

令和元年6月19日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08306

研究課題名(和文) 樹脂配糖体をシーズとする創薬を目指した基礎研究

研究課題名(英文) Study on the resin glycosides for aimed to develop new medicine

研究代表者

小野 政輝 (ONO, Masateru)

東海大学・農学部・教授

研究者番号：60177269

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：樹脂配糖体は、糖部が部分的にアシル化されたオキシ脂肪酸のオリゴ配糖体で、ヒルガオ科植物に特徴的に含有される。本科植物の、サツマイモ、ハマヒルガオ、ハリアサガオ、ブラジルヤラップ、ルコウアサガオ、マメアサガオおよびコヒルガオの7種を材料に、樹脂配糖体の研究を行った。その結果、36種の樹脂配糖体を得た。これらのうち、15種の新規樹脂配糖体を含む22種の構造を各種機器分析データならびに化学反応を用いて決定した。また、構造決定した化合物のうち、1種に抗単純ヘルペス1型活性、3種に白血病細胞株(HL-60)に対する細胞傷害活性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

樹脂配糖体の研究の歴史は長い。樹脂配糖体は複雑な混合物として存在することから、それらの単離は非常に困難で、さらに、高分子量の複雑な構造を有することから、構造解明された例は少ない。本研究では、新タイプの樹脂配糖体を含む、様々な樹脂配糖体の構造解明に成功したが、本研究で用いた手法は、今後の樹脂配糖体研究のモデルとなるものである。また、樹脂配糖体は、構造がユニークであることから、様々な生物活性を有する可能性がある。今後、本研究で確立した手法を用いて樹脂配糖体に関する研究が進展し、樹脂配糖体を先導化合物とする新たな医薬品創出に繋がることを期待される。

研究成果の概要(英文)：Resin glycosides are oligoglycosides of hydroxyl fatty acids partially acylated by some organic acids at the sugar moiety and are characteristic of Convolvulaceae plants. The resin glycosides from seven Convolvulaceae plants including *Ipomoea batatas* (L.) Lam., *Calystegia soldanella* Roem. et Schult., *I. muricata* (L.) Jacq., *I. operculata* (Gomes) Mart., *Quamoclit* × *multifida*, *I. lacunosa* L., and *C. hederacea* Wall., were studied. As a result, 36 resin glycosides were obtained. Among them, the structures of 22 resin glycosides including 15 new ones were determined on the basis of spectroscopic data as well as chemical evidence. Additionally, among the structure-determined resin glycosides, one compounds revealed effect against the herpes simplex virus type one, and three compounds demonstrated cytotoxic activity toward HL-60 human leukemia cells.

研究分野：天然物化学

キーワード：樹脂配糖体 サツマイモ ハマヒルガオ ハリアサガオ ブラジルヤラップ ルコウアサガオ マメアサガオ コヒルガオ

3) ハリアサガオに関する研究

ハリアサガオ (*I. muricata* (L.) Jacq.) は、熱帯アジア原産の一年生蔓性草本で、茎には刺のような突起がある。また、花が淡紅色で夜開くことから、赤花夜顔の別名もある。本種子は瀉下作用を有し、インドでは下剤として利用する。本種子より3種の新規ヤラピンと1種の配糖酸を得た。これらのうち、1種の新規化合物(6)の構造を明らかにした(図3)。6は、これまで構造決定されたヤラピンと異なり、アグリコンと糖部水酸基の間に有機酸が挿入されて、大環状エステル構造を形成した新タイプの樹脂配糖体であった。

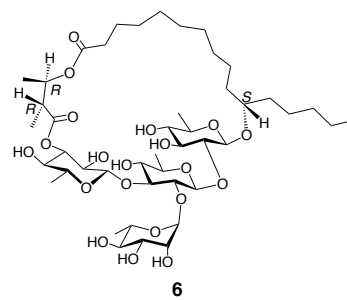


図3 化合物6の化学構造

4) ブラジルヤラップ根に関する研究

ブラジルヤラップ根は、ヤラピンとコンボルブリンを共に含有する。本生薬のコンボルブリン画分は、ヤラピン画分とは異なり、様々な固定相ならびに溶媒を用いた薄層クロマトグラフィー(TLC)あるいはHPLCを試みたがいずれもブロードな単スポットあるいはピークを示すのみで、本画分から化合物を単離することはできなかった。これらのことから、本画分を構成する樹脂配糖体は、少なくとも1個の遊離カルボキシル基を持ち、比較的強い水素結合を介して数個が会合した複雑な混合物と推定された。そこで、メチルエステル体による単離を企図し、緩和なメチル化法として報告されているMeOH溶液にInCl₃を加え環流する方法を用いると、TLC上分離可能な化合物が生成することを見出した。本処理画分から4種の新規化合物(7-10)を得、構造を明らかにした(図4)。

7-10は、配糖酸のメチルエステルに数個の有機酸が結合したモノマーであった。また、コンボルブリン画分のnegative-ion FAB-MSとHR-negative-ion ESI-TOF-MSは、それぞれ、1659ならびに1659.8011 (C₇₇H₁₂₇O₃₈)に強いイオンピークを示し、これらは、9と10の脱メチル基体の[M-H]⁻体のイオンピークの値と一致した。さらに、negative-ion FAB-MSでm/z 1700~4000の領域に明確なピークが検出されなかったことから、コンボルブリン画分は9や10のカルボン酸遊離体のモノマーの混合物と推定した。

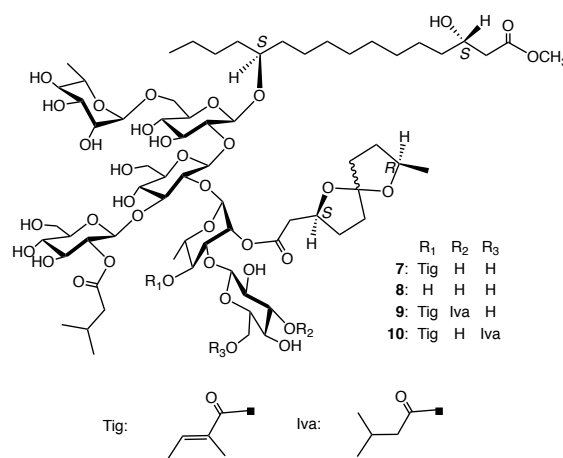


図4 化合物7-10の化学構造

5) ルコウアサガオの樹脂配糖体に関する研究

ルコウアサガオ (*Quamoclit* × *multifida*, syn. *Q. sloteri* House, 別名ハゴロモルコウ、モミジバルコウ) は、ルコウソウ (*Q. pennata* Bojor) とウチワルコウ (*Q. coccdicea* (L.) Moench) との交配によって作られた一年草で、日本では観賞用として栽培されている。本種子の樹脂配糖体画分から、7種(11-17)の新規を含む12種の樹脂配糖体(11-22)を単離、構造決定した(図5)。これらは、ヤラピンとアシル化配糖酸のメチルエステルに大別された。後者は、抽出、分離過程で対応するカルボン酸遊離体から生成したアーティファクトと考えられた。さらに、7種の化合物(11、12、15、18、19、21、22)の白血病細胞株(HL-60)

表1 化合物11、12、15、18、19、21および22とMitomycin Cの細胞傷害活性 (IC₅₀値)

サンプル	IC ₅₀ 値 (μM)
11	3.46±0.14
12	14.7±1.2
15	137±8
18	>300
19	10.9±1.4
21	66.7±0.2
22	223±4
Mitomycin C	18.9±0.2

データは3つの実験から算出した値を平均±標準偏差として表した。Mitomycin Cを対照標準として用いた。

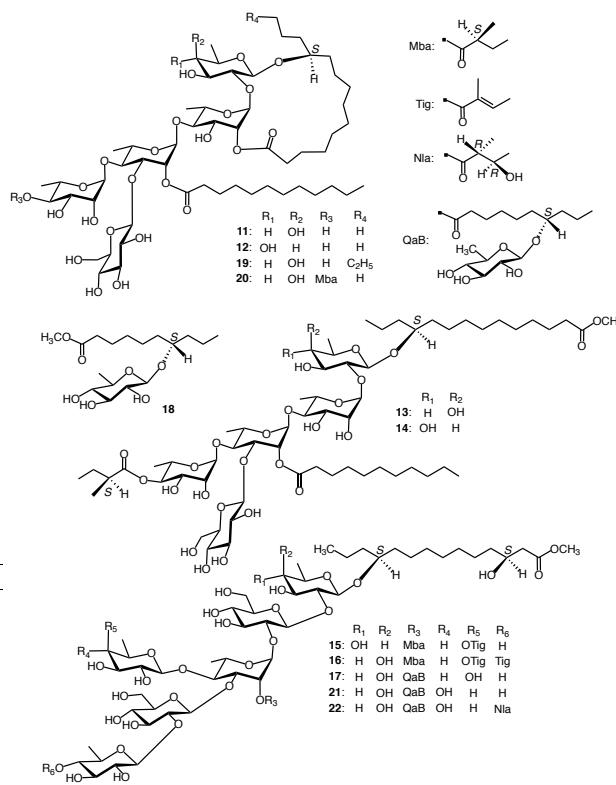


図5 化合物11-22の化学構造

に対する細胞傷害活性を試験した結果、3種のヤラピン（11、12、19）にポジティブコントロールの Mitomycin C より強い活性を見出した（表1）。

6) マメアサガオおよびコヒルガオの樹脂配糖体に関する研究

マメアサオ (*I. lacunosa* L.) は、北アメリカ原産の帰化植物で、荒地や河原等に自生している。本植物の地上部から、5種のヤラピンを得た。これらは、いずれも中鎖脂肪酸を構成成分として有することが明らかとなった。また、コヒルガオ (*Calystegia hederacea* Wall.) は、日本全土および東南アジア等の温帯に広く生育し、中国では全草を面根藤と称し、淋病や月経不順等に用いる。本植物全草の樹脂配糖体画分の構成有機酸と配糖酸の研究を行い、3種の有機酸を *p*-bromophenacyl ester 体として単離した。一方、配糖酸として4種の新規を含む6種を単離したが、アグリコンの構造決定に至っていない。

<引用文献>

①世界有用植物事典、平凡社、堀田 満他編集、1989.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計6件)

①M. Ono, M. Azuchi, M. Ichio, Y. Jiyoubi, S. Tsutsumi, S. Yasuda, R. Tsuchihashi, M. Okawa, J. Kinjo, H. Yoshimitsu, T. Nohara. Seven new resin glycosides from the seeds of *Quamoclit × multifida*. *J. Nat. Med.*, 査読有, **73** (1), 11–22, 2019.

DOI: 10.1007/s11418-018-1236-4

②M. Ono, S. Teramoto, S. Naito, A. Takahashi, A. Yoneda, M. Shinkai, N. Taga, S. Yasuda, R. Tsuchihashi, M. Okawa, J. Kinjo, H. Yoshimitsu, T. Nohara. Four new resin glycosides, murasakimasarins I–IV, from the tuber of *Ipomoea batatas*. *J. Nat. Med.*, 査読有, **72** (3), 784–792, 2018.

DOI: 10.1007/s11418-018-1197-7

③M. Ono, Y. Kanemaru, S. Yasuda, M. Okawa, J. Kinjo, H. Miyashita, K. Yokomizo, H. Yoshimitsu, T. Nohara. A new resin glycoside from *Calystegia soldanella* and its antiviral activity towards herpes. *Nat. Prod. Res.*, 査読有, **31** (22), 2660–2664, 2017.

DOI: 10.1080/14786419.2017.1280492

④M. Ono, Resin glycosides from Convolvulaceae plants. *J. Nat. Med.*, 査読有, **71** (4), 591–604, 2017.

DOI: 10.1007/s11418-017-1114-5

⑤M. Ono, S. Oda, S. Yasuda, T. Mineno, M. Okawa, J. Kinjo, H. Miyashita, H. Yoshimitsu, T. Nohara, K. Miyahara. Acylated glycosidic acid methyl esters generated from the convolvulin fraction of *Rhizoma Jalapae* *Braziliensis* by treatment with indium(III) chloride in methanol. *Chem. Pharm. Bull.*, 査読有, **65** (1), 107–111, 2017.

DOI: 10/10.1248/cpb.c16-00673

⑥M. Ono, S. Taketomi, Y. Kakiki, S. Yasuda, M. Okawa, J. Kinjo, K. Yokomizo, H. Yoshimitsu, T. Nohara. A new resin glycoside, muricatin IX, from the seeds of *Ipomoea muricata*. *Chem. Pharm. Bull.*, 査読有, **64** (9), 1408–1410, 2016.

DOI: 10/10.1248/cpb.c16-00359

[学会発表] (計8件)

①荒川諒太、川上 玄、武藤はるか、安田 伸、大川雅史、金城順英、横溝和美、吉満 斉、野原稔弘、小野政輝、ハマヒルガオから単離した4種の新規樹脂配糖体とそれらの抗単純ヘルペスウイルス活性、第22回天然薬物の開発と応用シンポジウム、2018.10.8.

②小野政輝、一尾美里、安土真愛子、安田 伸、土橋良太、大川雅史、金城順英、吉満 斉、野原稔弘、ルコウアサガオ種子の樹脂配糖体に関する研究(2)、日本生薬学会第65回年会、2018.9.16.

③結城佳奈、川上 玄、瀧川亜矢子、安田 伸、椛田聖孝、大川雅史、金城順英、横溝和美、吉満 斉、野原稔弘、小野政輝、ハマヒルガオ全草の樹脂配糖体に関する研究(5)、第34回日本生薬学会九州支部大会、2017.11.25.

④新開優龍、高橋明日香、内藤沙織、安田 伸、多賀直彦、土橋良太、大川雅史、金城順英、吉満 斉、野原稔弘、小野政輝、サツマイモ‘ムラサキマサリ’の樹脂配糖体に関する研究(2)、第34回日本生薬学会九州支部大会、2017.11.25.

⑤城尾侑希、一尾美里、安土真愛子、星野広貴、安田 伸、土橋良太、大川雅史、金城順英、吉満 斉、野原稔弘、小野政輝、ルコウアサガオ種子の樹脂配糖体に関する研究、第34回日本生薬学会九州支部大会、2017.11.25.

⑥小野政輝、小田早都子、安田 伸、峯野知子、大川雅史、金城順英、宮下裕幸、吉満 斉、野原稔弘、宮原一元、ブラジルヤラップ根のコンボルブリン画分の Indium(III) Chloride 処理生成物に関する研究、日本生薬学会第64回年会、2017.9.9.

⑦小野政輝、樹脂配糖体に関する化学的研究、日本生薬学会第63回年会、2016.9.25.

⑧小野政輝、武富早希、柿木優一、安田 伸、大川雅史、金城順英、吉満 斉、野原稔弘、ハリアサガオ種子の新規樹脂配糖体 muricatin IX に関する研究、日本生薬学会第63回年会、

2016.9.25.

〔図書〕（計1件）

①小野政輝、シーエムシー出版、生薬・薬用植物研究の最新動向、監修：高松 智、第13章 樹脂配糖体の化学構造に関する研究、pp. 116-124、2017.

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：安田 伸

ローマ字氏名：(YASUDA, shin)

所属研究機関名：東海大学

部局名：農学部

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：10512923

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。