

## 論文の内容の要旨

氏名：古川 めぐみ

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：中国新疆産シソ科薬用植物の成分研究

本論文は、中国新疆ウイグル自治区のシソ科薬用植物について抗アレルギー・抗炎症を指標として成分研究を行い、16種の新規化合物と共に55種の既知化合物を単離・構造決定したものである。神香草 *Hyssopus cuspidatus* と光刺兔唇花 *Lagochilus leiacanthus* から得られた化合物のうち、ロイコトリエン C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>) の遊離抑制作用や脱顆粒抑制作用を示す化合物を、唇香草 *Ziziphora clinopodioides* からはマクロファージ様細胞 RAW 274.6 を用いた NO 産生抑制作用を示す化合物を明らかにすることで、伝統的に炎症疾患などに使用されている薬用植物の有効性について *in vitro* の試験を用いて検討したものである。

### 1. 神香草 *Hyssopus cuspidatus* の成分と生物活性

神香草 *H. cuspidatus* は新疆ウイグル自治区に自生するシソ科 *Hyssopus* 属の植物であり、現地では神香草 (Shenziangcao) と呼ばれ、全草を感冒時の発熱や気管支喘息の治療に用いている。しかし精油以外の成分研究や生物活性についての報告はなされていない。そこでのエタノール抽出物について各種カラムクロマトグラフィーによる分離・精製を行い、8種の新規化合物 **1—8** とともに14種の既知化合物 **9—22** を得た。(Fig. 1)

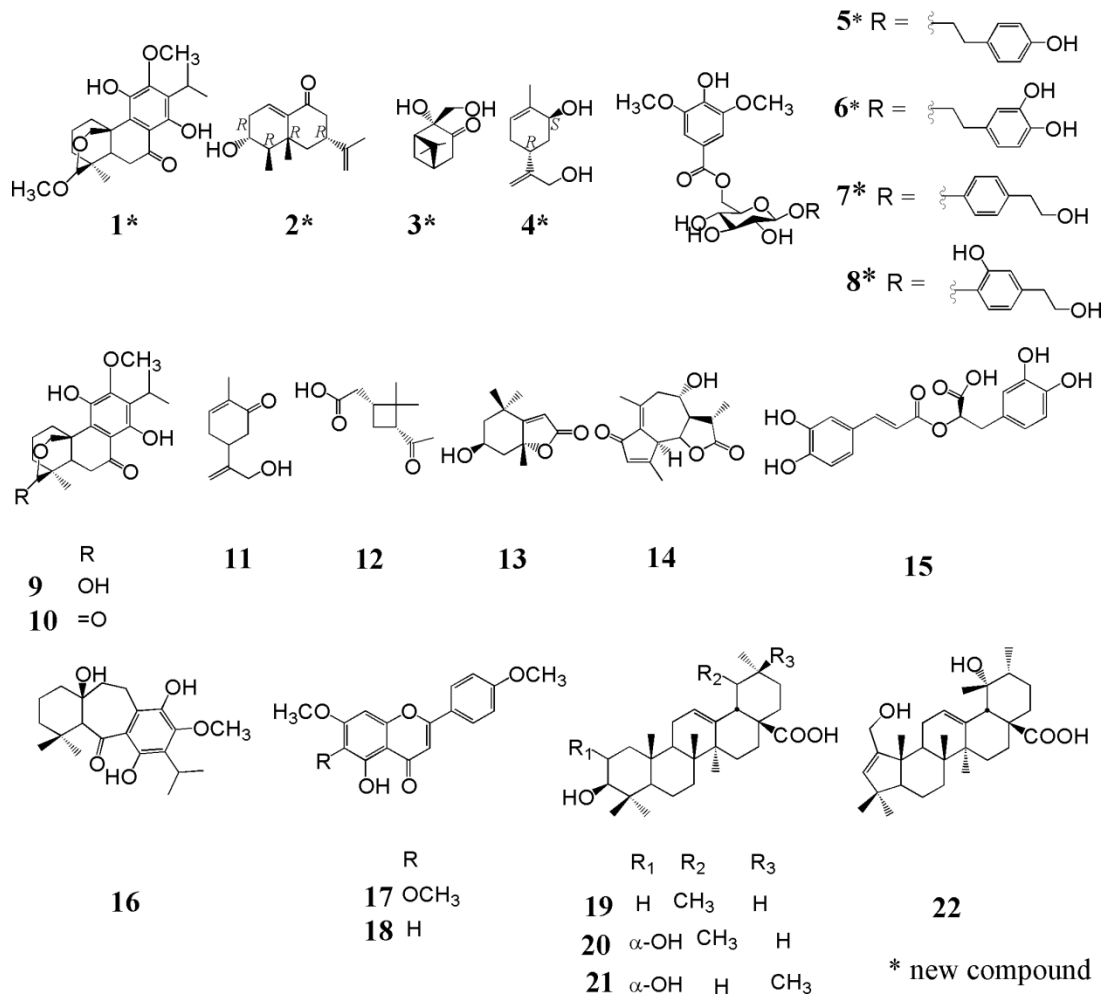
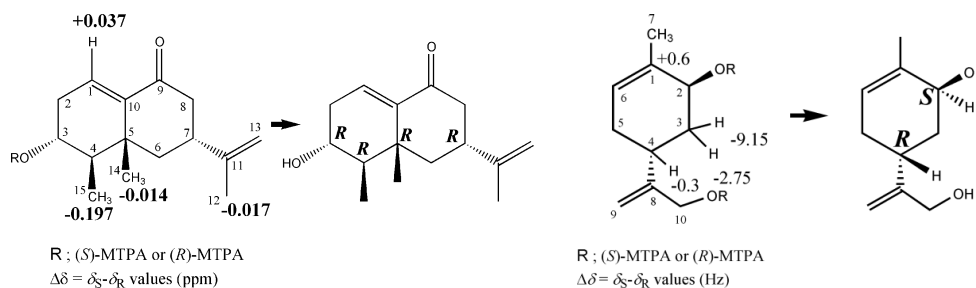


Fig. 1. Structures of Compounds **1—22** Isolated from *H. cuspidatus*

化合物 **1** は MS 及び各種 NMR スペクトルの解析により、新規アビエタン型ジテルペンと決定した。化合物 **2** は、MS 及び各種 NMR スペクトルの解析から相対構造を決定した後、新 Mosher 法を適用することにより新規エレモフィラン型セスキテルペンとして絶対構造を決定した。(Fig. 2) 化合物 **3** は、MS 及び各種 NMR スペクトルを解析することにより、新規ピナン型モノテルペンであることを明らかにした。化合物 **4** は、MS 及び各種 NMR スペクトルの解析により、メンタン型モノテルペンとして相対構造を決定後、更に新 Mosher 法を適用することで絶対構造を決定した。(Fig. 2) 化合物 **5—8** の4種については、MS, NMR のスペクトル解析と酸及びアルカリによる加水分解反応から、新規フェニルエタノイド配糖体として構造決定した。



2  
 4  
 Fig. 2. Absolute Configurations of Compounds **2** and **4**

また既知成分として、19,20-epoxy-12-methoxy-11,14,19-trihydroxy-7-oxo-8,11,13-abietatriene (**9**), 11,14-dihydroxy-12-methoxy-7-oxo-8,11,13-abietatrien-19-20 $\beta$ -olide (**10**), 10-hydroxycarvone (**11**), pinonic acid (**12**), loliolide (**13**), desacetylmatricarin (**14**), rosmarinic acid (**15**), coulterone (**16**), salvigenin (**17**), 5-hydroxy-4',7-dimethoxyflavone (**18**), ursolic acid (**19**), 2 $\alpha$ -hydroxyursolic acid (**20**), 2 $\alpha$ -hydroxyoleanolic acid (**21**) 及び huptadienic acid (**22**) を単離・同定した。

得られた化合物 **1—22** についてラット肺胞細胞を用いた LTC<sub>4</sub> 遊離抑制活性を検討した結果、アビエタン型ジテルペン **1** (IC<sub>50</sub> 42.9  $\mu$ M), **9** (39.9  $\mu$ M), **10** (23.3  $\mu$ M), と rosmarinic acid (**15**, 13.6  $\mu$ M) 及び salvigenin (**17**, 39.9  $\mu$ M) に抑制活性が認められ、それらは陽性対照として用いたケトチフェン (46.8  $\mu$ M) より高い活性を示した。

## 2. 光刺兔唇花 *Lagochilus leiacanthus* の成分研究

光刺兔唇花 *L. leiacanthus* は新疆ウイグル自治区に自生するシソ科 *Lagochilus* 属の植物であり、現地では光刺兔唇花 (Guangcitchunhua) と呼ばれ、全草を止血、潰瘍病の治療等に用いている。また本植物についての成分の報告はなされていない。そこで、エタノール抽出物について各種カラムクロマトグラフィーによる分離・精製を行い、5種の新規化合物 **23—27** とともに28種の既知化合物 **28—55** を得た。(Fig. 3)

化合物 **23** と **24** は B 環の 2'位と 6'位に2個の水酸基を持つ珍しい新規フラバノンと決定した。また化合物 **25** と **26** はそれぞれ化合物 **23** と **24** の 2'位にグルコースが結合したフラバノン配糖体として構造決定した。化合物 **27** は MS 及び NMR 解析により相対構造を決定し、新規ネオクレロダン型ジテルペンであることを明らかにした。また既知化合物として、scupolin I (**28**), 2',5-dihydroxy-6',7,8-trimethoxyflavanone (**29**), 2',5-dihydroxy-6,6',7,8-tetramethoxyflavanone (**30**), pinocembrin (**31**), oroxylin A (**32**), chrysin (**33**), 5,6-dihydroxy-7,8-dimethoxyflavone (**34**), 4',5,6-trihydroxy-7-methoxyflavone (**35**), apigenin (**36**), hispidulin (**37**), 2',5-dihydroxy-6,7,8-trimethoxyflavone (**38**), skullcapflavone I (**39**), 5,8-dihydroxy-2',7-dimethoxyflavone (**40**), 2',5,6'-trihydroxy-6,7,8-trimethoxyflavone (**41**), 2',5,7-trihydroxy-6',8-dimethoxyflavone (**42**), 2',5,6-trihydroxy-6',7,8-trimethoxyflavone (**43**), neobaicalein (**44**), rivularin (**45**), oleanolic acid (**46**), ursolic acid (**47**), vanillin (**48**), *p*-hydroxyacetophenone (**49**), acetovanillone (**50**), dihydroxyskullcapflavanone I (**51**), wogonin (**52**), liquiritin (**53**), viscidulin II 2'-*O*-glucoside (**54**) 及び 2',5,6'-trihydroxy-6,7,8-trimethoxyflavone 2'-*O*-glucoside (**55**) を同定した。得られた化合物 **23—55** について  $\beta$ -ヘキソサミニダーゼ遊離抑制活性を検討した。その結果、フラバノン **23** (IC<sub>50</sub> 37.7  $\mu$ M, 41.1  $\mu$ M), **24** (44.5  $\mu$ M, 33.8  $\mu$ M), **30** (42.3  $\mu$ M, 35.3  $\mu$ M) および既知フラボン **32**

(25.6  $\mu\text{M}$ , 48.9  $\mu\text{M}$ ), **37** (15.7  $\mu\text{M}$ , 13.5  $\mu\text{M}$ ), **41** (28.8  $\mu\text{M}$ , 16.8  $\mu\text{M}$ ), **42** (50.1  $\mu\text{M}$ , 32.1  $\mu\text{M}$ ), **43** (26.5  $\mu\text{M}$ , 24.3  $\mu\text{M}$ ) に活性を認め、これらの  $\text{IC}_{50}$  値は陽性対照として用いたケトチフェン (70  $\mu\text{M}$ , 68  $\mu\text{M}$ ) より高い活性を示した。

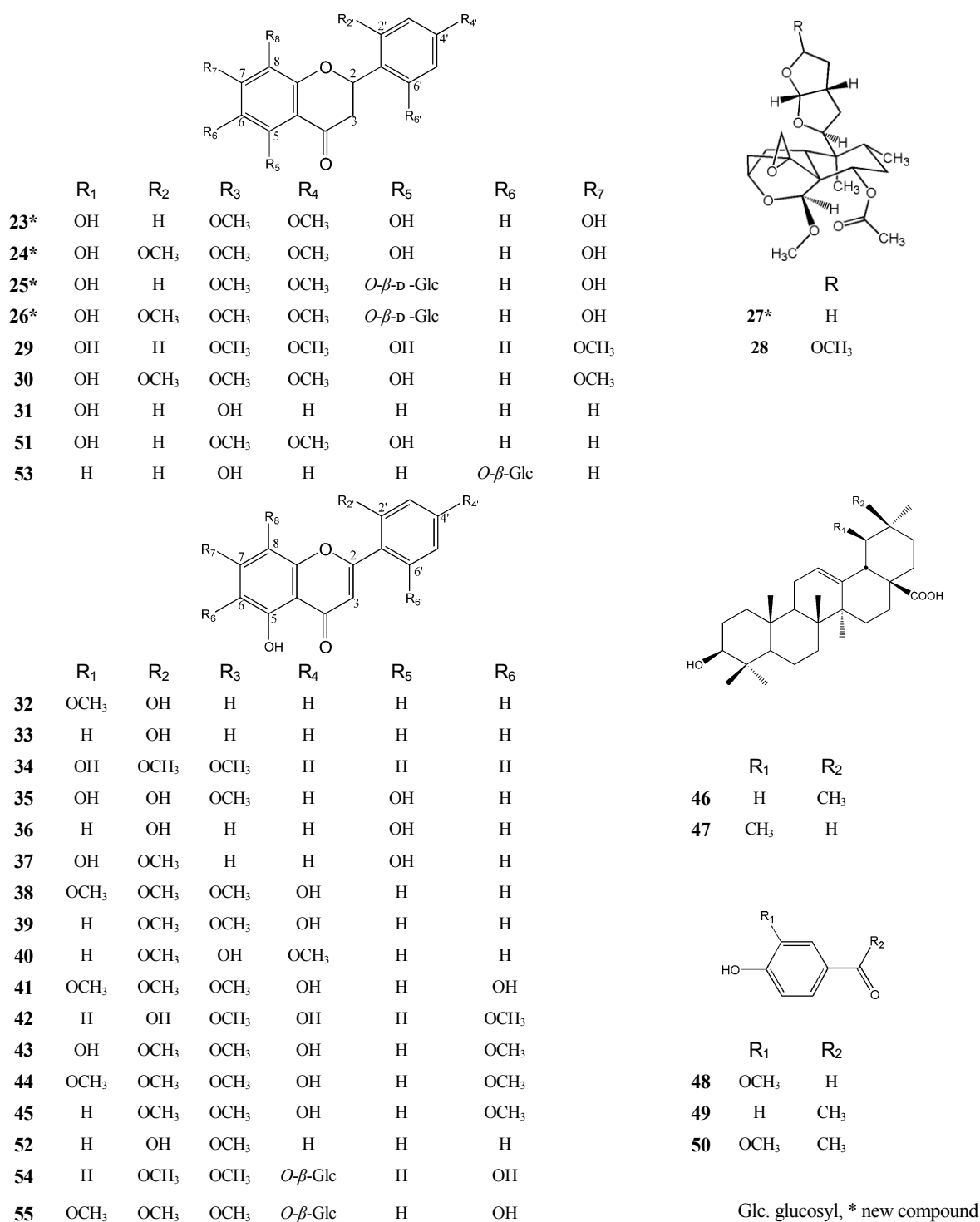


Fig. 3. Structures of Compounds **23**—**55**

### 3. 唇香草 *Ziziphora clinopodioides* の成分研究

唇香草 *Z. clinopodioides* は新疆ウイグル自治区に自生するシソ科 *Ziziphora* 属の植物で、現地では唇香草

(Chunxiangcao) と呼ばれ、全草を解熱や頭痛に用いている。本植物のエタノール抽出物について各種カラムクロマトグラフィーによる分離・精製を行い 3 種の新規化合物 **56—58** とともに 15 種の既知化合物 **59—73** を得た。(Fig. 4) 化合物 **56** は MS 及び NMR 解析及び酸加水分解により相対構造を決定し、新規メンタン型モノテルペン配糖体であることを明らかにした。更に  $\alpha,\beta$ -不飽和シクロヘキサノン環を有することから、CD スペクトルのヘリシティ則を適用することで絶対構造を決定し、ziziphoside A と命名した。化合物 **57** はシクロヘキサノン環を有する新規メンタン型モノテルペン配糖体であり、CD スペクトルによるオクタント則を適用することにより絶対構造を決定し ziziphoside B と命名した。更に化合物 **58** も新規メンタン型モノテルペン配糖体と決定し、ziziphoside C と命名した。

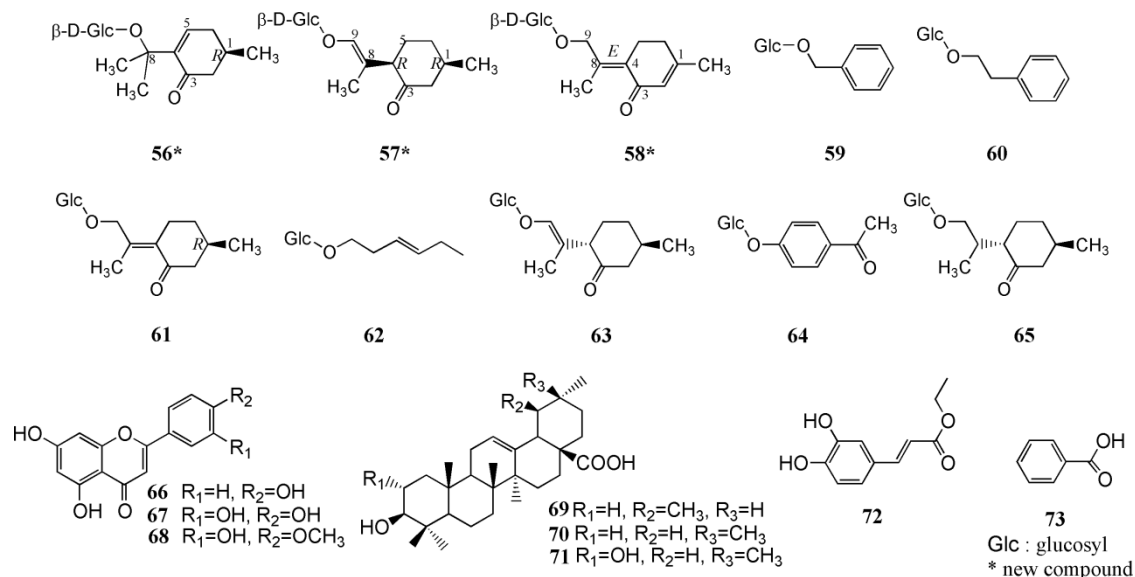


Fig. 4. Structures of Compounds **56—73** Isolated from *Z. clinopodioides*

また既知化合物として benzylalcohol glucoside (**59**), phenethylalcohol glucoside (**60**), shizonepetoside C (**61**), erigeside B (**62**), shizonepetoside A (**63**), piceine (**64**), 9-*O*-glucopyranosyl-*p*-menthan-3-one (**65**), apigenin (**66**), luteolin (**67**), diosmetin (**68**), ursolic acid (**69**), oleanolic acid (**70**), maslinic acid (**71**), ethyl caffeate (**72**) 及び benzoic acid (**73**) を同定した。

得られた化合物 **56—73** について NO 産生抑制活性を検討したところ、化合物 **63** ( $IC_{50}$  26.6  $\mu M$ ), **66** (29.4  $\mu M$ ), **67** (37.9  $\mu M$ ), **68** (31.8  $\mu M$ ) に比較的高い活性が認められた。

新疆産シソ科薬用植物についてスクリーニングを行った結果、3 種の薬用植物に活性が認められ成分検索を行った。その結果、*H. cuspidatus* からは新規化合物 8 種を含む計 22 種の化合物を単離・同定した。このうち新規化合物 **2, 4** については新 Mosher 法を適用し絶対構造を決定した。得られた化合物について、Wistar 系ラット肺胞細胞を用い、 $LTC_4$  遊離抑制活性を検討した結果、アビエタン型ジテルペン **1, 9, 10** に活性が認められた。このことから、これらの化合物は I 型アレルギー反応を抑制する可能性が示唆された。また、*L. leiacanthus* からは新規化合物 5 種を含む計 33 種の化合物を単離・同定した。これらの化合物について  $\beta$ -ヘキソサミニダーゼ遊離抑制活性を検討した結果、フラバノン **23, 24, 30** およびフラボン **32, 37, 41, 42, 43** に高い活性が認められ、肥満細胞の脱顆粒を抑制することが認められた。*Z. clinopodioides* の成分研究では、新規モノテルペン配糖体 3 種を含む計 18 種の化合物を単離・同定した。これらの化合物について NO 産生抑制活性を検討した結果、モノテルペン配糖体 **63** とフラボン **66, 67, 68** に活性が認められ、これらの化合物はマクロファージの活性化を抑制することから慢性炎症疾患に有効性を示す可能性が考えられた。

これらの研究結果は、新疆ウイグル自治区において伝統的にアレルギー疾患や慢性炎症疾患の治療に用いられてきた薬用植物に対して科学的な裏付けとなるもので、生薬学・天然薬物科学において有益な知見を与えられる。新疆の民間薬の中には、十分な成分研究がなされていないものが多数あり、今後、さらに研究を進める必要がある。