

ウリ科植物成分に関する研究

笠井 良次

Studies on the Constituents of Cucurbitaceous Plants

Ryoji KASAI

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hiroshima International University,
5-1-1 Koshingai, Hiro, Kure City 737-0112, Japan

(Received April 11, 2008)

I have an opportunity to have co-operative studies with Chinese group of Kunming Institute of Botany. Since then, I have investigated the chemical constituents of a number of Chinese plants of Araliaceae, Umbelliferae, Labiatae, Cucurbitaceae and other families. This review describes the structural elucidation of the cucurbitane, oleanane and dammarane glycosides, and their biological activities under the joint studies on cucurbitaceous plants, *Bolbostemma*, *Hemsleya*, *Siraitia* and *Neosalsomitra* species. New oleanane glycosides having novel cyclic structure were isolated from *Bolbostemma paniculatum*. The potent solubilizing effect of these compounds was investigated. A number of cucurbitane glycosides were isolated from *Hemsleya carnosiflora*, *H. panacis-scandens*, *Siraitia grosvenorii* and *S. siamensis*. Some of these glycosides taste sweet, bitter or tasteless. The structure-taste relationships of the glycosides of a 3- α -hydroxycucurbit-5-ene-type triterpene have been discussed. Anti-tumor-promotion effects as well as the ecdysteroid agonist and antagonist activities of these cucurbitane glycosides were investigated. New dammarane glycosides were isolated from *Neosalsomitra integrifoliola*.

Key words—cucurbitaceae; triterpene glycoside; structure-taste relationship; solubilizing effect

1. はじめに

ウリ科植物に関する中国科学院昆明植物研究所との共同研究の機会に恵まれ、以来、約 20 年に亘り *Hemsleya* 属、*Bolbostemma* 属、*Neosalsomitra* 属、*Siraitia* 属、*Trichosanthes* 属植物に関する研究を行ってきた。これらの配糖体成分についての構造研究、さらに、それらの生物活性あるいは物理的性質を検討した結果について記述する。

2. 生薬土貝母のサイクリックビスデスモンド

土貝母は、中国産植物假貝母 [*Bolbostemma paniculatum* (Maxim.) Franquet] の塊茎由来の生薬で、抗炎症薬あるいは毒蛇に咬まれたときの解毒薬として使用されている。中国産ウリ科植物の成分研究の一環として、本生薬のメタノールエキスについて研究を行い、天然配糖体としては稀な大環状構造

を持つオレアナン系配糖体類を単離し、これら化合物には水に難溶な物質に対する溶解促進作用のあることを明らかにした。ここでの溶解促進作用という用語には、水に全く溶けない物質に対する可溶化の意味も含まれる。

2-1. 単離と構造決定 メタノールエキスのダイヤイオン HP-20 カラムクロマトグラフィーにより得られたメタノール溶出画分（粗配糖体）を各種カラムクロマトグラフィーを繰り返すことにより 3 種の新規化合物を得た。このうち 2 種は、順相系あるいは逆相系シリカゲルクロマトグラフィーのいずれの場合でも互いに分離不能であったが、最終的にはヒドロキシアパタイトのクロマトグラフィーにより分離に成功した。その当時、旭光学㈱で開発されたばかりのクロマト用球状ヒドロキシアパタイトを試験用サンプルとして提供を受けたお陰である。人参サポニン、ステビアの甘味配糖体の分析についても旭光学㈱株式会社との共同研究を行い良好な結果を得ている。¹⁾メタノール・水あるいはアセトニトリル・水など単純な溶媒系を使用することが可能

広島国際大学薬学部生薬学教室 (〒737-0112 呉市広古新開 5-1-1)

e-mail: r-kasai@ps.hirokoku-u.ac.jp

本総説は、平成 19 年度退職にあたり在職中の業績を中心に記述されたものである。

で、ほぼ順相モードで溶出してくる。ただし、酸性の配糖体（サポニン）は吸着されて、ほとんど溶出しないのが欠点である。分離機構については不明である。もっぱらタンパク質や核酸の分離に用いられているヒドロキシアパタイトは、低分子の配糖体の場合でも大いに利用することができる。順相系あるいは逆相系シリカゲルで分離不能な場合に試してみる価値がある。

このように、土貝母から tubeimoside I (1), II (2), III (3) と命名した 3 種の配糖体を単離し、それぞれの構造を Fig. 1 のように決定した。^{2,3)} 糖鎖が 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸のエステル結合を介して架橋された大環状構造を持つオレアナン系トリテルペンのビスデスモシドである。われわれは、このような化合物をサイクリックビスデスモシドと命名した。構造決定の初期の段階において、アグリコンを得るための粗ヘスペリジナーゼや β -グルコシダーゼなどによる酵素分解を試みたが、加水分解はほとんど進行しなかった。結果的には、このことが tubeimoside 類の環状構造を推定するための

よいヒントになった。

最後に、アシル部分の絶対配置の決定について述べる。3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸そのものはキラリティーを持たない。しかし、化合物 1-3 のようにエステル結合した場合には、その 3 位にキラリティーが生ずる。化合物 1 を例に、この立体配置の決定について説明する。まず、弱いアルカリで処理してハーフエステル体 4 とし、次に糖部などの水酸基をアセチル化し、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸部分の一方の遊離のカルボキシル基をジボランで還元してアルコール体とし、アルカリ加水分解で得られたメバロン酸の GC-MS の結果から 3-S-メバロン酸と同定した。この GC-MS によるメバロン酸の絶対配置の決定は、平井らの HPLC による方法⁴⁾を一部変更して行った。Tubeimoside I (1) のアシル部の 3 位の立体配置を Fig. 1 に示すように決定した。

2-2. サイクリックビスデスモシドの溶解促進作用 天然物質の単離の実験で、精製が進むにつれて目指す物質の溶解度が低下することにしばしば遭

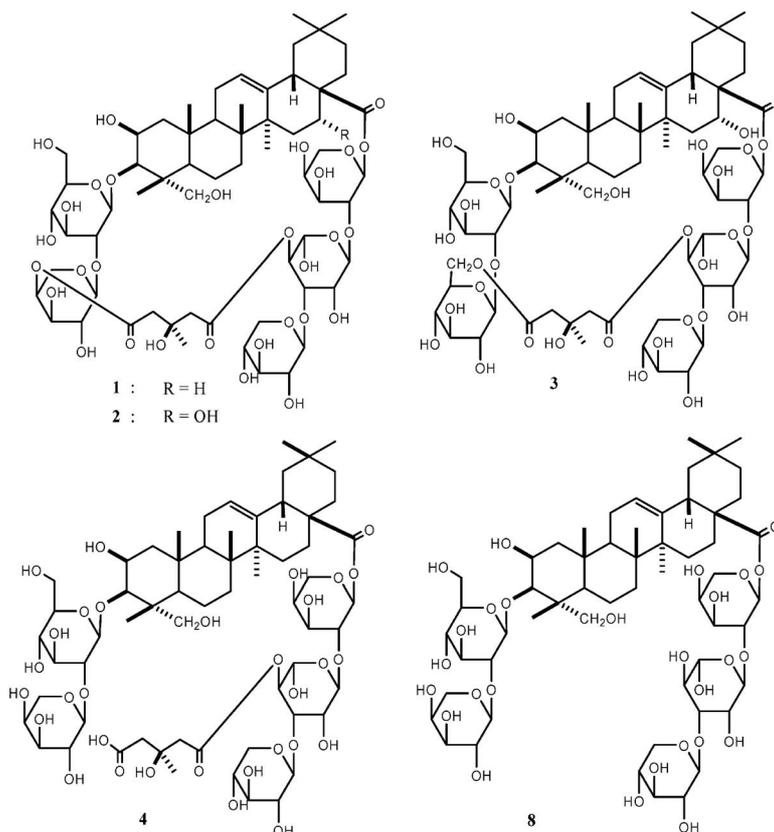


Fig. 1.

遇する。これは、抽出など初期の過程で共存している界面活性物質が除かれていくことに起因するものであろうか。例えば、サポニン類あるいはその他の配糖体類もこの界面活性物質に相当するものと思われる。筆者らは、配糖体類の界面活性剤としての生薬薬剤化学的意義を検討するために、延命皮のピスデスモシド類,⁵⁾セスキテルペンオリゴ配糖体類,⁶⁾人参の ginsenoside Ro (5) (=chikusetsusaponin-V),⁷⁾甘草の glycyrrhizin (6)⁸⁾などの溶解促進作用に焦点を当てて研究を行ってきた。

本稿では、これらの研究の一環として行った tubeimoside 類の溶解促進作用について解説する。

土貝母から得られた tubeimoside I (1), II (2), III (3) の Yellow OB と *dl*- α -tocopherol に対する溶解促進作用について検討した。⁹⁾ なお, Yellow OB は界面活性作用の試験によく用いられる物質で, *dl*- α -tocopherol と同様に水に全く溶解しない脂溶性色素である。

まず, Yellow OB に対するリン酸緩衝液中での溶解促進作用の結果を述べる。合成界面活性剤 Tween 20, さらに以前の実験で溶解促進作用を認めた延命皮のサポニン mukurozisonin Y2 (7)⁵⁾ 及び glycyrrhizin (6)⁸⁾ とともに比較検討した。化合物 1-3 の 1.0 mmol/l 水溶液では, Tween 20 の場合の半分程度ではあるが, 7 よりも強い溶解促進能を示した。一方, アルカリ加水分解によりアシル架橋を除いたデアシル体 8 (Fig. 1) では低下した。

次に, 化合物 1 及び 8 の各濃度での *dl*- α -tocopherol に対する溶解促進作用実験の結果について述べる。両者とも濃度を増加させるにつれ *dl*- α -tocopherol に対する溶解促進能は上昇するが, 1 のほうが圧倒的に強い作用を示した。したがって, 溶解促進作用における大環状構造の関与は明らかである。Ttubeimoside 類の溶解促進作用の機構を解明するためにつぎのような検討を行った。

2-3. 溶解促進作用機構の解明⁹⁾

2-3-1. 臨界ミセル形成濃度 (cmc) Figure 2 に tubeimoside I (1) 及びそのデアシル体 8 の濃度と表面張力の関係を示した。屈折点から求めたそれぞれの臨界ミセル形成濃度 (critical micelle concentration, cmc) は 1 が 0.001%, 8 が 0.011% であった。なお, これまでのわれわれの実験で溶解促進作用が認められているサポニン類では ginsenoside Ro

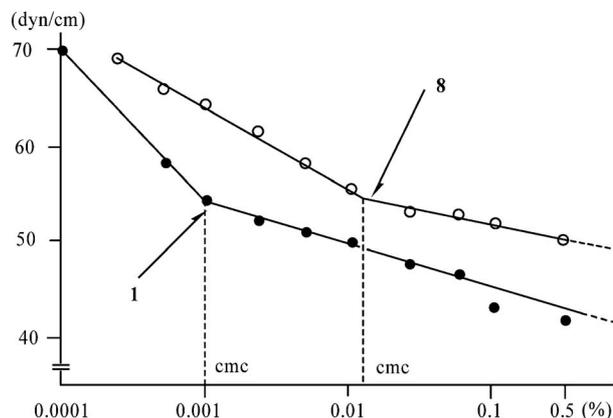


Fig. 2. Surface Tension of 1 and 8 in Aqueous Solution

(5) の cmc は 0.001%, その他のサポニン類は 0.01-0.006% である。このように, 8 は他のサポニンとほぼ同程度であるが, 1 は極めて低い cmc の値を示した。一般に cmc の小さい非イオン性の界面活性剤は優れた界面活性を持ち, その効果はイオン性のものより優れていることが知られており, 1 の優れた溶解促進能も, その小さな cmc に由来するものと思われる。

2-3-2. ミセルの平均分子量, ミセルの半径

Tubeimoside 類の溶解促進作用がミセル形成によるものであれば, このミセルは, どのようなものか, Debye の理論に従い光散乱データの Zimm plot からミセルの平均分子量及び慣性半径を求めた。¹⁰⁾ その結果, tubeimoside I (1) は, 単独で平均分子量 16 万を示すことから, 平均 120 個の分子で 1 個のミセルを形成していることが判明した。ミセルは低濃度 (10% 以下) では均質な球形と考えられており, この場合, 半径 1500 Å の球形であると推定された。デアシル体 8 は, 平均 50 分子で 1 個のミセルを形成し, 半径 1000 Å であった。

延命皮から得られる saponin A (9) は,¹¹⁾ 水に対する溶解度が極めて低いサポニンであるが, tubeimoside 類の添加により 9 の溶解度が著しく増加する。Tubeimoside I (1) と 9 の濃度比が 1:1 のとき, ミセルの平均分子量は 1 が単独のときと同程度の 15 万を示すが, 濃度比 1:2, 1:5 と 9 が過剰のときは約 4.5 倍の 60 万を示した。

したがって 1 は, ある一定量以下の 9 の存在下では, これを自身のミセルに取り込み, 一方, 過剰な 9 の存在下では不安定な 9 のミセルに自らが入り込

みミセルを安定化させるものと推定される。

3. *Hemsleya* 属植物の研究

Hemsleya 属植物は、中国西南部からベトナム、インドの比較的暖かい地方に分布しており、これまでに約 30 種が知られている。¹²⁾ 日本に生育するウリ科植物の中で、分類上、本属に最も近い植物はアマチャヅル (*Gynostemma pentaphyllum*) である。中国雲南省の少数民族は *Hemsleya* 属植物の塊茎を抗菌、抗炎症の薬として用いている。¹²⁾

3-1. 肉花雪胆 (*Hemsleya carnosiflora* C. Y. Wu et C. L. Chen) 及び藤三七雪胆 (*H. panacis-scandens* C. Y. Wu et C. L. Chen) の配糖体成分 肉花雪胆及び藤三七雪胆の塊茎エタノール抽出物の配糖体画分を各種クロマトグラフィーにより単離・精製を行い、肉花雪胆から carnosifloside I-VI (10-15) と命名した 6 種のククルビタン系トリテルペン配糖体、¹³⁾ 藤三七雪胆から 10, 12, 14, 15 並びに scandenoside R1-R6 (16-21) と命名した 10 種の配糖体を得た (Fig. 3)。¹⁴⁾ 肉花雪胆と藤三七雪胆は形態的に酷似しており両者の見分けが難しいとされていたが、ケモタキソミーの面から両者を容易に区別できることが明らかとなった。

ククルビタン系トリテルペノイド (ククルビタシン類) は一般に強い苦味を示し、中にはがん細胞に対し強い細胞毒性を示すものもあり、抗がん剤の開発につながるものとして注目されている。一方、羅漢果の mogroside 類や、¹⁵⁻¹⁷⁾ *Bryonia dioica* の bryodulcoside¹⁸⁻²⁰⁾ など甘味を示すククルビタン系トリテルペンの配糖体も知られている。

ここで単離した carnosifloside 類 (10-15) と scandenoside 類 (16-21) は、呈味の種類にしたがって次のように分類することができる。

化合物 14, 15, 21 は甘味を示すものである。Figure 3 の括弧の中の数値はショ糖の甘味を 1 としたときのそれぞれの化合物の甘味倍数である。いずれもアグリコンの 11 位に α -水酸基が存在する。化合物 11-13, 20 は苦味を示すものである。いずれも 11 位にケトンがあり、甘味を示す化合物の 11-オキシソ体に相当する。例えば、甘味を示す carnosifloside VI (15) の 11-オキシソ体が carnosifloside III (= 11-oxocarnosifloside VI, 12) である。化合物 10, 16-19 は無味である。

3-1-1. ククルビタン系トリテルペン配糖体の味

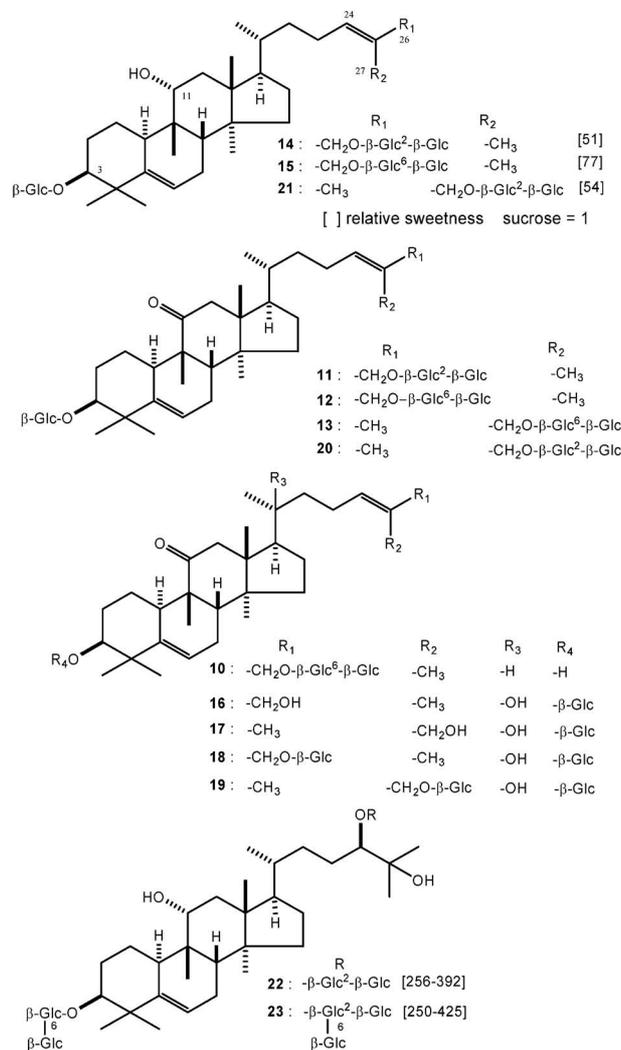


Fig. 3.

と構造の関係 ウリ科植物の羅漢果の mogroside IV (22) と V (23) (Fig. 3)¹⁵⁻¹⁷⁾ はいずれもアグリコンの側鎖にグリコール構造を持つ高甘味度の化合物である。このグリコール構造に着目し、苦味を示す 11-ケトン体である carnosifloside III (12) を四酸化オスミウムで酸化し、側鎖の 24 位と 25 位に水酸基を導入した混合物 24 を得た (Chart 1)。24 は甘味を示した。次に甘味を示す carnosifloside VI (15) の甘味がどのように変化するか同様の実験を行い混合物 25 を得た。しかし、25 は甘味を示すが、15 よりも甘味倍数が低下した。なお、15 の側鎖の二重結合を還元した化合物 26 は無味であった (Chart 2)。

化合物 15 の 11 位 α -水酸基を β -水酸基に変換すればどうなるか、Chart 2 のように carnosifloside III (12) の 11 位のカルボニルを NaBH₄ で還元し、11

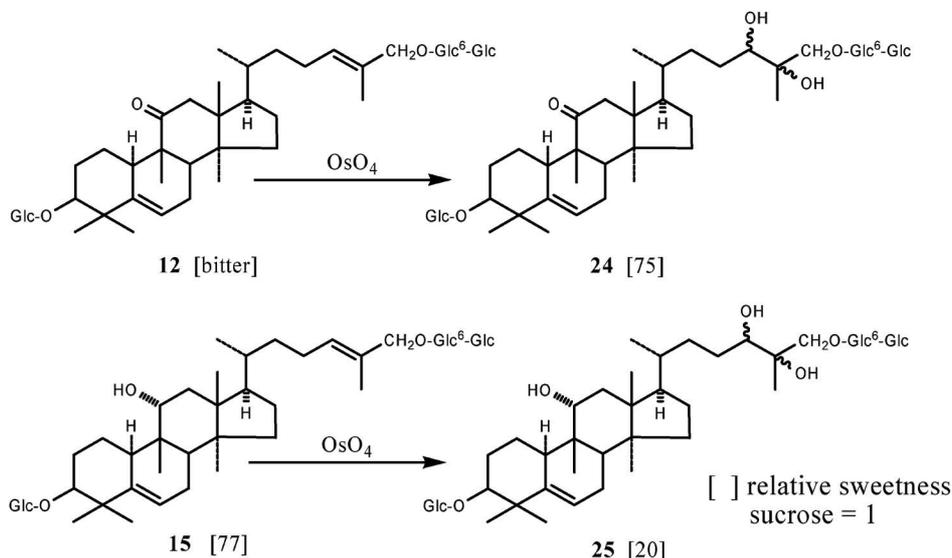


Chart 1.

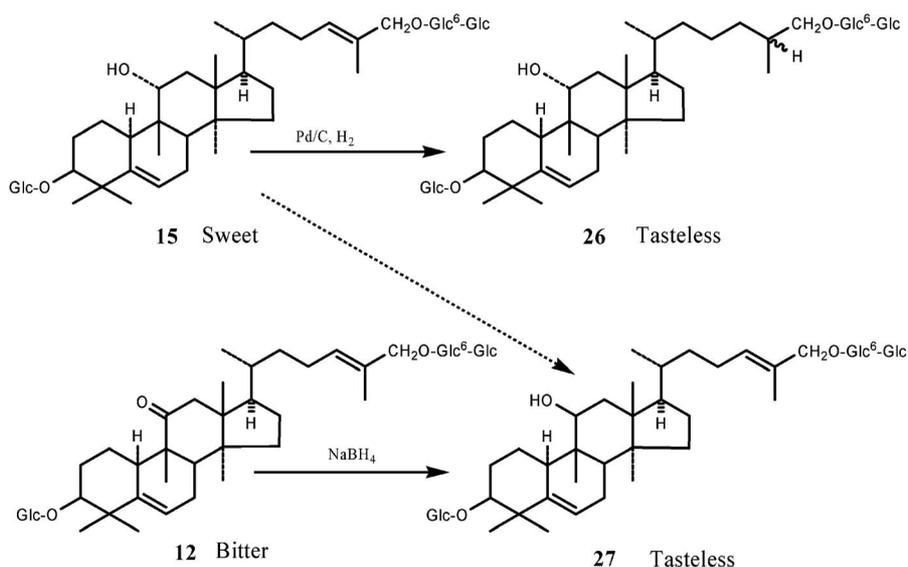


Chart 2.

位 β -水酸基の化合物 **27** としたが、このものは無味であった。したがって、高甘味物質の **carosifloside VI (15)** の 11 位の α -水酸基が β -水酸基に変化すると全く味を示さなくなる。

ククルピタン系トリテルペン配糖体の味（甘味、苦味、無味）と化学構造との関係を明らかにするためには、さらなる検討が必要である。少ない例であるが、以上の結果をまとめてみると以下のようなになる。

1) 甘味又は苦味を示すものは、アグリコンの両端、つまり、この場合は 3 位と 26 位又は 27 位に糖

が結合している。また、全体として 3 分子以上の単糖類が結合し、一端には少なくとも 2 個以上の単糖類が結合している。しかし、後述する **mogroside III (28)** の場合は 3 分子の糖が結合しているが無味である。²¹⁾

2) アグリコンの 11 位における酸素官能基の種類又は配置により味が決定される。つまり、 α -水酸基の場合は甘味、ケト基の場合は苦味、 β -水酸基の場合は無味となる。

3) 側鎖の二重結合を酸化してグリコールとすると、苦いものは甘味を示すようになるが、本来甘い

ものは逆に甘味倍数が低下する。側鎖の二重結合を還元すると甘味は消失する。なお、側鎖二重結合のシス-トランスは味にはなんら影響を与えない。

以上、本系統化合物の甘味を中心とした味と構造の関係について述べたが、一般にククルビタン系化合物は毒性を持つことで知られるため、これらを甘味料として用いる場合の毒性が問題となる。Figure 4 に 3 種のククルビタン系化合物の毒性を示した。²²⁾ 毒性を示すものは cucurbitacin E (29)²³⁾ や B (30)²⁴⁾ などのように高度に酸化された構造を持ち、特に α , β 不飽和ケトン構造が関与するものとされている。一方、このような部分構造を持たない bryogenin (31)²⁵⁾ は 400 mg/kg でも急性毒性を示さない。したがって、carnosifloside 類や scandenoside 類も化学構造の上からは 31 と同様に少なくとも急性毒性を持たない安全な物質と考えられる。

3-1-2. Scandenoside 類, carnosifloside 類の抗発がんプロモーター活性²⁶⁾ 最初に scandenoside 類と carnosifloside 類について、Epstein-Barr ウイルスを利用したスクリーニングを行った。強い活性が認められた scandenoside R6 (21) について、マウスを用いた抗発がんプロモーター活性を検討した。発がん物質は dimethyl-benzanthracene (DMBA), 発がんプロモーターは 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) を用いた。1 週間に 2 回ずつこれらを皮膚に塗布、これを 20 週間続けた。腫瘍の生じたマウスの数と 1 匹当たりの腫瘍の数で判定した。その結果 scandenoside R6 (21) には、TPA に

よる発がん促進作用を抑制する効果のあることが判明した。

3-1-3. 昆虫変態ホルモン拮抗作用²⁷⁾ キイロショウジョウバエから調製した B_{II} 細胞を用いて、carnosifloside II (11), VI (15) 及び carnosifloside 類のアグリコン carnosiflogenin A (32), B (33), C (34), ククルビタシン類の 23,24-dihydrocucurbitacin F (35), 25-acetoxy-23,24-dihydrocucurbitacin F (36) (Fig. 5) の昆虫変態ホルモン受容体に対する作用について検討した。

マイクロプレートに各種濃度のサンプルのメタノール溶液を入れ、昆虫変態ホルモン、この場合 20-hydroxyecdysone を加え、いったん乾固する。次に B_{II} 細胞を加え、7 日間培養する。B_{II} 細胞はプレート上で生育し、汚濁度として検出することができる。吸光度を測定し、コントロールに対して吸光度が上昇するとアンタゴニスト、低下するとアゴニストとして判定する。位相差顕微鏡で細胞の大きさ、形態などを観察する。5 種の化合物 32-36 はいずれも吸光度を増加させ、昆虫変態ホルモンに対するアンタゴニストとしての活性を示した。

3-1-4. 藤三七雪胆の配糖体成分 (再検索)²⁸⁾

藤三七雪胆の配糖体成分に関する再検索を行い、化合物 37-41 の 5 種の成分を単離、構造決定した (Fig. 6)。これらのうち、38 の構造で示されるものは、既に *Persea mexicana* の苦味成分である perseapicroside A として報告されていた。²⁹⁾ しかし、両者の比旋光度の値は一致せず、さらに報告されて

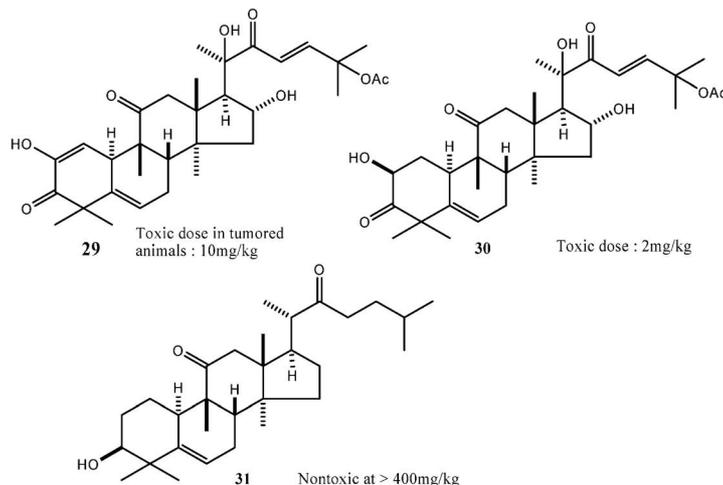


Fig. 4. Toxicity of Cucurbitane Triterpenoids 29-31

(46) を単離・構造決定し, 42, 44, 45, chikusetsusaponin-IVa (47) を単離・同定した.³⁰⁾

馬銅鈴雪胆からは, 新規の配糖体 hemsloside G1 (48), G2 (49) を単離・構造決定し, 42, 44, 45, 46, chikusetsusaponin-V (50) を単離・同定した.³¹⁾ これらはいずれもオレアノール酸の配糖体である. これらの配糖体は比較的高い収量で得られ, さらに, 1株当たりの塊茎の重量はキログラムの単位であり, 大きいものでは10数キログラムに及ぶものもある. したがって, これらの植物はオレアノール酸を得るための資源として有用であると考えている.

4. *Siraitia* 属植物の配糖体成分

Siraitia grosvenorii (Swingle) C. Jeffrey は, 最初 *Momordica* 属植物として分類されていたが, その後 *Thladiantha* 属植物に変更され, さらに現在では *Siraitia* 属植物に分類されている. その果実は羅漢果と呼ばれ, 既に在原らによりその成分研究が行われ, 甘味成分として mogroside IV (22) 及び V (23) が単離・構造決定されている (Fig. 3).¹⁵⁻¹⁷⁾ 同じ *Siraitia* 属植物の *S. siamensis* (Craib) C. Jeffrey は羅漢果の2倍程の大きさの果実 (翅子羅漢果) をつける. 中国雲南省の南部で採集された翅子羅漢果について成分研究を行い, 22 及び 23 を単離・同定するとともに, 新規の甘味配糖体 siamenoside-I (51), 11-oxomogloside V (52) (Fig. 8) を単離し, それらの構造を明らかにした.³²⁾

化合物 22 及び 23 以外のククルピタン系トリテルペン配糖体の検索を目的に羅漢果の成分の再検討を行い5種の配糖体を単離した (Fig. 8).²¹⁾ 2種は 51, 52 と同定し, 1種は新規化合物で mogroside III (28) と命名した. 残る2種の化合物 53 と 54 は, mogroside V (23) の構造決定の際に得られているマルターゼによる部分加水分解物と一致した.¹⁷⁾

これら7種の化合物の甘味倍数の測定を行った結果, ククルピタン系トリテルペン配糖体の中で最も甘いとされていた mogroside V (23) (甘味倍数 425) よりも siamenoside-I (51) (甘味倍数 563) の方がさらに甘いことが明らかとなった. 化合物 23 は天然甘味料として食品に用いられている. 本系統の甘味物質を得るための有用な資源として, 中国雲南省の昆明植物研究所により本植物の栽培が行われている.

5. *Neosalsomitra integrifoliola* の配糖体成分

Neosalsomitra integrifoliola (Cogn.) Hutch は中国の南部からマレーシアに分布する蔓性の植物である. 薬としては使用されていない. 最初に中国の昆明植物研究所のグループにより, 塊茎から neoalsoside A (55) と命名されたダマラン系トリテルペン配糖体が単離・構造決定された (Fig. 9).³³⁾ ダマラン系トリテルペンの多くは天然には遊離の形で存在し, 配糖体として存在するのは薬用人参, 三七人参など *Panax* 属植物とウリ科植物のアマチャヅルなどに限られている.³⁴⁻³⁸⁾

その後, われわれとの共同研究で同植物の地上部から neoalsogenin B (56) と命名した新規の遊離のダマラン系トリテルペンを1種, neoalsoside A₂ (57), A₃ (58), A₄ (59), A₅ (60), C₁ (61), C₂ (62), D₁ (63), E₁ (64), F₁ (65), G₁ (66), H₁ (67), I₁ (68), I₂ (69), J₁ (70), K₁ (71), L₁ (72), M₁ (73), M₂ (74), M₃ (75), N₁ (76), O₁ (77), O₂ (78) と命名した22種の新規のダマラン系トリテルペン配糖体を単離し, それらの構造を明らかにした (Fig. 9).^{39,40)}

化合物 55-67 のアグリコンはオコチロール型側鎖のダマラン系トリテルペンと呼ばれ, イソプロピルテトラヒドロフラン環を持っている. 以降, オコチロール型と記載する. 人参サポニンのアグリコンで

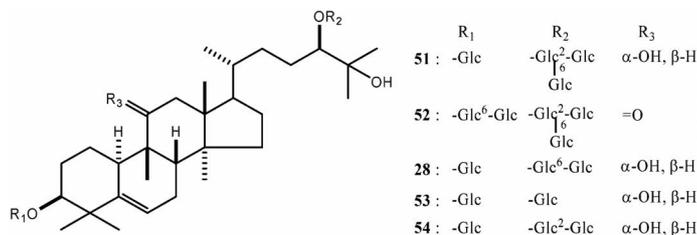


Fig. 8.

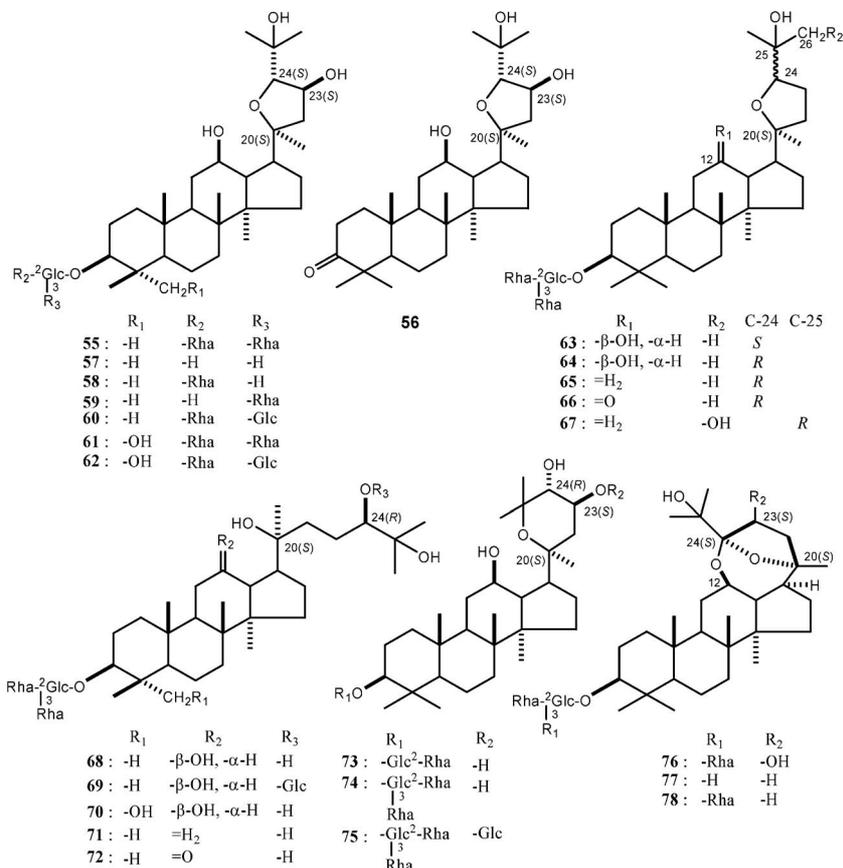


Fig. 9.

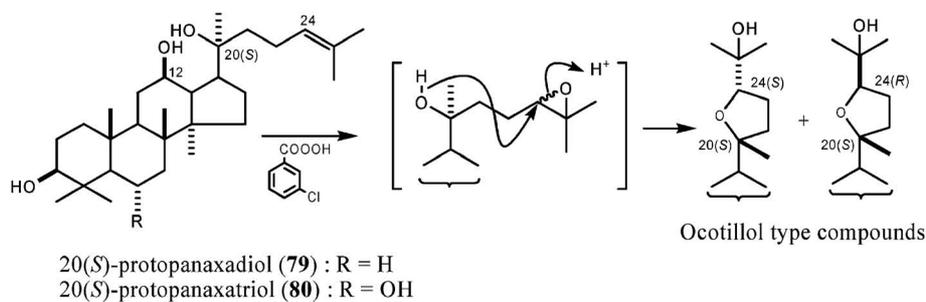


Chart 3.

ある 20(*S*)-protopanaxadiol (79) や 20(*S*)-protopanaxatriol (80) のような 20-hydroxy-24,25-ene 構造を持つものを過酸で処理することで側鎖を容易にオコチロール型のもにに変換することができる。Chart 3 に示すように、まず 24,25-エポキシ体が生成し、引き続き 20 位水酸基によるエポキシへの攻撃により生成するものと推定されている。⁴¹⁾ この際に 24 位の *S* 体と *R* 体の混合物が生成する。化合物 55–67 のうち、互いに 24 位の異性体である 63 と 64 の場合を除き、ほとんどが 24 位異性体のどちらか

一方のみが見い出されており、現在のところ、これらは二次生成物 (artifact) ではないと考えている。

Neosalside M₁ (73), M₂ (74), M₃ (75) のアグリコンはテトラヒドロピラン環を持つダマラン系トリテルペンである。ダマラン系人参サポニンの酸加水分解 (希塩酸) で 20 位の *R* 体と *S* 体の混合物として生ずる二次生成物の panaxadiol や panaxatriol も同様のテトラヒドロピラン環を持つ化合物である。⁴²⁾ 化合物 73–75 の 20*R* 体は得られていないことから、これらについても二次的な生成物ではな

いと考えている。

構造決定の過程で、アグリコン並びに構成糖を得る目的で neoalsoside I₁ (**68**) の酸加水分解を試みた際に、オコチロール型化合物 20*S* 体 (**81**) と 20*R* 体 (**82**) の 2 種の化合物が得られた (Chart 4)。この反応は前述したような二重結合の過酸によるエポキシ化反応とは異なるもので、これは予期しない結果であった。そこで、他の類似化合物でも、同様の反応が起きるかどうかを検討した。手元に十分な試料のあったシラカバから単離した betulafolienetriol (**83**) を出発物質として、四酸化オスmiumによる酸化を行い、グリコール体 **84** と **85** を得た (Chart

5)。両化合物の C-24 のそれぞれの絶対配置は Eu (fod)₃ 存在下での CD 測定により確認した。⁴³⁾ 化合物 **84** (24*R*) と **85** (24*S*) を酸で処理することにより、**84** からオコチロール型化合物 **86** (20*S*, 24*S*) と **87** (20*R*, 24*S*)、**85** から **88** (20*S*, 24*R*) と **89** (20*R*, 24*R*) が得られ、この場合も過酸によるエポキシ化反応と同様な反応の起きることが示された。なお、この環化反応で 24 位が反転している (Chart 5)。Betulafolienetriol (**83**) の過酸化により化合物 **86** と **88** を別途でも合成した。

以上得られたオコチロール型化合物 **86**–**89** は、同時に neoalsoside I₁ (**68**)、I₂ (**69**)、J₁ (**70**)、K₁

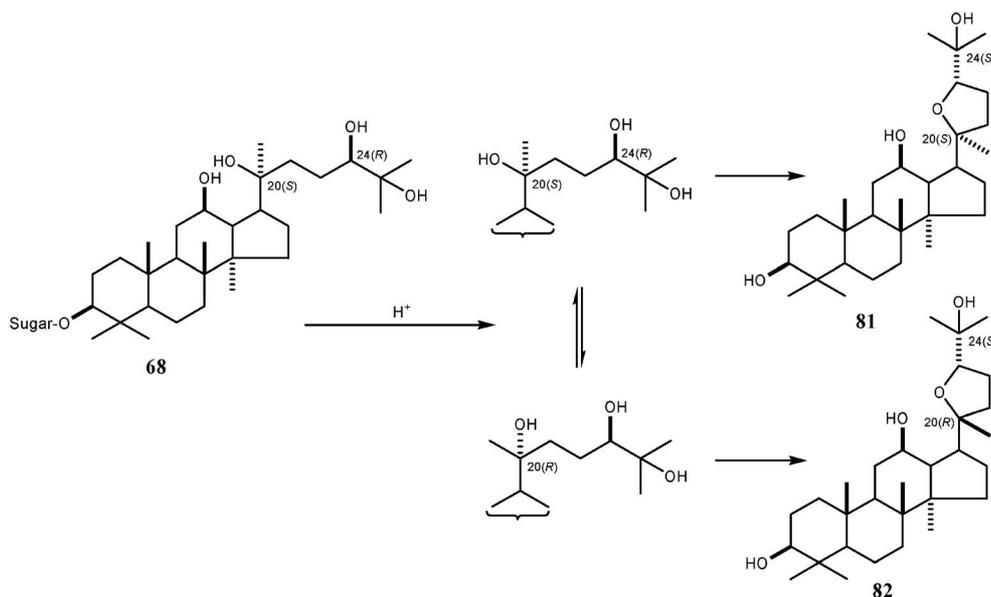


Chart 4.

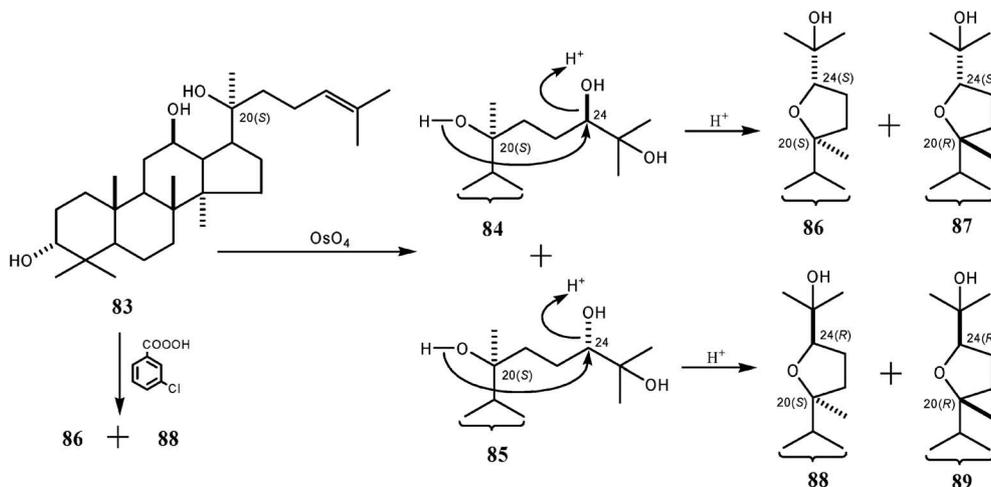


Chart 5.

(71), L₁ (72) のアグリコンの 24 位水酸基の絶対配置を決定するための重要な化合物となった。すなわち、テトラヒドロフラン環及びその周辺の ¹³C-NMR シグナルがオコチロール型化合物 81 と 86 及び 82 と 87 で完全に一致することから、68 の 24 位は R 配置であると決定した。なお、化合物 69 についても 68 と同様である。化合物 70 及び 72 についても同様の実験から 24 位は R 配置であることが明らかとなった。20 位の配置については、betulafolienetriol (83) から得られたグリコール体 84 の C-13, 16, 17, 20, 21 の ¹³C-NMR シグナルと一致することから 20 位が S 配置であると決定した。⁴⁴⁾ Neosalsoside J₁ (70), K₁ (71), L₁ (72) についても同様に決定した。

われわれは、中国産ウコギ科植物珠子参 [Panax japonicus C. A. Meyer var. major (Burk.) C. Y. Wu et K. M. Feng] の根茎から majonoside R1 (90), majonoside R2 (91) と命名したオコチロール型トリテルペンのサポニン単離・構造決定している。⁴⁵⁾その後、薬用人参と近縁植物であるベトナム人参 (*Panax vietnamensis* Ha et Grushv.) の地下部からも高収率で 90 と 91 を得ている。⁴⁶⁻⁴⁸⁾さらに、90 と 91 には脳細胞膜の障害により引き起こされる精神的ストレスを抑制する効果のあることを明らかにしている。⁴⁹⁾

オコチロール型化合物に関連したものとして、以下のような研究結果に言及する。人参サポニンなどダマラン系サポニンの体内代謝、さらには活性代謝産物を明らかにする目的で以下のような検討を行った。20(S)-protopanaxadiol (79) 並びに 20(S)-protopanaxatriol (80) をラット肝から調製したマイクロゾーム分画で処理した結果、既に述べた過酸によるオコチロール体の生成 (Chart 3) と同様の反応 (代謝) が起こることを明らかにした。⁵⁰⁾この場合はチトクローム P₄₅₀ による側鎖二重結合のエポキシ化に続く閉環反応が起きるものと容易に推測される。なお、12 位に水酸基の存在しないダマラン系トリテルペン、例えば dammarenediol-II (12-deoxy-20(S)-protopanaxadiol) のようなものでは、このようなオコチロール型化合物への変換反応を受けない。さらに、ダマラン系サポニンを摂取したヒトの尿中 (アルカリ処理後) からオコチロール型の化合物が検出されることを明らかにした。⁵¹⁾これ

までに人参のダマラン系サポニンの腸内細菌による糖鎖加水分解などの研究が行われてきたが、⁵²⁻⁵⁷⁾腸管からの吸収後の代謝に関する詳しい研究についてはこれからの課題である。オコチロール型化合物が、人参サポニンの体内での活性代謝産物の 1 つであろうと考えている。

このように、オコチロール型化合物は興味のある化合物であり、*Neosalsomitra integrifoliola* はその重要な資源植物の 1 つである。

6. *Trichosanthes tricuspidata* Lour. の配糖体成分

タイでは *Trichosanthes tricuspidata* を解熱剤、緩下剤、駆虫剤として、あるいは片頭痛を緩和するための薬として用いている。Figure 10 に示すように、この果実から hexanor 型と本系統の化合物としては非常にめずらしい octanor 型のものを含む 14 種の新規ククルピタン系トリテルペン配糖体 khekadaengoside A-N (92-105) を単離・構造決定した。⁵⁸⁾

固形がんの増殖及び腫瘍の転移に血管新生の関与することが知られている。したがって、血管新生を抑制する物質が抗がん剤又はそのシード化合物としての可能性を持つことになる。さらに、糖尿病性網膜症にも血管新生が関与していることなど血管新生抑制剤はがん以外の様々な疾患にも有効であることが示唆されている。ここで単離した配糖体のアグリコンについて、腫瘍細胞に対する細胞障害活性と血管新生阻害効果を検討した。以下の生理活性に関する研究は株式会社ヤクルト本社との共同で行ったものである。

腫瘍細胞に対する細胞障害活性：腫瘍細胞として咽頭がん細胞 (KB 細胞)、肺がん細胞 (A549 細胞)、大腸がん細胞 (HT29 細胞) を用いた。試料を入れてない培地で培養したときの細胞数を 100% として、細胞数を 50% に減少させたときの試料濃度 IC₅₀ (μg/ml) で判定した。Khekadaengenin II (108) (khekadaengoside D (95) のアグリコン)、khekadaengenin III (109) (khekadaengoside E (96) のアグリコン)、cucurbitacin J (106)、cucurbitacin K (107)、mogrol (110) (khekadaengoside M (104) のアグリコン) について測定し、いずれの細胞に対しても細胞障害活性が認められ、特に cucurbitacin K (107) に高い活性が認められた。

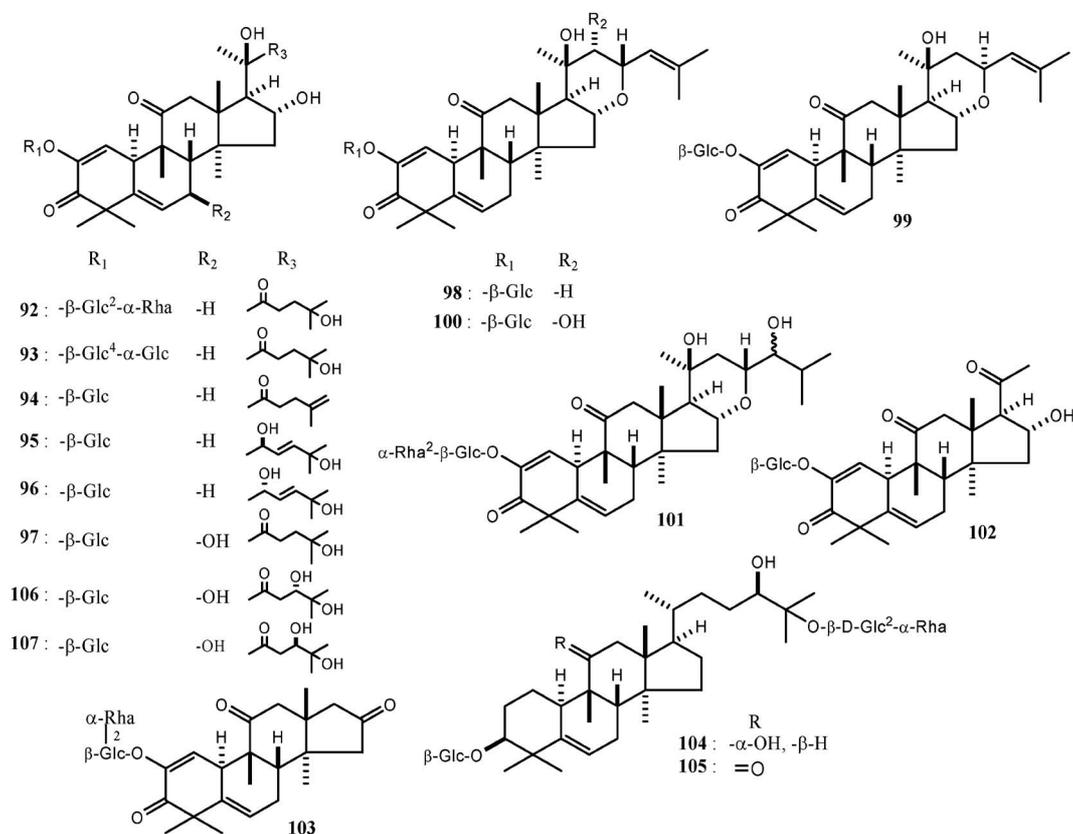


Fig. 10.

血管新生阻害効果(血管内皮細胞増殖阻害活性)：人臍帯血管内皮細胞 (HUVE 細胞) を用いて、培養したときの各試料の増殖阻害濃度 (IC_{50}) を求めた。化合物 **106–108** について測定した結果、いずれも HUVE 細胞の増殖を抑制し、この場合も特に cucurbitacin K (**107**) に高い効果が認められた。

血管新生阻害効果 (血管細胞のキャピラリーネットワーク形成阻害活性)：ウシ大動脈血管内皮細胞 (BAE 細胞) を用い、コラーゲンタイプ I ゲル中でのキャピラリーネットワーク (管腔) 形成の様子を調べた。ネットワークが形成された場合を陰性、形成されないか形成されても断片的なものは陽性とした。化合物 **106** と **107** について検討した結果、この場合も cucurbitacin K (**107**) に高い阻害効果が認められた。

7. おわりに

ここに記載した内容は、すべて広島大学医学部総合薬学科に在職していたときのものです。その間、ご指導ご鞭撻をいただきました敝広島大学田中治名誉教授並びに私の最初の師であり、常に温かく見守ってくださった敝昭和大学庄司順三名誉教授に深謝

いたします。また、研究の遂行に多大なご協力を頂きました広島大学山崎和男名誉教授、中国科学院昆明植物研究所の諸先生、旭光学株式会社及びヤクルト株式会社の方々、広島大学の卒業生の方々に心から感謝いたします。以上、昔を思い出しながらまとめさせて頂きました。このような投稿の機会を与えて下さった関係者の方々に深謝いたします。

REFERENCES

- 1) Kasai R., Yamaguchi H., Tanaka O., *J. Chromatog.*, **407**, 205–210 (1987).
- 2) Kasai R., Miyakoshi M., Matsumoto K., Nie R., Zhou J., Morita T., Tanaka O., *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 3974–3977 (1986).
- 3) Kasai R., Miyakoshi M., Nie R., Zhou J., Matsumoto K., Morita T., Nishi M., Miyahara K., Tanaka O., *Phytochemistry*, **27**, 1439–1446 (1988).
- 4) Hirai N., Koshimizu K., *Phytochemistry*, **20**, 1867–1869 (1981).
- 5) Nakayama K., Fujino H., Kasai R., Mitoma Y., Yata N., Tanaka O., *Chem. Pharm. Bull.*,

- 34, 3279–3283 (1986).
- 6) Nakayama K., Fujino H., Kasai R., Tanaka O., Zhou J., *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 2209–2213 (1986).
- 7) Watanabe K., Fujino H., Morita T., Kasai R., Tanaka O., *Planta Med.*, **54**, 405–409 (1988).
- 8) Sasaki Y., Mizutani K., Kasai R., Tanaka O., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 3491–3495 (1988).
- 9) Miyakoshi M., Kasai R., Nishioka M., Ochiai H., Tanaka O., *Yakugaku Zasshi*, **110**, 943–949 (1990).
- 10) Nakagaki M., Arita R., “Seizai Butsurikagaku,” Vol. 3, Asakura Syoten, 1968, p. 48.
- 11) Encarnacion R., Kenne L., Samuelsson G., Sandberg F., *Phytochemistry*, **20**, 1939–1942 (1981).
- 12) Nie R., Chen Z., Kasai R., Zhou J., Wu C., Tanaka O., *Acta Bot. Yunnanica*, **1988** (Supplement I), 29–37 (1988).
- 13) Kasai R., Matsumoto K., Nie R., Morita T., Awazu A., Zhou J., Tanaka O., *Phytochemistry*, **26**, 1371–1376 (1987).
- 14) Kasai R., Matsumoto K., Nie R., Zhou J., Tanaka O., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 234–243 (1988).
- 15) Takemoto T., Arihara S., Nakajima T., Okuhira M., *Yakugaku Zasshi*, **103**, 1151–1154 (1983).
- 16) Takemoto T., Arihara S., Nakajima T., Okuhira M., *Yakugaku Zasshi*, **103**, 1155–1166 (1983).
- 17) Takemoto T., Arihara S., Nakajima T., Okuhira M., *Yakugaku Zasshi*, **103**, 1167–1173 (1983).
- 18) Tunmann P., Stapel G., *Arch. Pharm.* (Weinheim, Ger), **299**, 596–597 (1966).
- 19) Tunmann P., Gerne W., Stapel G., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **694**, 162–168 (1966).
- 20) Hylands P. J., Kosugi J., *Phytochemistry*, **21**, 1379–1384 (1982).
- 21) Matsumoto K., Kasai R., Ohtani K., Tanaka O., *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 2030–2032 (1990).
- 22) Cassidy J. M., Suffness M., “Anticancer Agents Based on Natural Product Models,” Academic Press (1980).
- 23) Lavie D., Shvo Y., Gottlieb O. R., Glotter E., *J. Org. Chem.*, **28**, 1790–1795 (1963).
- 24) Melera A., Gut M., Noller C. R., *Tetrahedron Lett.*, **1**(35), 13–18 (1960).
- 25) Biglino G., *Tetrahedron Lett.*, **4**, 1651–1657 (1963).
- 26) Konoshima T., Takasaki M., Tatsumoto T., Kozuka M., Kasai R., Tanaka O., Nie R., Tokuda H., Nishino H., Iwashima A., *Biol. Pharm. Bull.*, **17**, 668–671 (1994).
- 27) Dinan L., Whiting P., Sarker S. D., Kasai R., Yamasaki K., *Cell. Mol. Life Sci.*, **53**, 271–274 (1997).
- 28) Kubo H., Ohtani K., Kasai R., Yamasaki K., Nie R., Tanaka O., *Phytochemistry*, **41**, 1169–1174 (1996).
- 29) Ohsaki A., Kubota T., Asaka Y., *Phytochemistry*, **29**, 1330–1332 (1990).
- 30) Nie R., Morita T., Kasai R., Zhou J., Wu C., Tanaka O., *Planta Med.*, **50**, 322–327 (1984).
- 31) Kasai R., Tanaka T., Nie R., Miyakoshi M., Zhou J., Tanaka O., *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1320–1322 (1990).
- 32) Kasai R., Nie R., Nashi K., Ohtani K., Zhou J., Tao G., Tanaka O., *Agric. Biol. Chem.*, **53**, 3347–3349 (1989).
- 33) Chiu M., Nie R., Nagasawa H., Isogai A., Zhou J., Suzuki A., *Phytochemistry*, **31**, 2451–2453 (1992).
- 34) Tanaka O., Kasai R., “Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, Vol. 46” eds. by Herz W., Griesbuch H., Kirk G. W., Tamm C.h., Springer-Verlag, Vienna, New York, 1984, pp. 1–76.
- 35) Takemoto T., Arihara S., Nakajima T., Okuhira M., *Yakugaku Zasshi*, **103**, 173–185 (1983).
- 36) Takemoto T., Arihara S., Nakajima T., Okuhira M., *Yakugaku Zasshi*, **103**, 1015–1023 (1983).
- 37) Takemoto T., Arihara S., Yoshikawa K., Nakajima T., Okuhira M., *Yakugaku Zasshi*, **104**, 325–331 (1984).
- 38) Yoshikawa K., Arimitsu M., Kishi K., Takemoto T., Arihara S., *Yakugaku Zasshi*, **107**, 361–366 (1987).
- 39) Fujita S., Kasai R., Ohtani K., Yamasaki K., Chiu M., Nie R., Tanaka O., *Phytochemistry*, **38**, 465–472 (1995).
- 40) Fujita S., Kasai R., Ohtani K., Yamasaki K., Chiu M., Nie R., Tanaka O., *Phytochemistry*,

- 39, 591–602 (1995).
- 41) Nagai M., Tanaka N., Tanaka O., Ichikawa S., *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 2061–2065 (1973).
- 42) Shibata S., Fujita M., Itokawa H., Tanaka O., Ishii T., *Chem. Pharm. Bull.*, **11**, 759–761 (1963).
- 43) Partridge J. J., Toome V., Uskokovic M. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3739–3741 (1976).
- 44) Asakawa J., Kasai R., Yamasaki K., Tanaka O., *Tetrahedron*, **33**, 1935–1939 (1977).
- 45) Morita T., Kasai R., Tanaka O., Zhou J., Yang T., Shoji J., *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 4341–4346 (1982).
- 46) Nguyen M., Nguyen T., Kasai R., Ito A., Yamasaki K., Tanaka O., *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 2010–2014 (1993).
- 47) Nguyen M., Kasai R., Ohtani K., Ito A., Nguyen T., Yamasaki K., Tanaka O., *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 115–122 (1994).
- 48) Nguyen M., Kasai R., Ohtani K., Ito A., Nguyen T., Yamasaki K., Tanaka O., *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 634–640 (1994).
- 49) Yobimoto K., Matsumoto K., Nguyen T., Kasai R., Yamasaki K., Watanabe H., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **66**, 661–665 (2000).
- 50) Kasai R., Hara K., Dokan R., Suzuki N., Mizutare T., Yoshihara S., Yamasaki K., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 1226–1227 (2000).
- 51) Matsuura H., Udayama M., Dokan R., Kasai R., Yamasaki K., Tanaka O., *Nat. Med.*, **56**, 34–39 (2002).
- 52) Odani T., Tanizawa H., Takino Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 292–298 (1983).
- 53) Odani T., Tanizawa H., Takino Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 1059–1066 (1983).
- 54) Odani T., Tanizawa H., Takino Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 3691–3697 (1983).
- 55) Karikura M., Miyase T., Tanizawa H., Taniyama T., Takino Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2357–2361 (1991).
- 56) Hasegawa H., Uchiyama M., *Planta Med.*, **64**, 696–700 (1998).
- 57) Akao T., Kida H., Kanaoka M., Hattori M., Kobayashi K., *J. Pharm. Pharmacol.*, **50**, 1155–1160 (1998).
- 58) Kanchanapoom T., Kasai R., Yamasaki K., *Phytochemistry*, **59**, 215–228 (2002).