

Antimicrobial Substances in Higher Plants. Hajime OHICASHI and Tetsuo MITSUI (Department of Food Science and Technology, Kyoto University, Kyoto)

高等植物に含まれる抗菌性物質 大東 肇, 三井哲夫 (京都大学農学部食品工学科)

I はじめに

多くの疾病が、種々の微生物に起因しており、その治療予防に化学物質が導入されて以来、抗菌性物質*の開発が著しい進歩を遂げてきた。しかし、このような化学物質が開発される以前は、疾病の治療予防、さらには防腐用として、ある種の高等植物（以後植物とする）が用いられていたことは、衆知の事実である。一方、植物界に目を移すと、ある一定の環境下で、ある植物には、疾病が発生するのに対し、他の植物には、ほとんどその疾病が発生しないという場面に、しばしば遭遇する。このことは植物病原菌の寄主選択性の問題も含まれているが、さらに環境が変化しても、ほとんど疾病の発生が認められない場合もある。

これらの事実は、広く植物界に、人畜に対する病原菌、植物病原菌、その他種々の微生物に対し、その生育を阻止阻害する抗菌性物質の存在を示していると考えられる。

実際、植物中に抗菌性物質を求める努力は、古くから成されていたが、その後の合成薬剤、抗生物質の進歩により、それらの陰に隠れてしまった感否めない。しかし、これらの薬剤の被害、あるいは耐性菌の出現が大きな問題に成りつつある現在、異なった角度から、抗菌性物質を再検討することも必要であろう。

そこで、われわれの行なってきた結果をも含めて、この分野における研究を振り返って見た。

II 抗菌性を示す植物の検索

植物中に抗菌性物質を求める際、普通生物試験（抗菌試験）の結果を指標にし、植物種の選択、および活性物質の単離が行なわれる。得られた化合物の応用をも考えた場合、それに応じた生物試験をも検討しなければならないが、実験室的には、微生物検定法として常法である阻止円法、または孢子発芽法が、菌種に応じて用いられている。詳細な方法は、菌種により、若干異なるかと思われるので、おのおのの文献を参照していただきたい。

さて、各種生物検定法を用いて、広く植物をスクリーニングした報告は数多く認められる。Gilver は検

定菌として、*Venturia inaequalis* を用い、1915 種の顕花植物の有機溶媒抽出物について、抗菌活性を検討している¹⁾。植物の分類と抗菌性の有無との間には、特別な関係は認められなかったが、強い抗菌効果を有する成分を含むと考えられる植物として、*Carmus sanguinea*, *Ranunculus ficaria*, *Chrysanthemum segetum*, *Raphanus raphanistrum* があり、また強い抗菌効果を有する成分を含むと考えられる植物には、*Anemone nemorosa*, *Allium cepa*, *Atriplex pentula*, *Chinopodium vulgare*, *Hedera helix*, *Pimpinella patula*, *Clinopodium vulgare*, *Salix purpurea*, *Symphoricarpos albus* があると報告している。実際に、後で述べるように、*Anemone*, *Allium*, *Hedera* species より興味ある活性物質が単離されている。同様なスクリーニングが、Spencer によってもまとめられている²⁾。また、Nene 等も *Helminthosporium turcicum* を検定菌とし、88種の植物について抗菌作用の有無を検索している³⁾。供試した植物のうち、*Ammania baccifera*, *A. multiflora*, *Anagallis arvensis* 等14 種の植物に活性を認めている。また Bhakuni 等も、インドに自生する植物についてスクリーニングしている⁴⁾。

上に掲げた例では、供試植物を選ぶ際、どのような点に着目したかは明らかでなく、むしろ、無作為に選択しているように思える。

一方 Watanabe らは、対象植物として200余種の生薬を選び、それらの抗菌活性について検索している⁵⁾。供試植物のうち、1.5%は *Escherichia coli* に、2.0%は *Proteus vulgaris* に、4.0%、1.0%はそれぞれ *Micrococcus pyogenes* var. *aureus*, *Mycobacterium avium* に活性を示し、また下剤や解熱用に用いられた植物は *E. coli* に、駆虫用に用いられた植物は *P. vulgaris* に、さらに皮膚病に効果があるとされている植物は *M. pyogenes* var. *aureus* に、強壮用に用いられた植物は *M. avium* にそれぞれ活性を示す場合が多いことを見出している。Nakanishi 等もマレー地方において、原住民により薬用として用いられている植物を中心に、40科82属89種を採取し、毒性、抗腫瘍性と共に、検定菌として *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* 等8種を選び、これらの植物の抗菌活性を検索し、各種菌に対し、多くの、抗菌性を示す植物を指

* ここで述べる抗菌性物質は広義に取扱い、antibacterial および antifungal substances を含める。

摘している⁹⁾。生葉を中心としたスクリーニングは、Lee 等によっても行なわれている⁷⁾。このように、生葉として用いられていた植物に注目することは、抗菌性植物を選ぶ場合の一つの指標と成り得ると考えられる。

Slavenas は、植物の精油成分は単に分泌物としてのみ存在するのではなく、その蒸散が、バクテリアやカビによる植物の疾病を防いでいるのではないかと考え、2, 3の植物の精油成分の抗菌性を検索した⁸⁾。結果は、*Aspergillus niger* を初め、いくつかのカビおよびバクテリアに抗菌活性があるとの報告をしている。このように植物の精油成分に注目し、抗菌スクリーニングを行なっている例も多い⁹⁻¹⁴⁾。なかでも、Subba 等は、オレンジやレモンより得られる精油の抗菌活性を検討し、これらがグラム陽性菌に顕著な活性を示すことを報告し、食品保存の目的に有用ではないかとの、興味ある示唆を与えている¹⁵⁾。

Goto 等は、先に述べた Watanabe 等の研究をさらに進め、生葉以外に一般植物をも対象に含め、抗菌スクリーニングをしている¹⁶⁾。この際、彼等は、植物が生育する過程において、芽、新葉あるいは生長点付近の部位に、ある種の成分が高濃度に含まれているのではないかと予想すると共に、芽あるいは新葉には、腐敗やカビを生じることに対する何らかの防禦的成分が存在するのではないかと考え、115科291属400種の植物の、特に新芽新葉を選び、それらの抗菌作用を検討した。その結果、108種(27%)というかなり高い数値の植物が、何らかの活性を示すことを明らかにしている。特に植物病原菌に対して活性を示す植物として、キズタ (*Hedera rhombea* Bean), セイヨウキズタ (*Hedera helix*), フサザクラ (*Euptelea polyandra* Sieb. et Zucc.) 等16種をあげている。検定菌別の抗菌成分を含む植物の数は、400種中、*Bacillus subtilis* 30種(7.5%), *Staphylococcus aureus* 45種(11.25%), *Escherichia coli* 8種(2%), *Proteus vulgaris* 3種(0.75%), *Mycobacterium smegmatis* 10種(2.5%), *Pyricularia oryzae* 80種(20%), *Gibberella fujikuroi* 6種(1.5%), *Phytophthora infestans* 25種(6.25%), *Glomerella cingulata* 9種(2.25%), *Candida albicans* 14種(3.5%)で、特にウコギ (*Araliaceae*), カバノキ (*Betulaceae*), キンボウゲ (*Ranunculaceae*), フサザクラ (*Eupteleaceae*) の諸科の芽、および新生葉は、抗菌成分を含むと考えられるとしている。このように、植物の新芽、新葉に注目し良好な結果を得たことは、今後の研究に大きな示唆を与えるものと注目してよい。

Schönbeck は48科139種の植物を、花、葉、茎および根の各部分にわけ、それぞれについて、検定菌に

Pythium debaryanum, *Neurospora crassa*, *Bacillus subtilis* および *B. mycoides* を用いて、抗菌成分を検索した¹⁷⁾。その結果、83%は活性物質の存在を示した。そのうち29%はバクテリアに、13%はカビに対し、40%は両方に対して活性を示した。特に興味深いことは、花の部分には、一般に高い抗菌作用があり(71%)、葉(62%)、茎(46%)、根(46%)と続く結果が得られていることである。Virtanen 等は発芽後5~6日目のライ麦実生が、*Fusarium nivale* に対して抗菌作用を示すことを見出し¹⁸⁾、Ludwig は、大麦子葉鞘の抽出物が *Monilinia fructicola*, *Helminthosporium sativum* などに抗菌作用を示すことを指摘し、活性物質(hordatine A, B)¹⁹⁾は発芽後5~6日目の子葉鞘に最も多く含まれていることを明らかにしている²⁰⁾。さらに、Gondo 等は発芽後1~2週間目の稲の根は、*Corticium rolfsii* に対し抗菌作用を示すが、3週間を経ると、もはや活性が認められないとの報告をしている²¹⁾。これらの例は、植物の重要な器官や部位が、幼若期、世代交代期における防禦の仕組の一つとして、抗菌性物質を豊富に含んでいると考えられはしないだろうか。また上の例は、今後、特に植物病原菌に対する抗菌スクリーニングをする際に、検定菌に対する植物部位の選択と、活性を検索する時期の重要性を強く指摘しているものと考えられる。

われわれもまた、低毒性の農薬、食品防腐剤を開発する目的で、植物に含まれる抗菌性物質を探索している。その際、今まで述べてきた諸点に目して、古くから薬用として、また、何らかの目的で食品中に加えられていた植物や、葉に疾病の認められぬ植物等を第一次スクリーニングの指標とし、新葉を中心に、100種あまりを採取した。抗菌スクリーニングにあたって、これら植物のメタノール抽出物を一定濃度(20 mg/ml)に調整した後、代表的なバクテリア(*Escherichia coli*: グラム陰性, *Bacillus subtilis*: グラム陽性)、カビ(*Cochliobolus miyabeanus*)を選び、2種のバクテリアに対しては、その生育阻止効果を、カビに対しては、その分生孢子発芽阻止効果により、抗菌活性を検討した。

E. coli に対して活性を示す植物は比較的少なかったが(全体の約8%)、それでもイワガネソウ (*Coniogramme japonica* Diels.) を初め数種の植物に強い活性を認めることができた。*B. subtilis* に対しては、多くの植物が活性を示したが(全体の約40%)、なかでも、シダ植物の一種オオバノハチジョウシダ (*Pteris inaequalis* Bak. var. *aequata*) は、特に興味ある挙動を示し、後述するように活性物質を明らかにした。*C. miyabeanus* に対して活性を示した植物は最も少なかったが(全体の約5%)、明らかに活性を示した植物

から、次々に活性物質を単離してきた。

さて、われわれの行なってきたスクリーニングでは、植物分類と活性の間には、特に顕著な相関は認められなかった。また、ある菌に活性を示したとしても、他の菌には全く活性が認められない場合がほとんどであった。これは、ある植物が、菌種に特異的に活性を持っていることを示しており、また当然のことではあるが、3種の菌に活性を示さなかった植物でも、別の菌種を用いてスクリーニングすれば、活性を示すものもあるはずである。このように考えてくると、植物中の

抗菌性物質を検索する場合に、いかなる目的で、いかなる菌種を用いてスクリーニングするかによって、選択される植物も変わってこよう。今後、より効果的なスクリーニングをしようとする場合、菌種に応じて、どのような指標で以て植物を取捨選択するかが重要な鍵を握っている。

江川等は、稲ゴマハガレ病菌 (*Cochliobolus miyabeanus*) に対する抗菌作用を検討する際に、植物の有傷葉上、および無傷葉上での、*C. miyabeanus* の分生胞子発芽試験を試みた²²⁾。その阻止効果から、植物

Table 1. Type of Antifungal Components on Plant Species Tested.

Antifungal activity in methanol extracts of leaves	Inhibitory activity of conidium germination on wound leaves	Inhibitory activity of conidium germination on healthy leaves	Example of plant species	Type
+	+	+	<i>E. gunnii</i> <i>D. trifidus</i> (Old leaves May 11, June 2)	I
		—	<i>D. trifidus</i> (Old leaves Apr. 30, New leaves Aug. 2) <i>C. sasanqua</i> (Apr. 30)	II
		+	—	III
—	—	—	<i>A. palmatum</i> (May 11, Aug. 2) <i>D. racemosum</i> (New leaves Aug. 2, Nov. 13, Mar. 6) etc.	IV
		+	<i>Y. gloriosa</i> (May 11)	V
	+	—	<i>Y. gloriosa</i> (June 2)	VI
		+	—	VII
	—	—	<i>C. lagenaria</i> etc.	VIII

Table 2. Annual Change of Type on Several Plants.

Date, tested	Apr. 30, 1971	May 11, 1971	June 2, 1971	Aug. 2, 1971	Nov. 13, 1971	Mar. 6, 1972
<i>G. biloba</i>	—	VIII	VIII	IV	IV	—
<i>Y. gloriosa</i>	—	V	VI	IV	II	I
<i>A. palmatum</i>	—	IV	IV	VIII	IV	—
<i>D. trifidus</i>	New leaves	—	IV	IV	II	IV
	Old leaves	II	I	I	—	—
<i>E. perulatus</i>	IV	—	IV	IV	VIII	—
<i>S. japonicum</i>	IV	—	IV	VIII	VIII	—
<i>D. racemosum</i>	New leaves	—	—	VIII	IV	IV
	Old leaves	IV	—	VI	—	—
<i>C. lagenaria</i>	—	VIII	VIII	VIII	VIII	—
<i>C. sasanqua</i>	II	—	IV	IV	II	I

Table 3. Change of Type from Spring to Winter.

Annual pattern	Change of type Spring	Winter	Example of tested plants
A	VIII	IV	<i>G. biloba</i>
B	IV	VIII	<i>A. palmatum</i> <i>E. perulatus</i> <i>S. japonicum</i>
C	II(I)	IV	<i>D. trifidus</i> <i>C. sasanqua</i>
D	IV	II(I)	<i>Y. gloriosa</i>
E	IV	IV	<i>D. racemosum</i>
F	VIII	VIII	<i>C. lagenaria</i>
G	I(II)	I(II)	<i>E. gunnii</i>

Table 4. Number of Microorganisms and fungi Isolated from Leaves of Several Plants.

		Number of total microorganisms				
		Fewer	Few	Median	Many	Most
Ratio of total micro- organisms and fungi	Fewer	<i>E. gunnii</i>				<i>D. racemosum</i>
	Few		<i>C. lagenaria</i>			<i>S. japonicum</i>
	Median	<i>G. biloba</i>	<i>E. perulatus</i> <i>C. sasanqua</i>			
	Many	<i>Y. gloriosa</i>		<i>A. palmatum</i>		<i>D. trifidus</i>
	Most					

(29種, 112例) を, Table 1** に示したように, 8 種の type に分類することが可能であり, type III および type VII には実例を認めていない. さらに, 季節によってその type が変化し (Table 2)**, 年間の type 変化を類別すると, Table 3** に示したように, 7つの pattern に分類され得ることを明らかにしている. また, 各植物の葉上微生物について検討したところ, Table 4** に示したような結果を得ている.

われわれは, この実験に供試された植物のうち, type I, pattern Gに属し, 最も葉上微生物数の少なかったユーカリ (*Eucalyptus gunnii*) には, 各種 phenols および phenolic acids が含まれることを認め²³⁾, 活性物質として, gallic acid および 1, 3, 5-trihydroxy benzaldehyde を単離した. また, type IV, pattern B に属するドウダンツツジ (*Enkianthus perulatus*)²⁴⁾, シラキ (*Sapindus japonicum*) から²⁵⁾, それぞれ活性物質を得ている. さらに, 最近カクレミノ (*Dendropanax trifidus*, type II, pattern C)

からも, 河津らにより, 活性物質が単離されている²⁶⁾.

以上の結果は, 抗菌スクリーニングにあたって, 植物の選択, およびその時期を判断する基準に成ると考えられると共に, 活性物質の抽出法, および活性物質の抗菌スペクトルの傾向を予測することも可能であるとも考えられ, 今後このような試みにより, より有効な植物種が選択され, さらに活性物質が単離されてくるものと考えている.

さて, ここまで, 健全な植物を対象とした抗菌スクリーニングについて述べてきたが, 近年, 異なった角度から, 植物中の抗菌性物質について研究が成されている. 水上²⁷⁾, Müller²⁸⁾ 等は, 別個に, ある病原菌の胞子浮遊液を, 生きた植物体に接種すると, 浮遊液中に, 一種の抗菌性物質が, 植物から滲出してくることを明らかにした. そこで, このように寄主細胞が寄生菌と接触した時に, 寄主の防衛反応として, 生きた細胞から生成され, 病原菌に対して一種の阻害作用を有する化学物質が phytoalexin と定義され, その後, Cruickshank を初めとして, 多くの研究者により興味ある化合物が単離されている²⁹⁾. 植物病原菌を対象にした場合, phytoalexin は菌種に対して極めて特

** Table 1~4 には供試植物中, 代表的な植物のみを掲げてある.

異性があると考えられるので、今後健全な植物についての研究とともにますますその発展が望まれる。

III 高等植物より得られた抗菌性物質

すでに述べたように、多くの研究者により、高等植物について、抗菌スクリーニングが行なわれている。何らかの抗菌作用を有する植物の多さに比べて、活性物質の単離されている例は少ない。しかしながら、それでも簡単な直鎖の化合物からテルペン、アルカロイド、さらにそれらの配糖体等、種々の化合物にわたって、かなりの数を認め得る。ここでは健全な植物より単離された抗菌性物質を中心に、興味ある phytoalexin をも加えて、化合物により分類し、若干の解説を加えてみる。化合物の分類にあたっては、種々の方法があろうが、化合物の最も特徴的な官能基、または型 (phenol, terpene, alkaloid etc.) を選んで分類した。従って、若干の混乱があるかもしれないが、お許しいただきたい。

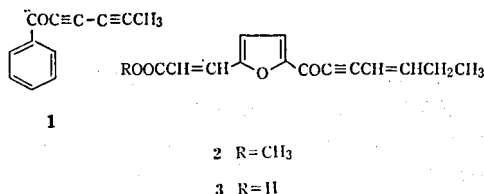
1. Oxygen containing compounds

i) Acetylenic compounds

Capillin (1) は、キク科 (Compositae) の *Artemisia capillaris* Thunb., *Chrysanthemum frutescens* より *Trichophyton asteroides* に対し活性を示す化合物として単離された³⁰⁾。1 は Imai³¹⁾, Nash³²⁾ 等により別々に合成され、また種々の関連化合物の活性についても検索されている。

Wyerone (2) は Papilionaceae 科の *Vicia fava* より単離され³³⁾, *Alternaria brassicicola* に特に強い活性を示し、また *Vicia fava* の疾病の原因となる *Botrytis species* には活性を示さないと報告されている。Bu'Lock は、この科の植物に広く、三重結合を有する化合物が存在していることを明らかにしている³⁴⁾。従って、広くこの科の植物をスクリーニングすれば、2 のように三重結合を持つ抗菌性物質が得られるものと期待される。

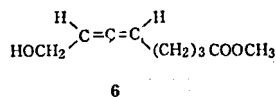
一方、Letcher 等は、*Botrytis cinerea* に感染した *Vicia fava* から、一種の phytoalexin, wyerone acid (3) を単離し、これは *Botrytis speies* に活性を持つことを明らかにしている³⁵⁾。このように、わずかな構造の違いで、全く異なった活性を示すことは興味深い。



その他三重結合を持つ化合物としては、ウコギ科 (*Araliaceae*) のカクレミノ (*Dendropanax trifidus*) より二種の化合物 (4), (5) が³⁶⁾, さらにキク科のベニバナ (*Carthamus tinctorius*) の子葉より、一種の phytoalexin, satynol 等がある³⁶⁾。いずれも、三重結合 2 個以上持つ直鎖の化合物である。このように、三重結合を持つ抗菌性物質が種々単離されているが、これらの化合物において、三重結合が、抗菌活性にいかなる寄与をしているか、今後の研究の進展が待たれる。

ii) Allenic compound

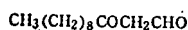
著者等は、トウダイグサ科 (Euphorbiaceae) の一植物、シラキ (*Sapium japonicum*) の葉に病斑が認められないことに注目し、この植物の葉より、*Cochliobolus miyabeanus* に対する活性を指標にし、allene 二重結合を持つ 6 を単離した³⁷⁾。6 の活性発現に対する構造上重要な部位は、allene 二重結合と、それに付いた一級アルコールであることを推測し、また、数種の微生物に対する抗菌スペクトルを検討し、*Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* に対しても活性を示すことを明らかにした。Allene 二重結合を持つ天然物は、微生物の代謝産物として種々得られ³⁷⁻³⁹⁾、それらのいくつかは、抗菌活性を示すことが知られているが、植物からは、2, 3 の例を見るだけであり、また抗菌活性については何ら報告されていない^{40, 41)}。



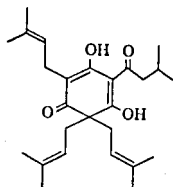
iii) Ketones and aldehydes

この型に属する化合物としては、decanoyl acetaldehyde (7) (*Houttuynia cordata* より)⁴²⁾, humulone (8), lupulone (9)⁴³⁾, および ipomeamarone (10)⁴⁴⁻⁴⁶⁾ 等があげられる。このうち、humulone, lupulone は、ビールに加えられるクワ科 (Moraceae) のホップ (*Humulus lupulus*) の苦味成分として良く知られている物質である。植物の苦味成分が抗菌活性を示す例は他にも見られる。

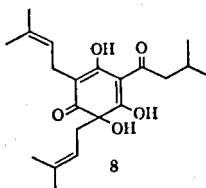
Ipomeamarone は一種の phytoalexin である。サツマイモ (*Ipomoea batatas* Lam. var. *edulis*) の塊根が、*Ceratostomella fimbriata* (Ellis et Halsted) Elliott (黒斑病菌) の侵入を受けると、その被害部に苦味成分が生成するが、その一成分として単離された。その後 *C. fimbriata* に抗菌力を有することが見出され、合成についても報告されている。8 は *C. fimbriata* の他 *Piricularia oryzae* や *Gibberella zeae* にも強い活性を示すことが明らかにされている。



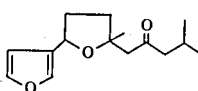
7



9



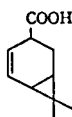
8



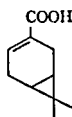
10

iv) Carboxylic acids

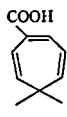
比較的簡単な構造を持つ carboxylic acid として, chamic acid (11)⁴⁷⁾, chaminic acid (12), thujic acid (13)⁴⁸⁾ 等が, それぞれ *Chamaecyparis nothkatisensis*, *Morus bombycis*, *Thuja plicata* 等より単離されている. Carboxylic acid としては, これらの他にも, triterpene, saponin 等として得られているが, それらについては, それぞれの項で述べる.



11



12



13

v) Lactones and esters

この型に属する化合物には, 興味ある, また重要な化合物が多い.

Parasorbic acid (14) は, バラ科 (Rosaceae) の *Sorbus aucuparia* より得られた化合物であるが⁴⁹⁾, これが酸またはアルカリにより加水分解を受けると, 同時に脱水反応が起こり, 食品保存用に広く用いられている sorbic acid に成る.



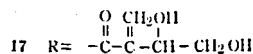
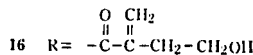
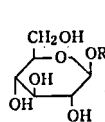
14



15

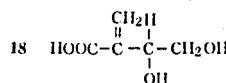
Tulipalin (15) はチューリップ (*Tulipa gesneriana* L., Liliaceae) の球根より単離された化合物で, *Fusarium oxysporum* 等の生育を強く阻止する^{50,51)}. Tschesche 等は, 同じチューリップ (特に花の部分) から, 抗菌活性を示す物質として, 2種の配糖体, tuliposide A, B を得ている⁵²⁾. Tuliposide A (16) は tulipalin に由来する α -methylene- γ -hydroxybutyric acid の 1-glucoside であり, また B (17) は

α -methylene- β , γ -dihydroxy-butyric acid の 1-glucoside である. 面白いことに, tuliposide A, B は tulipalin と同程度の活性を示すが, しばらく保存しておくと 6-acyl-glucosides に転移し, このものは活性を示さない. これらの物質が持つ阻害効果の機構は, 未だ明らかでないが, Tschesche 等は, tuliposides と不飽和 lactone との生物活性の違いは, 微生物の細胞膜における浸透性によるもので, α , β -不飽和 lactone は, 実際には細胞内でできてくる物質であると指摘している. またこの 1-acyl-glucoside はエネルギー的に高い物質であることから, まだ知られていない重要な機能を持っているものと考え, さらにこの種の物質は, 他の植物界 (*Narthecium ossifragum* や *Mespilus germanica* L.) にも存在すると推定している⁵³⁾.

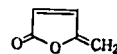


筆者等は, 検定菌に 稲白葉枯病菌 (*Xanthomonas oryzae*) を用い, チューリップの花から hydroxytulipalin (18) を単離しているが, これは抽出, 単離方法の少しの違いによるのかもしれない⁵⁴⁾.

いずれにしろ, 極めて簡単な構造でありながら, 強い活性を有することは興味深く, 作用機作の解明が待たれる.



18

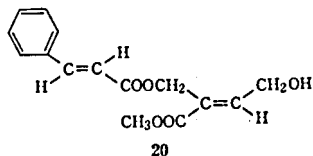


19

Protoanemonin (19) は, 多くのキンポウゲ属 (*Ranunculus*) から得られる抗菌性物質である. この属の植物は, 皮膚に強い刺激作用を持っていることより, 古くより注目されていた植物属である. また各種の抗菌スクリーニングによっても, ほとんどの *Ranunculus* species あるいはこの近縁の植物は活性を示す. 最初, 皮膚刺激作用物質として単離されたが, その後抗菌作用が明らかにされた^{55,56)}. Seegal 等は, 19が植物組織中では, その配糖体 (ranunculin) として存在し, 酵素的に分解して得られることを指摘している⁵⁷⁾. 一方, Tschesche 等は, キンポウゲ属の新鮮な抽出液は, 強い抗菌活性を示すが, 長時間放置すると活性を失なうことを見出した. また, 新鮮な植物中には, 配糖体 (ranunculin) はほとんど含有されていないが, 加水分解により, かなり活性の強い19に変化することをも考え合わせると, 新鮮な植物抽出液中

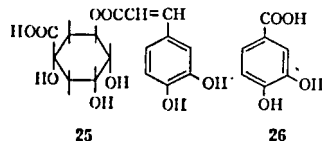
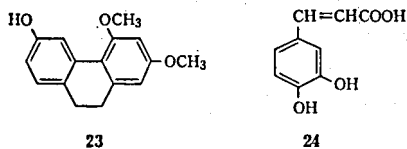
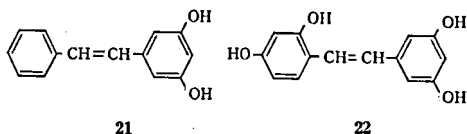
には, ranunculin ではなく, 高い活性を持った, ある種の前駆体の存在が考えられると指摘している。しかしながら, この前駆体は, 極めて不安定であり, 未だ単離に到っていないが, trihydroxy valeric acid の 1-acyl-glucoside ではないかと推定している⁵³⁾。

われわれのグループは, ドウダンツツジ (*Enkianthus perulatus*, Ericaceae) の葉の抽出物が, *C. miyabeanus* に対し強い活性を示すことを見出し, 小林等により活性物質20が単離され, その構造が明らかにされた²⁴⁾。20は *C. miyabeanus* の他, *Corticium versicolor*, *Endothia parasitica*, *Guignardia larinicina* および *Bacillus subtilis* に対しても強い活性を示した。20を加水分解して得られる cinnamic acid および alcohol は共に, これらの菌に対して何ら活性を示さなかった。従って, ester であることが, 活性を発現するに必要な条件であり, 今後20の alcohol 部位を種々変えたり, また逆に, 酸の部分を変えて, 抗菌活性を検討すれば, 興味ある結果を得るであろう⁵⁵⁾。

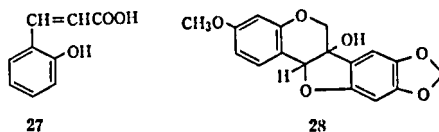


vi) Phenols, phenolic acids and related compounds

Phenols は古くから知られた抗菌性物質である。従って, 植物中より得られる各種 phenols もまた, 種々の抗菌活性を示すと考えられる。Catechol, pyrogallol, gallic acid, vanillin, phloroglucinol 等は, いずれも植物に広く存在する phenols である。Pinosylvyn (21) は, *Pinus koraiensis* (Pinaceae), *P. sylvestris* 等, 広く *Pinus* species より得られる phenol である^{58,60)}。2,3',4,5'-Tetrahydroxystilbene (22) は *Artocarpus lakoocha*, *Morus alba*, *Toxylon pomiferum* 等より得られる phenol で *Myrothecium verrucaria*, *Pullularia pullulans* 等, 数種の菌に活性を示す⁶¹⁾。 *T. pomiferum* からは, 9,10-dithydro-2,4-dimethoxy-6-hydroxyphenanthrene (23) も抗菌性物質として得られている⁶²⁾。9,10-Dihydroxyphenanthrene 誘導体は phytoalexin としても種々得られている⁶³⁾。



Symphytum officinale から得られた caffeic acid (24) およびその quinic acid との ester である chlorogenic acid (25) にも抗菌性が認められる⁶⁴⁻⁶⁶⁾。その他, phenolic acids として protocatechuic acid (26), *o*-coumaric acid (27) 等, いずれも抗菌活性を持つ。

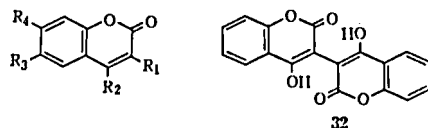


この種の化合物で興味を引くのは, pisatin (28) である。Pisatinは, Cruickshank 等により, *Monilinia fructicola* に感染させたエンドウ (*Pisum sativum* L.) の莢より単離された phytoalexin であり²⁰⁾, Perrin 等により構造が明らかにされた^{67,68)}。Phytoalexin として単離されたのは, 28が最初である。

vii) Coumarins and furocoumarines

Coumarin は, 一種の phenolic acid 誘導体であるので, 何らかの抗菌活性を示すものと考えられる。従って, この種の化合物に関する研究も数多い。

Dadak 等は, 植物より得られる umbelliferone (29), ostruthin (30), ammosesinol (31), dicoumarol (32) およびそれらの誘導体の抗菌試験を行ない, ostruthin と dicoumarol はグラム陽性菌に特異的に活性を示すことを見出し, また ammosesinol は多くのバクテリアに活性を示すことを見出した⁶⁹⁾。

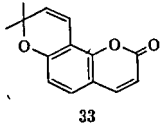


29 $R_1=R_2=R_3=H, R_4=OH$

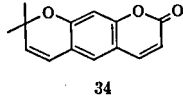
30 $R_1=R_2=H$
 $R_3=CH_2-CH=C(CH_3)-(CH_2)_2-CH=C(CH_3)_2$
 $R_4=OH$

31 $R_1=3,7,11\text{-trimethyl-2,6,10-dodecatrienyl}$
 $R_2=R_4=OH, R_3=H$

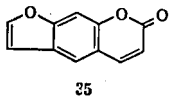
Chakraborty 等は umbelliferone(29) は *Aspergillus niger* および *Curvularia lunata* には活性を示さないが, seselin(33), xanthyletin(34), psoralen(35), luvangetin(36) 等は両菌に対して, 活性を示すことを報告している^{70,71)}.



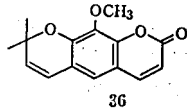
33



34



35



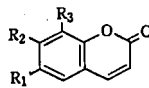
36

Umbelliferone (29) は他の 7-oxy-coumarins に比して, 活性が弱い, 全く認められない場合が多いが, *Brucella species* には活性を示すらしい⁷²⁻⁷⁴⁾.

Coumarin が, 抗菌活性を示すためには, 7 位が酸化され, さらに適当な炭素鎖が骨格に付いていることが, 重要であるらしい.

Jurd 等は, このような観点から, 先ず, umbelliferone の 7 位の水酸基の影響を見るために, 種々の 7-O-alkyl および 7-O-acyl 体を合成し, 21 種のカビ, 9 種のバクテリアに対し活性を検討し, 興味深い結果を示している⁷⁵⁾. 7-O-alkyl, 7-O-acyl 体のいずれの場合も, 炭素鎖が, methyl, ethyl および propyl の場合のみ活性を示し, 7-OH (29) や炭素鎖が butyl 以上になると, もはや活性を示さなくなると報告している. さらに, 彼等は daphnetin (37), aesculetin (38), scopoletin (39), 6-hydroxycoumarin (40) および 8-hydroxycoumarin (41) と, これらの誘導体について抗菌スペクトルを求めている⁷⁶⁾. ここで daphnetin は Grebus や Fujikawa 等によって, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* に活性があると報告されている^{77,78)}. また, aesculetin は *Sporocytophaga myxococcoides* や *Polyanguim cellulosum* に⁷⁹⁾, scopoletin は *Fusarium solani* に対して抗菌活性があると報告されている化合物である⁸⁰⁾. さて Jurd 等の結果で注目すべきことは, 化学的な修飾により (O-alkyl 化, または O-acyl 化), バクテリアに活性を示したり, カビに活性を示したりすることである. 例えば, 37 はそのままでは, バクテリアに活性を示すが, 7,8-di-O-allyl 体になると, むしろカビに活性を示すようになる. さらに 7,8-di-O-acetyl 体になると, カビには不活性で, 再びバクテリアに活性を示すようになる. また, 7-O-methyl-8-hydroxy 体や 7-O-methyl-8-O-acetyl 体になる

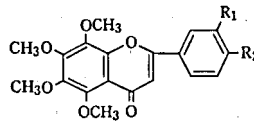
と, 再びカビに対して活性を示すようになるといった具合である. 4 位が methyl 基で置換されると, 全く不活性になり, 6-hydroxycoumarin には活性がないが, 6-O-methyl 体になると若干の活性が認められる. 一方, 8-hydroxycoumarin は, 2, 3 の菌に活性を示すが, 8-O-methyl 体になると活性を失なう. このように Jurd 等の結果は, 化合物の構造を少し変えるだけで, 全く異なった活性を示すように成ることを, よく物語っており, さらに, coumarin 骨格に関する抗菌活性に, 種々の重要な示唆を与えるものである.

37 R₁=H, R₂=R₃=OH38 R₁=R₂=OH, R₃=H39 R₁=OCH₃, R₂=OH, R₃=H

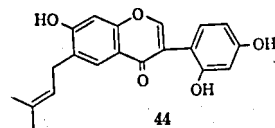
植物界には, 広く coumarin, furocoumarin 誘導体が存在するので, 今後, 抗菌性を示す種々の化合物が得られれば, なお一層, 活性と構造との相関が明らかにされるであろう.

viii) Flavonoids and isoflavonoids

Tangeritin (42), nobiletin (43) は *Cleopatra mandarin* より得られた flavone である. 地中海沿岸で栽培されるレモンは, しばしば *Deuterophoma tracheiphila* Petri. によって侵され, 葉が枯れ, やがて枯死し, Mal-secco という名で恐れられている⁸¹⁾. しかし種々の *Citrus species* は, この病気に抵抗することが見出されて以来, これらの抵抗する因子を単離する試みが数々成されてきたが, Pinkas 等により活性物質, 42, 43 が単離された⁸²⁾. これらの flavonoids は, *D. tracheiphila* に活性を示すばかりでなく, *Fusarium moniliforme*, *Sclerotium roefsii*, さらに *Verticillium albo-atrum* にも活性を持っている.

42 R₁=H, R₂=OCH₃43 R₁=R₂=OCH₃

Luteone (44) は, われわれの *C. miyabeanus* に対する抗菌スクリーニングに掴まったもので, 黄化ハウチワマメ (*Lupinus luteus*) より得られる isoflavone である. 抗菌スペクトルは広くはないが, *Trichophyton interdigitale* に活性を示す点が興味深い⁸³⁾.



44

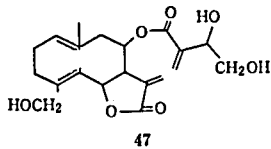
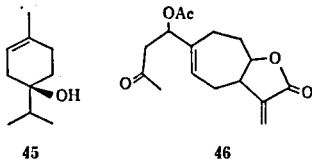
Isoflavonoids については, Müller 等が, 種々の置換体の抗カビ活性を検索しているので参照されたい⁸⁴⁾.

ix) Terpenoids, steroids and their glycosides (saponins)

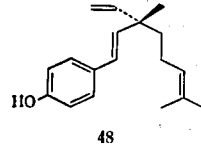
抗菌活性を示すものとして, terpene が得られた例も数々ある. Laakso は, *Melaleuca alternifolia* の精油成分中より, 抗カビ性成分とし 1-4-terpineol (45) の存在を確認している⁸⁵⁾.

Minato 等は, キク科の *Xanthium strumarium* L. より, sesquiterpene lactone, xanthinin (46) を単離しているが⁸⁶⁾, その後, Pashchenko 等により, 抗カビ活性のあることが指摘されている⁸⁷⁾.

また, *Cnicus benedictus* より, 苦味成分として単離された sesquiterpene lactone, cnicin (47) にも抗菌活性がある⁸⁸⁾.



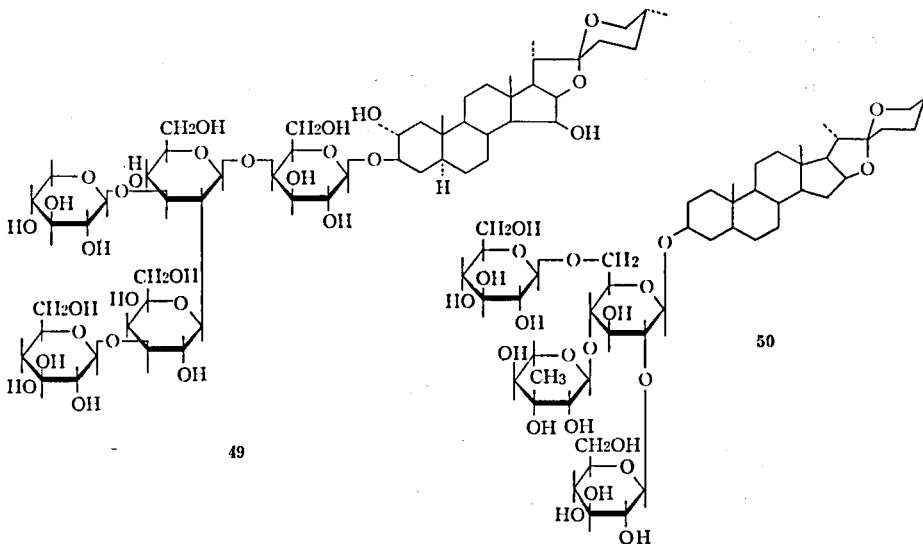
Mehta 等は, その種子油が *Staphylococcus aureus* の生育を阻止すると知られていた *Psoralea corylifolia* より, 新しい型の monoterpene phenol, bakuchiol (48), を活性物質として単離している^{89,90)}.



その他, *Plectranthus glaucocalyx* (Labiatae) より得られた diterpene は, *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* 等, 数種のバクテリアに対して, 活性を示すとの報告もあるが, 構造は明らかでない⁹¹⁾.

抗菌活性を有する triterpene, steroid は, 全て配糖体 (saponin) として得られている. Tschesche 等は, digitonin (49), parillin (50) を初め15種類の saponins について, 抗菌試験を行なったところ, digitonin が *Trichoderma mentagrophytes* に強い抗菌活性を持つことを認めている⁹²⁾. 一方 Wolters は, 49の他数種の saponins の抗菌試験を行なったが, saponins は抗カビ性を示すが, aglycones は不活性であると報告している⁹³⁾. また Imai 等も23種の steroidsaponins の *Piricularia oryzae*, *Hansenula anomala* に対する試験を行ない, sapogenins, および acyl 化された saponins は不活性であると報告している⁹⁴⁾. このように, triterpene や steroid 類は, 糖が付くことにより抗菌活性を示すものもあると考えられる.

さて, 抗菌活性を示す saponins については, 先に述べた Tschesche 等が一連の研究を行ない, すぐれた報告をし⁹⁵⁾, また日本化学会第23年会で特別講演を行なっている⁹⁶⁾. そこでここでは, 主要な化合物についてのみ触れることとし, 詳しくは, 彼等の Review



を参照していただきたい。Steroid saponin としては、先にあげた digitonin (49), parillin (50) 等がある。Digitonin は *Digitalis purpurea* (Scrophulariaceae) の種子より得られる saponin で⁹⁹, sapogenin (digitogenin) に5個の糖が付いている。一方 parillin はサルサ根 (*Radix sarsaparillae*) より得られ、4個の糖が aglycone に付いている⁵³。49, 50 はいずれも F 環が spiro 型で E 環に付いている。この spiroketal が活性に重要な意味を持っているらしい。なぜなら、この spiroketal 環が開くと、活性を示さなくなる⁵³。

Triterpene saponin としては、cyclamin (51) (*Cyclamen europäum* より)⁹⁷, aescin (52) (*Aesculus hippocastanum*)⁵³, spinasaponin A (53), B (54) (*Spinacia oleracea*)⁹⁸ および α -hederin (55)⁵³ 等があげられる。ここで 53, 54 および 55 の aglycone 部は carboxylic acids である。53, 54 はホウレンソウの根から単離された抗菌活性を持つ saponins である。面白いことに、この二種の化合物は、ホウレンソウの葉の部分には見あたらない。 α -hederin (55) はツタより得られた抗菌成分であるが、ここで興味あるのは、ツタの葉を、酵素反応を抑制する条件で処理すると、55は得られず、従って、ツタの抽出物も抗菌

活性を示さないことである。実際に、55 は、その carboxylic acid に3個の糖が結合した、hederasaponin C から酵素的に加水分解してできることが、Khorlin 等によって確かめられている⁵³。このような結果から判断すると、ある種の saponin は、酵素的な分解により、いずれかの段階で、何らかの抗菌活性を示すようになると考えられる。またこの2つの例は、saponin の研究の難しさをよく物語っているものと考えられる。

その他、triterpene saponin としては、フサザクラ (*Euptelea polyandra*) より、eupteleoside A (56), B (57) が、Goto 等により単離され、多くの植物病原菌に対して活性を示すことが明らかにされている^{99, 100}。

x) 1-Indanone derivatives

われわれは、高等植物の抗菌スクリーニング中に、シダ植物の一種、ウラボシ科 (*Polypodiaceae*) のオオバノハチジョウシダ (*Pteris inaequalis* Bak. var. *aequata*) に、*Bacillus subtilis* に対し強い活性があることを見出した。この抽出物を精製すると、種々の区分に強い活性が認められるが、その中の二つの区分より活性物質、58, と、その類縁化合物、59, を単離

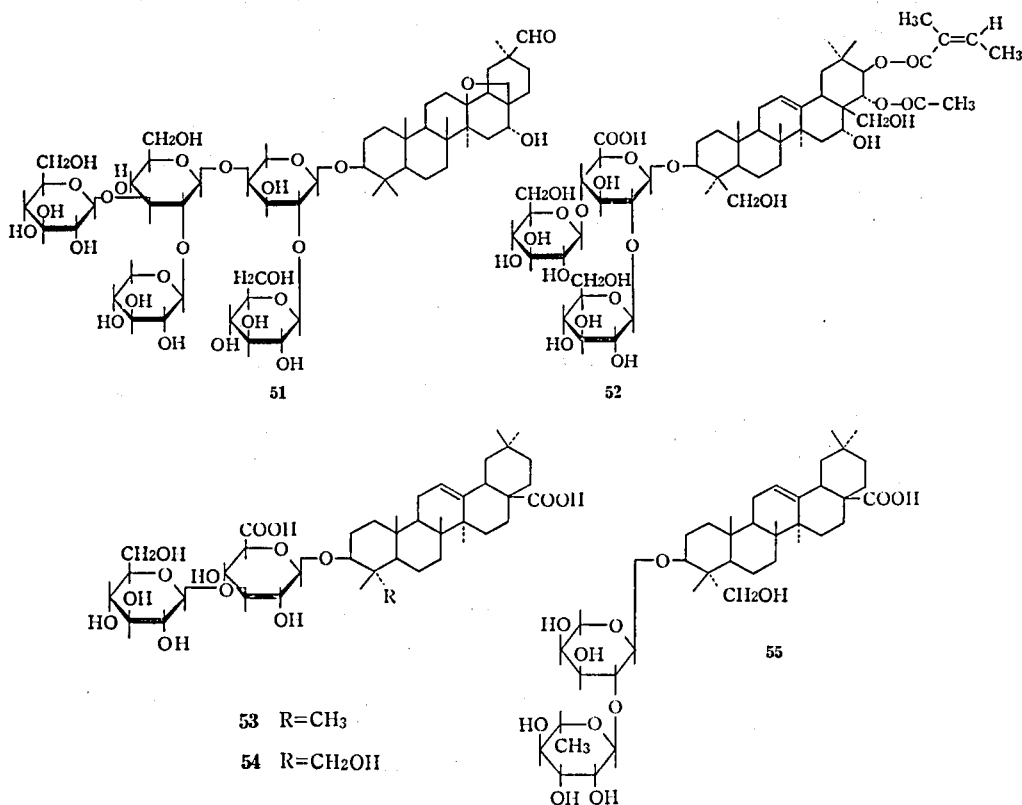


Table 5. The Inhibitory Effect of Compounds 57, 58 and Their Derivatives.

Microorganisms	MIC of Compounds (γ /ml)					
	57	57a	57b	58	58a	58b
<i>Alternaria tenuis</i>	—	—	—	100.0	—	—
<i>Aspergillus oryzae</i>	—	—	—	—	—	—
<i>Ceratocystis fimbriata</i>	—	—	—	100.0	—	—
<i>Corticium versicolor</i>	—	—	—	—	—	—
<i>Endothia parasitica</i>	100.0	—	100.0	100.0	—	100.0
<i>Fusarium oxysporum</i>	—	—	—	—	—	—
<i>Guignuria larinina</i>	50.0	—	100.0	100.0	—	—
<i>Neurospora crassa</i>	25.0	—	—	—	—	—
<i>Rhizoctonia solani</i>	—	—	—	100.0	—	—
<i>Trametes sangunea</i>	—	100.0	100.0	100.0	100.0	—
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	—	—	—	—	—	—
<i>Bacillus subtilis</i>	100.0	—	—	—	—	—
<i>Erwinia aroidea</i>	—	—	—	—	—	—
<i>Chlorella ellipsoidea</i>	100.0	—	—	—	—	—

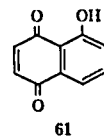
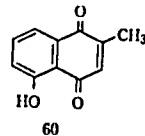
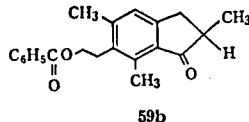
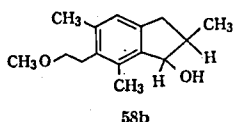
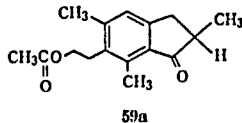
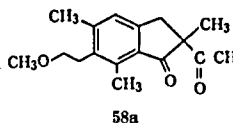
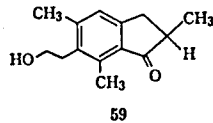
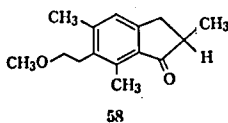
することに成功した¹⁰¹⁾。これらの構造を解析してゆくと、59は同じシダ植物の一種、ワラビ (*Pteridium aquilinum*) より、Natori 等により単離された pterosin B であり¹⁰²⁾、58はその methylether であることがわかった。Pterosin B は、ワラビの発ガン性物質を研究中に、活性とは無関係に単離された一連の物質の一つである。同じ科ではあるが、異なった属から同じ骨格を持つ化合物が得られることは、このような化合物が、この科の植物に広く分布しているものと考えられる。58, 59, およびそれらの誘導体 (58a, 58b, 59a, 59b) について、*B. subtilis*, *Alternaria tenuis* 等14種の微生物に対し抗菌スペクトルを検討した結果を Table 5 に示す。活性部位については、明らかにできなかったが、興味あることは、若干の化学修飾により、全く別の菌種に活性を認め得ることである。天然物ではないが、2-bromo-および 2, 2-dibromo-1-indanone が、*Aspergillus niger*, *Escherichia coli* および *Fusarium solani* 等に対して活性を持つこと

が報告されていることから考えて¹⁰³⁾、1-indanone 骨格は、種々の微生物に対し、興味あるものと考えられる。

xi) Quinones

Plumbagin (60) は、イソマツ科 (Plumbaginaceae) の *Plumbago europea* や、モウセンゴケ科 (Droseraceae) のイシモチソウ (*Drosera peltata*) より得られる^{64, 104)}。60の抗菌性は、古くから知られているが、特にグラム陽性菌に活性を持つようである¹⁰⁵⁾。近縁化合物が農薬として用いられていたこともある。また *Diospros* species にも広く分布し、十二指腸虫やサナダムシにも活性があるといわれている¹⁰⁶⁾。

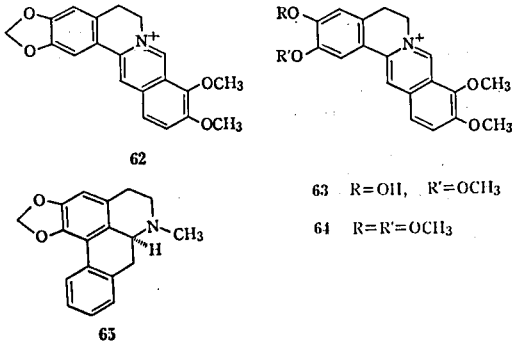
Juglone (61) は、クルミ科 (Juglandaceae) の *Juglans mandschrica*¹⁰⁷⁾, *J. regia*, *J. sieboldiana* 等より得られるが¹⁰⁸⁾、この抗菌性については、その誘導体と共に、Rein 等により検討され、*Trichophyton mentagrophytes* の他に、*Bacillus anthracoides*, *B. cereus*, *B. anthracis*, *B. subtilis* 等、広く *Bacillus* 菌に効くようである¹⁰⁹⁾。



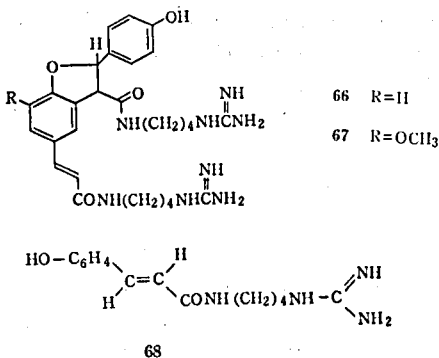
2. Nitrogen containing compounds

Alkaloids にも抗菌性を示すものが少なくない。Berberine (62) は広くメギ科 (Berberidaceae) の植物より得られる alkaloid で、麻痺作用、血圧上昇作用を持っている。また抗マラリア活性があるともいわれている¹¹⁰⁾。Ingrid 等は berberine type の alkaloids を、*Jatropha palmata* の根より単離し、8

種のカビに対する活性を検討した。その際、Jatro-rhizine(63), palmatine (64) に抗カビ活性のあることを認めている¹¹¹⁾。Remerine (65) は *Salmonella typhosa*, *S. paratyphi* 等に活性があると報告されている¹¹²⁾。

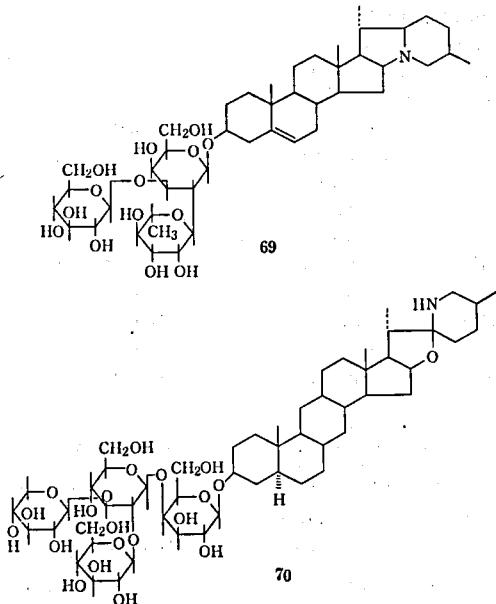


Hordatine A (66), B(67) は、小麦から単離された抗菌性物質である。実生小麦は *Helminthosporium sativum* による疾病に抵抗することが Ludwig 等によって示されて以来²⁰⁾、この抵抗因子の研究が、Stoessl により行なわれ、活性物質、66, 67, が単離された¹⁹⁾。これら2種の化合物の構造上の特徴は、塩基として agmatine 残基を持つことである。塩基部分が、活性にいかなる寄与をしているかは明らかでないが、pisatin (28)⁶⁸⁾ に構造上類似していることより、炭素骨格自身も重要な因子であろう。実際に、同じ小麦より、agmatine 塩基を持つ *p*-coumaroylagmatine (68) が単離されているが、66, 67 に比し極めて弱い活性しか示さない¹¹³⁾。実生小麦中には、この他に活性区分が認められるが、この区分は、glycosides の区分である。多分66, 67は、抽出の段階で glycosides より生じたものであろう¹¹⁴⁾。

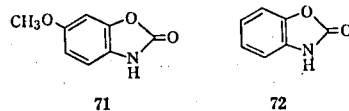


この他、含窒素抗菌性物質としては、steroidalkaloid saponins, および benzoxazolinones がある。 α -Solanin (69)¹¹⁵⁾, tomatin (70)¹¹⁶⁾ はそれぞれジャガイモ (*Solanum tuberosum*), トマト (*S. lycopers-*

icum) より得られた steroidalkaloid saponin である。これらは特に下等糸状菌に強力な活性があるといわれている⁶⁹⁾。



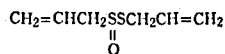
6-Methoxy-benzoxazolinone (71) は *Coix lachryma Jobi.*, *Zea mays* 等より単離されている¹¹⁷⁻¹¹⁹⁾。Smissman 等は、この化合物に、insect resistant 活性があることを見出しているが¹²⁰⁾、Whitney 等により抗菌活性のあることを見出された¹²¹⁾。Benzoxazolinone (72) は *Secala cereale*, *Zea mays* より得られる¹²²⁾。これは *Fusarium nivale* に強い活性を示す。これらの benzoxazolinone 類は、植物組織中では、1,4-benzoxazine の glucosides として存在しているものと考えられている¹²³⁾。



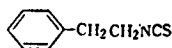
3. Sulfur containing compound

抗菌作用を持つ含硫化合物としては、allicin (73), 2-phenylethylisothiocyanate (74), allyl isothiocyanate (75) 等がある。このうち allicin は、ニンニク (*Allium sativum* L., Liliaceae) より単離された、よく知られている抗菌性物質である¹²⁴⁾。2-phenylethylisothiocyanate (74)¹²⁵⁾, allyl isothiocyanate (75)¹²⁶⁾ はそれぞれ *Brassica oleracea*, *Cruciferae*

species より得られる。特に 74 は、*Fusarium xysporum* に強い活性を示す。



73



74



75

IV おわりに

ここまで述べてきたように、植物より多くの抗菌活性物質が単離されており、また、ここに示した以外にも、抗菌性物質と知られているものも相当の数に昇ると思う。しかしながら、II. で見たようにまだまだ活性物質の明らかにされていない植物のあることも確かである。例えば実験室的に抗菌活性を示したとしても、実際にわれわれ人類のために応用でき得るものは、ほんの一部の化合物であろう。しかし、はじめにも述べたように現在用いられている抗菌性物質にも多くの欠点が見出されつつあることを考えると、植物中の抗菌性物質の研究は、より安全で有効な抗菌性物質開発への1分野として、今後ますますその重要性を増すと共に、発展が期待されるものと考え、おわりにのぞんで、本稿文をまとめるにあたって、種々御助力をいただいた京都大学農学部助教授、小清水弘一博士に心から感謝します。

文 献

- Gilliver, K.: *Ann. Appl. Biol.*, 34, 136 (1947).
- Spencer, D. M.: 'Antibiotics in Agriculture', M. Woodbine, ed., p. 125, Butterworths, London (1962).
- Nene, Y. L., P. N. Thapliyal and K. Kumar: *Labdev J. Sci. Technol.*, India, 6B, 226 (1968).
- Bhakuni, D. S., M. L. Dhar, M. M. Dhar, B. N. Dhawan and B. N. Mehrotra: *Indian J. Exp. Biol.*, 7, 250 (1969).
- Watanabe, T., T. Araki, K. Ogata, M. Goto and H. Ito: *Ann. Repts. Takeda Research Lab.*, 14, 92 (1955) and 15, 129 (1960).
- Nakanishi, K., S. Sasaki, A. K. Kiang, J. Goh, H. Kakisawa, M. Goto, J. Watanabe, H. Yokotani, C. Matsumura and M. Togashi: *Chem. Pharm. Bull.*, 13, 882 (1965).
- Lee, H. K. and Y. S. Chung: *Kisul Yonguso Pogo*, 2, 76 (1963).
- Slavenas, J.: *Obshch. Zakonomer. Rosta Razv., Dokl. Nauch. Konf., Vilnyus*, 313 (1963).
- Macri, N., A. Pernice and V. Alonzo: *Nuovi Ann. Igene Microbiol.*, 16, 370 (1965).
- Joubert, L. and M. Gattefosse: *Riv. Ital. Essenze-Profumi, Piante Offic., Aromi-Sapori, Cosmet. Aerosol.*, 68, 363 (1966).
- Schweisheimer, W.: *Parfum. Cosmet., Savons*, 8, 171 (1965).
- Nagy, J. G. and R. P. Tenderdy: *Appl. Microbiol.*, 16, 441 (1968).
- Lomsadage, R. N. and V. G. Pruidge: *Tr. Gruz Nauch-Issled. Inst. Pishch. Prom.*, 3, 325 (1967).
- Bhargata, A. K. and C. S. Chanhani: *Indian J. Pharm.*, 20, 150 (1968).
- Subba, M. S., T. C. Soumithri and R. S. Rao: *J. Food Sci.*, 32, 225 (1967).
- Goto, M., S. Imai, H. Yamamoto, T. Murata, T. Noguchi and S. Fujioka: *Ann. Repts. Takeda Research Lab.*, 22, 125 (1967).
- Shoenbeck, F.: *Sonderd. Angew. Bot.*, 42, 129 (1968).
- Virtanen, A. and P. K. Hietala: *Acta. Chem. Scand.*, 9, 1543 (1955).
- Stoessl, A.: *Tetrahedron Letters*, 2287 (1966).
- Ludwig, R. A., E. Y. Spencer and C. H. Unwin: *Can. J. Botany*, 38, 21 (1960).
- Gondo, M. and M. Arimura: *Kagoshima Daigaku Nogakubu Gakujutsu Hokoku*, 16, 111 (1966).
- 江川, 赤井, 洪, 麓, 木橋: 日本植物病理学会 関西支部講演要旨, p. 52 (1972).
- 小林, 小清水, 三井, 江川, 深海: 昭和47年度 日農化講演要旨, p. 152 (1972).
- 小林, 小清水, 三井, 江川, 益子, 上山, 木橋, 麓: 昭和46年度 日農化講演要旨, p. 367 (1971).
- Ohigashi, H., K. Kawazu, H. Egawa and T. Mitsui: *Agr. Biol. Chem.*, 36, 1399 (1972).
- 河津, 野口, 藤下, 岩佐: *Tetrahedron Letters*, in press.
- 水上武幸: 日植病報, 17, 141 (1953).
- Muller, K. O.: *Phytopath. Z.*, 27, 237 (1956) and *Austral. J. Biol. Sci.*, 11, 275 (1958).
- Cruickshank, I. A. M. and D. R. Perrin: *Nature*, 187, 799 (1960).
- Tanaka, K., I. Imai, Y. Okajima and T. Konotsune: *Antibiotics and Chemotherapy*, 9, 151 (1959).
- Imai, K., N. Ikeda and S. Sagawara: *J. Pha-*

- rm. Soc. Japan, 76, 405 (1959).
- 32) Nash, B. W., D. A. Thomas, W. K. Warburton and T. D. Williams: *J. Chem. Soc.*, 2983 (1965).
 - 33) Fawcett, C. H.: *Chem. Commun.*, 1, 422 (1965).
 - 34) Bu'Lock, J. D.: *Progr. Org. Chem.*, 6, 86 (1964).
 - 35) Letcher, R. M., D. A. Widdowson, B. J. Deveall and J. W. Mansfield: *Phytochemistry*, 9, 249 (1970).
 - 36) Thomas, C. A. and E. H. Allen: *Phytopathology*, 60, 261 (1970).
 - 37) Taylor, D. R.: *Chem. Rev.*, 67, 315 (1967).
 - 38) Celmer, W. D. and I. A. Solomons: *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 1870 (1952).
 - 39) Bu'Lock, J. D., E. R. H. Jones and P. R. Leeming: *J. Chem. Soc.*, 4270 (1955).
 - 40) Bagby, M. O., C. R. Smith and I. A. Wolff: *J. Org. Chem.*, 30, 4227 (1965).
 - 41) Spencer, H. W., R. Maier, M. Barber and R. T. Holmann: *Biochemistry*, 4, 1856 (1965).
 - 42) 刈米達夫, 北村四郎: “薬用植物分類学”, p. 50, 東京広川書店発行 (1966).
 - 43) Gouin, F.: *Brasserie*, 133, 201 (1957).
 - 44) Kubota, T., H. Yamaguchi, K. Naya and T. Matsuura: *J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect.*, 74, 44 (1953).
 - 45) Kubota, T. and T. Matsuura: *Chemistry and Industry*, 521 (1956).
 - 46) Nonaka, F. and K. Yasui: *Saga Daigaku Nogaku Iho*, 22, 39 (1966).
 - 47) Erdtman, H.: *Modern Methoden der Pflanzenanalyse*, Vol III, p. 351, Springer, Berlin (1955).
 - 48) Lin, Y. L., T. B. Lo and Y. S. Cheng: *J. Chinese Chem. Soc.*, 7, 166 (1960).
 - 49) Buston, H. W. and S. K. Roy: *Arch. Biochem.*, 22, 1 (1949).
 - 50) Brongersma-Oosterhoff, U. W.: *Rec. Trav. Chim.*, 86, 705 (1967).
 - 51) Bergman, B. H. H., J. C. M. Beijersbergen, J. C. Overeem and A. K. Sijpesteijn: *Rec. Trav. Chim.*, 86, 709 (1967).
 - 52) Tschesche, R., F. G. Kaemmerer and G. Wulff: *Chem. Ber.*, 102, 2057 (1969).
 - 53) Tschesche: 化学の領域, 25, 571 (1971).
 - 54) 江川 宏: 植物防疫, 26, 221 (1972).
 - 55) Asahina, Y. and A. Fujita: *Acta. Phytochim.*, Japan, 1, 1 (1922).
 - 56) Bear, H., M. Holden and B. C. Seegal: *J. Biol. Chem.*, 162, 65 (1946).
 - 57) Hill, R. and R. Van Heyningen: *Biochem. J.*, 49, 332 (1951).
 - 58) 小林昭雄: 京都大学学位論文 (1973).
 - 59) Kondo, T., H. Itoh and S. Miyoshi: *Ringyoshi*, 78, 79 (1955).
 - 60) Kondo, T. and H. Itoh: *Ringyoshi*, 78, 73 (1955).
 - 61) Barnes, R. A. and N. N. Gerber: *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 3259 (1955).
 - 62) Gaumann, E. and H. Kern: *Phytopathol. Z.*, 35, 347 (1959).
 - 63) Fisch, M. H., B. H. Flick and J. Arditti: *Phytochemistry*, 12, 437 (1973).
 - 64) Lecznichych, R.: *Biol. Inst.*, 5, 89 (1959).
 - 65) Eschandi, E. and C. E. Fernandez: *Turrialba*, 12, 87 (1962).
 - 66) Oku, H.: *Phytopathol. Z.*, 38, 342 (1960).
 - 67) Perrin, D. R. and W. Bottomley: *Nature*, 191, 76 (1961).
 - 68) Perrin, D. R.: *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 1919 (1962).
 - 69) Hodak, K., V. Jakesova and V. Dadak: *Cesk. Farm.*, 16, 89 (1967).
 - 70) Chakraborty, D. P., A. DasGupta and P. K. Bose: *Ann. Biochem. Exp. Med.*, 17, 59 (1957).
 - 71) Chakraborty, D. P., M. Sen and P. K. Bose: *Trans. Bose Res. Inst.*, 24, 31 (1961).
 - 72) Greib, E. and R. Hazard: *Bull. Acad. Natl. Méd.*, 138, 63 (1954).
 - 73) Duquenois, P.: *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 94, 156 (1955).
 - 74) Duquenois, P., M. H. Berrurier and G. Greib: *Bull. Acad. Natl. Méd. (Paris)*, 149, 451 (1965).
 - 75) Jurd, L., A. D. King Jr. and K. Mihara: *Phytochemistry*, 10, 2965 (1971).
 - 76) Jurd, L., J. Corse, A. D. King Jr., H. Bayne and K. Mihara: *Phytochemistry*, 10, 2971 (1971).
 - 77) Grebus, Ch., M. Aubert-Minaglon and A. Boris: *Trav. Soc. Pharm. Montpellier*, 22, 65 (1962).
 - 78) Fujikawa, F., K. Nakajima, O. Wadai, M. Yorii, S. Nakazawa, T. Omatsu and T. Toy-

- oda: *J. Pharm. Soc., Japan*, 73, 250 (1953).
- 79) Senig, E.: *Zentr. Bacteriol. Parasitenk*, Abt II, 117, 13 (1963).
 - 80) Ozeretskovskaya, O. L., N. I. Yasyukova, M. A. Davydova and A. N. Bakh: *Prikl. Biokhim. Mikrobiol.*, 4, 698 (1968).
 - 81) Ben-Aziz, A.: *Science*, 155, 1026 (1967).
 - 82) Pinkas, J., D. Lavie and M. Chorin: *Phytochemistry*, 7, 169 (1968).
 - 83) Fukui, H., H. Egawa, K. Koshimizu and T. Mitsui: *Agr. Biol. Chem.*, 37, 417 (1973).
 - 84) Mueller, K. O.: *Abh. Saechs. Akad. Wiss. Leipzig Math. Naturwiss. kl.*, 49, 23 (1966).
 - 85) Laakso, P. V.: *Sci Pharm., Proc.* 25 th., 1, 485 (1965).
 - 86) Minato, H. and I. Horibe: *J. Chem. Soc.*, 7009 (1965).
 - 87) Pashchenko, M. M., G. P. Pivnenko, O. V. Chuiko and I. O. Kholup' yak: *Farm. Zh. (Kiev)*, 24, 70 (1969).
 - 88) Korte, F. and G. Beckmann: *Naturwissenschaften*, 45, 390 (1958).
 - 89) Mehta, G., U. R. Nayak and Sukh Dev: *Tetrahedron*, 29, 1119 (1973).
 - 90) Prakasa, Rao A. S. C., V. K. Bhalla, U. R. Nayak and Sukh Dev: *Tetrahedron*, 29, 1127 (1973).
 - 91) Vichkanova, S. A. and M. A. Rubinchick: *Farmokol. Toksikol.*, 29, 605 (1966).
 - 92) Tschesche, R. and G. Wulff: *Z. Naturforsch.*, 20b, 543 (1965).
 - 93) Wolters, B.: *Planta Med.*, 14, 392 (1966).
 - 94) Imai, S., S. Fujioka, E. Murata, M. Goto, T. Kawasaki and T. Yamauchi: *Ann. Repts. Takeda Research Lab.*, 26, 76 (1967).
 - 95) Tschesche, R.: *Pharma. Int.*, 2, 17 (1971).
 - 96) Tschesche, R. and G. Wolff: *Tetrahedron*, 19, 621 (1963).
 - 97) Tschesche, R., F. Inchaurredo and G. Wulff: *Ann. Chem.*, 680, 107 (1964).
 - 98) Tschesche, R., H. Rehkaemper and G. Wulff: *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 726, 125 (1969).
 - 99) 後藤 実, 今井俊司, 村田忠一, 野口友昭, 藤岡章二: 薬学雑誌, 90, 736 (1970).
 - 100) 村田忠一, 今井俊司, 今西正之, 後藤 実: 薬学雑誌, 90, 744 (1970).
 - 101) 小林, 小清水, 三井, 江川, 深海: 昭和48年度日農化講演要旨, p. 251 (1973).
 - 102) 黒柳, 福岡, 遠山, 義平, 名取: 第16回天然有機化合物討論会講演要旨, p. 55 (1972).
 - 103) Leukes, G. E. and M. B. McClellan: *U. S. 3247057 (Cl. 167, 30)*, April 19, Dec. 16, 1963, pp. 1.
 - 104) Saint-Rat, L. and P. Luteran: *Compt. Rend.*, 224, 1587 (1947).
 - 105) Goncalves de Lima, O., I. Leonico d' Albuquerque, Dardano de A. Lima and G. M. Maciel: *Rev. Inst. Antibiol.*, Univ. Recife, 7, 3 (1967).
 - 106) 河津一儀: 東南アジア研究, 京都大学, 5, 166 (1967).
 - 107) Fischer, R. and F. Stauder: *Pharm. Zentralhalle*, 72, 97 (1932).
 - 108) Ikekawa, T., E. L. Wang, M. Hamada, T. Takeuchi and H. Umezawa: *Chem. Pharm. Bull.*, 15, 242 (1967).
 - 109) Rein, B. I., L. A. Vlad and V. L. Aizenberg: *Tr. Kishinev. Sel'sko Khoz. Inst.*, 43, 203 (1966).
 - 110) The Merck Index, 8th Edition, pp. 142, published by Merck and Co., Inc. Rahway, N. J., U. S. A.
 - 111) Ingrid, H. and K. Steffen: *Pharm. Ztg.*, 113, 945 (1968).
 - 112) Akhmedov, N. A. and S. F. Fakhrutdinov: *Farmakol. Alkaloidov Glikozidov*, 245 (1967).
 - 113) Stoessl, A.: *Phytochemistry*, 4, 973 (1965).
 - 114) Stoessl, A.: *Can. J. Chem.*, 45, 1745 (1967).
 - 115) Kuhn, R., I. Loew and H. Trischmann: *Chem. Ber.*, 88, 1492 (1955).
 - 116) Kuhn, R., I. Loew and H. Trischmann: *Chem. Ber.*, 90, 203 (1957).
 - 117) Koyama, T.: *J. Pharm. Soc., Japan*, 75, 702 (1955).
 - 118) Virtanen, A. I., P. K. Hietala and O. Wahlroos: *Soumen Kem.*, 29B, 143 (1956).
 - 119) Smissman, E. E., J. B. LaPidus and S. D. Beck: *J. Org. Chem.*, 22, 220 (1957).
 - 120) Smissman, E. E. and J. B. LaPidus: *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 4697 (1957).
 - 121) Whitney, N. J. and C. G. Mortimore: *Nature*, 184, 1320 (1959).
 - 122) Wahlroos, O. and A. I. Virtanen: *Acta. Chem. Scand.*, 13, 1906 (1959).
 - 123) Hofman, J. and O. Hofmanová: *Phytochemistry*, 10, 1441 (1971).

- 124) Cavallito, C. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 1032 (1945).
 125) Davis, D.: *Phytopathology*, **54**, 290 (1964).

- 126) Virtanen, A. I. and M. Saarvirta: *Soumen Kem.*, **35B**, 102 (1962).

抄 録

クロルジメホルムの作用機作

Chlordimeform: a Pesticide Acting upon Amine Regulatory Mechanisms. R. W. Beeman, F. Matsumura; *Nature* **242**, 273 (1973).

Inhibition of Monoamine Oxidase by the Pesticide Chlordimeform and Related Compounds.

S. A. Aziz, C. O. Knowles; *Nature* **242**, 417 (1973).

クロルジメホルムは、有機リン剤やカーバメイトに抵抗性を持った昆虫やダニに効果があり、また、DDTやBHCの殺虫力を数倍高める作用を有することが知られているが、その作用機作が調べられた。

クロルジメホルム 200mg/kg をラットやマウスに腹腔内注射すると、短時間のうちに過度に興奮して身震いし、外部刺激に対してきわめて過敏になり、さらに時間がたつと歩行困難になる。それより低濃度の投与 (50~200mg/kg) では鎮静効果が見られ、外部刺激がなければ供試動物は不動のまま低い姿勢をとり、1時間以上瞳孔の拡大が続く。しかし、試験範囲内での投与量では、心拍の抑制や、流涎、放尿のようなアセチルコリン類似効果に特有の症状を示さず、むしろ、交感神経効果と類似の症状を示す。この事実は、クロルジメホルムがハエ頭のコリンエステラーゼを阻害しないという観察結果とよく一致している。

ダニにホルムアミジンを投与したときの症状が、既知の MAO (モノアミン酸化酵素) 阻害剤を含む交感神経効果剤によるものと類似しており、また、一般にアミジン類は高等動物の MAO を阻害することが知られている。そこで、高等動物の MAO に対するホルムアミジン類による阻害効果が調べられた。

まず、ラットの肝臓の20%磨砕液をガーゼでろ過し、ロ液を 500g で10分間遠心分離して得られた上澄液がそのまま MAO 酵素液として用いられた。酵素反応は酵素液 0.2 ml、基質としてキヌラミン 0.3 μ mole, 0.05 M リン酸緩衝液 2.8 ml (pH 7.4) を 37° で20分間保温して行なわれ、基質の酸化量を 360nm における吸光度の減少から求めて酵素活性とした。また、酵素阻害実験は、酵素液をあらかじめ室温で15分間阻害剤で処理し、それを酵素反応に用いて行なわれた。

その結果、クロルジメホルムは、典型的な MAO 阻

害剤であるイプロニアジドやトラニルサイプロミンにくらべると、やや弱いかなり強い阻害活性を示すことがわかった。クロルジメホルムは、高等動物、昆虫、ダニなどによって代謝されてデメチルクロルジメホルムになることが知られており、ダニに対する場合、デメチル体が殺ダニ活性を示す本体であろうと推論されている。MAO 阻害の場合にも、代謝物の方により強い活性が認められたことは、このような推論が妥当であることを示唆する。

一方、クロルジメホルム類縁体のラット肝 MAO 阻害度は、ダニに対する毒性とはほぼ比例し、特に、4-クロロ-2-トリル基を持つ N-アルキル同族体に強い活性が見られ、ある種のもの、トラニルサイプロミンに匹敵する位の強い活性を示した。

クロルジメホルムは、*in vivo* で MAO を阻害することによってある種の生理活性アミンの蓄積を誘起することが予想される。実際、ラットにクロルジメホルムを 200mg/kg 腹腔内注射し、1時間後における頭部のセロトニンとノルエピネフリンの量を測定すると、無処理のものにくらべてそれぞれ70%, 22%含量が高かった。

クロルジメホルムの中毒作用は、単に MAO 阻害のみに基づくものかどうか不明確であるが、投与時の症状が、他の MAO 阻害剤を投与したときのセロトニンによる中毒症状と酷似していること、また、クロルジメホルムを 50mg/kg 投与すると、レセルピンによって生じた身震いや眼瞼をとじる動作の回復を遅延させる作用があるということは、*in vivo* でも MAO 阻害に対しかなり大きい寄与をしていることを推測させる。さらに、もしもこの化合物が生理活性アミンの受容体に直接作用しても、MAO 阻害作用による場合と似かよった中毒症状をひきおこすと考えられるので、クロルジメホルムによる中毒作用発現に、このような直接的な機作が関与しているという可能性も無視できない。

このように、ホルムアミジン系の化合物が、今まで知られている殺虫剤とは異なる作用機構を持つということは薬理学的にも応用的にも重要な事実である。

(西村勁一郎)