【解説】

岡野正義

クアシノイド——その多様な生物活性

クアシノイドはニガキ科植物中にのみ含まれており、多様な生物活性(癌、エイズ、害虫などに対して)をもっている。また、エチオピア産ニガキ科植物から単離されたクアシノイドの一種である「ブルシアンチン」が、米国国立癌研究所で制癌剤として第二相の臨床試験まで実施されたこともあり、興味深い生理活性物質である。今後の課題は、クアシノイドの供給方法を検討するとともに、より高い生物活性を有する誘導体の合成方法を確立することであろう。

Quassinoids—Their Various Biological Activities
Masayoshi OKANO, 広島大学総合科学部

クアシノイドとは？

クアシノイド(quassinoid)は、ニガキ科植物(Simaroubaceae)中に含まれる苦味成分である。“クアシノイド”は、最初に単離され命名された quassin(3)にちなんで、関連する化合物群につけられた名称である。この化合物群は、現在のところニガキ科植物のみから発見されている。

ニガキ科植物は、約 28 属 150 種が知られており、その分布は熱帯から温帯までの広い地域に及んでいる。図 1 は日本産ニガキ科植物(*Picrasma ailanthoides*)で、1997 年 8 月 10 日、広島県の太田川流域で筆者が撮影したものである。

ニガキ科植物が世界各地でいろいろな病気の治療に使用されてきたことは、大変興味深い。たとえば、エチオピアでは、木部のエキスが腫瘍、マラリア、赤痢、ハンセン氏病などの治療に使用され、中国では、果実のエキスが腫瘍、マラリア、赤痢などの治療や、いぼ、魚の目の外用薬として使用されてきた。また我が国では、ニガキの木部を胃炎、消化不良などの治療に用いてきたほか、煎じ汁を農作物の害虫や家畜の皮膚寄生虫の駆除に用いてきた。

このように、世界各地で、その地域に生育するニガキ科植物がその地域で発生する病気の治療薬として使用されてきたが、それによって病気が真に治癒していたとすると、後で述べるクアシノイドの多様な生物活性から、その薬効を示した成分がクアシノイドであった可能性は高い。筆者らの成分研究では、ニガキ科植物の種類により含有するクアシノイドの種類が異なったり、その含有率が異なっていた。したがって、ニガキ科植物の種類によって、トータルな生物活性は微妙に異なるものと思われる。

クアシノイドは、トリテルペンが高度に酸化して得られた化合物群と考えられているが、その生合成過程はよくわかっていない。種によって含有するクアシノイドの化学構造が少しずつ異なるのは、種によって酵素系が異なるためと思われる。代表的なクアシノイドおよび関連する化合物の化学構造を図 2 に示す。

Bruceantin(1)はエチオピア産ニガキ科植物 *Brucea antidysenterica*, brusatol(2)は中国産ニガキ科植物 *Brucea javanica*, quassin(3)は日本産ニガキ科植物 *P. ailanthoides*, shinjulactone-C(4)は中国原産で明治時代に日本に渡来したニガキ科植物 *Ailanthus altissima* をそれぞれ代表するクアシノイドである。

図 2 に示した構造式からわかるように、化合物 1 およ

び2は、エステル側鎖のみわずかに異なる化学構造であるのに対して、化合物3および4の化学構造は、化合物1および2でみられたようなエステル側鎖やメチレンオ

図1 ■ 日本産ニガキ科植物
Picrasma ailanthoides (= *Picrasma quassioides*)

図2 ■ クアシノイドの化学構造(その1)

キシブリッジ(-CH₂O-)が存在しない点で、化合物1および2の構造とは大きく異なっている。

クアシノイドの生物活性については、抗癌活性、抗マラリア活性、摂食阻害活性(殺虫活性を含む)、抗炎症活性、抗アメーバ活性、除草活性などが報告されている⁽¹⁾。本稿では、筆者が関係してきたクアシノイドの生物活性を中心に解説する。

クアシノイドの生物活性

1. 抗癌活性

1) Bruceantin(1)の場合

Bruceantin(1)は、エチオピア産ニガキ科植物 *B. antidysenterica* から、Kupchan およびその共同研究者によって最初に単離構造決定されたクアシノイドで、抗癌活性のスクリーニングにおいて高い活性を示したことから、注目されるようになった。

1980 年ころ、米国の国立癌研究所(NCI)は、この化合物について抗癌剤としての臨床試験をフェーズII (第二相) の段階まで実施した。しかし、残念ながら薬効が弱いとの結論になり、さらに上位の臨床試験(フェーズIII)を受けるには至らなかった。非常に期待され、周辺の研究も大々的に行なわれてきた化合物であったにもかかわらず、水が引くように檜舞台から姿を消した。そう感じるのは、筆者だけであろうか。

Kupchan らは、同植物のエキスから dehydro-bru-

図3 ■ クアシノイドの化学構造(その2)

ceantin(5)や bruceanic acid A(6) (図3)を得たが、筆者らも同様の結果を得ている⁽²⁾。その後の研究で、化合物5および6は、化合物1が空気酸化を受けて生成したのではないかと筆者は考えている。また、このように考えることによって、今までの生物活性試験において、データの再現性が乏しかった理由がうまく説明できるように思えるのである。つまり、化合物1が不安定であるため、臨床試験の際には、薬効の小さい化合物5や6に変化していたのではないかと考えられるのである。もし、そのような変化が起こっていたとすれば、化合物1の本来の活性が失われないように活性部位を保護するなどの方法を、今後検討しなければならない。そのような研究が行なわれて成功し、bruceantin(1)誘導体および関連する化合物が、新しい抗癌剤として再び檜舞台に登場することを期待している。

2) Brusatol(2)の場合

先述のように、brusatol(2)は、中国産ニガキ科植物 *B. javanica* から得られたクアシノイドで、化合物1とは15位のエステル側鎖のみが異なっている。このような構造的に類似したクアシノイドどうしは、ほぼ同様な生物活性を示すことが期待される。事実、抗癌活性のスクリーニングにおいて、化合物2も化合物1につぐ活性を示した。

化合物1が、抗癌剤またはその原料になった場合、それを供給する問題はきわめて大きい。なぜなら、それを含有する植物が、政治的に不安定なエチオピアに産するからである。したがって、化合物1と同じ骨格を有し、容易に供給できる化合物2から化合物1を誘導する研究はきわめて重要である。幸い、この研究は成功し、すでに報告済みであるので、ここでは詳細な説明は省略する⁽³⁾。

抗癌活性の発現に、化合物1のどの部分構造が、どのような役割を演じているか知ることができれば、抗癌剤の開発研究に役立つと思われる。しかし、先述のように、

図4 ■ 抗癌活性の発現に必要な brusatol(2)の部分構造

化合物1は入手が容易でないため、筆者らは化合物2を使って、化学的構造変換と抗癌活性試験を実施した。その結果、図4に示したように、点線で囲った部分が抗癌活性の発現に必要な部分構造であることを明らかにすることができた。これらの中で、最も重要な部分構造はA環のジオスフェノール構造と11位、12位の水酸基であった。この成果は、1980年5月、ワシントンDCで開催されたアメリカ生薬学会で、筆者が発表した。

化合物1の安定性は、類似構造を有する化合物2の安定性と同等であると考えられるので、上記と同様の理由で、化合物2の安定性を検討することはきわめて重要である。最近筆者らは、中国産ニガキ科植物の成分検索において、desmethyl-brusatol(7) (図2)を単離構造決定しているが⁽⁴⁾、化合物7はその構造から化合物2が単離の過程で加水分解(脱メチル化)して生成したものと考えることができる。

このことに関連して、筆者らは奇妙な経験をした。それは、HPLC分取によって化合物7を精製する際に、化合物7のピークの直前に、いつも小さなピークが出現したことである。化合物7に付随するこの微量成分は、化合物7の精製を何回繰り返しても、完全に除くことはできなかった。後でわかったことであるが、結局、この微量成分は、化合物7が絶えず分解することによって生成していたのである。その微量成分は、後程、機器分析により desmethyl-dehydro-brusatol(8) (図3)であることが判明した(化合物8の単離構造決定については、後日、論文として報告する予定である)。したがって、分解の過程は、化合物7のジオスフェノール構造(A環)が、空気酸化による脱水素を受けて化合物8になったものと

図5 ■ クアシノイドの化学構造(その3)

考えられる。

前述のように、化合物**1**の安定性は、化合物**2**と同じであると考えてよい。したがって、今後の課題は、化合物**1**と類似構造をもち、生物活性も類似している化合物**2**について、その安定化を検討するとともに、抗癌活性試験を実施することであろう。

2. 発癌抑制活性

β -カロチン、クルクミン、グリチルリチンなどは、癌予防に効果があるといわれている。これらを対照として用い、クアシノイドによる癌予防の効果(=発癌促進に対する抑制効果；具体的には、TPA (12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate)で誘発されるEBV-EA (Epstein-Barr virus Early Antigen)の活性化に対する抑制効果)を調べた結果、対照より高い活性を有するクアシノイドが多数存在することが明らかになった⁽⁶⁻⁷⁾。それらの中で最も高い活性を示したクアシノイドは、bruceanol-E(**9**) (図5)であった。このことは、A環に α, β 不飽和結合がなくても、高い活性を示すことを意味している。その作用機構を解明することが今後の課題であろう。

3. 抗 HIV 活性

抗 HIV 剤であるアジドチミジン(AZT)は、もともと英国ウエルカム社における制癌剤研究の産物で、実は制癌剤として合成されながら、薬効が不十分であったため、長い間省みられなかった。たまたま HIV に適用した結果、抗 HIV 剤としての薬効が認められ、短期間にくすりとして認定されたものである。クアシノイドについても同様なことが起こり得ると考え、抗癌作用がきわめて弱いシンジュのクアシノイド成分について、抗 HIV 活性試験を実施してみた。その結果、抗 HIV 活性を有するクアシノイドが存在することを明らかにすることができた⁽⁸⁾。これらの中で最も活性の高いクアシノイドは、shinjulactone-C(**4**)であった。この場合は、宿主細胞に対して毒性が弱いことが治療効果を上げるために必要であるが、化合物**4**はこの条件をクリアしていた。しかし、化合物**4**の活性は、まだ決して十分とはいえないので、今後、誘導体を合成することにより活性を高めることが必要であろう。

4. 摂食阻害活性(殺虫活性を含む)

日本産ニガキ科植物は、健胃薬のほか、害虫の駆除にも使用されてきた。実際に、クアシノイド成分を単離して重要害虫であるコナガ3齢期幼虫に適用した結果、害

虫に対する摂食阻害活性や殺虫活性を有するクアシノイドが存在することを見いだすことができた^(9,10)。これらの中で、化合物**3**とisobrucein-B(**10**) (図5)が特に高い活性を示した。これらのクアシノイドは人畜無害であり、将来、ヒトや環境に優しい農薬として開発されることを期待している。

5. 抗炎症活性

雄ラット(約160 g)の足裏にカラゲナン(多糖類)を注射すると、炎症(約0.66 gの重量増加)が生じる。これに対して抗炎症剤を投与すると、その炎症が抑制される。クアシノイドについて抗炎症作用を調べた結果、市販の抗炎症剤であるインドメタシンやフェニルブタゾンと比較して遜色のない抗炎症活性を示した。14種のクアシノイドについて抗炎症活性を調べた結果、抗炎症活性を示したクアシノイドの多くが抗癌活性をも示すことを明らかにすることができた。それらの中で、最も高い活性を示したクアシノイドは、化合物**1**と**2**であった。このことは、抗癌作用と抗炎症作用との間に何らかの関係があることを示しているのではないだろうか⁽¹¹⁾。

6. 抗結核活性

日本では結核が猛威をふるった時期がある。しかし、国家的取り組みによって患者は皆無に等しい状態までになった。その結果、結核に対する警戒心が次第に薄れ、患者に対する医療対策も、次第におろそかになってきたのが現状ではないだろうか。

最近報道されているように、結核は現在もなお、依然として世界各地で猛威をふるい、人類を苦しめている。近年、海外旅行をする日本人は多く、また来日する外国人も多い。その際、結核菌がヒトやモノと一緒に移動することを防ぐことが困難であることを考えると、日本でも結核に対する対策を根本的に考え直す必要があるのではないだろうか。

米国国立アレルギーおよび伝染病研究所から、筆者らの研究室で単離した天然有機化合物について抗結核活性を調べたいので、サンプルを送ってほしいとの依頼を受けた。当研究室で単離したクアシノイド56種について、抗結核活性試験を実施した結果、大部分のクアシノイドには活性がなく、わずかに18種に弱いながら活性が認められたに過ぎなかった。しかし、データを整理した結果、①高い活性を示したのものにはエステル側鎖がないこと、②ラクトン構造よりヘミアセタール構造のほうが活性が高いこと、③配糖体よりアグリコンのほうが活性が高いことなど、ある程度構造活性相関を明らかにするこ

とができた⁽¹²⁾。今後、この研究が続けられ、抗結核剤として有効なクアシノイドが発見されることを切に望む。

*

クアシノイドは、上記の生物活性のほか、抗マラリア活性⁽¹⁾、抗アメーバ活性⁽¹³⁾、除草活性⁽¹⁴⁾など多様な生物活性をもっている。今後は、クアシノイドの実用化に向けた研究へと発展することを希望する。そのためには、ニガキ科植物の栽培、組織培養、有機合成などによる量産体制を検討することが必要である。

筆者は、1978年10月から2年間、米国ノースカロライナ大学のK.H. Lee教授のもとで博士研究員として研究に従事したが、そのときいただいた研究テーマが、クアシノイドの構造活性相関であった。それ以来、クアシノイドの多様な生物活性に興味をもつようになり、帰国後もこの研究を続けた。その間、大変お世話になった方々の氏名を記して、感謝の気持ちを表したい。

Kuo-Hsiung Lee (米国ノースカロライナ大学薬学部)、深宮齊彦 (広島大学総合科学部)、田ヶ原 清 (神戸薬科大学分析化学研究室)、故 Matthew Suffness (米国国立癌研究所)、徳田春邦 (京都府立医科大学生化学教室)、山崎裕子 (住友化学農業化学品研究所)、Joseph A. Maddry (米国国立アレルギーおよび伝染病研究所)

文献

- 1) M. Okano, N. Fukamiya & K.H. Lee : in "Studies on Natural Products Chemistry", Vol. 7, ed. by Atta-ur-Rahman, Elsevier Science, Amsterdam, 1990, p. 369.
- 2) T. Toyota, N. Fukamiya, M. Okano, K. Tagahara, J.J. Chang & K.H. Lee : *J. Nat. Prod.*, **53**, 1526 (1990).
- 3) M. Okano & K.H. Lee : *J. Org. Chem.*, **46**, 1138 (1981).
- 4) S. Rahman, N. Fukamiya, H. Tokuda, H. Nishino, K. Tagahara, K.H. Lee & M. Okano : *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **72**, 751 (1999).
- 5) M. Okano, N. Fukamiya, K. Tagahara, H. Tokuda, A. Iwashima, H. Nishino & K.H. Lee : *Cancer Lett.*, **94**, 139 (1995).
- 6) K. Kubota, N. Fukamiya, H. Tokuda, H. Nishino, K. Tagahara, K.H. Lee & M. Okano : *Cancer Lett.*, **113**, 165 (1997).
- 7) S. Rahman, N. Fukamiya, N. Ohno, H. Tokuda, H. Nishino, K. Tagahara, K.H. Lee & M. Okano : *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 675 (1997).
- 8) M. Okano, N. Fukamiya, K. Tagahara, M. Kosentino, T. T.Y. Lee, S.M. Natschke & K.H. Lee : *Bio-Org. Med. Chem. Lett.*, **6**, 701 (1996).
- 9) M. Daido, N. Fukamiya, M. Okano, K. Tagahara, M. Hatakoshi & H. Yamazaki : *Biosci. Biotech. Biochem.*, **57**, 244 (1993).
- 10) M. Daido, N. Ohno, K. Imamura, N. Fukamiya, M. Hatakoshi, H. Yamazaki, K. Tagahara, K.H. Lee & M. Okano : *Biosci. Biotech. Biochem.*, **59**, 974 (1995).
- 11) I.H. Hall, K.H. Lee, Y. Imakura, M. Okano & A. Johnson : *J. Pharm. Sci.*, **72**, 1282 (1983).
- 12) S. Rahman, N. Fukamiya, M. Okano, K. Tagahara & K. H. Lee : *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 1527 (1997).
- 13) F.D. Gillin, D.S. Reiner & M. Suffness : *Antimicrob. Agents Chemother.*, **22**, 342 (1983).
- 14) H. Yamazaki, K. Izumi & M. Miyakado : *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, JP 61-200901 (1986).

プロフィール

相田 拓洋 (Takuyo Aita) 昭和43年1月11日生<略歴>1991年埼玉大学工学部環境化学工学科卒業/1996年同大学大学院理工学研究科にて学術博/同年日本学術振興会特別研究員/1999年ノバルティスファーマ(株)リサーチ・フェロー、現在にいたる<研究テーマと抱負>生体高分子の適応度地形の研究。適応度地形の観点から進化を考えたい<趣味>クラシック音楽、山や庭園などの“landscape”の探査

石川 孝博 (Takahiro Ishikawa) 昭和45年2月2日生<略歴>平成元年近畿大学農学部食品栄養学科卒業/3年同大学大学院農学研究科博士前期課程修了/8年同博士後期課程修了(農博)/同年和歌山県立医科大学生化学教室助手/10年島根大学生物資源科学部助教授、現在にいたる<研究テーマと抱負>光合成生物の抗酸化機構、レドックス調節<趣味>芝居

牛首 文隆 (Fumitaka Ushikubi) 昭和30年1月31日生<略歴>1980年京都

大学医学部医学科卒業後、3年間内科研修、同大学大学院修了。同大学医学部薬理学教室助手、講師、助教授を経て、1998年旭川医科大学医学部薬理学講座教授、現在にいたる<研究テーマと抱負>生理活性脂質の生理的・病態生理的役割の解明

大平 万里 (Masato Odaira) 昭和39年5月31日生<略歴>1988年熊本大学理学部生物学科卒業/1996年北海道大学大学院理学研究科博士課程修了/同年科学技術振興事業団科学技術特別研究員として通商産業省工業技術院北海道工業技術研究所に派遣、現在にいたる<研究テーマと抱負>植物の新規不凍物質の探索、植物のAFPの機能発現<趣味>古典音楽鑑賞(近現代も含む)、切手蒐集、建築観察(トマソンも含む)

岡野 正義 (Masayoshi Okano) 昭和11年7月22日生<略歴>1961年広島大学大学院理学研究科化学専攻修士課程修了後、三洋化成工業(株)勤務(4年間)、広島大学総合科学部助手、講師、助教授

を経て、1985年同教授、現在にいたる。この間、米国ノースカロライナ大学薬学部で2年間博士研究員。理博<研究テーマと抱負>生物活性を有する天然有機化合物の構造活性相関

木岡 紀幸 (Noriyuki Kioka) 昭和39年2月11日生<略歴>昭和61年京都大学農学部農芸化学科卒業/平成3年同大学大学院農学研究科博士課程修了/同年同農学部助手、現在にいたる。この間、平成6~8年米国NIH・NIDR留学<研究テーマと抱負>細胞接着と増殖因子による細胞増殖・分化の制御メカニズムの解明<趣味>散歩

小林 英城 (Hideki Kobayashi) 昭和43年5月20日生<略歴>平成3年東京工業大学工学部生物工学科卒業/8年同大学大学院生命理工学研究科バイオテクノロジー専攻修了/同年海洋技術研究センター深海環境フロンティア研究員、現在にいたる<研究テーマと抱負>特殊環境微生物の応用および生化学的解析<趣味>釣り