

抗腫瘍活性と薬用植物

東京薬科大学

糸川秀治、森田博史

1、緒論

現在、薬用に用いられる植物は、世界に数多く存在している。治療体系を持った世界の伝承医学や、治療体系を持たない民間薬などに用いられる植物は、世界的な視野で見れば相当な数にのぼる。当研究室においては、ここ20年来主に抗腫瘍活性に的を絞って研究を進めてきている。

そこでまず、天然薬物を大まかに捉えてみたい。過去数千年の歴史を持つ中国において、本草綱目の中では、薬物を上薬、中薬、下薬という3段階に分類している。すなわち、上薬は現在でいえば保険薬のようなもので、滋養強壮剂的なものが多く、連用してもよいといわれる。中薬は、一応疾病を治療するためのもので、病気が治れば連用を止めるべきであるとされている。さらに、下薬の場合は、最も作用が強く、毒劇物が多い。従って、純然たる疾病の治療薬であり、切れ味もよいが、副作用も強いのももちろん連用は避けるべきである。漢方処方では、これらの上、中、下薬を疾病の状態に従って、巧みに組み合わせたものである。

(表1) 一方、ヨーロッパで用いられるハーブについても、このようなランクづけができると思われる。(表2)

表1 神農本草経中の薬物365種の分類

(例)

食品

上(品)薬:	君薬	120種	人参、大棗、、生姜、麦門冬、 よくいにん
中(品)薬:	臣薬	120種	芍薬、当帰、葛根、麻黄、牡丹、百合
下(品)薬:	佐使薬	125種	附子、大黄、商陸

表2 ハーブにおける上中下薬の分類

(例)

上薬相当のハーブ	アニス、ウイキョウ、タイム、カミツレ、サフラン バジル、ペパーミント、ラベンダー、メリッサ マージョラム、カールム
中薬相当のハーブ	ゲンチアナ、アーティチョーク、ニガハッカ、サルビア ゼラニウム、サポナリア
下薬相当のハーブ	ケシ、アコニット、コニウム、ジギタリス、ダツラ ヒヨス、ペラドンナ、ポドフィルム

表3 抗癌剤の上中下薬的分类

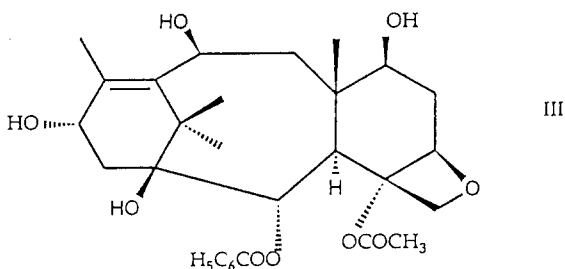
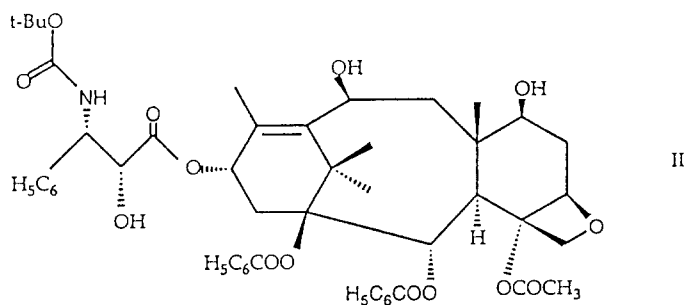
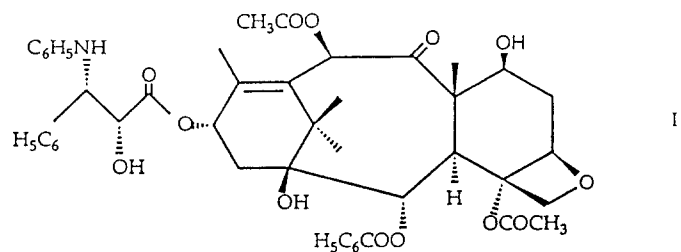
上薬	クレスチン、レンチナン
中薬	クルクモール、オリドニン
下薬	ビンクリスチン、ポドフィロトキシシン (エトポサイド)、 カンプトテシン

2、天然薬物より抗癌剤の分離¹⁾

また、現在用いられている抗癌剤についても、同じようなことが言えると思われる。たとえば、カワラタケから得られるクレスチンや、シイタケから得られるレンチナンなどは、上薬に相当するし、フトラフルなどの代謝拮抗剤は中薬に相当し、ニチニチソウから得られるビンクリスチン vincristine やポドフィロトキシシン podophyllotoxine などは、さしずめ下薬に相当するものであろう。(表3)

すでに臨床的に用いられている抗癌剤で、高等植物より得られたものとしては、その他に喜樹から得られるカンプトテシン camptothecine の誘導体や、温ガジュツから得られるクルクモールなどは有名である。

さらに、これらの化合物に続くものとして、現在臨床試験を受けている化合物がある。まず第一に北米産のイチイから得られるタキソール taxol(I) である。これは、1960年代に発見され1970年代にはすでに臨床試験が行われその成果が注目されていたが、なにぶんにも含量が少なく、検体の補給が続かなかった。しかし、その後ヨーロッパ産のイチイより、タキソテレ taxotere(II) というタキソール類似の化合物および 10-deacetyl baccatine (III) が発見された。化合物(III)からは容易にタキソールが誘導されるので、原料補給の面は一挙に解決された。また、タキソテレ自身も卵巣癌や乳癌に非常に活性が強く、現在アメリカで臨床の第二相試験を受けている。さらに、タキソールは、卵巣癌の患者1万人以上に対して第三相の試験を受けている最中である。



以上の他, イヌサフラン *Colchicum autumnnale* から得られるコレヒチンの誘導体や *Cephalotaxus halingtonia* のハリングトニンなども臨床試験を受けている。

3、当研究室における抗腫瘍活性物質の探索

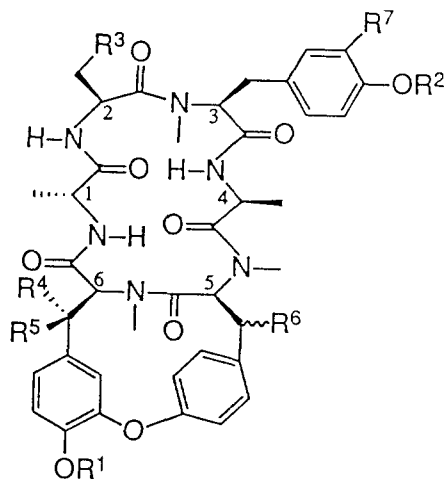
従来、マウスの Sarcoma 180A 腫瘍系に対して有効な物質を追及してきたが、すでにかかなりの植物について活性のある化合物を得ることができた。

即ち、インドネシア産のクスリウコン *Curcuma xanthorrhiza* より、活性のあるピサボラン型のセスキテルペンを単離し、またアオツツラフジ *Cocculus trilobus* からはモルヒナン型のアアルカロイドであるシノコクリン *sinicoculine* を得ている。本物質も *in vivo* において、P388 に活性を示す。さらに、南米産の *Casearia sylvestris* からは、細胞毒性の強いジテルペン系のカゼアリン *casearin* 20 種以上を単離した。

その他、トウダイグサ科の植物についても研究を進め、*Euphorbia* 属および *Croton* 属植物からも、興味ある化合物を単離している。

抗腫瘍活性環状ペプチド¹⁾

まず、アカネ *Rubia akane* の根である茜草根より抗腫瘍活性の強い環状のヘキサペプチドを単離した。配糖体も含めて、16種を得ている。このうち、RA-VIIがもっとも活性が強く、現在臨床の第一相試験を受けているところである。また、本系統の化合物については、構造活性相関を検討する目的で各種誘導体の変換合成を行っている。

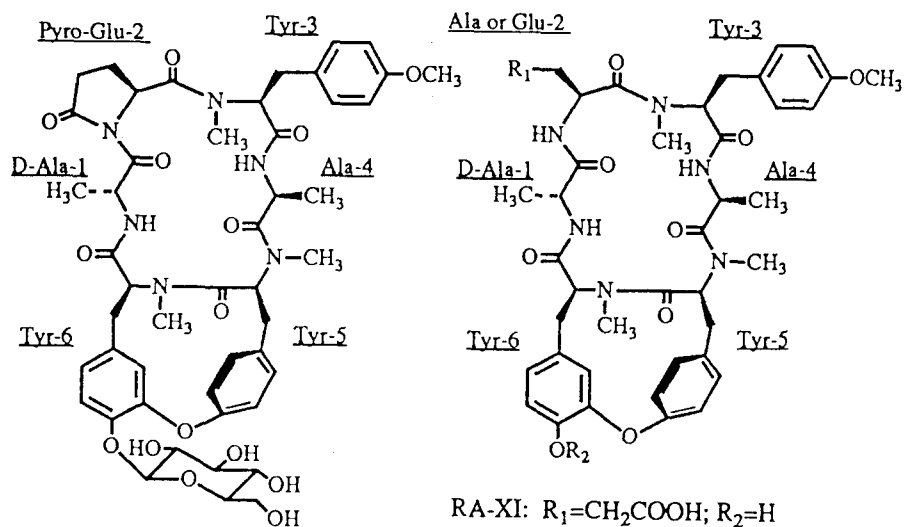


Rubia cordifolia

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
RA-I	H	Me	OH	H	H	H	H
RA-II	Me	H	H	H	H	H	H
RA-III	Me	Me	OH	H	H	H	H
RA-IV	Me	Me	H	OH	H	H	H
RA-V	H	Me	H	H	H	H	H
RA-VI	Me	Me	OH	H	H	H	H
RA-VII	Me	Me	H	H	H	H	H
RA-VIII	Me	Me	Me,OH	H	H	H	H

Bouvardia ternifolia

bouvardin	H	Me	H	H	H	β-OH	H
deoxybouvardin (RA-V)	H	Me	H	H	H	H	H



RA-XIV

RA-XI: R₁=CH₂COOH; R₂=H
 RA-XII: R₁=H; R₂=β-D-glucose
 RA-XIII: R₁=CH₂COOH; R₂=β-D-glucose

最近さらに、キク科のシオン *Aster tataricus* より、やはり抗腫瘍活性を有する環状のペプタド A, B, C, D, E を単離した。本化合物は、分子中に -Cl 原子を有しており、A, B, C は 2 個、D, E は 1 個を、プロリン部分に持っている。細胞毒性および Sarcoma 180A マウスに対しては活性を有しているが、その他の腫瘍系については現在検討中である^{2,3)}。

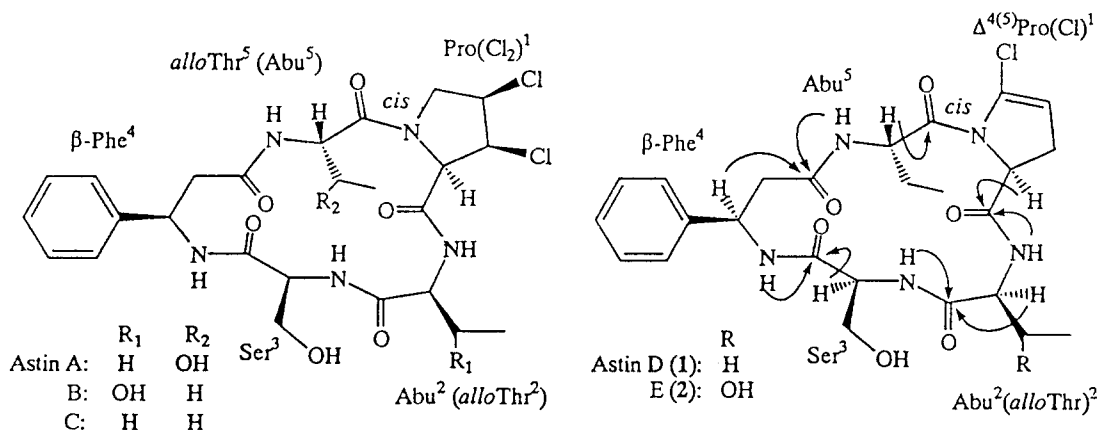


Fig. 1. Structures of astins A - E, and some important HMBC correlations in astins D (1) and E (2); Pro in 1 was provisionally numbered as a first amino acid.⁶⁾

また、ナットウ菌からもすでにサーファクチン *sarfactin* と呼ばれる環状ペプタドが分離されているが、この菌は大豆に着生して、大豆の成分を養分として成育するものである。サーファクチンは、抗HIV活性を有しており、6種単離されているが、そのうちの2種は新規化合物である^{4,5)}。

Table I. Physicochemical Properties of Surfactins

Surfactin	m.p. (°C)	Mr	AA comp.					Fatty acid	Ref.
			Asp	Glu	Val	Leu	Ile		
A	132-134	1035	1	1	1	3	1		-
B	138-139	1021	1	1	1	4	0		4
C	135-138	1049	1	1	1	4	0		-
D	136-138	1035	1	1	1	4	0		4, 8
E	147-150	1021	1	1	1	4	0		4
F	139-141	1007	1	1	1	4	0		4, 8

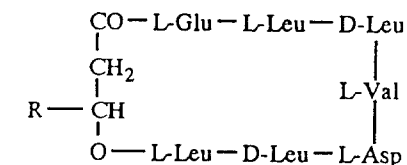


Fig. 1. Structure of Surfactins
 R=side chain of fatty acid.

以上の他にもさらに検討を続けており、いずれ構造的にも、また活性的にもさらに期待される化合物が得られるものと思っている。

文献：

- 1, H.Itokawa, K.Takeya: Antitumor Substances from Higher Plants; *Heterocycles*, 35(2), 1467 - 1501(1993).
- 2, H.Morita, S.Nagashima, K.Takeya and H.Itokawa: Astins A, and B Antitumor Cyclic Pentapeptides *Aster Tartaricus*; *Chem.Pharm.Bull.*,41(5), 992-993(1993).
- 3, H.Morita, S.Nagashima, O.Shirota, K.Takeya, and H.Itikawa: Two Novel Monochlorinated Cyclic Pentapeptides, Astins D and E from *Aster tartaricus* *Chem.Letters*; 1877 - 1880, 1993.
- 4, H.Itokawa, T.Miyashita, H.Morita, K.Takeya, T.Hirano, M.Homma, and K.Oka: Structural and Conformational Studies of [Ile⁷] and [Leu⁷]Surfactins from *Bacillus Subtilis natto*; *Chem.Pharm.Bull.*, 42(3), 604-607(1994).
- 5, K.Oka, T.Hirano, M.Homma, H.Ishii, K.Murakami, S.Mogami, A.Motizuki, H.Morita, K.Takeya, and H.Itokawa: Satisfactory Separation and MS-MS Spectrometry of six Surfactins Isolated from *Bacillus Subtilis Natto* *Chem.Pharm.Bull.*, 41(5), 1000 - 1002 (1993).