

## シジュウムの炎症細胞に与える効果と有効成分の分離

主任研究者 北中 進

日本大学薬学部教授

研究要旨 シジュウムは、各種アレルギー疾患に効果を挙げている植物である。これまで、マスト細胞からのヒスタミンの検討及び有効成分の分離についての検討を行ってきたなか、新規ベンゾフェノン配糖体を単離した。さらにマクロファージに影響を及ぼす新規化合物を含むセスキテルペノイドを単離した。これらの構造決定と生物活性について検討した。

### A. 研究目的

アトピー性皮膚炎、気管支喘息およびアレルギー性鼻炎等の疾患はI型アレルギー反応によって引き起こされる疾患で、世界的に見ても大きな社会問題になっている。しかし副作用が少なく、有効な医薬品は現在のところ、見い出されていない。このI型アレルギー反応はアレルゲンの感作により免疫担当細胞からのケミカルメディエーターおよびサイトカインの遊離が開始され、持続的に炎症反応が起こる疾患である。このケミカルメディエーターおよびサイトカインの遊離を抑制する物質から、抗アレルギー剤開発のためのリード化合物を発見することが期待されている。

シジュウムは南米原産のフトモモ科の植物で、葉は民間薬として経験的にアレルギー疾患に利用されており、これまでにヒ

スタミン遊離抑制物質として数種のタンニンが単離・同定されている。タンニンのような高極性物質ばかりでなく、低極性物質に着目し、炎症細胞に作用する物質を探索した。

### B. 研究方法

#### シジュウムエキスからの低分子化合物の精製

シジュウムの葉(5 kg)の80%アセトンエキスを水に溶解し、Diaion HP-20カラムに付し、そのメタノール溶出画分をSephadex LH20、シリカゲルクロマトグラフィーで分画し、最終的に高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で精製することにより、化合物1および2を単離した。また、先に単離されたベンゾフェノン配糖体関連

物質2種(4および5)を単離した。また、ヒスタミン遊離抑制活性のある画分より、既知フラボノール配糖体5種(6~10)を単離した。

### ヒスタミン遊離抑制試験

ヒスタミン遊離抑制試験は下記の通り行った。すなわち、ラット腹腔マスト細胞を $5 \times 10^5$  cells/mLの細胞懸濁液を調製し、試料を終濃度100  $\mu$ g/mLで添加した。脱顆粒物質として、compound 48/80を用いた。遊離したヒスタミン量は、オルトフタルアルデヒド(OPA)を用いたポストラベル

法によるHPLCで定量された。

### C. 研究結果

化合物1は無色の針状晶として得られ、融点104-105°C、高分解のEI-MSより、分子式 $C_{15}H_{24}O$ であることが明かとなった。また、化合物2も無色の針状晶として得られ、融点140-142°C、高分解のEI-MSより、分子式 $C_{15}H_{22}O_2$ であることが明かとなった。これらの構造は、NMR、IR等の各種スペクトルを解析することにより、図1に示すとおりであると決定された。なお、化合物1

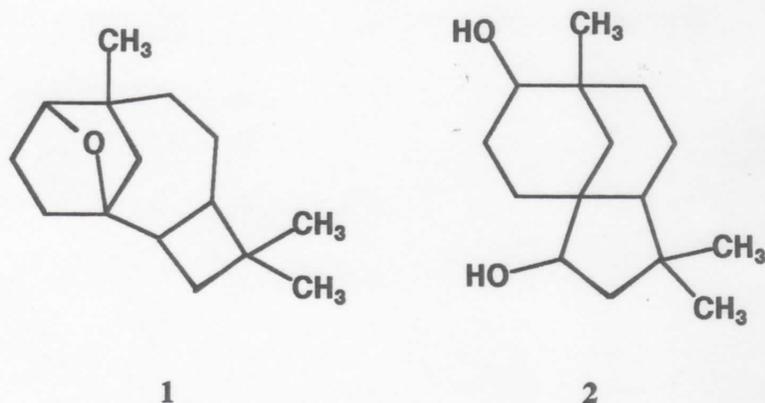


図1 得られたセスキテルペン

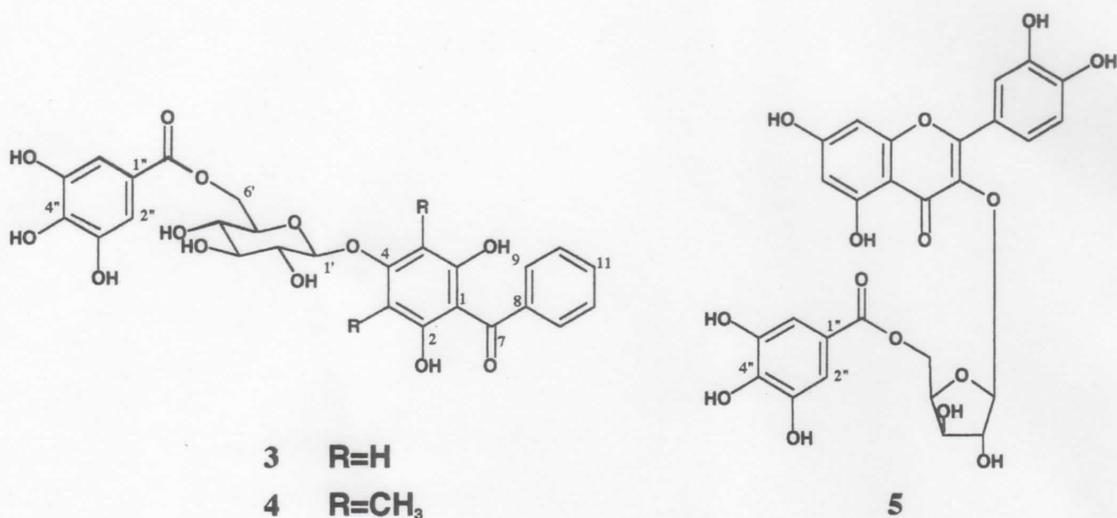


図2 得られた配糖体

は、文献未記載の新規セスキテルペンであった。配糖体1と推定された。また、化合物4および5は、いずれも黄色の粉末として得られ、機器分析の結果から4(6-O-galloylglucosyl)-2,6-dihydro-3,5-dimethylbenzophenone (4)およびQuercetin-3-O-5-galloylarabinoside (5)と決定された(図2)。いずれも文献未記載の化合物である。このうち、化合物5にラット腹腔由来マスト細胞からのヒスタミン遊離活性が強く、そのIC<sub>50</sub>は27 μMであった。

#### D. 考察

今回は、エキス段階では比較的ヒスタミン遊離抑制活性の弱い画分の成分を検索し、新規ベンゾフェノン配糖体を単離構造決定するとともに、弱いながらもヒスタミン遊離抑制活性を有することを明らかにした。なお、クロマトグラムの上、化合物1の近傍には類似物質含む画分がいくつか存在していることから、これらの精査が望まれる。

#### E. 結論

これまでシジュウムにはタンニン類という水溶性ポリフェノールにヒスタミン遊離抑制活性を有することを明にしてきたが、今回、比較的疎水性物質にも同様の活性が存在することを明らかにした。また、今回単離された化合物1を含まない他の画分には、いくつかの関連化合物と強力なヒスタミン遊離抑制活性が認められることから、生物活性を含めた探索が今後の検討課題である。

およびQuercetin-3-O-5-galloyl-arabinoside

(3)を得た。さらに5種の既知quercetin配糖体を同定した。また、低極性画分からセスキテルペンのchlovandiol (2)と3,5-epoxysenecrassidiol (1)単離構造決定した。なお、1および3、4、5は新規化合物である。このうち、3はラット腹腔マスト細胞からのヒスタミン遊離を抑制すると同時にマクロファージのNO産生をも抑制した。また、4および5はマクロファージからのIL6産生を抑制したばかりでなく、IL12産生を増強した。特に4のIL12産生増強作用は強かった。

これまでシジュウムにはタンニン類という水溶性ポリフェノールにヒスタミン遊離抑制活性を有することを明らかにしてきたが、比較的疎水性物質にも同様の活性が存在することを明らかにした。また、これらにはNO産生IL産生能にも関与することから、シジュウムの抗炎症作用が多岐にわたることを示唆するものである。

#### F. 学会発表

1. 松崎桂一、北中 進 *Psidium guajava* のフェノール性成分について 日本生薬学会第46回年会(大阪) 講演要旨集 p121 (1999).
2. 松崎桂一、尚 尔金、北中 進 *Psidium guajava*のテルペノイド成分の研究 日本生薬学会第46回年会(大阪) 講演要旨集 p143 (1999).
3. 松崎桂一、北中 進、石井里枝、斉藤貢一 *Psidium guajava*のフェノール性成分について(その2) 日本薬学会第120年会(岐阜) 講演要旨集2 p52 (2000).