薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
111 (6) 299-305 (1991)

常山の抗補体活性物質の研究. ステロイド誘導体の抗補体作用

海老原毅, 川合智子, 黒柳正典,* 福島清吾, 上野 明

静岡県立大学薬学部

Studies on the Anticomplementary Activity of Jozann. Anticomplementary Activity of Steroid Derivatives

Tsuyoshi EBIHARA, Tomoko KAWAI, Masanori KUROYANAGI,*
Seigo FUKUSHIMA and Akira UENO

School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka
395 Yada, Shizuoka-shi, 422, Japan

(Received December 27, 1990)

Methanol extracts of 53 crude drugs were tested on the anticomplementary activity. Of these, 12 samples showed the potent activity. Of these 12 samples, the extract of Jozann (*Dichroae Radix*) was studied on the isolation and structural elucidation of the anticomplementary constituents. As active constituents, 3β -hydroxystigmast-5-en-7-one was isolated and its structure was confirmed by deriving this compound from β -sitosterol. The activity of such steroid derivatives as stigmastane, cholestane, androstane and pregnane type steroids were further studied. Of these, several kinds of steroids showed the potent activity. From these experiments, the structure and activity relationship was discussed.

Keywords—anticomplementary activity; 3β -hydroxystigmast-5-en-7-one; *Dichroae Radix*; stigmastane; cholestane; androstane; pregnane

緒 言

補体系は約 20 種の血清蛋白質からなり, 免疫複合体により活性化される古典的経路と菌体成分などにより活性化される代替経路からなり,¹⁾ 細胞障害作用, 白血球遊走作用, インターロイキン 1 の産生等のホストの生体防御作用の一翼を担っている反面一方では, 炎症や過敏症, 自己免疫疾患とも深く関わっている. 補体の活性化に伴って遊離される C3a, C4a, C5a フラグメントは強いアナフィラトキシンである. 補体の作用を抑制する抗補体物質の検索により, 新しいタイプの抗補体物質を分離すると共に, これら抗補体物質が複雑な補体系のメカニズム研究の一助になるものと期待される.

天然から抗補体物質を分離しようとする研究に関しては, 山田らによる抗補体物質として多糖類の分離の報告,^{2a-d)} 井沢らによる大豆サポニンの部分分解物に強い抗補体活性が存在するという報告³⁾ 等がある. しかしながら, 天然抗補体物質に関する報告はあまり多くない. そこで我々は生薬から天然抗補体物質の分離を行うべくスクリーニングを行い, 活性の強かったサンプルのうち常山 (*Dichroae Radix*) から抗補体物質の分離を行った. 活性物質として, ステロイド誘導体である stigmast-5-en-7-one (1) が得られたことから, stigmastane, cholestane, androstane 及び pregnane タイプのステロイド誘導体 24 種についても抗補体活性を測定し, 構造と活性との相関について検討した.

実 験 の 部

抗補体活性の測定 1. 血清の調整——正常のヒトの血液を採取後, 室温にて 2 時間放置し, 2000 rpm で 10 分間遠心し血清を分離する. 分離した血清は 4°C で 10 分間放置後, 凝固したフィブリンを除いてから -70°C にて保存し, 使用時に 0°C にて溶解して用いる.

2. 緩衝液, 感作赤血球——ゼラチンペロナール緩衝液 (GVB) は日本凍結乾燥研究所製の補体価 (CH₅₀) 測定用のものを精製水に溶解して用いた. 感作赤血球 (EA cell) は日本凍結乾燥研究所製の補体価測定用感作赤血球

を 0°C で保存したものを使用時に GVB で洗浄し血球濃度が $1 \times 10^9/\text{ml}$ (in GVB) になるように調整して用いた。

血清 100 μl を、試料を溶かした GVB 300 μl で希釈して 37°C, 30 分間インキュベートする。その後さらに GVB で血清を倍倍希釈し最終的に 4 倍希釈から 32 倍希釈したものを 200 μl 調製する。この試料を含む希釈血清溶液 200 μl に GVB 2.6 ml, EA cell 200 μl を加え 3 ml とする。一方完全溶血のために GVB の代わりに水 2.6 ml を加えたもの (PC), 機械的溶血のために GVB 2.8 ml と EA cell 200 μl で 3 ml としたもの (CB) を調製し、攪はんした後 60 分間インキュベートする。氷水中で 20 分間放置して反応を止め、2000 rps で 10 分間遠心した後 540 nm で吸光度を測定する。

CH₅₀, TCH₅₀ の求め方 各々の吸光度から機械的溶血 (CB) を引き片対数グラフの対数軸に希釈倍数、もう一方の軸に吸光度をとり、グラフを作る。完全溶血 (PC) の 1/2 値 (50% 溶血) の吸光度を示す血清の希釈倍数をグラフより求め、これを CH₅₀ (S) とし、この CH₅₀ (S) とコントロール血清の CH₅₀ (C) から次の式によって TCH₅₀ を求める。

$$\text{TCH}_{50} (\%) = \frac{\text{CH}_{50}(\text{C}) - \text{CH}_{50}(\text{S})}{\text{CH}_{50}(\text{C})} \times 100$$

ステロイド誘導体 3 β -Hydroxycholestane (11), 3 β ,17 β -dihydroxyandrost-5-ene (18), 3 β -hydroxypregn-5-ene-20-one (24), 3 β -hydroxyandrost-5-en-17-one (21), hydrocortisone (28), predonisolone (29) は Sigma 社製のものをそのまま用いた。3 β -Hydroxystigmast-5-ene (β -sitosterol) (7) (半井化学薬品社製), 3 β -hydroxycholest-5-ene (13) (東京化成社製) はメタノールから再結晶してから用いた。

他のステロイド誘導体は上記の化合物より下記のごとく誘導したものをを用いた。

3 β -(Acetyloxy) stigmast-5-ene (8), 3 β ,17 β -Dihydroxyandrost-5-ene (18), 3 β -(Acetyloxy) stigmast-5-en-7-one (9) 及び 3 β -Hydroxystigmast-5-en-7-one (1) の合成 7 (100 mg) を常法により無水酢酸-ピリジンによりアセチル化し、反応液を減圧下溶媒を留去し得られた固形物をメタノールから再結晶し、8, mp 120.5—122.5°C, を得た。8 を無水酢酸-酢酸 (1:3) に溶かし、クロム酸ナトリウムを加えて 40°C, 40 時間攪拌。反応後氷水を加えて酢酸エチルで抽出し、メタノールから再結晶して、9, mp 170—171°C, を得た。9 はメタノール-ジオキサン (10:1) 5 ml に溶かし、2 N NaOH 溶液 0.5 ml を加えて酢酸エチルで抽出し、メタノールから再結晶し 1, mp 145—147°C, を得た。1 は常山より得られたものと物理恒数、スペクトルデータ、薄層クロマトグラフィー (TLC), 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で完全に一致した。7 から 1 までの収率は 11% であった。3 β -Hydroxycholest-5-en-7-one (15) も 13 から同様の方法で誘導し、中間産物として、3 β -(acetyloxy)cholest-5-ene (14), mp 114—115°C (MeOH), 3 β -(acetyloxy)cholest-5-en-7-one (16), mp 163°C (MeOH), を得た。

同様にして、18 から 3 β ,17 β -dihydroxyandrost-5-en-7-one (22), 3 β ,17 β -bis-(acetyloxy) androst-5-en-7-one (23), 3 β -(acetyloxy)-17 β -hydroxyandrost-5-ene (20), mp 149—151°C (hexane), を得た。

24 から同様にして、3 β -hydroxypregn-5-en-7,20-dione (26), 3 β -(acetyloxy)-pregn-5-en-20-one (25), mp 148—149°C (MeOH), 3 β -(acetyloxy)pregn-5-en-7,20-dione (27), を得た。

Stigmast-4-en-3-one (10) の合成 7 (500 mg) を過マンガン酸カリ処理したアセトン 70 ml に溶解し N₂ 気流中、ジョンス試薬 0.5 ml を加えて 10—15°C で 5 分間攪拌する。反応後 2-propanol を加えて過剰のジョンス試薬を分解し、炭酸水素ナトリウムで中和後、減圧下溶媒を留去し、水を加えて酢酸エチルで抽出、抽出物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製 (ヘキサン-酢酸エチル=19:1) し 10 を 75 mg 得た。

Cholest-4-en-3-one (17) も同様の方法で 13 から合成した。

抽出及び分離 荷居屋薬局 (静岡県清水市) より購入した常山 5 kg をメタノール 15 l で 3 回熱抽出し、抽出液を減圧濃縮し 200 g のメタノールエキスを得た。これを水と懸濁し酢酸エチルで抽出し酢酸エチル可溶部 55 g を得た。この酢酸エチル可溶部に活性が認められた (25 mg/ml の濃度で TCH₅₀=89.8%) ので、このフラクションをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにふした。ヘキサン 2 l, クロロホルム 4 l, 酢酸エチル 3 l, アセトン 2 l, メタノール 2 l で順次溶出した。各フラクションをそれぞれ 4.7 g, 19.5 g, 16.0 g, 10.3 g, 5.8 g を得た。このうち活性も強く、収量の良いクロロホルム溶出部についてさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィーを繰り返すことによって compound I—VII を得た。Compound VI, VII については最終的に HPLC を用いて分離した。

Compound I (1)—Colorless needles (30 mg), mp 146—147°C (MeOH). MS m/z : 428 (M⁺) C₂₉H₄₈O₂. β -Sitosterol から誘導した合成品と一致した。¹³C 核磁気共鳴スペクトラム (¹³C-NMR) データは Table I に示す。

Compound II (2)—Amorphous (30 mg), IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹; 3300, 1700, 1400, 1210. MS m/z : 168 (M⁺),

$C_8H_8O_4$. 1H -NMR (acetone- d_6); 3.90 (3H, s, CH_3 -8), 6.91 (1H, d, $J=8.7$ Hz, H-3), 7.53 (1H, d, $J=2.0$ Hz, H-6), 7.61 (1H, dd, $J=8.7$, 2.0 Hz, H-5). ^{13}C -NMR (acetone- d_6); 14.6 (C-2), 57.3 (C-8), 123.7 (C-2), 125.8 (C-6), 148.9 (C-4), 152.9 (C-3), 168.7 (C-1).

Compound III (3)—Colorless prisms (140 mg), mp 183–187°C (MeOH), IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} ; 3230, 1660, 1200, 840. MS m/z : 256 (M^+), $C_{15}H_{12}O_4$. 1H -NMR (acetone- d_6); 3.25 (2H, br m, H-4), 5.64 (1H, dd, $J=11.1$, 4.2 Hz, H-3), 6.91 (2H, d, $J=8.3$ Hz, H-3'), 6.85 (2H, m, H-5, H-7), 7.40 (2H, d, $J=8.3$ Hz, H-2'), 7.50 (1H, t, $J=8.7$ Hz, H-6). ^{13}C -NMR データは Table II に示す.

Compound IV (4)—Yellow needles (1.0 g), mp 238–240°C (MeOH). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} ; 3160, 1710, 1600, 1230, 840. MS m/z : 162 (M^+), $C_9H_6O_8$. 1H -NMR (py- d_5); 6.25 (1H, d, $J=9.4$ Hz, H-3), 7.00 (2H, m, H-6, H-8), 7.40 (1H, d, $J=9.0$ Hz, H-5), 7.66 (1H, dm, $J=9.4$ Hz, H-4). ^{13}C -NMR (py- d_5); 103.4 (C-8), 112.2 (C-10), 112.2 (C-3), 113.9 (C-6), 129.8 (C-5), 144.2 (C-4), 156.8 (C-9), 161.2 (C-2), 162.9 (C-7).

Compound V (5)—Colorless prisms (180 mg), mp 162–163°C (MeOH). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} ; 3320, 1700, 1600, 1150, 840. MS m/z : 192 (M^+), $C_{10}H_8O_4$. 1H -NMR (acetone- d_6); 3.96 (3H, s, H-11), 6.20 (1H, d, $J=9.4$ Hz, H-3), 6.89 (1H, d, $J=8.5$ Hz, H-6), 7.26 (1H, d, $J=8.5$ Hz, H-5), 7.86 (1H, d, $J=9.4$ Hz, H-4). ^{13}C -NMR (acetone- d_6); 61.5 (C-11), 112.7 (C-3), 113.7 (C-6), 113.7 (C-10), 124.3 (C-5), 135.2 (C-8), 145.1 (C-4), 149.2 (C-9), 154.3 (C-7), 160.6 (C-2).

Compound VI (6)—Amorphous powder (30 mg), IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} ; 3300, 1740, 1620, 1160, 989. MS m/z : 272 (M^+), $C_{15}H_{12}O_5$. 1H -NMR (acetone- d_6); 5.12 (1H, d, $J=4.4$ Hz, H-4), 5.67 (1H, d, $J=4.4$ Hz, H-3), 6.61 (1H, d, $J=7.4$ Hz, H-7), 6.81 (2H, d, $J=8.7$ Hz, H-2'), 7.34 (1H, dd, $J=7.4$, 8.0 Hz, H-6). ^{13}C -NMR は Table II に示す.

Compound VII (7)—Amorphous powder (80 mg). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} ; 3480, 1730, 1620, 1150, 770. MS m/z : 272 (M^+), $C_{15}H_{12}O_5$. 1H -NMR (acetone- d_6); 4.99 (1H, d, $J=5.0$ Hz, H-4), 5.65 (1H, d, $J=5.0$ Hz, H-3), 6.67 (1H, d, $J=7.4$ Hz, H-7), 6.76 (2H, d, $J=8.7$ Hz, H-3'), 6.88 (1H, d, $J=8.1$ Hz, H-5), 7.21 (2H, d, $J=8.1$ Hz, H-2'), 7.38 (1H, dd, $J=7.4$, 8.1 Hz, H-6). ^{13}C -NMR は Table II に示す.

結 果

1. 生薬エキスのスクリーニング

厚生省国立衛生試験所筑波薬用植物栽培試験場より恵与された 53 種の生薬のメタノールエキスについて、一律、濃度 2.5 mg/ml で抗補体活性を測定した結果 12 種の生薬のメタノールエキスに 85% 以上の強い活性が認められた。これら強い活性を示した生薬の内、今回は常山からの抗補体活性成分の分離を行った。

2. 常山のメタノールエキスの各画分の抗補体活性

市場品の常山のメタノール抽出エキスは、2.5 mg/ml の濃度で 65% の活性を示した。このメタノールエキスを Chart 1 に示すように分画した結果脂溶性画分である酢酸エチルフラクションに活性が集中した (2.5 mg/ml の濃度で $TCH_{50}=89.8\%$)。

Chart 1. Purification of the Anticomplementary Constituents from Dichroae Radix

TABLE I. The ^{13}C -NMR Chemical Shifts of Steroids

	1	1a	8	16
C-1	36.5	36.4	37.1	36.4
2	31.3	31.2	27.8	27.8
3	70.5	70.5	74.0	72.6
4	41.9	41.9	38.2	38.0
5	165.5	165.2	139.7	163.5
6	126.0	126.1	122.7	127.0
7	202.0	202.3	31.9	200.4
8	45.5	45.5	31.9	45.6
9	50.2	50.1	50.1	50.2
10	38.4	38.3	36.6	38.6
11	21.3	21.3	21.1	21.6
12	38.8	38.8	39.8	39.3
13	43.2	43.1	42.4	43.5
14	50.2	50.1	56.8	50.5
15	26.4	26.3	24.3	26.7
16	28.6	28.6	28.3	28.9
17	54.9	54.8	56.1	55.5
18	12.0	12.0	11.9	12.1
19	17.4	17.3	19.3	17.2
20	36.1	36.1	36.2	36.2
21	19.0	19.0	18.8	19.2
22	34.1	34.0	34.0	36.7
23	26.4	26.3	26.2	24.4
24	46.0	45.9	45.9	39.9
25	29.4	29.3	29.3	28.3
26	19.8	19.8	19.8	22.7
27	19.2	19.1	19.1	22.9
28	23.2	23.1	23.1	
29	12.0	12.0	11.9	
Me			21.4	20.8
CO			170.4	169.6

1a is the synthetic 1 derived from β -sitosterol. The data of 8 and 14 are reported values.⁶⁾

TABLE II. The ^{13}C -NMR Chemical Shifts of 3, 6 and 7

	3	6	7
C-1	170.0	171.2	170.9
3	81.0	85.2	85.2
4	34.2	74.0	85.2
5	118.3	116.2	116.2
6	136.4	136.4	136.6
7	115.5	115.6	115.5
8	161.9	157.8 ^{a)}	158.0 ^{b)}
9	108.5	113.2	113.2
10	140.4	149.0	149.3
1'	129.3	131.2	131.5
2', 6'	128.0	128.8	129.4
3', 5'	115.5	115.6	115.5
4'	158.0	157.1 ^{a)}	157.1 ^{b)}

a, b) The values may be interchangeable in each column.

3. 常山の酢酸エチルフラクションからの成分分離とその抗補体活性

Chart 1 に示すように、酢酸エチルフラクションをヘキサン、クロロホルム、酢酸エチル、アセトン、メタノールで順次溶出し、各溶出フラクションの抗補体活性を測定した結果、活性はクロロホルム、酢酸エチル、アセトン溶出フラクションに活性が認められた。これら活性を示したフラクションのうち、最もその量の多いクロロホルムフラクションから活性物質の分離を行い、compound I—VII を分離した。Compound I (1) は ^1H -NMR 及びリーベルマンブハード反応が陽性を示したことからステロイド誘導体と推定された。質量分析において M^+ 428 を示すことより分子式を $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}_2$ と推定した。 ^{13}C -NMR において 202.0, 165.5, 126.0 ppm に α, β -不

飽和ケトンに基づくと考えられるシグナルが、70.5 ppm にカルビニール炭素に基づくシグナルが認められ、炭素の数が 29 ということも考慮にいれ β -sitosterol の誘導体であることが推定された。類似誘導体の ^{13}C -NMR⁴⁾ との比較によって 1 の構造を 3β -hydroxystigmast-5-en-7-one と推定し、最終的には、 β -sitosterol から誘導した合成品と TLC, ^{13}C -NMR を比較することによって同定した。1 は強い抗補体活性を有しており $1 \times 10^{-8} \text{ M}$ で 100%, $1 \times 10^{-4} \text{ M}$ で 52% の活性を示した。Compound II (2) は MS, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR から vanillic acid と同定した。2 の抗補体活性は 1 に比べて弱く、 $1 \times 10^{-2} \text{ M}$ で 74.7% の活性を示した。Compound III (3), IV (4), V (5) は MS, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR 等の結果から、各々 hydrangenol,⁵⁾ umberiferone,⁶⁾ 7-hydroxy-8-methoxycoumarin⁷⁾ と推定した。これらの化合物は同じユキノシタ科のアマチャの成分として報告されているもので、2.5 mg/ml の濃度でも活性を示さなかった。

Compound VI (6), VII (7) は同じ分子式を有しており、 ^1H -NMR, ^{13}C -NMR がお互いに非常によく類似していると共に、hydrangenol のものともよく類似していることから 3 の 4 位がハイドロキシル化されたもので、お互いに 4 位におけるエピマーと考えられ、3 の 4 位のメチレンシグナルの代わりに、6 では 5.67 ppm に、7 では 5.65 ppm に各々ダブルットのメチンシグナルが認められる。また、3 では 3 位のメチンシグナルがダブルダブルットに認められるのに対して、6, 7 では各々 5.12, 4.99 ppm にダブルットとして認められる。以上の結果、

compound VI, VII の構造は hydrangenol の 4 位に水酸基の結合した, お互いに 4 位におけるエピマーの関係にある 6, 7 と推定した. なお, 4 位における立体配置は未定である. 6, 7 の抗補体活性も 2.5 mg/ml の濃度で活性を示さなかった.

6, 7 は文献未記載の化合物である.

4. ステロイド誘導体の抗補体活性

常山から得られた活性物質 (1) がステロイド誘導体であったことから, 他の各種ステロイド誘導体にも抗補体活性が期待されると共に, 構造と活性との関係に興味を持たれたので, Chart 3 に示すような stigmasterane, cholestane, androstane, pregnane の 4 つのタイプの合計 23 種のステロイド誘導体に

Chart 2

Chart 3

TABLE III. The Anticomplementary Activity of Steroid Derivatives (TCH₅₀ %)

	1×10^{-4} M	1×10^{-3} M
Stigmastane type		
3 β -Hydroxystigmast-5-ene (7)	26.0	100
3 β -(Acetoxyl)stigmast-5-ene (8)	—	—
3 β -Hydroxystigmast-5-en-7-one (1)	52.7	100
3 β -(Acetyloxy)stigmast-5-en-7-one (9)	—	—
Stigmast-4-en-3-one (10)	—	—
Cholestane type		
3 β -Hydroxycholestane (11)	37.1	100
3 β -(Acetyloxy)cholestane (12)	—	—
3 β -Hydroxycholest-5-ene (13)	—	—
3 β -(Acetyloxy)cholest-5-ene (14)	—	—
3 β -Hydroxycholest-5-en-7-one (15)	57.0	100
3 β -(Acetyloxy)cholest-5-en-7-one (16)	—	—
Cholest-4-en-3-one (17)	—	—
Androstane type		
3 β ,17 β -Dihydroxyandrost-5-ene (18)	11.5	100
3 β ,17 β -Bis-(acetyloxy)androst-5-ene (19)	—	—
3 β -(Acetyloxy)-17 β -hydroxyandrost-5-ene (20)	26.2	100
3 β -Hydroxyandrost-5-en-17-one (21)	28.5	100
3 β ,17 β -Dihydroxyandrost-5-en-7-one (22)	15.4	100
3 β ,17 β -Bis-(acetyloxy)androst-5-en-7-one (23)	—	—
Pregnane type		
3 β -Hydroxypregn-5-en-20-one (24)	30.2	100
3 β -(Acetyloxy)pregn-5-en-20-one (25)	—	—
3 β -Hydroxypregn-5-en-7,20-dione (26)	23.1	29.2
3 β -(Acetyloxy)pregn-5-en-7,20-dione (27)	—	—
Hydrocortisone (28)	—	—
Predonisolone (29)	—	—

ついて抗補体活性を測定した。その結果は Table III に示すように 7, 11, 15, 18, 20, 21, 24, 26 に 1 と同様の活性が認められた。

考 察

54 種の生薬のメタノールエキスについて抗補体活性のスクリーニングを行った結果、半数以上のメタノールエキスに 60% 以上の活性が認められたことは、抗補体活性を有する物質が植物界に比較的広く分布しているものと考えられる。

今回、常山から活性物質としてステロイド誘導体である 3 β -hydroxystigmast-5-en-7-one (1) と vanillic acid (2) が活性物質として分離された。このうち 1 に特に強い活性が認められたが、エキスの活性の強さを考えると、常山の活性は 1 だけでは説明できず、他にも活性物質が存在することが考えられる。1 は既に報告されている抗補体物質⁷⁾と比較しても、⁸⁾ IC₅₀= 9.5×10^{-5} M で、同程度もしくはそれ以上の活性を示しているものと考えられる。In vivo での活性にも期待が持たれ、その作用メカニズムについて興味を持たれる。

一方 4 つのタイプの種々の構造を有するステロイド誘導体の抗補体活性測定の結果は、Table III に示すように、7, 11, 15, 18, 20, 21, 24, 26 に 1 と同様の強い活性が認められた。また、これらステロイド誘導体の構造と活性との相関関係について若干の知見が得られた。3 位の β -OH 基は活性には不可欠と考えられる。7 位の α , β -不飽和ケトンの存在はほとんど活性に影響を与えないが、やや活性を低下させる傾向にある。17-位に結合しているアルキル側鎖の存在も活性にはほとんど影響していない。20 は 3-位がアセチルオキシ基であるにもかかわらず活性を示しているが、これは 17-位に水酸基が存在していることに意味があるものと考えられる。11-位、17-位、

21-位に水酸基が存在する **28**, **29** が全く活性を示さないことから、水酸基の存在する位置が抗補体活性に深く関係していることが分かった。

今回は 3β -水酸化体のみで、 3α -水酸化体については検討を加えなかったが、3-位の水酸基の立体配置 (α or β) の問題、3-位、17-位以外の水酸基が活性にどのように影響するのか、また、天然、特に植物界に広く存在するステロイド誘導体であるスピロスタンタイプの誘導体ではどのような活性が認められるか、等、まだ検討すべき興味ある問題が数多く残っている。山田らも植物の常成分である β -sitosterol, stigmasterol, campesterol に抗補体活性があることを報告しており、⁸⁾ これら化合物はいずれも 3β -水酸基を有するステロイドであり、我々の結果と一致する。

謝辞 抗補体活性の測定法をご指導下さった、北里大学の丁博士、スクリーニングのための生薬標本を提供して戴いた国立衛生試験所生薬部の佐竹元吉部長に感謝致します。

引用文献

- 1) T. G. Fgwan, A. D. Befus, *Immunology*, **51**, 207 (1984).
- 2) a) H. Yamada, H. Kiyohara, J.-C. Cyong, Y. Kojima, Y. Kumazawa, Y. Otsuka, *Plant Med.*, **50**, 163 (1984); b) H. Yamada, T. Nagai, J.-C. Cyong, Y. Otsuka, M. Tomoda, M. Shimizu, K. Shimada, *Carbohydr. Res.*, **144**, 101 (1985); c) H. Kiyohara, C.-J. Cyong, Y. Otsuka, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **9**, 339 (1986); d) M. Tomoda, R. Gonda, N. Shimizu, H. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 3029 (1989).
- 3) 貝瀬洋次, 古田拓也, 井沢武年, 日本薬学会第 105 年会 (金沢) 講演要旨集, 1985 年, p. 528.
- 4) J. W. Blunt, J. B. Stothers, *Organic Magnetic Res.*, **9**, 439 (1977).
- 5) H. Suzuki, T. Ikeda, *Agric. Biol. Chem.*, **41**, 205 (1977).
- 6) N. J. Cussans, T. N. Huckerby, *Tetrahedron*, **31**, 2719 (1975).
- 7) 新延道夫, 人見裕司, 藤井節郎, 蛋白質 核酸 酵素, **27**, 1725 (1982).
- 8) H. Yamada, M. Yoshino, T. Matsumoto, T. Nagai, H. Kiyohara, J.-C. Cyong, A. Nakagawa, H. Tanaka, S. Omura, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 4851 (1987).