

【目的】腫瘍壊死因子 TNF- α は、多種類の細胞に働き、生体防御機構の複雑なネットワークを形成している。しかし、TNF- α の持続的かつ過剰な産生や TNF- α ネットワークの破綻は、組織障害を引き起こし、種々の病気の原因や増悪をもたらすことが明らかとなっている。私たちは抗 TNF- α 作用物質の探索研究の一環として、マウス結合組織由来 L929 細胞を用い、actinomycin D 共存下 TNF- α による細胞死 (アポトーシス) 抑制物質の探索を進めている。今回、月桂樹 (*Laurus nobilis*) 葉 MeOH エキスに細胞死の抑制が認められたことから活性成分を明らかにするとともに強い活性発現に必須な部分構造を明らかにしたので報告する。

【方法】96 ウェルマイクロプレートに L929 細胞 (4×10^4 cells/well) を播種し、actinomycin D (終濃度 0.5 $\mu\text{g/ml}$), 被験物質および TNF- α (終濃度 40 pg/ml) を添加した。20 時間培養した後、MTT アッセイにより評価した。

【結果】活性を示した EtOAc 可溶部について各種クロマトグラフィーを用いて分離を行い、costunolide (**1**, $\text{IC}_{50} < 3 \mu\text{M}$), dehydrocostus lactone ($\text{IC}_{50} = 3.2 \mu\text{M}$), eremanthine ($\text{IC}_{50} = 3.4 \mu\text{M}$), magnolialide ($\text{IC}_{50} = 4.3 \mu\text{M}$), spirafolide ($\text{IC}_{50} = 6.4 \mu\text{M}$), zaluzanin C ($\text{IC}_{50} = 6.6 \mu\text{M}$) など α -methylene- γ -butyrolactone 構造を有する化合物に TNF- α による細胞死に対する強い抑制活性が認められた。

さらに、 α -methylene- γ -butyrolactone 構造を還元した化合物やガジュツおよびモッコウなどから単離した多数の関連セスキテルペンについても検討した結果、強い活性発現には α -methylene- γ -butyrolactone 構造が重要であることが明らかとなった。今後、これら活性成分の作用機序についても検討する予定である。

