

論文の要約

報告番号	甲創 第 76 号	氏名	吉野 悠希
学位論文題目	セリ科 <i>Ferula communis</i> 根の含有成分の構造と生物活性に関する研究		

セリ科 *Ferula* 属は約 170 の植物種からなり、その多くが古くから民間薬として用いられている。本属植物は、多様な生物活性二次代謝産物を含有することが報告されており、医薬シード源として注目される。*Ferula communis* (オオウイキョウ) は中央アジアや地中海地方に自生する多年草で、皮膚感染症や関節リウマチ、ヒステリーの治療に用いられる薬用植物である。花蕾や茎は食用とされるほか、樹脂は火口に用いるなど薬用以外の用途にも幅広く利用されている。筆者は本植物の成分に興味を持ち、健康寿命の延伸に寄与する生物活性を示す新規天然物の単離を目的に、成分探索を行った。

F. communis の根の抽出エキスを各種クロマトグラフィーにより繰り返し分離・精製し、3 種の新規ファルネシル化クマリン (1-3) と 14 種の新規ダウカン型セスキテルペン (4-17) を 13 種の既知化合物とともに単離した。新規化合物の構造は、各種スペクトルの解析と計算化学的手法により明らかにした。

化合物 1-3 はいずれも 3 位に結合したファルネシル基がジヒドロフラン環を形成したクマリン誘導体である。1 と 2 はジアステレオマーの関係だが、一般的なスペクトル解析では連続する不斉炭素の相対立体配置を帰属できなかった。そこで、DFT 法により NMR ケミカルシフト値を算出した後、DP4 probability や MAE $_{\Delta\delta}$ 値を指標としてケミカルシフト値の実測値と計算値を比較し、1 と 2 の相対立体配置を推定した。1 と 2 はラセミ体であったため、光学分割した後、各エナンチオマーの絶対立体配置を TDDFT 法を用いた ECD スペクトル計算により推定した。

一方、化合物 4-17 を *p*-メトキシベンズイル基を有する、高度に酸化された新規ダウカン型セスキテルペンと帰属した。4-17 の絶対立体配置は、ECD スペクトルの解析により明らかにした。さらに、本植物の主成分として得られたダウカン型セスキテルペン 21 の構造変換により、類縁化合物 11 種 (31-41) を合成し、天然物と合わせてダウカン型セスキテルペンのライブラリを構築した。

このライブラリについて、各種生物活性スクリーニングを実施した。その結果、誘導体 34 に AMPK のリン酸化促進活性を、天然物 9 と 15 にエラスチン誘導フェルトーシスに対する阻害活性を見出した。加えて、複数のダウカン型セスキテルペンが LPS 刺激下のミクログリア細胞からのサイトカイン遊離阻害活性を示すことを見出した。

