

天然物に夢を求めて

安川 憲

1. 生薬・薬用植物の成分研究

私は 1973 年 3 月に日本大学理工学部薬学科を卒業し、卒業研究で所属していた生薬学教室に給費生扱として研究を開始した。教室は、滝戸道夫教授、山内 盛講師、高橋周七講師、増田きよ美副手、生出希久子副手、吉川佳江副手、相見光朗給費生扱に私を加えて構成されていた。更に、駿河台校舎と習志野校舎に分かれており、最初の 1 年間は習志野校舎に所属した。理工学部の船橋校舎は、東葉高速鉄道開通前は習志野校舎と呼ばれていた。習志野校舎の高橋講師は、東京大学薬学部の柴田承二教授の下へ 1 年間の内地留学に出向されていたため、1 年先輩

の増田副手と研究と学生実習の準備をした。研究テーマは、始めに滝戸教授のライフワークであったマメ科 *Cassia* 属植物ハブソウ (*C. torosa*) (図 1) の成分研究を始めた。ハブソウの種子と発芽させた子葉・茎・根に分けて成分の比較を行った。種子からは、数 mg の新規化合物を単離したが、その頃の NMR では少な過ぎたため



図 1. ハブソウ (*Cassia torosa*)

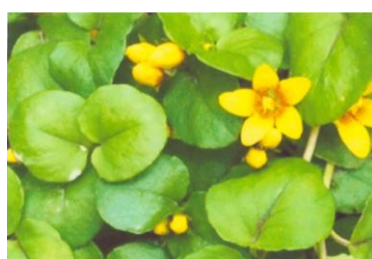
構造解析は断念した。ある日、滝戸教授から抽出から単離までをフラクションの容量等を詳細に記録しながら再現実験する様に仰せつかった。興味深いフラクションがあるので、単離を提案すると後にするように言われた。再現実験は、米国生薬学会誌 *Lloydia* (現 *Journal of Natural Products*) に投稿して、実験の部を詳細に記載することを要求されたためだった。学術誌によって、その投稿規定に大きな違いがあることを知る事が出来た。最終的に私も共著者の一員として連名にして頂いた。1 年後には高橋講師も戻られ、新たに富山大学大学院を修了された北中進副手が増田副手に換わり着任された。私は、駿河台に戻る事になった。研究テーマも、ナデシコ科生薬の

銀柴胡 (図 2) (*Stellaria dichotoma* var. *lanceolata*) になり、水製エキスから新規フラボノイド C-配糖体を単離し報告する事が出来た。材料は、日本市場では入手出来なかったため、香港の永大行より入手する事になり、厚生省に輸入の書類を出し、大手町の中央郵便局に出向き輸入の手続きを行った。一方、滝戸教授が米国留学中に利用されたという中国の生薬製剤に含有されていた金銭草を研究することになるが、これも永大行から輸入した。銀柴胡は薬用部位が根のため不純物は少なかったが、金銭草は枝葉のため不純物が多く、現在では考えられないタバコの吸殻まで混入しており半分位は使えなかった。金



図 2. 銀柴胡
(*Stellaria dichotoma* var.
lanceolata)

銭草と名の付く生薬は、中薬大事典に15種も収載されていた。主な2種はサクラソウ科の大金銭草(*Lysimachia christina*)とマメ科の広金銭草(*Desmodium styracifolium*)であるが、マメ科の広金銭草が送られて来た。そこで大金銭草を入手出来るまで、同属植物で形態も似ているコナスビ(*L. japonica*)について始めることになった。数種のフラボノイド配糖体を単離して論文とした。この属の植物は、地面を這うもの・直立するもの・海辺に生育するもの等特徴があった(図3)。地面を這う西洋コナスビ(*L. nummularia*)、中国産過路黄(*L. christina* ver. *typica*)と大金銭草、直立するオカトラノオ(*L. clethroides*)、ヌマトラノオ(*L. fortunei*)とノジトラノオ(*L. barystachys*)、クサレダマ(*L. vulgaris* var. *davurica*)、ヤナギトラノオ(*L. thyrsoflora*)、海辺に生育するハマボッス(*L. mauritiana*)を各地で採集し、それぞれ新規フラボノール配糖体を単離し *Phytochemistry* 等に投稿し掲載された。



大金銭草
(*L. christina*)



コナスビ
(*L. japonica*)



西洋コナスビ
(*L. nummularia*)



オカトラノオ
(*L. clethroides*)



ヌマトラノオ
(*L. fortunei*)



ノジトラノオ
(*L. barystachys*)



クサレダマ
(*L. vulgaris* var. *davurica*)



ヤナギトラノオ
(*L. thyrsoflora*)



ハマボッス
(*L. mauritiana*)

図3. *Lysimachia* 属植物

2. ライフワークである天然物による癌予防研究の開始

1985年4月より1ヵ年、築地の国立がんセンター研究所竹内美恵子主任研究員の下に研修生として内地留学に出る機会を得た。最初の1ヵ月で、quercetin, luteolin等のフラボノイド類が発癌のプロモーション過程を抑制するという発表を、所内のカンファレンスや部内のセミナーで拝聴した。しかし、フラボノイド配糖体の研究は行われていなかった。そこで、ハマボッスから単離していた新規配糖体について、この発癌実験での抑制効果を確かめる事とした。

癌の発生には、発癌物質(イニシエーター)の他に発癌促進物質(プロモーター)が関与している事を、Beremblumが1941年に報告している(図4)。この実験では、それだけでは発癌しない極微量のイニシエーターを1回投与し、その後、極微量のプロモーターを長期投与するものである。実験で用いる発癌促進物質は、巴豆(*Croton tiglium*)の種子から単離されたTPA(12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate)を用いた。この物質は、多くの生物活性を有し強い起炎性を示す事が知られている。抗プロモーション効果を確認するには、発癌実験では5ヶ月もの期間を要するため、1日で終了するTPAが誘発する炎症に対する抑制効果を確認する事とした。予想通り、プロモーション過程を抑制するフラボン・フラボノール類はTPAが誘発する炎症を抑制した。ハマボッスから単離していた新規配糖体は、アグリコンよりは弱いものの抑制することを確認した。

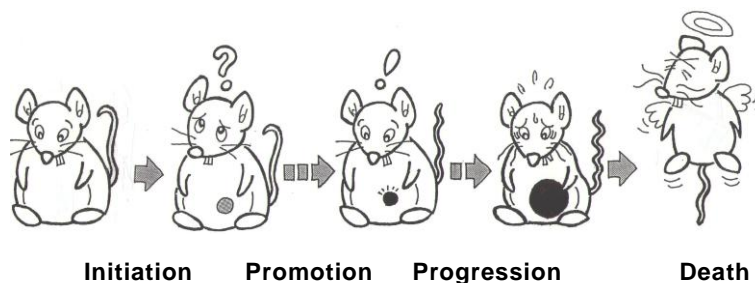


図4. 発癌二段階説

そこで、この化合物の発癌実験における効果を確認する事とした。この化合物は、ハマボッスの主成分ではあったが、単離していたのは300mgに満たなかった。動物実験を行うには、1gの化合物が必要と分かり単離する事とした。別に、予試験としてquercetinとその配糖体rutinについて小規模でスタートさせた。ハマボッスからの単離実験は採集地を伊豆下田とし、海水浴客でごった返す中で、一人ゴミ袋を提げてハマボッスを探し回った。幸いにも、花期は終わったものの実を付けた群落を見つけた。採取したゴミ袋3袋を提げて踊り子号へ乗り、駿河台へ戻って来て実習室で泥を落とし新聞紙に広げて終電で帰宅した。翌朝から始発で登校し、ハマボッスの全草をフラスコに入れてメタノールで温浸した。遅刻しない様に、がんセンターへ向かい動物実験等を行った。夕方には大学へ戻り、終電まで抽出実験を行う事を2週間続けた。大学の一斉休暇中に抽出・振分が終わり、エ

キスとカラム管をがんセンターに持込み分離を続けて単離する事が出来た。幸いにも約 1.3 g の単品を得る事が出来た。動物実験は 5 ヶ月を要したが、無事に良い結果を得て終了した。

がんセンターから戻ると、滝戸教授は本学医学部生化学教室の中川滋木教授と皮膚角化症に関する日本大学の総合研究を始めていた。早速、TPA を用いた炎症に対する植物成分の抑制効果を試験することとなった。がんセンター研究所で行ったフラボノイドに加えて、手持ちのフラボノイドについて行い、一般のフラバノン・イソフラボン類は活性が無く、フラボン類、特にフラボノール類が強い抑制効果を有することを明らかとして投稿した。これらの内容は、1987 年ストラズブールで開催されたフラボノイドの生物活性のシンポジウムで発表した。シンポジウムには、ポスターでエントリーしたがオーラルで組まれ proceedings に収載された¹⁾。日本からは、東邦大学薬学部の野村太郎教授、深井俊夫助教授と九州歯科大学から参加されていた。写真は、懇親会での 1 コマである(図 5)。



図 5. ストラズブールで野村太郎教授(左から 2 人目)らと共に

次に、滝戸教授の提案でタマサキツヅラフジの成分 **cepharanthine** について行う事となった。Cepharanthine は、古くは結核の治療に使用していた医薬品である。TPA が誘発する炎症を強く抑制したため、化研生薬の赤須通範博士より多くの関連化合物を恵与して頂き論文としてまとめる事が出来た。この論文を主論文として、医学部中川教授の下で医学博士を取得する事が出来た。

その後、理工学部工業化学科(現物質応用化学科)の松本太郎教授・秋久俊博講師(後に教授)と共同研究をする事になるが、両先生はステロール・トリテルペンにおける世界でも屈指の研究者である。多くのステロール・トリテルペン誘導体の抗炎症効果・癌予防効果について実験を行い、多くの論文を発表することが出来た。更に、医学部の中川教授を交え本学総合研究に滝戸教授を代表者として申請して研究費を獲得出来た。ステロール・トリテルペンによる抗炎症の研究は、Atta-ur-Rahman が編集する *Studies in Natural Products Chemistry* 等の Chapter にまとめることが出来た²⁻⁴⁾。

癌予防の研究は、様々な生薬、食用植物・キノコへと展開して行った。五味子の成分 gomisin 関連物質では、(株)ツムラの三橋 博・油田正樹両博士と共同研究を行い、これら化合物の抗炎症効果と gomisin A の癌予防効果を報告した。紅麴色素成分であるアザフィロン関連化合物については、明治薬科大学の名取信策教授、千葉大学薬学部の山崎幹夫教授、星薬科大学の河合賢一教授と共同研究を行い、抗炎症効果と癌予防効果を発表した。

秋久教授と山形衛生研究所の笠原義正博士(本学 23 期卒)を交えた共同研究では、キク科植物の花(特にベニバナ)から多くの新規 alkane-diol を単離し抗炎症効果・癌予防効果を報告した。本学の本橋重康助手(現:学部長)に立体異性体も含め合成して頂き、共同研究として発表する事が出来た。合成化合物の生物活性の結果は、*Journal of Medicinal Chemistry* に速報で投稿し掲載された。Alkane-diol 関係では、8 報の論文を出す事が出来た。キク科植物では、ヒマワリ(*Helianthus annuus*)、フレンチマリーゴールド(*Tagetes patula*)、ポットマリーゴールド(*Calendula officinalis*)、食用ギク(*Chrysanthemum morifolium*)の花からも抗炎症性トリテルペンを単離同定した。キク科植



ベニバナ
(*Carthamus tinctorius*)



ヒマワリ
(*Helianthus annuus*)



フレンチマリーゴールド
(*Tagetes patula*)



ポットマリーゴールド
(*Calendula officinalis*)



食用ギク
(*Chrysanthemum morifolium*)



食用ギク

図 6. キク科植物

物(図 6)の花の成分の生物活性については、Bioactive components of Asteraceae flowers として、Flower: Morphology Diversification and Implications for the Environment

の Chapter として収録されている⁵⁾.

3. ロンドン大学薬学部での客員研究員

1995 年には、本学長期海外研修員としてロンドン大学薬学部生薬学教室の Fred J. Evans 教授(図 7)の下へ1年間の客員研究員として留学の機会を得た。8月15日(敗戦50年)に、成田を飛び立ちロンドン・ヒースロー空港へ向かった。空港へは Evans 教授が手配してくれたタクシーが待っていた。ロンドン市内のホテルへ入り、夕食の時間となるとテムズ川で多くの花火が打ち上げられていた。こちらでは、戦勝50周年だった。翌日にはロンドン大学の事務局に伺い、取り敢えずはゲストハウスに入居出来る事になった。Evans 教授は我々家族を昼食会に招待して頂き、夏休み中なので9月中旬からにしようと提案された。私の面倒を見てくれる院生も休暇でいない様だ。ロンドンの約束時間は、日



Professor Fred J. Evans



Emeritus Prof. J. David Phillipson



研究室の仲間と共に

図 7. ロンドン大学薬学部での記録

本と違い1時間内であればセーフの様だ。ゲストハウスは、1ヵ月程度なので住い探しや銀

行の開設等、やる事は多かった。住まいは地下鉄セントラルラインの西側を選んだ。日本人学校に近い事、中央線の西は日本の住んでいた感覚と同じだからか、Citi Bank での口座開設は、日本でシティーバンクに口座を開いていた事が幸いした。日本のカードを見せると、直に開設する事が出来た。研究室に行くと、学術雑誌 *Phytochemistry* の編集委員である J. David Phillipson 名誉教授が精力的に研究されていた(図 7)。

私の研究は中々進まず、試薬を注文しても駿河台では数日で納品されるものが、1 ヶ月程掛かった。動物実験をするには、2 日間の講義と半日の実技と試験があった。動物の飼育舎は、古い建物のせいか本学の方が良い環境だった。試験では、慣れない英語に四苦八苦した。RI 講習の方は、1 日の講義とミニ試験でライセンスを取得出来た。RI の環境は、割とルーズで何所でも実験出来る様であったが、指定された場所で実験した。日本で研究中の化合物について行い、抗プロモーター活性の作用機作について明らかとする事が出来た。その他に、山形県衛生研究所の笠原義正博士と共同研究をしているマリーゴールドについて、ロイヤルホメオパシー病院から留学中の Taufiq 氏の研究と共同研究をすることになった。留学中の業績としては、2 報の論文を発表出来た。

4. セルフメディケーション学研究室の発足

2004 年、薬理学研究室の齋藤 洋教授が招致した本学大学院寄付講座・一般用医薬品学(大正製薬)と植物療法学(湧永製薬)が終了するのを前にして、両講座を継続する意味で統合してセルフメディケーション学研究室とする事になった。齋藤教授の推薦と北中教授の承諾を得て、新研究室に移動し主宰する事となった。研究内容は、セルフメディケーションを鑑み、長年続けて来た癌予防を中心に生活習慣病の予防をテーマとした。メタボリック・シンドロームを加えて、肥満・糖尿病の予防の研究を始め成果が出てきている。今は、野伏助教が精力的に研究を進めているので、その発展に期待している。

5. 韓国中央大學校薬學大學との連携

一方、滝戸道夫・山内 盛両先生が懇意にされていた韓国中央大學校薬學大學の金一赫先生の教え子・黄 完均・高 聖權両先生とは、私も長い間懇意にして頂き訪韓も 1988・2005・2006・2009・2011 年と 5 回を数えている。2005 年は、アジア太平洋癌学会に秋久教授、本学鈴木 孝教授、田畑恵市助教と共に参加し研究発表を行った(図 8)。2006 年には本学短期海外研修制度を利用して、3 週間の客員研究員として中央大學校薬學大學の黄 完均教授の主催する薬用植物學教室に滞在し、共同研究を行うと共に日本における 6 年制薬学教育を紹介をする機会を得た。また、慶熙大學校韓医科大學で特別講演をする機会を得て、長年の癌予防の研究を紹介する良い経験をさせて頂いた。3 週間であったが、その他に KFDA (Korean Food and Drug Administration) の薬用植物園、韓国新薬(抗癌剤メシマ)、世明大學校東洋医學科、京東生薬市場等を見学する有

意義な日々を過ごした。



2005 年 18th Asia Pacific Cancer Conference

秋久俊博, 黄 完均, 金 一赫, 田畑恵市, 鈴木 孝, 安川 憲, 不明, 咸 仁恵
教授 教授 名誉教授 助手 教授 助教授

図 8. 韓国ソウルでのアジア太平洋癌学会での 1 コマ

6. 抗炎症・癌予防研究の纏め

定年の 5 年前から研究成果を纏める事を考えていた。折しも、ポルトガルの Jorge A. R. Salvador 博士から Pentacyclic Triterpenes as Promising Agents in Cancer の Chapter の執筆依頼が来たため、Cancer Chemopreventive Agents: Natural Pentacyclic Triterpenoids として 5 環性トリテルペンの癌予防の研究をまとめる機会を得た⁶⁾。4 環性のトリテルペンについては、その後同じ出版社 NOVA から執筆依頼が来て、Cancer Chemopreventive Agents: Tetracyclic Triterpenoids として Horizon in Cancer Research Volume 51 に Chapter として掲載された⁷⁾。生薬エキスによる癌予防に関しては、Medicinal and Edible Plants as Cancer Preventive Agents として Drug Discovery Research in Pharmacognosy (InTech) に Chapter として掲載された⁸⁾。キノコ成分の癌予防の成果は、Edible and Medicinal Mushroom as promising Agents in Cancer として Drug Discovery Development—From Molecules to Medicine— (InTech) に Chapter として掲載された⁹⁾。抗腫瘍効果の研究成果は、Promising Natural Products as Anti-Cancer Agents against Neuroblastoma として Horizon in Cancer Research, Volume 59 に Chapter として纏める事が出来た¹⁰⁾。

7. プロポリスの生物活性

九州保健福祉大学薬学部黒川昌彦教授とアマゾンフード堤重敏社長からは、プロポリスの共同研究のお誘いを受けた。ブラジルには 500 種類を超えるプロポリスがある事を知ると共に、入手したプロポリスはその基原植物の違いにより異なる生物活性を示すことを確認する事が出来た。成分的には、1 種の新規トリテルペンを単離し、その生物活性を明ら

かとした。2011年2月には渡伯する機会を得て、ブラジルにおけるプロポリスの一部を見学する事が出来た。特に、ミナスジェライス州の蜂の牧場(?)では、蜂蜜用の植物としてユーカリとプロポリス用の植物として伯名アレクリン(*Baccharis drucunculifolia*)の2種の植物だけが植えられていた(図9)。日本で人気のあるグリーンプロポリスの中では、この施設



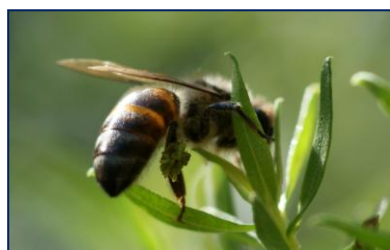
ユーカリとアレクリン



アリ塚



プロポリス採取



ミツバチとアレクリン



養蜂家と訪伯メンバー

図9. ブラジル・ミナスジェリアスでのプロポリス施設の見学

のものは最上級の品質で、試験室も備えており品質チェックをしていた。欧米・豪州・日本の食品メーカーからの依頼を受け、それぞれの条件で抽出していた。西洋ミツバチとアフリカミツバチの交配種は、獰猛であり養蜂家の出で立ちも日本で見ると比べて極めて厳重で、写真の通り宇宙服の様であった(図9)。写真にある有名なアリ塚は、私の背丈よりも高かった。

8. ガランガルの生物活性

ショウガ科植物良姜(図10)の研究では、中国から研究員として在席された孫奕博士が5種の新規化合物を含む20種のdiarylheptanoidsを単離し発表する事が出来た。この研究では、化合物の抗炎症・癌予防効果を私が、黒川教授との共同研究では抗インフルエンザウイルス・抗RSウイルス効果を明らかとする事が出来た。動物実験のために、三浦基文助教に化合物の合成をして頂いた。合成研究も論文にする事が出来た。更に、城西国際大学薬学部の懸川友人教授には、これら化合物の細胞に影響する遺伝子の網羅的解析により、生物活性を遺伝子の面から明らかとして頂いた。良姜の

diarylheptanoids については 9 報の論文にする事が出来, これらを纏めて *Studies in Natural Products Chemistry, Volume 49* に Chapter として掲載された¹¹⁾.



図 10. ガランガル (*Alpinia officinarum*)

9. 危険ドラッグの生物活性の二面性

東京都健康安全研究センターの中嶋順一氏(本学36期卒)との共同研究は, 危険ドラッグとして知られている合成カンナビノイドの TPA 誘発炎症に対する抗炎症効果の構造活性相関を明らかとする事が出来た. 活性の強い物質については, 発癌のプロモーション過程を抑制する事を明らかとした. 危険ドラッグの中にも, 医薬品としてのリード化合物になる可能性のある物質があるかも知れない.

10. キュウリの苦味成分の生合成の遺伝子制御の解明

最後に, 中国農業科学院の黄三文(Sanwen Huang)教授との共同研究では, キュウリ

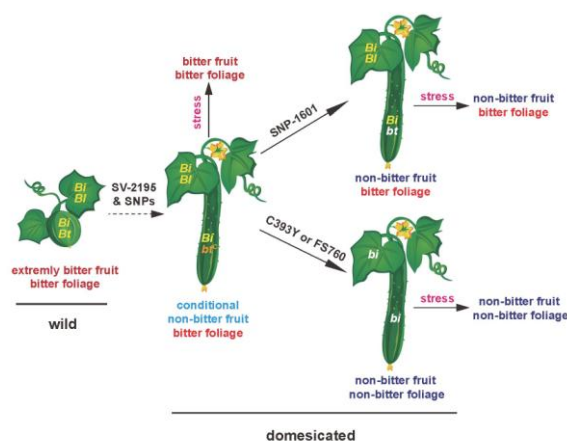


図 11. 苦味の無いキュウリの順化のモデル

の苦味成分(cucurbitacin C: CuC)の生合成に着目して, 生合成経路に関する遺伝子の解析を行った. キュウリの苦味は, 植物全体にある苦味に関する遺伝子 *Bi* と, 葉と果実にある転写制御因子 *Bt* と *Bt* によって制御されていることを明らかとした. 即ち, *Bi* と *Bt* は, CuC 生

合成経路に関係する9つの遺伝子を活性化することにより、葉と果実でそれぞれ苦味を調整している。苦味の強い野生のキュウリが、図11に示す様に *Bl* と *Bt* により生合成経路の調整を受けて、苦味の無い品種に順化する神秘を解明する事が出来た¹²⁾。この研究では、サイエンスに掲載されるという夢が現実となった。

謝辞

40 数年に亘る研究生生活を終えるに当たり、恩師・故滝戸道夫先生を始めとする多くの先生方、そして同輩・後輩諸氏、国内・外の共同研究者に心より深謝申し上げます。癌予防の研究に導いて下さった微生物化学研究所元所長の故竹内富雄博士、国立がんセンター研究所元主任研究員の竹内美恵子博士に感謝申し上げますと共に、家族の理解とサポートに感謝している。

References

- 1) Yasukawa K, Takido M, Takeuchi M, Nitta K. Effect of flavonoids on tumor promoter's activity. In: Plant Flavonoids in Biology and Medicine II: Biochemical, Cellular, and Medicinal Properties. pp. 247–250, 1988, Alan R. Liss, Inc., New York.
- 2) Akihisa T, Yasukawa K. Antitumor-promoting and anti-inflammatory activities of triterpenoids and sterols from plants and fungi. In: Studies in Natural Product Chemistry, Volume 25, Bioactive Natural Products, Part F, Atta-ur-Rahman (ed.), pp. 43–87, 2001, Elsevier B. V., Amsterdam.
- 3) Akihisa T, Yasukawa K, Tokuda H. Potentially cancer chemopreventive and anti-inflammatory terpenoids from natural sources, In: Studies in Natural Product Chemistry, Volume 29, Bioactive Natural Products, Part J, Atta-ur-Rahman (ed.), pp. 73–126, 2003, Elsevier B. V., Amsterdam.
- 4) Akihisa T, Yasukawa K. Anti-inflammatory and antiallergic properties of triterpenoids from plants. In: Biomaterials from Aquatic and Terrestrial Organisms, Milton Fingerman, Rachakonda Nagabhushanam (eds.), pp. 63–114, 2006, Science Publishers Inc., Enfield.
- 5) Yasukawa K. Bioactive components from Asteraceae flowers. In: Flowers: Morphology Diversification and Implications for the Environment, Teodor Bemtzen, Kaj Alsvik (eds.), pp. 1–32, 2013, Nova Science Publishers, Inc., New York.
- 6) Yasukawa K. Cancer chemopreventive agents: natural pentacyclic triterpenoids. In: Pentacyclic Triterpenes as Promising Agents in Cancer, Jorge A.R. Salvador (ed.), pp. 127–157, 2010, Nova Science Publisher, Inc., New York.
- 7) Yasukawa K. Cancer chemopreventive agents: tetracyclic triterpenoids. In: Horizons

- in Cancer Research. Volume 51, Hiroto S. Watanabe (ed.), pp. 89–114, 2013, Nova Science Publishers, Inc., New York.
- 8) Yasukawa K. Medicinal and edible plants as cancer preventive agent. In: Drug Discovery in Pharmacognosy, Omboon Valliusta, Suliman Olimat (eds.), pp. 181–208, 2012, InTech, Rijeka.
 - 9) Yasukawa K. Edible and medicinal mushrooms as promising agents as cancer. In: Drug Discovery Development —From molecules to medicine, Omboon Nalliusta, Suliman Olimat (eds.), pp. 39–61, 2015, InTech, Rijeka.
 - 10) Yasukawa K, Tabata K. Promising natural products as anti-cancer agents against neroblastome. In: Horizons in Cancer Research. Volume 59, Hiroto S. Watanabe (ed.), pp. 91–113, 2015, Nova Science Publishers, Inc., New York.
 - 11) Sun Y, Kurokawa Miura M, M, Kakegawa T, Motohashi S, Yasukawa K. Bioactivity and synthesis of diarylheptanoids from *Alpinia officinarum*. In: Studies in Natural Products Chemistry, Volumn 49, Atta-ur-Rahman (ed.), pp. 157–187, 2016, Elsevier B. V., Amsterdam.
 - 12) Shang Y, Ma Y, Zhou Y, Zhang H, Duan L, Chen H, Zeng J, Zhou Q, Wang S, Gu W, Liu M, Ren J, Gu X, Zhang S, Wang Y, Yasukawa K, Bouwmeester HJ, Qi X, Zhang Z, Lucas WJ, Huang S. Biosynthesis, regulation, and domestication of bitterness in cucumber. *Science*, **346**(6213), 1084–1088 (2014)