

S-5

14:20～14:40

和漢薬から創薬へ ①

紅豆杉の生物活性成分の探索

○門田 重利

富山医科薬科大学・和漢薬研究所

イチイ科薬用植物紅豆杉(学名：*Taxus yunnanensis* Cheng et L. K. Fu)は、中国雲南省の高山に自生する常緑の高木である。*Taxus* 属植物には、抗癌剤であるパクリタキセル(商品名：タキソール)を初めとする350種以上のタキサン型ジテルペンが樹皮、葉、根、種子および枝などに含まれていることが報告されている。また、紅豆杉の材部は中国で糖尿病、癌などの種々の疾患の宮廷薬として用いられていたが、中国政府によって国家一級保護植物に指定され伐採禁止や売買禁止など手厚く保護されているために、紅豆杉の材部の研究は、これまでほとんど行われていなかった。今回、中国政府の許可を得て紅豆杉の材部を化学的に分析し、血糖降下作用、肝臓保護や細胞増殖抑制活性について評価を行った。紅豆杉の材部の水、水/メタノール(1:1)およびメタノールのエキスより、リグナン類5種(このうち3種は主成分)と微量成分としてタキサン型ジテルペン12種(このうち3種は新化合物)を単離、構造決定した。まず、主成分のリグナン類(isotaxiresinol, secoisolariciresinol, taxiresinol)について、STZ 誘発糖尿病ラットを用いて血糖降下作用を検討したところ、それぞれ34.5%、33.4%、20.9%の血糖降下を示し、ポジティブコントロールに用いたトリブタミドとブホルミンの血糖降下作用(20.4%)と同程度であった。また、これらのリグナン類は、D-galactosamine (D-Gal)/lipopolysaccharide (LPS) 誘発肝障害モデルマウスに対して、有意にsGOT, sGPT レベルを減少させポジティブコントロールに用いたシリマリンと同程度か、より強い肝保護活性を示した。また、その肝臓保護活性の機序としては、TNF- α 産生抑制作用とアポトーシス抑制作用に基づくことを明らかにした。次に、細胞増殖抑制活性を検討した結果、リグナン類の secoisolariciresinol (HT-1080細胞に対する EC_{50} , $5.9 \mu\text{g/mL}$) およびタキサン型ジテルペン hongdoushan C (colon 26-L5細胞に対する EC_{50} , $3.8 \mu\text{g/mL}$) に強い活性が認められた。また、上記の phytoestrogen である secoisolariciresinol や taxiresinol は、代謝を受けて estrogen 作用や estrogen 拮抗作用をもつ代謝物に変換されるという報告もあり、紅豆杉の主成分であるこれら類縁のリグナン類は、創薬の種子としても大変興味深い化合物であると考えられる。以上の研究結果についてご紹介する。