

カンキツ類の化学成分とがん予防物質に関する研究
Chemical Study of *Citrus* Plants toward Cancer Chemopreventive Agents

十一 元晴

武庫川女子大学薬学部

MOTOHARU JU-ICHI, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University

近年「がんの化学予防」が注目されているが、私達も薬用、食用および香辛料として食生活に馴染みの深いミカン科カンキツ類を対象として有用物質の探索を行なっている。これまでに多数の特異な構造および新規基本骨格を有する新化合物を単離した。また、抗発がんプロモーター活性を指標にカンキツ果実について検索し、良好な活性を有する化合物を見出した。以下にその概要を示す。

I 新規化合物の単離と構造決定

- 1 クマリン二量体：クマリンが炭素-炭素結合あるいはエーテル結合で二量化した化合物、これまで未知であったテトラヒドロフラン環あるいはピラノピラン環を形成して二量化した特異な骨格を持つ化合物を単離し構造を明らかにした。
- 2 変型アクリドンアルカロイド：一般的な構造の多数の新アクリドンとともに、環内に窒素原子を含むアザアクリドンや7員環を有するホモアクリドン等の新規骨格を有するアルカロイドを単離し構造を明らかにした。
- 3 アクリドン二量体：ジヒドロフラン環と芳香環の間の炭素-炭素結合により二量化した一連の新しい型のアルカロイドを単離し構造を明らかにした。
- 4 アクリドン-クマリン二量体：アクリドンアルカロイドとクマリンが二量化した一連の化合物、すなわち、種々のアクリドンアルカロイドが suberosin と二量化した化合物を acrimarine、クマリン部分が suberosin 以外で構成された化合物を neoacrimarine、1,4-benzodioxane 環部分を持つ二量体を dioxinoacrimarine と命名し、それらの構造を明らかにした。
- 5 アクリドン-リグナン二量体：アクリドンとフェニルプロパノイドが結合したアクリノリグノイドと分類される新規骨格の化合物の構造を明らかにした。

II 生物活性

EBV 活性化抑制試験を用いカンキツ果皮 81 種、種子 42 種について、活性物質を探索した。その結果、カンキツの抗発がんプロモーター成分として知られている nobiletin より更に活性の強い化合物 3,5,6,7,8,3',4'-heptamethoxyflavone (HPT) を得た。HPT はマウスを用いた皮膚二段階発がん試験および NO 産生抑制試験においても腫瘍の発生を抑制することを明らかにした。

III 活性化合物の合成

HPT は強いがん予防効果を有する事が明らかとなったが、天然素材における含有量が低く、既知の合成法では大量に得る事が困難である。そこで入手が容易な化合物から、より活性の強い化合物の創製を検討し、市販の quercetin のペンタアリルエーテル(QPA)が HPT を凌ぐ活性を *in vitro* および *in vivo* においても有する事を見出した。QPA は発がんのイニシエーション、プロモーションの両段階において良好な効果を示した。また、P-糖たんぱく質阻害作用を有していることから、がんの化学療法への応用が期待できる。

謝辞：本研究の遂行にあたり御指導・御鞭撻を賜りました諸先生方に深謝致します。また、実験に協力くださった武庫川女子大学薬学部薬化学 II 研究室の教職員、卒論生の方々に心より感謝致します。