

# インドネシア産ヤドリギ科植物 *Scurrula atropurpurea* の化学的研究

ヘンディック ウイナルノ、大橋一慶、澁谷博孝

## Chemical Study on the Parasitic Plant *Scurrula atropurpurea* (Loranthaceae), an Indonesian Medicinal Plant

Hendig Winarno, Kazuyoshi Ohashi, Hirotaka Shibuya

### ABSTRACT

Six fatty acids (**1-6**), two xanthines (**7, 8**), two flavonol glycosides (**9, 10**), one monoterpene glucoside (**11**), one lignan glycoside (**12**), and four flavanes (**13-16**) were clarified by a bioassay-guided separation as chemical constituents of *Scurrula atropurpurea* (Loranthaceae), a parasitic plant of the tea plant *Thea sinensis* (Theaceae). Among these constituents, it was found that the alkynic fatty acid octadeca-8,10,12-triynoic acid (**6**) exhibits a more potent inhibitory effect on cancer cell invasion in vitro than flavanes [(+)-catechin (**13**), (-)-epicatechin (**14**), (-)-epicatechin-3-*O*-gallate (**15**) and (-)-epigallocatechin-3-*O*-gallate (**16**)].

Furthermore, five C16-alkynic fatty acids were prepared and examined their inhibitory effects on cancer cell invasion. It has been found that hexadeca-6,8,10-triynoic acid (**22**) and hexadeca-8,10,12-triynoic acid (**23**) exhibit similar potent inhibitory activities with octadeca-8,10,12-triynoic acid (**6**) which was isolated from *Scurrula atropurpurea*.

## はじめに

ヤドリギ科 (Loranthaceae) 植物は、熱帯及び温帯に分布し、それぞれ独自の宿主植物 (host plant) に寄生する植物 (parasitic plant) で、世界各地で広く薬用植物として用いられている。

本邦においても、ヤドリギ (*Viscum album* L. var. *lutescens* MAKINO) が民間薬として腰痛や産後に用いられている。<sup>1)</sup>

一方、ヨーロッパにおいては、古くからセイヨウヤドリギ (*Viscum album* L.) が、種々の疾病の治療に用いられてきたが、最近その抗癌作用に注目が集まっている。しかしながら、実験的調査研究や臨床所見から癌に対する治癒効果が認められているにも拘らず、その作用機序については未だ不明な点が多い。<sup>2,3)</sup>

そこで、インドネシアで民間医療的に癌の治療に用いられているヤドリギ科植物 *Scurrula atropurpurea* (BL.) DANS. の活性本体物質に興味を抱き、その化学的研究に着目した。

### 1. *Scurrula atropurpurea* の化学的研究

*Scurrula atropurpurea* (BL.) DANS. は、インドネシア、ジャワ島、西ジャワ州・プンチャック峠で栽培されている茶の木 (*Thea sinensis* L., ツバキ科) に寄生するヤドリギ科植物で、現地で "benalu teh" と呼ばれ、民間薬として癌の治療に用いられている。

#### 1-1. 活性試験法

これまで、抗癌剤の開発の為のスクリーニング試験としては、細胞増殖阻害活性試験、蛋白質合成阻害活性試験、DNAトポイソメラーゼ阻害活性試験、及びチューブリン阻害活性試験等が主なものであった。本研究では、大阪府立成人病センター研究所の故 明渡 均博士が開発したモノレイヤー浸潤モデル系<sup>4)</sup> による癌細胞浸潤阻害活性を指標に *Scurrula atropurpurea* の化学的研究を進めた。

本試験法は、細胞間相互作用による癌細胞の宿主細胞層への浸潤を観測するもので、ラット腸間膜中皮細胞の集密化したモノレイヤー上に、ラット腹水肝癌細胞 (AH細胞) を重層培養し、一定時間後に宿主細胞間隙を通して中皮下に潜り込んだ癌細胞数を位相差顕微鏡下に測定するものである。(Fig. 1)

なお、同植物の水、メタノール、及び70%アセトン抽出物のP388白血病細胞に対する細胞毒性は認められなかった。

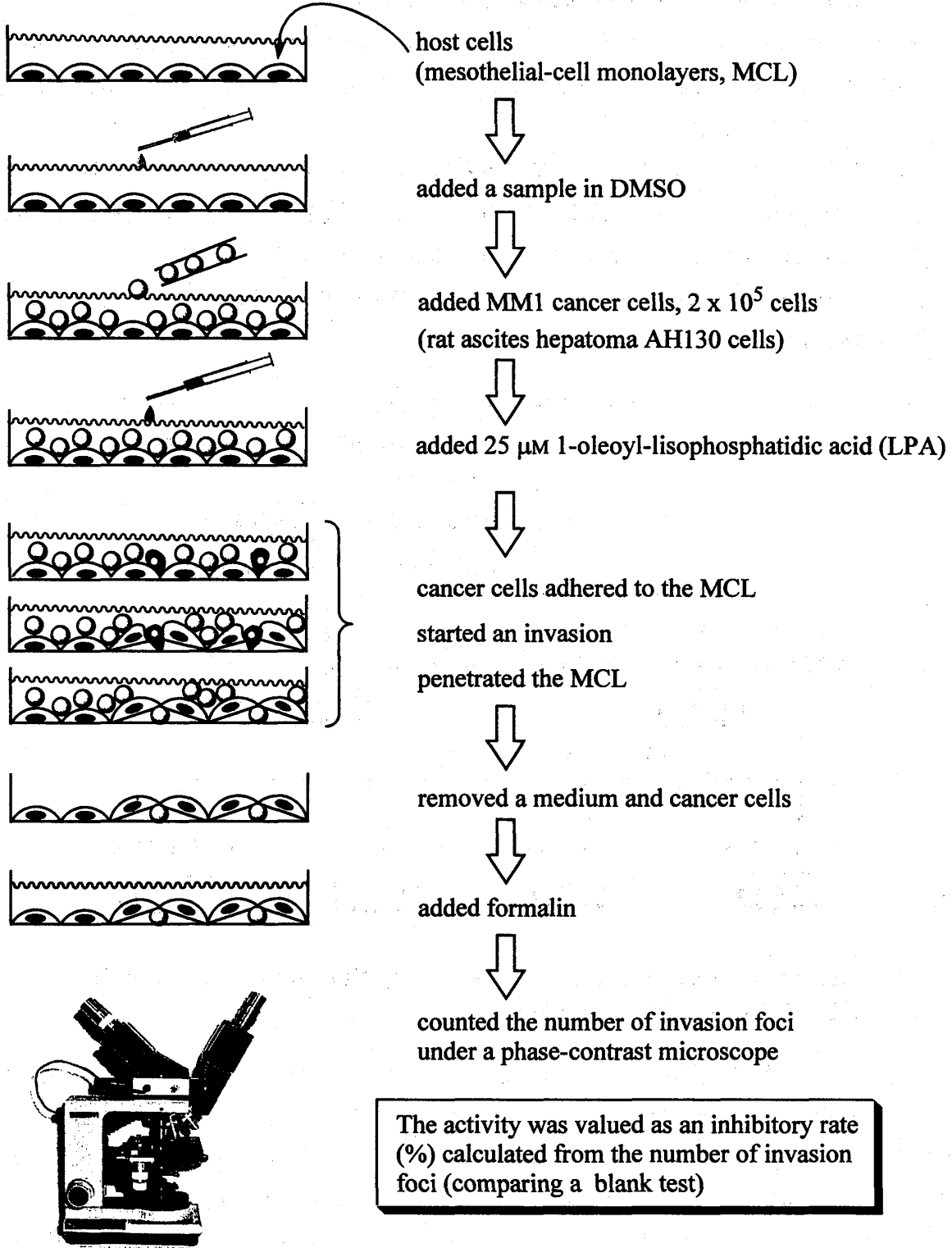


Fig. 1: Bioassay Procedure (a cell monolayer invasion model)

## 1-2. *Scurrula atropurpurea* の抽出及び分画の生物活性

*Scurrula atropurpurea* 全草の70%アセトン抽出物(乾燥全草から収率9.5%)を、酢酸エチル及び水による溶媒分画を行い、酢酸エチル移行部(乾燥全草から2.1%)及び水移行部(乾燥全草から7.4%)を調製した。

次に、70%アセトン抽出物及び2種の溶媒移行部について癌細胞浸潤阻害活性試験を行ったところ、それぞれ10 µg/mlの濃度で、70%アセトン抽出物に32.4%の阻害活性が、酢酸エチル移行部に67.3%の阻害活性が、また水移行部に24.6%の阻害活性が認められた。そのことから、*Scurrula atropurpurea* に含有される癌細胞浸潤阻害活性物質は、主として酢酸エチル移行部に集約されていると判断した。

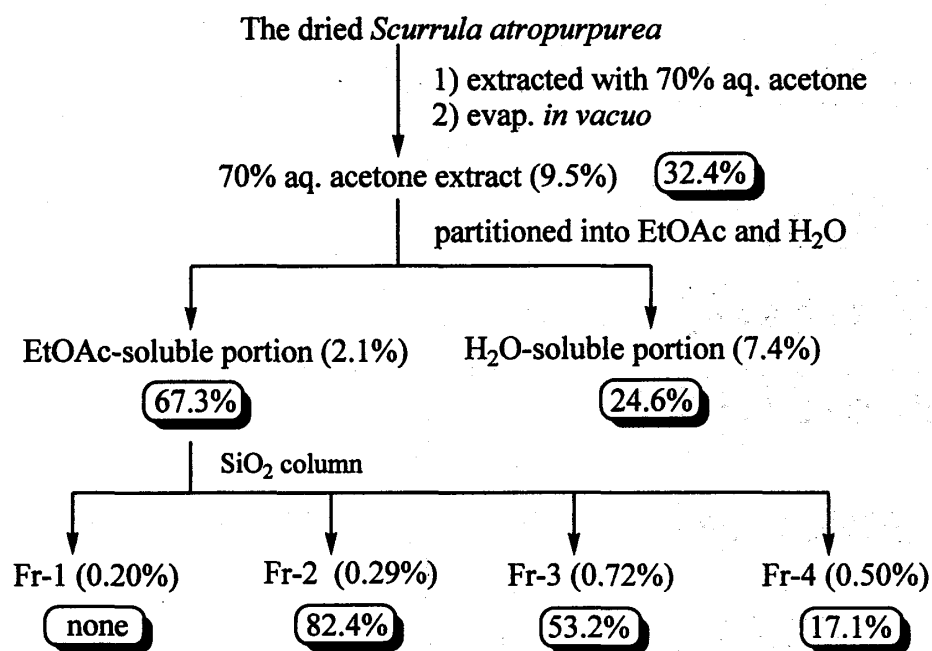


Fig. 2: Separation Procedure Guided by Inhibitory Effects on Cancer Cell Invasion: inhibitory rate at 10 µg/ml

そこで次に、酢酸エチル移行部を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離して、Fr-1 (hexane:EtOAc= 10:1 溶出部、0.20%)、Fr-2 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH= 10:1 溶出部、0.29%)、Fr-3 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH:H<sub>2</sub>O= 7:3:1 下層 溶出部、0.72%) 及びFr-4 (MeOH 溶出部、0.50%) の4種の分画を調製し、それらの癌細胞浸潤阻害活性を検討したところ、10 µg/ml濃度でFr-2に82.4%の、またFr-3に53.2%の阻害活性が観測された。なお、他の分画については、同じく10 µg/ml濃度で、Fr-4に17.1%の弱い浸潤阻害活性が観測されたものの、Fr-1には全く活性は認められなかった。

以上の事から、*Scurrula atropurpurea* 中の癌細胞浸潤阻害物質は、主としてFr-2及びFr-3に含有されていることが判明した。

### 1-3. *Scurrula atropurpurea* 含有成分の単離及び化学構造

*Scurrula atropurpurea* 中の癌細胞浸潤阻害物質は、70%アセトン抽出物の酢酸エチル移行部から得られるFr-2及びFr-3に主として含有されていることが明らかになったことから、両フラクションの含有成分の単離及びそれらの化学構造解析を行った。

まずFr-2については、順相系高速液体クロマトグラフィー（以下HPLCと省略）で分離精製して、6種のC<sub>18</sub>不飽和脂肪酸 [(Z)-9-octadecenoic acid (1, 乾燥植物から 0.0171%),<sup>5)</sup> (Z,Z)-octadeca-9,12-dienoic acid (2, 0.0041%),<sup>5)</sup> (Z,Z,Z)-octadeca-9,12,15-trienoic acid (3, 0.0063%),<sup>5)</sup> octadeca-8,10-diynoic acid (4, 0.0042%),<sup>6,7)</sup> (Z)-octadec-12-ene-8,10-diynoic acid (5, 0.0082%),<sup>8,9)</sup> octadeca-8,10,12-triynoic acid (6, 0.0170%)<sup>8,9)</sup>] を単離した。

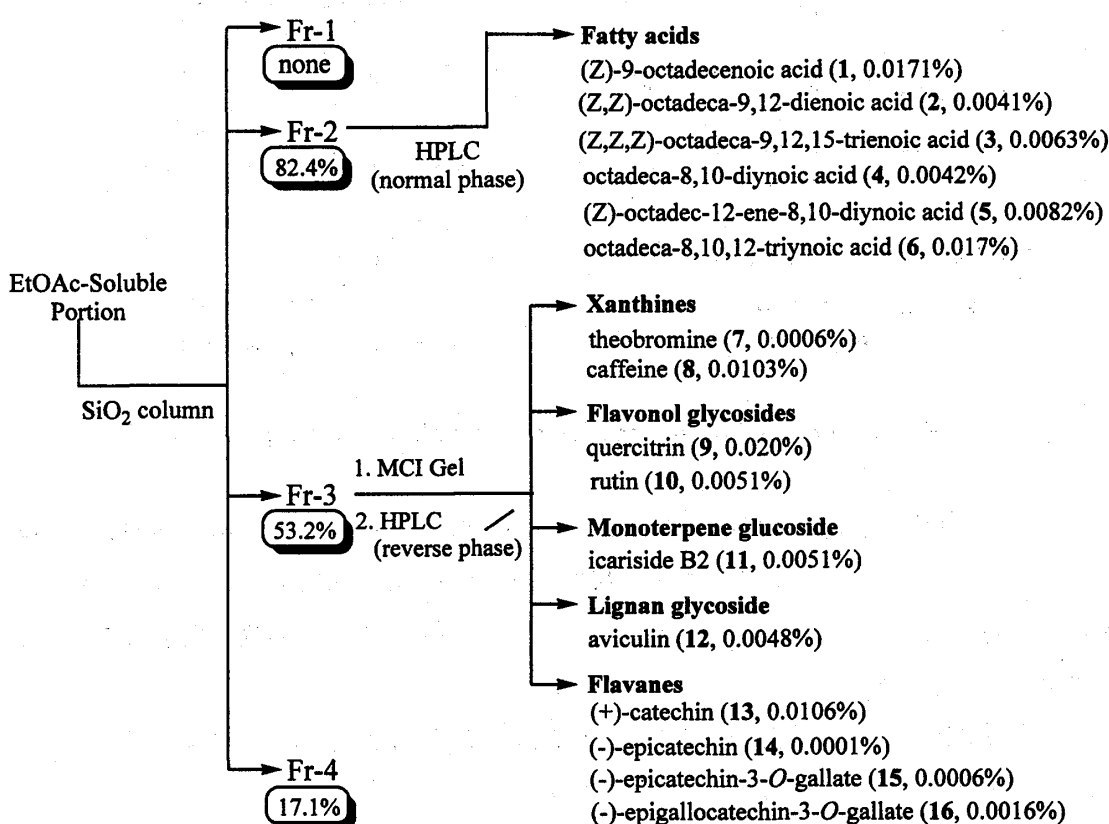


Fig. 3: Separation of Chemical Constituents of *Scurrula atropurpurea*:  
○ inhibitory rate at 10 µg/ml

一方、Fr-3は、逆相系ポーラスポリマー型ゲル (MCI GEL CHP20P) カラムクロマトグラフィー及び逆相系HPLCを用いて分離精製して、2種のキサンチン [theobromine (7, 乾燥植物から 0.0006%),<sup>10,11)</sup> caffeine (8, 0.0103%)<sup>11,12)</sup>], 2種のフラボノール配糖体 [quercitrin (9, 0.0202%)<sup>13,14)</sup>, rutin (10, 0.0051%)<sup>13,15)</sup>], 1種のモノテルペン配糖体 [icariside B<sub>2</sub> (11, 0.0051%)<sup>16)</sup>], 1種のリグナン配糖体 [aviculin (12, 0.0048%)<sup>17)</sup>], 及び4種のフラバン [(+)-catechin (13, 0.0106%),<sup>15,18-21)</sup> (-)-epicatechin (14, 0.0001%),<sup>13,15,19-21)</sup> (-)-epicatechin-3-O-gallate (15, 0.0006%),<sup>19-21)</sup> (-)-epigallocatechin-3-O-gallate (16, 0.0016%)<sup>19-21)</sup>] に分離された。

これら単離した化合物の化学構造については、以下のように確認した。

化合物1、2及び3は、それらの物理化学的データを直接標品と比較することにより、それぞれ(Z)-9-octadecenoic acid (1, oleic acid)、(Z,Z)-octadeca-9,12-dienoic acid (2, linoleic acid)及び(Z,Z,Z)-octadeca-9,12,15-trienoic acid (3, linolenic acid)であることを確認した。

化合物4は、Bittmanら<sup>7)</sup>によって合成された octadeca-8,10-diynoic acid であることを、文献記載の各種物理化学的データと比較することにより確認した。なお、octadeca-8,10-diynoic acid (4) は、今回初めて天然から単離報告された化合物である。

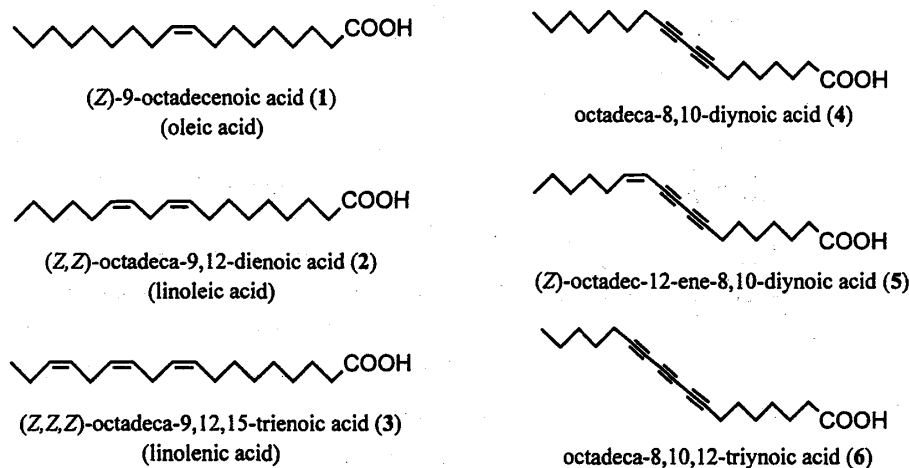


Fig. 4: Fatty Acids Isolated from *Scurrula atropurpurea*

化合物5及び6は、ボロボロノキ科 (Olacaceae) 植物の *Heisteria acuminata* (HUMB. & BONPL.) ENGL. から Wagnerら<sup>8)</sup>によって単離報告されている (Z)-octadec-12-en-8,10-diynoic acid 及び octadeca-8,10,12-triynoic acid であることが、文献記載の各種物理化学的データと比較して明らかになった。

化合物7及び8は、それらの物理化学的データを直接標品と比較することによって、それぞれ theobromine 及び caffeine であることを確認した。

化合物9は、同じヤドリギ科植物である *Loranthus kanoi* (CHAO) KIU から Linら<sup>14)</sup>によって単離報告されている quercitrin であることが、その物理化学的データを文献値と比較して確認した。

化合物10は、直接標品と比較して rutin と確認した。

化合物11は、その物理化学的データを文献値と比較することにより、絶対配置を含めてメギ科 (Berberidaceae) 植物 *Epimedium grandiflorum* (MIQ.) NAKAI から単離報告されているモノテルペン配糖体 icariside B<sub>2</sub><sup>16)</sup> であることが判明した。

化合物12についても、その物理化学的データを文献値と比較して、絶対配置を含めてタデ科 (Polygonaceae) 植物 *Polygonum aviculare* L. から単離報告されているリグナン配糖体 aviculin<sup>17)</sup> であることが判明した。

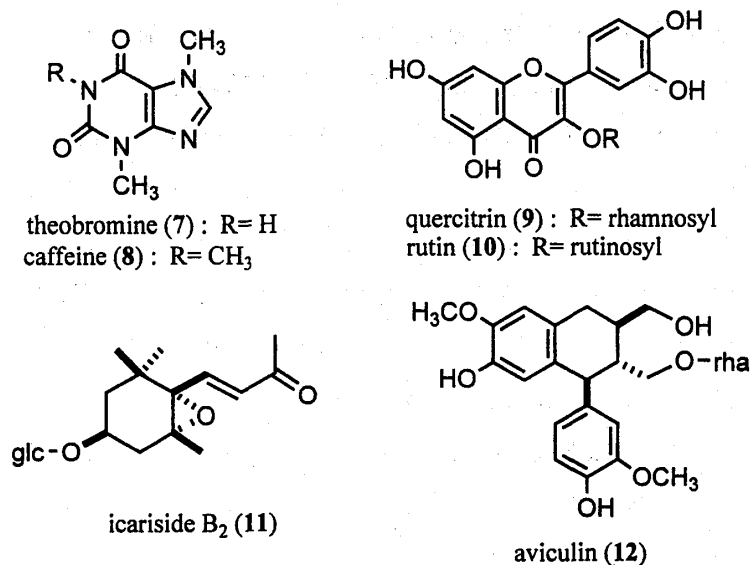


Fig. 5: Xanthines, Flavonol Glycosides, Monoterpene Glucoside and Lignan Glycoside Isolated from *Scurrula atropurpurea*

化合物 13, 14, 15 及び 16 のフラバン類は、直接標品と物理化学的データを比較して、それぞれ絶対配置を含めて(+)-catechin, (-)-epicatechin, (-)-epicatechin-3-O-gallate 及び (-)-epigallocatechin-3-O-gallate であることが判明した。

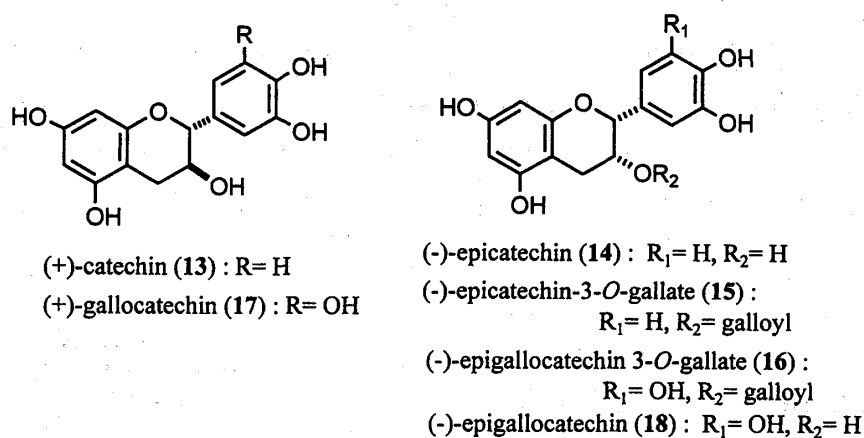


Fig. 6: Flavanes Isolated from *Scurrula atropurpurea* and *Thea sinensis*

以上、*Scurrula atropurpurea* 全草の 70% アセトン抽出物から、計 16 種の含有成分を単離した。

ここで、キサンチン類 [theobromine (7), caffeine (8)] 及びフラバン骨格の 3 位水酸基にガロイル基が結合したフラバン[(-)-epicatechin-3-O-gallate (15), (-)-epigallocatechin-3-O-gallate (16)] は、ヤドリギ科植物から初めて単離された例であり、それらが宿主植物である茶の木 (*Thea sinensis*) の代表的な含有成分であることを考え合わせると、植物遺伝子的見地から興味深い事象であると考えられる。

#### 1-4. *Scurrula atropurpurea* の宿主植物 *Thea sinensis* の含有成分

*Scurrula atropurpurea* の含有成分として単離した16種の化合物のうち、2種のキサンチン類及び4種のフラバン類は、その宿主植物である茶の木 (*Thea sinensis*) の含有成分として知られている化合物であることから、次に、インドネシア、プンチャック峠で栽培されている茶の木の含有成分を *Scurrula atropurpurea* のそれと比較することとした。

茶の木 (*Thea sinensis*) の70%アセトン抽出物 (乾燥植物から収率10%) を、酢酸エチル及び水による溶媒分画を行い、酢酸エチル移行部 (乾燥植物から2.2%) 及び水移行部 (乾燥植物から7.7%) を得た。次に、酢酸エチル移行部を、シリカゲルクロマトグラフィーで分離することにより、Fr-I (hexane:EtOAc= 10:1 溶出部、0.18%)、Fr-II (CHCl<sub>3</sub>:MeOH= 10:1 溶出部、0.28%)、Fr-III (CHCl<sub>3</sub>:MeOH:H<sub>2</sub>O= 7:3:1 下層 溶出部、1.0%)、及びFr-IV (MeOH 溶出部、0.65%) の4種の分画を調製した。

次に、Fr-IIを順相系HPLCにより分離精製して、4種のC<sub>18</sub>不飽和脂肪酸 [(Z)-9-octadecenoic acid (1, 0.0004%), (Z,Z)-octadeca-9,12-dienoic acid (2, 0.0011%), (Z,Z,Z)-octadeca-9,12,15-trienoic acid (3, 0.0010%), 及び (Z)-octadec-12-ene-8,10-diynoic acid (5, 0.0030%)] を単離したが、*Scurrula atropurpurea* に含有されていた octadeca-8,10-diynoic acid (4) 及び octadeca-8,10,12-triynoic acid (6) は検出されなかった。

一方、Fr-IIIは、逆相系ポーラスポリマー型ゲル (MCI GEL CHP20P) クロマトグラフィー及び逆相系HPLCで分離精製し、2種のキサンチン [theobromine (7, 0.0090%), caffeine (8, 0.0180%)] 及び6種のフラバン [(+)-catechin (13, 0.0001%), (-)-epicatechin (14, 0.0200%), (-)-epicatechin-3-O-gallate (15, 0.1606%), (-)-epigallocatechin-3-O-gallate (16, 0.6380%), (+)-gallocatechin (17, 0.0004%),<sup>19,21)</sup> (-)-epigallocatechin (18, 0.0017%)<sup>19,21)</sup> を単離した。

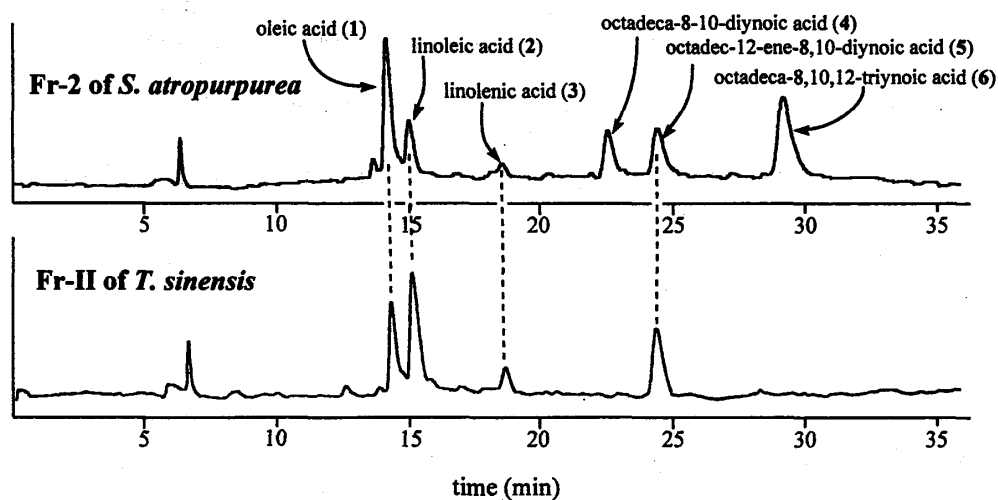


Fig. 7: HPLC Chromatograms of Fr-2 (*S. atropurpurea*) and Fr-II (*T. sinensis*)  
HPLC conditions: Wakosil 5 SIL 250 x 20 mm, r.t., *n*-hexane:EtOAc= 5:1, 8.0 ml/min, RI detector



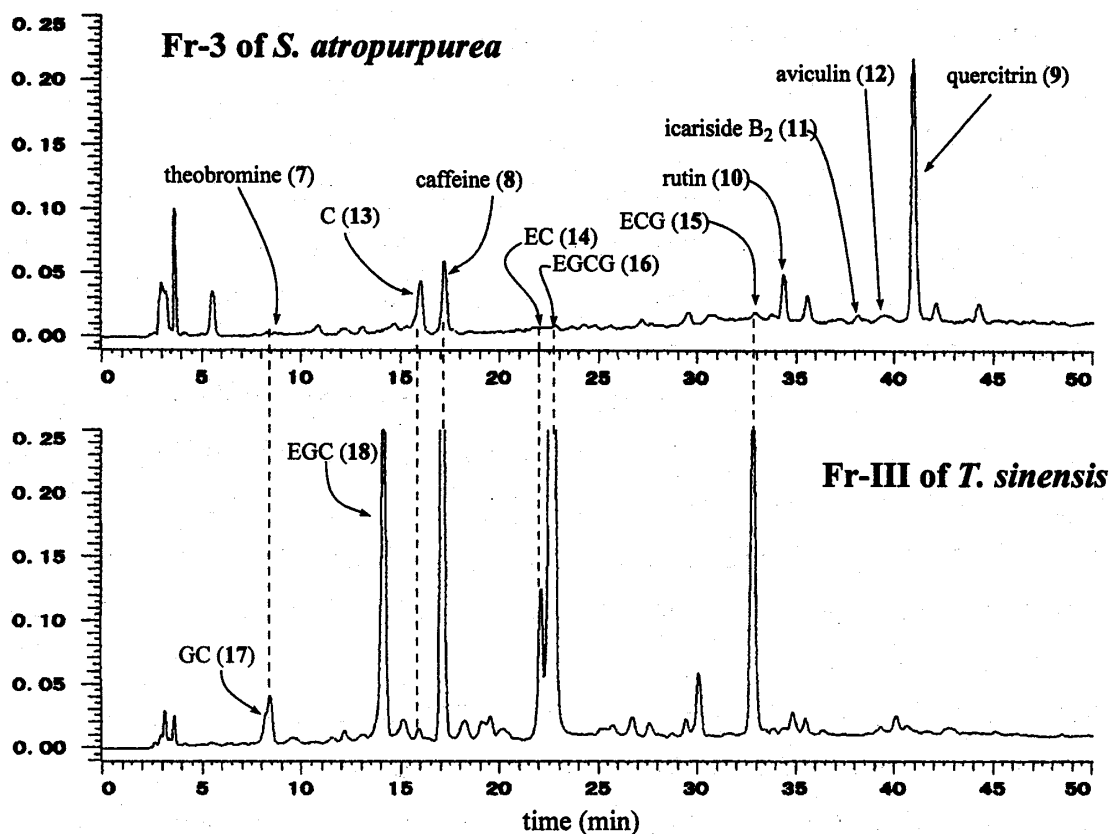


Fig. 8: HPLC Chromatograms of Fr-3 (*S. atropurpurea*) and Fr-III (*T. sinensis*)

HPLC conditions: CAPCELL PAK C18 UG120 250 x 4.6 mm, 40°C, 20 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ - $\text{CH}_3\text{CN}$   
(gradient: 0 min, 5%  $\text{CH}_3\text{CN}$   $\rightarrow$  50 min, 25%  $\text{CH}_3\text{CN}$ ), 210 nm.

C: (+)-catechin, EC: (-)-epicatechin, ECG: (-)-epicatechin-3-O-gallate, EGCG: (-)-epigallocatechin-3-O-gallate,  
GC: (-)-gallocatechin, EGC: (-)-epigallocatechin

なお、ここで新たに単離した2種のフラバン類 (+)-gallocatechin (17) 及び (-)-epigallocatechin (18) の化学構造は、それらの物理化学的データを文献値と比較して絶対配置を含めて確認した。

Fig. 7 及び Fig. 8 に、*Scurrula atropurpurea* 由来の Fr-2 と *Thea sinensis* 由来の Fr-II 及びそれぞれの Fr-3 及び Fr-III の HPLC クロマトグラムを示した。

それらクロマトグラムの比較から、*Scurrula atropurpurea* 成分である2種の三重結合を有する  $\text{C}_{18}$  脂肪酸 [octadeca-8,10-diyonic acid (4), octadeca-8,10,12-triyonic acid (6)] が *Thea sinensis* の Fr-II には観測されず、また、(Z)-octadec-12-ene-8,10-diyonic acid (5) が、両植物の共通成分であることが明らかになった。また、ene-diyne 構造を有する  $\text{C}_{18}$  脂肪酸 [(Z)-octadec-12-ene-8,10-diyonic acid (5)] は、これまで *Thea sinensis* 成分として報告されておらず、これが初めての例である。

一方、Fr-3 及び Fr-III の比較において、quercitrin (9), rutin (10), icariside  $\text{B}_2$  (11) 及び aviculin (12) は、*Scurrula atropurpurea* に特徴的に含まれる成分であり、また、gallocatechin (17) 及び epigallocatechin (18) は、*Thea sinensis* に特徴的に含まれることが判明した。

#### 1-5. *Scurrula atropurpurea* 含有成分の癌細胞浸潤阻害活性

*Scurrula atropurpurea* 及び *Thea sinensis* から単離した計 18 種の化合物についてラット腹水肝癌細胞の腹膜中皮細胞層への浸潤阻害活性を、それぞれ 10 µg/ml の濃度で測定した。

その結果、3 個の三重結合を有する 2 種の C<sub>18</sub> 脂肪酸 [(Z)-octadec-12-ene-8,10-dienoic acid (5, 89.8% 阻害), octadeca-8,10,12-trienoic acid (6, 99.4% 阻害)] 及びフラバン骨格の 3 位水酸基にガロイル基が結合したフラバン [(-)-epigallocatechin-3-O-gallate (16, 82.8% 阻害)] に 80% 以上の癌細胞浸潤阻害活性が認められた。

茶の木の含有成分である (-)-epigallocatechin-3-O-gallate (16) が強い癌細胞浸潤阻害活性を示すことは山本ら<sup>22)</sup> によっても報告されているが、今回、C<sub>18</sub> 脂肪酸類が同活性を示すことは新規な知見である。特に *Scurrula atropurpurea* 固有の成分であり、かつ主成分の一つである 3 個の三重結合を有する C<sub>18</sub> 脂肪酸 octadeca-8,10,12-trienoic acid (6) が、10 µg/ml で (-)-epigallocatechin-3-O-gallate (16) と同等もしくはそれ以上の強い阻害活性を示したことは極めて興味深い知見と考えている。

さらに、脂肪酸の化学構造と癌細胞浸潤阻害活性との相関関係を考察すると、脂肪酸の不飽和度が上がるにつれて癌細胞浸潤阻害活性の阻害率が上昇することが判明した。

以上、我々は、ヤドリギ科植物 *Scurrula atropurpurea* が、インドネシア、ジャワ島の西ジャワ州で癌の治療を目的とした民間薬として用いられている科学的根拠として、octadeca-8,10,12-trienoic acid (6) を始めとする三重結合を有する C<sub>18</sub> 脂肪酸類 (4, 5) が強い癌細胞浸潤阻害活性を示すことを明らかにした。4 種のフラバン類 (13, 14, 15, 16) も *Scurrula atropurpurea* に含有されているが、その含有量は C<sub>18</sub> 脂肪酸類に比較して低いものであった。

一方、茶の木 (*Thea sinensis*) の含有成分の癌細胞浸潤阻害活性を考察すると、その寄生植物 *Scurrula atropurpurea* の含有成分中で最も癌細胞浸潤阻害活性が強い octadeca-8,10,12-trienoic acid (6) が検出されなかったこと、及び、(-)-epigallocatechin-3-O-gallate (16) に代表されるフラバン類に比較して C<sub>18</sub> 脂肪酸類の含有率が低いことが判明した。

以上の事実を考え合わせると、茶の健康食品としての作用物質は、(-)-epigallocatechin-3-O-gallate (16) を始めとするフラバン類で、一方、茶の木に寄生するヤドリギ科植物 *Scurrula atropurpurea* の癌の治療を目的とした民間療法的作用物質は、octadeca-8,10,12-trienoic acid (6) に代表される三重結合を有する C<sub>18</sub> 脂肪酸類であると推察された。

Table 1. Isolated Yields and Inhibitory Activities on Cancer Cell Invasion of Chemical Constituents Isolated from *S. atropurpurea* and *T. sinensis*

Compounds	Isolated yield (%) <sup>a)</sup>		Inhibitory activity <sup>b)</sup> (%)
	<i>S. atropurpurea</i>	<i>T. sinensis</i>	
<b>Fatty acids</b>			
(Z)-9-octadecenoic acid (1)	0.0171	0.0004	13.0
(Z,Z)-octadeca-9,12-dienoic acid (2)	0.0041	0.0011	15.7
(Z,Z,Z)-octadeca-9,12,15-trienoic acid (3)	0.0063	0.0010	19.3
octadeca-8,10-diynoic acid (4)	0.0042	--- c)	61.1
(Z)-octadec-12-ene-8,10-diynoic acid (5)	<u>0.0082</u>	0.0030	<u>89.8</u>
octadeca-8,10,12-triynoic acid (6)	<u>0.0170</u>	--- c)	<u>99.4</u>
<b>Xanthines</b>			
theobromine (7)	0.0006	0.0090	no activity
caffeine (8)	0.0103	0.0180	no activity
<b>Flavonol glycosides</b>			
quercitrin (9)	0.0202	--- c)	no activity
rutin (10)	0.0051	--- c)	no activity
<b>Monoterpene glucoside</b>			
icaraside B2 (11)	0.0051	--- c)	19.4
<b>Lignan glycoside</b>			
aviculin (12)	0.0048	--- c)	20.2
<b>Flavanes</b>			
(+)-catechin (13)	0.0106	0.0001	34.0
(-)-epicatechin (14)	0.0001	0.0200	20.3
(-)-epicatechin-3-O-gallate (15)	0.0006	0.1606	59.9
(-)-epigallocatechin-3-O-gallate (16)	0.0016	<u>0.6380</u>	<u>82.8</u>
(+)-gallo catechin (17)	--- c)	0.0004	24.2
(-)-epigallocatechin (18)	--- c)	0.0017	27.8

a) yield from the dried plant. b) inhibitory rate at 10 µg/ml. c) not determined.

## 2. 三重結合を有するC<sub>16</sub>脂肪酸の癌細胞浸潤阻害活性

茶の木に寄生するヤドリギ科植物 *Scurrula atropurpurea* の含有成分である、三重結合を有するC<sub>18</sub>脂肪酸が癌細胞浸潤阻害活性を示すことを明らかにしたことから、炭素鎖の異なる三重結合を有する脂肪酸の阻害活性に興味を持ち、以下の実験を行った。

まず、4種の飽和脂肪酸 [myristic acid (C<sub>14</sub>), palmitic acid (C<sub>16</sub>), stearic acid (C<sub>18</sub>), eicosanoic acid (C<sub>20</sub>)] について、それらの癌細胞浸潤阻害活性を測定した。その結果、10 μg/ml 濃度において、palmitic acid (C<sub>16</sub>, 46.8% 阻害) が、他の myristic acid (C<sub>14</sub>, 31.5% 阻害)、stearic acid (C<sub>18</sub>, 29.5% 阻害)、及び eicosanoic acid (C<sub>20</sub>, 20.5% 阻害) と比較してより強い阻害活性を示すことが判明した。

そこで、ヤドリギ科植物 *Scurrula atropurpurea* の含有成分の中で、最も阻害活性が強かった octadeca-8,10,12-triynoic acid (6) の化学構造を基に、三重結合を有する5種のC<sub>16</sub>脂肪酸 [hexadec-8-ynoic acid (19), hexadec-10-ynoic acid (20), hexadeca-8,10-diyynoic acid (21), hexadeca-6,8,10-triynoic acid (22), hexadeca-8,10,12-triynoic acid (23)] の合成を計画した。

5種のC<sub>16</sub>脂肪酸 (19, 20, 21, 22, 23) のうち、hexadec-8-ynoic acid (19) は、既に Levine ら<sup>23)</sup> によって 7-bromoheptanoic acid と 1-nonyne とのアルキル化を鍵反応として合成されている。また、hexadec-10-ynoic acid (20) についても、Arsequell ら<sup>24)</sup> により、シクロプロパン型脂肪酸の合成中間体として報告されている。さらに、hexadeca-8,10-diyynoic acid (21) についても、Gunstone ら<sup>25)</sup> が 1-bromohept-1-yne と 8-nonynoic acid とのカップリング反応を用いて既に合成している。しかしながら、hexadeca-6,8,10-triynoic acid (22) 及び hexadeca-8,10,12-triynoic acid (23) は、いずれも新規化合物でありそれらの合成例は無い。

そこで、簡単な既知反応を組み合わせて三重結合を有するC<sub>16</sub>脂肪酸類の合成を、以下の様に行った。

### Hexadec-8-ynoic acid (19)

2等量の *n*-BuLi で処理した propargyl alcohol (24) を、1-bromohexane (25) とカップリングした後、potassium 3-aminopropylamide (KAPA)<sup>26)</sup> を用いて三重結合を末端に有する non-8-ynol (26)<sup>27)</sup> を 80% の収率で得た。次に、26 を、1-bromoheptane (27) と縮合した後クロム酸酸化<sup>28)</sup> して、8位に三重結合を有するC<sub>16</sub>脂肪酸 hexadec-8-ynoic acid (19) を 26 から 61% の収率で得た。


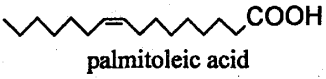
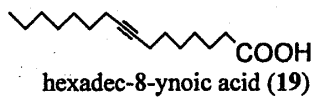
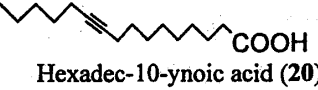
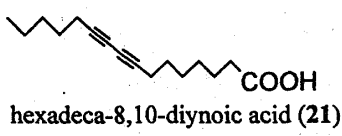
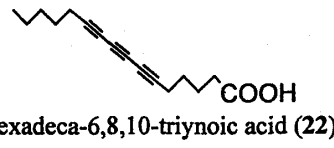
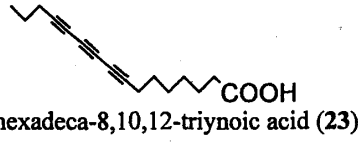
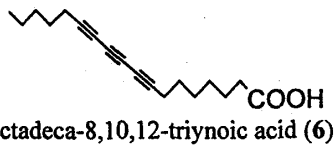
### Hexadec-10-ynoic acid (20)

19の場合と同様に、2等量の *n*-BuLi で処理した propargyl alcohol (24) を 1-bromooctane (28) と縮合後、KAPA を用いて三重結合を末端に有する 10-undecynol (29)<sup>27)</sup> を 78% の収率で得た。次に、29 を、1-bromopentane (30) とカップリングした後クロム酸酸化して、10位に三重結合を有するC<sub>16</sub>脂肪酸 hexadec-10-ynoic acid (20) を 29 から 62% の収率で合成した。





Table 2. Cancer Cell Invasion Inhibitory Effects of C<sub>16</sub>-Fatty Acid Derivatives

Compounds	Concentration (μg/ml)	Inhibitory activity (%)
 palmitic acid	10	46.8
 palmitoleic acid	10	49.7
 hexadec-8-ynoic acid (19)	10	82.4
 Hexadec-10-ynoic acid (20)	10	77.2
 hexadeca-8,10-diynoic acid (21)	10	<u>85.6</u>
 hexadeca-6,8,10-triynoic acid (22)	10	<u>95.7</u>
	5	85.4
	2.5	50.3
 hexadeca-8,10,12-triynoic acid (23)	10	<u>98.7</u>
	5	<u>90.7</u>
	2.5	60.5
-----		
 octadeca-8,10,12-triynoic acid (6)	10	<u>99.4</u>
	5	<u>94.9</u>
	2.5	45.6
(-)-epigallocatechin-3-O-gallate (16)	10	<u>82.8</u>
	5	59.7
	2.5	40.1

次に、10 μg/ml濃度で90%以上の阻害活性を示した、2種のC<sub>16</sub>脂肪酸 hexadeca-6,8,10-triynoic acid (22) 及び hexadeca-8,10,12-triynoic acid (23)、*Scurrula atropurpurea* 由来のC<sub>18</sub>脂肪酸 octadeca-8,10,12-triynoic acid (6) 及び (-)-epigallocatechin-3-O-gallate (16) について、5 μg/ml 及び 2.5 μg/ml の濃度での阻害活性を調べたところ、いずれの濃度においても三重結合を有する3種の脂肪酸 (6, 22, 23) は、(-)-epigallocatechin-3-O-gallate (16) に比較してより強い阻害活性を示すことが判明した。

## おわりに

インドネシアで民間的に癌の治療に用いられている茶の木 (*Thea sinensis*) に寄生するヤドリギ科植物 *Scurrula atropurpurea* (BL.) DANS. の化学的研究を行い、計 16 種の含有成分を単離するとともに、三重結合を有する C<sub>18</sub> 脂肪酸 octadeca-8,10,12-triynoic acid が、強力な癌細胞浸潤阻害活性を示すことを明らかにした。さらに、octadeca-8,10,12-triynoic acid の化学構造を基に、三重結合を有する 5 種の C<sub>16</sub> 脂肪酸の合成を行い、この場合もやはり三個の三重結合を有する hexadeca-6,8,10-triynoic acid 及び hexadeca-8,10,12-triynoic acid に強い癌細胞浸潤阻害活性があることが判明した。

以上の知見から、インドネシアで民間的に癌の治療に用いられているヤドリギ科植物 *Scurrula atropurpurea* (BL.) DANS. の活性本体物質を科学的に推定することが出来た。

また、癌細胞浸潤阻害作用を主たる効能とする抗癌剤の開発は未だ為されていないが、ヤドリギ科植物 *Scurrula atropurpurea* の含有成分である 3 個の三重結合を有する C<sub>18</sub> 脂肪酸 octadeca-8,10,12-triynoic acid (6)、及び今回合成した 3 個の三重結合を有する C<sub>16</sub> 脂肪酸 (22, 23) は、それらの化学構造が極めてシンプルであるにも拘らず、強力な癌細胞浸潤阻害作用を示すことが明らかになり、今後の新規抗癌剤開発の為のシーズとして期待が持たれる。

## 謝辞

癌細胞浸潤抑制に関する活性試験にご協力いただいた大阪府成人病センター・向井睦子博士に深謝いたします。

## 引用文献

1. 水野瑞夫、米田該典、“明解家庭の民間薬・漢方薬”、新日本法規、東京、1997年、p 518-519.
2. デーヴィス R. F.、“植物療法”、八坂書房、東京、1995年、p 405-406.
3. Cheng R. K.-Y. Z., *Drugs of the Future*, **22**, 519-530 (1997).
4. Akedo H., Shinkai K., Mukai M., Mori Y., Tateishi R., Tanaka K., Yamamoto R., Morishita T., *Cancer Res.*, **46**, 2416-2422 (1986).
5. Gunstone F. D., Pollard M. R., Scrimgeour C. M., Vedanayagam H. S., *Chem. Phys. Lipids*, **18**, 115-129 (1977).
6. Lie Ken Jie M. S. F., Cheung Y. K., Chau S. H., Yan B. F. Y., *Chem. Phys. Lipids*, **60**, 179-188 (1991).
7. Xu Z., Byun H. S., Bittman R., *J. Org. Chem.*, **56**, 7183-7186 (1991).
8. Kraus C. M., Neszmelyi A., Holly S., Wiedemann B., Nenninger A., Torssell K. B. C., Bohlin L., Wagner H., *J. Nat. Prod.*, **61**, 422-427 (1998).
9. Zeni G., Panatieri R. B., Lissner E., Menezes P. H., Braga A. L., Stefani H. A., *Org. Lett.*, **3**,



- 819-821 (2001).
10. Twanmoh L. M., Wood Jr. H. B., Driscoll J. S., *J. Heterocycl. Chem.*, **10**, 187-190 (1973).
  11. Nicolau C., Hildenbrand K., *Z. Naturforsch.*, **29 c**, 475-478 (1974).
  12. Zubair M. U., Hassan M. M. A., Al-Meshal I. A., "Analytical Profiles of Drug Substances", Vol. 15, ed. by Florey K., Acad. Press, New York, 1986, pp. 71-150.
  13. Markham K. R., Ternai B., *Tetrahedron*, **32**, 2607-2612 (1976).
  14. Lin J.-H., Lin Y.-T., *Journal of Food and Drug Analysis*, **7**, 185-190 (1999).
  15. Batterham T. J., Highet R. J., *Aust. J. Chem.*, **17**, 428-439 (1964).
  16. Miyase T., Ueno A., Takizawa N., Kobayashi H., Karasawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 1109-1117 (1987).
  17. Kim H. J., Woo E.-R., Park H., *J. Nat. Prod.*, **57**, 581-586 (1994).
  18. Urano M., Kagawa H., Harigaya Y., Li S., Onda M., *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 1845-1847 (1991).
  19. Seto R., Nakamura H., Nanjo F., Hara Y., *Biosci. Biotech. Biochem.*, **61**, 1434-1439 (1997).
  20. Nonaka G.-I., Kawahara O., Nishioka I., *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 3906-3914 (1983).
  21. Vuataz L., Brandenberger H., Egli R. H., *J. Chromatogr.*, **2**, 173-187 (1959).
  22. Maeda-Yamamoto M., *Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi*, **47**, 567-572 (2000).
  23. Ven M. V. D., Langen H. V., Verwer W., Levine Y. K., *Chem. Phys. Lipids*, **34**, 185-200 (1992).
  24. Arsequell G., Fabias G., Gosalbo L., Camps F., *Chem. Phys. Lipids*, **63**, 149-158 (1992).
  25. Gunstone F. D., Sykes P. J., *J. Chem. Soc.*, 3055-3058 (1962).
  26. Abrams S. R., *Can. J. Chem.*, **62**, 1333-1334 (1984).
  27. Poleschner H., Heydenreich M., *Magn. Reson. Chem.*, **33**, 917-921 (1995).
  28. Heilbron I., Jones E. R. H., Sondheimer F., *J. Chem. Soc.*, 604-607 (1949).
  29. Alami M., Ferri F., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2763-2766 (1996).
  30. Okada S., Doi T., Mito A., Hayamizu K., Ticktin A., Matsuda H., Kikuchi N., Masaki A., Minami N., Hass K.-H., Nakanishi H., *Nonlinear Optics*, **8**, 121-132 (1994).
  31. Dabdoub M. J., Dabdoub V. B., *Tetrahedron*, **51**, 9839-9850 (1995).