

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫成果報告

臺灣產植物之抗癌與抗病毒活性成分研究 (I~III)

Study on the Antitumor Components from *Schefflera taiwaniana*

計畫類別： 個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSC89-.2323-B-002-003-

執行期間：八十九年一月一日至八十九年十二月三十一日

計畫主持人： 郭悅雄

共同主持人：

本成果報告包括以下應繳交之附件：

赴國外出差或研習心得報告一份

赴大陸地區出差或研習心得報告一份

出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份

國際合作研究計畫國外研究報告書一份

執行單位：國立台灣大學化學系

中 華 民 國 九 十 年 三 月 三 十 一 日

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

臺灣產植物之抗癌與抗病毒活性成分研究 (I~III)

計畫編號：NSC89-.2323-B-002-003-

執行期限：89 年 1 月 1 日至 89 年 12 月 31 日

主持人：郭悅雄 國立台灣大學化學系

中文摘要

臺灣鵝掌柴(*Schefflera taiwaniana*) 為五加科 (Araliaceae), 葉部之甲醇萃取液, 加水使懸浮, 分別以正己烷及乙酸乙酯萃取, 得正己烷, 乙酸乙酯及水可溶部。此三部份分別對四種癌細胞 59T, DLD1, HONE-1 及 SEM-1 作生存抑制測試, 發現乙酸乙酯可溶部, 其活性最高。乙酸乙酯部分經活性追蹤試驗引導分離與化學反應衍生物, 獲得化合物 1~17, 以其中化合物 1、8、9、10、11 與 16 對 NUGC 或 HONE-1 兩種癌細胞具明顯抑制活性。

關鍵詞：臺灣鵝掌柴、五加科

Abstract

Methanolic extracts of leaves of *Schefflera taiwaniana* was suspended in aqueous solution. The aqueous solution was partitioned with hexane and ethyl acetate, successively to afforded hexane, ethyl acetate, and aqueous soluble fractions. Every fraction was tested for growth-inhibited activity to four cell lines 59T (Hepatoma), DLD1 (Colon cancer), HONE 1 (Nasopharyngeal carcinoma), and SCM1 (Gastric cancer), respectively, and it was found that each EtOAc soluble fraction has strong growth-inhibited activity.

The EtOAc soluble fraction was separated by SiO₂ chromatography and purified by HPLC. Compounds 1~17 were obtained from the active fractions, compounds 1、8、9、10、11 and 16 showed growth-inhibited activity to NUGC or HONE-1.

Keywords: *Schefflera taiwaniana*, Hepatoma, Colon cancer, Nasopharyngeal carcinoma, Gastric cancer.

緣由與目的

在國內,癌症是十大死因之首,肝癌、肺癌與直腸癌三種癌症更佔一半左右。依衛生署調查統計 82 年度台灣地區癌症十大死因中肝癌佔第一位,其中死於肝癌者佔癌症死亡率 20%。癌症種類多,而國內研究人力有限,要在短時間內獲得成果,必須選擇與本土性息息相關的疾病,且為國外藥廠不列為首要開發目標之治療藥作為開發標地物。

國人罹患肝病的比率為世界之冠,死於肝病、肝硬化、肝癌者每年超過萬人,肝癌之病因又與台灣罹患率高的 B 型肝炎有關,在過去十幾年來,國內實施新生兒 B 型肝炎病毒疫苗注射政策,已始 B 型肝炎感染率大幅降低,抗 C 型肝炎病毒仍有待積極開發。腸病毒在夏秋兩季肆虐,主要以孩童為對象,經由飛沫或糞便傳染,具高傳染力。登格熱是經由蚊、蟲等病媒傳遞病毒而感染,引發急性感染疾病,在台灣地區,每年都有相當數量病例。這三種病毒感染疾病是衛生單位極為重要的防治工作,國內在這三方面的基礎研究雖已有很好的成果,但迄今尚無對抗病毒的有效藥物,因此開發抗病毒感染症藥物,也是當務之急。

惡性腫瘤是十大死因之一,對於惡性腫瘤之治療法,通常有三種:1.是開刀手術:這是腫瘤生於器官的部位上須用的方法,但是開刀完後,害怕轉移,須要化學治療 (Chemotherapy) 但在開完刀後使用化學治療,此際使用劑量較少,為預防性治療,不必用高劑量。2.是放射性治療,開刀後亦使用,通常用 γ -射線,亦有使用放射性元素,如甲狀腺腫瘤常用放射碘。3.是化學治療,有些屬於血液症,無法以開刀實行,例如淋巴瘤,血癌等,或是開刀後,亦實行化學治療,一般治療最常見

的是 5-FU, mitomycin-C, cytosine arabinoside 等, 但化學治療的缺點是副作用大(毒性大), 經常抑制骨髓的造血機能。

希望由天然抗癌成分尋找出有效成分, 作為先導藥物, 期待作其衍生物, 確實找出毒性及副作用低且有效的抗癌化合物。

臺灣鵝掌柴葉部 臺灣杜鵑葉部 (*Rhododendron formosanum*) (Ericaceae) 及羅氏鹽膚木根部 (*Rhus semialata* var. *roxburghii*, 舊名為 *Rhus javanica* var. *roxburghiana*) (Anacardiaceae) 之甲醇萃取液, 加水使懸浮, 分別以正己烷及乙酸乙酯萃取, 得正己烷, 乙酸乙酯及水可溶部。此三部份分別對四種癌細胞 59T, DLD1, HONE-1 及 SEM-1 作生存抑制測試, 發現乙酸乙酯可溶部, 其活性最高。

本整合計畫目標是結合國內十位天然物化學研究之優秀學者、專家與三位植物分類學者, 從事台灣產植物、民間藥和中草藥的抗癌與抗病毒活性成分之分離與構造鑑定, 期以藉由整體分工合作於最短時間內分離出高活性之化合物, 提供合成化學家與藥物化學家作為新藥開發之先導物質, 並發展成具有臨床始用價值的抗癌與抗病毒新藥。

成果報告

臺灣鵝掌柴葉部 (*S. taiwaniana*) 為五加科 (Araliaceae), 非民間用藥, 但其同屬鵝掌柴 (*S. octophylla*), 其材部民間作為抗癌藥物。

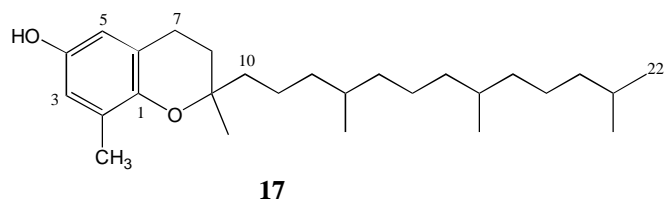
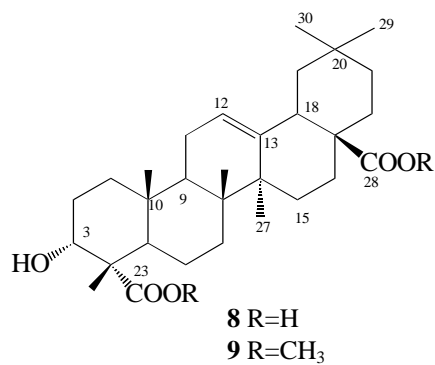
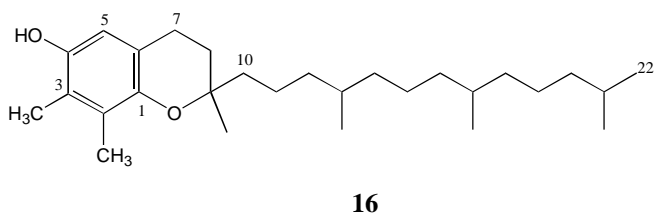
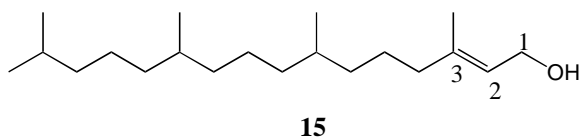
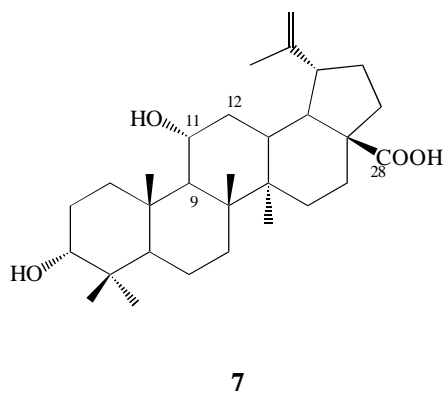
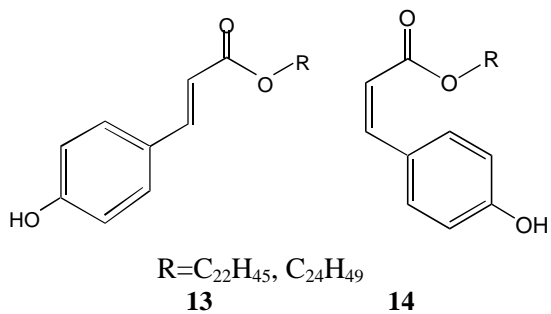
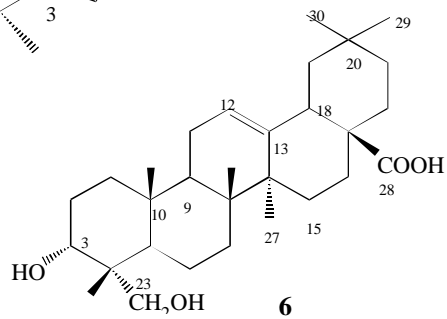
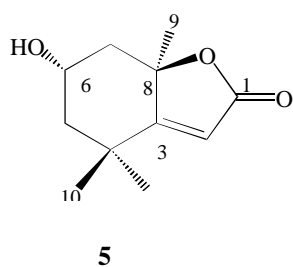
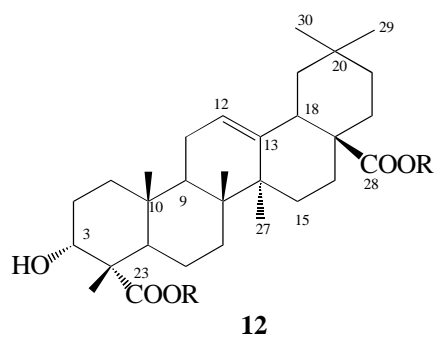
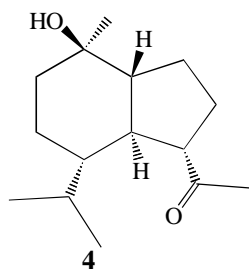
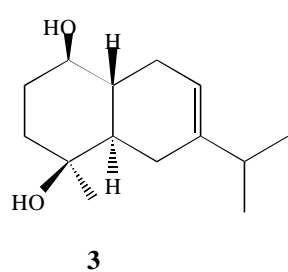
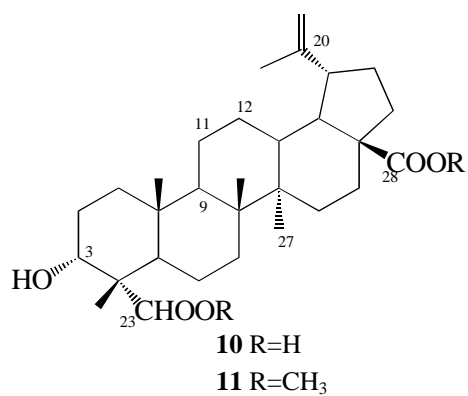
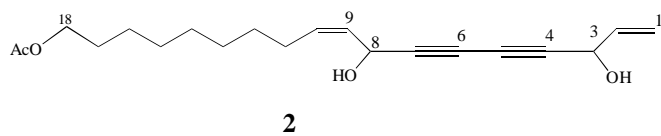
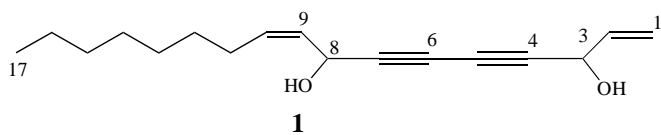
臺灣鵝掌柴為本省特有植物, 其成分未見有人報導, 致於鵝掌柴 (*S. octophylla*) 之葉部成分研究, 有相當多。依網路的檢索, 此屬植物共發現七十餘種成分, 有 sterol 及其 glycoside, 直鏈的倍帖, 雙帖類及含決的直鏈烷、有醣類, 而三帖類只有 Lupane, Oleanane, Ursane 三種骨架, 亦含有醣之 saponins。最特別的是 *S. octophylla* 之成分的 Lupane-type 之 C-3 接有 sulfate。其他有 Ursane type 之 glycoside 有抗癌的測試, 但其活性不強, 但 *S. octophylla* 分出之 3-oxo-olean-12-en-28-oic acid 對 anti HIV activity in H-9 cell 是 EC₅₀ 0.11µg/ml。

對癌細胞抑制活性最高之乙酸乙酯層, 先經矽膠管柱以正己烷-乙酸乙酯-甲醇三種有機溶劑梯度沖提進行色層層析分離, 每 1 公升收集成一瓶, 計收集 200 瓶。

依據具抑制活性分佈瓶數, 再以薄層色層分析 (TLC) 確認, 分別將第 83 至 129 瓶、第 130 至 160 瓶、第 161 至 190 瓶合併, 並進一步經矽膠管柱色層層析, 高壓液相層析 (HPLC), 與再結晶等分離、純化步驟得到成份與衍生物 1~17, 其中化合物 1、8、9、10、11 與 16 對 NUGC 或 HONE-1 兩種癌細胞具明顯抑制活性(表一)。

表一: 化合物癌細胞抑制活性

化合物	NUGC		HONE-1	
	10µg/mL	50µg/mL	10g/mL	50µg/mL
1	95%	6%	106%	7%
2	96%	15%	104%	38%
3	102%	103%	104%	112%
4	105%	101%	104%	107%
5	101%	105%	103%	103%
6	101%	95%	106%	110%
7	70%	61%	69%	54%
8	104%	2%	-	-
9	17%	0%	-	-
10	93%	0%	-	-
11	5%	0%	-	-
13	106%	67%	-	-
14	109%	48%	-	-
16	106%	3%	-	-



參考文獻

1. 甘偉松, "藥用植物學", 國立中國醫藥研究所, 台北, 1975, P.410.
2. Zhu, M., Phillipson, J. D., Greengrass, P. M., Bowery, N., *Phytochemistry*, **43**, 1307-1312 (1996)
3. Maeda, C., Ohtani, K., Kasai, R., Yamasaki, K., Due, N. M., *Phytochemistry*, **37**, 1131-1139 (1994).
4. Kitajima, J., Shindo, M., Tanaka, Y. *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 714-716 (1990).
5. Sung, T. V., peter, K. J., Adam, G. *Phytochemistry*, **30**, 3717-3720 (1991).
6. Sung, T. V., Adam, G. *Phytochemistry*, **30**, 2717-2720 (1991).
7. Kitajima, J., Tanaka, Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 2727-2733 (1989).
8. Sung, T. V., Lavaud, C., Porzel, A., Steglich. W., Adam, G. *Phytochemistry*, **31**, 227-232 (1992).
9. Lischewski, M., Ty, P. D., Schmiat, J., Preiss, A., Phiet, H. V., Adam, G., *Phytochemistry*, **23**, 1695-1698 (1984).
10. Sung, T. V., Steglich. W., Adam, G. *Phytochemistry*, **30**, 2349-2356 (1991).
11. Adam, G., Lischewski, M., Phiet, H. V., Preiss, A., Schmiat, J., Sung, T. V., *Phytochemistry*, **21**, 1385-1388 (1982).
12. Jain, G. K., Khanna, N. M., *Indian J. Chem. Sect. B*, **21**, 622-625 (1982).
13. Srivastava, S. K., Jain, D. C., *Phytochemistry*, **28**, 644-647 (1989).
14. Purohit, M. C., Pant, M. S. M. *Phytochemistry*, **30**, 2419(1991).
15. Hansen, L. Boll, P. M. *Phytochemistry*, **25**, 529-530(1986).
16. Tominaga, Y., Yamamoto, M., Kuwahara, Y., Sugawara, R. *Agric. Biol. Chem.* **48**, 519-520(1981).
17. Tommasi, N. D., Pizza, C., Bellino, A., Venturella, P., *J. Nat. Prod.*, **60**, 663 (1997).
18. Pancharoen, O., Tuntiwachwuttiful, P., Taylor, W. E., Picher, K. *Phytochemistry*, **35**, 987-992(1994).
19. Srivastava, S. K.; Jain, D. C. *Phytochemistry*, **28**, 644. (1989).
20. Fujioka, T.; Furumi, K.; Fujii, H.; Okabe, H.; Mihashi, K. Nakano, Y.; Matsunaga, H.; Katano, M.; Mori, M. *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 96. (1999).
21. Bohlmann, F.; Zdero, C., *Chem. Ber.*, **106**, 3614, (1973).