

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590130

研究課題名(和文) 沖縄亜熱帯植物由来の新規抗ウイルス活性化合物の探索研究

研究課題名(英文) Phytochemical investigation for anti-viral compounds from Okinawan subtropical plants

研究代表者

松浪 勝義 (Matsunami, Katsuyoshi)

広島大学・医歯薬保健学研究院・教授

研究者番号：70379890

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：モクレイシ、ナツツバキ、イランイランノキ、シシアクチ、トゲイヌツゲなどの植物のほか、インドネシア産の海綿 *Phyllospongia* sp. を研究対象に活性成分の探索研究を行った。その結果、モクレイシから新規トリテルペンを14種、ナツツバキから新規サポニンを6種、イランイランノキから3種の新規リグナン、シシアクチからは新規ベンゾキノンを11種と新規トリテルペンを3種、海綿からは新規スカラレン型セステテルペンを14種単離し、化学構造の決定を行った。得られた化合物について抗インフルエンザ活性やガン細胞増殖抑制活性など多面的に検討した。結果の一部は国際学術論文に投稿し受理された。

研究成果の概要(英文)：Phytochemical investigation of subtropical plants (*Microtropis japonica*, *Stewartia pseudocamellia*, *Cananga odorata*, *Ardisia quinquegona*, and *Scolopia oldhamii*) and a marine sponge (*phyllospongia* sp.) revealed 14 new triterpenes, six saponins, three lignans, 11 benzoquinones together with three triterpens, and 14 scalarene-type sesterterpenes, respectively. The chemical structure of these new compounds were elucidated mainly by spectroscopic analysis. The anti-influenza virus activity and cytotoxicity were also evaluated. Part of these results has been published in several international research journals.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：生物活性物質

1. 研究開始当初の背景

琉球諸島は九州から遠く離れ、生物地理学的に見ると、屋久島の南に渡瀬線、沖縄本島の南に蜂須賀線と呼ばれる分布境界線が知られており、さらに島々が海で隔絶されているため、その島独自の固有の植物種が発生、発達、維持されてきており、日本における動植物の固有種、貴重種の宝庫である。また、植物が産生する化合物は気候や環境の違いによっても変化することが知られており、九州・四国など広く温帯域に見られる植物種であっても亜熱帯気候に馴化した代謝遺伝子の発現により未知の化合物を産生していることが期待できる。近年、自国の資源は自国のために利用したいとする植物資源ナショナルリズムの考えが広がり、生物多様性の保全、持続可能な利用、利益の公正かつ衡平な配分を目的とした生物多様性条約が締結され、現在192国とEUが加盟し、海外の植物資源の入手は徐々に困難になりつつある。このような状況下にあることから、今こそ国内に存する未解析植物資源に目を向け、有用資源としての可能性を強力に調査研究することは重要である



2. 研究の目的

H21年に猛威を振るった(新型)インフルエンザA(H1N1pdm)は11月末に流行のピークを迎えた後、翌3月末には沈静化した。この間に国内で200人余りの死者を出し、推計罹患患者数は2000万人を超えたとされる。ポストパンデミック期である現在、国内での再流行の可能性は続いており、また、一般的にインフルエンザウイルスは変異しやすく、すでにタミフルに対して耐性を持つウイルスが報告されているなど、新規の抗ウイルス薬の開発は緊急の課題である

ウイルスゲノムは真核細胞に比べて圧倒的に小さく、自己の複製に必要な最小限度の遺伝子しかコードしない。複製過程の大部分を宿主細胞由来の因子に大きく依存しているため抗ウイルス薬の開発は非常に難しいとされてきた。しかしながらリバビリンやタ

ミフルといった有効な化合物の開発に成功してきたことも事実であり、現在社会的に大きな問題となっているウイルス種に対して有効な化合物の探索研究を遂行することは我々薬学研究者が取り組むべき重要な課題である。

本研究では、我が国における固有種、貴重種の宝庫である琉球諸島に産する亜熱帯植物資源を研究対象とし、国内および世界的に問題となっているインフルエンザウイルスやガン細胞増殖抑制などの生物活性評価により、新規医薬品候補化合物を発見することを目的とした。

3. 研究の方法

研究は以下のような手順に沿って3年にわたって遂行した。

(1) 研究対象とする植物サンプルの採集(沖縄)

(2) 抽出物の調製および活性試験によるスクリーニング。

(3) 活性を指標にした各種カラムクロマトグラフィーによる分離精製。

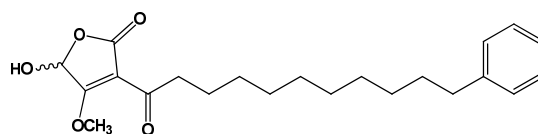
(4) NMR、MSなどのスペクトルデータの解析による平面構造決定。

(5) NOEスペクトル、旋光度、CD(円二色性スペクトル)、X線結晶構造解析、化学的誘導体化反応による絶対立体化学の検討。

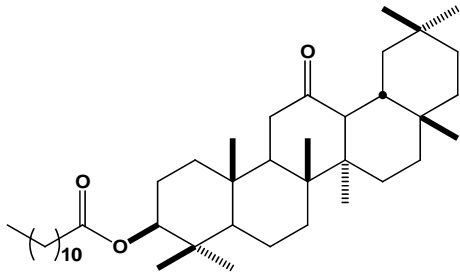
(6) 活性評価、構造活性相関の検討。

4. 研究成果

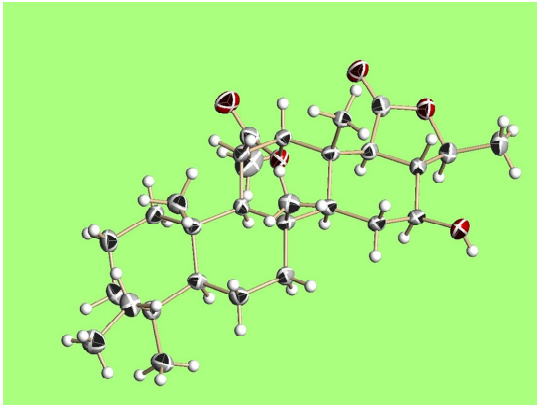
モクレイシ、ナッツバキ、イランイランノキ、シシアクチ、トゲイヌツゲなどの植物のほか、インドネシア産の海綿 *Phyllospongia* sp. を研究対象に活性成分の探索研究を行った。その結果、モクレイシから新規トリテルペンを14種、ナッツバキから新規サポニンを6種、イランイランノキから3種の新規リグナン、シシアクチからは新規ベンゾキノンを11種と新規トリテルペンを3種、海綿からは新規スカラレン型セスタテルペンを14種単離し、化学構造の決定と抗インフルエンザ活性、ガン細胞増殖抑制活性、リーシュマニア活性など多面的に検討した。結果の一部は国際学術論文に投稿し受理された。



シシアクチ由来の新規化合物(一部)



シシアクチ由来の新規トリテルペン（一部）

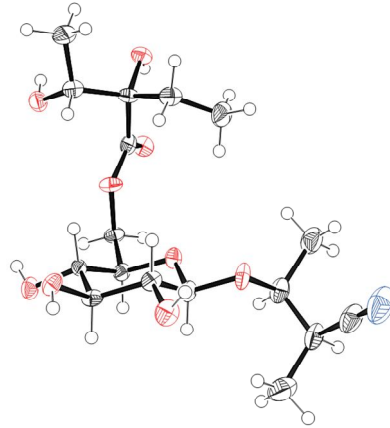
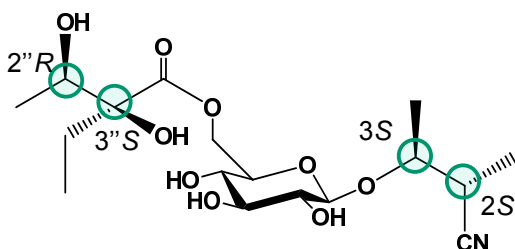


海綿由来のセスタテルペンのX線結晶構造解析結果

Ardisia quinquegona

	<i>L.major</i>	A549
1	65.8 ± 4.5	55.7 ± 12.1
2	62.7 ± 6.2	44.2 ± 8.0
3	N.A.	67.9 ± 4.6
4	N.A.	75.6 ± 1.2
5	N.A.	67.0 ± 6.4
6	80.7 ± 8.4	12.7 ± 0.3
7	87.3 ± 0.9	15.2 ± 0.1
8	77.5 ± 3.6	47.5 ± 7.3
9	N.A.	N.A.
10	71.6 ± 3.0	72.6 ± 1.5
11	40.1 ± 1.8	34.2 ± 1.5
12	N.A.	N.A.
13	N.A.	N.A.
14	N.A.	N.A.

シシアクチから単離した化合物の種々の生物活性評価



モクレイシに特徴的にみられるアシル基を有する化合物の化学構造とX線結晶構造解析

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 4件)

1. Hirtionosides A-C, gallates of megastigmane glucosides, 3-hydroxyoctanoic acid glucosides and a phenylpropanoid glucoside from the whole plants of *Euphorbia hirta*

Yuya Nomoto, Sachiko Sugimoto, Katsuyoshi Matsunami and Hideaki Otsuka: *Journal of Natural Medicines* 67 350-358 (2013) 査読有 DOI10.1007/s11418-012-0692-5

2. Bioactive triterpene saponins from the leaves of *Schefflera elegatissima*

Amira Samir Wanas, Mosfata Ahmed Fouad, Mohamed Salah Kamel, Katsuyoshi Matsunami and Hideaki Otsuka: *Natural Product Communications* 8(06) 767-769 (2013) 査読有

3. Tareciliosides N-S: Further cycloartane saponins from the leaves of *Tarenna gracilipes*, and cytotoxicity of saponins and triterpenes

Zhimin Zhao, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Takakazu Shinzato and Yoshio Takeda: *Journal of Natural Medicines* 67(03) 503-511 (2013) 査読有 DOI10.1007/s11418-012-0707-2

4. Microtropins A-I: 6'-O-(2''S,3R'')-2''-Ethyl-2'',3''-dihydroxybutyrates of aliphatic alcohol β-D-glucosides from the

branches of *Microtropis japonica*

Yuka Uemura, Sachiko Sugimoto, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Yoshio Takeda, Masatoshi Kawahata and Kentaro Yamaguchi: *Phytochemistry* 87 140-147 (2013) 査読有
<http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2012.11.007>

〔学会発表〕(計 6件)

1. モクレイシ (*Microtropis japonica* Hallierf.) 葉部の成分研究 (5)
寺澤沙織、杉本幸子、山野喜、松浪勝義、大塚英昭 : 日本薬学会第 134 年会 (2014)3/27-3/30 (熊本)

2. 沖縄産植物シシアクチ (*Ardisia quinquegona*) 葉部の成分探索
浅海慎太郎、杉本幸子、松浪勝義、大塚英昭、武田美雄 : 日本薬学会第 133 年会 (2013) 3/27-3/30 (横浜)

3. モクレイシ (*Microtropis japonica* Hallierf.) 葉部の成分研究 (4)
寺澤沙織、杉本幸子、松浪勝義、大塚英昭、武田美雄 : 日本薬学会第 133 年会 (2013) 3/27-3/30 (横浜)

4. インドネシア産海綿由来の新規 scalarane 型セスタテルペンおよび抗リーシュマニア活性
浅海慎太郎、杉本幸子、松浪勝義、大塚英昭、武田美雄 : 日本生薬学会第 59 回年会 (2012) 9/17-9/18 (千葉)

5. Chemical constituents from the leaves of *Microtropis japonica*
Saori Terazawa, Yuka Koyama, Sachiko Sugimoto, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Yoshio Takeda
第 7 回日中韓生薬シンポジウム (2012) 8/24-8/25 (ソウル、韓国)

6. Natural products research on Okinawan subtropical plants
Katsuyoshi Matsunami
第 7 回日中韓生薬シンポジウム (2012) 8/24-8/25 (ソウル、韓国)

〔その他〕

ホームページ等

<http://home.hiroshima-u.ac.jp/~shoyaku/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松浪 勝義 (MATSUNAMI KATSUYOSHI)
広島大学・医歯薬保健学研究院・教授

研究者番号 : 70379890

(2) 研究分担者

大塚 英昭 (OTSUKA HIDEAKI)
広島大学・医歯薬保健学研究院・名誉教授

研究者番号 : 00107385

杉本 幸子 (SUGIMOTO SACHIKO)
広島大学・医歯薬保健学研究院・講師

研究者番号 : 60549012

(3) 連携研究者

岡 智一郎 (OKA TOMOICHIRO)
国立感染症研究所・ウイルス第 2 部・主任
研究官

研究者番号 : 50356242