

学 位 論 文 題 名

Chemical Studies on Medicinal Plants
in Central Kalimantan

(中央カリマンタン産薬用植物の化学的研究)

学位論文内容の要旨

インドネシアはアマゾンに次ぐ遺伝子源の宝庫といわれ、特にカリマンタン島では数多くの植物が民間薬として用いられている。しかし、医薬としての効果は定かではない。

犬バベシア症はバベシア原虫 *Babesia gibsoni* がダニを媒介とし、イヌ赤血球に寄生することによって引き起こされる感染症である。バベシア症は牛や馬といった家畜などでよく発症し、われわれヒトにとっても重大な問題となってきた。これまでバベシア症に用いられてきた薬は、バベシア原虫を完全に駆除できない、また副作用が引き起こされる等、限界があった。一般的にバベシア原虫はマラリア原虫 *Plasmodium falciparum* と同様、赤血球に侵入、破壊することによって重篤な貧血状態を引き起こす。また、この2つの原虫が引き起こす症状は発熱など非常に類似している。以上より本研究では抗原虫植物の科学的な評価と今までの薬に取って代わる、副作用の少ない化合物の探索を目的に研究を行った。

1. 薬用植物のスクリーニング

インドネシアで民間薬として用いられている68種類の植物をカリマンタン島で収集した。これら植物は *B. gibsoni* に対する抗バベシア活性によってスクリーニングを行った。その結果、*Arcangelisia flava*, *Elaeocarpus petiolatus*, *Eurycoma longifolia*, *Pentaspadon motleyi*, *Phyllanthus niruri*, *Syzygium pycnanthum*, *Shorea balangeran*, *Cinnamomum sintok*, *Garcinia rigida* に強い活性が見られた。これらの植物は抗マラリア植物として知られているものである。

2. 活性化化合物の単離とその構造決定

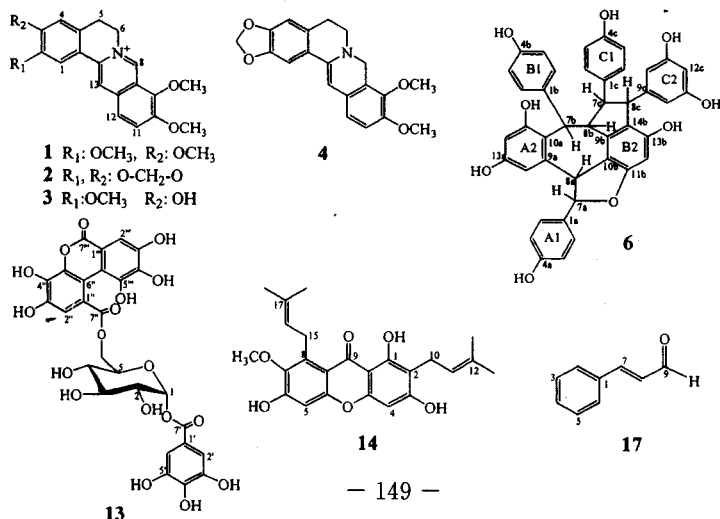
抗バベシア活性を指標に5つの植物を精製した結果、*A. flava* から palmatine 1, berberine 2, jatrorrhizine 3, dihydroberberine 4, 20-hydroxyecdysone 5 を、*S. balangeran* から vaticanol A 6, vaticanol B 7, vaticanol G 8 を、*P. niruri* から β -glucogallin 9, quercetin 3-O- β -D-glucopyranosyl-(2 $\rightarrow$ 1)-O- β -D-xylopyranoside 10, β -sitosterol 11, gallic acid 12,

1-*O*-galloyl-6-*O*-luteoyl- α -D-glucose **13** を、*G. rigida* から α -mangostin **14**, (+)-catechin **15** を、*C. sintoc* から methyleugenol **16**, cinnamaldehyde **17**, 1-allyl-3,4-dimethoxy-phenol **18**, cinnamic acid **19**, β -sitosterol **20a** と vanillin **20b** と coniferyl aldehyde **20c** の混合物, cinnamyl alcohol **21**, dehydrodieugenol **22**, secoisolariciresinol **23** を単離した。これらの構造は NMR などのデータをもとに決定した。

3. 活性化合物の生理活性

単離された全ての化合物は抗バベシア活性と抗マラリア活性について調べた。*A. flava* からの化合物 **1–4** には非常に高い抗バベシア活性が観察され、その IC_{50} は 0.41 μ g/ml から 0.57 μ g/ml であると判明した。抗バベシア薬として市販されていたガナゼックが IC_{50} 0.59 μ g/ml であるので、化合物 **1–4** は高い活性を持つといえる。化合物 **5** の活性は弱く、*B. gibsoni* に対する IC_{50} は 70.94 μ g/ml であった。*S. balangeran* からの化合物 **6** と **8** は 25 μ g/ml で完全に成長を抑制したが、化合物 **7** は 50 μ g/ml という弱い活性であった。*P. niruri* からの化合物 **13** に非常に高い抗バベシア活性が観察され、その IC_{50} は 0.41 μ g/ml、またマラリア原虫 *P. falciparum* に対する IC_{50} は 1.4 μ g/ml であった。ほかの化合物 **9, 10, 11, 12** については、*B. gibsoni* に対する IC_{50} がそれぞれ 7.3, 35.4, 60.4 と 13.5 μ g/ml, *P. falciparum* に対する IC_{50} がそれぞれ 4.7, 10.9, 32.1 と 14.8 μ g/ml であると判明した。抗マラリア薬のクロロキンが IC_{50} 0.41 μ g/ml であるので、化合物 **9–13** の活性はそれほど強いとはいえない。*G. rigida* からの化合物 **14** は非常に高い抗マラリア活性が観察され、*P. falciparum* に対する IC_{50} は 1.3 μ g/ml であった。また、化合物 **15** の IC_{50} は 113.7 μ g/ml であった。*C. sintoc* からの化合物 **17, 20a** と **20b** と **20c** の混合物, **22** ならびに **23** に非常に高い抗マラリア活性が観察され、その IC_{50} はそれぞれ 0.92, 1.72, 2.96 と 2.18 μ g/ml であった。一方、化合物 **16, 18, 19** ならびに **21** の *P. falciparum* に対する IC_{50} はそれぞれ 3.13, 9.76, 4.75 と 3.91 μ g/ml であった。

以上、5 種類の植物から単離された活性化合物は、*in vitro* における *B. gibsoni* と *P. falciparum* の増殖抑制効果を示した。抗バベシア剤として *A. flava* からの **1–4**, *S. balangeran* からの **6**, *P. niruri* からの **13**, 抗マラリア剤として *P. niruri* からの **13**, *G. rigida* からの **14**, *C. sintoc* からの **17** が有望であるといえる。



学位論文審査の要旨

主 査 教 授 吉 原 照 彦
副 査 教 授 田 原 哲 士
副 査 教 授 生 方 信
副 査 助 教 授 松 浦 英 幸

学 位 論 文 題 名

Chemical Studies on Medicinal Plants in Central Kalimantan

(中央カリマンタン産薬用植物の化学的研究)

犬バベシア症はバベシア原虫 *Babesia gibsoni* がダニを媒介とし、イヌ赤血球に寄生することによって引き起こされる感染症である。バベシア症は牛や馬といった家畜などでよく発症し、われわれヒトにとっても重大な問題となってきた。マラリア原虫 *Plasmodium falciparum* はバベシア原虫と同様、赤血球に侵入、破壊することによって重篤な貧血状態を引き起こす。また、この2つの原虫が引き起こす症状は発熱など非常に類似している。以上より本研究では抗原虫植物の科学的な評価と今までの薬に取って代わる、副作用の少ない化合物の探索を目的に研究を行った。

1. 薬用植物のスクリーニング

インドネシアで民間薬として用いられている68種類の植物をカリマンタン島で収集した。これら植物は *B. gibsoni* に対する抗バベシア活性によってスクリーニングを行った。その結果、*Arcangelisia flava*, *Elaeocarpus petiolatus*, *Eurycoma longifolia*, *Pentaspadon motleyi*, *Phyllanthus niruri*, *Syzygium pycnanthum*, *Shorea balangeran*, *Cinnamomum sintok*, *Garcinia rigida* に強い活性が見られた。これらの植物は抗マラリア植物として知られているものである。

2. 活性化合物の単離とその構造決定

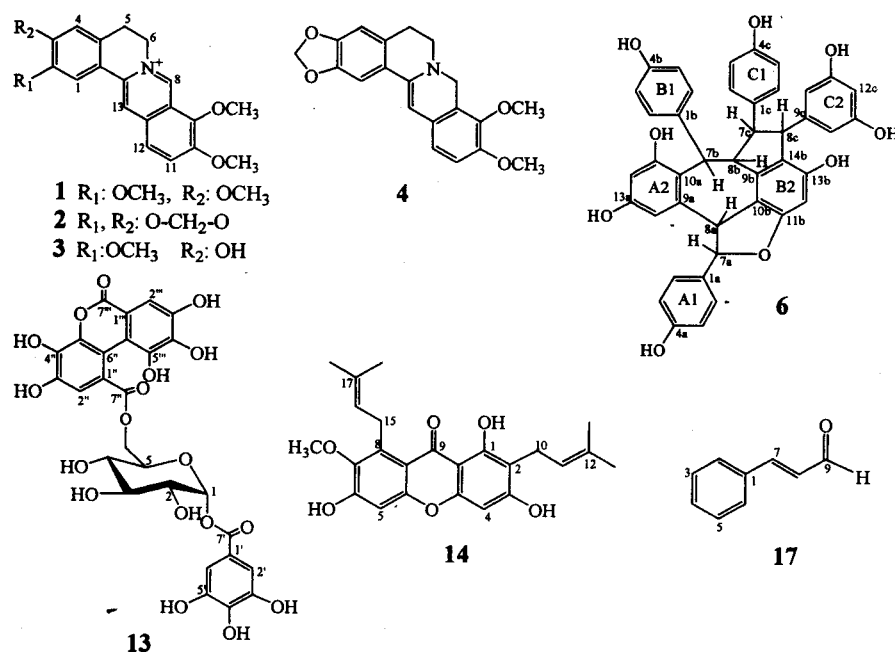
抗バベシア活性を指標に5つの植物を精製した結果、*A. flava* から palmatine 1, berberine 2, jatrorrhizine 3, dihydroberberine 4, 20-hydroxyecdysone 5 を、*S. balangeran* から vaticanol A 6, vaticanol B 7, vaticanol G 8 を、*P. niruri* から β -glucogallin 9, quercetin 3-O- β -D-glucopyranosyl-(2 $\rightarrow$ 1)-O- β -D-xylopyranoside 10, β -sitosterol 11, gallic acid 12, 1-O-galloyl-6-O-luteoyl- α -D-glucose 13 を、*G. rigida* から α -mangostin 14, (+)-catechin 15 を、*C. sintok* から methyleugenol 16, cinnamaldehyde 17, 1-allyl-3,4-dimethoxy-phenol

18, cinnamic acid 19, β -sitosterol 20a と vanillin 20b と coniferyl aldehyde 20c の混合物, cinnamyl alcohol 21, dehydrodieugenol 22, secoisolariciresinol 23 を単離し、その構造を決定した。

3. 活性化合物の生理活性

単離された全ての化合物は抗バベシア (*B. gibsoni*) 活性と抗マラリア (*P. falciparum*) 活性について調べた。*A. flava* からの 1-4 の抗バベシア IC_{50} は 0.41-0.57 $\mu\text{g/ml}$ である。抗バベシア薬ガナゼックが IC_{50} 0.59 $\mu\text{g/ml}$ であることから、同等の活性が見られた。化合物 5 の抗バベシア IC_{50} は 70.94 $\mu\text{g/ml}$ であった。*S. balangeran* からの 6 と 8 は 25 $\mu\text{g/ml}$ で完全に成長を抑制したが、7 は 50 $\mu\text{g/ml}$ という弱い活性であった。*P. niruri* からの 13 の抗バベシア IC_{50} は 0.41 $\mu\text{g/ml}$ 、また抗マラリア IC_{50} は 1.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。ほかの化合物 9, 10, 11, 12 については、抗バベシア IC_{50} がそれぞれ 7.3, 35.4, 60.4 と 13.5 $\mu\text{g/ml}$ 、抗マラリア IC_{50} がそれぞれ 4.7, 10.9, 32.1 と 14.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。抗マラリア薬クロロキンは IC_{50} 0.41 $\mu\text{g/ml}$ である。*G. rigida* からの 14 は非常に高い抗マラリア活性が観察され、抗マラリア IC_{50} は 1.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、15 の IC_{50} は 113.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。*C. sintok* からの 17, 20a と 20b と 20c の混合物, 22 ならびに 23 に非常に高い抗マラリア活性が観察され、その IC_{50} はそれぞれ 0.92, 1.72, 2.96 と 2.18 $\mu\text{g/ml}$ であった。一方、16, 18, 19 ならびに 21 の抗マラリア IC_{50} はそれぞれ 3.13, 9.76, 4.75 と 3.91 $\mu\text{g/ml}$ であった。

以上、5 種類の植物から単離された活性化合物のうち、抗バベシア剤として *A. flava* からの 1-4, *S. balangeran* からの 6, *P. niruri* からの 13, 抗マラリア剤として *P. niruri* からの 13, *G. rigida* からの 14, *C. sintok* からの 17 が有望であるといえる。



本論文はインドネシア産薬用植物から抗原虫化合物を探索しその植物の評価を科学的に行っている。特に抗バベシア剤として効果的な化合物を発見した。これらの成果は抗マラリア、抗バベシア剤として実用化されうるものである。よって審査員一同は、スベキが博士（農学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認めた。