

総説

トリテルペンサポニンの 新規生体機能に関する研究

松田久司*

京都薬科大学 生薬学分野

京都薬科大学に着任してからの研究テーマの一つであったトリテルペンサポニンの新規生体機能性に関する研究から、タラノキ（樹皮、根皮、若芽）、セネガ、セイヨウトチノキ（種子）から単離した momordin 類、senegin 類及び escin 類などの 1) アルコール及び糖負荷後の血中アルコール濃度及び血糖値上昇抑制作用、2) 胃排出能抑制作用、3) 小腸内輸送能亢進作用及び 4) 胃粘膜保護作用について概説するとともに、チャ花部（茶花）から得られた chakasaponin 類の 5) 食欲抑制作用についても概説する。

キーワード：トリテルペンサポニン，胃排出能，小腸内輸送能，胃粘膜保護，食欲抑制

受付日：2021 年 3 月 11 日，受理日：2021 年 4 月 26 日

はじめに

サポニンとはトリテルペンまたはステロイドにオリゴ糖が配糖体結合したもので、多くのサポニンは、起泡性、魚毒性、溶血性などを示すことが知られている。近年、HPLC などの分離技術とともに高分解能 NMR や質量分析などの機器分析の発達によって、これらの配糖体の単離や迅速かつ微量での構造解析が容易となったことから、膨大な数のサポニン類の化学構造が明らかとなっている。しかし、サポニン類の生物活性、薬理作用については、カンゾウ（甘草）¹⁾、ニンジン（人参）²⁾、サイコ（柴胡）³⁾ などの重要生薬に含まれるサポニン類を除いて未だ十分

な研究が行われていない。特にサポニン構造と生物活性の相関や作用機序の解明などの研究は未だ十分とは言えない。著者は、京都薬科大学に着任する前から化学及び薬理学の両面から天然薬物の有効成分の解明研究を進めてきており、これまでアレルギーや炎症、糖尿病、肥満症、そして腫瘍細胞の増殖やがん転移などに有効な多種多様な生体機能性成分を明らかにしてきた。その過程で、数種の生薬や薬用食品から興味深い生体機能性を有するトリテルペンを非糖部（サポゲノール）とするサポニン（トリテルペンサポニン）を見出し、活性発現のための必須構造や作用様式に関して研究を進めてきた。最初にサポニンを研究するきっかけとなったのは、タラノキ（樹皮）抽出エキスがエチルアルコール（以下、アルコールと略）投与時の血中アルコール濃度の上昇を抑制することを見出し、著者の所属する生薬学分野の前任の吉川

*連絡先：

〒607-8412 京都市山科区御陵四丁野町 1
京都薬科大学 生薬学分野

雅之名誉教授と共同研究を開始したことであった。この総説では、アルコール及び糖吸収遅延作用または抑制作用を示すタラノキ、セイヨウトチノキ、チャなどに含まれるサポニンとそれらの胃排出能抑制作用、小腸内輸送能亢進作用、胃粘膜保護作用、抗炎症作用、食欲抑制にもとづく抗肥満作用について、1996年～2016年までに発表した論文内容をまとめて概説する。

1. アルコール及び糖負荷後の血中アルコール濃度及び血糖値の上昇抑制

急性及び慢性アルコール中毒などアルコールの過剰摂取による疾患を始め、アルコールに起因した直接的あるいは間接的な種々の弊害が多くの国々で社会的に大きな問題となってきた。著者は、消酒生薬と言い伝えられる生薬を含む多数の天然薬物からアルコール負荷後の血中アルコール濃度を抑制するサポニンの探索研究を行った。種々のサポニン含有生薬について検討した結果、タラノキ (*Aralia elata*, 根皮、樹皮、若芽)、ホウキギ [*Kochia scoparia* = *Bassia scoparia*, 果実 (地膚子)]、セネガ (*Polygala senega* var. *latifolia*, 根)、ツバキ (*Camellia japonica*, 種子) 及びセイヨウトチノキ (*Aesculus hippocastanum*, 種子) などのサポニン分画にアルコール投与後の血中アルコール濃度の上昇を抑制する作用が認められた。そこで、活性を指標に分離精製し、多数の既知サポニンのほかに新規サポニンとして、タラノキから11種 [elatoside A (1)～K (11)]⁴⁻⁶⁾、ホウキギから既知 momordin Ic (12), Ilc (13) などのほかに、olean-13-ene や olean-18-ene 型サボゲノールを有するものなど7種 [kochianoside I (14), II (16), III (18), IV (19) と scoparioside A (15), B (17), C (20)]^{7,8)} を明らかにした (図1)。これらのサポニンのアルコール負荷後の血中アルコール上昇抑制作用を比較検討した結果、活性発現には oleanolic acid 3-O-glucuronide や 12 に代表される olean-12-en-

28-oic acid 3-O-monodesmoside 構造が必須であり、oleanolic acid などのサボゲノールや3位水酸基及び28位カルボン酸に糖が結合した3,28-bisdesmoside 構造を有するサポニン、及び28-monodesmoside 構造を有する compound O では著しく作用が減弱することを明らかにした⁴⁾。また、セネガからはアルコールの吸収を抑制するサポニンとして Z-senegin II (22), III (24), IV (26) と E,Z-senegasaponin a (27, 28), b (29, 30), c など9種の新規サポニンを明らかにした (図2)。脱アシル体では活性が減弱しており、プロサボゲノール tenuifolin やサボゲノールの presenegin は活性を示なかったことから、活性の発現には3,28-O-acylated bisdesmoside 構造が重要であることが判明した^{9,10)}。ツバキ種子から6種 [camelliasaponin A₁ (31)～C₂ (36)]¹¹⁾、セイヨウトチノキ種子から12種 [escin Ia (37)～VI (45), isoescin Ia (46), Ib (47), V (48)] の新規サポニンを明らかにし (図3)^{12,13)}、escin 類に見られるような acylated polyhydroxyolean-12-ene 3-O-monodesmoside 構造が活性発現に重要であり、これらの21,22位の脱アシル体では活性が減弱することが判明した。

タラノキは中医学や日本の民間療法で糖尿病の治療に用いられていることから、タラノキの elatoside 類にアルコールと同様に糖質の吸収抑制作用を期待して研究を進めた。その結果、elatoside 類は糖負荷後の血糖値上昇を強く抑制することが判明した^{4,5)}。また、ホウキギ、セネガ、セイヨウトチノキなどに含有される momordin 類、senegasaponin 類及び escin 類にも血糖値上昇の抑制活性が認められた^{8,10,12)}。さらに、サトウダイコン (*Beta vulgaris*, 根、葉) に含まれる特異な酸性 dioxolane 型及び acetal 型置換基を有するサポニンなど10種 (betavulgaroside I～X)¹⁴⁻¹⁶⁾ やギムネマ (*Gymnema sylvestre*, 葉) から6種 (gymnemoside a, b, c, d, e, f)^{17,18)} の新規サポニンを明らかにするとともに、これらサ

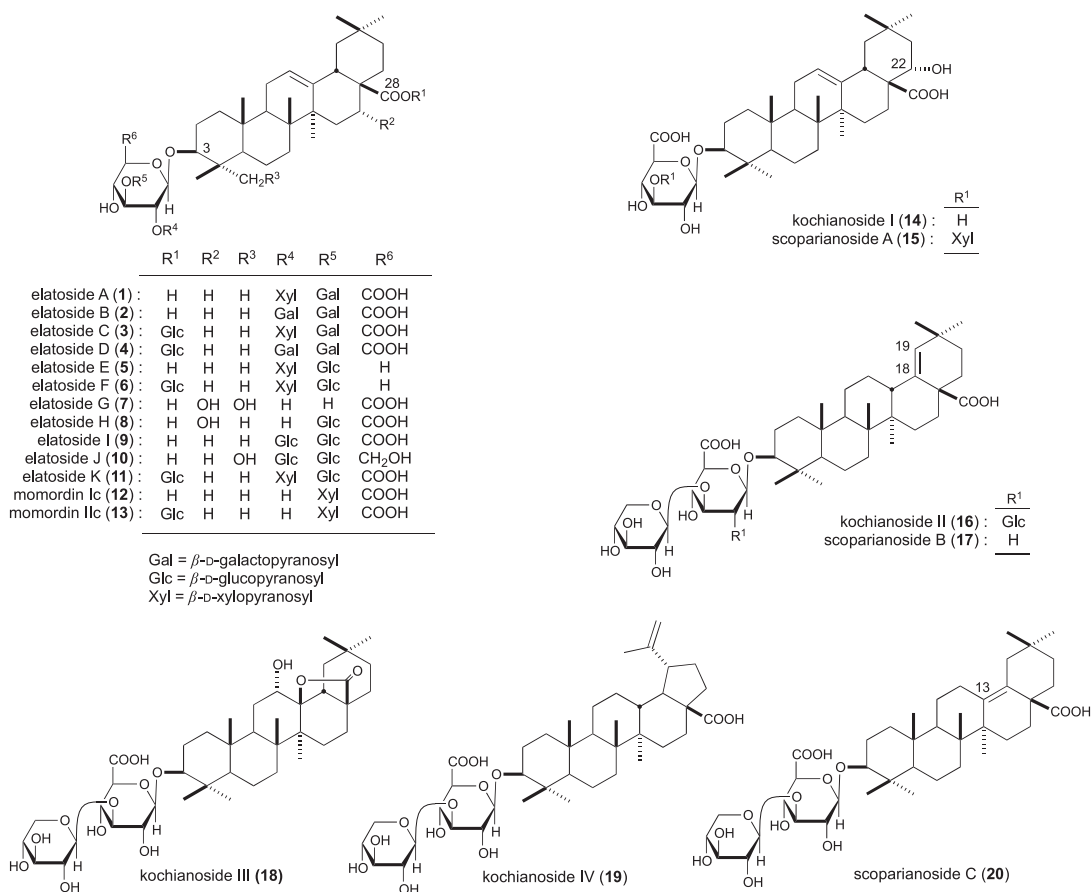


図 1 Chemical structures of elatosides A–K, momordins Ic and IIc, kochianosies I–IV, and scoparinosides A–C

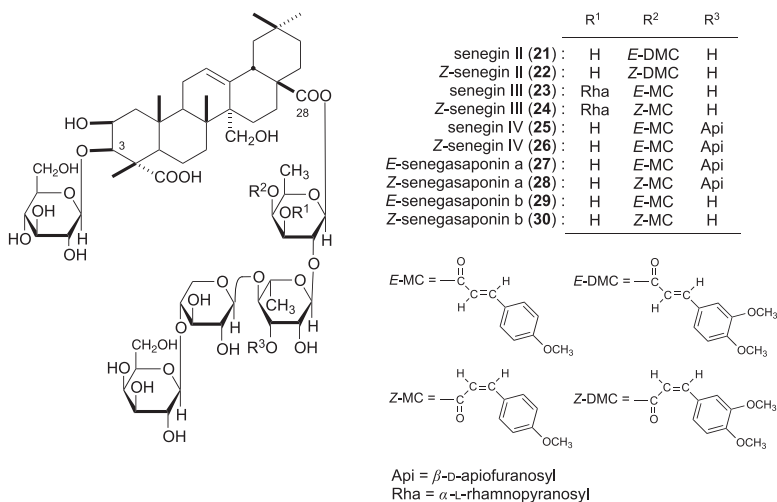
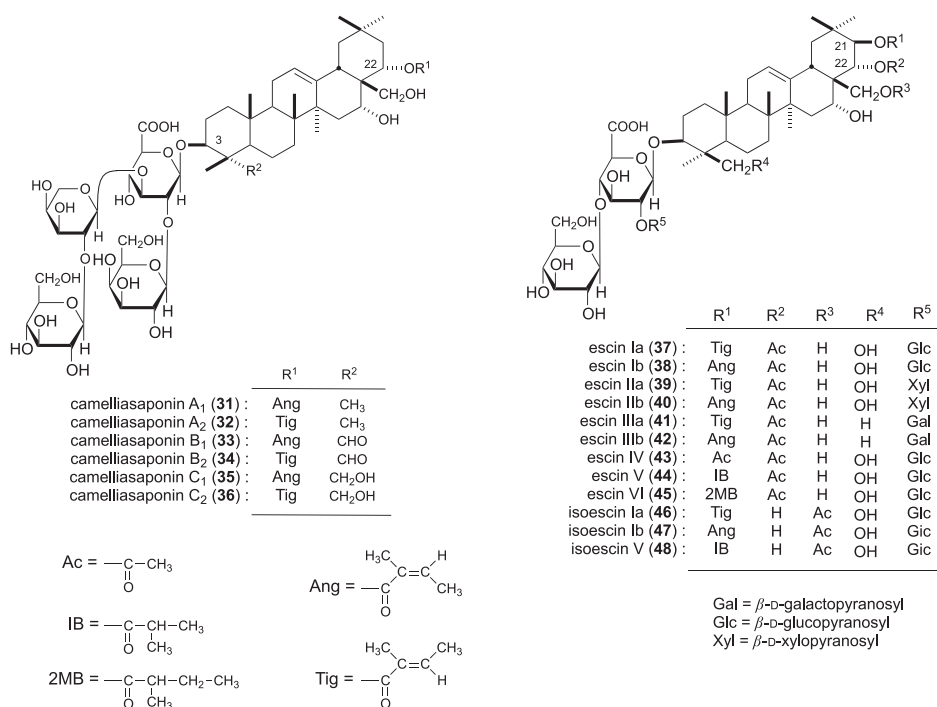


図 2 Chemical structures of senegins II–IV and senegasaponins a and b

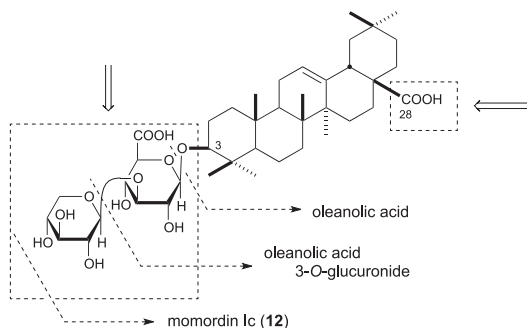
図3 Chemical structures of camelliasaponins A₁-C₂, escins Ia-VI, and isoescins Ia, Ib, and V

ポニンにも糖負荷後の血糖値上昇に対する抑制を見出した。次に、血糖値上昇抑制作用の発現に必須のサポニン構造を検討したところ、アルコール吸収抑制作用の場合と類似した結果を得た。すなわち、アルコール及び糖吸収抑制作用を発現するサポニンは1) olean-12-en-28-oic acid 3-O-monodesmoside, 2) olean-12-ene 3,28-O-acylated bisdesmoside, 及び3) acylated polyhydroxyolean-12-ene 3-O-monodesmoside 構造を有する三種類に大別された(図4)。

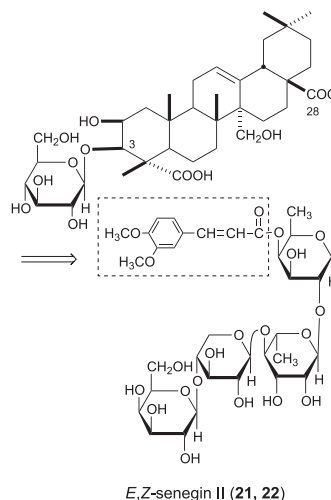
さらに、血糖値上昇抑制作用を示したサポニン類のうち、oleanolic acid 3-O-glucuronide や代表的なサポニン(12, 21, 37～40)について作用様式の検討を行った。いずれの配糖体も経口投与においては、アロキサン誘発糖尿病モデルマウスや正常ラットの血糖値を低下させなかった。また、グルコースを経口的に負荷した場合、血糖値の上昇を強く抑制したが、グルコースを

非経口的に負荷した場合は血糖値の上昇を抑制しなかった。これらの結果から、いずれの配糖体もインスリン様の血糖降下作用を示さず、消化管において作用することが推定された。次に、フェノールレッド法により胃内容物の排出速度(胃排出能)への影響、及び空腸切片を用いた *in vitro* での¹⁴C-D-グルコース取込量について検討した結果から、サポニン類の糖負荷後の血糖値上昇抑制活性は、主に経口投与したグルコースが胃から吸収部位である小腸に移行するのを遅らせるためであり、部分的には小腸でのグルコースの吸収抑制作用によるものと推察された^{19,20)}。さらに、オレアノール酸配糖体及びescin類(37～40)に関して、マウスを用い、胃排出能に及ぼす作用についてより詳細な実験を行った。

1) Olean-12-en-28-oic acid 3-O-monodesmoside



2) Olean-12-ene 3,28-O-acylated bidesmoside



3) Acylated polyhydroxyolean-12-ene 3-O-monodesmoside

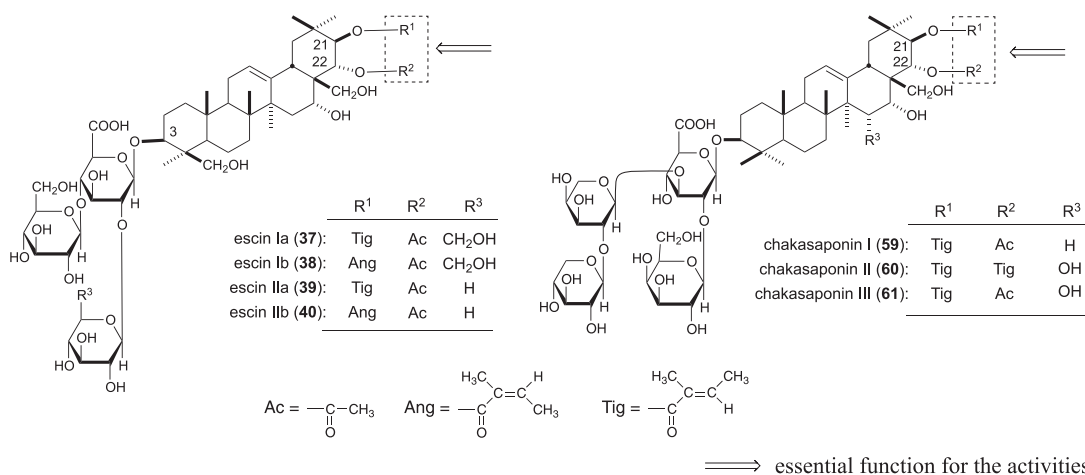


図 4 Structures of saponins with inhibitory effects on increase in blood levels of ethanol and glucose in ethanol and glucose-loaded rats

2. 胃排出能抑制作用

マウスを用いた実験において、oleanolic acid 3-O-glucuronide や momordin Ic (12) などのoleanol酸配糖体及び escin 類 (37～40) は非栄養食 (1.5% CMC-Na) を投与した場合のみならず、栄養食 (40% グルコース、ミルク) 及び 30% または 60% アルコールを用いた場合にお

いても、胃排出能を有意に抑制した^{21, 22)}。次に、12 及び 37～40 を用い、作用機序について検討した。インスリンによる低血糖状態では、化学受容体を介した中枢神経系からの信号により、迷走神経系が興奮し、結果として胃排出能は促進されると考えられている。インスリン (1 U/kg, s.c.) による低血糖状態において、12 及び 37～40 の作用の減弱がみられた。インス

リンにグルコース (2 g/kg, *i.v.*) を併用すると効果が回復したが, そのままでは血液脳関門を通過せず末梢で利用されるフルクトース (2 g/kg, *i.v.*) を併用した場合, サポニンの作用は回復しなかった. これらの結果から, 活性サポニンの胃排出能抑制作用には中枢神経系が関与していることが示唆された^{22, 23)}. セクレチンやコレシストキニンなどの胃排出能抑制作用にはカプサイシン感受性知覚神経 (CPSN) を介した作用が関与していることが知られている. 高用量のカプサイシン前処置によりこの神経系を化学的に遮断したラットにおいて作用の減弱がみられた^{22, 23)}.

胃腸運動には, ドーパミン (DA) などのカテコールアミン類やセロトニン (5-HT) などの神経伝達物質が重要な役割を担っている. Escin Ib (38) を用いた実験において, DA₂ 受容体拮抗薬 (haloperidol, methoclopramide, domperidone など) 前処置によりサポニンの胃排出能抑制作用は減弱したが, DA₁ 受容体拮抗薬 (SCH 23390) 及び 5-HT₂ 受容体拮抗薬 (ketanserin, cyproheptadine) では減弱されなかった. さらに, reserpine 投与によりカテコールアミン類を予め枯渇させたマウスでは作用が減弱した. また, escin 類の胃排出能抑制作用は一酸化窒素 (NO) 合成阻害薬 (L-NAME) によっては減弱しなかったが, プロスタグランジン (PGs) 合成阻害薬 (indomethacin) によって作用の減弱が認められた²⁴⁾. 以上の結果から, サポニンの胃排出能抑制作用には CPSN, DA 及び DA₂ 受容体, 内因性 PGs が関与していることが示唆された.

3. 小腸内輸送能亢進作用

次に, 小腸内輸送能に及ぼすサポニンの作用について検討する目的で, 炭素末懸濁液をマウスに経口投与し, 一定時間後に炭素末先端の移動率を求める炭末輸送能試験を行った. その結

果, 胃排出能抑制作用を示したオレアノール酸配糖体や escin 類 (37 ~ 41) には, 小腸においては, 逆に内容物の輸送能を亢進する作用が見出された^{25, 26)}.

また, 腹膜炎や開腹手術後に伴う消化管運動の低下は, 臨床上問題になっている. そこで, マウスを用い, 酢酸 (*i.p.*) による腹膜炎及び開腹手術による小腸内輸送能低下モデル (実験的腸閉塞モデル) に対する効果について検討した. その結果, これら実験的腸閉塞に対してもオレアノール酸配糖体や escin 類 (37 ~ 40) は抑制作用を示した^{25, 26)}.

次に, momordin Ic (12) 及び escin Ib (38) を用い, CPSN の関与について胃排出能抑制作用の場合と同様の手法で検討したが, 小腸内輸送能亢進作用は減弱されなかった^{25, 26)}. DA₂ 受容体拮抗薬により 38 のこの促進作用は減弱されなかったが, 5-HT₂ 受容体拮抗薬 (ketanserin, ritanserin など) 前処置で減弱が認められ, 5-HT_{1,3,4} 受容体拮抗薬では作用の減弱は認められなかった. さらに, 5-HT 合成阻害薬 (*dl-p*-chlorophenylalanine methyl ester) 前処置によりサポニン類の作用が減弱した. さらに, 38 の小腸内輸送能亢進作用は PGs 合成阻害薬 (indomethacin) 及び NO 合成阻害薬 (L-NAME) 前処置により作用が減弱した²⁷⁾. 以上の結果から, サポニンの小腸内輸送能亢進作用には 5-HT 及び 5-HT₂ 受容体, PGs 及び NO が関与している可能性が示唆された.

興味深いことにこれらサポニンはいずれも投与後短時間のうちに胃排出能抑制作用や小腸内輸送能亢進作用を示した. 以上の結果を総合して考察すると, サポニンは吸収・代謝される以前に, 消化管内において CPSN 刺激による求心性神経を介して中枢に作用を及ぼし, 一部は中枢の DA₂ 受容体刺激を介して胃排出能抑制作用を示したと考えられる. また, 一部には末梢における DA や 5-HT の遊離による DA₂ 受容体

や 5-HT₂ 受容体刺激を介し、胃排出能抑制作用や小腸内輸送能亢進作用を示したと考えられる。さらに、いずれの作用においても、tyramine などの前処置や交感神経系の感受性に異常が観察されると報告のあるストレプトゾトシン誘発糖尿病マウスでこれらサポニンの作用が著しく減弱したことなどから、交感神経系にも作用を及ぼしているものと推察される。

4. 胃粘膜保護作用

アルコールによる毒性と関連して、アルコールによる胃粘膜傷害に対するサポニン類の保護作用について検討したところ、momordin Ic (12) などの oleanolic acid 3-O-monodesmoside 型サポニンや escin 類 (37 ~ 40) に強い胃粘膜保護作用を見出した^{28, 29)}。アルコールによる胃粘膜傷害を抑制したオレアノール酸配糖体の中でも oleanolic acid 3-O-glucuronide や 12 はインドメタシンによる胃粘膜傷害をも強く抑制したが、escin 類には抑制作用が認められなかった。次に、アルコールによる胃粘膜傷害に対する活性サポニンの抑制作用機序を検討した。まず、攻撃因子である胃液分泌に及ぼす作用について調べるため、サポニン投与の 1 時間後に幽門を結紮し、3 時間後に貯留した胃液量、酸度、ペプシン活性について測定した。その結果、抑制作用は認められず、高用量ではむしろ増加する傾向にあった。次に、内因性の保護因子として知られている PGs, NO や CPSN の関与を調べるため、indomethacin, L-NAME 及び高用量のカプサイシン前処置ラットにおける活性サポニンの作用を検討した結果、いずれの前処置ラットにおいても作用の減弱が認められ、特にカプサイシン前処置ラットにおいて作用の著しい減弱が認められた^{29, 30)}。

なお、セイヨウトチノキの種子サポニン混合物“escin”はヨーロッパでは抗炎症薬として臨床で広く用いられているが、これまでサポニン

混合物や分画を用いて抗炎症作用が検討されているにすぎなかった³¹⁾。著者はアルコールや糖の吸収抑制活性を示した“escin”の主要サポニン escin Ia (37), Ib (38), IIa (39), IIb (40) 及びこれらの脱アシル体についてカラゲニン浮腫、酢酸の腹腔内投与やヒスタミン及び 5-HT の皮内投与による血管透過性亢進及び compound 48/80 の皮下投与による搔痒反応に対して検討した。その結果、活性発現には、アルコールや糖負荷後の血中アルコールや血糖値の上昇抑制作用の場合と同様、21, 22 位に結合するアシル基や糖鎖構造が重要であることを明らかにした³²⁾。

以上、オレアノール酸配糖体及び escin 類に胃排出能抑制作用、小腸内輸送能亢進作用、胃粘膜保護作用、抗炎症作用について調べたところ、類似の構造特性を示すことが明らかになった。また、これらサポニンが示す多様な薬理作用には共通する構造活性相関がみられることから、共通の機序によって発現している可能性があり、より詳細な研究が必要と考えられる。

5. 食欲抑制作用

チャ (*Camellia sinensis*, 茶部) やこれに含まれるカテキン類などのポリフェノール類に関して数多くの化学及び薬理学的研究が報告されている^{33, 34)}。一方、チャの花部(茶花)は島根県など一部の地域で食用とされているにもかかわらず、著者の知る限りにおいて茶花の含有成分及び薬理学的な研究結果は報告されていなかった。著者は、花療法の科学的解明を目的とし、メディシナルフラワー(薬用花)の研究の一環として、日本産及び福建省産茶花の抽出エキスの新規生体機能性について検討したところ、ショ糖負荷後の血糖値上昇抑制作用や小腸内輸送能亢進作用を認めた^{35, 36)}。

さらに、中性脂肪負荷マウスにおける血中中性脂質(TG)上昇抑制作用、*in vitro* での腭リパーゼ阻害作用、メタボリックシンドロームの実験

モデル動物としての Tsumura Suzuki Obese Diabetic (TSOD) マウスや高脂肪食飼育マウスでの体重増加抑制作用について検討した。その結果、メタノール抽出エキスにはオリーブ油負荷マウスにおける血中 TG 上昇に対する抑制作用や膵リパーゼ阻害作用が認められた³⁵⁻³⁷⁾。TSOD マウスや高脂肪食飼育マウスにおいても、体重増加の抑制、肝重量、内臓脂肪量や血中総コレステロールの減少、耐糖能の改善が認められた。比較的短期間で体重減少が認められたことから摂餌量への影響を調べたところ、TSOD マウス、高脂肪食飼育マウスのいずれにおいても摂餌量の減少が認められた³⁸⁾。

また、日本産や中国産のみならず、インド産の茶花に含まれる成分についても明らかにしてきた。その結果、assamsaponin E (72) を単離同定するとともに、24 種の新規サポニン floratheasaponin A (49) ~ J (58), chakasaponin I (59) ~ VI (64), floraassamsaponin I (65) ~ VIII (71) と 2 種の新規フラボノール配糖体 chakaflavonoside A, B と 2 種の芳香族配糖体 chakanoside I, II を得て構造を明らかにした (図 5)^{36, 37, 39-41)}。比較のためにチャ葉や種子の含有成分を検討したところ、葉部から foliatheasaponin I ~ V と称した新規サポニンを明らかにしたが⁴²⁾、含量は少なく、主要成分はカテキン類とカフェインであり、かぶせ茶 (玉露や抹茶など) では、カフェイン、フラボノイド、アミノ酸 (theanine など) が多く、カテキン含量が少なかった。種子では、サポニンが主成分であり 33 種の新規サポニン theasaponin 類⁴³⁻⁴⁷⁾、assamsaponin 類^{48, 49)} を明らかにするとともに、4 種の新規フラバン配糖体 theaflavonoside I ~ IV を得た⁵⁰⁾。葉部に含まれる成分と比較したところ、茶花に多く含まれる成分は chakasaponin 類と floratheasaponin 類、及びフラボノール配糖体であり、カフェインやカテキン類は少ないことが明らかとなった。

茶花エキスやサポニン分画 (*n*-BuOH 可溶性

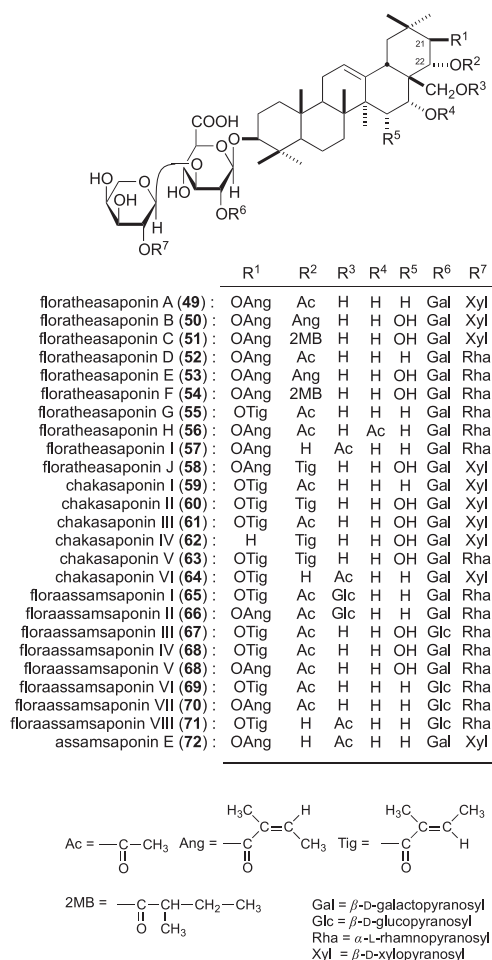


図 5 Chemical structures of floratheasaponins A–J, chakasaponins I–VI, floraassamsaponins I–VIII, and assamsaponin E

分画) の新規生体機能として食欲抑制が認められたことから、茶花に含まれる代表的なサポニンとして chakasaponin II (60) を用い、その作用様式について検討した。まず、視床下部における食欲亢進シグナルとして知られる neuropeptide Y (NPY) について検討したところ、NPY mRNA レベルの減少が認められた。また、高用量のカプサイシン前処置により化学的に知覚神経及び迷走神経求心路を遮断したマウスにおいて摂食抑制作用の減弱が認められた³⁸⁾。

次いで、5-HT やグルカゴン様ペプチド -1

(GLP-1) 及びコレシストキニン (CCK) は食欲を抑制することが知られていることから、これらの分泌促進について検討した。その結果、**60** は、摘出回腸を用いた実験で 5-HT の遊離促進作用が認められた³⁸⁾。マウスを用いた実験で血中の活性型 GLP-1 及び CCK 濃度の有意な増加が観察された。さらに、サポニンはそのままで難吸収性であることが知られていることから、**60** について、投与後 1 時間目における小腸内残存量を LC-MS/MS 法で測定した。その結果、小腸内だけでも経口投与した量の約 1/3 が残存していたことから、これらサポニン類は難吸収性であることが確認された (未発表データ)。

以上の結果から、図 6 に示した食欲シグナル伝達経路のうち、chakasaponin 類は末梢の小腸部位で食欲抑制に関わる 5-HT や GLP-1 などの分泌促進または CPSN の直接刺激などにより、迷走神経求心路を介して食欲を抑制するシグナルを伝達する可能性が示唆された。

しかしながら、胃排出能抑制作用や小腸内輸送能亢進作用を含め、これまで述べてきた作用機序に関する知見はいずれも各種阻害薬などを用いた実験からの推定であり、マイクロダイアリシス/HPLC法による覚醒下でのカテコールアミン濃度の連続測定や求心性迷走神経の活動の選択的計測を含めた詳細な実験が必要があるのは言うまでもない。

以上、茶花エキスや茶花含有サポニンの食欲抑制作用はメタボリックシンドロームの原因とされている肥満の予防に有効である可能性が考えられるなど新しい機能性食品素材として有望と考えられる。

おわりに

以上、著者のサポニン研究の一部を紹介した。

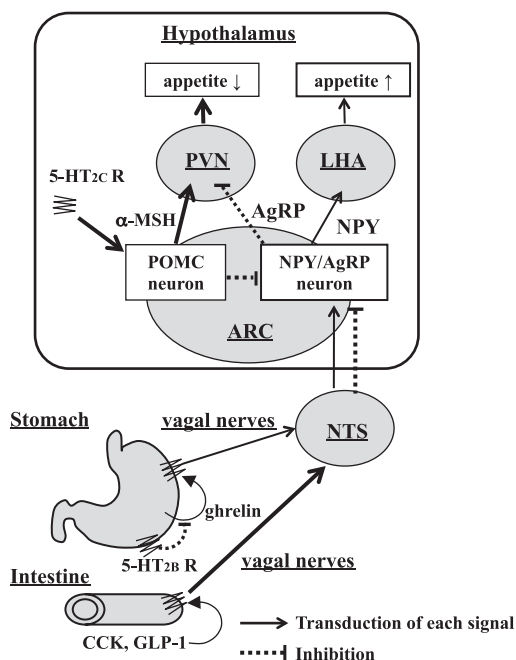


Fig 6 Appetite signals in the gastrointestinal-brain system^{a)}
 NPY: neuropeptide Y, AgRP: agouti-related protein, MSH: melanocyte stimulating hormone, POMC: proopiomelanocortin, NTS: nucleus tractus solitaries, ARC: arcuate nucleus, PVN: paraventricular nucleus, LHA: lateral hypothalamic area, CCK: cholecystokinin, GLP-1: glucagon-like peptide 1

CCK and GLP-1 secreted from the intestinal I-cells and L-cells stimulate each receptor and the signals are mediated through the afferent vagal nerves and NTS to reduce the expression of NPY and AgRP, and finally reduce the appetite. Stimulation of 5-HT_{2B} receptor in the stomach by 5-HT from chromaffin cells in intestine inhibits the release of ghrelin which stimulates the appetite through the afferent vagal nerves, and stimulation of 5HT_{2C} receptor in the hypothalamus stimulates POMC neuron to reduce the appetite.

a) This figure is cited from reference 52.

単離精製・構造解明などの化学的研究を基盤とした薬理作用や生体機能性の解明は、生薬の薬効解明、医薬シーズ探索や機能性食品の開発につながるものと考えているが、2016年に報告したオトメアゼナ (*Bacopa monniera*) に関する報告⁵¹⁾を最後に中断したままとなっている。また、サポニン は腸内細菌で加水分解されるものが多い。生成した非糖部 (サポゲノール) は吸収性が良く、医薬品の開発素材として有望と考

えられるが、十分に研究が進んでいるとは言えない。未解明な部分が多く残っており、今後の研究成果に期待したい。

【謝辞】

本研究に関して御指導を賜りました、京都薬科大学生薬学分野 吉川雅之名誉教授、共同研究者として研究に関わっていただきました中村誠宏准教授、村上啓寿博士、村上敏之博士、中島聡一博士、森川敏生博士（現、近畿大学薬学総合研究所・教授）、学位論文のテーマとして研究を進めていただいた李 育浩博士、濱尾 誠博士、山野幸子（旧姓杉本）博士（現、広島大学大学院医系科学研究科（薬）・准教授）、太田智絵博士（現、長崎国際大学薬学部・講師）をはじめ、研究に協力いただいた学生、大学院生の皆様に御礼申し上げます。

【引用文献】

- 1) Feifei Li, Bin Liu, Tong Li, Qianwen Wu, Zhiyong Xu, Yuhao Gu, Wen Li, Penglong Wang, Tao Ma, Haimin Lei. Review of constituents and biological activities of triterpene saponins from *Glycyrrhizae Radix* et *Rhizoma* and its solubilization characteristics. *Molecules*. **2020**, 25, 3904. doi: 10.3390/molecules25173904.
- 2) Ze-Yu Shi, Jin-Zhang Zeng, Alice Sze Tsai Wong. Chemical structures and pharmacological profiles of ginseng saponins. *Molecules*. **2019**, 24, 2443. doi: 10.3390/molecules24132443.
- 3) Li Xiaojiaoyang, Li Xiaoyu, Huang Nana, Liu Runping, Sun Ronga. A comprehensive review and perspectives on pharmacology and toxicology of saikosaponins. *Phytomedicine*. **2018**, 50, 73–83.
- 4) Masayuki Yoshikawa, Toshiyuki Murakami, Emiko Harada, Nobutoshi Murakami, Johji Yamahara, Hisashi Matsuda. Bioactive saponins and glycosides. VI. Elatosides A and B, potent inhibitors of ethanol absorption, from the bark of *Aralia elata* SEEM. (Araliaceae): the structure-requirement in oleanolic acid glucuronide-saponins for the inhibitory activity. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 1915–1922.
- 5) Masayuki Yoshikawa, Satoshi Yoshizumi, Takahiro Ueno, Hisashi Matsuda, Toshiyuki Murakami, Johji Yamahara, Nobutoshi Murakami. Medicinal foodstuffs. I. Hypoglycemic constituents from a garnish foodstuff

“Taranome,” the young shoot of *Aralia elata* SEEM.: elatosides G, H, I, J, and K. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 1878–1882.

- 6) Masayuki Yoshikawa, Toshiyuki Murakami, Emiko Harada, Nobutoshi Murakami, Johji Yamahara, Hisashi Matsuda. Bioactive saponins and glycosides. VII. On the hypoglycemic principles from the root cortex of *Aralia elata* SEEM.: Structure related hypoglycemic activity of oleanolic acid oligoglycoside. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 1923–1927.
- 7) Masayuki Yoshikawa, Yue Dai, Hiromi Shimada, Toshio Morikawa, Narumi Matsumura, Satoshi Yoshizumi, Hisashi Matsuda, Hideaki Matsuda, Michinori Kubo. Studies on *Kochia fructus*. II. On the saponin constituents from the fruit of Chinese *Kochia scoparia* (Chenopodiaceae): chemical structures of kochianosides I, II, III, and IV. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 1052–1055.
- 8) Masayuki Yoshikawa, Hiromi Shimada, Toshio Morikawa, Satoshi Yoshizumi, Narumi Matsumura, Toshiyuki Murakami, Hisashi Matsuda, Kazuyuki Hori, Johji Yamahara. Medicinal foodstuffs. VII. On the saponin constituents with glucose and alcohol absorption-inhibitory activity from a food garnish “Tonburi”, the fruit of Japanese *Kochia scoparia* (L.) SCHRAD.: Structures of scopariosides A, B, and C. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 1300–1305.
- 9) Masayuki Yoshikawa, Toshiyuki Murakami, Takahiro Ueno, Masashi Kadoya, Hisashi Matsuda, Johji Yamahara, Nobutoshi Murakami. Bioactive saponins and glycosides. I. *Senegae Radix*. (1): *E*-senegasaponins a and b and *Z*-senegasaponins a and b, their inhibitory effect on alcohol absorption and hypoglycemic activity. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 2115–2122.
- 10) Masayuki Yoshikawa, Toshiyuki Murakami, Hisashi Matsuda, Takahiro Ueno, Masashi Kadoya, Johji Yamahara, Nobutoshi Murakami. Bioactive saponins and glycosides. II. *Senegae Radix*. (2): chemical structures, hypoglycemic activity, and ethanol absorption-inhibitory effect of *E*-Senegasaponin c, *Z*-senegasaponin c, and *Z*-senegins II, III, and IV. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 1305–1313.
- 11) Masayuki Yoshikawa, Toshiyuki Murakami, Satoshi Yoshizumi, Nobutoshi Murakami, Johji Yamahara, Hisashi Matsuda. Bioactive saponins and glycosides. V. Acylated polyhydroxyolean-12-ene triterpene triterpene oligoglycosides, camelliasaponins A₁, A₂, B₁, B₂,

- C₁, and C₂, from the seeds of *Camellia japonica* L.: Structures and inhibitory activity on alcohol absorption. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 1899–1907.
- 12) Masayuki Yoshikawa, Toshiyuki Murakami, Hisashi Matsuda, Johji Yamahara, Nobutoshi Murakami, Isao Kitagawa. Bioactive saponins and glycosides. III. Horse chestnut. (1): The structures, inhibitory effects on ethanol absorption, and hypoglycemic activity of escins Ia, Ib, IIa, IIb, and IIIa from the seeds of *Aesculus hippocastanum* L. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 1454–1464.
 - 13) Masayuki Yoshikawa, Toshiyuki Murakami, Johji Yamahara, Hisashi Matsuda. Bioactive saponins and glycosides. XII. Horse chestnut. (2): Structures of escins IIIb, IV, V, and VI and isoescins Ia, Ib, and V, acylated polyhydroxyoleanene triterpene oligoglycosides, from the seeds of horse chestnut tree (*Aesculus hippocastanum* L., Hippocastanaceae). *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, 46, 1764–1769.
 - 14) Masayuki Yoshikawa, Toshiyuki Murakami, Masashi Kadoya, Hisashi Matsuda, Johji Yamahara, Osamu Muraoka, Nobutoshi Murakami, Betavulgarosides I, II, III, IV, and V, hypoglycemic glucuronide saponins from the roots and leaves of *Beta vulgaris* L. (sugar beet). *Heterocycles*. **1995**, 41, 1621–1626.
 - 15) Masayuki Yoshikawa, Toshiyuki Murakami, Masashi Kadoya, Hisashi Matsuda, Osamu Muraoka, Johji Yamahara, Nobutoshi Murakami, Medicinal foodstuffs. III. Sugar Beet. (1): Hypoglycemic oleanolic acid oligoglycosides, betavulgarosides. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 1212–1217.
 - 16) Masayuki Yoshikawa, Toshiyuki Murakami, Masashi Kodoya, Johji Yamahara, Hisashi Matsuda, Medicinal foodstuffs. XV. Sugar beet. (2): Structures of betavulgarosides V, VI, VII, VIII, IX, and X from the roots and leaves of sugar beet (*Beta vulgaris* L., Chenopodiaceae). *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, 46, 1758–1763.
 - 17) Masayuki Yoshikawa, Toshiyuki Murakami, Masashi Kadoya, Yuhao Li, Nobutoshi Murakami, Johji Yamahara, Hisashi Matsuda. Medicinal foodstuffs. IX. The inhibitors of glucose absorption from the leaves of *Gymnema sylvestre* R. BR. (Asclepiadaceae): structures of gymnemosides a and b. *Chem. Pharm. Bull.*, **1997**, 45, 1671–1676.
 - 18) Masayuki Yoshikawa, Toshiyuki Murakami, Hisashi Matsuda. Medicinal foodstuffs. X. Structures of new triterpene glycosides, gymnemosides-c, -d, -e, and -f, from the leaves of *Gymnema sylvestre* R. BR.: influence of *Gymnema* glycosides on glucose uptake in rat small intestinal fragments. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 2034–2038.
 - 19) Hisashi Matsuda, Yuhao Li, Toshiyuki Murakami, Narumi Matsumura, Johji Yamahara, Masayuki Yoshikawa. Antidiabetic principles of natural medicines. III. Structure-related inhibitory activity and action mode of oleanolic acid glycosides on hypoglycemic activity. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, 46, 1399–1403.
 - 20) Hisashi Matsuda, Toshiyuki Murakami, Yuhao Li, Johji Yamahara, Masayuki Yoshikawa. Mode of action of escins Ia and IIa and *E,Z*-senegin II on glucose absorption in gastrointestinal tract. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 1019–1023.
 - 21) Hisashi Matsuda, Yuhao Li, Toshiyuki Murakami, Johji Yamahara, Masayuki Yoshikawa. Structure-related inhibitory activity of oleanolic acid glycosides on gastric emptying in mice. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 323–327.
 - 22) Hisashi Matsuda, Yuhao Li, Toshiyuki Murakami, Johji Yamahara, Masayuki Yoshikawa. Effects of escins Ia, Ib, IIa, and IIb from horse chestnuts on gastric emptying in mice, *Eur. J. Pharmacol.* **1999**, 368, 237–243.
 - 23) Hisashi Matsuda, Yuhao Li, Johji Yamahara, Masayuki Yoshikawa. Inhibition of gastric emptying by triterpene saponin, momordin Ic, in mice: roles of blood glucose, capsaicin-sensitive sensory nerves, and central nervous system. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, 289, 729–734.
 - 24) Hisashi Matsuda, Yuhao Li, Masayuki Yoshikawa. Possible involvement of dopamine and dopamine₂ receptors in the inhibitions of gastric emptying by escin Ib in mice. *Life Sci.* **2000**, 67, 2921–2927.
 - 25) Yuhao Li, Hisashi Matsuda, Masayuki Yoshikawa. Effects of oleanolic acid glycosides on gastrointestinal transit and ileus in mice. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 1201–1205.
 - 26) Hisashi Matsuda, Yuhao Li, Masayuki Yoshikawa. Effects of escins Ia, Ib, IIa, and IIb from horse chestnuts on gastrointestinal transit and ileus in mice. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 1737–1741.
 - 27) Hisashi Matsuda, Yuhao Li, Masayuki Yoshikawa. Possible involvement of 5-HT and 5-HT₂ receptors in acceleration of gastrointestinal transit by escin Ib in mice. *Life Sci.* **2000**, 66, 2233–2238.

- 28) Hisashi Matsuda, Yuhao Li, Toshiyuki Murakami, Johji Yamahara, Masayuki Yoshikawa. Protective effects of oleanolic acid oligoglycosides on ethanol- or indomethacin-induced gastric mucosal lesions in rats. *Life Sci.* **1998**, 63, 245–250.
- 29) Hisashi Matsuda, Yuhao Li, Masayuki Yoshikawa. Gastroprotections of escins Ia, Ib, IIa, and IIb on ethanol-induced gastric mucosal lesions in rats. *Eur. J. Pharmacol.* **1999**, 373, 63–70.
- 30) Matsuda H., Li Y., Yoshikawa M. Roles of capsaicin-sensitive sensory nerves, endogenous nitric oxide, sulfhydryls, and prostaglandins in gastroprotection by momordin Ic, an oleanolic acid oligoglycoside, on ethanol-induced gastric mucosal lesions in rats. *Life Sci.* **1999**, 65, 27–32.
- 31) Luca Gallelli. Escin: a review of its anti-edematous, anti-inflammatory, and venotonic properties. *Drug. Des. Devel. Ther.* **2019**, 13, 3425–3437.
- 32) Hisashi Matsuda, Yuhao Li, Toshiyuki Murakami, Kiyofumi Ninomiya, Johji Yamahara, Masayuki Yoshikawa. Effects of escins Ia, Ib, IIa, and IIb from horse chestnut, the seeds of *Aesculus hippocastanum* L., on acute inflammation in animals. *Biol. Pharm. Bull.* **1997**, 20, 1092–1095.
- 33) Nagma Khan, Hasan Mukhtar. Tea polyphenols in promotion of human health. *Nutrients.* **2018**, 11, 39. doi: 10.3390/nu11010039.
- 34) Guo-Yi Tang, Xiao Meng, Ren-You Gan, Cai-Ning Zhao, Qing Liu, Yi-Bin Feng, Sha Li, Xin-Lin Wei, Atanas G. Atanasov, Harold Corke, Hua-Bin Li. Health functions and related molecular mechanisms of tea components: an update review. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, 20, 6196. doi: 10.3390/ijms20246196.
- 35) 吉川雅之, 王涛, 杉本幸子, 中村誠宏, 長友暁史, 松田久司, 播磨章一. 茶花 (チャ, *Camellia sinensis*, 花蕾部) の機能性サポニン: Floratheasaponin 類の胃保護作用と血糖値上昇抑制作用および HPLC を用いた定性および定量分析. 薬学雑誌. **2008**, 128, 141–151.
- 36) Masayuki Yoshikawa, Sachiko Sugimoto, Yasuyo Kato, Seikou Nakamura, Tao Wang, Chihiro Yamashita, Hisashi Matsuda. Acylated oleanane-type triterpene saponins with acceleration of gastrointestinal transit and inhibitory effect on pancreatic lipase from flower buds of Chinese tea plant (*Camellia sinensis*). *Chem. Biodiv.* **2009**, 6, 903–915.
- 37) Masayuki Yoshikawa, Toshio Morikawa, Kaori Yamamoto, Yasuyo Kato, Akifumi Nagatomo, Hisashi Matsuda. Floratheasaponins A-C, acylated oleanane-type triterpene oligoglycosides with anti-hyperlipidemic activities from flowers of the tea plant (*Camellia sinensis*). *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1360–1365.
- 38) Makoto Hamao, Hisashi Matsuda, Seikou Nakamura, Souichi Nakashima, Shunsuke Semura, Saori Maekubo, Sachiyo Wakasugi, Masayuki Yoshikawa. Anti-obesity effects of the methanolic extract and chakasaponins from the flower buds of *Camellia sinensis* in mice. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 6033–6041.
- 39) Sachiko Sugimoto, Masayuki Yoshikawa, Seikou Nakamura, Hisashi Matsuda. Medicinal flowers. XXV. Structures of florathesaponin J and chakanoside II from Japanese tea flower, flower buds of *Camellia sinensis*. *Heterocycles.* **2009**, 78, 1023–1029.
- 40) Masayuki Yoshikawa, Sachiko Sugimoto, Seikou Nakamura, Hisashi Matsuda. Medicinal flowers. XXII. Structures of chakasaponins V and VI, chakanoside I, and chakaflavonoside A from flower buds of Chinese tea plant (*Camellia sinensis*). *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, 56, 1297–1303.
- 41) Tomoe Ohta, Seikou Nakamura, Souichi Nakashima, Takahiro Matsumoto, Keiko Ogawa, Katsuyoshi Fujimoto, Masashi Fukaya, Masayuki Yoshikawa, Hisashi Matsuda. Acylated oleanane-type triterpene oligoglycosides from the flower buds of *Camellia sinensis* var. *assamica*. *Tetrahedron.* **2015**, 71, 846–851.
- 42) Toshio Morikawa, Seikou Nakamura, Yasuyo Kato, Osamu Muraoka, Hisashi Matsuda, Masayuki Yoshikawa. Bioactive saponins and glycosides. XXVIII. New triterpene saponins, foliatheasaponins I, II, III, IV, and V, from tencha (the leaves of *Camellia sinensis*). *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, 55, 293–298.
- 43) Masayuki Yoshikawa, Toshio Morikawa, Ning Li, Akifumi Nagatomo, Xian Li, Hisashi Matsuda. Bioactive saponins and glycosides. XXIII. Triterpene saponins with gastroprotective effect from the seeds of *Camellia sinensis*—theasaponins E₃, E₄, E₅, E₆, and E₇—. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, 53, 1559–1564.
- 44) Toshio Morikawa, Hisashi Matsuda, Ning Li, Seikou Nakamura, Xian Li, Masayuki Yoshikawa. Bioactive saponins and glycosides. XXVI. New triterpene saponins, theasaponins E₁₀, E₁₁, E₁₂, E₁₃, and G₂, from the seeds of tea plant (*Camellia sinensis*). *Heterocycles.* **2006**, 68, 1139–1148.
- 45) Toshio Morikawa, Ning Li, Akifumi Nagatomo,

- Hisashi Matsuda, Xian Li, Masayuki Yoshikawa. Triterpene saponins with gastroprotective effects from tea seed (the seeds of *Camellia sinensis*). *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 185–190.
- 46) Toshio Morikawa, Hisashi Matsuda, Ning Li, Xian Li, Masayuki Yoshikawa. Bioactive Saponins and Glycosides. Part 29. Acylated oleanene-type triterpene saponins: teasaponins A₆, A₇, and B₃ from the seeds of *Camellia sinensis*. *Helv. Chim. Acta.* **2007**, 90, 2342–2348.
- 47) Masayuki Yoshikawa, Toshio Morikawa, Seikou Nakamura, Ning Li, Xian Li, Hisashi Matsuda. Bioactive saponins and glycoside. XXV. Acylated oleanane-type triterpene saponins from the seeds of tea plant (*Camellia sinensis*). *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, 55, 57–63.
- 48) Toshiyuki Murakami, Junko Nakamura, Hisashi Matsuda, Masayuki Yoshikawa. Bioactive saponins and glycosides. XV. Saponin constituents with gastroprotective effect from the seeds of tea plant, *Camellia sinensis* L. var. *assamica* PIERRE, cultivated in Sri Lanka: structures of assamsaponins A, B, C, D, and E. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, 47, 1759–1764.
- 49) Toshiyuki Murakami, Junko Nakamura, Tadashi Kageura, Hisashi Matsuda, Masayuki Yoshikawa. Bioactive saponins and glycosides. XVII. Inhibitory effect on gastric emptying and accelerating effect on gastrointestinal transit of tea saponins: Structures of assamsaponins F, G, H, I, and J from the seeds and leaves of the tea plant. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 1720–1725.
- 50) Ning Li, Toshio Morikawa, Hisashi Matsuda, Kiyofumi Ninomiya, Xian Li, Masayuki Yoshikawa. New flavanone oligoglycosides, theaflavanosides I, II, III, and IV, with hepatoprotective activity from the seeds of tea plant (*Camellia sinensis*). *Heterocycles.* **2007**, 71, 1193–1201.
- 51) Tomoe Ohta, Seikou Nakamura, Souichi Nakashima, Yoshimi Oda, Takahiro Matsumoto, Masashi Fukaya, Mamiko Yano, Masayuki Yoshikawa, Hisashi Matsuda. Chemical structures of constituents from the whole plant of *Bacopa monniera*. *J. Nat. Med.* **2016**, 70, 404–411.
- 52) Hisashi Matsuda, Seikou Nakamura, Toshio Morikawa, Osamu Muraoka, Masayuki Yoshikawa. New biofunctional effects of the flower buds of *Camellia sinensis* and its bioactive acylated oleanane-type triterpene oligoglycosides. *J. Nat. Med.* **2016**, 70, 689–701.

Research for new biofunctional effects of triterpene saponins

Hisashi Matsuda

Department of Pharmacognosy, Kyoto Pharmaceutical University

In the course of my research work, new biofunctional effects of triterpene saponins, such as momordins, senegins, and escins obtained from *Aralia elata* (bark, root cortex, young shoot), Senega roots, and the seeds of horse chestnut tree, are described as follows: 1) inhibitory effects on increase in blood alcohol and glucose levels in alcohol and glucose-loaded rats, 2) inhibitory effects on gastric emptying in rats and mice, 3) accelerative effects on gastrointestinal transit in mice, and 4) protective effects on gastric mucosal lesions in rats. In addition, 5) suppressive effects of chakasaponins from tea flower on food intake are described.

Keywords: triterpene saponin, gastric emptying, gastrointestinal transit, gastric mucosal protection, appetite suppression