

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (薬科学)		氏名	王 志超
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当			
論文題目 沖縄県産モクビャッコウ <i>Crossostephium chinense</i> 、ビシンジュズネノキ <i>Damnacanthus indicus</i> var. <i>intermedius</i> および中国産フサスギナ <i>Equisetum sylvaticum</i> を中心とした新規機能性化合物探索				
論文審査担当者				
主 査	教授	熊本 卓哉	印	
審査委員	教授	古武 弥一郎		
審査委員	准教授	柳瀬 雄輝		
〔論文審査の結果の要旨〕				
<p>天然資源から有用成分を探索し、その化学構造を明らかにすることは、医薬品のシード化合物の発見という実用的な面はもちろんのこと、植物や微生物などの2次代謝系を理解する基礎科学的な観点からも重要である。</p> <p>本研究では、沖縄県産の植物モクビャッコウ (<i>Crossostephium chinense</i>) とビシンジュズネノキ (<i>Damnacanthus indicus</i> var. <i>intermedius</i>) および中国産植物フサスギナ (<i>Equisetum sylvaticum</i>) を対象に新規活性化合物の発見を目指した成分研究を行った。</p> <p>モクビャッコウ (<i>Crossostephium chinense</i>) は中国、日本など熱帯・亜熱帯地域を中心に幅広く分布する植物である。モクビャッコウの抽出物は殺虫活性などを期待して利用されてきたが、その活性成分は十分に解明されていない。一方、リーシュマニア症は、WHO によって「顧みられない熱帯病 (Neglected Tropical Diseases, NTDs)」として指定され、対策が求められている感染症である。本研究では、モクビャッコウから新規の抗リーシュマニア原虫 (<i>Leishmania major</i>) 化合物の単離を目標として研究を行った。モクビャッコウの地上部を MeOH で抽出し、<i>n</i>-Hexane、EtOAc、1-BuOH と H₂O を用いて順次分配した。得られた 4 つのフラクションの抗 <i>L. major</i> 活性を評価した結果、EtOAc 層において最も強い阻害活性が見られたため、EtOAc 層の成分研究から着手した。EtOAc 層を Diaion HP20 と Silica gel カラムで分画し、抗 <i>L. major</i> 活性を指標に、ODS や HPLC により、さらに分離精製を行った。その結果、新規化合物 3 種 (1-3) と既知化合物 18 種 (4-21) を得た。新規化合物 1 および 2 は MS、NMR、CD などのスペクトルデータからその化学構造を解析し、新規の sesquiterpene 化合物であると決定し、crossoseamine A、B と命名した。これらの単離化合物について抗 <i>L. major</i> 原虫活性を評価した結果、化合物 1, 2, 6, 7 および 8 において比較的強い活性が見られ、crossoseamine 類と flavonoid 化合物がモクビャッコウの活性に寄与していることが明らかになった。また、A549 がん細胞、および正常細胞として Vero 細胞を用いた細胞毒性試験を行った。その結果、新規化合物 1 と 2 には正常細胞に対して強い毒性が見られたが、化合物 14 は軽度の細胞毒性しか示さなかったため選択性が高く、抗リーシュマニア活性をもつシード化合物としての利用が期待できることが示された。</p> <p>これら EtOAc 層から得られた新規 sesquiterpene 化合物は強い細胞毒性を有しているが、構造自体が非常にユニークな ϕ-santonin 系化合物であるため、類似骨格を持つ新規化合物に興味を持たれた。そこで、未解析であったモクビャッコウの 1-BuOH 層について、ϕ-santonin 系化合物に注目した網羅的な成分研究を行った。その結果、モクビャッコウの 1-BuOH 層について Diaion HP20、Silica gel、ODS および HPLC を用いて分離精製を行い、新規の ϕ-santonin 系化合物 8 種 (22-29) を単離した。単離化合物の化学構造は MS、NMR、CD、DFT 計算などの分析手法を用いて決定した。化合物 22, 23 はそれぞれ senecioic acid と tiglic acid 側鎖を有する新規の ϕ-santonin 系類縁体であり、crossoseamines 化合物の L-proline 部分を持っていないことから、crossostenin A、B と命名した。また、化合物 24-26 は、それぞれ acetic acid、tiglic acid、angelic acid を持つラク톤開環型 ϕ-santonin 系類縁体であり、L-proline が結合していないことから、同様に crossostenin 類とした。化合物 27 は化合物 2 とほぼ一致する NMR データが観測され、</p>				

¹³C NMR において 2 本のシグナルが増えたことや分子式を考慮した結果、化合物 **2** に acetic acid 側鎖が結合したものと決定し、crossoseamine C と名付けた。化合物 **28**, **29** は化合物 **1**, **2** と類似する NMR データが観測されたが、4 位と 5 位の carbon の化学シフトや 6 位 proton の coupling constant においてかなりの違いが観測された。このことから、化合物 **28**, **29** はそれぞれ化合物 **1**, **2** の 6 位エピマーと同定し、crossoseamine D, E と命名した。加えて、上記で得られた単離化合物を用いて、*L. major*, A549, Vero 細胞への阻害活性評価を行った結果、crossostenin A, B (**22**, **23**) の強い抗 *L. major* 活性が観測された。また、Vero 細胞への毒性と比較した結果、crossostenin A (**22**) および B (**23**) の *L. major* に対する比較的高い選択阻害活性が見られ、リード化合物としての可能性が示唆された。

その他、ビシンジュズネノキ (*Damnacanthus indicus* var. *intermedius*) から新規の iridoid glucoside 化合物 8 種および既知化合物 10 種を単離し化学構造を明らかにしたほか、中国産フサスギナ (*Equisetum sylvaticum*) から新規配糖体 4 種を含む計 39 種の化合物を単離し、化学構造の解明と活性評価を行った。

上記の成果の一部は、学会発表や第一著者として既に 3 報の国際学術論文にて報告している。

以上の結果から、本論文は、これまで十分に解析されていなかった亜熱帯植物 3 種について主要な含有成分の単離・精製とその化学構造を明らかにするとともに、ヒトがん細胞やリーシュマニア原虫に対する活性を評価することで、新規生物活性化合物の発見を達成しており、天然物化学および薬学の発展に寄与するものである。

よって審査委員会委員全員は、本論文が 王志超 氏に博士(薬科学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。