OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	天然薬物由来の細胞間接着抑制に基づく抗炎症物質の探索
Author(s)	Mahmud, Taifo
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40140
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

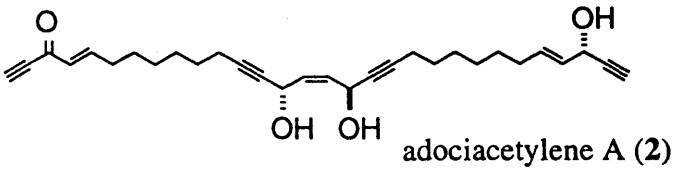
Osaka University

氏　　名	Mahmud（マハムード）　Taifo（タイフォ）
博士の専攻分野の名称	博　士（薬　学）
学位記番号	第　13090　号
学位授与年月日	平成9年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科薬品化学専攻
学位論文名	**天然薬物由来の細胞間接着抑制に基づく抗炎症物質の探索**
論文審査委員	（主査） 教　授　小林　資正 （副査） 教　授　真弓　忠範　　教　授　今西　　武　　教　授　小林　祐次

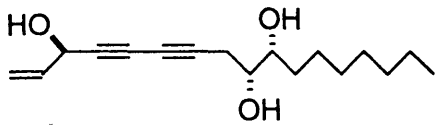
論文内容の要旨

細胞間接着は，生体の様々な器官や組織の発生，免疫応答などの生理反応に関与するとともに，創傷治癒や癌転移などの病理的プロセスにも深く関与する現象である。その中で，白血球の血管内皮細胞への接着は炎症反応の進展に非常に重要であり，接着後白血球は血管壁を擦り抜け，血管外に遊走していくと考えられている。炎症反応を伴う疾病の治療を細胞間接着から考えた場合，白血球－血管内皮細胞間の接着を阻害することができれば，白血球は炎症部位へ到達することができないため，様々な炎症状態は抑制されることになる。

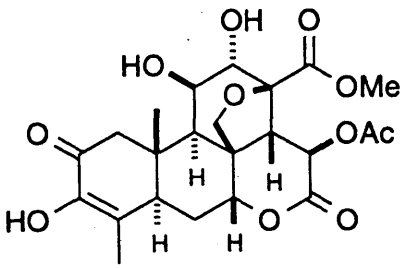
著者は，本学薬学部薬剤学講座の共同研究者により開発されたヒト臍帯静脈由来の血管内皮細胞への好中球の接着を阻害する物質の探索スクリーニング法を用いて，海洋生物成分，和漢生薬成分およびインドネシア薬用植物成分の中から細胞間接着抑制物質を探索し，海綿由来の新規ポリアセチレンadociacetyleneA（2）とインドネシア薬用植物由来のカッシノイドbruceineB（42）に顕著な阻害活性を見出だした。



adociacetylene A (**2**)



panaxytriol (**11**)



bruceine B (**42**)

AdociacetyleneA（2）を産生する沖縄サンゴ礁で採集した*Adocia*属海綿の成分についてさらに詳細な検討を行ない，既知ポリアセチレンアルコールpetrosynol（1）とともに，adociacetyleneB（3），C（4）およびD（5）と命名した3種の新規ポリアセチレン化合物を単離し，それらの化学構造を決定した。そして，これらのポリアセチレン化合物についても好中球と血管内皮細胞との接着阻害について調べたところ，petrosynol（1），adociacetyleneA（2），C（4）およびD（5）に接着阻害活性が認められた。

さらに，先に著者の研究室で，和漢生薬の紅参（Ginseng Radix Rubra ）からadociacetylene類に近似したポリアセチレンpanaxytriol （11），panaxydol （12）およびpanaxynol （13）が見出されていることから，11～13について細胞間接着阻害活性の有無を検討した。その結果，panaxytriol （11）およびpanaxynol （13）に接着抑制作用が観測された。また，立体配置が決定されていなかったpanaxytriol （11）およびpanaxydol （12）の絶対立体構造を化学誘導反応，NMR およびCDを用いて決定した。

一方，bruceineB（42）はインドネシア薬用植物*Brucea javanica* （ニガキ科）の木部の含有微量成分として得られたカッシノイドであるが，*in vitro*での細胞間接着を抑制する他，ラットカラゲニン胸膜炎に対して*in vivo* でも顕著な抗炎症作用を示した。著者は，細胞間接着阻害活性を示すbruceineB（42）の構造と活性の相関を検討する目的で，先に，インドネシア・スラウェシ島中部で採集された同ニガキ科植物*Quassia indica*の木部に含有されるカッシノイド成分を検索した結果，5種の既知カッシノイド類samaderineB（52），C（53），E（49），indaquassin C（51）およびsimarinolide（54）を単離・同定するとともに，5種の新規カッシノイド成分samaderineX（46），Y（47），Z（48），indaquassin X（50）およびカッシノイド配糖体2－*O*－glucosylsamaderineC（55）を単離し，それらの化学構造を決定した。SamaderineB（52），C（53），X（46），indaquassin C（51）およびindaquassin X（50）について細胞間接着抑制活性試験を行なった結果，いずれも接着抑制活性が観測され，特にsamaderineX（46）およびsamaderineB（52）には強い接着抑制活性が認められた。

Bruceine B（42），samaderineB（52）およびsamaderineX（46）について，さらにラットのカラゲニン胸膜炎モデルを用いて*in vivo* 抗炎症作用の有無を検討した。その結果，胸腔内への浸潤液量および白血球数ともに，いずれも濃度依存性の有意な抑制を示した。

そこで，さらに構造と活性の相関等の詳細な検討を行うために，安価で容易に入手できる*Brucea javanica* の果実（中国では「鴉胆子」と呼ばれる生薬）を用いてbruceineB（42）を効率的に得る方法を検討した。その結果，鴉胆子のメタノール熱時抽出エキスに含まれるカッシノイド混合物を，化学反応および酵素反応により誘導することによって，bruceineB（42）を高収率で得ることができた。

これらのカッシノイド類の抗炎症作用に関する構造活性相関については，今回検討したbruceineB（42）について効率的な供給法を考案することができたことから，半合成的に種々のbruceineB（42）類縁体の合成が可能となった。今後，それらの化学構造と抗炎症作用の相関を検討していくことにより，細胞間接着阻害作用を作用機作とする新しい抗炎症剤が開発されることが期待される。

論文審査の結果の要旨

白血球の血管内皮細胞への接着は炎症反応の進展に非常に重要であることが明らかにされており，細胞間接着を阻害することができれば，様々な炎症状態を抑制できると考えられます。

申請者は血管内皮細胞と好中球の接着を阻害する物質の探索スクリーニング法を用いて細胞間接着抑制物質を探索し，海綿由来のポリアセチレン化合物とインドネシア薬用植物由来のカッシノイドに顕著な阻害活性を見出した。ポリアセチレン化合物については，さらに同種の海綿から関連化合物を単離構造決定するとともに，薬用人参からも関連するポリアセチレンを単離して化学構造を明らかにし，構造と活性の相関を調べている。また，カッシノイド成分については，他種のニガキ科植物からも種々の新規カッシノイド類を単離構造決定するとともに，構造と活性の相関を検討した。カッシノイド成分については，ラットカラゲニン胸膜炎に対してin vivo でも顕著な抗炎症作用を示すことを明らかにし，この探索方法が，新しい作用機作の抗炎症剤の開発に展開できる有用な方法であることを実証している。

以上の成果は博士（薬学）の学位論文として充分価値あるものと認められる。