

中国横断山脈地域産キク科 *Eupatorium heterophyllum* の化学的種内多様性に関する研究

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 生命薬科学専攻 胡 一鳴

〔目的〕植物はゲノム上に最も多くの遺伝子を有する生物種の1つであり、個々の種が産生しうる二次代謝産物は約 5000 種にも及ぶとの推計が報告されている。この推計に基づけば、未だ大部分の二次代謝産物が未開拓のまま残されていることになるが、通常発現している生合成遺伝子は全体の中のごく一部であるため、実際に得られる成分もまた極めて限定的である。キク科 *Eupatorium heterophyllum* は、葉部と根部とで成分組成が全く異なる種である。さらに、葉部においては化学的種内多様性の存在が確認されており、主成分であるセスキテルペンラクトン類の組成が大きく異なる3つのケモタイプが見出されている (hiyodorilactone-, eupatoriopicrin-, and melampolide-types)。そこで本研究では、*E. heterophyllum* が産生しうる未知の二次代謝産物をさらに開拓すること、ならびに成分組成と地域特性との関連性に関する知見を得ることを目的として、野生個体の産生成分のバリエーションをより詳細に追求することとした。

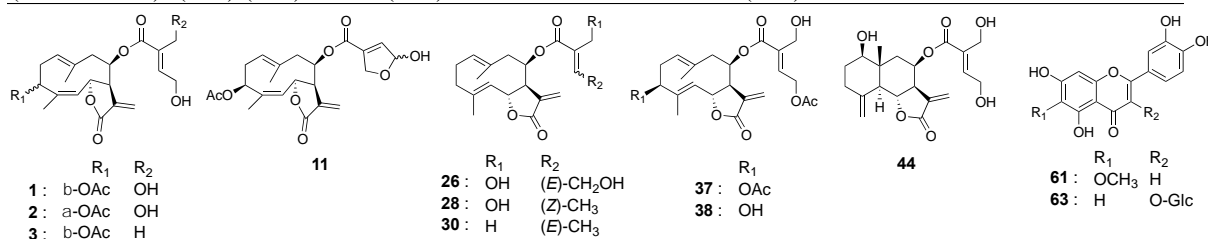
〔実験方法〕試料採集は、世界有数の植物種の宝庫であり、生育環境も多様な中国横断山脈地域（主に雲南省・四川省）および重慶市の様々な地点で実施した。採集した試料をそれぞれ葉と根に分けて抽出し、抽出液の LC-MS 分析を行った。続いて、抽出物を各種カラムクロマトグラフィーならびに分取 HPLC にて網羅的に分離・精製した。成分の構造決定は、二次元 NMR を中心とする各種分光学的手法を用いて行い、CD スペクトルや計算化学的手法も適用した。

〔結果〕葉部成分に関しては、雲南省産4試料、四川省産4試料の計8試料に対して詳細な検討を行った。その結果、15種の新規化合物を含む計72種の化合物を単離・構造決定した。このうち57種をゲルマクラン型、オイデスマン型、グアイアン型、およびエレマン型といった骨格のセスキテルペンラクトン類が占め、これらが葉部における主要成分であることが改めて確認された。試料1, 2, および5-8は化合物**1-3**が主成分であり、hiyodorilactone-typeのケモタイプの特徴と一致した (Table 1)。一方、試料3は化合物**26**が主成分であり、eupatoriopicrin-typeのケモタイプの特徴と一致した。このケモタイプが見出されたのは2例目である。試料4は明確な主成分が見られないことから complex-type と位置付けたが、フラボノイド**63**が最も多量に含まれるという成分組成の特徴は過去に例がなく、新しいケモタイプの可能性も考えられる。

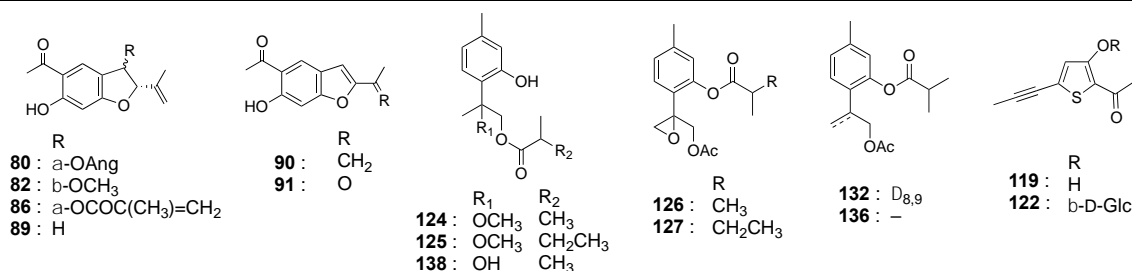
根部成分に関しては、重慶市産5試料、雲南省産4試料、および四川省産3試料の計12試料に対して詳細な検討を行った。その結果、30種の新規化合物を含む計81種の化合物を単離・構造決定した。このうち44種は過去に検討した試料でも主成分であったベンゾフラン類が占めたが、それに加えて本研究では、過去の試料では全く得られなかったチモール類が19種得られた。さらに、試料15からは22種もの新規化合物が単離され、そのうち7種はベンゾフランオリゴマーであった (Figure 1)。このようなオリゴマーが *E. heterophyllum* から得られたのも初めてである。試料14-20

Table 1. Major components and chemotypes of 8 *E. heterophyllum* leaf samples.

Sample number	Chemical Characterization (contents %)				leaf chemotype	root chemotype		
	heliangolide	germacranolide	eudesmanolide	flavonoid				
1 (#2014-10-leaf)	1 (9.11)	3 (1.79)	11 (1.33)	38 (0.76)	hiyodorilactone	benzofuran (thiophene)		
2 (#2014-48-leaf)	1 (3.48)	2 (1.19)	3 (1.58)	37 (0.52)	61 (0.49)	hiyodorilactone (thiophene)		
3 (#2015-70-leaf)	3 (0.05)		26 (12.8)	28 (1.83)	30 (1.76)	61 (0.41)	eupatoriopicrin benzofuran	
4 (#2015-71-leaf)	1 (0.24)	2 (0.49)	3 (0.27)	26 (1.52)	44 (0.61)	61 (0.72)	63 (2.06)	complex benzofuran
5 (#2015-14-leaf)	1 (0.49)	3 (2.98)				hiyodorilactone		
6 (#2015-25-leaf)	1 (3.99)	2 (1.66)	3 (2.06)			hiyodorilactone	benzofuran (thiophene)	
7 (#2015-27-leaf)	1 (10.1)	2 (3.76)	3 (1.29)	38 (0.68)		61 (0.35)	hiyodorilactone benzofuran	
8 (#2015-65-leaf)	1 (9.80)	3 (1.12)		38 (0.52)		61 (0.17)	hiyodorilactone benzofuran	

**Table 2.** Major components and chemotypes of 12 *E. heterophyllum* root samples.

Sample number	Chemical Characterization (contents %)				root chemotype	leaf chemotype				
	benzofuran	thymol	thiophene							
9 (#2013-02-root)	89 (0.01)	124 (0.49)	125 (0.87)		thymol	hiyodorilactone				
10 (#2013-04-root)	82 (0.57)	90 (1.04)	91 (0.10)	125 (0.19)	126 (0.36)	127 (0.36)	intermediate hiyodorilactone			
11 (#2013-19-root)	82 (0.07)	90 (0.24)		124 (0.35)	125 (0.48)	126 (0.18)	127 (0.21)	thymol complex		
12 (#2013-29-root)	82 (0.97)	90 (1.06)		124 (0.24)	125 (0.21)			intermediate melampolide		
13 (#2013-40-root)	80 (0.38)	82 (0.26)	90 (0.58)	124 (0.05)	126 (0.50)	127 (0.12)	132 (0.12)	136 (0.17)	138 (0.12)	thymol hiyodorilactone
14 (#2014-10-root)	80 (2.36)	82 (1.03)	90 (1.99)				119 (0.06)	benzofuran (thiophene)	hiyodorilactone	
15 (#2014-48-root)	80 (11.01)	82 (1.78)	86 (4.57)	90 (2.69)			119 (0.50)	122 (8.20)	benzofuran (thiophene)	hiyodorilactone
16 (#2015-70-root)	80 (2.31)	82 (2.91)	90 (3.11)						benzofuran eupatoriopicrin	
17 (#2015-71-root)	80 (2.44)	82 (3.15)	90 (1.98)						benzofuran complex	
18 (#2015-25-root)	80 (5.60)	82 (1.54)	90 (1.12)				119 (0.28)	122 (3.57)	benzofuran (thiophene)	hiyodorilactone
19 (#2015-27-root)	80 (0.90)	82 (4.82)	90 (1.80)						benzofuran hiyodorilactone	
20 (#2015-65-root)	80 (1.58)	82 (3.13)	90 (1.70)						benzofuran hiyodorilactone	



は化合物 **80**、**82** および **90** を主成分とし、以前に検討された試料と同様の成分組成 (= benzofuran-type) であった (Table 2)。一方、試料 9–13 には thymol 類が多数含まれており、特に試料 9, 11, 13 においてはベンゾフラン類との含量の差が顕著であった。以上より、試料 9, 11, 13 は新たなケモタイプ (= thymol-type) であると結論され、*E. heterophyllum* の根部における化学的種内多様性の存在が初めて示された。

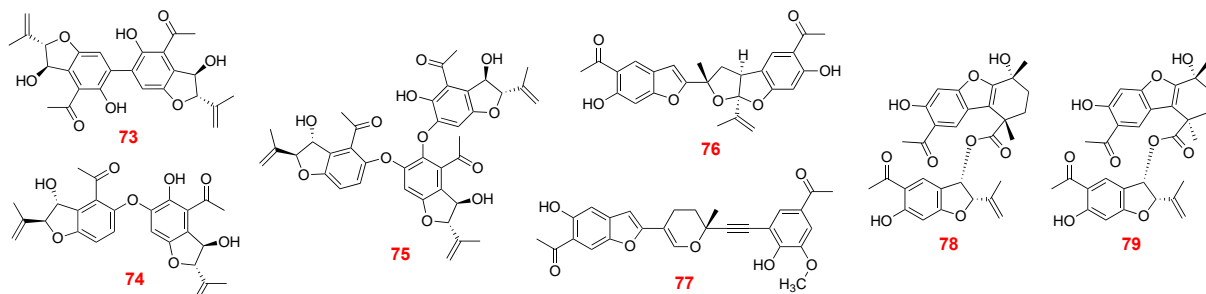


Figure 1. The structures of new oligomeric benzofurans isolated from sample 15.

[考察] 本研究を通じて計 45 種の新規化合物を含む未知二次代謝産物の開拓を達成した。特に根部に関しては、新たなケモタイプやユニークなベンゾフランオリゴマーを含む試料が見出され、化学的種内多様性に関する多くの新たな知見が得られた。今回検討した試料のケモタイプの地理的分布は Figure 2 のようになった。葉部および根部のマイナーなケモタイプはそれぞれ昆明付近および重慶市に分布しており、地域特性と何らかの関連性があることが示唆される。しかし、葉のケモタイプと根のケモタイプの対応は一貫していないことから (Tables 1 and 2)、それぞれの部位における物質産生は異なるメカニズムで制御されているものと推測される。なお、葉と根に共通して得られた成分は stigmasterol のみであった。このように部位ごとに化学的種内多様性に違いが見られることは、植物生理や適応・種分化の観点からも非常に興味深い。

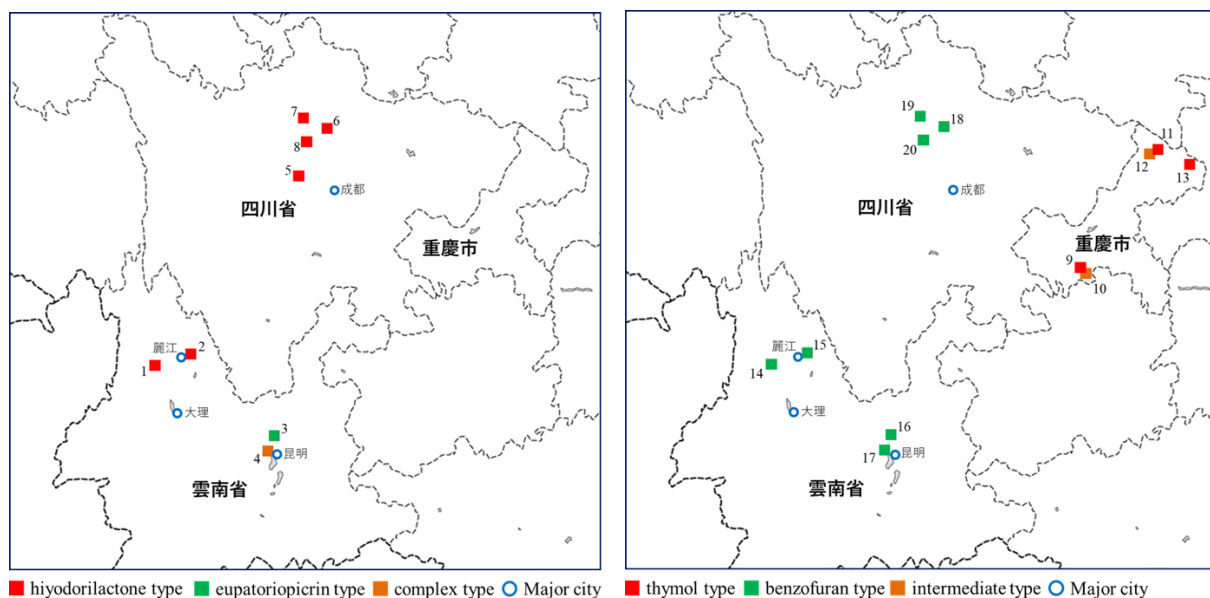


Figure 2. Geographical distribution of leaf (left) and root (right) chemotypes of *E. heterophyllum*.

[基礎となった学術論文]

1. Hu, Y., Saito, Y., Gong, X., Matsuo, Y., Tanaka, T. Dihydrobenzofurans and Propynylthiophenes From the Roots of *Eupatorium heterophyllum*. *Nat. Prod. Commun.*, 17,1–9 (2022). DOI: 10.1177/1934578X211072331.