

制癌作用

糸川秀治
東京薬科大学

STUDIES ON ANTITUMOR AGENTS FROM HIGHER PLANTS

Hideji Itokawa

Tokyo College of Pharmacy Hachioji, Tokyo, Japan

Abstract

To date, many types of compounds having antineoplastic activity have been isolated from higher plants, that is, alkaloids, terpenes, lignans, steroids and so on. Some of them were isolated from Indonesian plants, *Curcuma xanthorrhiza* and *Eurycoma longifolia*. Bisaborane type compounds were isolated as antineoplastic compounds against Sarcoma 180A from *C. xanthorrhiza*, and quassinoids and euryrene type triterpenes from *E. longifolia*. Casearines, a kind of diterpene, had been isolated as cytotoxic components from *Casearia sylvestris* distributed in South America. RA series Cyclic hexapeptides isolated from *Rubia akane* and *R. cordifolia* also have strong antineoplastic activity against various types of tumors. Till now, 16 kinds of RA series compounds were isolated and named as RA-I~XVI. Moreover, monoglucoside of RA-V newly isolated from same plant. Many kinds of derivatives including natural RA compounds were tested for QSAR, and one of them, RA-VII was screened up as a most suitable substance as an antitumor agent. RA-VII(=RA 700) has strong cytotoxic activity against KB cells, P388 lymphocytic leukemia and MM2 mammary carcinoma cells. In some solution, three conformers of RA-VII were observed by NMR. It was discussed the relationship between conformation and activity. Total synthesis was already completed, but there is left room for improvement. Phase I clinical trials for RA-VII has been finished, then Phase II trials will be started before long.

はじめに

現在、制癌剤に関しては世界的に広く研究が行われている。それにもかかわらず、画期的な薬剤が出現しないのは、癌というものが非常に範囲の広い疾病だからだといわれている。すなわち、ある種の癌には有効でも、それ以外の数多くの癌には活性を示さないということであって、それほど

癌の種類も多岐にわたるということであろう。

漢方薬というと、漢方処方に組み込まれている生薬のみが対象となるが、今回はより広く天然界より得られる物質として考えてみたい。粗薬物としての天然物は一応「生薬」と定義されているが、現状ではそのままの形で癌に有効とは、現代医学では認められていない。しかし、伝承医学あるいは民間薬的な用法では、制癌性ありといわれる生

薬はかなり多く存在している。そのような生薬の中から有効成分として単離され、臨床に供されている化合物も幾つかは存在する。また、制癌剤として開発の途上にある化合物もかなり多い。

さしあたって、化学療法剤という分野は、大略次のように分類されている。①アルキル化剤、②代謝拮抗剤、③抗生物質、④ホルモン剤、⑤酵素製剤、⑥植物由来の物質、⑦その他、となるが、この中で主に天然物由来と解されるのは、抗生物質、酵素製剤、植物由来の物質などである。

従来、天然界より非常に有能な活性物質が得られ、それを規範として種々の化合物が合成されるのが普通であった。しかし最近では、天然界からそのようなモデル化合物が得られにくくなり、いきおい既成の化合物を元にしてのアナログ合成に走らざるをえないのが現状である。それはともかくとして、合成であれ、天然界からの発見であれ、まだまだ開発の可能性が数多く秘められていると思われる。

天然界から活性物質を得るための薬効スクリーニングは、まだ完成の域には達しておらず、どの分野でも悩みの種となっている。制癌性のスクリーニングの場合も例外ではなく、より適切な方法を探して種々試行錯誤している状態といえる。

I. 制癌活性物質のスクリーニング

現在の制癌剤開発の領域では、アメリカの癌センターの提案で、活性を示す用語に定義がなされている。すなわち、培養細胞に活性を示した場合は細胞毒性 (cytotoxicity) といい、動物実験で活性を示したときには抗腫瘍活性 (antitumor, anti-neoplastic) という語を用い、臨床でヒト癌に活性を示して初めて、制癌性ありという言葉を用いようということである。従来、このあたりの使い分けが曖昧であったため混乱を生じたことがある。

それにしても、スクリーニング法には、直接的

な方法と間接的な方法の2種類がある。前者は直接攻撃するタイプで、癌細胞に対する毒性が活性を意味する。したがって、切れ味がよいが副作用も強いということになる。いわゆる化学療法的制癌剤であり、マイトマイシン、アドリアマイシン、ビンクリスチン、プレオマイシン、ポドフィロトキシンなどがこのタイプに属する。一方、後者は生体の癌に対する免疫性を補強させて、癌細胞の増殖を防ぐというタイプである。こちらの方は有効性が判然としないが、副作用の方も弱いという利点がある。免疫療法剤的制癌剤がこれに属し、クレスチン、レンチナン、ピシバニール、丸山ワクチンなどがこれに相当する。上、中、下葉の概念でゆけば、前者が下葉で後者が上葉に当てはまるか。後者は日本人的発想であって、アメリカ人的発想は前者の直接毒性法である。

アメリカ国立癌研究所 (NCI) では、1953年以來広範囲にわたって検定をつづけてきている。それに従って、スクリーニング法もときどき改訂が加えられるが、これもよりよい方法を求めて試行錯誤を繰り返しているというのが現状であろう。

従来のスクリーニング法は化合物の活性を指標に検索する compound-oriented-*in vivo* screening であり、この方法でも実際に有用な制癌剤が得られているが、ヒトの固形癌に対して有効な制癌剤があまり得られていないという現実もある。そこで、スクリーニングにもヒト癌を対象とした系を採用すべきであるという考え方が強くなり、NCIでは1986年に disease-oriented screening を採用することにした。本法は、ヒト癌の培養細胞に対する被検物質の細胞増殖抑制効果をみるものであり、今後のデータの蓄積が望まれる。

そのほか、実際に *in vivo* および *in vitro* の抗腫瘍活性テストを実施する場合、やはりアメリカ NCI のスクリーニングのためのプロトコールが参考となる。腫瘍細胞による検定法は、一般に培養

定法がある。

1つは腹水型腫瘍を用いる検定法であって、1群6~10匹の動物腹腔中に $10^5 \sim 10^6$ 個の腫瘍細胞を移植した後、検体を1回ないし数回に分けて投与し、延命効果を測定する。延命効果の判定は、対照群(C)に対する薬物投与群(T)の生存日数の平均値(median survival day)をT/C%,あるいはILS(increase of life span) = (T-C)/C%と表して評価している。また、一定の検定期間後に開腹して、その腹水腫瘍量を対照群と検体投与群とで比較して、薬効を評価する総細胞容積法(total packed cell volume method: TPCV法)で行われ

細胞を試験管またはシャーレ中に移植した後、検体を加え、2~3日間培養をつづけて細胞数を測定するか、あるいは細胞変性を観察して対照群と比較し、50%増殖阻止濃度(IC₅₀)を求めることにより薬効を判定する。本法は被検物質の腫瘍細胞に対する活性を細胞毒性として直接観察でき、検定期間が短く、検定試料量も少なくすみ、再現性が高く、安価であるなどの利点もある。しかし、宿主条件の関与がないために、治療係数や検体の生体内における活性化および不活性化などが観察できない欠点も多い。また、*in vivo*の動物実験では、主に移植腫瘍が用いられ、2種類の判

表1 抗腫瘍活性のスクリーニングシステム

tumor	host animal	inoculation		administration * ¹		criteria of activity * ²
		size	site	route	period	
leukemia and ascites tumors						
Sarcoma 180A	ICR	10^6	i. p.	i. p.	1~5	TPCV
Ehrlich carcinoma	ICR	5×10^6	i. p.	i. p.	1~5	MST
P388 leukemia	CDF1	10^6	i. p.	i. p.	1,5,9	MST
L1210 leukemia	CDF1	10^5	i. p.	i. p.	1~5	MST
MM2 mammary carcinoma	C3H/He	10^6	i. p.	i. p.	1~9	MST
B-16 melanoma	BDF1	homogenate	i. p.	i. p.	1~9	MST
Meth-A	BALB/C	2×10^5	i. p.	i. p.	1~9	MST
MH-134 hepatoma	C3H/He	10^6	i. p.	i. p.	1~5	MST
Colon26 adenocarcinoma	CDF1	homogenate	i. p.	i. p.	1~9	MST
Yosida sarcoma	Donryu rat	10^6	i. p.	i. p.	1~9	MST
AH-13	Donryu rat	10^6	i. p.	i. p.	1~9	MST
solid tumors						
Lewis lung carcinoma	C57BL/6	5×10^5	s. c.	i. p.	1~11	TWD17 or MST
Colon38 adenocarcinoma	BDF1	homogenate	s. c.	i. p.	1~11	TWD17 or MST
Meth-A	BALB/C	10^6	s. c.	i. p.	1~11	TWD14
Ehrlich carcinoma	ICR	5×10^6	s. c.	i. p.	1~11	TWD14
B-16-BL6	C57BL/6	2.5×10^5	s. c.	i. v.	1~11	* ³

*¹ drugs were administered on the indicated days.

*² TPCV: total packed cell volume, MST: mean survival time, TWD: tumor weight on the day (tumor weight was determined with callipers $LXW^2/2$).

*³ tumor size on the day 18, numbers of pulmonary nodules and weight of lymph node on the day 35.

ることもある。

もう一方は、固形腫瘍を用いる検定法であって、腫瘍細胞を宿主動物の皮下に移植して固形腫瘍化させる。効果の判定は、一定期間後に固形腫瘍を取り出して、対照群の平均腫瘍体積または重量(C)をその薬物投与群(T)の腫瘍と比較し、T/C%をもって薬物による腫瘍の縮小率を表現する(表1)。

当研究室においては、最初のスクリーニング系に簡便かつ臨床効果がある程度予言しうるものとして、Sarcoma 180Aを選ぶことにした。その結果の1例を表2に示す。

この中で、ショウガ科植物には活性を示すものが多かったが、次の段階の白血病性P388に活性を示したエキスは、茜草根(セイソウコン)と続随子(ゾクズイシ)である。続随子は、*Euphorbia lathyris*の種子であり、発癌プロモーターとして有名なジテルペノイドが得られている。また、こ

の表にはないが、南米産の *Casearia sylvestris* から得られるジテルペノイドは、Sarcoma 180Aに対して強い活性を示した。

II. 天然物を起源とする抗腫瘍活性物質¹⁾

前述したように、天然界より得られる抗腫瘍物質も数多く、抗生物質をはじめ酵素製剤、植物多糖体のような1次代謝産物なども含まれる。しかし、それらについてはまた別項で扱われると思うので、本項では植物の2次代謝産物に限って述べてみたい。

天然界から抗腫瘍活性物質を見出そうという努力は、世界各地で行われ、やはりアメリカのNCIが中心となっている。化合物的には、アルカロイド、テルペン、マクロライド、フェノール性化合物など種々雑多であり、基本的にどの骨格が有効という一定の型は存在しない。以下に植物由来の主な抗腫瘍活性物質について記載する。

表2 天然界より得られる物質の抗腫瘍活性

original plant	part used	extract solvent	BWC (g)	PCV/TV	GR (%)	assessment
<i>Fomes</i> spp.	fruit body	W	- 2.1	0.15	22	++
<i>Cyperus rotundus</i>	rhizome	W	- 4.6	0.15	28	++
<i>Arca calachu</i>	seed	E	- 1.8	0.07	9	+++
		W	- 0.9	0.04	6	+++
<i>Pinellia ternata</i>	tuber	W	- 0.9	0.13	31	++
<i>Amomum xanthioides</i>	seed	W	- 3.3	0.23	14	++
<i>Amomum cardamom</i>	fruit	W	- 3.5	0.06	11	++
<i>Curcuma longa</i>	rhizome	W	- 2.2	0.14	38	++
<i>Curcuma zedoaria</i>	rhizome	W	- 2.5	0.15	20	++
<i>Zingiber officinale</i>	rhizome	W	- 2.0	0.09	18	++
<i>Kaempferia galanga</i>	rhizome	W	- 4.3	0.08	9	+++
<i>Alpinia oxyphylla</i>	fruit	W	- 0.1	0.15	25	++
<i>Piper nigrum</i>	fruit	W	- 3.0	0.12	19	++
<i>Reynoutria japonica</i> var. <i>typica</i>	root	W	- 0.5	0.13	32	++
<i>Kochia scoparia</i>	seed	W	- 0.5	0.13	30	++
<i>Wisteria floribunda</i>	gall	W	- 0.9	0.22	16	++
<i>Tribulus terrestris</i>	fruit	W	- 2.0	0.18	36	++
<i>Euphorbia lathyris</i>	seed	E	- 1.9	0.14	33	++
		W	- 1.7	0.05	8	+++
<i>Hovenia dulcis</i>	fruit	W	- 2.8	0.14	29	++
<i>Hypericum erectum</i>	herb	W	- 4.2	0.10	32	++
<i>Aralia elata</i>	bark	W	- 2.6	0.28	39	++
<i>Nepeta japonica</i>	herb	W	- 1.1	0.11	21	++
<i>Isodon japonicus</i>	herb	W	- 0.3	0.46	9	+++
<i>Trapa quadrispinosa</i>	fruit	W	- 0.1	0.24	40	++
<i>Torilis japonica</i>	fruit	W	- 0.3	0.09	12	++
<i>Eupatorium fortunei</i>	herb	E	+ 1.3	0.25	18	++
<i>Periploca sepium</i>	root bark	E	- 5.9	0.13	31	++
<i>Benincasa cerifera</i>	seed	W	- 1.1	0.07	11	++
<i>Stellaria media</i>	herb	W	+ 0.1	0.31	39	++
<i>Rubia cordifolia</i>	root	M	- 3.4	0.27	20	++
<i>Musa basjoo</i>	rhizome	W	- 1.4	0.06	11	++
<i>Selaginella tamariscina</i>	herb	W	- 0.5	0.14	38	++

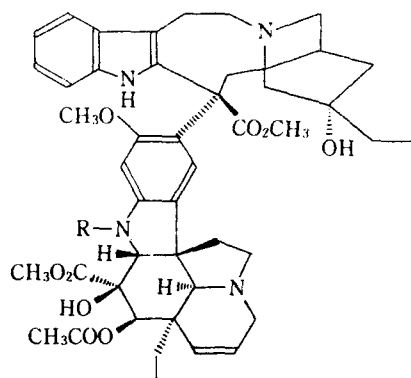
E: ethanol, W: water, M: methanol, dose: 100 mg/kg/day.

1) アルカロイド

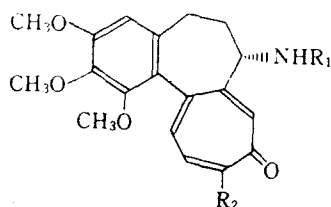
a) ビンカアルカロイド

高等植物から得られて臨床的にも応用されている重要な化合物として、まず第1に挙げられる。ニチニチソウ (*Vinca rosea*, *Catharanthus roseus*) から得られるアルカロイドである。Vinca 属植物は、民間療法で乳汁生成阻止剤、降圧剤、収斂剤および吐剤などに用いられている。ニチニチソウは、西インド諸島の原住民が茶剤として血糖降下

に用いている。抽出エキスは、白血球減少作用および細胞増殖抑制作用があり、その抗腫瘍活性作用機序として、紡錘形成前駆体との結合による可逆的な分裂阻止作用と、DNA 依存性 RNA polymerase 系に作用して RNA 合成を抑制する作用の2種類が考えられている。本植物からは、これまで60種以上のアルカロイドが単離されている。抗腫瘍活性を有する代表的アルカロイドは、vinblastine (1) と vincristine (2) である。前者は Hodgkin

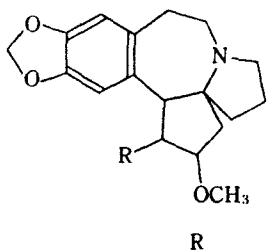


(1) vinblastine (R=CH₃)
(2) vincristine (R=CHO)



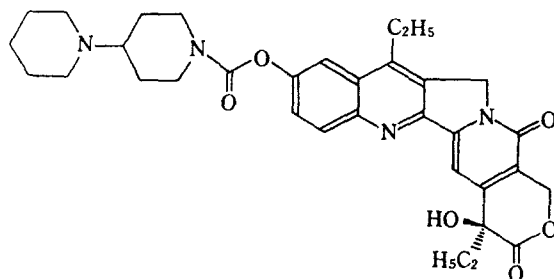
R₁ R₂
(3) COCH₃ OCH₃
(4) CH₃ OCH₃
(5) COCH₃ NH₂

(3) colchicine (4) desacetylmethylcolchicine
(5) colchicineamide

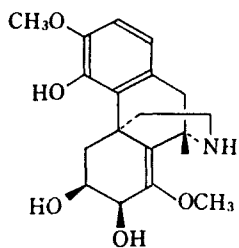


(6) -OH
(7) $\text{CH}_3-\overset{\text{OH}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{(CH}_2\text{)}_2-\overset{\text{OH}}{\underset{\text{COO}^-}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OCH}_3$

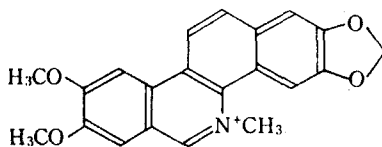
(6) cephalotaxine
(7) cephalotaxine acid



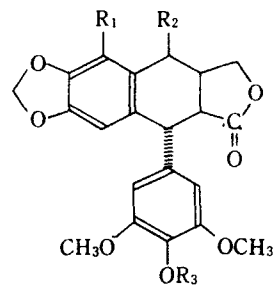
(8) カンプトテシン誘導体 (CPT-11)



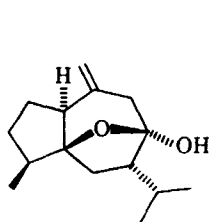
(9) sinococuline



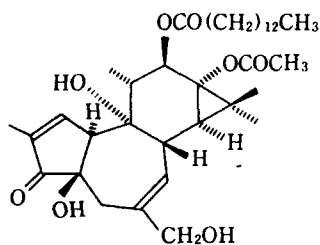
(10) nitidine chloride



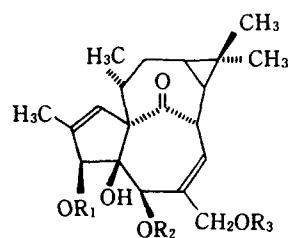
(11) podophyllotoxin
(R₁ = H, R₂ = OH, R₃ = CH₃)



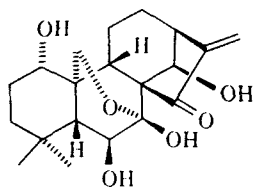
(12) curcumol



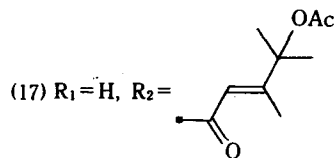
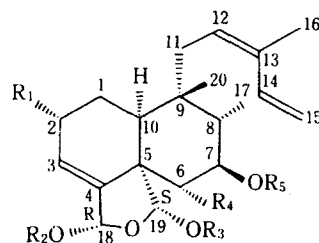
(13) 12-*O*-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate (TPA)



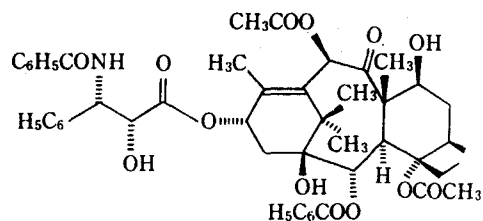
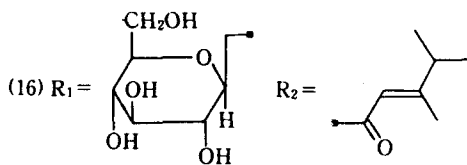
(14) ingenol-3-hexadecanoate
(R₁ = CO(CH₂)₁₅CH₃, R₂ = R₃ = H)



(15) oridonin



(16) bruceantinoside B
(17) bruceantanol



casearins	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀ (μ mol/l)*
A(1)	OMe	Ac	Ac	OH	Bu	1.0
B(2)	OMe	Ac	Ac	OAc	Bu	8.5
C(3)	OH	Ac	Ac	OAc	Dc	0.77
D(4)	OH	Bu	Ac	OH	Bu	1.8
E(5)	OH	Et	Ac	OH	Dc	4.7
F(6)	OH	Et	Ac	OH	Bu	29.0
G(7)	OMe	Ac	Ac	H	Bu	0.17
H(8)	OH	Ac	Ac	H	Bu	0.37
I(9)	OH	Ac	Bu	H	Bu	0.51
J(10)	OMe	Bu	Ac	OH	Bu	1.1
K(11)	OAc	Ac	Ac	OH	Bu	0.52
L(12)	OMe	Bu	Ac	OAc	H	1.6
M(13)	OH	Bu	Bu	OAc	H	1.8
N(14)	OMe	Ac	Bu	OAc	Bu	5.9
O(15)	OMe	Bu	Ac	OAc	Bu	6.0
P(16)	OMe	Ac	Ac	OAc	Ac	7.8
Q(17)	OH	Ac	Ac	OAc	Bu	4.3
R(18)	=O	Ac	Ac	OH	Bu	5.4
Aa(21)	OMe	Ac	Ac	=O	Bu	0.55
Ab(22)	OMe	Ac	Ac	OPr	Bu	17.0
Ac(23)	OMe	Ac	Ac	OBu	Bu	38.0
Da(24)	=O	Bu	Ac	=O	Bu	19.0

* cytotoxic activities against V-79 cells

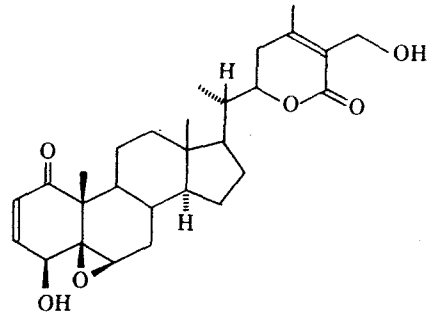
(18) ジテルペン系化合物

病に、後者は白血病に有効とされている。そのほか leurosine, lochnerine, vindoline, vindolinine などに血糖降下作用が認められている。

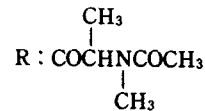
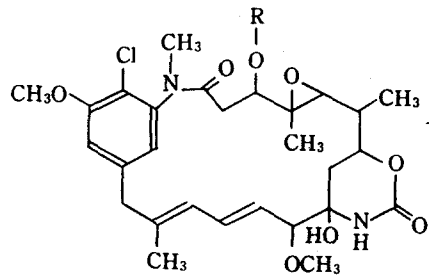
b) コルヒチン関連化合物

イヌサフラン (*Colchicum autumnale*) に含まれるアルカロイドである。コルヒチン (colchicine) は急性の痛風疾患に選択的に効果を示し、有糸分裂を阻害する。また、倍数体 (polyploid) を作る重要な薬物として知られる。colchicine (3) より誘導されるデメコルシン desacetylmethylcolchicine (4) は、顆粒性白血球増殖の際の細胞分裂を抑制し、慢性骨髄性白血病および悪性リンパ腫に有効な活性を示す。colchicineamide (5) は、やは

(19) taxol (NSC 125973)



(20) withaferin A



(21) maytansine

り誘導体の一種であるが、乳癌に対する治癒率は高い。

c) セファロタキサスアルカロイド

Cephalotaxus harringtonia より数種のエステルアルカロイドが単離され、実験的腫瘍に活性が認められた。harringtonine は, cephalotaxine (6) に acid (7) の 2-enantiomer がエステル結合したものであり, homoharringtonine は, さらにアシル側鎖のメチル基が1個多くなっている。本2種のアルカロイドについては、中国において臨床的にテストが行われ、白血病性の患者に有効と報告されている。

d) カンプトテシン (camptothecine)²⁾

中国産の喜樹 (*Camptotheca acuminata*) (Nyssaceae 科) から得られる抗腫瘍活性化化合物である。臨床的に消化器系の癌にテストされたが、副作用が強いため、現在はその誘導体 (8) について臨床試験が進められ、認可されようとしている。

e) シノコクリン (sinococuline) (9)³⁾

アオツブラフジ (*Cocculus trilobus*) (Menispermaceae 科) から得られる抗腫瘍性アルカロイドであり、種々の実験動物腫瘍系によい結果を得ている。

f) その他のアルカロイド

ホンコン産のサンショウ (*Zanthoxylum nitidum*) より、白血病性 L1210 および P388 マウスに対して有効性を示す nitidine chloride (10) が単離されており、また、*Acronycta baurei* よりアクリドン系アルカロイドの acronycine, *Ochrosia elliptica* より ellipticine が単離されている。ellipticine の β -アラビノシド誘導体 Sun4599 は、マウス同系腫瘍に対して優れた活性を示し、かつ安全域が比較的広いなどの点で日本で臨床試験が進められている。また、抗腫瘍性ビスベンジルイソキノリン類として、*Thalictrum dasycarpium* から thalicarpine, *Stephania* spp. および *Menispermum* spp. より tetrandrine, *Cocculus* spp. より cocculusinine が得られている。

2) リグナン

ポドフィルム (*Podophyllum peltatum*) の根茎は、アメリカ原住民により古くから駆虫薬や催吐薬として用いられた。そのアルコールエキスより得られる樹脂は、ポドフィリンと呼ばれる無晶形粉末で、細胞分裂阻止作用を有するため徹底的に研究された。樹脂中より、主活性物質の podophyllo-toxin (11) が単離された。podophyllo-toxin は、コルヒチンよりも毒性が低く、正常細胞よりも変異細胞に対する作用が強いという選択毒性を有していたので、多くの誘導体が作製され、現在 VP-16 (etoposide) および VM-26 と呼ばれる誘

イグサ科 (Euphorbiaceae) に属する植物からは、多種のジテルペンが分離され、特に *Euphorbia* 属 *Croton* 属および *Jatropha* 属に関しては数多くの研究がある。この系統の化合物の中には、発癌のプロモーターとして有名な TPA (12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate) (13) がある。

また、既に発癌因子として有名な ingenol-3-hexadecanoate (14) が *Euphorbia lathyris* より単離され、ある種の腫瘍系に強い活性を示した。

② *Casearia sylvestris* よりのジテルペン系化合物 (A-R) (18)⁶⁻⁸⁾ : 本植物は、イギリス科 (Flacourtiaceae) の植物で、ブラジル、パラグアイなど南米に広く分布している。パラグアイでは、Burro-Kaa と称して強壯、抗癌薬として用いられている。Sarcoma 180A に有効な物質としてジテルペン系化合物が得られている。

③ その他のジテルペン : シソ科の *Rabdosia* 属植物からは、多種の抗腫瘍性ジテルペン類が単離され、その中の oridonin (15) および ponigidin に関しては中国で臨床実験が行われた。また、エチオピアの原住民が癌治療の目的で用いているニガキ科植物 *Burkea* spp. より抗腫瘍活性物質として誘導体が臨床的に用いられている。

3) テルペノイド

a) セスキテルペン

細胞毒性あるいは抗腫瘍性物質として、多くの化合物が得られており、構造的に分子内 α -methylene- γ -lactone あるいは α , β -不飽和カルボニルなどのような、マイケル付加反応が起こりうるような部分構造を有する化合物が多くみられる。タンザニアの植物 *Acanthospermum glaberratum* より eremantholide A, *Eupatorium hyssopifolium* より eupahysopin などが知られている。また、中国においては温莖菹 (*Curcuma aromatica*) より β -elemene および curcumol (12) が活性物質として分離され、後者は臨床的に子宮頸癌に有効であることが確かめられている。

表 3 RA 化合物の物理的性状

化合物	性 状	化合物	性 状
RA-I	colorless powder, mp 284°C (dec., from MeOH) MS m/z : 772 [M] ⁺ (C ₄₀ H ₄₈ O ₁₀ N ₆) [α] _D -216° (CHCl ₃ -MeOH 9 : 1)	RA-VI	colorless needles, mp 219~220°C (from MeOH) MS m/z : 786 [M] ⁺ (C ₄₁ H ₅₀ O ₁₀ N ₆) [α] _D -118.6° (CHCl ₃)
RA-II	colorless needles, mp 261°C (dec., from MeOH) MS m/z : 756 [M] ⁺ (C ₄₀ H ₄₈ O ₉ N ₆) [α] _D -201° (CHCl ₃)	RA-VII	colorless needles, mp >300°C (from MeOH) MS m/z : 770 [M] ⁺ (C ₄₁ H ₅₀ O ₉ N ₆) [α] _D -229° (CHCl ₃)
RA-III	colorless needles, mp >300°C (from MeOH) MS m/z : 786 [M] ⁺ (C ₄₁ H ₅₀ O ₁₀ N ₆), 768 [M-H ₂ O] ⁺ [α] _D -199° (CHCl ₃)	RA-VIII	colorless needles, mp 267~269°C (from MeOH) MS m/z : 800 [M] ⁺ (C ₄₂ H ₅₂ O ₁₀ N ₆) [α] _D -159.5° (CHCl ₃)
RA-IV	colorless powder, mp 247~255°C (from MeOH) MS m/z : 786 [M] ⁺ (C ₄₁ H ₅₀ O ₁₀ N ₆), 768 [M-H ₂ O] ⁺ [α] _D -126° (CHCl ₃)	RA-IX	colorless needles, mp 242~243°C (from MeOH) MS m/z : 810 [M] ⁺ (C ₄₃ H ₅₀ O ₁₀ N ₆) [α] _D -158.1° (CHCl ₃)
RA-V	colorless powder, mp >300°C (from MeOH) MS m/z : 756 [M] ⁺ (C ₄₀ H ₄₆ O ₉ N ₆), 768 [M-H ₂ O] ⁺ [α] _D -225° (CHCl ₃)	RA-X	colorless needles, mp 255~256°C (from MeOH) MS m/z : 828 [M] ⁺ (C ₄₃ H ₅₂ O ₁₁ N ₆), 768 [M-H ₂ O] ⁺ [α] _D -205.4° (CHCl ₃ -MeOH 1 : 1)

b) ジテルペン

① トウダイグサ科のジテルペン^{4,5)}: トウダ
て quassinoid 類の bruceine C および bruceantino-
side A, B (16), bruceantanol (17) などが単離さ
れている。また、イチイより得られる taxol (19)
は、最も注目されている化合物の 1 つである⁹⁾。

c) トリテルペン

ウリ科の *Cucurbita* spp. より cucurbitacin 類,
ナス科の *Witheringia coccoloboides* より physarin B
およびその関連化合物, また, *Salvia* spp. よりピ
スノルトリテルペンの cerasterol および pris-
timerin, さらに *Ganoderma lucidum* よりポリオキ
シラノスタン型の ganoderic acid が抗腫瘍活性物
質として単離されている。

4) ステロイド

ステロイド系の中でも, 特に強心配糖体に属す
る bufadienolide, cardenolide, withanolide 系統の
化合物に活性を示すものが多い。withaferin A

(20) は, *Withania somnifera* より得られた活性物
質である。

5) マクロライド

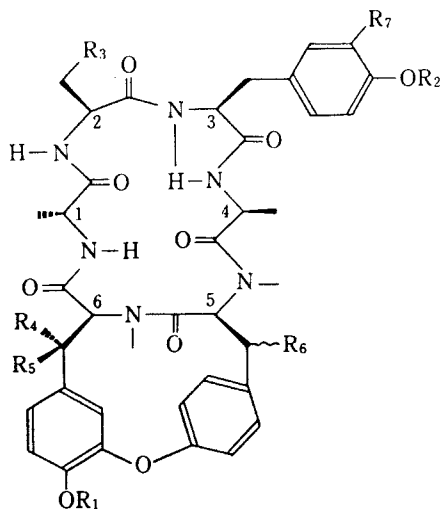
maytansine (21) は, *Maytenus serrata* より得ら
れた抗腫瘍活性物質であり, KB 細胞, L1210, P
388, Sarcoma 180A, Lewis 肺癌, Walker256 など
に有効性を示した。また同じくニシキギ科の植物
および微生物 *Nocardia* spp. より ansamitocine 系
の maytansinoid 関連化合物が得られ, 種々検討
が試みられたが, 毒性が強いため中断されるに至
った。今後は誘導体作製による減毒が期待される。

6) オリゴペプチド

a) ブバルジン (bouvardin)^{10,11)}

アリゾナ大学で最初に発見された化合物である。
アカネ科の *Bouvardia ternifolia* から抗腫瘍活性成
分として単離され, エーテル結合を有する環状の
ヘキサペプチドであることが確認された。

b) RA 系化合物^{12~14)}



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

microbial transformation products

<i>O</i> -desmethyl-bouvardin	H	H	H	H	H	β -OH	H
bouvardin-catechol	H	H	H	H	H	β -OH	OH

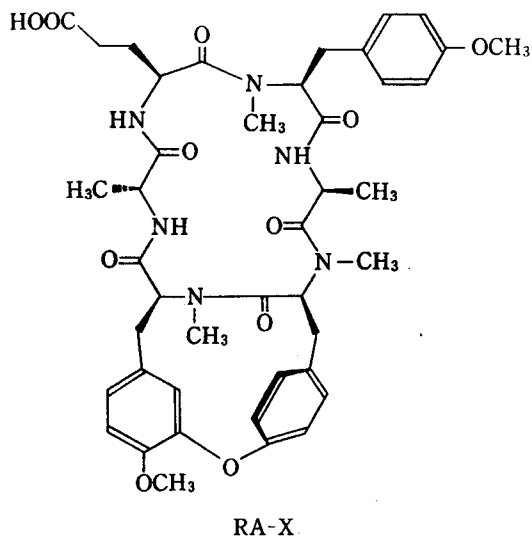
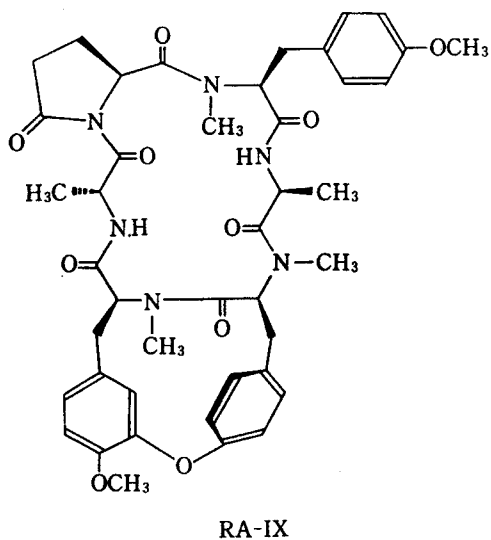


図 1 ブバルジン, RA 系化合物

茜草根より得られるオリゴペプチドで、基本骨格はブバルジンと同じく環状ヘキサペプチドである。

茜草根は古来、染料として用いられてきた植物であるが、Sarcoma 180A に活性を示したことから成分検討を行い、抗腫瘍活性を示す 10 種類の

オリゴペプチドを単離することができた (表 3)。このオリゴペプチドは、日本産のアカネ *Rubia akane* および *R. cordifolia* には含まれているが、セイヨウアカネ *R. tinctorum* には含まれていない。

構造的には、図 1 に示すようなエーテル結合を有する 2 環状のヘキサペプチドであることが判明

した。上記ブバルジンと類似の化合物であり、RA-Vはdeoxybouvardinと一致する。抗腫瘍活性が強く、前臨床を終え、臨床の第1相試験を受けているところである。

おわりに

以上、すでに臨床的に用いられているものから、まだ単に抗腫瘍活性が認められたものまでを列挙してみたが、これら以外にも数多く報告が出されつつある。

しかし目下のところは、より適切なスクリーニング法の開発が望まれている。そうすればいずれ、さらに有用な新規化合物が開発されることであろう。

文 献

- 1) Itokawa H : A review, research on antineoplastic drugs from natural sources : especially from higher plants. *Yakugaku Zasshi* **108** (9) : 824 (1988)
- 2) Sawada S, et al : Synthesis and antitumor activity of 20(S)-camptothecin derivatives : carbamate-linked, water-soluble derivatives of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin. *Chem Pharm Bull* **39** (6) : 1446 (1991)
- 3) Itokawa H, et al : An antitumor morphinane alkaloid, sinococculine, from cocculus trilobus. *Chem Pharm Bull* **35** : 1660 (1987)
- 4) Itokawa H, et al : An antitumor principle from *Euphorbia lathyris*. *Planta Medica* **55** : 271 (1989)
- 5) Itokawa H, et al : Lathyrane diterpenes from *euphorbia lathyris*. *Phytochem* **29** : 2025 (1990)
- 6) Itokawa H, et al : An antitumor principle from *Casearia sylvestris* Sw. (Flacourtiaceae), structure elucidation of new clerodane diterpenes by 2D-NMR spectroscopy. *Chem Pharm Bull* **36** : 1585 (1988)
- 7) Itokawa H, et al : New anticancer principles casearins A-F, for *Casearia sylvestris* SW. (Flacourtiaceae). *Chem Pharm Bull* **38** : 3384 (1990)
- 8) Morita H, et al : Structures and cytotoxic activity relationship of Casearin diterpenes from *casearia sylvestris* SW. *Chem Pharm Bull* **39** : 693 (1991)
- 9) Grever M, et al : Discovery and development of new antitumor and anti HIV natural products at the National Cancer Institute (USA) ; The Annual Meeting of the Pharmaceutical Congress of Japan, Tokyo (1991)
- 10) Jolad S D, et al : Bouvardin and deoxybouvardin, antitumor cyclic hexapeptides from *Bouvardia ternifolia* (Rubiaceae). *J Am Chem Soc* **99** (24) : 8040 (1977)
- 11) Bates R B, et al : Solution forms of bouvardin and relatives from NMR studies. 6-O-Methylbouv. *J Am Chem Soc* **105** (5) : 1343 (1983)
- 12) Morita H, et al : Conformational analysis of antitumor cyclic hexapeptides RA series. *Tetrahed* **47** (16/17) : 2757 (1991)
- 13) Itokawa H, et al : Conformational analysis of [N-demethyl-Tyr (OCH₃)-3] RA-VII, conformationally restricted model approach. *Chem Pharm Bull* **39** (8) : 2161 (1991)
- 14) Itokawa H, et al : *Tetrahed* **47** (34) : 7007 (1991)
(1993年 4月 5日)

プロフィール

1955年東京薬科大学卒業, 1957年東京大学大学院修士課程修了, 1960年同博士課程修了. 1960年東京理科大学助教授, 1965年東京薬科大学助教授, 1972年同大教授, 現在に至る.

研究テーマは抗腫瘍活性天然薬物の研究.