厚生労働行政推進調査事業費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）

「専ら医薬品」たる成分本質の判断のための調査・分析及び
食薬区分リストの整備に関する研究

分担研究報告書

グレーゾーンの植物体に関する研究

リュウキュウコクタンの化学成分に関する研究

研究分担者　川上　晋　安田女子大学　薬学部薬学科　講師

研究要旨

沖縄に産するカキノキ科植物であるリュウキュウコクタン(*Diospyros ferrea*)はカキノキ科（Ebenaceae）カキノキ属（*Diospyros*）に分類される常緑中高木で中国南部、マレーシア等東南アジア、太平洋諸国、台湾、日本では沖縄本島以南に分布している。その果実は貧弱ではあるが、一部には可食という情報もある。沖縄に自生する近縁種のリュウキュウガキの果実には毒性示すナフトキノン誘導体Plumbaginが含有されていることが知られており、その安全性に疑問が持たれる。今回は本植物葉部についての成分研究の報告が少ないことからその成分探索に着手した。その結果、文献未記載の新規ナフトキノン二量体の配糖体２種と既知リグナン１種を単離、構造決定した。

研究協力者
松浪 勝義　広島大学 教授
大塚 英昭、稲垣 昌宣　安田女子大学 教授

A. 研究目的

リュウキュウコクタン（*D. ferrea*）（図１）はカキノキ科（Ebenaceae）カキノキ属に分類される常緑中高木で中国南部、マレーシア等東南アジア、太平洋諸国、台湾、日本では沖縄本島以南に分布している。樹皮は平滑で黒褐色、葉は互生で全縁革質、倒卵形である。若い枝の間に１～３個の淡黄色の花がつく。果実は楕円形で暗赤色に熟する。果実は一部には可食という情報もあるが[1]、近縁種のリュウキュウガキの果実には毒性を示すナフトキノン誘導体 Plumbagin（図２）が含有されており[2]その安全性に疑問が持たれる。今回我々は本植物葉部についての成分研究の報告が少ないことからその成分探索に着手した。

ちなみに近縁種（*D. mollis*[3], *D. lycioides*[4]）からナフトキノンの配糖体の単離が報告されている。



図１　リュウキュウコクタン

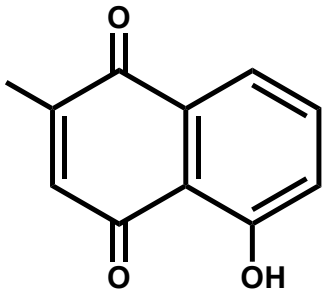


図２　Plumbagin

B. 研究方法

沖縄県国頭郡国頭村で採集したリュウキュウコクタン（*D. ferrea*）の葉（8.20 kg）を MeOH 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得た。水画分はさらに 1-BuOH と分配して 1-BuOH 画分を 98.0 g 得た(Chart 1)。

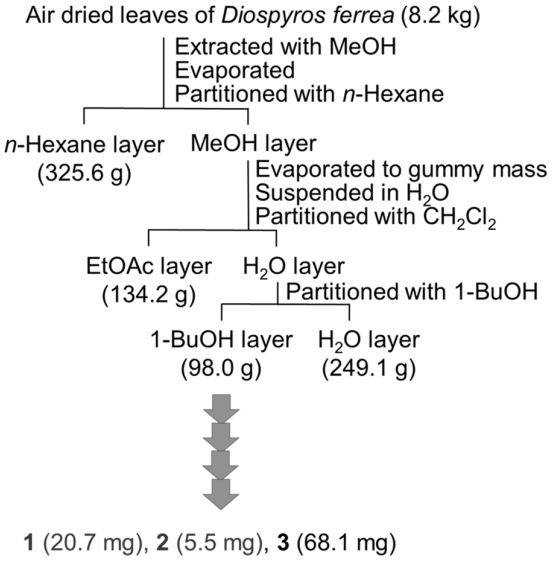
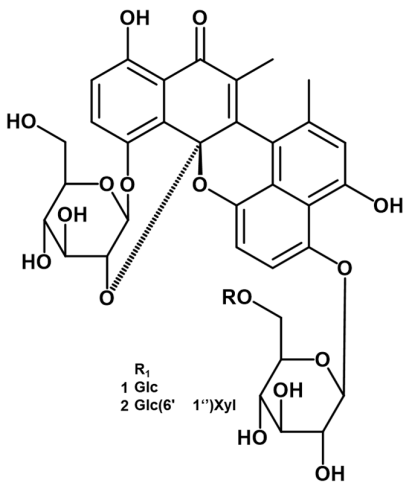
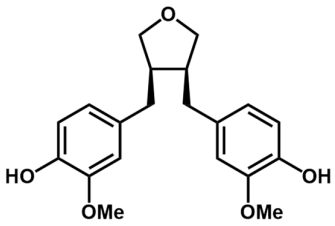


Chart 1

1-BuOH 画分を Diaion HP-20、silica gel、ODS カラムクロマトグラフィーおよび HPLC で精製して文献未記載の新規化合物 1, 2 および既知化物 3 を得た（図３）。得られた化合物は、核磁気共鳴スペクトルを中心とする、機器分析によってその構造を明らかとした。

C. 研究結果





3: *meso*-Divanillyltetrahydrofuran

図３　単離した化合物（1－3）

今回単離された新規化合物 1, 2 はナフトキノンの二量体の配糖体であるが、その糖の結合様式が非常に珍しいので、その構造解析 について詳細を述べることにする。

化合物 1 は比旋光度$[\alpha]_D$ −236.2 を示す黄赤色の無晶形粉末として得られた。赤外線吸収スペクトルにおいて水酸基（3368 m^{-1}）及びカルボニル基（1708 m^{-1}）に由来する吸収が認められ、高分解能質量分析の結果、その分子式は $C_{34}H_{34}O_{16}$ と決定された。この分子式より不飽和度は 18 と算出され、複数の芳香環の存在が示唆された。^{1}H-NMR において２本のシングレットメチル基と芳香属性水素に由来するシングレットのシグナルが１本、ダブレットのシグナルが４本観測された。^{13}C-NMR においては高分解能質量分析の結果どおり、34 本のシグナルが観測され、そのうち 12 本は、通常の結合様式のグルコースに由来するものと２位水酸基に置換基の存在するグルコースに由来するものであった。残りの 22 本は、２本のメチル基、１本のカルボニル炭素、その他 19 本は芳香属性炭素のシグナルが観測された。

以上のことを勘案すると、化合物 1 はナフトキノンの二量体の配糖体であることが予想された。これを確証するために、COSY、HSQC、HMBC スペクトル等の二次元スペクトルを測定し、解析を行った。しかし、図４に示すように部分構造は決定したが、水素が少ないため一般的な二次元 NMR 相関の解釈ではこれ以上の構造の繋がりを確認するとこは困難であった。改めて HMBC スペクトルを確認したところ、一般的には相関が認められない４ボンド離れた遠隔相関と解釈できるクロスピークが複数認められた。これらは図５のように W 型構造で観測され

ることが多く、図４で不足していた相関を補完できるものであった。以上のような解析により化合物 1 の構造は図５に示す平面構造が妥当であるとの結論に達した。

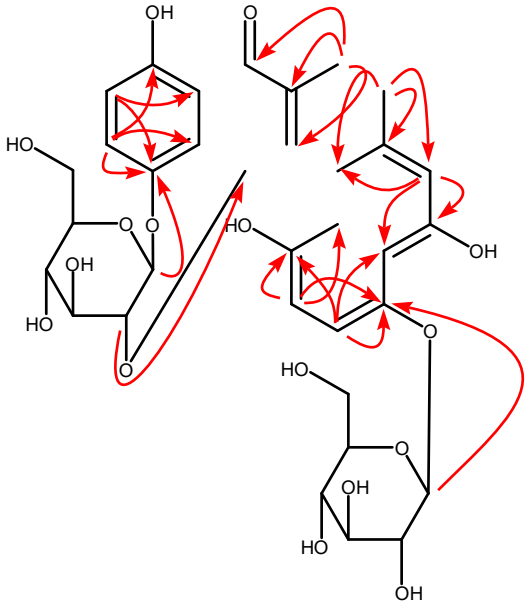


図４　HMBC 相関（2, 3 ボンド）

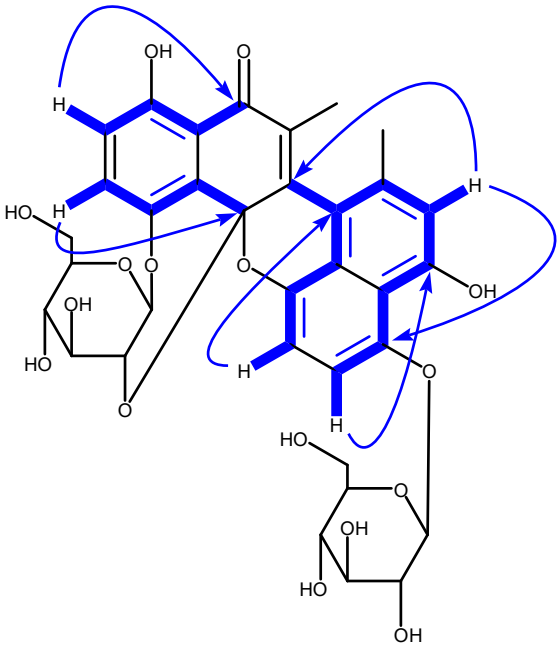


図５　HMBC 相関（4 ボンド）

続いて立体配置の検討を行った。構成糖に関しては化合物 1 を加水分解後、反応液に酢酸エチルを加えて液液分配し、得られた水層を旋光度検出器付き HPLC を用いて分析することにより、それらの D, L の決定を行った（図６）。化合物１の加水分解物由来の水層から標品 D-グルコースと同じ保持時間の正のピークが検出され、構成糖は D-グルコースであると結論された。

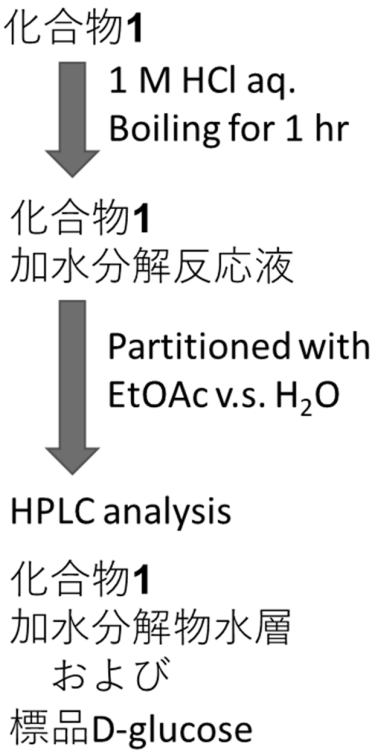


図６　糖分析

HPLC 条件
Column: Shodex NH2P-50 4.6 mm × 250 mm
Detector: 旋光度検出器
Flow rate 1.0 ml/min
Mobile phase: 75% アセトニトリル

アグリコン部分の 4 位の立体配置については円偏光二色性（ECD）スペクトルを用いて検討した。末端の糖は ECD には殆ど影響を及ぼさないため、モデル化合物 1a（4*R*）と 1b（4*S*）（図 7）を用いて理論 ECD スペクトルの算出を行った。

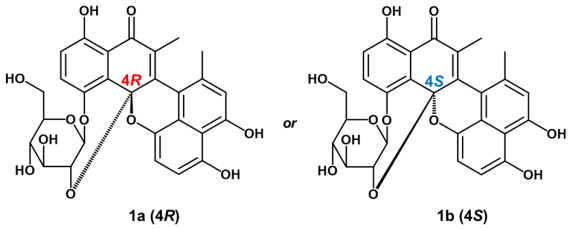


図７　モデル化合物 1a（4*R*）、1b（4*S*）

計算条件

Conformational analysis were performed using Spartan'24 V1.2.0. with default conformational searches program.

The dominant conformers capable of covering >90% of the population from the Boltzmann's distribution were selected.

ECD calculations were performed using Gaussian 16 at the PBE0/TZVP level

The spectra were combined after Boltzmann weighting according to their population contributions.

The wavelengths were corrected by +5 nm

化合物 1 の実験 ECD スペクトルと計算によって得られたモデル化合物 1a (4*R*) と 1b (4*S*) の理論 ECD スペクトルを比較したところ 1a とよく一致したため、化合物 1 の 4 位は 4*R* と結論された。(図８)

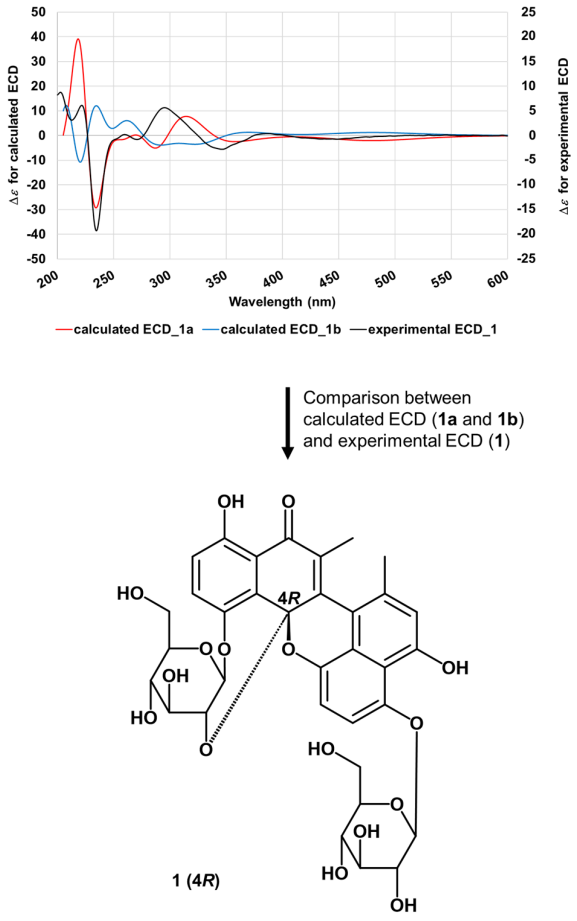


図８　実験 ECD スペクトルと理論 ECD スペクトルの比較

D. 結論

沖縄県国頭郡国頭村で採集したリュウキュウコクタンの葉の成分探索を行った。今回の探索研究では 2 種のナフトキノン誘導体と 1 種のリグナン誘導体を単離した。単離したナフトキノン配糖体は毒性報告がある Plumbagin と類似構造を有しており、今後類似ナフトキノン誘導体の単離に鋭意努力する。

E. 参考文献

[1] 亜熱帯生物資源データベース, 琉球大学 (https://iicc.skr.u-ryukyu.ac.jp/plant/br/909.php).

[2] Higa, M. *et al.*: Bioactive Naphthoquinone Derivatives from *Diospyros maritima* BLUME., *Chem. Pharm. Bull.*, 46(8), 1189-1193 (1998).

[3] Suwama, T. *et al.*: Naphthalene glycosides in the Thai medicinal plant *Diospyros mollis.*, *J. Nat. Med.*, 72, 220–229 (2018).

[4] Li, X.-C. *et al.*: Binaphthalenone Glycosides from African Chewing Sticks, *Diospyros lycioides.*, *J. Nat. Prod.*, 61, 817-820 (1998).

F. 研究発表

1. 誌上発表

該当無し

2. 学会発表

1) 川上　晋ら, 日本生薬学会第 76 回年会, 熊本, 2025 年 9 月 14, 15 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1) 該当無し