

## 大学通信

Vol.103

## 城西大学薬学部生薬学研究室 (その1)



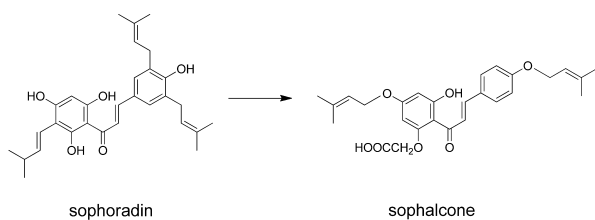
城西大学薬学部薬科学科

教授 白瀧 義明

埼玉県薬剤師会の先生方には長年、本学の教育に多大のご協力を頂きまして、厚くお礼申し上げます。さて、昨年、本学は創立50周年を迎え、新薬用植物園開園に続き、今年3月末には新薬学棟(21号棟)が完成し、新たな薬学教育をスタートさせています。薬学部は本学創立から7年後の昭和48年に設立され、私は昭和49年、ちょうど城西大学薬学部が設立された翌年、富山大学薬学部大学院薬学研究科修士課程を修了し、本学に助手として赴任致しました。以来、43年が過ぎ、今では当時を知る先生方も少なくなりましたが、薬学部開設の折、天然物薬品製造学研究室の主任教授であった小松曼者先生によれば、スタートしたのが「マメ科クララ属植物の成分研究」でした。以来、成分研究だけでなく単離した化合物の生物活性や産地による成分の違い等を研究しています。そこで、今回の大学通信では、これら研究の一端を紹介させて頂きます。

助手時代からの研究テーマである「マメ科クララ属植物の研究」は、その頃、大正製薬株式会社より製品化された広豆根 *Sophora subprostrata* より単離されたプレニルフラボノイドの sophoradin をリード化合物として開発された抗潰瘍薬、sophalcone (ソロン®) に関するものでした。(図1)

新たな医薬品の開発を目指し、まず、広豆根以外の同属植物の成分を調べることから始めました。



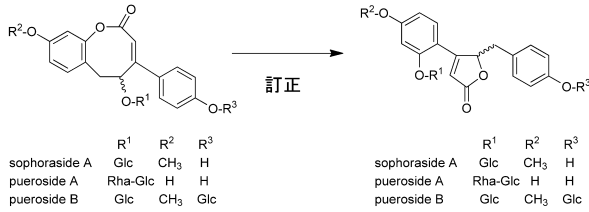
広豆根(山豆根) *Sophora subprostrata* Chun et T. Chen 抗胃潰瘍薬

図1. sophoradin から sophalcone

国内ではエンジュ *Sophora japonica*、イソフジ *Sophora tomentosa*、ツクシムレスズメ *Sophora franchetiana*、海外では *Sophora chrysophylla* (ハワイ)、*S. secundiflora* (米国テキサス)、*S. affinis* (米国テキサス)、*S. tetraptera* (ニュージーランド)、*S. microphylla* (ニュージーランド)、*S. moorcroftiana* (ネパール) などの根の主に低極性フラクションの成分研究を行い、フラボノイドを主とする50以上の新規化合物を含む約100種の化合物を単離し、構造決定を行いました。中でも強く印象に残っているのものにはエンジュの根から得られた but-2-enolide 化合物の配糖体である sophoraside A (アグリコンは puerol B) があります。本化合物の誘導体は、カッコン(葛根)からも単離報告がなされているものの天然物有機化合物としては稀な構造をもち、当初(1887年)は間違った構造式を発表してしまい、6年後(1993年)に当時、熊本大学薬学部在職中であった野原稔教授らと共に構造式を訂正致しました。そのころは、ちょうど、2次元NMRスペクトルの出始めの頃で<sup>1</sup>H NMRスペクトルと<sup>13</sup>C NMRスペクトルの相関関係を示すクロスピークに夢中になり夜の更けるのも忘れて構造解析を行なったもので



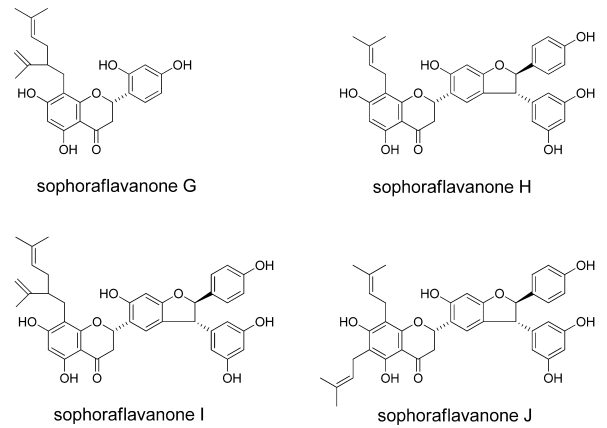
写真1. エンジュ *Sophora japonica*



インジュ *Sophora japonica* の成分  
 図2. revised structure of sophoraside A

す。(写真1) (図2)

イソフジの根の成分研究では石垣島や台湾から材料を取り寄せ、成分研究を行いました。本植物は海岸付近の岸壁に生えていることが多く、採集にも危険が伴いましたが、抽出部位が根だか茎だかハッキリしなかったので aerial parts として発表したところ、後の研究者にとんだ迷惑を招くこととなりましたが、イソフラボン誘導体の新規な 2-arylbenzofran を数種類、単離し、これらに強い抗菌活性のあることを見出しました。ツクシムレスズメは、我が国では九州の一部にしか産しないところから「幻の植物」とも言われ、当時、宮崎県の高校の先生にご指導頂き、宮崎～熊本の山中を探し歩いて、ようやく見つけた10グラム程の根から4種の新規化合物を単離し、学位論文に役立てることが出来ました。しかし、得た量が非常に微量だったため生物活性を調べるまでには至りませんでした。研究はその後、海外へと発展し、ハワイで開催された日米合同薬学大会(1987年)では *Sophora chrysophylla* を入手することが出来、大学院生の修士論文のテーマとなりました。その後 *S.affinis* (米国テキサス), *S.tetraptera* (ニュージーランド), *S.microphylla* (ニュージーランド) をはじめとする各地域のクララ属 (*Sophora* 属) 植物の成分研究を続け、多くの化合物を単離することが出来ました。中でも、ネパールに産する *S.moorcroftiana* の根からは、sophoraflavanone G と命名したラバンドリル lavandulyl 基を有する新規化合物を得、強い抗 *H. pylori* 菌活性のあることが判明し、今も研究を続けています。また、天然から初めて得られたプレニルフラボノイドにスチルベン化合物のレスベラトロール resveratrol が結合した新規骨格を有する天然有機化合物を単離することが出来ました。そこで、



*Sophora moorcroftiana* の成分  
 図3. sophoraflavanone G, H, I, J の構造式

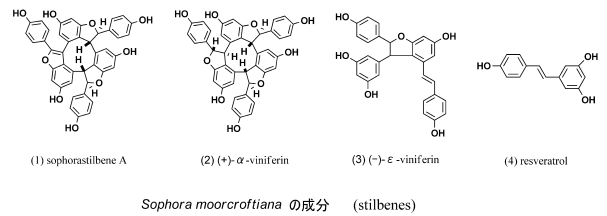


図4. stilbene の構造式

このような新たな骨格を有する化合物を「フラボノスチルベン」と命名し sophoraflavanone H, I, J などを単離構造決定し、その後、米国 NIH で抗 HIV 活性を調べましたが、これらには抗腫瘍活性は認められませんでした。さらに、本植物から多くの単量体、二量体、三量体を含むスチルベン化合物 (sophorastilbene A, ε-viniferin) も単離致しました。(図3、図4)

この頃になると共に生物活性を行っていただけの研究者も増え、抗腫瘍活性、抗菌活性、抗 *Helicobacter pylori* 活性 (抗 *H. pylori* 活性)、抗 *Human Immunodeficiency Virus* (ヒト免疫不全ウイルス) 活性 (抗 HIV 活性) などを検討し、構造活性相関に関する論文を多数、作成することが出来ました。

さて、話がクララにもどりますが、生薬クジン(苦参)の基原植物であるクララの名は、眩草(クララクサ)が省略されたもので根汁をなめると、あまりにも苦いので目が眩む程であるということによるそうです。また、本植物はオオルリシジミ(蝶)の食草としても知られています。苦参の基原植物であるクララについては、中国産と日本産があり、かつて、中国産のものをヒロハクララ(トウクララ) *Sophora flavescens*、日本産のものを



写真2. クララ (花)

クララ *Sophora angustifolia* とする説もありましたが、現在ではクララ *Sophora flavescens* に統一されています。

近年、中国産と日本産クララでは、地下茎に形態的な違いがあり、前者では直立根茎から横走する根茎が認められるのに対し、後者ではそれが認められない。この地下茎の形態的な違いは、中国産クララと日本産クララとが分類学的に異なる可能性のあることが報告されたのを機に私達は<sup>1</sup>H-NMR スペクトルを用いたメタボロミクス的手法により中国産クララと日本産クララの比較を行い、その違いの一部を明らかにすることが出来ました。すなわち、中国産および日本産クララの根をメタノール抽出し、そのジエチルエーテル可溶部をHPLC分析、及び<sup>1</sup>H-NMR スペクトル測定に供し、<sup>1</sup>H-NMR データの主成分分析 (PCA) を行いました。まず、HPLC分析については、図5より日本産クララ (No. 4、神奈川県産) と中国産クララ (No. 6、北京産) の成分を比較したと



写真5. *S. secundiflora* (Texas mountain laurel)



写真3. クララ (果実)



写真4. クララ (根)

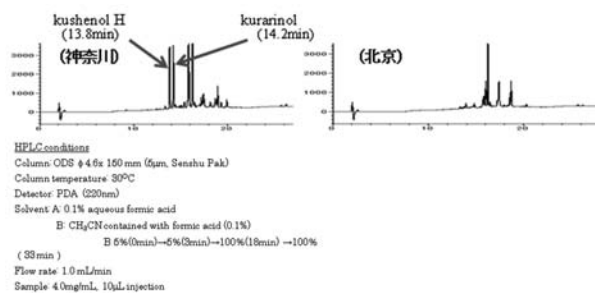


図5. 日本産(神奈川県、No. 4)、中国産クララ(北京、No. 6)のHPLC

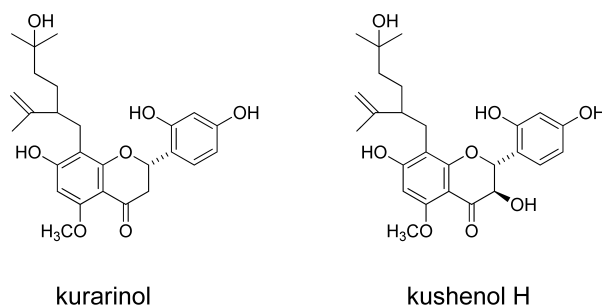


図6. kurarinol (1)、kushenol H (2)の構造式

ころ、日本産クララでは中国産に見られない2本の特異的なピークを認められ、このピークは構造解析の結果、それぞれ kurarinol (1) と kushenol H (2) とであることが判明し、1と2は中国産と日本産を区別する指標成分となることが明らかとなりました。(図6)

〈次号へつづく〉



写真6. *S. secundiflora* (fruits & seeds)