

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機械等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) 分担研究報告書

分担課題名 無承認無許可医薬品の調査・分析に関する研究

分担研究者 大塚 英昭 安田女子大薬学部 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、豪雨にあつ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。同科植物の成分にも興味をもたれ、成分研究を行ってきている。

研究協力者名

広島大学 教授 松浪勝義、准教授 杉本幸子
安田女子大学 准教授 稲垣昌宣、助教 川上 晋
パヤップ大 准教授 Sorasak Lhieochaiphant

A. 研究目的

バンレイシ科植物であるバンレイシの果実は釈迦頭と呼ばれ、大変美味である。近縁植物のトゲバンレイシはソーソップとよばれ英国がん研究所によれば、Triamazon という商品名で売られている未認可ハーブ薬の有効成分であるといわれている。またその葉には擬似的 Parkinson 病を引き起こす成分等含んでいると言われている。その関連から本研究ではバンレイシ科植物カーラウエークの成分の検索および生物活性試験を行った。カーラウエーク (*Artabotrys siamensis*) はタイ原産の本天性つる植物でタイでは人気の香木である。



Fig. 1

B. 研究方法

タイ王国で採集されていたカーラウエーク (*A. siamensis*) の葉 (848 g) を粉碎し、メタノールで抽出し、濃縮残渣を水に懸濁して、EtOAc で分配して EtOAc 可溶画分と水可溶画分をえた (Chart 1)。

Chart 1 抽出図

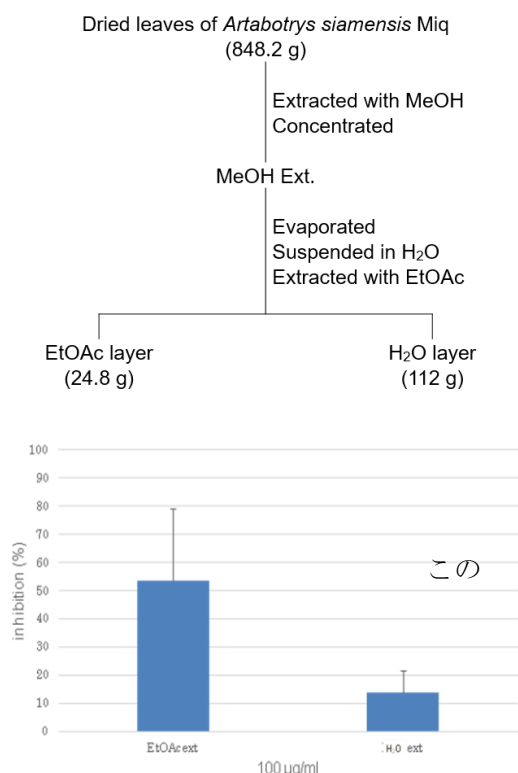


Fig. 2 画分の A549 細胞毒性活性
EtOAc 画分に A549 細胞毒性活性を見出したので、この EtOAc が画分を精査することとした。

C. 研究結果

活性を指標にシリカゲル、ODS、HPLC などの各種カラムクロマトグラフィーにより分離精製を行った。その結果、新規化合物 1 種を含む 15 種の化合物を単離し化学構造の決定を行った (Chart 2)。

このうち、化合物 2 は新規であり、その他 1, 3-15 は既知化合物であった。新規化合物は構造決定をおこなった。高分解能マスマスペクトルにより、その分子式を $C_{15}H_{26}O_2$ と決定し、核磁気共鳴スペクトル解析の結果、カロラン型セセキテルペンであることが示唆された。さらに詳細な各種スペクトルの解析の結果 Fig. 3 示す構造であること

が判明した。

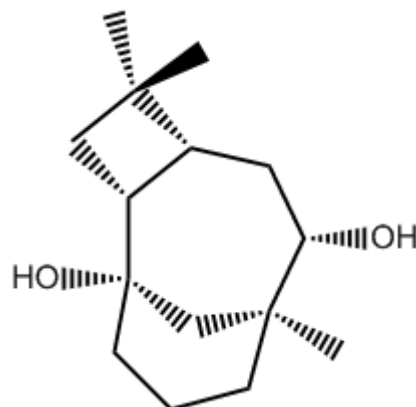


Fig. 3 化合物 2 の構造

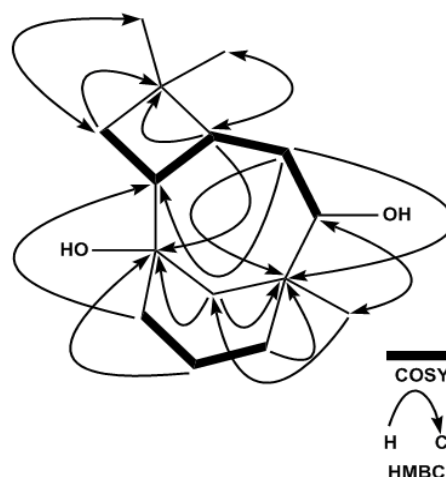


Fig. 4 化合物 2 の COSY および HMBC
次いで本化合物の構造の確認のため二次元 NMR スペクトルを解析し、Fig. 4 の結果から、その平面構造を確認した。ついで、相対構造決定のため NOESY スペクトルの解析を行った (Fig. 5)。NOESY 相間が、5 位のプロトンと 2 位のプロトンと、2 位のプロトンと 7 位のプロトン、14 位のプロトンと 6 位のプロトンと 12a 位のプロトン、12b 位のプロトンと 15 位のプロトン、15 位のプロトンと 9 位のプロトンの間に相間がみられたことから、相対立体配置を Fig. 3 のように決定した。

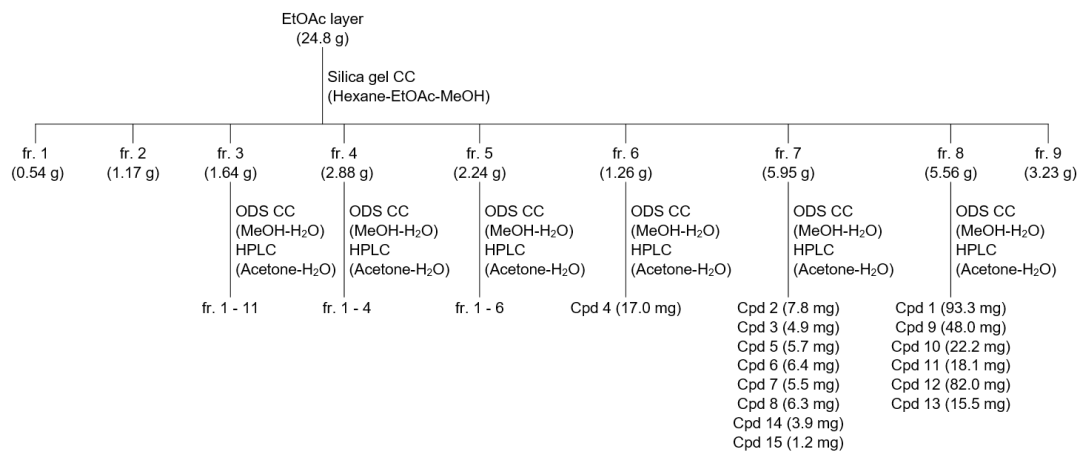


Chart 2

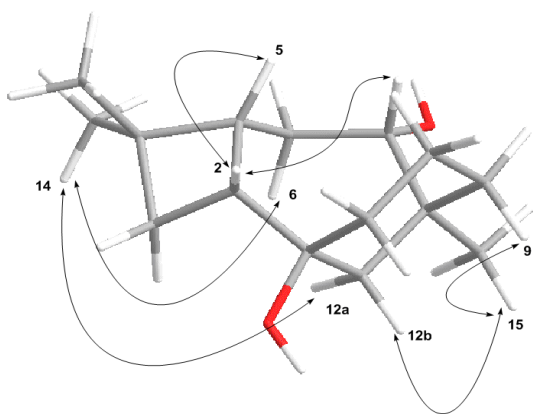


Fig. 5 NOESY

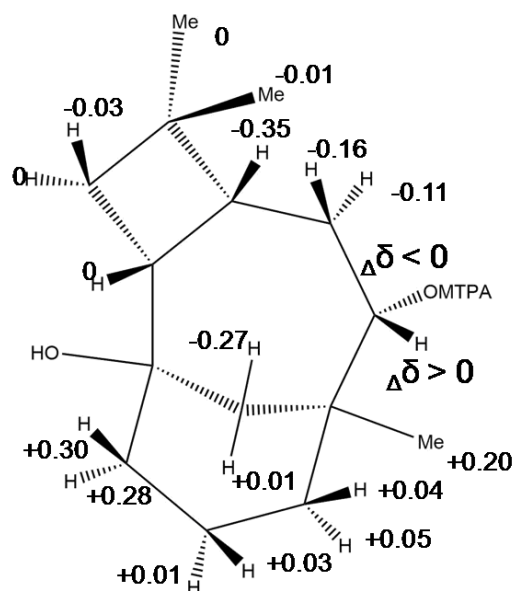
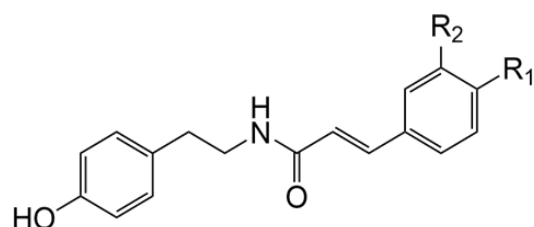
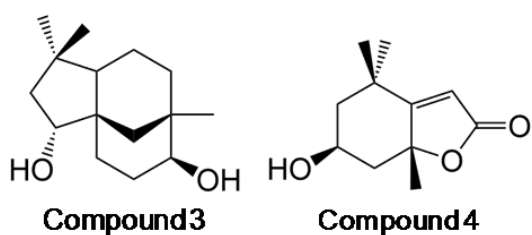


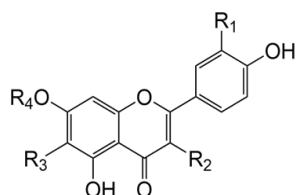
Fig. 6 モッシャー法の結果

さらに絶対構造の決定のためにモッシャー変法を適用した。*(R)*-および*(S)*-MTPA エステルを合成して、¹H-NMR スペクトルを測定して芳香環の磁気異方性から生じる化学シフトの差よりその対抗構造を決定した (Fig. 6)。Fig. 3 構造は絶対配置含めて示している。

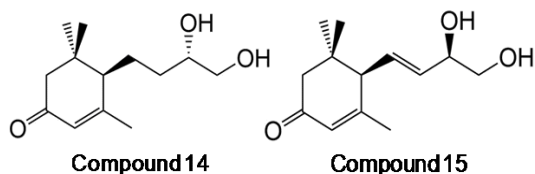
その他単離された既知化合物は以下のとおりである。新規化合物と類似した骨格である、クロバン型セスキテルペンである化合物紺 3 が得られたほか、テルペンラクトンが一種 (化合物 4)、チラミン骨格を有する化合物が 3 種、フラボン骨格を有する化合物が 7 種、メガスティグマンが 2 種得られた。このうち化合物 4 から 9、化合物 11 は、アルタボツリス属では初めて単離された。



	R ₁	R ₂
Compound 5	OH	OMe
Compound 6	OH	H
Compound 7	H	H



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Compound 1	H	O-L-Ara(p)-(2→1)-L-Rha	H	H
Compound 8	OH	H	H	H
Compound 9	H	H	D-Glc	H
Compound 10	OH	O-D-Glc-(6→1)-L-Rha	H	H
Compound 11	H	O-D-Glc-(6→1)-L-Rha	H	H
Compound 12	OH	O-L-Ara-(2→1)-L-Rha	H	H
Compound 13	H	H	H	D-Glc



そのほかに今回単離された化合物を示している。新規化合物と類似した骨格である、クロバン型セスキテルペンである化合物 3 が得られた。そのほか、テルペンラクトンが 1 種、チラミン骨格を有する化合物が 3 種、フラボン骨格を有する化合物が 7 種、メガスティグマンが 2 種が得られた。このうち、化合物 4 から化合物 9、化合物 11 は、アルタボツリス属からは初めて単離された。

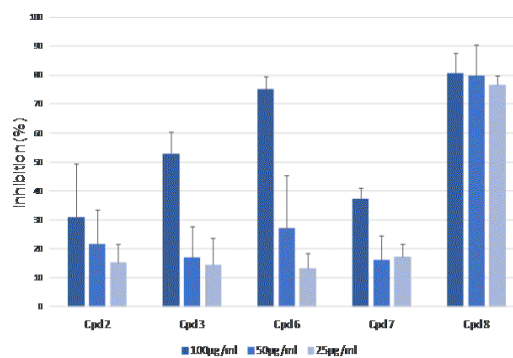


Fig. 7

単離した化合物について A549 細胞毒性活性試験をおこなった。Fig. 7 には、今回単離した化合物のうち、活性が見られた化合物の一部を示している。一番活性の強かったのは右端で化合物 8、すなわちルテオリンであった。算出された IC₅₀ は 5.84 µg/ml であった。

D. 結論

タイ王国チェンマイで採集したバンレイシ科(Annonaceae)植物カーラウエーク (*Artabotrys siamensis*) より新規カララン型セスキテルペン一種を単離して、その絶対配置を含めて構造を決定した。単離した化合物について A549 細胞毒性活性試

験を行った結果、この植物の抽出物に見られた活性の一部はルテオリンによるものと考えられる。

E. 研究発表

1. 論文発表

Katsui, H., Sugimoto, S., Matsunami, K., Otsuka, H., Lhieochaiphant, S.: Lignan diesters of canangafruticoside A from the leaves of *Cananga odorata* var. *odorata*. *Chem. Pharm. Bull.*, 65, 97–101 (2017)

2. 学会発表等

柳田容瑠、杉本幸子、山野 喜、大塚英昭、

松浪勝義, *Artabotrys siamensis* 葉部より単離した新規カロラン型セスキテルペン
日本薬学会第137年会, 仙台 (2017.03.)

F. 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

G. 参考文献

なし

