

30A-17

日本民間薬ヒュウガトウキ (*Angelica furcijuga*) の NO 産生抑制活性成分

京都薬科大学・生薬学教室, (財)生産開発科学研究所*

○藤浦禎士, 松田久司, 村上敏之, 戸口田 巖, 二宮清文, 吉川雅之, 山原條二*

【目的】セリ科植物ヒュウガトウキ (*Angelica furcijuga* K_{ITAGAWA}) は, 健康食品 “ヤマニンジン” と通称され, 高脂血症や糖尿病等の生活習慣病や炎症及びアレルギーに有効と言われている。一方, マクロファージから誘導型NO合成酵素 (iNOS) の発現を介した過剰のNO産生は各種臓器障害やショック症状を引き起こし, 炎症を悪化させる原因になると言われている。今回, 宮崎県栽培ヒュウガトウキ抽出エキスにLPS刺激によるマクロファージからのNO産生抑制活性が認められたことから, 有効成分の解明に着手した。その結果, アシル化クマリン類およびポリアセチレン化合物に顕著な抑制活性を見出し, 構造-活性相関および作用機序に関する知見を得たので報告する。

【実験方法】成分の単離: 宮崎県で栽培されたヒュウガトウキの新鮮地下部のメタノール抽出エキスを各種カラムクロマトグラフィーおよびHPLCを繰り返すことにより, 既知化合物17種を単離・同定するとともに6種の新規化合物を単離・構造決定した。NO産生抑制活性: ddY系マウスから腹腔マクロファージを採取した。96wellマイクロプレートで前培養したマクロファージ (5×10^5 cells/well) にLPS ($10 \mu\text{g/ml}$) および被験化合物 (0.3 - $100 \mu\text{M}$) を添加し, 20時間培養した。培養液中に蓄積したNO₂⁻量をGriess試薬を用いて測定し, NO産生量とした。細胞毒性: LPS非存在下, 被験化合物とともに20時間培養した後, MTTアッセイ法により評価した。iNOSの発現: LPSおよび被験化合物を添加して培養し, SDS-PAGE後, ウェスタンブロッティング法を用いてiNOSの発現について検討した。

【結果・考察】アシル化クマリンhyuganin A-D, anomalin, isopteryxinに強い抑制作用 (IC₅₀値: 1 - $10 \mu\text{M}$) がみられたが, 加水分解によって得られた (+)-cis-khellactoneは抑制作用を示さず, 活性の発現には3' および4' に結合したアシル基の存在が必須であることが明らかとなった。また, ポリアセチレン化合物 (-)-falcarinol, falcarindiolにも強い抑制作用が認められ, 細胞毒性については, falcarindiolに高濃度 ($100 \mu\text{M}$) で毒性がみられたが, それ以外では細胞毒性は認められなかった。また, 強い活性を示したクマリン類について, iNOSの発現に及ぼす影響について検討したところ, いずれもiNOSの発現を抑制した。以上の結果より, ヒュウガトウキに含まれるクマリン類およびポリアセチレン類はLPS刺激によるNOの産生を抑制することが明らかとなった。