



茶葉由来フラボン C 配糖体の X 線結晶構造解析

野口 修治, 犬飼 晃基, 岡本 真司, MD アシュラフ アリ
静岡県立大学 薬学部・薬学研究院

1. 背景と研究目的

医薬品原薬あるいは天然物由来生理活性物質の製剤開発では、それら原薬等の結晶学的な特徴付けを行うことは、製剤化を行う際の品質評価を精密に行うために必須である。本申請課題で測定を行うチャフロサイド B は、茶葉から見いだされたフラボン C 配糖体である。チャフロサイド B を経口投与することでマウスにおける皮膚の炎症反応を抑制できること[1]や、チャフロサイド B が紫外線 B 波を照射されたヒト由来培養角化細胞におけるアポトーシスを抑制すること[2]などが報告されており、チャフロサイド B は医薬品原薬候補として注目されている。また、チャフロサイド類を含有する口腔内崩壊錠の研究開発も行われている[3]。本測定実験では、チャフロサイド B の単結晶から、絶対構造を決定できる高精度の X 線回折データ測定と構造決定を行った。

2. 実験内容

測定には、ウーロン茶葉から精製した試料をメタノール水溶液から再結晶化したものを用いた。結晶試料は 100 K に冷却し、X 線の波長は 0.750 Å, 振動角は 3°, 露光時間は 10 秒および 2.5 秒に設定した。データの完全性を高くするため、結晶の方位を初期取付位置から約 15° 傾けた条件でも測定を行った。格子定数決定と回折強度の算出は *MOSFLM* と *XDS* を、初期構造決定と構造精密化には *SHELXT* と *SHELXL* をそれぞれ用いた。

3. 結果および考察

チャフロサイド B 結晶は単斜晶系に属し、非対称単位にチャフロサイド B が 1 分子と水が 1 分子含まれている一水和物結晶であることが明らかとなった。チャフロサイド B の六員環糖部分および水分子には構造の乱れが観測され、二種のコンフォーマーが存在するとして分子モデルを構築し、結晶学的構造精密化を進めた。チャフロサイド B には、非 H 原子として C 原子と O 原子しか含まれておらず、測定を行った波長 0.750 Å では異常分散項の虚部が小さいと考えられたため、平均の多重度が 6.7 と高い X 線回折強度データを得た。構造精密化後の Flack パラメーターは -0.11(15)となり、絶対構造が初めて直接的に示された (図 1)。この絶対構造はこれまで間接的に推定されていたもの[1]と同一であった。現在、チャフロサイド B 結晶を用いた製剤化研究が進められている。

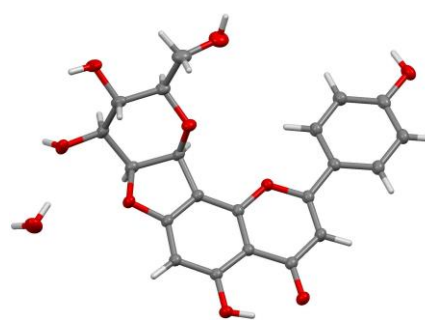


Fig. 1 チャフロサイド B 一水和物の分子構造。C, H, O 原子をそれぞれ灰色, 白, 赤で示す。図には主要なコンフォーマー (占有率 0.85) を示している。

4. 参考文献

1. Ishida *et al.* (2009). *J. Agric. Food Chem.* **57**, 6779–6786.
2. Hasegawa *et al.* (2013). *PLoS One* **8**, e77308.
3. Tanaka *et al.*, (2016). *Chem. Pharm. Bull.* **64**, 1288–1297.