

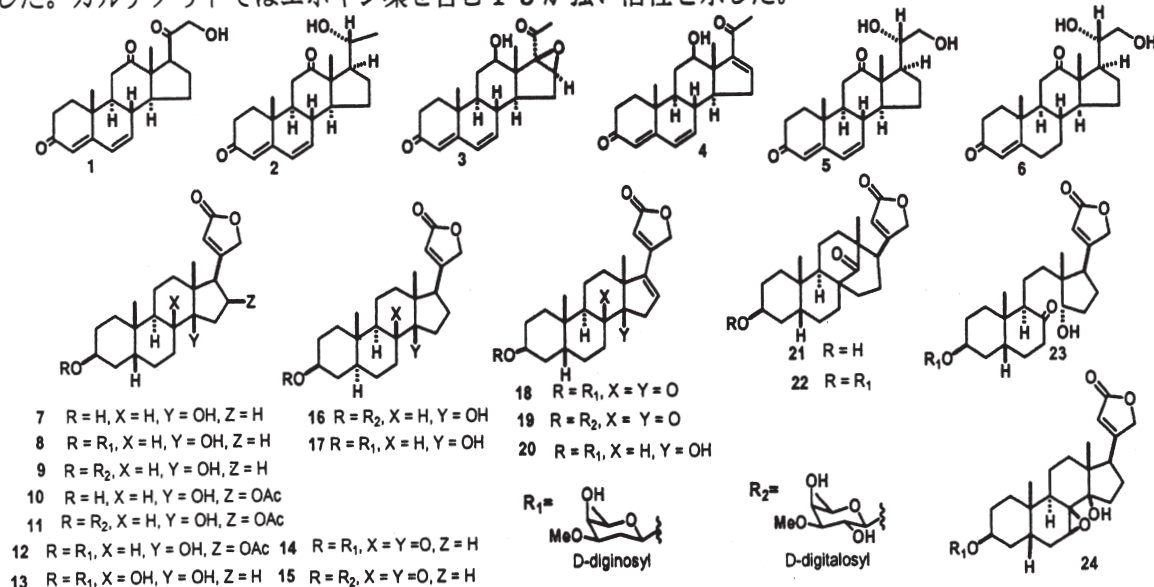
ふりがな ばい れいめい  
氏名 白 麗明 (Liming Bai)  
学位 博士 (工学)  
学位記番号 新大院博 (工) 第 244 号  
学位授与の日付 平成 19 年 3 月 22 日  
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当  
博士論文名 Studies on the Biologically Active Natural Products  
(生理活性天然有機化合物に関する研究)

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

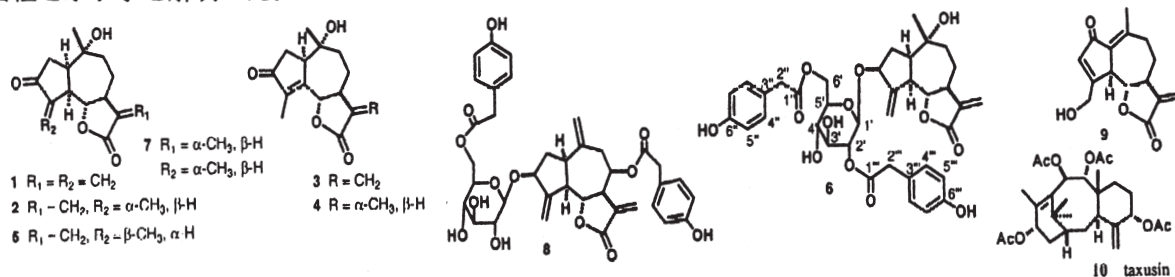
#### 博士論文の要旨

著者は、第 1 章では夾竹桃の生理活性物質に関する研究について論じている。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、耐性化した癌の細胞膜に過剰に出現し、制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  $2.1 (\text{IL-1}), 1.7 (\text{TNF-}\alpha) \mu\text{M}$  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、17 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 に対しては 6 倍程度活性が低い望ましい化合物である事が分かった。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 IC<sub>50</sub> 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含む15が強い活性を示した。



続いて著者は、第2章で中国産糸葉苦菜 (*Ixeris chinensis*) 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と日本産イチイ (*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について論じている。中国産糸葉苦菜から、新規グアイアノリド、chinensiolide D (5) と E (6) を含む9種類のグアイアノリド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とするスペクトルデータの解析によりそれらの構造を解析した。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。また日本産のイチイ (*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。



### 審査結果の要旨

以上の論文は、第1章では、夾竹桃に含まれる、新規化合物4種類を含む6種類のプレグナンを単離し、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。また新規2種類を含む18種類のカルデノリドを単離し、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。第二章では中国産糸葉苦菜から、新規グアイアノリド、chinensiolide D (5) と E (6) を含む9種類のグアイアノリド型セスキテルペン類 1-9 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。これら一連の研究により、8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、抗炎症剤、制癌剤、耐性癌克服剤のリード化合物として有望な化合物を見出し出している。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。