

ヒメヒオウギズイセン *Crocoshmia* *crocoshmiflora* の球根の 制癌性成分

松 井 又 夫

摘要 ヒメヒオウギズイセン *Crocoshmia crocoshmiflora* (Nicholson) N. E. Br. (アヤメ科植物 Iridaceae) の球根の水抽出エキスを、そのエキスを精製後、ゲルろ過クロマトグラフィーで分画した部分は、いずれも腹腔内投与により Jcl-ICR 系マウスのエールリッヒ腹水癌と固型癌に強い制癌性を示した。化学的研究により、制癌性を示す本体は medicagenic acid と polygaracic acid を主なサポゲニンとし、グルコース、キシロース、アラビノース、ラムノース、フコースを糖部分としたサポニンの混合物であった。

緒 言

Crocoshmia crocoshmiflora (ヒメヒオウギズイセン) は *Montbretia crocoshmiflora*, *Tritonia crocoshmiflora* などの学名でよく知られている¹⁾。かつて、杉原は球根の煎液が誘発自家癌の腫瘍に抑制効果のあることを報告している²⁾。しかし、含有成分については、これまでサポニン³⁾とフラボノール配糖体⁴⁾の存在が報告されているのみで、その詳細は知られていない。

今回著者らは、球根の水抽出エキスを Fig.1 に示すように、制癌性によって分画したところ、強力な効果が最初の分画部 (Fr. I) に見られた。そこで Fr. I をさらに精製し、制癌性の本体と思われる物質を捕捉することができた。

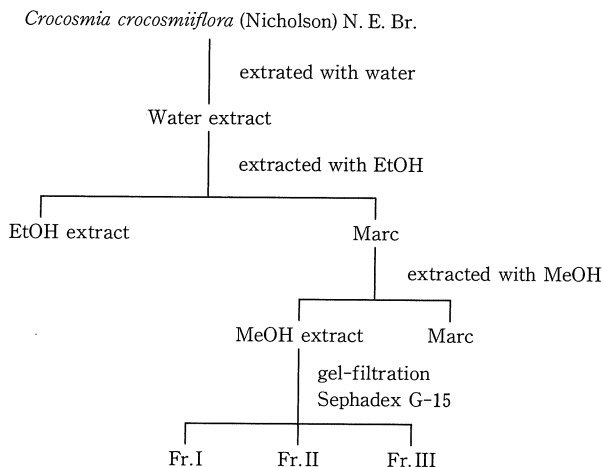


Fig. 1. Extraction and fractionation

今回の報告は、球根中の制癌性物質の分離とその制癌活性に関するものである。

実験材料及び方法

融点は柳本微量融点測定装置を用いて測定した未補正值である。旋光度は日本分光 DIP-4 型で、IR スペクトルは日本分光 A-102 型で測定した。MS スペクトルは日立 RMU-6L 型並びに日本電子 JMS-300 型を用いた。¹H-NMR, ¹³C-NMR スペクトルは Varian XL 300 型を用い、TMS を内部基準として測定した。略号：s；一重線，d；二重線，t；三重線，m；多重線。TLC は溶媒系 CHCl₃-MeOH (10: 1) を用いて silicagel 60F₂₅₄ (Merck) で行い、Bohrmann 試薬⁵⁾を噴霧，数分間 80~100°C に加熱，発色後に検出した。GC は YHP 5840 型で測定，3% ECN SS-M を充てんした Gas Chrom Q カラム (4 feet×2mm) を用いて行った。測定条件：カラム温度 180°C，注入温度 220°C。

この研究に用いたヒメヒオウギズイセンの球根は1982年鹿児島県坊津町で採集したものである。

抽出と分画 半乾燥球根 (1kg) をミキサーで碎細し 60~70°C の温水で抽出, 水抽出液を凍結乾燥して褐色残渣 (94g) を得。残渣は EtOH で3回抽出 (6ℓ, 3ℓ, 3ℓ), 抽出液を減圧で蒸発乾固, 粘張性残渣 (6.0g) を得。ついで, EtOH 不溶部は MeOH で3回抽出 (6ℓ, 3ℓ, 3ℓ), 減圧で溶媒を留去すれば褐色粘張性の MeOH エキス (44g) を得。

MeOH エキス (2.2g) を水に溶かし, Sephadex-G15 (Pharmacia 社, fine) のカラム (4×51cm) に通じて水で溶出。溶出液はフェノール-硫酸法によって TLC で確認しながら各 10ml あて分取, 類似のスポットを示す部分を合併して凍結乾燥, 次の Fr. I~Fr. III を得。Fr. I (0.43g); 分画24~28, Fr. II (1.8g); 分画29~47, Fr. III (0.16g); 分画48~85。Fr. I の物理定数; 白色粉末, mp 190~195°C, 元素分析値: C, 53.2; H, 7.8; N, 0.00. IR ν ^{KBr} cm⁻¹: 3,400 (OH), 1730 (ester)。

構成糖の決定⁶⁾ Fr. I (10mg) を封管中 2N H₂SO₄ で 100°C, 6 時間加水分解後 BaCO₃ で中和。生成物は水中 NaBH₄ (15mg) で 2 時間還元, AG50W-X4 (H⁺) で中和後ろ過, ろ液を蒸発, 残渣に MeOH を繰り返して加えて蒸発し H₃BO₃ を除去。生成物に AC₂O-ピリジン (1: 1) を加えて 100°C で 40 分間 acety 化。溶媒留去後残渣を CHCl₃-MeOH (1: 1) に溶かしガスクロマトグラフィー (GC) に付す。glucitol, xylitol, arabitol, fucitol, rhamnitrol の peracetate に一致する保持時間は 16.08, 6.23, 4.39, 2.79, 2.55, それぞれのモル比は 1.4: 1.5: 1.0: 0.9: 1.3 であった。

サポゲニン methyl ester の単離 Fr. I (3g) を 2N H₂SO₄ で封管中 100°C, 6 時間加水分解。反応混合物は AcOEt で抽出 (300ml, 4 回), 水洗後無水 Na₂SO₄ で乾燥, 溶媒留去すれば褐色固体 (0.95g) を得。固体を silicagel

カラムにて精製, CHCl_3 -MeOH (20: 1) で溶出し TLC で 2 スポットを示すサポゲニン混合物を得。溶出液を減圧で溶媒留去すれば淡褐色残渣 (260 mg) を得。残渣をジアゾメタンのエーテル溶液で常法処理, 生成物を再び silica gel (150g) カラムに付し, CHCl_3 -MeOH (50: 1) 溶出。最初の分画部を合併, 減圧で溶媒を留去すれば白色残渣を得。MeOH より再結晶すれば **1a** (174mg) を得。mp 231~234°C, $[\alpha]_D^{25} + 87.9^\circ$ ($c=1.0$, CHCl_3). *Anal.* Calcd $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}_6$: C, 72.42; H, 9.50. Found: C, 72.63; H, 9.80. $\text{IR}\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3550 (OH), 1720, 1710 (ester). MS m/z (%): 530 (M^+ , 6), 470 (5), 267 (10), 262 (68), 203 (100). Budzikiewicz らにより retro-Diels-Alder 型開裂様式が報告されている⁷⁾. $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 0.72, 0.90, 0.93, 1.13, 1.25, 1.37 (各 3H, s, *tert*- $\text{CH}_3 \times 6$), 3.62, 3.73 (各 3H, s, COOCH_3), 4.00 (1H, t, $J=4.0$ Hz, H-3), 4.17 (1H, m, H-2), 5.29 (1H, t, $J=3.6$ Hz, H-12). 後半の分画部も同様に処理, MeOH より再結晶すれば **2a** (57mg) を得。mp 250~251°C, $[\alpha]_D^{25} + 42.3^\circ$ ($c=0.52$, EtOH). *Anal.* Calcd $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_6$: C, 71.78; H, 9.72. Found: C, 71.50; H, 10.01. $\text{IR}\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3430 (OH), 1705 (ester). MS m/z (%): 518 (M^+ , 4), 278 (14), 260 (100), 245 (15), 201 (67). **1a** と同様, retro-Diels-Alder 型の開裂様式が Budzikiewicz らにより報告されている⁷⁾. $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 0.74, 0.90, 0.97, 1.11, 1.30, 1.34 (各 3H, s, *tert*- $\text{CH}_3 \times 6$), 3.61 (3H, s, COOCH_3), 3.62 (1H, d, $J=4.0$ Hz, H-3), 4.12 (1H, m, H-2), 4.52 (1H, t, $J=3.7$ Hz, H-16), 5.41 (1H, t, $J=3.7$ Hz, H-12), 3.43, 3.72 (各 1H, d, $J=10.1$ Hz, H-23).

Methyl tetra-*O*-acetylpolygalacate (2b) Methyl polygalacetate (**2a**) (50mg) を無水酢酸 (1ml), ピリジン (1ml) の混液で 100°C, 1 時間アセチル化, MeOH より再結晶すれば無色針状晶の acetate を得。mp 178~180°C, $[\alpha]_D^{25} + 2.6^\circ$ ($c=0.53$, EtOH). *Anal.* Calcd $\text{C}_{39}\text{H}_{58}\text{O}_{10}$: C, 68.20; H, 8.51. Found: C, 68.41; H, 8.72. $\text{IR}\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1735, 1710 (ester). $^1\text{H-NMR}$ δ (CHCl_3): 0.74, 0.93, 0.98, 1.03, 1.23, 1.23 (各 3H, s, *tert*- $\text{CH}_3 \times 6$), 3.63

(3H, s, COOCH₃), 4.93 (1H, d, $J=4.0$ Hz, H-3), 5.42 (1H, m, H-2), 5.43 (1H, t, $J=3.7$ Hz, H-12), 5.66 (1H, t, $J=3.6$ Hz, H-16), 3.71, 3.83 (各 1H, d, $J=11.7$ Hz, H-23), 2.00, 2.06, 2.06, 2.10 (各 3H, s, COCH₃).

¹³C-NMR δ (CDCl₃): 13.9 (q, C-24), 16.5 (q, C-25), 16.9 (q, C-26), 17.6 (t, C-6), 23.4 (t, C-11), 24.2 (q, C-30), 26.3 (q, C-27), 30.4 (s, C-20), 31.0 (t, C-22), 32.1 (t, C-15), 32.5 (t, C-7), 33.2 (q-C-29), 35.1 (t, C-21), 36.7 (s, C-10), 39.5 (S, C-8), 40.1 (s, C-4), 40.4 (d, C-18), 41.1 (s, C-14), 41.7 (t, C-1), 46.0 (t, C-19), 47.3 (d, C-5), 47.5 (s, C-17), 47.8 (d, C-9), 65.5 (t, C-23), 69.6 (d, C-2), 72.0 (d, C-3), 76.2 (d, C-16), 123.3 (d, C-12), 142.1 (s, C-13), 176.0 (s, C-28), 52.1 (q, OCH₃), 169.9, 170.1, 170.4, 170.8 (各 s, COCH₃).

Medicagenic acid (1) Fr. I (2g) を 2N H₂SO₄ で封管中 100°C で 6 時間加水分解, 沈殿をろ取水洗後 MeOH に溶解してろ過, ろ液を減圧で溶媒留去すれば褐色残渣 (1.08g) を得。残渣を Silica gel カラム (200g) を用い CHCl₃-MeOH (20: 1) で溶出。TLC で単一スポットを示す分画部を集め, 減圧で溶媒を留去すれば淡黄色固体 (313mg) を得。MeOH より再結晶して無色針状晶の medicagenic acid (1), 122mg を得。mp>300°, $[\alpha]_D^{+104.5^\circ}$ ($c=0.1$, EtOH). Anal. Calcd C₃₀H₄₆O₆·H₂O: C, 69.20; H, 9.29. Found: C, 69.10; H, 9.17.

制癌活性 体重 20~22g, 9 週令の Jcl-ICR 系マウス (CELA Japan) を使用, 10匹を 1 群としてそれぞれ金属ケージに収容, 市販の固形飼料 (CE2, CELA Japan 製) を毎日与え, 水は自由に摂取させた。Mitomycin C は協和発酵工業より提供された。移植に用いた癌細胞は Eagle's essential medium の浮遊液を用いた。腹水の場合, エールリッヒ癌細胞は 1 マウス当り 5×10^6 個を腹腔内に移植した。テスト群はマウス 10 匹よりなり被検化合物は癌細胞の移植後 0 日から 10 日後にわたって腹腔内に投与し, 延命効果は次式で示すように

被検化合物の投与群と非投与群との延命率 (ILS) から求めた。

$$(ILS) = (Ts/Cs-1) \times 100$$

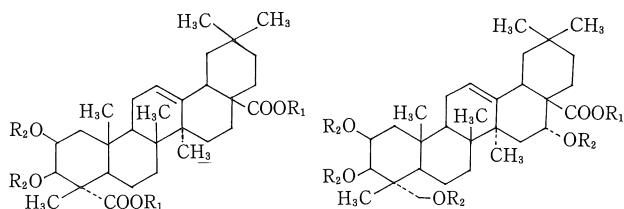
Ts は被検化合物投与マウスの生存日数の平均値, Cs は非投与マウスの生存日数の平均値を表す。固型癌の場合, エールリッヒ癌細胞は1マウス当り 5×10^6 個を腹膜内に移植。実験群はマウス8匹よりなり被検化合物は癌細胞移植後0日から10日後に渡って腹腔内に投与した。エールリッヒ固型癌に対する効果は移植後20日間の腫瘍の目方を測定し腫瘍の増殖抑制率 (%) は次式によって求めた。

$$\text{増殖抑制率} = 100 \times (1 - Tw/Cw)$$

Tw は被検化合物投与マウスの腫瘍の目方の平均値, Cw は非投与マウスの腫瘍の目方の平均値を表す。

急性毒性 体重 24~26g, 10週令のマウス (CELA Japan 社) を使用。3匹をテスト群とし, 被検化合物は0.9% saline に溶かして腹腔中に投与, 死亡率は7日間の観察により求めた。

溶血性 サポニン標準品 (ICN カタログ No. 102856, Nutritional Biochemical 社; Cleveland, Ohio) を用い, ヘパリンで凝血を防いだラットの血液1体積を 139 mM NaCl, 8.5 mM Na_2HPO_4 , 1.4 mM NaH_2PO_4 を混じた pH 7.4 のリン酸緩衝塩類溶液 (PBS) で希しやく。血液の希しやく浮遊液は PBS, 被検化合物と 37°C で30分間インキュベート後, 遠心分離 (1500g, 45秒) し沈殿中のヘモグロビン濃度は 540 nm の光度測定により直接測定。PBS または水のみでインキュベートした血液浮遊溶液も同様に処理, それぞれ 0% 溶液対照標準, または 100% 溶液対照標準とした。



1 $R_1=R_2=H$

1a $R_1=CH_3, R_2=H$

2 $R_1=R_2=H$

2a $R_1=CH_3, R_2=H$

2b $R_1=CH_3, R_2=COCH_3$

結果と考察

エールリッヒ癌細胞を腹腔内に移植した Jcl-ICR 系マウスについては、水抽出エキスは有意の制癌性を示した。これは TABLE I に示すように 1.56 mg/kg の連日の腹腔中投与による延命率 (ILS) から明らかである。水抽出エキスを Sephadex G-15 のゲルろ過クロマトグラフィーで精製した最初の分画部 (Fr. I) は、さらに約10倍の高い制癌性を示した。エールリッヒ固型癌を移植したマウスについては、TABLE II に示したように 1.56 mg/kg, 0.78 mg/kg の連日腹腔内投与により、高い腫瘍抑制率を示した。これらの効果はマイトマイシンCの 1 mg/kg の連日腹腔内投与に比適するものである。以上の結果、制癌作用の本体は Fr. I に存在するものと思われる。しかし、Fr. I は TABLE III に示すように高い急性毒性をもち、その LD₅₀ は 1.75 mg/kg であった。また、TABLE IV に示すように強い溶血性をもつことを示している。

Fr. I は水、メタノールともに可溶、IR スペクトルでは、水酸基とエステル構造の存在を示し、TLC で主なスポット 5 個が検出された。さらに Sephadex G-15 のゲルろ過クロマトグラフィーで容易に溶出されることから分子量が 1,000 を越えるサポニンの混合物であることを示唆している。Fr. I を 2N H₂SO₄ で加水分解すると、グルコース、キシロース、アラビノース、ラムノース、フコースと、サポゲニンの混合物が得られたが、サポゲニン部分の TCL は 2 個の

Table I. Antitumor effects of water extract and its fractions on Ehrlich carcinoma ascites transplanted in Jcl-ICR mice.

Substance	Route	Medication		ILS (%)	40-days survivors**
		Dose* (mg/kg)	Schedule (days)		
Water extract	i. p.	1.56	0~10	59	4/10
MeOH extract	i. p.	0.2	0~10	70	3/10
Fr. I	i. p.	0.1	0~10	71	6/10
Fr. II	i. p.	12.5	0~10	30	3/10
Fr. III	i. p.	1.56	0~10	17	2/10
Mitomycin C	i. p.	1.0	0~10	87	6/10
Solvent control	i. p.		0~10		0/10

* Optimal dose.

** The number of free mice/the number of mice tested.

ILS is percentage increase in life span.

Table. II Antitumor effect of Fr. I on Ehrlich carcinoma solid transplanted in Jcl-ICR mice.

Substance	Route	Medication		Tumor wt. (g) mean±SE (n=8)	Inhibition rate (%)
		Dose (mg/kg)	Schedule (days)		
Fr. I	i. p.	1.56	0~10	1.19±0.18*	58.0
		0.78	0~10	1.19±0.12**	58.0
		0.39	0~10	1.74±0.36	38.7
Mitomycin C	i. p.	1.0	0~10	1.06±0.3**	62.7
Control				2.84±0.53	

* $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$ significantly different from control group.

主要スポット (1, 2) のほか, さらに微細な数種のスポットを示した。次いでサポゲニン混合物をシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによって2つの主要な分画部 (1, 2) に分け, それぞれをジアゾメタンでメチル化後, 再びシリカゲル・カラムクロマトグラフィーによって2種類のサポゲニンのメチルエステル (1a, 2a) が結晶として得られた。

化合物 1a は分子式 $C_{32}H_{50}O_6$, mp 231~234°C, $[\alpha]_D: +87.9^\circ$ ($c=1.0$, $CHCl_3$), 1H -NMR スペクトルでは6個の angular メチル基のシグナルを δ 0.72, 0.90, 0.93, 1.13, 1.25, 1.37 ppm に示し, 2個のメチルエステルのシグ

Table. III Acute toxicity of Fr. I in Jcl-ICR mice.

Substance	Route	Dose (mg/kg)	Dead mice	
			Tested mice	LD ₅₀ (mg/kg)
Fr. I	i. p.	3.13	3/3	
		1.56	1/3	1.75
		0.78	0/3	

Table. IV Hemolytic activity of Fr. I and Fr. II.

Substance	Concentration (mg/ml)	Lysis (%) mean \pm S.E.
Fr. I	0.1	99.8 \pm 0.5
	0.03	77.2 \pm 1.1
	0.01	2.9 \pm 1.6
Fr. II	1.0	0
	0.03	0
Saponin (ICN, cat No. 102856)	0.1	100.2 \pm 1.0
	0.03	1.0 \pm 0.6
	0.01	1.2 \pm 0.5

ナルを δ 3.62, 3.73 ppm に示した。これらのデータから, **1a** は medicagenic acid dimethyl ester, mp 221~225°C, $[\alpha]_D$: +93.5°, C₃₂H₅₀O₆ ⁸⁾ と同一物質と思われる。また, **1a** より得られたサボゲニン (**1**) は分子式 C₃₀H₄₀O₆, mp > 300°C, $[\alpha]_D$ +104.5° (c =0.1, EtOH) を示し, medicagenic acid ⁹⁾ の標品と TLC, IR が一致, 同一物質と確認した。

化合物 **2a** は分子式 C₃₁H₅₀O₆, mp 250~251°C, $[\alpha]_D$ +42.3° (c =0.52, EtOH), ¹H-NMR スペクトルでは 6 個の angular メチル基のシグナルを δ 0.74, 0.90, 0.97, 1.11, 1.30, 1.34 ppm に, 1 個のメチル基のシグナルを δ 3.61 ppm に示した。また, **2a** をアセチル化すると, 分子式 C₃₉H₅₈O₁₀ で表される methyl ester tetraacetate (**2b**) が得られた。これらの結果, **2a** は polygalacic acid のメチルエステル, mp 245~245.5°C, $[\alpha]_D$ +47.3 (EtOH), C₃₁H₅₀O₆ であることは明らかである ¹⁰⁾。また, **2b** の ¹³C-NMR スペクトルは文献記載の

methyl-*O*-acetyl-polygalacetate と一致した¹¹⁾。しかし、Fr. I の加水分解により polygalacic acid を単離することはできなかった。

以上の結果、ヒメヒオオギズイセンの制癌性の本体は medicagenic acid と polygalacic acid を主なサポゲニンとしてグルコース、キシロース、アラビノース、ラムノース、フコースの糖鎖の結合したサポニンの混合物であった。したがって、活性の本体となっている純粋なサポニンは今後の研究によって明らかにされなければならない。

謝辞 medicagenic acid の標品を分与して頂いた Wien 大学生薬学教室 J. Jurenitsch 博士に感謝する。

引用文献

- 1) R. Hegnauer, "Chemotaxonomie der Pflanzen" Vol. II, p.261, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart (1963).
- 2) 杉原, 和漢薬シンポジウム講演要旨集, **16**, 69 (1983).
- 3) V. Villar Palasi, *Farmacognosia*, **8**, 305 (1948).
- 4) 浅田, 平山, 古谷, 日本薬学会第105年会: 講演要旨集, p.505.
- 5) H. Bohrmann, E. Stahl, H. Mitsuhashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 2768 (1978).
- 6) M. Tomoda, N. Satoh, C. Ohmori, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 2768 (1978).
- 7) H. Budzikiewicz, J. M. Wilson, C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3688 (1963).
- 8) C. Djerassi, D. B. Thomas, A. L. Livingstone, C. R. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5292 (1957).
- 9) G. Klein, J. Jurentisch, W. Kubelta, *Sci. Pharm.*, **50**, 216 (1982).
- 10) T. Akiyama, O. Tanaka, S. Shibata, *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 1945 (1972).
- 11) H. Ishii, K. Torii, T. Tozyo, Y. Yoshimura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1928 (1981).

訳者注

この論文はドイツの学術誌 *Planta Medica* (Journal of Medicinal Plant Research) (Georg Thieme 出版社, シュツットガルト) の No.4, p.305 (1988) に収載された原報の翻訳である。なお、翻訳は原著者の承諾を得て、すべて訳者の責任によって行ったもので、邦文に翻訳されたのは今回が最初である。

原著は永本典生博士（大日本製薬株式会社総合研究所，吹田市）のほか訳者を含んだ8名の共著として報告されているが，実験は主として永本博士によって行われたものである。この論文は，古来伝承性生薬として制癌性をもつといわれていたヒメヒオウギズイセンの球根について，その活性の本体を制癌性の検定によって初めて明らかにしたもので，化学的にも薬理学的にも興味のある報告と思われる。

a) 原植物 ヒメヒオウギズイセンはアヤメ科に属し，南アフリカのナタール地方原産の *Crocoshia aurea* (ヒオウギズイセン) と *Tritonia pottsii* (一説では *Montbretia pottsii*) (ヒメトウショウブ) との自然雑種といわれ，わが国へは明治中期に渡来し，モントブレチアと呼ばれ，観賞用として栽培されたことがあるが，現在では野生化し，帰化植物的な面影を留めて路傍に群生していることが多い。また，地方によっては，梅雨の頃に開花することからナガシバナ，ツユバナとも呼ばれている。かつて昭和59年の西日本新聞紙上に毎週掲載された「野草讃歌」（文，石沢英太郎；絵，沢井千栄子）のシリーズで，同年8月15日付紙上にこの植物の学名をベラカンダ・シネンセス (*Belamcanda chinensis*) (アヤメ科) として紹介しているが，この学名はヒメヒオウギズイセンに相等するものではなく，よく似た別の植物，ヒオウギ (アヤメ科) のものである。恐らく著者はヒメヒオウギズイセンとヒオウギとのよく似た名称を錯誤したものであろう。

この植物は草丈 70～80cm に達する多年生の球根植物で，葉は剣状に直立しグラジオラス (トウショウブ) に似て細長く扁平，巾は 1～2cm である。6～7月頃茎の中央から 30cm ほどの花柄を出し，これに朱色を帯びた鮮やかな橙色の花を 10～20個穂状につける。花は 3cm ほどの漏斗状で上方が6裂し，下方は細い筒状になる。半陰の湿地を好み，放置するだけで繁殖する。

かつて，鹿児島県川内市の渡辺国象医師はこの球根の湯煎液を臨床的に応用し，制癌薬として用いたことが報道されている（昭和56年10月8日，日本農業新聞）。当時訳者はこの事実を知り，同医師の了承を得て制癌性の本体の究明に着手した。また，制癌性漢方製剤の靈芝蛇仙湯（大杉製薬）にも配合されて

いるがいずれも伝承性生薬を臨床に用いたに過ぎず、有効成分の本体、制癌性の検定、毒性などの報告は見当らない。

b) サポニン (saponin), サポゲニン (sapogenin), 配糖体 (glycoside)

サポニンは植物界に広く分布する一群の成分を総称したもので、多くの種類が知られているが、中でもカンゾウ(甘草)、キキョウ、大豆、アマチャヅルなどのサポニンは比較的良好に知られている。サポニン類はその構造の一部に糖類を含み、サポニン配糖体(配糖体については後述する)とも呼ばれる。サポニンは加水分解を受けて、糖類と糖以外の物質を生じるが、この非糖部のことをサポゲニン(sapogenin)と呼ぶ。したがって、サポニンはサポゲニンを中心として、それに各種の糖類の結合によってできた物質の総称である。サポニンを水に溶かして振ると、セッケン(sapo)のようにアワ立つ特性をもつ。かつて1,808年 Schrader がサボンソウ *Saponaris officinalis* の根から得た発泡性物質を saponin と命名したことが、現在のサポニンの名称の由来となっている。生物に対しては粘膜を刺激し、かつ強い溶血性をもち、魚毒として知られている。このため原報では溶血性に注目し、その結果が報告されている。また、原報に記載はないが、ヒメヒオウギズイセンの球根から得た水抽出液は、刺すような強い持続した苦味を感じる。

配糖体(glycoside)は非糖部と糖類とがエーテル型に結合した化合物を総称したもので、植物界に普遍的に分布している。さきに述べたようにサポニンも配糖体の1種である。

c) LD₅₀ LD₅₀ は median lethal dose を略記した実験動物の半数(50%)致死量のこと、実験動物 1kg 当りの被検毒物の mg 数、mg/kg で表す。LD₅₀ はその値が小さいほど毒性が強いことを意味している。原報ではヒメヒオウギズイセンのサポニンのマウス腹腔内投与による LD₅₀ は 1.75 mg/kg と報告されているが、ちなみにダイオキシンは 0.001 mg/kg、ニコチン 1 mg/kg、エタノール 10,000 mg/kg と報告されている(J. A. Timbrell 著、藤田正一訳、毒性学入門、技報堂出版)。しかし、この数値は実験動物の種類、投与方法の違い(経口投与、皮下注射、静脈内注射、腹腔内投与など)による差があり、

またヒトの致死量との間に並行関係があるという保証はないが、ある毒物の急性毒性の強さを比較するという意味では有用である。

d) **マイトマイシン C (Mitomycin C)** マイトマイシン C は制癌性の抗生物質として、土壤中に生息する放射菌の 1 種 *Streptomyces caespitosus* から 1956 年に初めて発見された。マイトマイシンには A, B, C の 3 種が知られているが、通常臨床に用いられるのは C である。マイトマイシン C は分子式、 $C_{15}H_{18}N_4O_5$ で表される青紫色の結晶で、マウスの経口投与による LD_{50} は 5 mg/kg と報告され (The Merck Index, 8th edition, p.689, Merck Co., Inc.), かなり強い毒性を伺わせる。

今回の原報では、ヒメヒオウギズイセンのサポニンがマウスのエールリッヒ癌細胞に対してかなり高い制癌性をもつことを報告しているが、ヒトへの臨床的応用にはヒトの癌細胞への活性度、健康な細胞への副作用など解決されるべき問題点が残されている。さらに、今回制癌性が明らかにされた分画部には強い溶血性があり、また LD_{50} も比較的高い点などは特に考慮されるべき点であろう。一方、化学的には今回得られたサポニン分画部は純化の極めて困難な、少なくとも 5 種類以上のサポニンの混合物であり、その分離、精製も将来解決されるべき問題であろう。

終わりに、原報の翻訳を快諾された永本典生博士に衷心より感謝する。