

Sida spp-1	T C G A A A C C T G C C T A G C A G A A C G A C C C G T G A A T G T G T T A T C A T A C A A A A C A A C G G G A G G G T G C G G A	65
Sida spp-5	65
Sida spp-3	65
Sida spp-4	65
Sida spp-2	65
Sida spp-6	65
U53	65
V26 etc.	65
V65 etc.	65
Abutilon andrewsianum	65
Sida spp-1	C G C A G A C T T G C C C C - A A C C C C T C T C G A T G C C T T G G T G T G C T T G G T C T T G C C T C A T C T C C C T - - T T	127
Sida spp-5	127
Sida spp-3	127
Sida spp-4	127
Sida spp-2	129
Sida spp-6	127
U53	127
V26 etc.	127
V65 etc.	127
Abutilon andrewsianum	126
Sida spp-1	A G C G G G T G T G T G A T A C A G G T T C C - A A C C A C C C C G A G A C G A A A C C A A C A A C C C C G G C G C G A A T T G	191
Sida spp-5	192
Sida spp-3	191
Sida spp-4	191
Sida spp-2	193
Sida spp-6	191
U53	191
V26 etc.	191
V65 etc.	191
Abutilon andrewsianum	190
Sida spp-1	C G C C A A G G A A T T A - T A A T G A A A G G A T G G C A C - - G T T A T T G T C G A C T A C C C G T C C G C G G G T G T A T G T	253
Sida spp-5	256
Sida spp-3	253
Sida spp-4	253
Sida spp-2	255
Sida spp-6	253
U53	253
V26 etc.	253
V65 etc.	255
Abutilon andrewsianum	252
Sida spp-1	G A G G C A G T G A C G T G C C T A T C T T T G T C G T G A A C A T A C A A A A C G A C T C T C G G C A A C G G A T A T C T A G	318
Sida spp-5	320
Sida spp-3	317
Sida spp-4	318
Sida spp-2	320
Sida spp-6	318
U53	318
V26 etc.	318
V65 etc.	319
Abutilon andrewsianum	316
Sida spp-1	G C T C T C G C A T C G A T G A A G A A C G T A G C G A A A T G C G A T A C T T G G T G T G A A T T G C A G A A T C C C G T G A A	383
Sida spp-5	385
Sida spp-3	382
Sida spp-4	383
Sida spp-2	385
Sida spp-6	383
U53	383
V26 etc.	383
V65 etc.	384
Abutilon andrewsianum	381
Sida spp-1	C C A T C G A G T C T T T G A A C G C A A G T T G C G C C C C A A G C C A T T A G G C C G A G G G C A C G T C T G C C T G G G T G	448
Sida spp-5	450
Sida spp-3	447
Sida spp-4	448
Sida spp-2	450
Sida spp-6	448
U53	448
V26 etc.	448
V65 etc.	449
Abutilon andrewsianum	446
Sida spp-1	T C A C G C A T C G T T G C C C C A T C A A A C C T C A A G C C T - T T C G G C G A A G G T T G A A G T G T G G G C G G A A A T	512
Sida spp-5	514
Sida spp-3	511
Sida spp-4	512
Sida spp-2	514
Sida spp-6	512
U53	512
V26 etc.	512
V65 etc.	512
Abutilon andrewsianum	511
Sida spp-1	T G G C T T C C C G T G C G C T C A C G C T C G C G G T T G G C C A A A T A T A A G T C A A C G T T G A T G A A G C G T C G C	577
Sida spp-5	579
Sida spp-3	576
Sida spp-4	577
Sida spp-2	579
Sida spp-6	577
U53	577
V26 etc.	577
V65 etc.	577
Abutilon andrewsianum	576
Sida spp-1	G A C G A T C G G T G G - G A A T G C T T T A T G C T G C C T C T T T C G A A G T C G T G T G T G - C T C G T C A A T T C G G A T	644
Sida spp-5	640
Sida spp-3	639
Sida spp-4	640
Sida spp-2	642
Sida spp-6	640
U53	640
V26 etc.	640
V65 etc.	640
Abutilon andrewsianum	639
Sida spp-1	C T T A C G A C C C T T C T G G C A T C G C A A T G G C G G T G C T C G C A T C G	681
Sida spp-5	685
Sida spp-3	680
Sida spp-4	681
Sida spp-2	683
Sida spp-6	681
U53	681
V26 etc.	681
V65 etc.	681
Abutilon andrewsianum	680

Fig. 2 ITS sequence alignment of several *Sida* plants

分担研究課題名 無承認無許可医薬品の調査と分析に関する研究
分担研究者 大塚 英昭 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 名誉教授

研究要旨

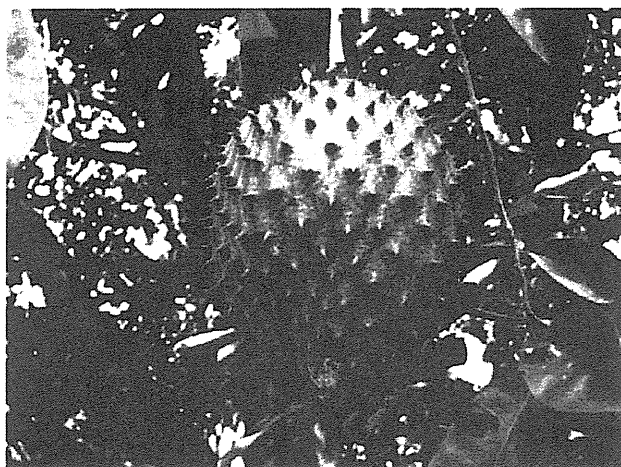
バンレイシ科植物であるトゲバンレイシ(*Annona muricata*)の果実は美味で可食である。その葉を一部カリブ海沿岸地方で茶として飲用している。激しい運動を伴う狩猟などに出掛ける前や、豪雨にあって体が冷え切った時にトゲバンレイシの葉を煎じて飲む習慣を持っている。しかし時として Parkinson 病的症状を呈することが報告されている。健康茶としての利用が適正か、葉の成分を検討する。

研究協力者名

広島大学 教授 松浪勝義
広島大学 助教 杉本幸子

A. 研究目的

バンレイシ科植物であるトゲバンレイシは Soursop とよばれ、その葉を一部カリブ海沿岸地方で茶として飲用している。時としてこの葉の茶としての飲用が非典型的 Parkinson 病的症状を呈することとの関連が示唆されている。サワーソップは、ある商品名で売られている未認可ハーブ薬の有効成分でもある。そこで、本植物の葉の成分の検討をおこなった（写真）。



写真

<http://www.fruitofsoutheastasia.com/2012/07/15/soursop>

B. 研究方法

沖縄県八重山郡竹富町で植栽されていたトゲバンレイシ *A. muricata* の葉を採集、粉碎し（520 g）をメタノールで抽出し、抽出液をヘキサンで洗浄し濃縮乾固して残渣を水に懸濁

して、 CHCl_3 と EtOAc で分配して CHCl_3 と EtOAc 可溶画分を得た（34.9 g および 1.1 g）。さらに 1-BuOH で分配し 1-BuOH 可溶画分（5.0 g）を得た。本 1-BuOH 可溶画分を順相シリカゲル逆相 HPLC で分画、精製を行い、化合物 1 を得た。また、 CHCl_3 と EtOAc 画分より同様に化合物 2-5 を得た。得られた新規化合物は各種スペクトル分析を行い構造を決定し、既知化合物はそれらを文献値と比較することにより同定した。

C. 研究結果

化合物 2-5 は既知化合物であり、それぞれ (*S*)-norcorydine (2)、(*R*)-anonaine (3)、(*R*)-4'-methylcoclaurine (4)、(*R*)-*O,O*-dimethylcoclaurine (5) と同定した。

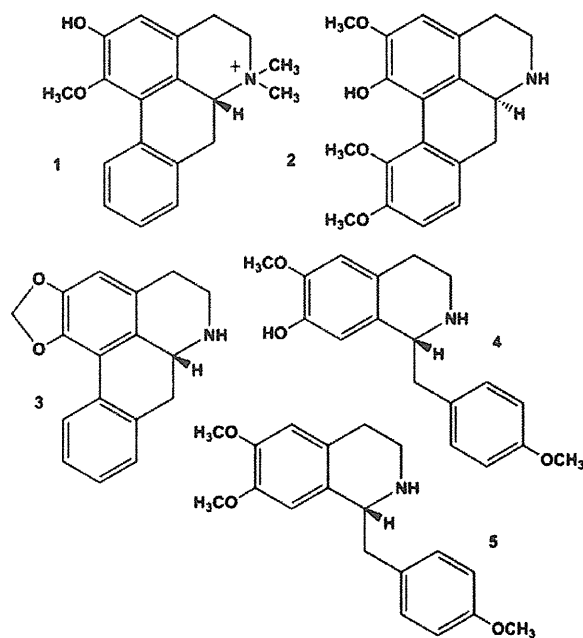


Fig.1 単離化合物

化合物 1 は一次元、二次元核磁気共鳴スペクトルを検討の結果、新規アポルフィン系のアルカロイドであると結論した。

この構造は Fig. 2 に示す HMBC スペクトルの結果でも支持された。

単離されてアルカロイドについてヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y について、細胞毒性を検討したところ、化合物 3 に活性が認められた。

この構造は Fig. 2 に示す HMBC スペクトルの結果でも支持された。

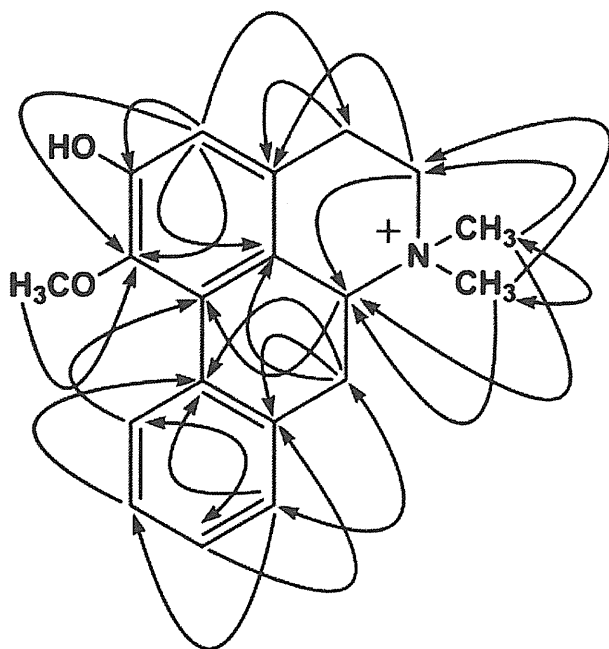


Fig. 2 化合物 1 の HMBC 相関

次いで 1-BuOH 可溶画分をさらに単離をすすめ、annoionols A-C (6-8) と命名したメガスティグマンおよび annoionoside (9) と命名したその配糖体を得た。

一次元 NMR で構造を検討後、 $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$ COSY スペクトルおよび HMBC スペクトルで平面構造を決定し、NOESY スペクトルで相対配置を検討した。その結果、Fig. 3 に示す構造を有することが明らかとなり、annoionoside のアグリコンは annoionol B であった。さらに、それらの絶対構造は改良モッシャー法を用いて決定した。すなわち、化合物 6、7 はそのまま MTPA エステルに導き (Fig. 4 及び Fig. 5)、化合物 8 は一級の水酸基をピバロイル基で保護した後に、MTPA エステルに導き (Fig. 6)、化合物 9 は酵素加水分解でアグリコンとし、同様に処理を行った (Fig. 5)。

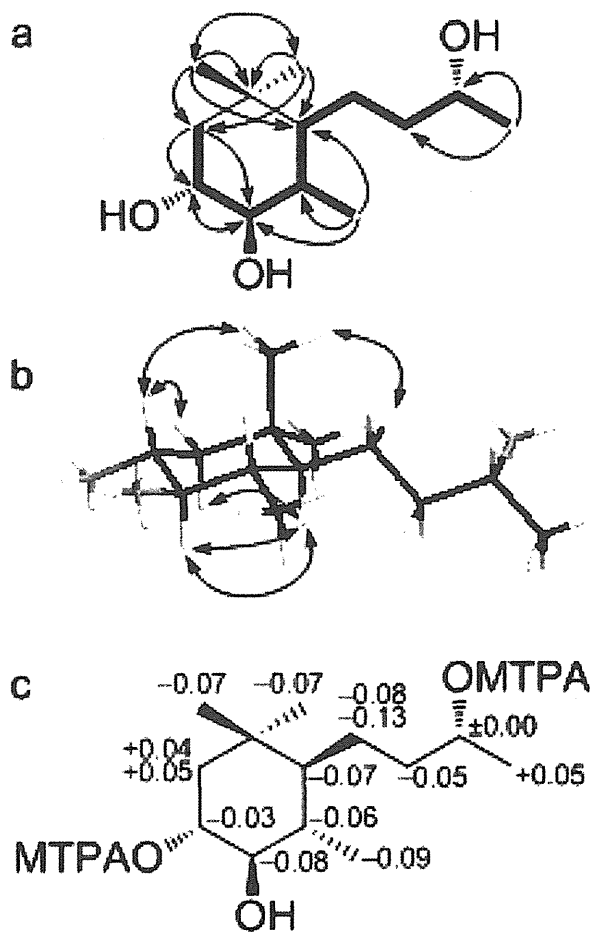


Fig. 3

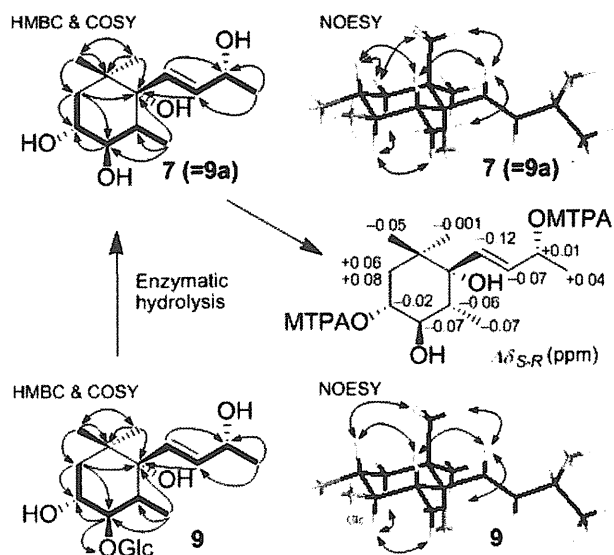


Fig. 4 Annoionol A の構造決定 a: COSY と HMBC 相関。b: NOESY 相関。c: 改良モッシャー法の適用

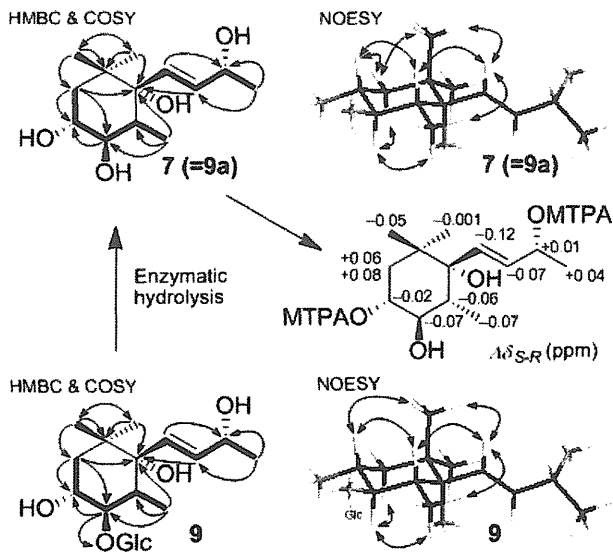


Fig. 5 Annoionol B と annoionoside の構造決定

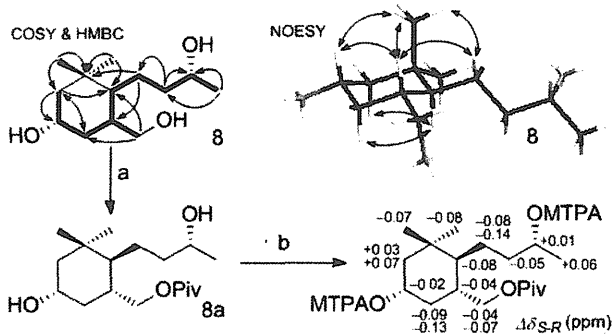


Fig. 6 Annoionol B の構造決定 a:ピバロイル化、b:改良モッシャー法の適用

D. 考察

下記、構造を有する tetrahydrobenzylisoquinoline (TBQ)は Parkinson 病の発症で脳内に増加すると言われている。また、トゲバンレイシの果実を食したり、その葉をお茶にして飲用すると Parkinson 病に近い症状が見られるようになると言われている。今回の、葉の成分分析により、TBQ (Fig. 7)と構造の類似した化合物が単離された。化合物 3 には褐色細胞腫由来の PC12 のチロシン水酸化酵素を阻害して dopamine の産生を抑制する活性が知られており、また、ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y に対しても阻害活性がみられた。よって本植物の食品としての利用と、突発性 Parkinson 病様症状発症との間に何らかの関連が示唆された。

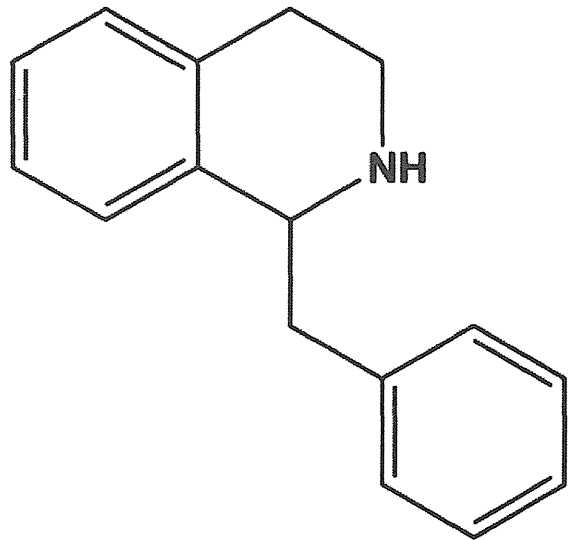


Fig. 7 TBQ

E. 結論

トゲバンレイシ *Annona muricata* (Soursop) の葉より Parkinson 病の発症に関与と思われる化合物が単離された。同時に得られた、メガスティグマンおよびその配糖体の構造を決定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsushige, A., Kotake, Y., Matsunami, K., Otsuka, H., Ohta, S., Takeda, Y., Annonamine, a new aporphine alkaloid from the leaves of *Annona muricata*. Chem. Pharm. Bull. **60**, 257-259 (2012)

2. Matsushige, A., Matsunami, K., Kotake, Y., Otsuka, H., Ohta, S., Three new megastigmanes from the leaves of *Annona muricata*. J. Nat. Med. **66** 284-291 (2012)

2. 学会発表等 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

原著論文

発表者氏名	タイトル名	発表誌名	巻、号	ページ	出版年
Matsushige, A.他	Annonamine, a new aporphine alkaloid from the leaves of <i>Annona muricata</i>	Chem. Pharm. Bull.	60	257-259	2012
Matsushige, A.他	Three new megastigmanes from the leaves of <i>Annona muricata</i>	J.Nat.Med.	66	284-291	2012
Abbaskhan, A.他	Biological activities of Indian celery, <i>Seseli diffusum</i> (Roxb. ex Sm.) Sant. & Wagh	Phytother. Res.	26	783-786	2012
Wakana, D.他	Morphological features and botanical origin of the plant products sold as <i>Sida</i> spp. なお、本論文は、同誌編集委員会より2012年優秀論文に選定された。	Jpn. J. Food Chem. Safety	19	111-118	2012
Goda, Y.	Quality assurance of natural products, Miscellaneous thoughts from the fact that Shatavari does not contain alkaloid asparagamines	Foods & Food Ingredients Journal of Japan	217	380-381	2012
Kumeta, Y.他	Chemical analysis reveals the botanical origin of shatavari products and confirms the absence of alkaloid asparagamine A in <i>Asparagus racemosus</i>	J. Nat. Med.	67	168-173	2012
Maruyama, T.他	Botanical origin of dietary supplements labeled as “kwao keur”, a folk medicine from Thailand	J. Nat. Med.	accepted with a minor revision		

