

論文審査の結果の要旨

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

審査委員：(主査) 教授 北中 進

(副査) 教授 飯島 洋 教授 宮入 伸一

教授 安川 憲

本論文は、中国新疆ウイグル自治区の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、55種の既知化合物と共に16種の新規化合物を単離・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。以下にその概要を述べる。

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、全草が感冒時の発熱や気管支喘息の治療に用いられている。またこれまで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、14種の既知化合物とともに8種の新規化合物を得た。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誘導体として決定した。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明らかにした後、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。化合物 **3** は、MS 及び各種 NMR スペクトル及び NOE 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、NMR 及び NOE 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明らかにした後、新 Mosher 法を用いて絶対構造を決定した。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。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 β -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 α -hydroxyursolic acid (**20**)、2 α -hydroxyoleanolic acid (**21**) 及び hyptadienic acid (**22**) を単離・同定した。

得られた化合物についてラット肺胞細胞を用いたロイコトリエン C₄ (LTC₄) の遊離抑制活性試験を行った結果、アビエタン型ジテルペン **1**, **9**, **10** と rosmarinic acid (**15**) 及びフラボン **17**, **18** はポジティブコントロールとして用いたケトチフェンより高い活性を示すことを明らかにした。

2. 光刺兔唇花 *Lagochilus leiacanthus* の成分と生物活性

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 (Guangcituichunhua) と呼ばれ、全草を止血、潰瘍病の治療等に用いられている。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、28種の既知化合物とともに5種の新規化合物を得た。化合物23と24はB環の2'位と6'位に2個の水酸基を持つ天然では珍しい新規フラバノンとして決定した。また化合物25と26は化合物23と24の2'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NOE解析を含むNMR解析により相対構造を決定し、新規ネオクロロゲ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',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β-ヘキソサミニダーゼ遊離抑制活性を検討し、フラバノン23, 24, 30 および既知フラボン32, 37, 41, 42 及び43 にポジティブコントロールとして用いたケトチフェンより高い活性を示すことを明らかにした。

3. 唇香草 *Ziziphora clinopodioides* の成分研究と生物活性

唇香草 *Z. clinopodioides* は新疆ウイグル自治区に自生するシソ科 *Ziziphora* 属の植物であり、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、15種の既知化合物とともに3種の新規化合物を得た。化合物56はMS及びNMR解析及び酸加水分解を行い相対構造を決定し、メンタン型の新規モノテルペン配糖体として構造を明らかにした。更にα,β-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、ziziphoroside A と命名した。化合物57はシクロヘキサノン環を有するメンタン型の新規モノテルペン配糖体であることを明らかにし、CDスペクトルのオクタント則を適用することで絶対構造を決定し ziziphoroside B と命名した。更に化合物58もメンタン型の新規モノテルペン配糖体と決定した。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についてマクロファージ様細胞 RAW274.6 を用いた NO 産生抑制活性の検討を行い、化合物63 (IC₅₀ = 26.6 μM), 66 (29.4 μM), 67 (37.9 μM) 及び 68 (31.8 μM) に比較的高い活性を示すことを明らかにした。

以上、3種の新疆産シソ科薬用植物、神香草、光刺兔唇花、唇香草において、55種の既知化合物とともに16種の新規化合物の構造決定を行った。また単離した化合物について、ロイコトリエン遊離抑制活性、好塩基球細胞からの脱顆粒抑制活性及びNO産生抑制活性を示すことを明らかにした。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を与えたもので、生薬学・天然薬物科学の学術分野において有益な知見を与えた。本研究成果は、博士(薬学)の学位を授与するに値する内容であると認められる。

以 上

平成25年10月17日