

# 生理活性天然有機化合物に関する研究

白 麗 明\*

## Studies on the Biologically Active Natural Puroducts

by Liming BAI

### 第1章 夾竹桃の生理活性物質に関する研究

夾竹桃の枝および材の酢酸エチル抽出部より、6種類のプレグナン1～6、18種類のカルデノリドモノグリコシド7～24を単離した。この内、4種類のプレグナン1, 2, 3, 6, 2種類のカルデノリドモノグリコシド15, 24は新規化合物であった。それらの構造は、高分解マススペクトル、核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, DEPT, HMBC, HMQC)、赤外吸収スペクトル、紫外可視吸収スペクトルなどのスペクトル的手段により解析した。

化合物の生理活性について、癌の症状と密接に関係している1) 抗炎症剤、2) 抗癌剤、3) 耐性癌の克服剤として有効な化合物を求める事を目的としたスクリーニングを行った。1)については、ICAM-1(内皮細胞接着分子)の生産抑制を作用機作とする活性試験、2)については有効な化学療法 of 早急の開発が求められている、肺癌と肝臓癌に着目し、VA-13(悪性肺腫瘍細胞)とこの親細胞であるWI-38(ヒト肺正常繊維芽細胞)、HepG2(ヒト肝臓癌細胞)に対する成長阻害活性試験、3)については、耐性化した癌の細胞膜に過剰に出現し、抗癌剤を細胞の外に移送し、癌耐性化の原因となる、P-糖蛋白質の作用阻害活性を作用機作とする活性試験をおこなった。1) ICAM-1生産抑制活性試験では化合物7, 8, 9, 10, 11, 12は $\text{IC}_{50}$ 値が $1\ \mu\text{M}$ 以下の非常に強い活性を、また化合物17は $\text{IC}_{50}$ 値が2.1(IL-1), 1.7(TNF- $\alpha$ ) $\mu\text{M}$ と強い活性を示した。またICAM-1をIL-1で誘導した場合も、TNF- $\alpha$ で誘導

した場合もほぼ同じ活性値を示す事からこれらの化合物は転写因子発現以降の共通の標的に作用している事が分かった。2)化合物のWI-38, VA-13, HepG2に対する細胞毒性試験では、WI-38に対してはカルデノリド9, 12, 8, 11, 1,7が $\text{IC}_{50}$ 値が $1\ \mu\text{M}$ 以下の非常に強い活性を示し、正常細胞に対して毒性が強い事が分かった。またVA-13に対してカルデノリド9, 8, 11, 12, 10が $\text{IC}_{50}$ 値が $1\ \mu\text{M}$ 以下の非常に強い活性を示した。化合物7は親の正常細胞WI-38に対して、6倍程度活性が低い、望ましい化合物である。HepG2に対しては、化合物9, 10, 11が $\text{IC}_{50}$ 値が $1\ \mu\text{M}$ 以下の非常に強い活性を示した。一方、プレグナン4はVA-13, HepG2に対する $\text{IC}_{50}$ 値が0.68, 2.48 $\mu\text{M}$ の活性を示したが、WI-38に対する $\text{IC}_{50}$ 値がより大きく、正常細胞に対する毒性は癌細胞に対する毒性より少ないと言える。3)耐制癌克服活性に関しては、プレグナン5, 2, 1が強い活性を6と4が弱い活性を示した。カルデノリドではエポキシ環を持つ15が強い活性を示した。

### 第2章 中国産糸苦菜 (*Ixeris chinenseis*) より単離されたグアイアノリド類の抗炎症および抗癌活性および日本産イチイ (*Taxus cuspidata*) の生産するタキソイドタクスシンの耐性癌克服剤としての活性

中国産糸苦菜からは、新規グアイアノリド, chinensiolide D(5)と chinensiolide E(6)を含む9種類のグアイアン型セスキテルペン類1～9が得られた。新規化合物については、核磁気共鳴スペクトルを主に、スペクトルの解析によりそれらの構造を解析し

\*新潟大学大学院自然科学研究科

[新潟大学博士(工学) 平成19年3月22日授与]

た。単離された9種類の化合物の内, 化合物6はVA-13(悪性肺腫瘍細胞)に対して選択的に強い増殖抑制活性を示した。またその親細胞であるWI-38(ヒト肺正常繊維芽細胞)の増殖抑制のためには, VA-13の32倍の濃度を必要とする事から化合物6は副作用の低い肺悪性腫瘍に対する選択性の高い制癌剤開発のリード化合物である事を解明した。

日本産のイチイ(*Taxus cuspidata*)より得られるtaxusin(10)に関しては強い多剤耐性癌克服剤として活性を示す事を解明した。

謝辞:本研究の遂行ならびに学位論文の執筆に当り, 主指導教官である安東政義教授にご指導, ご鞭撻を賜りました。ここに記して深謝申し上げます。