

氏名	INTAN SAFINAR ISMAIL
授与した学位	博士
専攻分野の名称	学術
学位授与番号	博甲第2606号
学位授与の日付	平成15年 9月30日
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	Constituents of Malaysian <i>Sandoricum koetjape</i> (Burm. f.) Merr.(Meliaceae) (マレーシア産センダン科植物 <i>Sandoricum koetjape</i> (Burm. f.) Merr.の成分)
論文審査委員	教授 吉田 隆志    教授 原山 尚    教授 佐々木 健二

#### 学位論文内容の要旨

*Sandoricum koetjape* (Burm. f.) Merr. (Meliaceae), which is widely distributed in Southeast Asia, has been used as remedy for treating colic, dysentery, and as tonic after childbirth particularly in Malaysia and Indonesia. Ichthyotoxic assay-guided fractionation of the hexane-soluble portion of MeOH extract of the barks has resulted in the isolation of two ichthyotoxic compounds, characterized as koetjapic acid and 3-oxo-olean-12-en-29-oic acid, along with two non-toxic compounds, kationic acid and (-)-alloaromadendrene. The median tolerance limit (TLM) values for koetjapic acid and 3-oxo-olean-12-en-29-oic acid were determined to 1.8 and 1.9 ppm, respectively. In order to find their other biological functions, these ichthyotoxic compounds together with those non-toxic constituents were submitted to *in vitro* and *in vivo* assays for anti-tumor promoting effect. Koetjapic acid showed the *in vitro* activity (inhibition against activation of Epstein-Barr virus early antigen induced by tumor promoter), and was revealed to be a promising chemopreventive agent upon evaluation by two-stage mouse skin carcinogenesis induced by dimethylbenz(a)anthracene as an initiator and 12-*O*-tetradecanoylphorbol 13-acetate as a promoter.

On the other hand, phytochemical study on the MeOH extract of the leaves afforded an ichthyotoxic polyphenol from the water-soluble portion, and ten new compounds from EtOAc-soluble portion. The active polyphenol was characterized as a mixture of procyanidin polymer with average oligomerization degree 32.9, which has epicatechin as an extension unit and epicatechin and catechin as terminal units, based on its <sup>13</sup>C NMR spectral comparison with the known oligomer and chemical degradation. Structures of other new compounds were elucidated by spectral analyses including 1D <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR and 2D NMR spectra (COSY, HMQC, HMBC and ROESY). Five among them were characterized as 5-*O*-(*E*)-caffeoyl-D-galactaric acid, 2-*O*-syringoyl-L-malic acid and *meso*-tartaric acid esters with syringic acid, vanillic acid and benzoic acid. The other five new compounds, named sandrapins A ~ E, were characterized as acylated limonoids with trijugin-type structures. The positions of acyl groups in each compound were evidenced by detail analyses of the HMBC and ROESY spectra. These trijugin-type limonoids constitute a closely related group, which differs in structure of the A-ring acyl group. Sandrapins A ~ E are the first limonoids having a β-oriented acyloxy group at C-3 in trijugin skeleton.

## 論文審査結果の要旨

近年、がんをはじめとする生活習慣病のような病因の特定が困難で普段からの種々の要因が関わり合って発症する疾患に対しては、予防的観点からの対応の重要性が指摘されており、薬用植物はもちろん食品、嗜好品などを含めて天然素材の機能に注目が集まっている。申請者は、マレーシア産薬用植物資源の開発を目指した天然からの機能性物質の探索研究において、メダカを用いた魚毒活性試験でスクリーニングされる物質には抗腫瘍性、抗菌、抗潰瘍など広範な生理活性物質が見出されてきていることに着目し、マレーシア産薬用植物について、魚毒一次スクリーニングを行い、センダン科植物の *Sandoricum koetjape* の樹皮および葉に活性成分を見出したので、その魚毒成分の特定を主目的として化学的研究を行ったものである。

本植物の樹皮の魚毒成分として2種の化合物を単離し、Koetjapic acid, 3-Oxo-olean-12-en-29-oic acid と同定した。また葉の活性成分として得たものは、末端ユニットが epicatechin および catechin から成る Procyanidin polymer の混合物で、その平均重合度は 32.9 であることを明らかにした。さらに Koetjapic acid には顕著な抗発がんプロモーション活性が見出され、発がん予防に有望な素材であることを明らかにした。この研究過程で、9種の新規化合物の単離にも成功し、2D NMR を含む各種スペクトルデータの詳細な解析により、それらの化学構造(5-O-Caffeoyl-D-galactaric acid, 2-O-Syringoyl-L-malic acid および meso-Tartaric acid のモノエステル体 (syringate, vanilloate) , trijugin タイプのリモノイド系トリエステル体 (Sandrapin A~E) を明らかにした。

本研究により、今まで未精査であった本植物の葉の成分を多数特定し、発がん予防に有望な素材となりうる可能性が明らかにすると共に多くの新規化合物の構造を解明した。これらは植物化学的観点からも今後の発展につながる貴重なデータを提供したものである。よって本論文は博士学位論文として価値あるものと認める。