

ふりがな ちょうめい  
氏名 趙明  
学位 博士（工学）  
学位記番号 新大院博（工）第239号  
学位授与の日付 平成19年3月22日  
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
博士論文名 Studies on Biologically Active Components of *Nerium oleander*  
(夾竹桃の生理活性物質に関する研究)

論文審査委員 主査 安東 政義 教授  
副査 萩原 久大 教授  
副査 鈴木 敏夫 教授  
副査 谷口 正之 教授  
副査 鎌田 正喜 教授

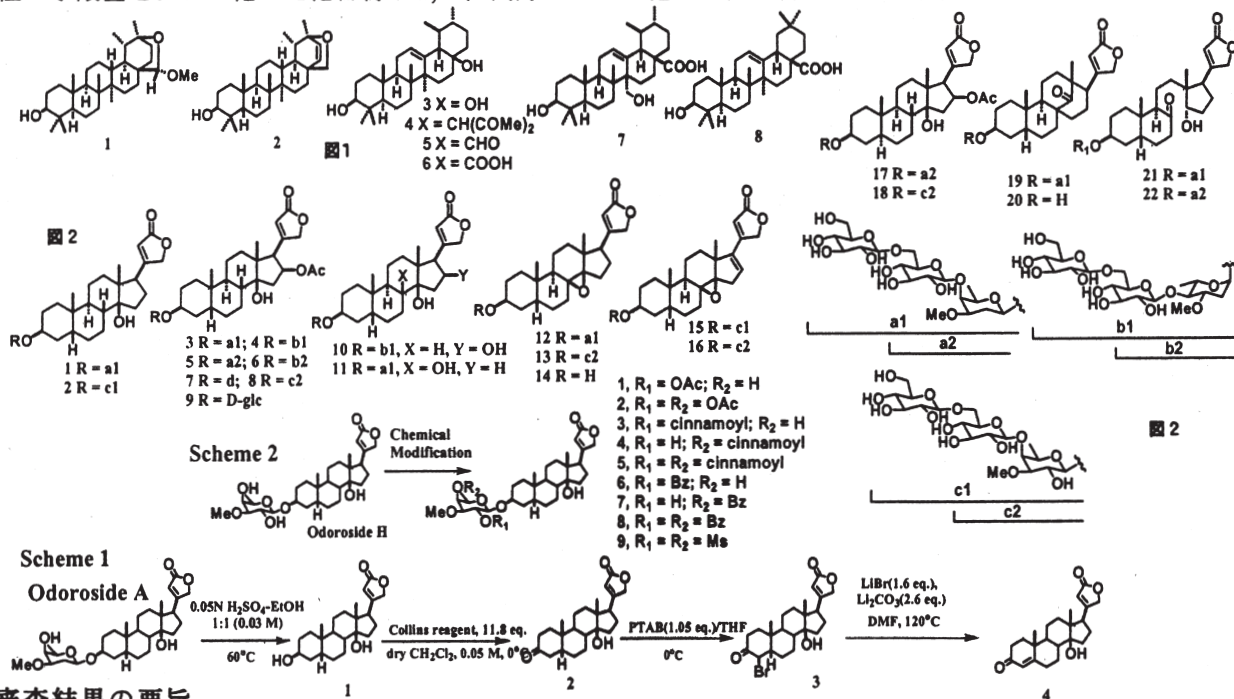
#### 博士論文の要旨

著者は、第一章ではトリテルペン類の単離、構造決定、生理活性と構造相関について論じている。夾竹桃の葉の酢酸エチル抽出部より、8種類のトリテルペン1-8を単離し、この内4種類のトリテルペン1, 2, 3, 4は新規化合物であった。それらの構造は、主として核磁気共鳴スペクトルにより解析している。化合物の生理活性について、癌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活性試験を行っている。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の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、癌耐性化の原因となる、P-糖蛋白質の作用阻害活性試験を行なった。1) ICAM-1生産抑制活性試験では化合物6は中程度の活性( $IC_{50} = 21.6 \mu M$ )を示した。MTT法により評価したこの化合物のA549細胞に対する細胞毒性活性( $IC_{50} = 55.8 \mu M$ )はICAM-1生産抑制活性の $IC_{50}$ と比較して2.6倍の濃度となっていた。2) 化合物のWI-38, VA-13, HepG2に対する細胞毒性では、WI-38に対して1, 6, 7, 8が中程度の活性( $IC_{50} = 11.8, 1.8, 7.2, 14.5 \mu M$ )を示し、正常細胞に対して毒性がある事が分かった。またVA-13に対しては化合物1( $IC_{50} = 11.7 \mu M$ )が中程度の活性を示した。HepG2に対しては化合物1, 3( $IC_{50} = 10.3, 21.1 \mu M$ )が中程度の活性を示した。3) 耐性癌の克服活性に関しては、化合物1, 3が弱い活性を示した(図1参照)。

第二章ではカルデノライド類の単離、構造決定、生理活性と構造相関について論じている。夾竹桃の葉のブタノール抽出部より、22種類のカルデノライド1-22、1種類のプレグナン配糖体23、1種類のイノシトール24を単離した。この内、2種類のカルデノライド20, 22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( $^1H-^1H$  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。1) ICAM-1生産抑制活性試験では化合物5, 6, 7, 8は $IC_{50}$ 値 $1 \mu M$ 以下の非常に強い活性を示し、化合物1, 2, 3, 4は $IC_{50}$ 値 $10 \mu M$ 以下の強い活性を示した。2) 化合物のWI-38, VA-13, HepG2に対する細胞毒性では、WI-38に対して化

化合物 4, 5, 6, 7, 8, 9 は IC<sub>50</sub> 値 1 μM 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 に対して化合物 9 は IC<sub>50</sub> 値 1 μM 以下の非常に強い活性を示した。HepG2 に対しては化合物 5, 6, 7, 9 が IC<sub>50</sub> 値 1 μM 以下の非常に強い活性を示した。化合物 13, 17, 18 は正常細胞 WI-38 に対して 2-4 倍程度活性が低い望ましい化合物である事を示した。3) 耐性癌の克服活性に関しては、化合物 1, 4, 10, 11, 13, 16, 19, 21-24 が活性を示した (図 2 参照)。

第三章ではカルデノライド類の化学修飾と活性と構造の相関について論じている。化学修飾により活性の強い化合物への変換を志向し、合成を行っている。まず、Odoroside A を加水分解し、3 位に水酸基付いたアグリコン(1)を得た。さらに、Collins 試薬を用いて 1 を酸化して、3 位がケトンになった化合物を得た。次に、PTAB を用いてブロム化を行い、4 位にブロムを導入した。最後、LiBr, Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を用いて、脱 HBr 化を行い、目的物 α,β-不飽和ケトンを得た (Scheme 1)。1) ICAM-1 生産抑制活性試験では、3 位、14 位に水酸基を持つ化合物 1 は強い活性を示した。3 位ケトン、24 位に水酸基を持つ化合物 2, 3, 4 は中程度の活性を示した。2) 化合物の WI-38, VA-13, HepG2 に対する細胞毒性では、VA-13 に対して化合物 1 は強い活性を示し、ジブロム体 6 は中程度の活性を示した。この二つ化合物は正常細胞 WI-38 に対して 3-6 倍程度活性が低い望ましい化合物であった。3) 耐性癌の克服活性に関しては、ブロム化化合物 3, 5, 6, 7 は活性を示した。α,β-不飽和ケトンを持つ化合物 4 は弱い活性を示した。Odoroside B は糖の部分について、官能基へ変換後、生理活性を増加させることを期待して、化学反応により構造修飾を行った。糖の 2, 4 位にそれぞれアセチル化、シンナモイル化及びメタンスルホニル化して、化合物 1-9 を得た (Scheme 2)。ICAM-1 生産抑制活性試験で、化合物 1, 4, 7 は強い活性を示した。4 位アキシャル水酸基をアシル化した化合物は 2 位の水酸基をアシル化した化合物や 2, 4 位両方をアシル化した化合物より、10 倍以上強い活性を示した。



### 審査結果の要旨

以上の論文は、第一章では、夾竹桃に含まれる、新規化合物 4 種類を含む 8 種類のトリテルペンを単離し、それらの抗炎症活性、癌細胞に対する成長阻害活性、および耐制癌の克服活性について論じている。第二章では夾竹桃より、2 種類の新規化合物を含む 22 種類のカルジノリド、プレグナン配糖体 1 種類、イノシトール 1 種類を分離し、それらの抗炎症活性、癌細胞に対する成長阻害活性、および耐制癌の克服活性について論じている。第三章ではカルジノリドの代表的化合物、オドロサイド A のアグリコンの化学修飾とオドロサイド B の糖部分の化学修飾で、多くの生理活性物質を得ている。これら一連の研究により、6 種類の新規化合物を単離し、その構造を明らかにしている。また天然物として、また合成品として、抗炎症剤、制癌剤のリード化合物として有望な化合物を見出ししている。よって本論文は博士 (工学) の学位論文として充分であると認定した。