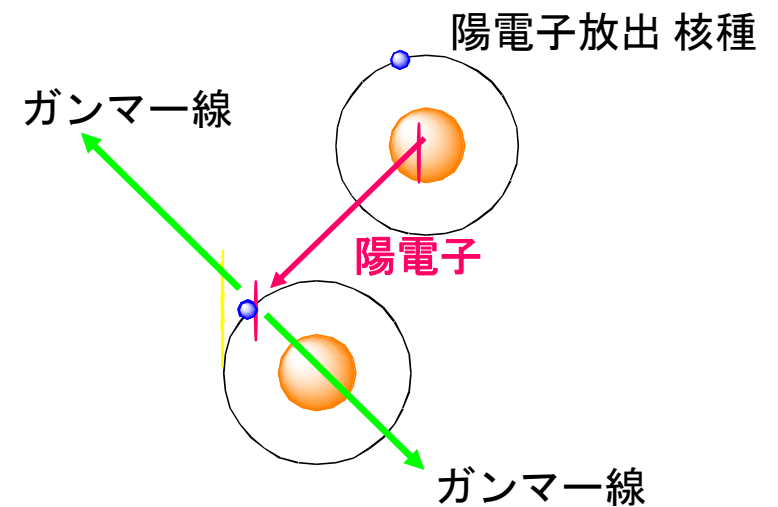
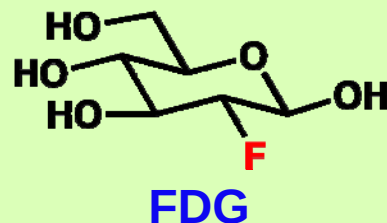
ポジトロン断層法 Positron Emission Itomography (PET)

核医学検査法: 放射性のトレーサーを観察

リアルタイムかつ、3次元でイメージング

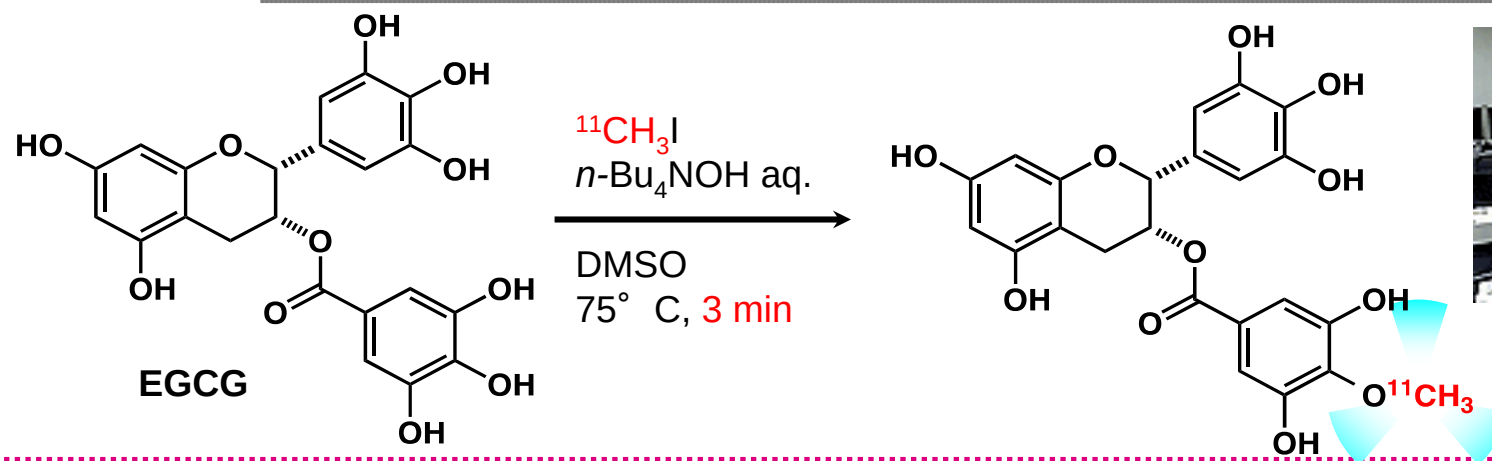


脳機能の診断
ガン診断

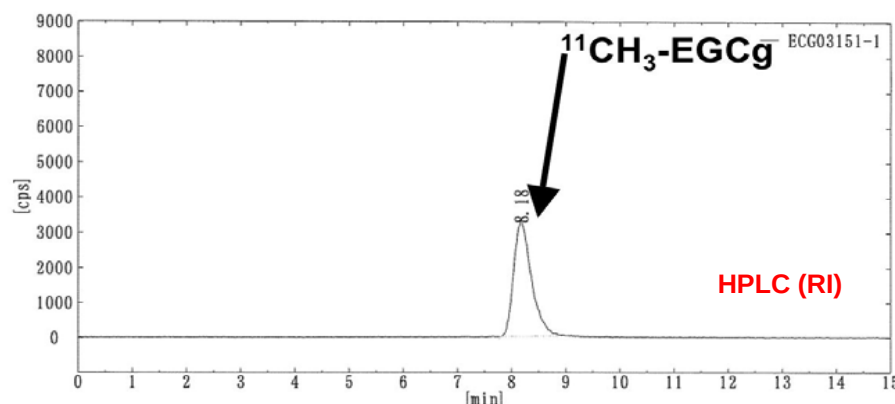


陽電子放出 核種	半減期
Fluorine : ^{18}F	110 min
Carbon : ^{11}C	20 min
Oxygen : ^{15}O	2 min
Nitrogen : ^{13}N	10 min

4''-[¹¹C]Me-EGCgの高速合成と精製



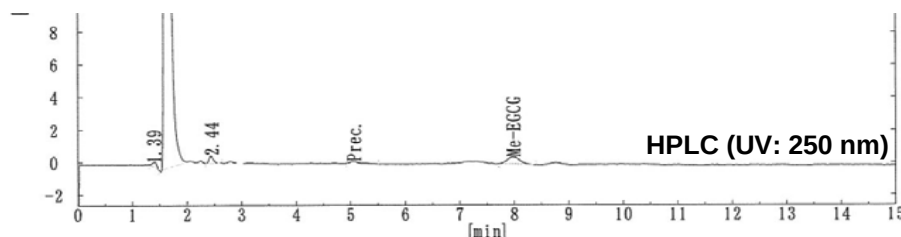
Hot lab.



Rat に投与



(浜松ホトニクス K.K.)



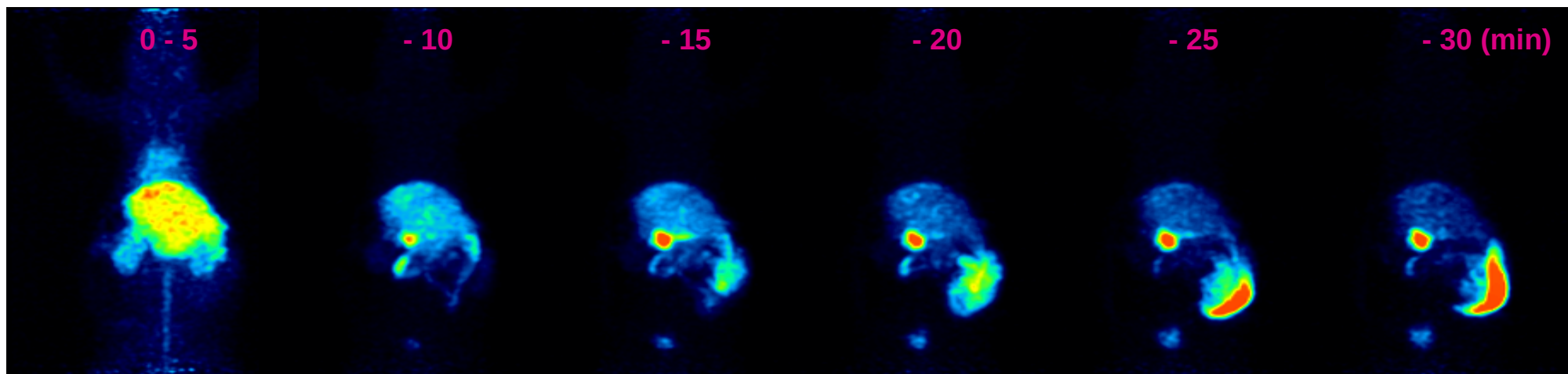
HPLC-chromatogram of 4''-[¹¹C]methyl EGCG
Solvent: MeCN/H₂O/AcOH+ascorbic acid

Clairvivo PET
(Shimadzu Corporation)

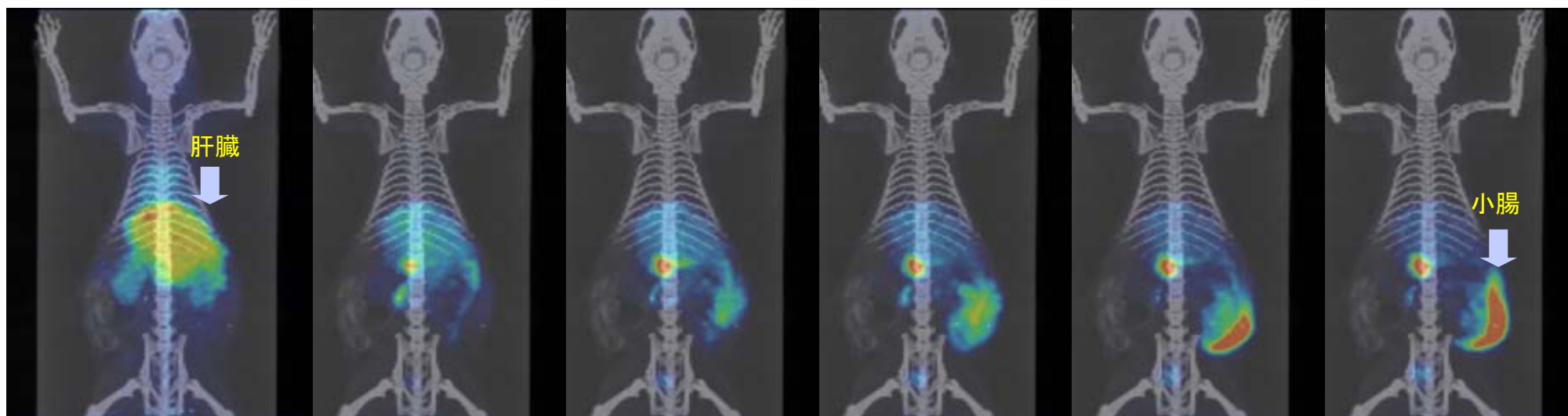


静脈注射後のPETによるリアルタイムでの分析

PET の写真



PET/CT の写真

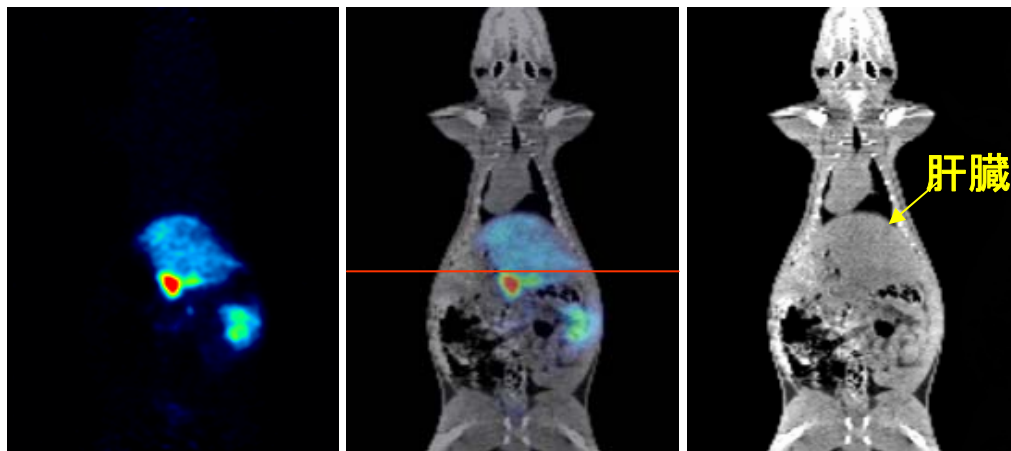


PET Reconstruction Algorithm: 3D DRAMA

PETによる3次元解析

静脈注射 10分後

水平方向の写真

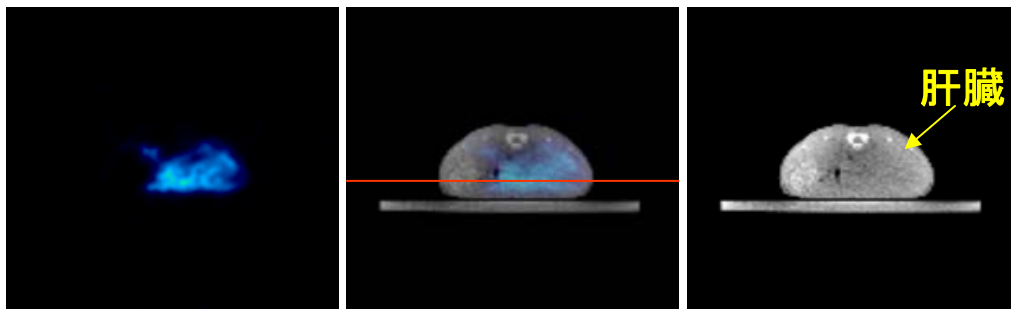


PET

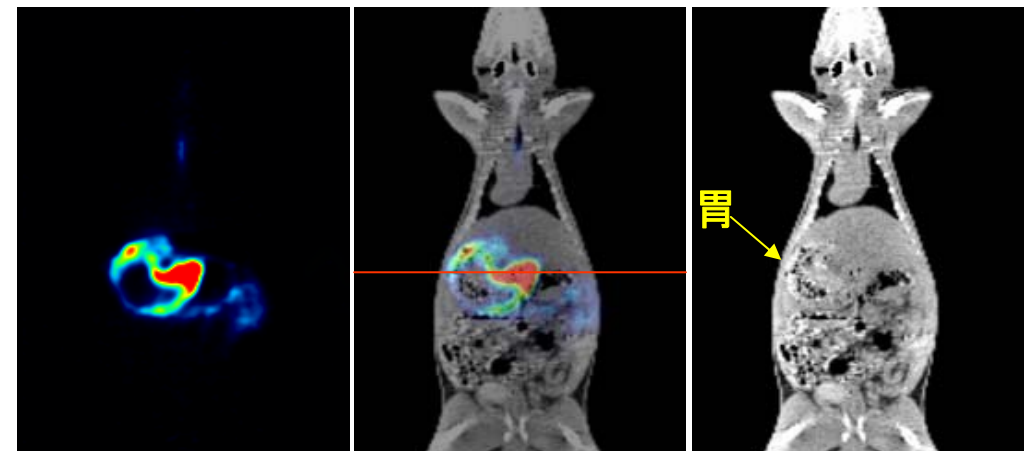
PET/CT

CT

垂直方向の写真



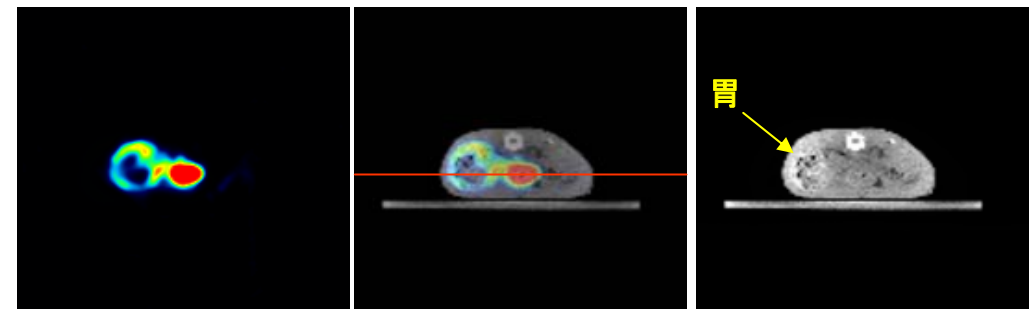
経口投与 10分後



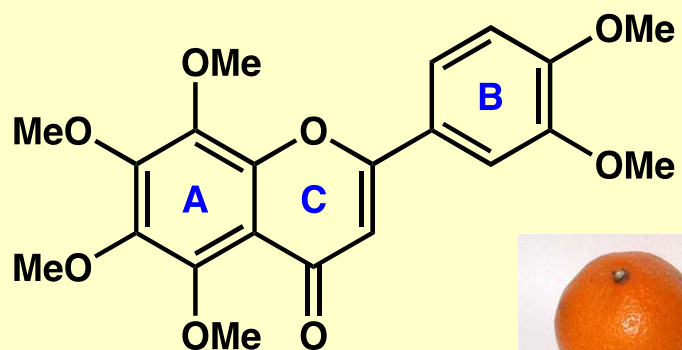
PET

PET/CT

CT



食品由来の有効な生理活性を有するフラボノイド

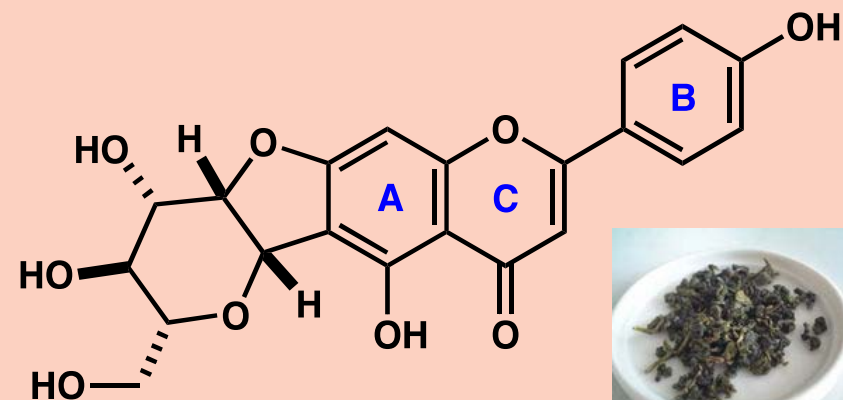


Nobiletin

抗アルツハイマー病



みかん

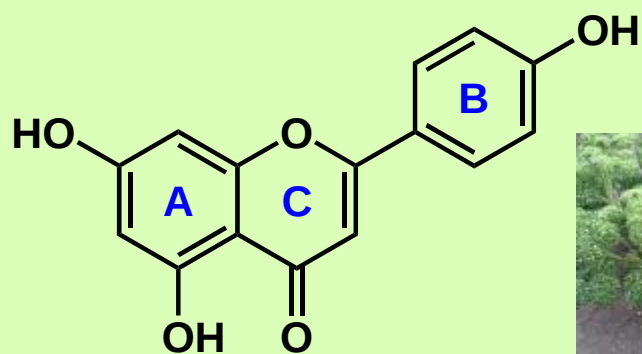


Chafuroside A

抗炎症作用



ウーロン茶

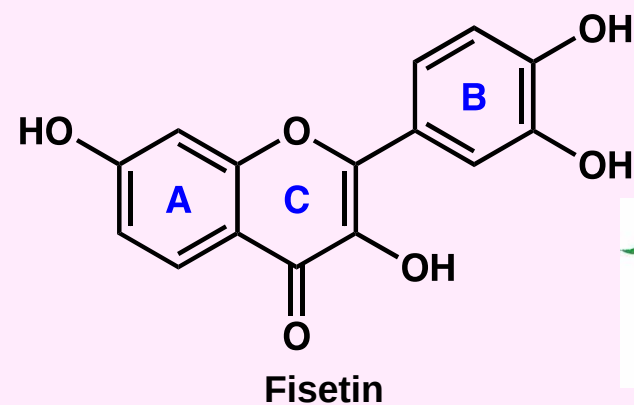


Apigenin

鎮静効果



パ
セリ



Fisetin

記憶の増強



イチゴ

増加するアルツハイマー型痴呆



July 17, 2000

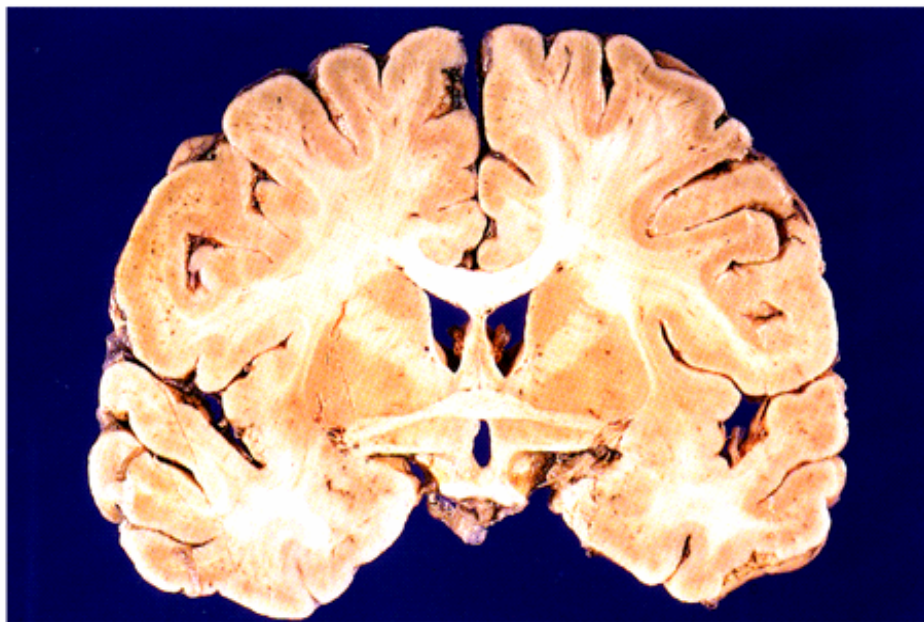


Ronald Reagan

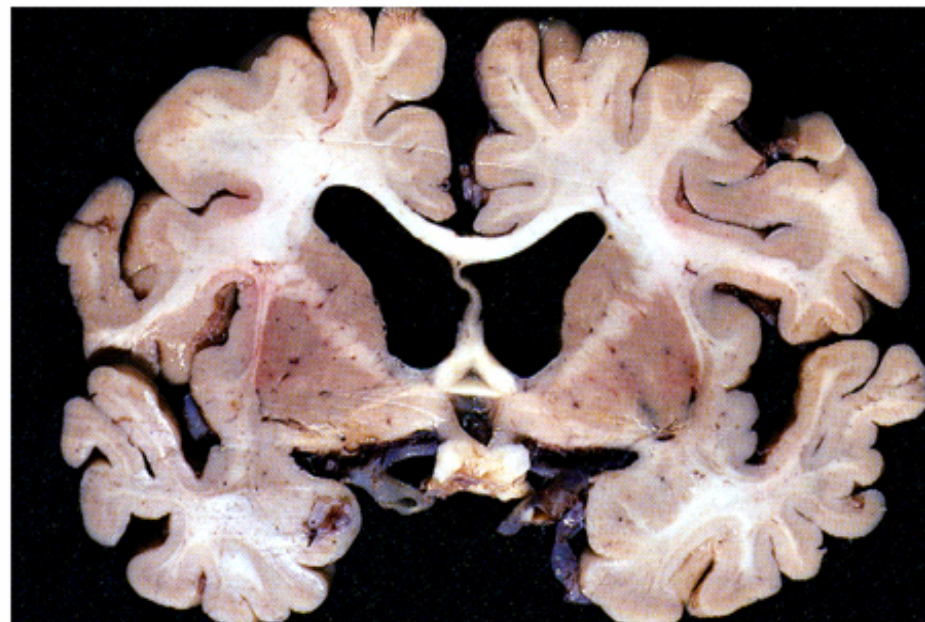
At 89, six years after his diagnosis, he no longer remembers being President but continues to raise public awareness of Alzheimer's

レーガン元大統領
2004年6月5日 死去

アルツハイマー病の病理



非痴呆老人脳

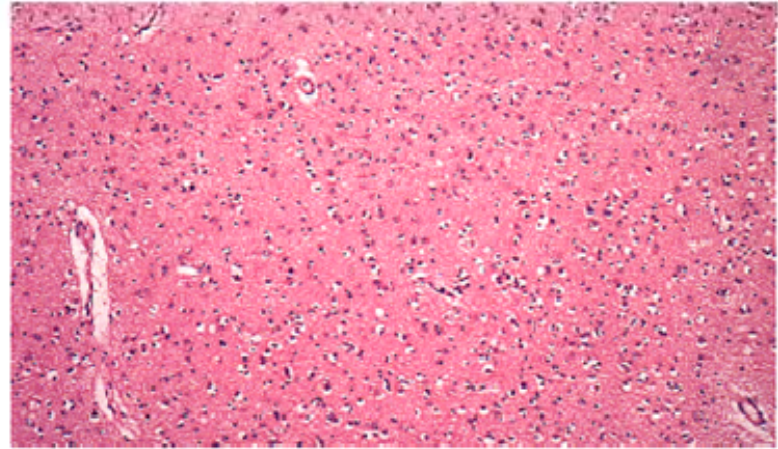


A D 患者脳

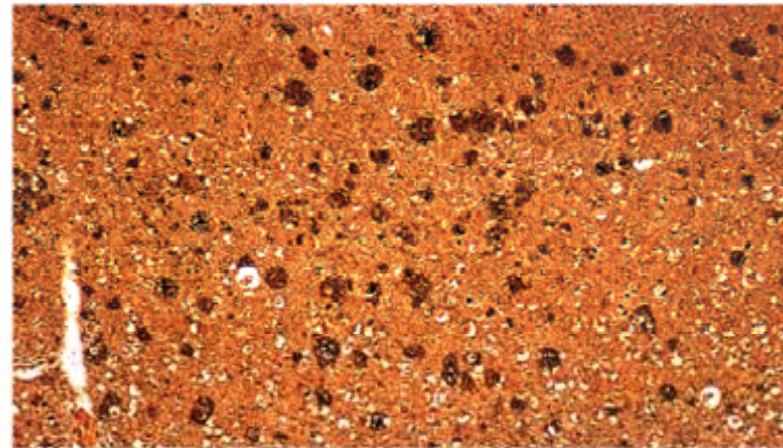
アルツハイマー病の病理



Alois Alzheimer (1864 – 1915)

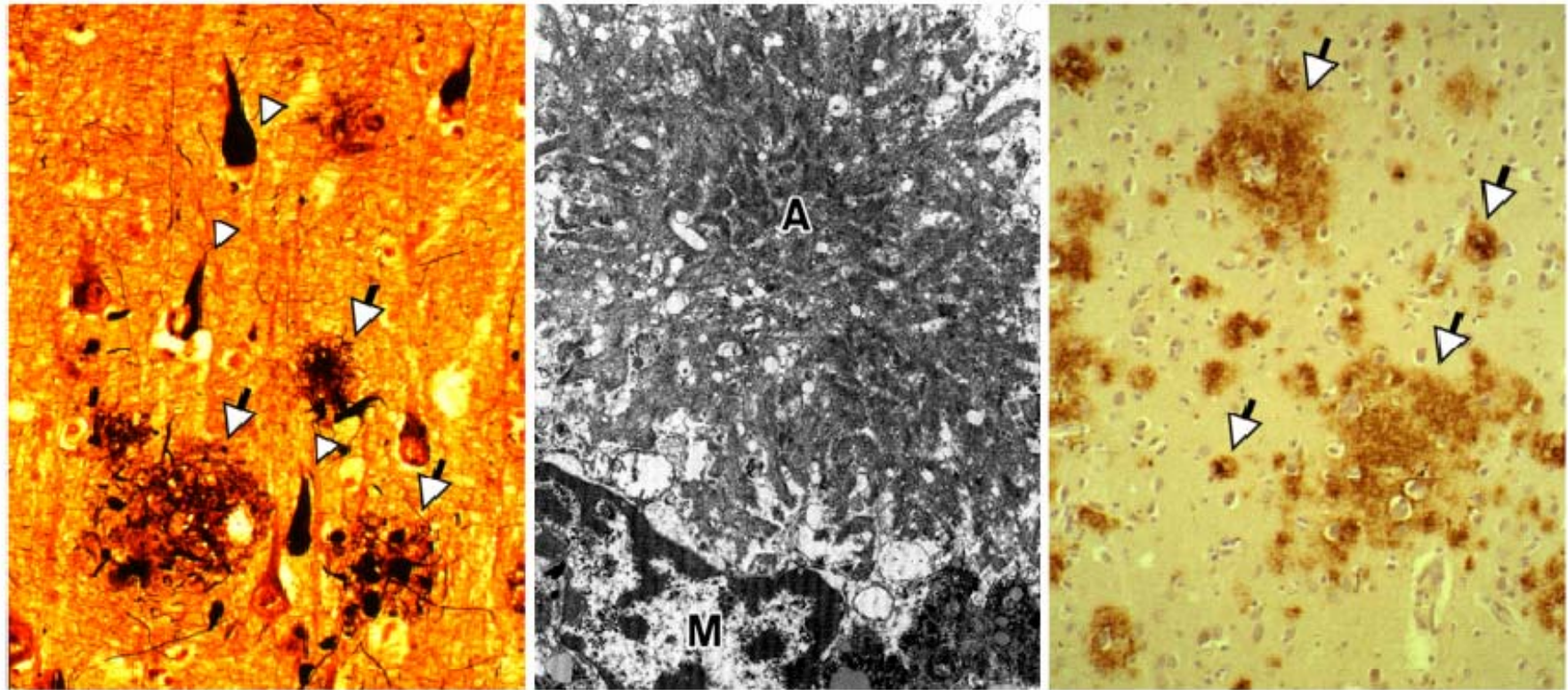


H E 染色



鍍銀染色

AD患者脳における病理像



老人斑:細胞外領域における β アミロイド蛋白の蓄積
42個のアミノ酸からなるタンパク質 (グレナー博士)

神経原線維変化:細胞内におけるタウ蛋白の蓄積 ()
リン酸化されたタンパク質 (井原康夫先生)

ADの遺伝学的研究

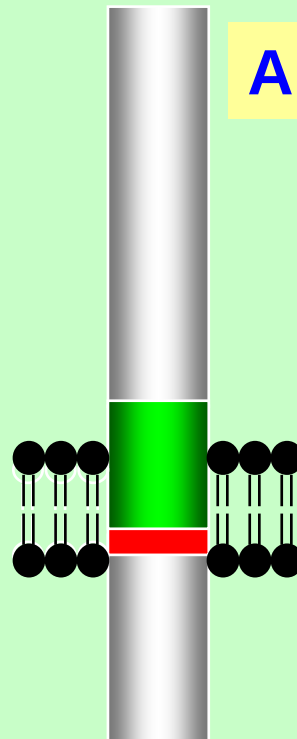
家族性アルツハイマー病（FAD）家系



遺伝子変異の検索

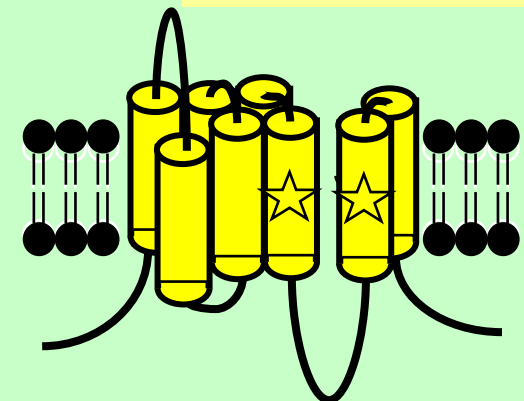
21番目染色体

APP

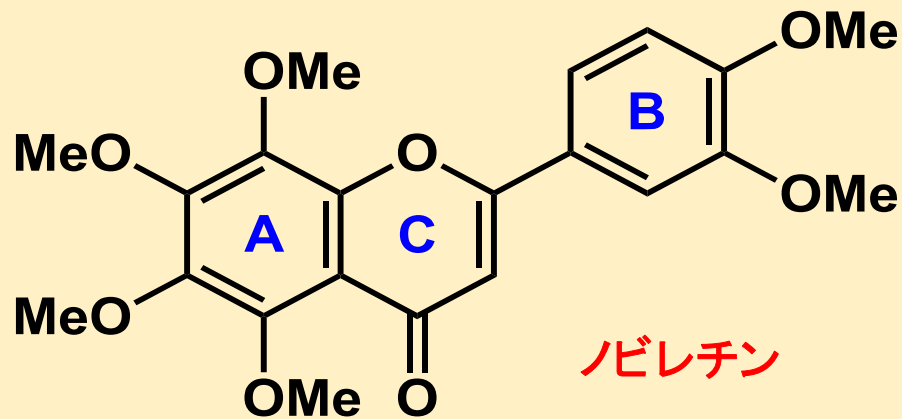


14番目染色体

Presenilin



ミカンのノビレチン（アルツハイマー病の予防に有効）

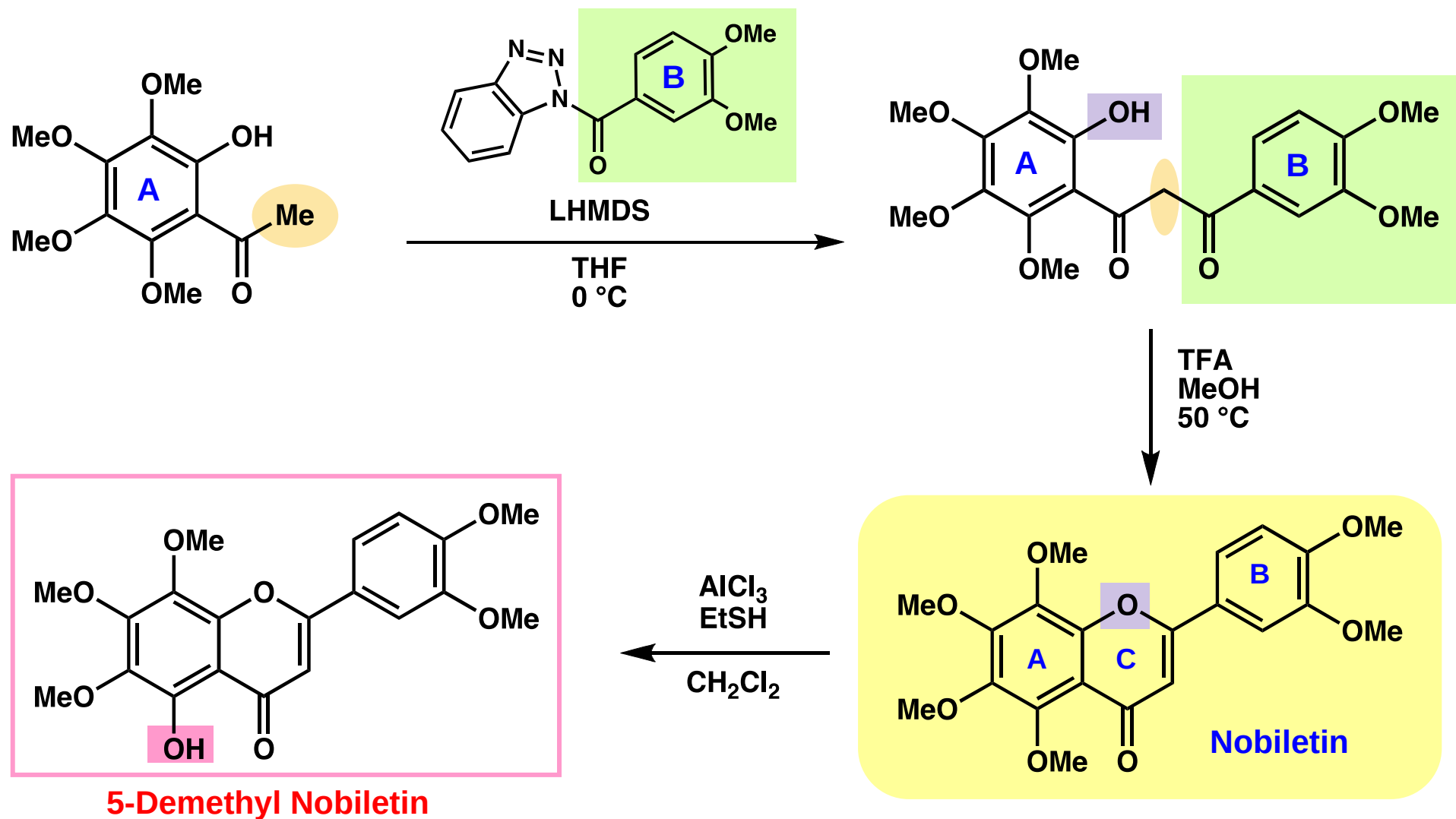


中日新聞 2009年2月15日 朝刊

- Isolation : *Citrus nobilis* Lour.
K. Tseng et al. *J. Chem. Soc.* 1003 (1938)
- Feature : polymethoxy flavonoid
- Bioactivity : anti-tumor, anti-hypertension, anti-dementia
H. Ohigashi et al. *Cancer Research* **60**, 5059 (2000)
Y. Ohizumi et al. *Pharmacol. Sci.* **105**, 122 (2007)

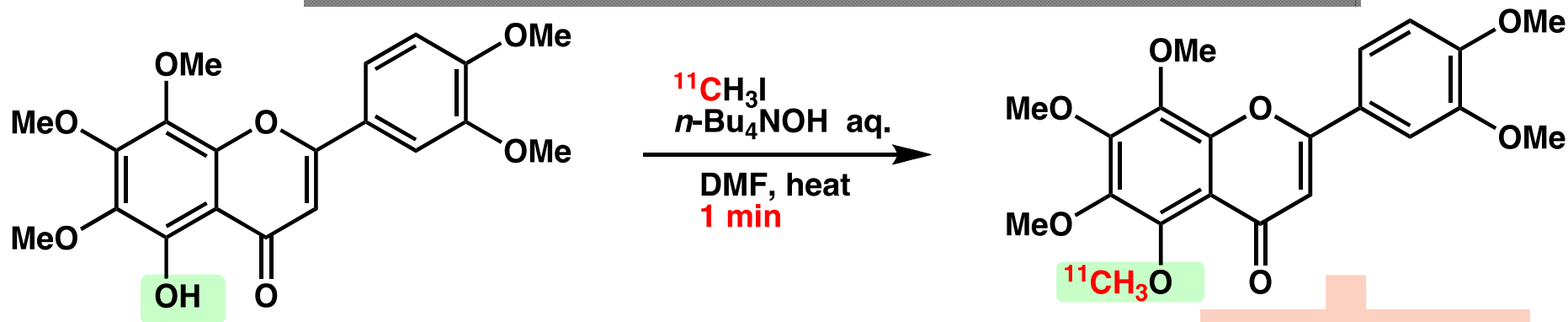


100gの合成に成功！：独自のフラボン合成法（有機合成の力）



T. Furuta, T. Wakimoto, T. Kan, *et al. Org. Lett.*, **11** 2233 (2009)

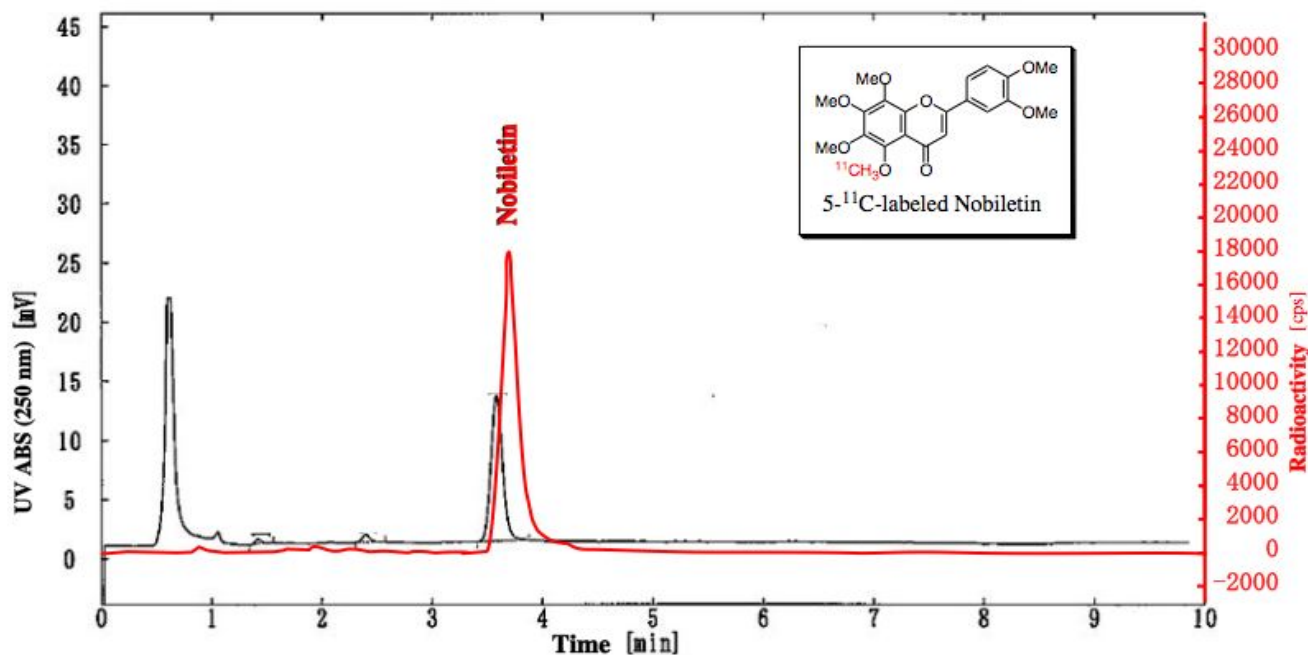
5- ^{11}C ノビレチンの高速合成に成功



ラットの静脈に注射



HPLC-chromatogram (UV(250 nm) and RI) of 5- ^{11}C Nobiletin

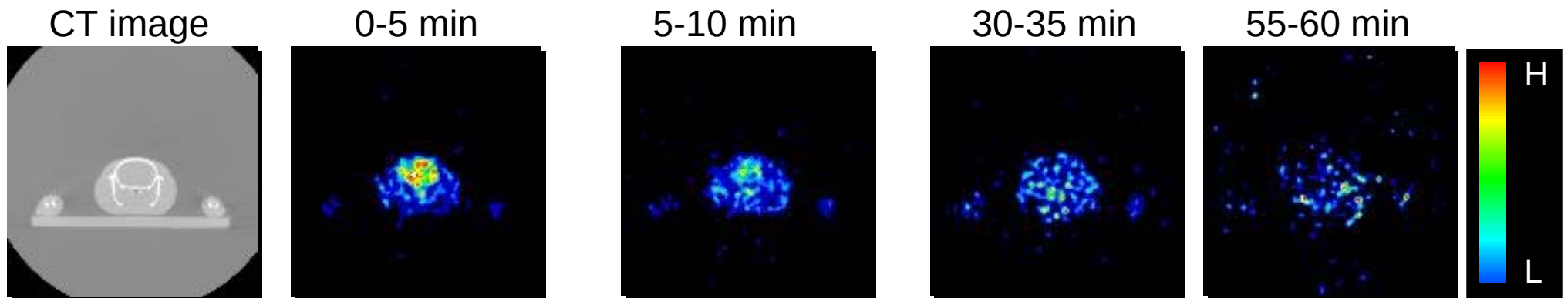


(浜松ホトニクスホットラボにて実施)

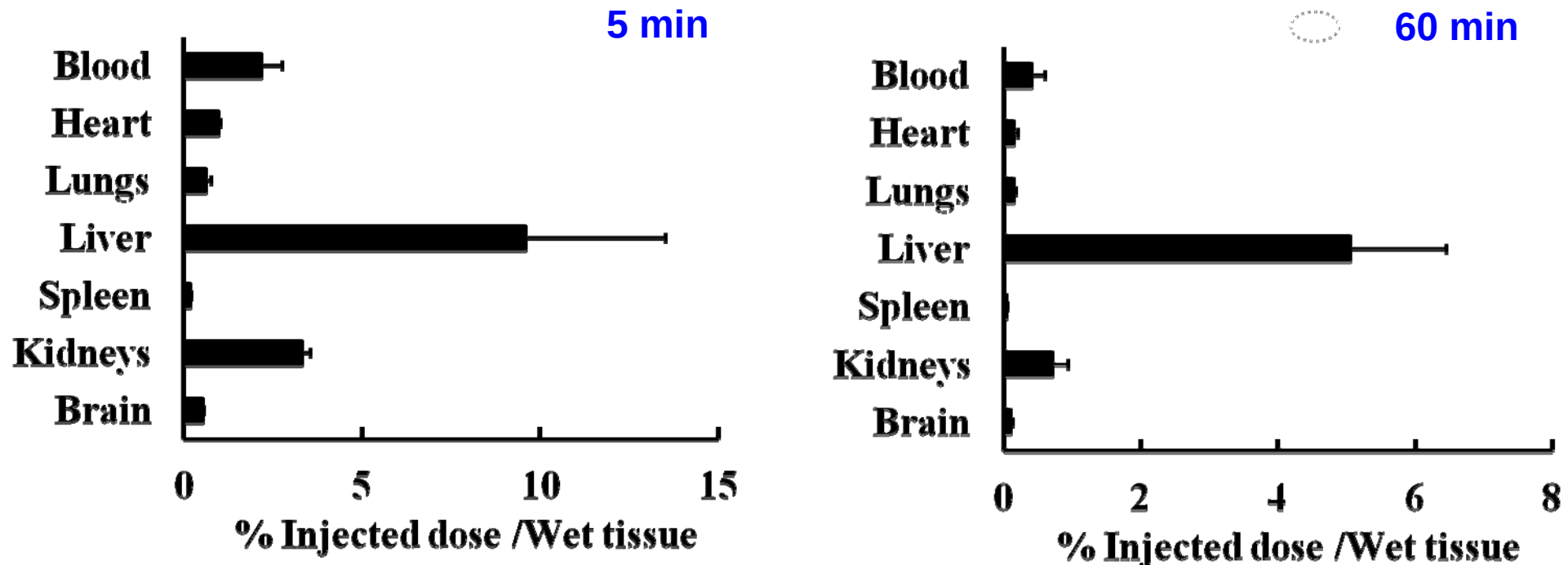
Clairvivo PET



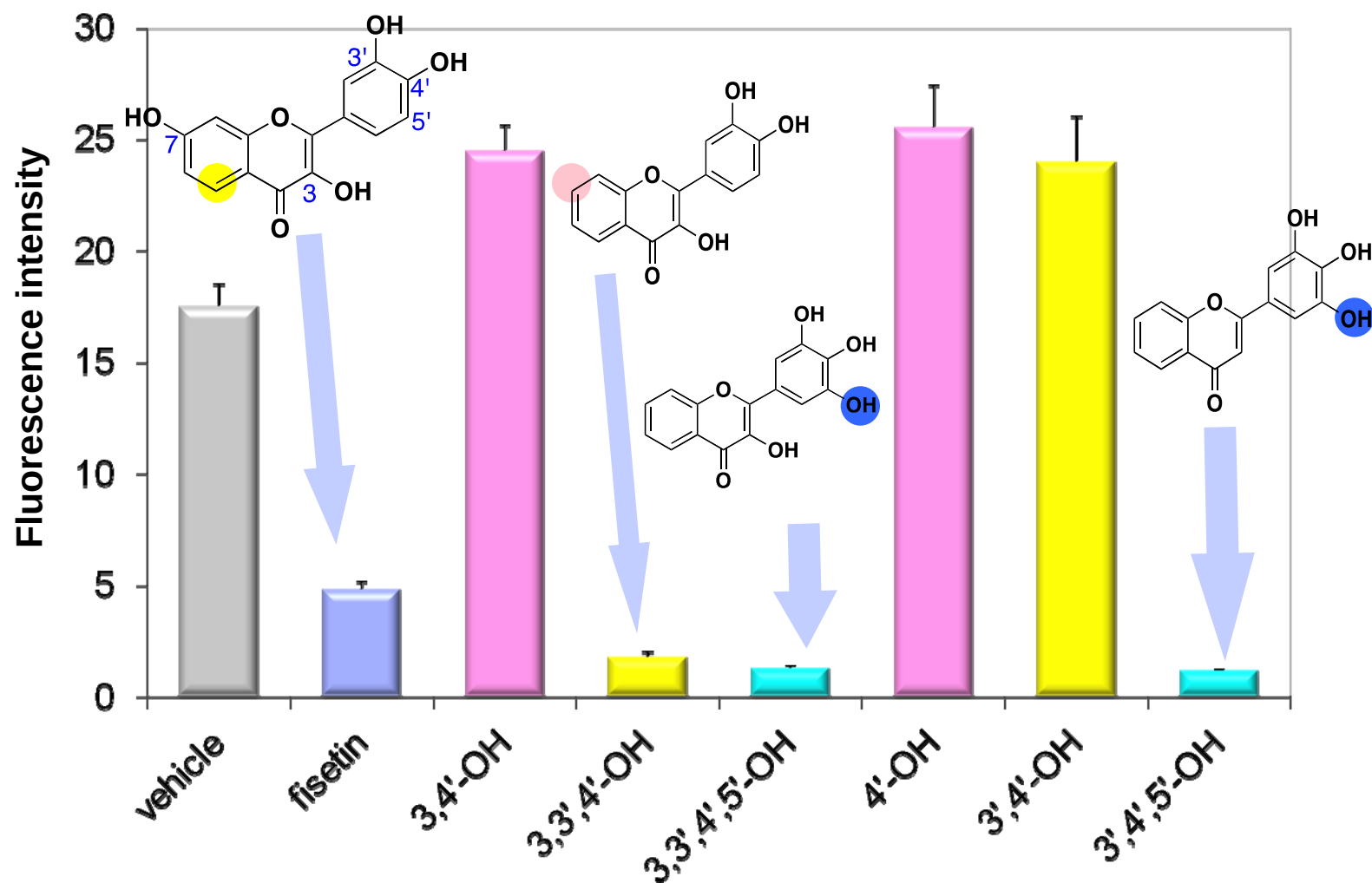
ノビレチンの脳への移行を確認 (PET イメージング)



全身での動態を時間で観測



アルツハイマー病の原因となる β -アミロイドの凝集を抑制



Collaboration with Professor K. Abe and Dr. T. Akaishi (Musashino University)