

## アンジェローバのリモノイド

田中麗子

## Limonoids from Andiroba

Reiko TANAKA

*Osaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-20-1, Nasahara, Takatsuki 569-1094, Japan*

( Received November 9, 2017 )

— Invited Review —

## アンジェローバのリモノイド

田中麗子

## Limonoids from Andiroba

Reiko TANAKA

Osaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-20-1, Nasahara, Takatsuki 569-1094, Japan  
( Received November 9, 2017 )

**Abstract** Meliaceae plants are distributed in tropical regions throughout the world. Diverse structures and significant biological activities of limonoids from plants of the Meliaceae family have been attracting considerable interest. *Carapa guianensis* Aublet (Meliaceae) is a popular medicinal plant known as ‘Andiroba’ in Brazil, and is in the same family as mahogany. Andiroba is a large and towering tree, that grows to over 300 feet (90 m) and has been used not only for its commercial value, but also as an herbal medicine or remedy by the indigenous people of Brazil and the Amazon basin. The medicinal properties of andiroba have been attributed to the presence of limonoids, which are tetranortriterpenoids. Virtually all parts of the andiroba tree are utilized, including the seed’s oil, which is employed to treat inflammation and infections. Andiroba oil can be used in cosmetic products as an active ingredient or as a carrier.

More than one hundred limonoids including some novel carbon skeletal limonoids were newly isolated from the flower and seed oil of Andiroba. Their absolute stereostructures were established by spectroscopic analyses including 2D NMR, and X-ray crystallography. Among them, Guianolides A and B featured an unprecedented carbon skeleton *via* the formation of C-11—C-21 bond, and the C and D rings presented a *cis* form and were bent at 90° angle, and the E ring was in the same plane as the D-ring. Thus, the E-ring was located spatially on the upper part of the B-ring. On the other hand, Guianolactone A has a novel 5/6/6/6/6 pentacyclic core including two  $\delta$ -lactone and a tetrahydropyran ring, and this is the first case in which C-30 was transposed to the D ring. Next, the X-ray diffraction pattern of Guianolactone B indicated the hemiketal moiety at C- 2, which combined with C-8 through the oxygen atom. Furthermore, C-2 was bound to C-3, and C-3 was bound to unprecedented C-30, which is a novel limonoid with a 6/6/5/6/6 pentacyclic core featuring a  $\delta$ -lactone and a tetrahydrofuran ring.

**Key words** — *Carapa guianensis*, Andiroba, Meliaceae, limonoid, Carapanolide, Guianolide, Guianolactone, 2D-NMR, X-ray crystallography, Hepatoprotection

## &lt;はじめに&gt;

2018年3月末日をもちまして、大阪薬科大学を定年退職いたします。無事に退職の日を迎えられたのは、教職員の先生方を始め、事務職員の方々に多大なご指導とご協力のおかげでありまして、この紙面をお借りして心より御礼申し上げます。有難うございました。

1973年4月に大阪薬科大学を卒業して、質量分析室(MASS)(管理:松永春洋教授)のオペレー

ターに採用されました。当時は十数人の卒業生が大学に残り、その大部分が1年で辞めるといった状況でした。そんな時代だったのです。私が卒業した2年後に大学院修士課程が設置されました。私の学生時代はというとお世辞にも真面目な学生とは言えず遊び回っていました。大学に残ったのも偶然のような有様でした。当時、さほどMASSの依頼があるわけではなく、時間があると薬品化学教室に行きました。先生は厳しかったし、当初は研究の意味も分からず当然1年で辞めると思って

おりました。それが半年余過ぎて年末に差し掛かった頃、“この仕事、もしかしたら面白いかもしれない”という思いが頭をよぎりました。それが全てです。2年間のMASSのオペレーターの後、薬品化学教室の助手になりました。その頃からプロ意識も加わって、そしてあれから40数年の月日が流れました。しかし、途中が抜けていて、どうしていたのかあまり実感がありません。もしかしたら、私はその時その時の特別実習生に救われていたのかもしれない、と思っております。

さて、お世話になった本学を退職するにあたり、一筆書かせていただくことになりました。いろいろなテーマを手がけて参りましたが、最後の9年間で没頭した「アンジェローバのリモノイド」について書くことにいたしました。その理由は私の最後の仕事であり、まだ自分の記憶に新しい。何より楽しかった。構造は複雑でやりがいがあった。今後、活性にも期待できる、といったところであります。アンジェローバ (*Carapa guianensis*) の写真を Fig. 1 に、効用を Fig. 2 に示します。



<http://professoralucianekawa.blogspot.com/2014/06>

Fig. 1 *Carapa guianensis* (Andiroba)

heals wounds 傷を癒やす

reduces pain 痛みを和らげる

reduces fever 熱を減らす

reduces inflammation 炎症を減らす

prevents tumors 腫瘍を予防する

skin as needed 必要に応じて皮膚

kills bacteria バクテリアを殺す

kills parasites 寄生虫を殺す

repels insects 昆虫を忌避する

kills insects 昆虫を殺す

Yue, J-M. et al., *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1092-1140; Luo, X-D. et al., *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7437-7522



Fig. 2 アンジェローバの効用

<i>Aglaia</i> ジュラン属(アグライア)	<i>Humbertioturraea</i>	<i>Sandoricum</i>
<i>Anthocarapa</i>	<i>Khaya</i> アフリカン・マホガニー	<i>Schmardaia</i>
<i>Aphanamixis</i>	<i>Lansium</i>	<i>Soymida</i>
<i>Astrotrichilia</i>	<i>Lepidotrichilia</i>	<i>Sphaerosacme</i>
<i>Azadirachta</i> インドセンダン(ニーム)	<i>Lovoa</i>	<i>Swietenia</i> マホガニー
<i>Cabralea</i>	<i>Malleastrum</i>	<i>Synoum</i>
<i>Calodectarya</i>	<i>Melia</i> センダン	<i>Toona Cedrela</i> チャンチン
<i>Capuronianthus</i>	<i>Munronia</i>	<i>Trichilia</i>
<b>Carapa</b> カラパ	<i>Naregamia</i>	<i>Turraea</i>
<i>Chisocheton</i>	<i>Neobeguea</i>	<i>Turraeanthus</i>
<i>Chukrasia</i>	<i>Owenia</i>	<i>Vavaea</i>
<i>Cipadessa</i>	<i>Pseudobersama</i>	<i>Walsura</i>
<i>Dysoxylum</i>	<i>Pseudocarapa</i>	<i>Xylocarpus</i> ホウガンヒルギ属
<i>Ekebergia</i>	<i>Pseudocedrela</i>	
<i>Entandrophragma</i>	<i>Pterorhachis</i>	
<i>Guarea</i>	<i>Reinwardtiidendron</i>	
<i>Heckeldora</i>	<i>Ruagea</i>	

Scheme 1 センダン科 (梅檀科, *Meliaceae*) 植物

## 1. センダン科植物

センダン科植物は双子葉綱ムクロジ目に属する植物の科で、熱帯から亜熱帯、温帯にかけて、46 属 700 種が分布している。日本では温暖な地域にセンダンが自生しているほか、中国原産のチャンチン（香椿）が庭木として栽培されている。熱帯産のものには、マホガニーなど、木材として重要な物が多い (Scheme 1)。

## 2. リモノイドを産生する植物

リモノイド (Limonoid) は、センダン科やミカン科植物に多く含まれるフィトケミカルで、抗マラリア、抗ウイルス、抗菌、抗細菌、抗腫瘍、等の様々な治療効果が報告されている。化学的には、リモノイドは基本的に 4 個の六員環とフラン環を持つフラノラクトン骨格に分類される。

ニーム（別名：インドセンダン, (*Azadirachta indica*; *Meliaceae*) に含まれる Azadirachtin は 200 種類以上の昆虫に効果を示し、顕著な毒性 LD<sub>50</sub>: 15 µg/g を示す。Azadirachtin は 1968 年に Morgan と Butterworth により単離された。<sup>1)</sup> 16 個の不斉中心を持ち、その内 4 個は 4 級炭素という複雑な分子構造である。2007 年に Steven V. Ley らにより 17 年の歳月をかけて全合成がなされた。Fig. 3 に *Nat. Prod. Rep.* **1993**, 109-157 に掲載された

Azadirachtin の文献の概要を示す。<sup>2)</sup> 著名な学者が全合成に挑戦し Azadirachtin だけで 1500 報以上の論文がある。今では虫除けで製品化されており、疑いなくリモノイドの代表と言える。他にも *Chukrasia tabularis* (Indian mahogany, *Meliaceae*) は世界的な銘木のひとつで、特に欧米で高く評価される。新規骨格を多く見出しており注目に値する。<sup>3)</sup> *Khaya senegalensis* (African mahogany, *Meliaceae*) は 1990 年代、まだリモノイド研究の比較的初期に鹿児島大学の中谷宗弘名誉教授を中心に多くの論文が掲載されている。<sup>4)</sup> *Xylocarpus granatum* (*Meliaceae*) は和名でホウガンヒルギと呼ばれるマングローブの 1 種である。大変特徴的な新規炭素骨格を持つ化合物を多く含む。<sup>5)</sup> アンジェローバの研究もこれらのように発展できればいいと思った。ここでは *Chukrasia tabularis* から得られた新規リモノイドを Fig. 3' に、*Chukrasia tabularis*, *Khaya senegalensis*, *Xylocarpus granatum* の写真を Fig. 4 に示す。

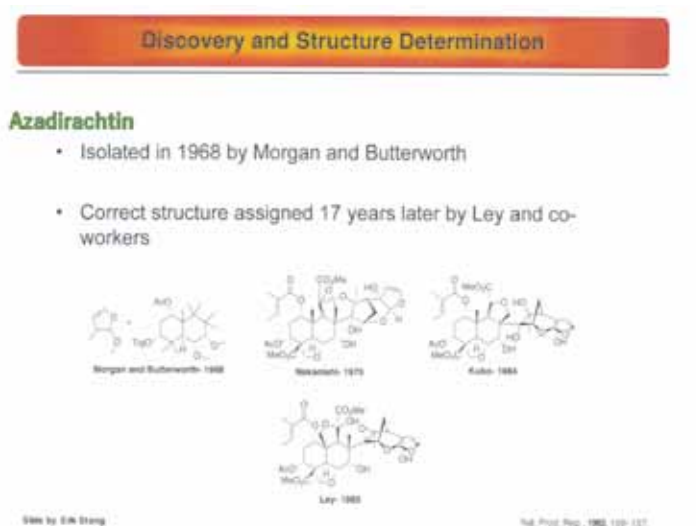


Fig. 3 Azadirachtin

***Chukrasia tabularis* (Indian mahogany)**

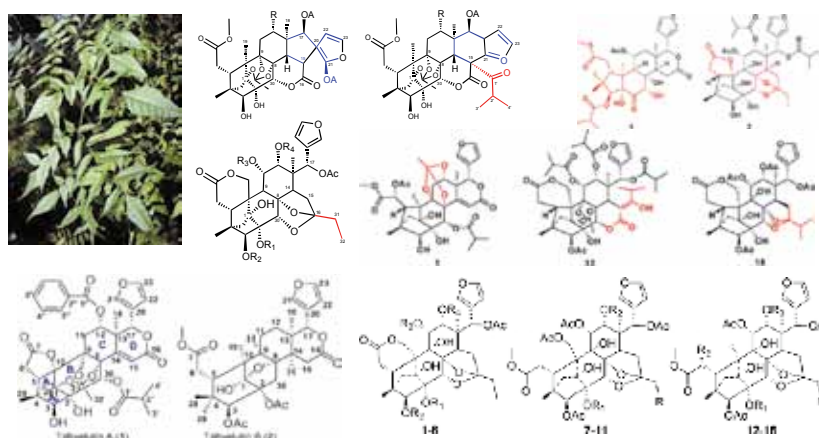


Fig. 3'



Fig. 4

### 3. アンジェローバ

センダン科植物 (Scheme 1) アンジェローバ (*Carapa guianensis*, Meliaceae) は熱帯の雨林地帯で高さ 40 m まで育つ高木である。アンジェローバはアマゾン川流域の沖, 沼地, あるいは高地で野生化され, 大きくてはっきりときめのある葉をつけるのが特徴である。アンジェローバの木は茶色で木質の四角い栗のような実をつける。実は 65% の油分を含み, 一本の木に 200 kg の実をつける。アマゾン川の先住民は何世紀もの間, 様々な用途でアンジェローバを使ってきた。葉 (お茶) は潰瘍や皮膚寄生虫に, 種子オイルは刺すような昆虫から身を守り雨水を弾くため体中に塗る。アンジェローバの木の苦味成分は meliacins (gedunin) と呼ばれるテルペン (リモノイド) に起因する。これらの meliacins はキニーネと同等の抗マラリア活性を持つことが知られている。

### 4. アンジェローバ花油のリモノイド

2009 年にアマゾンにゆかりのある吉野安基良氏と近畿大学の村岡修名誉教授からアンジェローバ花油のエキスをいただいた。エキスが入ったビニール袋に, 「これはスペシャルなもの」と書いてあった。アンジェローバのリモノイドについて文献検索を行ったところ, 7-deacetoxy-7-oxogedunin (seeds),<sup>6)</sup> 6 $\alpha$ ,11 $\beta$ -diacetoxygedunin (trunkwood),<sup>7)</sup> andirobin (seeds),<sup>8)</sup> epoxyazadiradione,

6 $\alpha$ -acetoxy-epoxyazadiradione, 6 $\alpha$ -acetoxygedunin, 6 $\alpha$ -hydroxygedunin, 7-deacetoxy-7-oxogedunin,<sup>9)</sup> andirobin, Me angolensate, 6 $\alpha$ ,11 $\beta$ -diacetoxygedunin (heart wood),<sup>10)</sup> 1,2-dihydro-3 $\beta$ -hydroxy-7-deacetoxy-7-oxogedunin<sup>11)</sup> の Gedunin 型 5 報および Andirobin 型 1 報の文献が見つかった。ベチャベチャのアンジェローバ花油を早速シリカゲルカラムで分離したところ, Fraction 29 から Gedunin 型リモノイドが得られた。リモノイドは大体は油が固まったような無晶形のアモルファスであることが多いが, この化合物 CG-1 だけは見事な結晶であった。この結晶を見て私はこの仕事はいけると実感した。この化合物 CG-1 (7-deacetoxy-7-oxogedunin) (Fig. 5) はアンジェローバ花油から最初に単離した化合物でもあり, 私にとっては特に思い入れが強い。そしてまたこの化合物は抗炎症薬として, 防虫剤として, 或いは抗乳がん剤としてブラジルでは普通に使われている。次の主成分は同じく強い活性を示す CG-2 (6 $\alpha$ -acetoxygedunin) である。

基本的にアンジェローバ花油の主成分はグリセライドと脂肪酸であるが, その中に相当量のリモノイドが含まれる。実験を進めていくにつれて殆どが酸素官能基の多い化合物であることが分かった。Gedunin 型リモノイドの構造解析は容易だったが, CG-4, CG-5 といった複雑な Phragmalin 型リモノイドは当初苦労した。四級炭素が多く, 酸素官能基も多くエステルやラク톤を形成していて NMR を解析するのにも手間取った。しかし, しばらくすると慣れた。花油からは特に

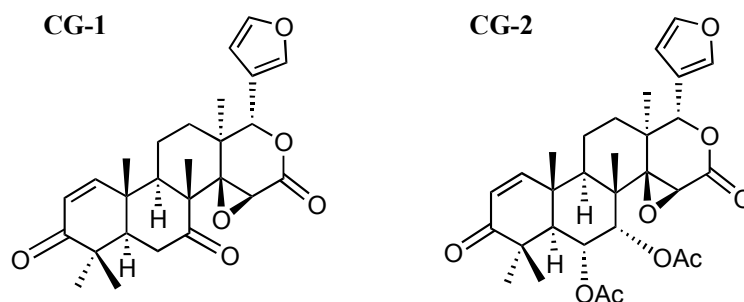


Fig. 5



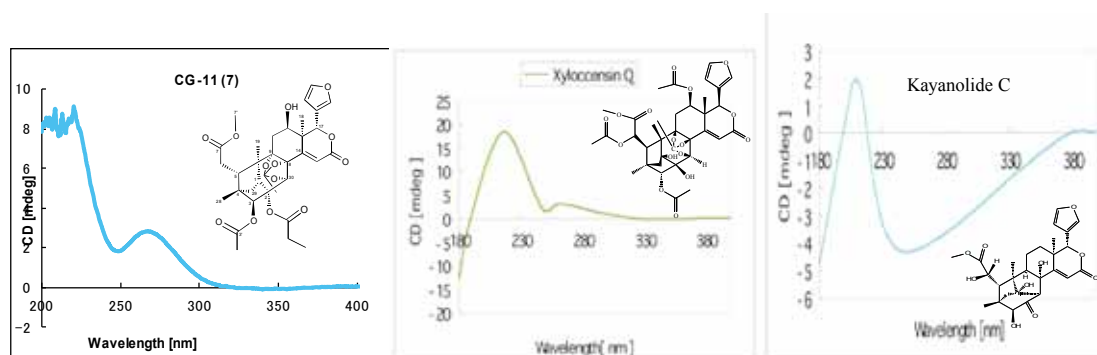


Fig. 6 CD spectra of CG-11, Xylocensin Q, and Kayanolid C

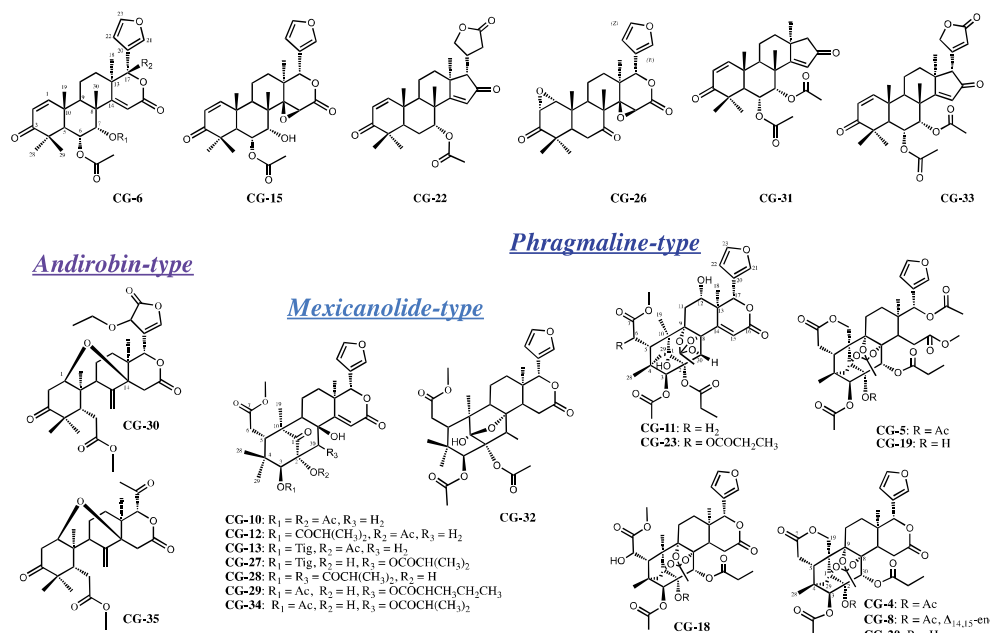


Fig. 7 New Limonoids from the flower of *Carapa guianensis* (Andiroba)

新規な骨格を持つ化合物は得られなかったが、Andirolide G (CG-11) は深く追求した。Andirolide G は Jun Wu らが単離した xylocensin Q<sup>12,13)</sup> の類縁体であり、当時 phragmalin-8,9,30-orthoacetate は xylocensin Q の 1 例しかなかった。しかし Wu らは絶対構造を、既に確立されている kyanolide C と比較することにより誤って C-17R と主張していた。トリテルペンから生合成されるリモノイドにエナンチオマーが存在するのはあり得ないとのもと、多くの類縁体の CD スペクトル解析、コンフォメーション解析により Wu らの論文を revise することができた (Fig. 6)。<sup>14)</sup> 当時大学院生

の田中裕治君がよく頑張ってくれた。主に田中君と坂本亜沙美さんがアンジェローバ花油から多くの新規リモノイド (Fig. 7) を単離し構造を解明した。<sup>15-17)</sup>

## 5. アンジェローバ種子の新規リモノイド

次にアンジェローバ種子について検討した。アンジェローバといえば種子を指すというくらいポピュラーな材料である。化粧品の原料としても注目されている。アンジェローバ種子は当初、4+2

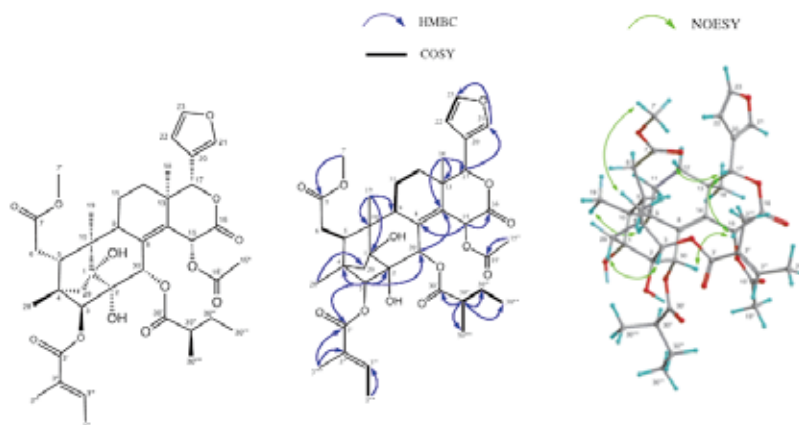


Fig. 8 Carapanolide K

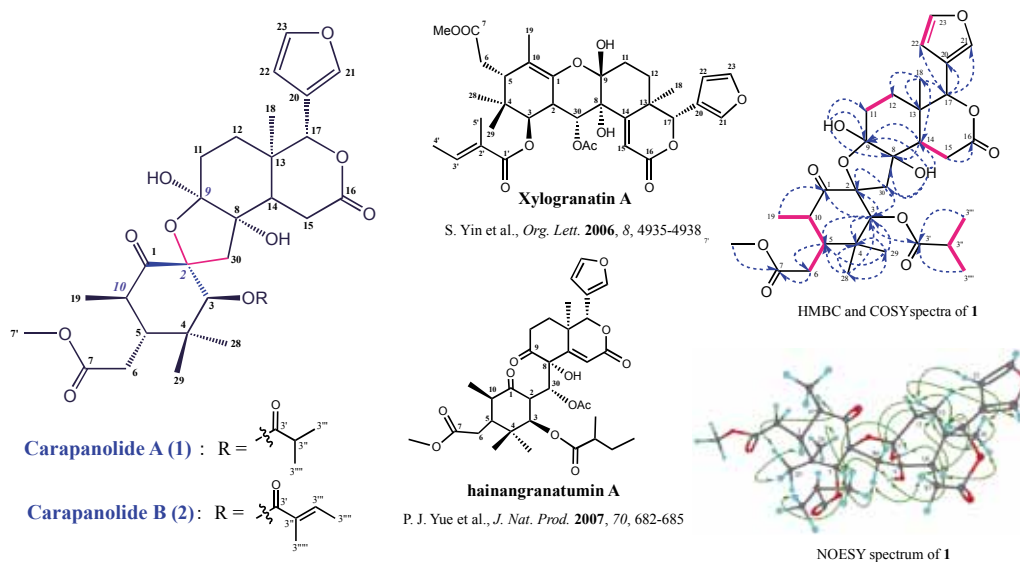


Fig. 9 Carapanolids A and B

年制の大学院生であった井上喬允君と6年制の学部生であった松井勇樹君が精力的に研究を行いおよそ50個の新規リモノイドを単離し構造を決定した。その後も熱心な学生さんたちが更に数十個の化合物を単離してくれた。今回はそれらの中から珍しい phragmalin-8(14)-ene 型リモノイドである Carapanolide K の構造と HMBC, NOESY 相関を示す (Fig. 8).

Carapanolids A および B は mexicanolide 型リモノイドの C-9 位と 10 位で開列されたのち、C-2 位と C-10 位がエーテル結合したこれまでに前例のないスピロリモノイドであった。NOESY スペクトルにより、C-2 は *R* 配置、C-8 および C-9 の2個の3級 OH はいずれも  $\alpha$  配置と確定した。

Fig. 9 に Carapanolids A, B, および類縁体と考えられる Xylogranatin A と hainangranatumin A の構造を示す.<sup>18)</sup>

Guianolide A と B は phragmalin-1,8,9-orthoacetate であり DEPT 実験から通常の phragmalin 型リモノイドよりメチレンが1個少なく、四級炭素が1個多いことが分かった。7位と19位の間に  $\delta$  ラクトンを形成したりモノイドで、一方、HMBC スペクトルの H-11 と C-21 との間のクロスピーク、すなわち通常のリモノイドでは見られない相関から C 環の 11 位と 21 位が炭素結合しているのではないかと推定した。平面構造は HMBC および  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY スペクトルにより、相対構造は NOESY により決定することができた。さらに構



造確認のため, Guianolides A の単結晶 X 線構造解析を行ったところ, 結晶溶媒のクロロホルム 2 分子を抱き込んでいた. おかげで絶対構造を確定するに至った. これらの図を Fig. 10 に示す.<sup>19)</sup> Guianolides A と B は Fig. 10 に示すとおり, 前例のない A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, C, D, E, F の 9 員環からなる新規炭素骨格を有することが明白になった. ORTEP 図を見ると D 環と furan 環である E 環は

ほぼ水平で, E 環は B 環のちょうど真上に B 環と平行に位置する. 特徴的な美しい形をしている.

Guianolide A, B の Biogenesis を Scheme 2 に示した. Guianolide 1 と 2 の前駆体はラクトン体 (ii) を得るための 11-hydroxy phragmalin-1,8,9-orthoacetate と提唱した. (ii) は分子内 Friedel Crafts 反応, ついで酸化反応が起こり Guianolide 1 と 2 を生成する.

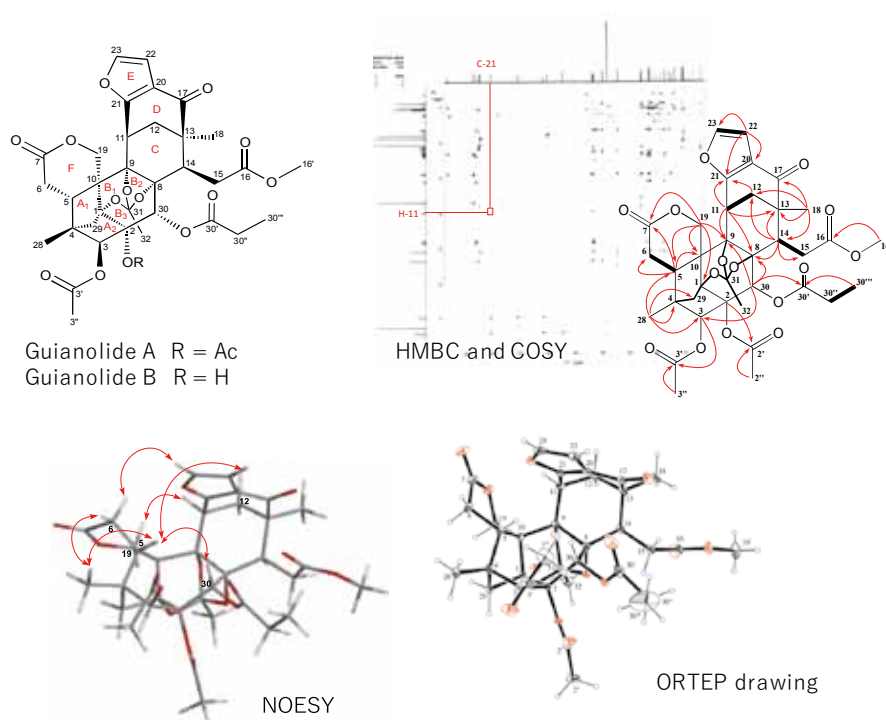
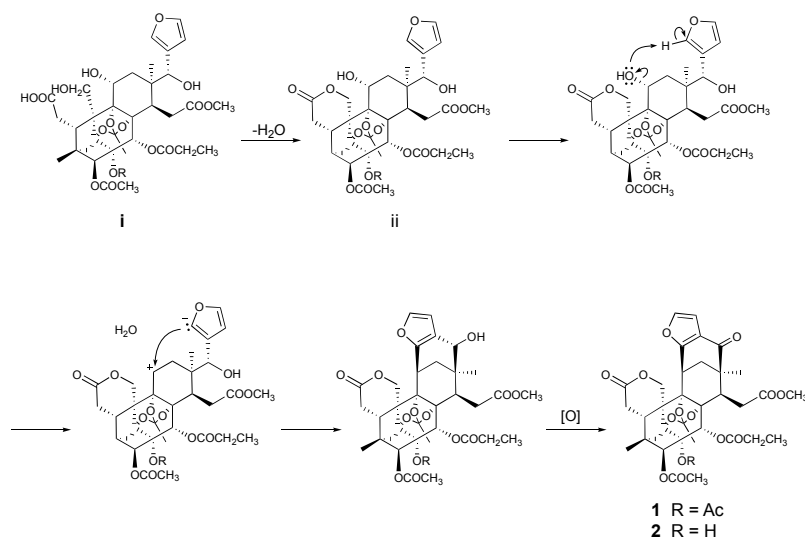


Fig. 10 Guianolides A and B



Scheme 2. Plausible Biogenetic Pathway for 1 and 2.

Carapanolides M-S は phragmalin-1,8,9-orthoacetate の 2 位に水酸基, 3 位に acetyl 基, 30 位に propanoyl 基か 2-methylpropanoyl 基のいずれか, 更に 6 位, 11 位, 12 位に水酸基や acetyl 基を持つ一連の化合物群である. このような位置に酸素官能基を持つ phragmalin 型リモノイドは殆ど見られず, これらはアンデローバ固有の化合物群と言える (Fig. 11).<sup>20)</sup>

Guianolactone A と B は樋口溪一郎君と谷佳美さんが精魂込めて単離, 研究を進めてくれた化合物である. ここでは Guianolactone A の  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR を Fig. 12, 12' に示す. Guianolactone A の平面構造は HMBC スペクトルにより決定した. Guianolactone A の特筆すべき点はリモノイドにおいて「要」と考えられる通常は B 環に位置する C-30 が D 環に転位し, D 環が C-30 を含む D<sub>1</sub> 環と D<sub>2</sub> 環から構成されている点である.

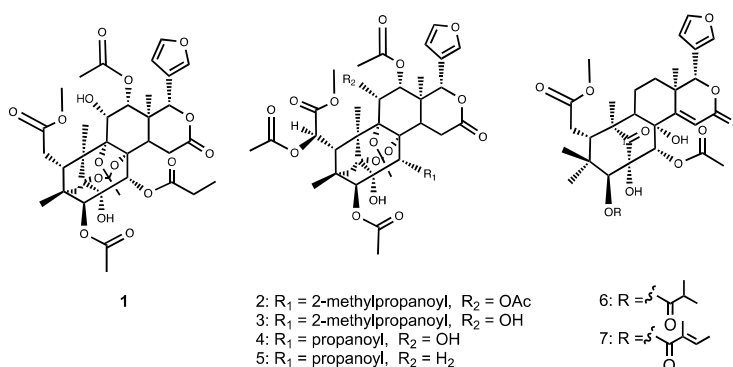


Fig. 11 Carapanolides M-S

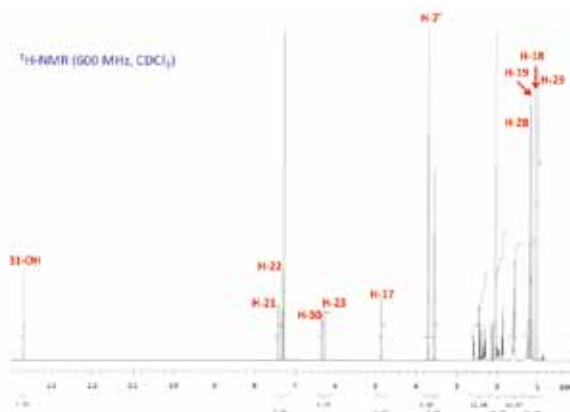


Fig. 12  $^1\text{H}$  NMR spectrum of Guianolactone A (1)

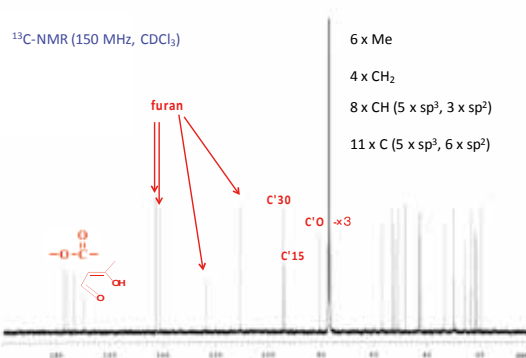


Fig. 12'  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of Guianolactone A (1)

C-30 が転位することにより B 環は  $\delta$ -lactone, D1 は tetrahydropyran 環, D2 は  $\delta$ -lactone 環の 5,6,6,6 ring system を形成している。一方, Guianolactone B は溶液中で keto-enol 互変異性の平衡混合物であるが固体中では enol form (**2a**) を取る。Guianolactone B の特徴は C-2 が hemiketal 構造を取り, O を介して C-30 と結合, さらに C-2 は C-3 と, C-3 は C-30 と結合して B 環が B1, B2 からなる 6,6,5,6 ring system を形成している点にある。Guianolactone A の絶対構造は X 線結晶解析の Flack パラメーター  $-0.01$  (6) (CCDC 1529043) により 1*S*, 2*R*, 5*S*, 8*R*, 9*R*, 13*R*, 14*S*, 17*S*, 30*R*, および Guianolactone B の絶対構造は Flack パラメーター  $-0.1$  (2) (CCDC 1529043) により 2*S*, 3*R*, 8*R*, 14*S*, 17*R*, 30*R* と決定することが出来た (Fig. 13).<sup>21)</sup>

これ迄に多くのリモノイドが報告されているが, Guianolactone A (**1**) と B (**2**) は構造的に大変

ユニークな化合物である。 **1** と **2** の Biogenesis を Scheme 3 に示す。

Guianolactone A (**1**) の生合成: Chikurasone が **1** の前駆体と思われる。 8-OH の 2-C=O への攻撃と Chikurasone の C-2 と C-30 の開裂により中間体 (I) を生じる。 連続して, C-16 と C-17 の間の加水分解と C-15 へのアセチル基の挿入により中間体 (II) を与える。 次いで C-30 の酸化とアセタール化により Guianolactone A (**1**) を生成すると考えた。

Guianolactone B (**2**) の生合成: C-8 – C-30 の二重結合に関する求核攻撃により, andirobin から中間体 (IV) が生じた。 30-OH のアセチル化と C-8 と C-2 の間のアセタール化は中間体 (V), C-16 – C-17 間の加水分解と C-15 へのアセチル基の挿入により中間体 (VI), そして, ラクトン化により Guianolactone B (**2**) が生成するという推察である (Scheme 3)。

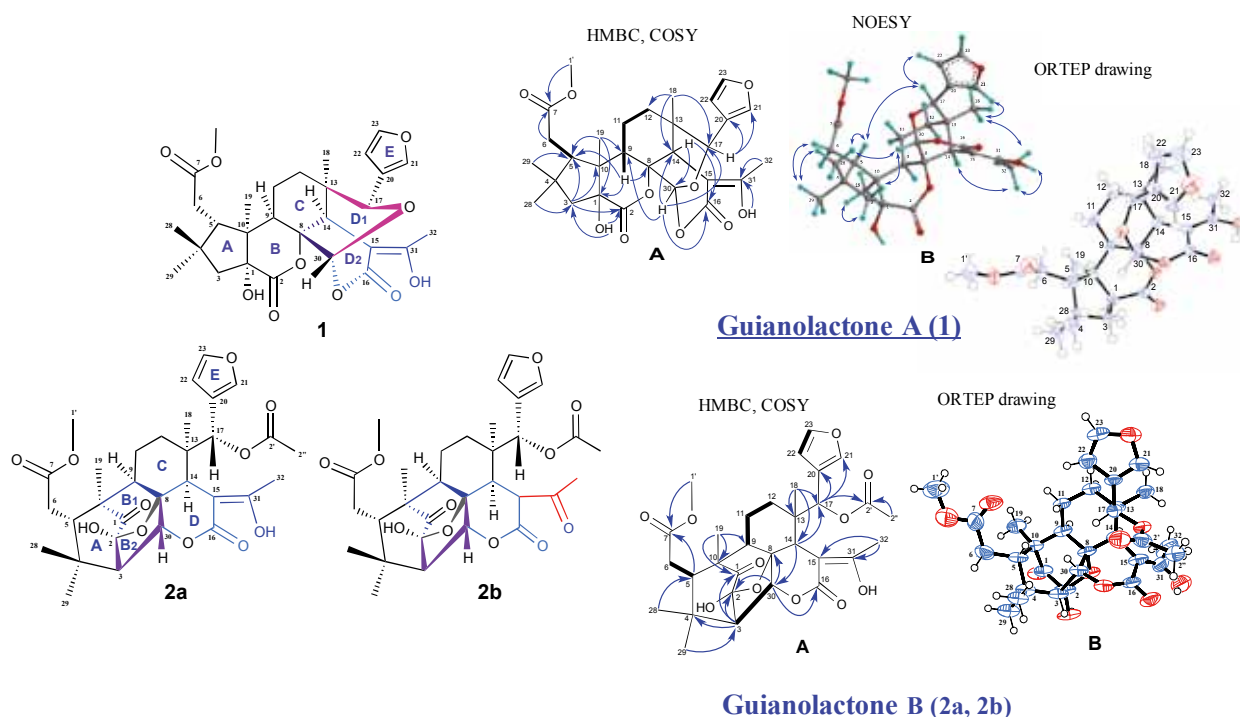
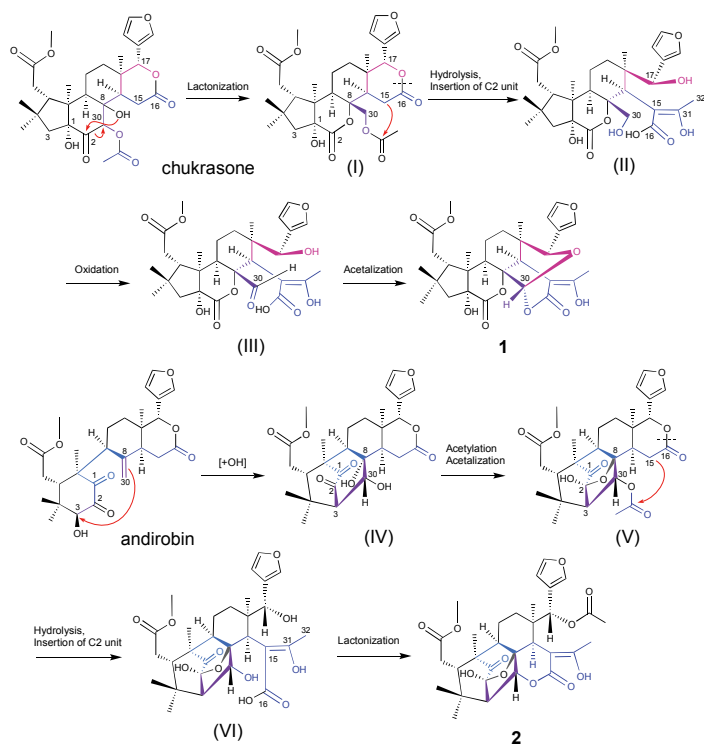


Fig. 13 Guianolactones A (**1**) and B (**2a**, **2b**).



Scheme 3

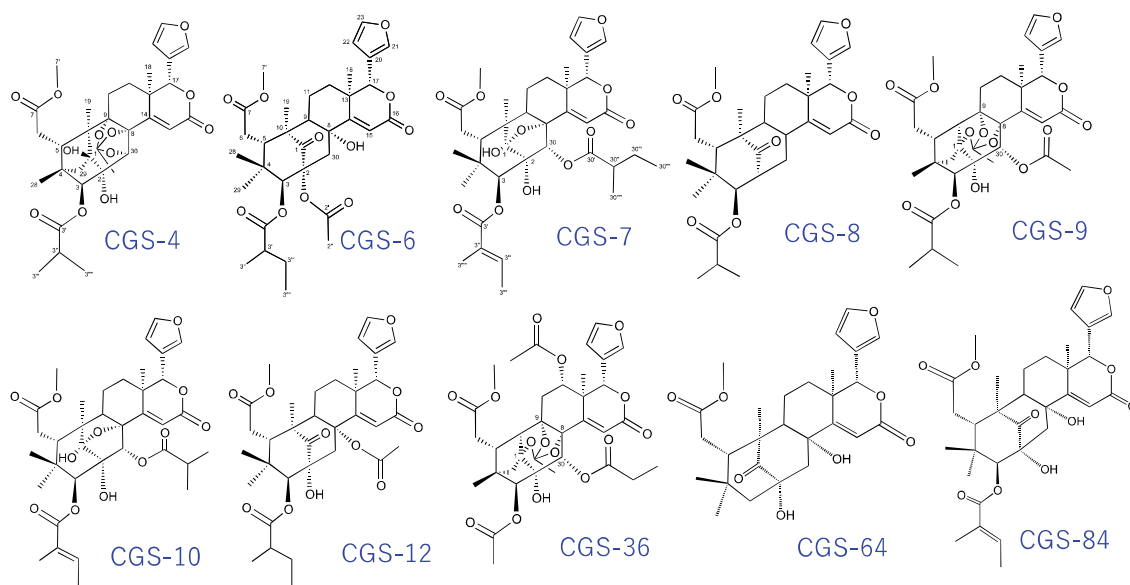


Fig. 14 アンジェローバ種子の新規リモノイド

これらの他、アンジェローバ種子からは 80 種を超える新規化合物が得られた。<sup>22-25)</sup> その一部を Fig. 14 に示す。

## 6. アンジェローバ果実油

2015 年 12 月, アンジェローバの果実油をこれまでと同じく吉野安基良氏と近畿大学の村岡修名誉教授から譲り受けた。現在検討中であるが, mexicanolide 型リモノイドの変型と考えられ, まだ世界中で 1 例しか単離例のない新規 chukrasone 型リモノイド<sup>26, 27)</sup>が果実油から数種確認されている。これは大きな収穫であった。

なお, 世界各地で得られた様々な種類のリモノイドの構造と生理活性が 2 編の *Chemical Reviews* 誌によくまとめられている。<sup>28, 29)</sup>

## 7. リモノイドの生理活性

次に生理活性試験について検討した。アンジェローバ種子から単離した新規リモノイド **1** –

**5** および positive control である N<sup>G</sup>-monomethyl-L-arginine acetate (L-NMMA) について LPS 刺激 RAW 264.7 細胞における NO 産生抑制試験を行った。Mexicanolide 型リモノイド **1** (IC<sub>50</sub>: 22.0 μM) と **2** (IC<sub>50</sub>: 23.3 μM) は L-NMMA と同等の NO 産生抑制活性を示したが, 分子の大きい Phragmalin 型リモノイドは作用が強くなかった。<sup>24)</sup>

さらに 9 種のリモノイドについて同じ NO 産生抑制試験を行ったところ, Gedunin 型リモノイド **3, 6, 8** (IC<sub>50</sub> **3**: 13.7 μM; **6**: 4.9 μM; **8**: 10.8 μM) に L-NMMA よりも強い NO 産生抑制が見られた。なお, 分子の大きい Phragmalin-8,9,30-orthoacetate である化合物 **4, 6** にも抑制作用が観察されたのは興味深い。<sup>25)</sup>

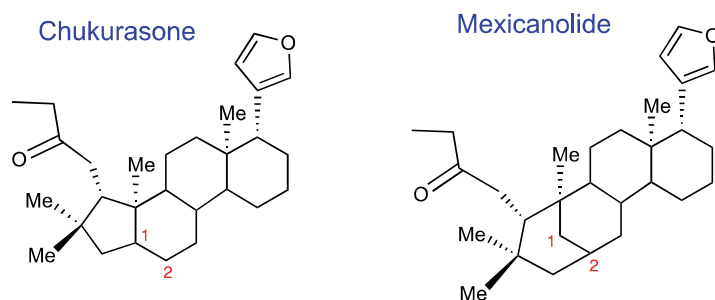


Fig. 15

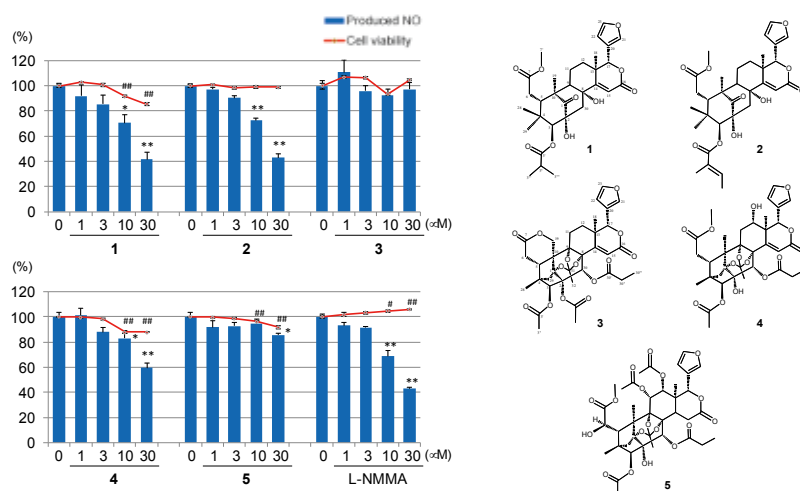


Fig. 16 Inhibitory activities on NO production of **1-5** and L-NMMA.

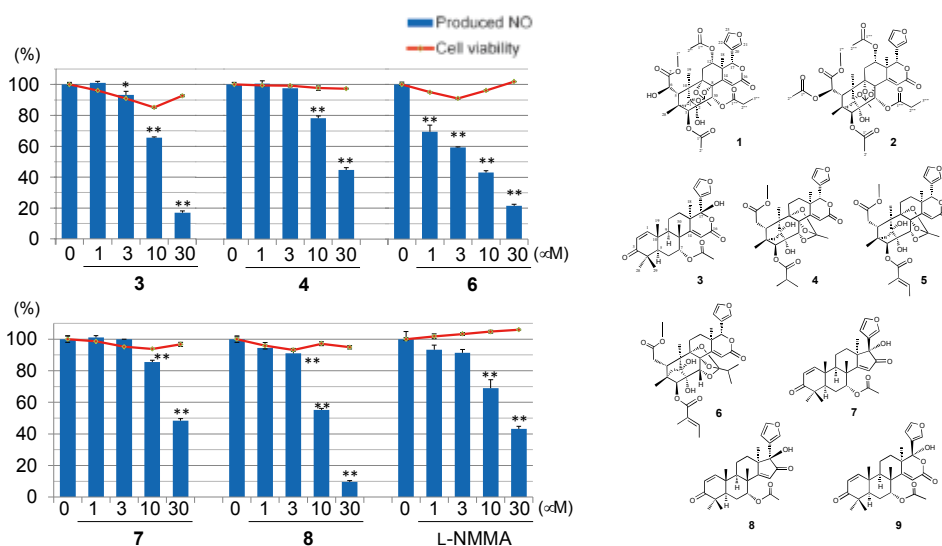


Fig. 17 Inhibitory activities on NO production of **1-9** and L-NMMA.

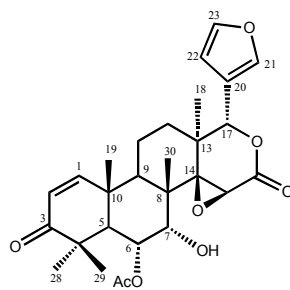


Fig. 18

次に岡山大学薬学部の准教授金恵淑先生との共同研究で *P. Falciparum* FCR-3 の原虫を用いた抗マラリア活性試験を行った。最も期待したアッセイであったが僅かに **7α-deacetoxy-7α-hydroxy-6α-acetoxyguedunin** (Fig. 18) に、抗マラリア活性が細胞毒性よりやや強いという結果が見られたのみであった。<sup>15)</sup> マラリアは寄生虫を保有した雌のハマダラカに刺されることで感染する急性熱性疾患で、サハラ以南のアフリカで 90% の高い割合を占める恐ろしい疾患である。

次に TB. Pereira らの最近の論文 (*Malaria Journal* **2014**, **13**, 318-324)<sup>30)</sup> を紹介する。

マラリア関連の病気の治療にアンジェローバが用いられる。この研究の目的は、*C. guianensis* (アンジェローバ) の残留種子から分離されるリモノイドの試験管内で生体内抗マラリア活性と細胞障害性を評価することであった。アンジェ

ローバのリモノイド、**6α-acetoxypoxyazadiradione** (**1**), **andirobin** (**2**), **6α-acetoxyguedunin** (**3**), および **7-deacetoxy-7-oxoguedunin** (**4**), **6α-hydroxy-deacetylgedunin** (**5**) は、マラリア原虫 K1 重圧に関してミクロ・テストを使って評価された。アンジェローバに含まれる (**1**) ~ (**5**) の 5 種の化合物の *in vitro* 実験においてはいずれの化合物も IC<sub>50</sub> は 20.7-5.0 μM であり、一方、通常細胞 (MRC-5 human fibroblasts) には毒性はなかった。5 種の化合物のうち、**6α-acetoxyguedunin** (**3**) と **7-deacetoxy-7-oxoguedunin** (**4**) の効果が優れていた。 *In vivo* 実験は 4 日間のクロロキン感受性のマラリア原虫 (NK65 株) に感染させられた BALB/c マウス (ハツカネズミ) への (**3**) と (**4**) の皮下注射によって評価された。投与量は 50 及び 100 mg/kg/日であった。結果、*in vivo* 実験において化合物 **3** は **4** よりも顕著な抗マラリア活性を示した。



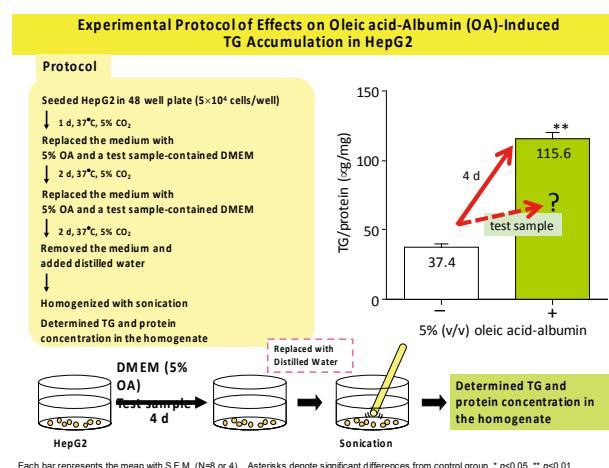
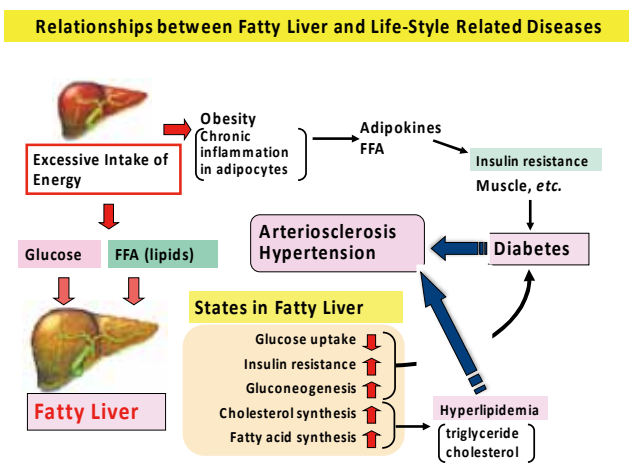
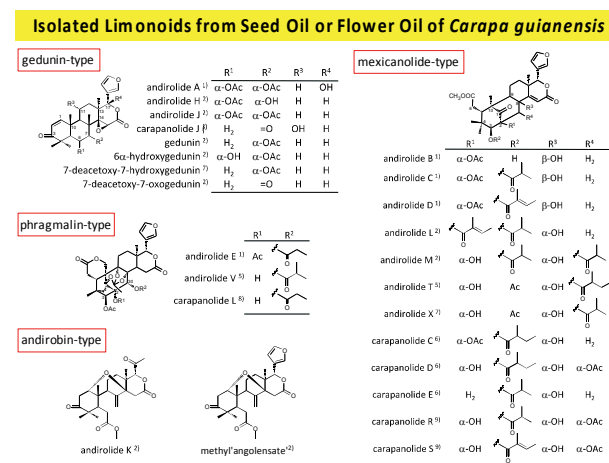
6 $\alpha$ -acetoxygedunin (**3**), 7-deacetoxy-7-oxogedunin (**4**) はアンジェローバ花油の主成分である **CG-2**, **CG-1** である。

Gedunin 型リモノイドの抗マラリア活性について私はその後、計画も、また依頼も何もしなかった。多少悔いは残る。しかし、これからなのだ。

近畿大学の森川敏生教授と共同研究でアンジェローバ花油および種子から単離したリモノイドについてヒト肝癌細胞 HepG2 細胞における中性

脂肪 (TG) 含量に与える影響を検討した。<sup>31)</sup> Fig. 19 に示すとおり 7-decetoxy-7-hydroxygedunin (**5**), ついで gedunin (**3**), andirolide J (**2**) に細胞内中性脂肪量を低下させることを見出した (Fig. 19)。

高濃度グルコース培地により既に脂肪を蓄積させた場合には, gedunin 型リモノイドの多くは細胞内中性脂肪量を低下させることを見出した。特に gedunin (**3**) 及び 7-deacetoxy-7-hydroxygedunin (**5**) に顕著な活性を見出した (fig. 20, 21)。



Each bar represents the mean with S.E.M. (N=8 or 4). Asterisks denote significant differences from control group, \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ .

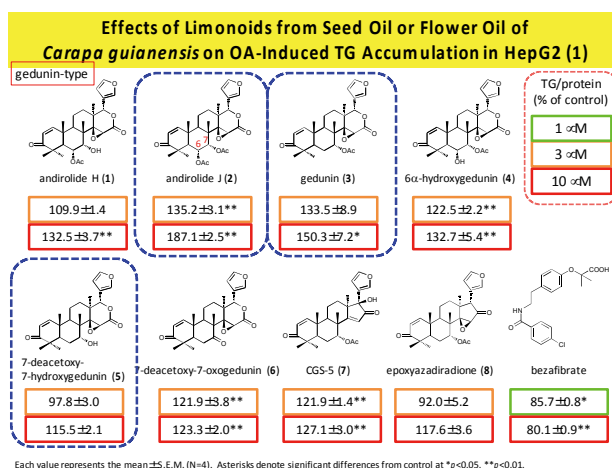


Fig. 19



一方、主成分の一つである gedunin (3) の作用機序に関する検討から、高濃度グルコース培地により誘導される FAS の発現を軽減することが見出された (Fig. 22).

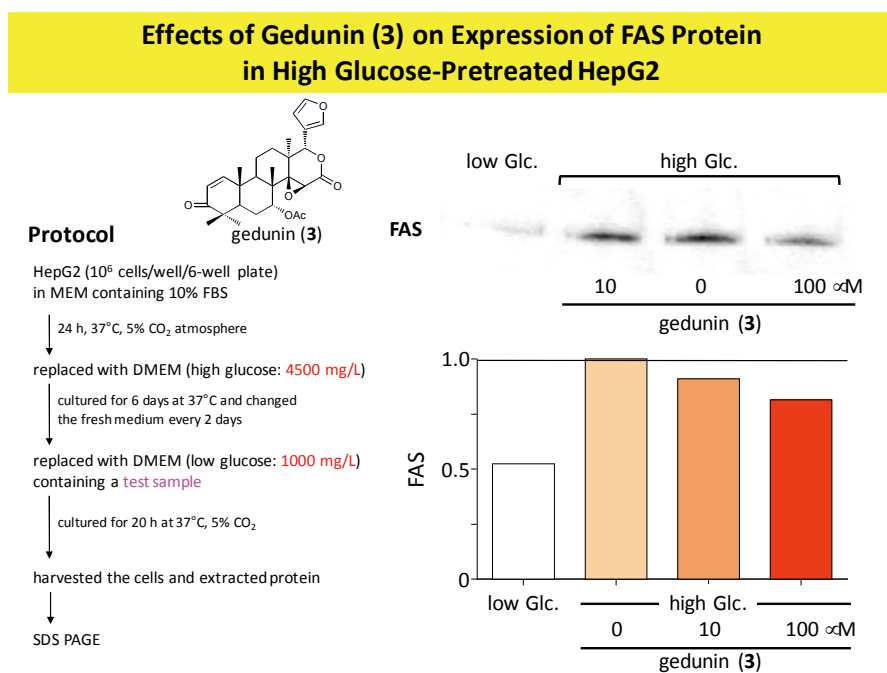


Fig. 22

## —終わりに—

アマゾンにいる蚊の名前はピューンと呼ぶようだが、肌の白い脂肪分の多い訪問者の血が好物のようで、私にだけ、名前のごとく、素早く襲いかかってくる……………「アンジェローバと呼ばれているこの油は天使の油という意味だ。この森の油を塗ると、もう蚊に噛まれないからお前にやるよ、持っていけ」と言ってくれたので、とてもうれしくなった……………



吉野 安基良著『グレートシャーマン』より

## <謝辞>

アンジェローバの研究に際して多くの方々に大変お世話になりました。

ここに謹んで御礼申し上げます。

NGO グリーンハート社長 吉野安基良 氏  
 近畿大学薬学部 村岡 修 名誉教授  
 近畿大学薬学部 森川敏生 教授  
 近畿大学薬学部 二宮清文 准教授  
 岡山大学薬学部 Hye-Sook Kim 准教授  
 住友化学工業 健康・農薬関連事業研究所  
 岩田知江美 博士

本学 箕浦克彦 准教授  
 本学 尹 康子 准教授  
 本学 藤嶽美穂代 講師

本学 山田剛司 准教授  
 本学 菊地 崇 助教

## References

1. J. H. Butterworth, E. D. Morgan, *Chem. Commun. (London)*: 1968, 23-24.
2. G. E. Veitch, E. Beckmann, B. J. Burke, A. Boyer, S. L. Maslen, S. V. Ley. *Angew. Chem. Intl. Ed.* 2007, **46**: 7629.
3. a) C-R. Zhang, S-P. Yang, S-G. Liao, C-Q. Fan, Y. Wu, J-M. Yue, *Org. Lett.* **2007**, *9*: 3383-3386. b) C-R. Zhang, C-Q. Fan, L. Zhang, S-P. Yang, Y. Wu, Y. Lu, J-M. Yue, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3183-3186. c) J. Luo, J-S. Wang, J-G. Luo, X-B. Wang, L-Y. Kong. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2281-2284. d) Hong-Bing Liu, Hua Zhang, Ping Li, Zhao-Bing Gao, and Jian-Min Yue, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4438-4441. E) Kun Hu, J-C. Chen, W-M. Zhang, Y. Li, L-L Guo, W-G. Ma, M-H. Qiu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3902-3905.
4. a) CM. Yuan, Y. Zhang, GH. Tang, YT. Di, MM. Cao, XY. Wang, GY. Zuo, SL. Li, HM. Hua, HP. He, *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 327-333. b) T. Yuan, CR. Zhang, SP. Yang, JM. Yue, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 669-674. c) H. Zhang, J. Tan, D. VanDerveer, X. Wang, MJ. Wargovich, JC. Michael, *Phytochemistry* **2009**, *70*, 294-299. d) T. Yuan, SP. Yang, CR. Zhang, S. Zhang, JM. Yue, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 617-620. e) M. Nakatani, SAM. Abdelgaleil, SMI. Kassem, K. Takezaki, H. Okamura, R. Iwagawa, M. Doe, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1219-1221. f) SAM. Abdelgaleil, H. Okamura, T. Iwagawa, A. Sato, I. Miyahara, M. Doe, M. Nakatani, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 119-126.
5. a) JU. Pan, Y. Jian, SL. Chen, MY. Li, J. Li, MH. Yang, J. Wu, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1672- 1679. b) CH. Huo, D. Guo, LR. Shen, BW. Yin, F. Sauriol, LG. Li, ML. Zhang, QW. Shi, H. Kiyota, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 754-757. c) S. Yin, FCQ. Sheng; XN. Wang, LP. Lin, J. Ding, JM. Yue, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4935-4938. d) J. Wu, Q. Xiao, J. Huang, Z. Xiao, S. Qi, O. Li, S. Zhang, Si, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1841-1844.
6. WD. Ollis et. al, *Tetrahedron Lett.* **1964**, *37*: 2607-2114.
7. J.D. Connolly, R. McCrindle, K.H. Overton, J. Feeney, *Tetrahedron* **1966**, *22*: 891-896.
8. WD. Ollis, W.D. Ollis, A.D. Ward, H.Meirelles De Oliveira, R. Zelnik, *Tetrahedron* **1970**, *26*: 1637.
9. D. Lavie, et. al. *Bioorg. Chem.* **1972**, *2*: 59-64.
10. Guido B. Marcelle, Baldwin S. Mootoo, *Phytochemistry* **1975**, *14*: 2717-2718.
11. ARP. Ambrozin et. al., *J. Brazillian Chem. Soc.* **2006**, *17*, 542-547.
12. J. Wu, Q. Xiao, JS. Huang, Z. Xiao, H. Ding, Q. Li, *Org. Lett.* **2004**, *6*: 1841-1844.
13. J. Wu, Q. Xiao, S. Zhang, X. Li, Z. Xiao, H. Ding, Q. Li, *Tetrahedron* **2005**, *61*: 8382-8389.
14. Y. Tanaka, T. Yamada, Y. In, O. Muraoka, T. Kajimoto, R. Tanaka, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 782-792.
15. Y. Tanaka, A. Sakamoto, T. Inoue, T. Yamada, T. Kikuchi, T. Kajimoto, O. Muraoka, A. Sato, Y.

- Wataya, H.-S. Kim, R. Tanaka, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3669-3677.
16. A. Sakamoto, Y. Tanaka, T. Inoue, T. Kikuchi, T. Kajimoto, O. Muraoka, T. Yamada, R. Tanaka, *Fitoterapia* **2013**, *90*, 20-29.
17. A. Sakamoto, Y. Tanaka, T. Yamada, T. Kikuchi, O. Muraoka, K. Ninomiya, T. Morikawa, R. Tanaka, *Fitoterapia* **2015**, *100*, 81-87.
18. T. Inoue, Y. Nagai, A. Mitooka, R. Ujike, O. Muraoka, T. Yamada, R. Tanaka, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 4192-4194.
19. T. Inoue, Y. Matsui, T. Kikuchi, Y. In, T. Yamada, O. Muraoka, S. Matsunaga, R. Tanaka, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3018-3021.
20. T. Inoue, Y. Matsui, T. Kikuchi, T. Yamada, Y. In, O. Muraoka, C. Sakai, K. Ninomiya, T. Morikawa, R. Tanaka, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2753-2760.
21. K. Higuchi, Y. Tani, T. Kikuchi, Y. In, T. Yamada, O. Muraoka, N. Tanaka, R. Tanaka *Chem. Asian J.* **2017**, *12*, 3000-3004.
22. T. Inoue, Y. Matsui, T. Kikuchi, Y. In, O. Muraoka, T. Yamada, R. Tanaka, *Fitoterapia* **2014**, *96*, 56-64.
23. Y. Matsui, T. Kikuchi, T. Inoue, O. Muraoka, T. Yamada, R. Tanaka, *Molecules* **2014**, *19*, 17130-17140.
24. T. Miyake, S. Ishimoto, N. Ishimatsu, K. Higuchi, K. Minoura, T. Kikuchi, T. Yamada, O. Muraoka, R. Tanaka, *Molecules* **2015**, *20*, 20955-20966.
25. K. Higuchi, T. Miyake, S. Ohmori, Y. Tani, K. Minoura, T. Kikuchi, T. Yamada, R. Tanaka, *Molecules* **2017**, *22*, 502-510.
26. HB. Liu, H. Zhang, P. Li, ZB. Gao, JM. Yue, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4438-4441.
27. W. Li, L. Shen, T. Bruhn, P. Petchara, J. Wu, G. Bringmann, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11719-11727
28. SG. Liao, HD Chen, JM. Yue, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1092-1140.
29. QG. Tan, XD. Luo, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7437-7522.
30. TB. Pereira, LF Rocha e Silva, RCN. Amorim, MRS. Melo, MRS. Melo, RC. Zacardi de Souza, MN, Eberlin, ES. Lima, MC. Vasconcellos, AM. Pohlit, *Malaria Journal* **2014**, *13*, 318-324.
31. K. Ninomiya, S. Miyazawa, K. Ozeki, N. Matsuo, O. Muraoka, T. Kikuchi, T. Yamada, R. Tanaka, T. Morikawa, *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17*, 591-602.