

氏名	笠島 直樹
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位授与番号	博乙第4063号
学位授与の日付	平成17年 9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文の題目	<i>Kunzea ambigua</i> および <i>Eucalyptus cypellocarpa</i> の成分研究
論文審査委員	教授 波多野 力 教授 廣田 喬 教授 佐々木健二

学位論文内容の要旨

オーストラリア産フトモモ科植物 *Kunzea ambigua* および *Eucalyptus cypellocarpa* に含まれるボリフェノールを中心とした成分研究を行った。得られた化合物については、NMRを中心とした各種スペクトルデータおよび化学反応等の結果に基き、化学構造を解明した。

K. ambigua からは新規化合物 19 種 [フラボノイド 2 種 (*Kunzeagin A*, *Kunzeanone D*), フロログルシノール誘導体 9 種 (*Kuzneaphlogins A—F*, *Kunzeanones A—C*), クロモン配糖体 6 種 (*Kunzeachromones A—F*), リグナン配糖体 1 種 (*Kunzealignan A*), 加水分解性タンニン 1 種 (*Kunzeatannin A*)]を含む計 41 種の化合物を単離、構造を解明した。また、本植物の抽出エキスに魚毒作用が認められたことから、その活性を指標に検討を行ったところ *Kunzeanone D* が活性物質のうちの一つと明らかにした。さらに本植物から得た化合物について TPA により誘発される EBV 初期抗原発現抑制試験に供した結果、試験を行った全ての被検化合物が抑制活性を示し、その強さは顕著な抗発ガンプロモーターとして有名な緑茶の(-)-Epigallocatechin gallate (EGCG)と同等若しくはそれ以上であることが示された。

E. cypellocarpa からは新規化合物 11 種 [モノテルペン誘導体 7 種 (*Cypellocarpins D₁—D₃*, *E₁—E₃*, *F*), フラボノイド誘導体 3 種 (*Cypellocargins A—C*), クロモン配糖体 1 種 (*Cypellochromone A*)]を含む計 37 種の化合物を単離、構造を解明した。

今回成分研究を行った両植物には特異的な骨格を有する化合物が多く見受けられ、植物化学的にも大変興味深い植物であると同時に今後の活性試験の結果によっては、有用な天然資源となり得ることが示唆された。

論文審査結果の要旨

本論文はフトモモ科植物の *Kunzea ambigua* と *Eucalyptus cypellocarpa* の成分を精査して得られた新規化合物の構造決定を中心としたものである。フトモモ科は 3000 種の植物を含む大きな科で、成分が未解明なものも少なくない。また特に、フトモモ科植物から得られたテルペノイドやフロログルシノール構造を有する成分の中には、発癌プロモーション抑制作用を示す物質や白血病細胞に対する細胞毒性を示す物質があり、本科の植物については新たな薬品開発のための資源として期待されるところである。本研究の対象となった 2 種のフトモモ科植物はいずれもオーストラリア原産の植物で、成分についてはほとんど未解明であった。

本論文ではまず、*Kunzea ambigua* の葉の成分についての検討結果を示しており、19 種の新規化合物を含む計 41 種の化合物を単離している。新規化合物のうち *kunzeanone A, B* と名づけた 2 種はいずれも同一分子内にフラバノン部分とフロログルシノール構造を有しており、X 線結晶構造解析をも利用して相対配置を確立している。また *kunzeanone C* については、セスキテルペン部分とフロログルシノール構造を同一分子内に有する特異な構造を明らかにした。他方、*kunzeagin A* については、メチレンによってフラボノイド配糖体 2 分子が架橋された構造を明らかにしている。さらにこれらのはか新規化合物として、フロログルシノール配糖体 *kunzeaphlogin A-F*、リグナン配糖体 *kunzealignan A*、クロモン配糖体 *kunzeachromone A-F*、フラバノン *kunzeanone D*、加水分解性タンニン 2 量体 *kunzeatannin A* の構造をもそれぞれ確立した。

次に *Eucalyptus cypellocarpa* の葉の成分についても同様に検討を進め、11 種の新規化合物を含む計 31 種の化合物を単離している。これら新規化合物については、それぞれクロモン配糖体 (*cypello-chromone A*)、モノテルペン誘導体 (*cypellocarpin D₁-D₃, E₁-E₃, F*)、フラボノイド配糖体 (*cypellogin A-C*) の構造を確立した。これらのうち *cypellocarpin* 類および *cypellogin* 類はいずれも分子内に (+)-oleuropeic acid または dihydro-oleuropeic acid を持つことが共通の特徴であった。

こうして単離した化合物のうち 10 種については、抗発ガン物質の一次スクリーニングとして使用される Epstein-Barr ウィルス初期抗原活性化に対する抑制作用が検討され、その結果、いずれの化合物についても顕著な抑制を示すことが明らかになっており、その強さは既知の抑制物質である (-)-epigallocatechin gallate の作用と同等もしくはこれを上回っていた。

このように本論文は 2 種の植物から計 30 種の新規化合物を単離し、特異な構造のものをも含めてそれらの化学構造を明らかにするとともに、抗発ガン作用にも言及してこれら植物の薬用資源としての価値を開拓したものであり、博士学位論文に値するものと判定した。