

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月8日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08313

研究課題名(和文) 補完代替医療素材の科学的評価とその機能性成分をシースとする食品薬学研究

研究課題名(英文) Evaluation of complementary and alternative medicinal resources and their bio-functional ingredients based on pharmaceutical food sciences

研究代表者

村岡 修 (MURAOKA, Osamu)

近畿大学・薬学総合研究所・客員教授

研究者番号：20142599

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：世界各地の補完代替医療素材について、その機能の科学的評価と機能を発現する分子(機能性成分)の特定、およびその機能性成分をシースとした医薬候補物質の創製を志向した食品薬学的研究を行う。とりわけ、メタボリックシンドロームおよびその成因基盤として認知されている内臓脂肪蓄積型肥満などに対する予防効果を有する薬用食品素材について、その機能性成分を探索・特定・評価するとともに、セルフメディケーションやセルフプリベンションに利用し得る、安全で有効な機能性食品の開発を志向した実学研究を行う。また、その機能性成分を鋳型とした高活性アナログの網羅的合成による創薬科学研究を併せて実施することを目的とする。

研究成果の学術的意義や社会的意義

補完医療や代替医療に用いられる天然資源のなかで、疾病の予防や初期症状の緩和などの生体調節機能を有する食用資源について、その機能の科学的評価と機能を発現する分子の特定を行ない、科学的評価に基づく機能性食品素材の開発を志向した食品薬学研究を行う。加えて、見いだした機能性成分を鋳型とした高活性アナログの網羅的合成および生物活性評価による医薬候補物質の創製を併せて実施する。本研究成果によって、新たな機能性食品素材が見いだされ、また、その機能性成分をシースとした新たな医薬候補物質の提案に繋がることが期待される。

研究成果の概要(英文)：To explore new therapeutic candidates for aimed to overcoming of metabolic syndrome from complementary and alternative medicinal natural resources worldwide, we have examined the bioassay-guided separation and structure determination of the active constituents among them and the synthetic studies including the corresponding analog synthesis and SAR studies.

研究分野：有機合成化学，天然物化学，食品薬学

キーワード：サラシア チオ糖スルホニウム化合物 -グルコシダーゼ阻害活性 癌転移抑制活性 PPAR アゴニスト

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会の進展を受け、多くの国民が医療に頼らずに積極的に疾病の予防や健康な日常生活を営むことを望み、機能性食品やサプリメントなどを利用したセルフプリベンションによる健康の維持や増進を実践している。

また、医療費抑止の観点からも、セルフプリベンション・セルフメディケーションは強く推奨されている。欧米諸国においては、1990年代初頭から補完医療（コンプリメンタリー・メディシン）や代替医療（オルターネイティブ・メディシン）の重要性が唱えられ、これらに用いられる素材の有効性についての科学的な解明が積極的に行われてきた。我が国においても、近年、赤ブドウ葉乾燥エキスやチェストベリー乾燥エキスなどの植物製剤が、ダイレクト OTC 医薬品として上市されるなど、医薬の分野においても天然素材の科学的評価の重要性が見直されている。さらに、補完・代替医療を「現代西洋医学領域において、科学的未検証および臨床未応用の医学・医療体系の総称」と定義し、補完・代替医療と西洋医療とを組み合わせた相補的な治療、いわゆる統合医療（インテグレイティブ・メディシン）が、がんや自己免疫疾患などをはじめとする難治性疾患に対して医療現場において実践されている（図1）。補完・代替医療のうち、伝統医学や民族療法などの「代替医療体系」およびハーブや食品、生物活性分子など「生物学に基づく療法」、すなわち、生体機能分子の探索に関する研究は、物質科学（マテリアル・サイエンス）を基盤とする薬学領域において先導的に実施しうる研究分野である。

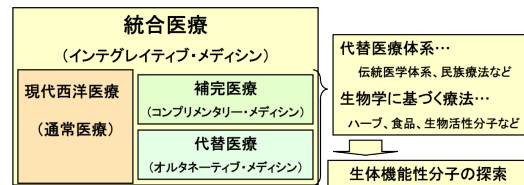
特定の優れた機能を有する食品を「特定保健用食品」とする制度は、食品の三次機能である生体調節機能についての一定の科学的評価により、その高付加価値化に寄与してきたが、商業的意図によるところが大きく、必ずしも科学的根拠が十分に付与されているとはいえない。加えて、2014年より「機能性表示食品」制度が実施に移された。これにより機能性食品素材および含有される生体機能分子に対する明確な科学的根拠の提示の重要性はますます高まっている。

このような背景のもと、本研究では世界各地で食用に供され、かつ、疾病の予防や初期症状の緩和などの生体調節機能を有する薬用食品について、その機能の科学的評価と機能を発現する分子（機能分子）の特定を行ない、科学的評価に基づく機能性食品素材の開発を志向した食品薬学研究を行う。とりわけ、メタボリックシンドロームおよびその成因基盤として認知されている内臓脂肪蓄積型肥満などに対する予防効果を有する素材から機能分子を探索・特定・評価するとともに、セルフメディケーションやセルフプリベンションに利用し得る、安全で有効な機能性食品素材の実学研究を行うことを目的とする。加えて、見いだした機能性成分を鑄型とした高活性アナログの網羅的合成および生物活性評価による医薬候補物質の創製を併せて実施する。

2. 研究の目的

世界各地で疾病の予防や初期症状の緩和などの生体調節機能を期待して利用されている補完代替医療素材について、その機能の科学的評価と機能を発現する分子（機能分子）の特定、およびその機能性成分をシーズとした医薬候補物質の創製を志向した食品薬学的研究を行う。とりわけ、メタボリックシンドロームおよびその成因基盤として認知されている内臓脂肪蓄積型肥満などに対する予防効果を有する薬用食品素材について、その機能性成分を探索・特定・評価するとともに、セルフメディケーションやセルフプリベンションに利用し得る、安全で有効な機能性食品の開発を志向した実学研究を行う。また、その機能性成分を鑄型とした高活性アナログの網羅的合成による創薬科学研究を併せて実施することを目的とする。

具体的には、補完代替医療素材の科学的評価研究の一環として、世界各地の食経験を有する機能性素材についてその活性寄与成分および新規機能の探索を試み、これまでに以下の研究成果などを得ている。{ i. 新疆ウイグル自治区に生育する薬用食品素材: カンカニクジュヨウから血管拡張作用、肝保護作用および抗糖尿病作用を有するアシル化フェニルエタノイド配糖体 [*J. Nat. Med.*, **68**, 561 (2014). ほか 5 報], 人參果から肝細胞障害抑制作用を有するトリテルペン [*Phytochemistry*, **102**, 169 (2014).], ii. エジプト地域の同素材: *Nigella sativa* から肝細胞における中性脂肪代謝促進作用を有するアシル化ジテルペン [*Phytochemistry Lett.*, **6**, 198 (2013).], iii. ハーブティーに用いられる素材: デイジーフラワーから血中中性脂質上昇抑制作用を有するアシル化トリテルペンサポニン [*Phytochemistry*, **116**, 203 (2015). ほか 4 報] およびエバーラスティングフラワーから肝保護作用を有するフラボノイドおよびメガスチグマン配糖体 [*J. Nat. Med.*, **69**, 494 (2015). ほか 3 報] iv. 日本茶（碾茶）および茶花部から抗アレルギー作用や抗肥満作用を有するトリテルペンサポニン [*Food Chem.*, **140**, 353 (2013). ほか 2 報] v. 韓国伝統食材の垂盆草から肝保護作用および脂肪肝抑制作用を有するメガスチグマン配糖体 [*Tetrahedron*, **65**, 4142 (2009). ほか 5 報] および vi. タイ天然薬物 *Salacia chinensis* から強力な α -グルコシダーゼ阻害活性を有するチオ糖スルホニウム化合物 [*Nutrients*, **7**, 1480 (2015); *Chem. Comm.*, **48**, 8646 (2012). ほか 17 報], *Kaempferia parviflora* から肝保護作用を有するフラボノイド [*J. Nat. Med.*, **66**, 486 (2012). ほか 1 報], *Shorea roxburghii* からメタボリックシンドローム予防作用を有す



るオリゴスチルベノイド [*Bioorg. Med. Chem.*, **20**, 832 (2012). ほか 1 報] など } . すなわち, 本研究は上述した申請者がこれまでに実施した関連研究を発展的に継続し, 生活習慣病の予防や初期症状の緩和に資する薬用食品素材の開発や医薬シーズとなり得る候補物質の創製およびその作用メカニズム解析を実施することを目的とする. また近年の世界的規模での乱開発等により, 多くの生物資源が失われつつある昨今において, 天然資源の高付加価値化は生物多様性の保全の一助となるとともに, 生産地域の経済的発展をも見込めることが予想されることから, 本研究の着想に至った.

3. 研究の方法

本研究はメタボリックシンドロームに関連する疾病の予防および初期症状の緩和に資する補完代替医療素材の新規機能開拓ならびにその科学的評価を実施し, エビデンスに基づいた機能性食品素材の開発を志向した食品薬学研究を实践する. また, その活性寄与成分の医薬シーズとしての提案に繋げるべく, その全合成および類縁体合成や作用メカニズム解析に有用な各種プローブを駆使した創薬科学研究を重複して実施することに特色がある. すなわち, これまでに蓄積したノウハウを生かし, かつ, 文献調査などの予備的調査により世界各地の薬用食品素材について, メタボリックシンドロームおよびその進展に伴う難治性疾患に対する予防作用を示す素材について, 各種 *in vivo* および *in vitro* 評価試験を実施し, 有望素材をピックアップする. 我々は既に, 世界各地の香辛料や食用素材について約 180 種の抽出エキストライブラリーを有するとともに, 現在も継続して海外の共同研究機関を通じて素材を収集するなどして, その充実をはかっている. これらの抽出エキストライブラリーについて, i. 図 2 に示す生物活性評価試験を実施し候補素材を絞り込む, ii. 絞り込んだ素材について活性を指標に成分探索を行い活性寄与成分を見いだす, iii. 候補素材エキス中の活性寄与成分の定量分析手法の確立, iv. 活性寄与成分の全合成および類縁体合成による活性発現の必須構造の解明および構造活性相関研究, v. 各種標識体合成およびこれらをプローブとした作用メカニズム解析, などを実施する.

抗糖尿病シーズの探索

in vivo

- ・糖負荷マウスにおける血糖値上昇抑制作用
- ・耐糖能改善作用
- ・胃排出能抑制作用
- ・小腸輸送能亢進作用 など

in vitro

- ・ α -グルコシダーゼ阻害活性
- ・グルコース取り込み能抑制作用
- ・3T3-L1細胞を用いた脂肪細胞分化誘導作用
- ・DPP-4阻害活性 など

抗肥満・抗脂質異常症シーズの探索

- ・オリーブ油負荷マウスにおける血中中性脂質上昇抑制作用
- ・内臓脂肪蓄積抑制作用(*) など
- ・膵リパーゼ阻害活性
- ・HepG2細胞を用いた脂肪蓄積抑制作用(*)
- ・HepG2細胞を用いた脂肪代謝促進作用(*) など

図 2. 本研究にて実施予定の活性評価試験

4. 研究成果

先行研究により有用な補完代替医療素材として見いだしているサラシアに含有される強力な α -グルコシダーゼ阻害活性を有するチオ糖スルホニウム化合物であるおよびその類縁体の全合成やジアステレオ選択的合成などを達成するとともに, その活性評価を実施した. その結果, 市販 α -グルコシダーゼ阻害薬の voglibose の 10 倍以上の活性増強に成功した. 生物種の異なる由来の α -グルコシダーゼ酵素とリガンドとの親和性の違いを, 一連の salacinol 類縁体での活性結果を用い, 計算化学的手法による活性予測などを検証した. また, 同じくサラシアの含有成分であるキサントン配糖体成分の mangiferin に癌転移抑制作用およびそのアポトーシス誘導活性などを見いだした.

その他の有望素材として, ニホンスイセン, ハス花およびタイ天然薬物である *Kaempferia parviflora* や *Alpinia galanga* にメラニン産生抑制活性を, *Carapa guianensis* および *Shorea roxburghii* に D-galactosamine / lipopolysaccharide 誘発肝障害抑制作用を示す活性寄与成分などを見いだした. また, 新たな抗がん薬シーズの創成研究の一環として, *Glycyrrhiza acanthocarpa* より見いだされ, 強力な抗腫瘍活性が認められている pseudo-amorfrutin A および海綿由来の biakamide 類の全合成を達成した. 同様に強い抗腫瘍活性が報告されているショウガ科植物の大良姜の含有成分である 1'S-1'-acetoxychavicol acetate の高活性アナログ ACA-28 を創製し, その作用メカニズムとして ERK-MAPK シグナルが関与することなどを見いだした. ピオグリタゾンなどのインスリン抵抗性改善薬の標的である PPAR γ アゴニスト活性を有する天然由来の環状デブシペプチド化合物である hikiamide A-C の全合成を達成した. 加えて, 新たな抗がん薬シーズの創成研究の一環として, *Glycyrrhiza foetida* の根部より見いだされ, 強力な抗腫瘍活性が認められている amorfrutin C などの全合成を達成した.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 8 件)

Morikawa T., Nagatomo A., Kitazawa K., Muraoka O., Kikuchi T., Yamada T., Tanaka R., Ninomiya K. Collagen synthesis-promoting effects of andiroba oil and its limonoid constituents in normal human dermal fibroblasts. *J. Oleo Sci.*, **67**, 1271-1277 (2018). 査読有り DOI: 10.5650/jos.ess18143

Tanabe G., Teramae S., Kunikata Y., Marumoto S., Okugawa S., Ishikawa F., Xie W., Morikawa T., Muraoka O. Synthesis of salacinol-*d*₄ as an internal standard for mass-spectrometric quantitation of

salacinol, a potent α -glucosidase inhibitor found in a traditional Ayurvedic medicine “*Salacia*”. *Heterocycles*, **97**, 314-332 (2018). 査読有り DOI: 10.3987/COM-18-S(T)21

Tanabe G, Manse Y., Ogawa T., Sonoda N., Marumoto S., Ishikawa F., Ninomiya K., Chaipech S., Pongpiriyadacha Y., Muraoka O. Morikawa T. Total synthesis of γ -alkylidenebutenolides, potent melanogenesis inhibitors from Thai medicinal plant *Melodorum fruticosum*. *J. Org. Chem.*, **83**, 8250-8264 (2018). 査読有り DOI: 10.1021/acs.joc.8b00986

Ishikawa F., Jinno K., Kinouchi E., Ninomiya K., Marumoto S., Xie W., Muraoka O., Morikawa T., Tanabe G. Diastereoselective Synthesis of Salacinol-Type α -Glucosidase Inhibitors. *J. Org. Chem.*, **83**, 185-193 (2018). 査読有り DOI: 10.1021/acs.joc.7b02566

Satoh R., Hagihara K., Matsuura K., Manse Y., Kita A., Kunoh T., Masuko T., Moriyama M., Moriyama H., Tanabe G., Muraoka O., Sugiura R. Identification of ACA-28, a 1'-acetoxychavicol acetate analogue compound, as a novel modulator of ERK MAPK signaling, which preferentially kills human melanoma cells. *Genes to Cells*, **22**, 608-618 (2017). 査読有り DOI: 10.1111/gtc.12499

Shimada H., Urabe Y., Okamoto Y., Li Z., Kawase A., Morikawa T., Tu P., Muraoka O., Iwaki M. Major constituents of *Cistanche tubulosa*, echinacoside and acteoside, inhibit sodium dependent glucose cotransporter 1-mediated glucose uptake by intestinal epithelial cells. *J. Funct. Foods*, **39**, 91-95 (2017). 査読有り DOI: 10.1016/j.jff.2017.10.013

Tanabe G, Matsuda Y., Oka M., Kunikata Y., Tsutsui N., Xie W., Balakishan G., Amer M. F. A., Marumoto S., Muraoka O. Highly diastereoselective route to α -glucosidase inhibitors, neosalacinol and neoponkoranol. *J. Org. Chem.*, **81**, 3407-3415 (2016). 査読有り DOI: 10.1021/acs.joc.5b02894

Morikawa T., Hachiman I., Matsuo K., Nishida E., Ninomiya K., Hayakawa T., Yoshie O., Muraoka O., Nakayama T. Neolignans from the Arils of *Myristica fragrans* as Potent Antagonists of CC Chemokine Receptor 3. *J. Nat. Prod.*, **79**, 2005-2013 (2016). 査読有り DOI: 10.1021/acs.jnatprod.6b00262

Tanabe G, Xie W., Balakishan G., Amer M. F. A., Tsutsui N., Takemura H., Nakamura S., Akaki J., Ninomiya K., Morikawa T., Nakanishi I., Muraoka O. Hydrophobic substituents increase the potency of salacinol, a potent α -glucosidase inhibitor from Ayurvedic traditional medicine ‘*Salacia*’. *Bioorg. Med. Chem.*, **24**, 3705-3715 (2016). 査読有り DOI: 10.1016/j.bmc.2016.06.013

Ninomiya K., Motai C., Nishida E., Kitagawa N., Yoshihara K., Hayakawa T., Muraoka O., Li X., Nakamura S., Yoshikawa M., Morikawa T. Acylated oleanane-type triterpene saponins from the flowers of *Bellis perennis* show anti-proliferative activities against human digestive tract carcinoma cell lines. *J. Nat. Med.*, **70**, 435-451 (2016). 査読有り DOI: 10.1007/s11418-016-0998-9

ほか 2 8 件

〔学会発表〕(計 9 1 件)

Morikawa T., Kobayashi M., Akaki J., Ninomiya K., Muraoka O., Tanabe G. Antidiabetic effects of naturally occurring thiosugar sulfoniums, neokotalanol and salacinol, from *Salacia* genus plants. 28th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS-28), 2018年8月26-31日 (Tokyo, Japan)

Ishikawa F., Jinno K., Sonoda N., Kinouchi E., Akaki J., Ninomiya K., Marumoto S., Muraoka O., Morikawa T., Tanabe G. Highly diastereoselective synthesis of salacinol-type α -glucosidase inhibitors and evaluation of their *in vivo* α -glucosidase inhibitory activity. 28th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS-28), 2018年8月26-31日 (Tokyo, Japan)

Ninomiya K., Miyasaka K., Hachiman I., Nishida E., Muraoka O., Morikawa T. Neolignans from aril of *Myristica fragrans* on glucose consumption-promoting activity in L6 cells. 29th International Conference on Polyphenols / 9 th Tannin Conference (ICP+TC 2018), 2018年7月16-20日 (Madison, USA)

Morikawa T., Manse Y., Mori Y., Imagawa T., Chaipech S., Muraoka O., Ninomiya K. Synthesis of rare 7-O-9'-linked neolignan isolated from *Alpinia galanga* with melanogenesis inhibitory activity . 19th Tetrahedron Symposium, 2018年6月26-29日 (Riva del Garda, Italy)

森川敏生, 村岡 修. 生活習慣病の予防・改善に資する機能性食品成分の探索. 日本薬学会 第 138 年会, 2018年3月25-28日 (金沢)

Kobayashi M., Akaki J., Morikawa T., Ninomiya K., Yamaguchi Y., Yamasaki H., Yoshikawa M., Muraoka O. Suppressive effects of tablet containing *Salacia chinensis* extract on postprandial blood glucose and insulin levels in human volunteers. International Symposium on Natural Products for the Future 2016 (ISNPF2016), 2016年9月1-4日 (Tokushima, Japan)

Motai C., Kitagawa N., Ninomiya K., Nishida A., Okugawa S., Yoshikawa M., Muraoka O., Morikawa T. Anti-proliferative effects of chakasaponin II and related compounds from *Camellia sinensis* on human digestive tract carcinoma cell lines. International Symposium on Natural Products for the Future 2016 (ISNPF2016), 2016年9月1-4日 (Tokushima, Japan)

Ninomiya K., Nagatomo A., Nishida N., Tanaka-Azuma Y., Suyama T., Yoshikawa M., Muraoka O., Morikawa T. Lipid metabolizing effect of *trans*-tiliroside, a principal constituent in rosehip. International Symposium on Natural Products for the Future 2016 (ISNPF2016), 2016年9月1-4日 (Tokushima, Japan)

Ninomiya K., Imagawa T., Hachiman I., Motai C., Nishida E., Hayakawa T., Muraoka O., Morikawa T. Inhibitory effects of constituents from aril of *Myristica fragrans* (Mace) on theophylline-stimulated melanogenesis in B16 4A5 cells. International Symposium on Natural Products for the Future 2016 (ISNPF2016), 2016年9月1-4日 (Tokushima, Japan)

Ninomiya K., Shibatani K., Sueyoshi M., Saeki S., Chaipech S., Pongpiriyadacha Y., Hayakawa T., Muraoka O., Morikawa T. Coumarin constituents from the flowers of *Mammea siamensis* with aromatase inhibitory activity. International Symposium on Natural Products for the Future 2016 (ISNPF2016), 2016年9月1-4日 (Tokushima, Japan)

Morikawa T., Okugawa S., Kitagawa N., Ninomiya K., Motai C., Kamei I., Yoshikawa M., Tanabe G., Lee I.-J., Muraoka O. Quantitative determination of alkaloids in lotus flower (the flower buds of *Nelumbo nucifera*) and their melanogenesis inhibitory activity. International Symposium on Natural Products for the Future 2016 (ISNPF2016), 2016年9月1-4日 (Tokushima, Japan)

ほか 8 0 件

〔図書〕(計 2 件)

吉川雅之, 村岡 修 監修, シーエムシー出版(東京), 薬用書屋品の開発 - 薬用・有用植物の機能性食品素材への応用 - . 2018, 287 頁

村岡 修. サラシア属植物普及協会 監修, メディカルレビュー社(東京), 大地からの贈り物サラシア . 2018, pp. 16-28, 52-78.

〔産業財産権〕

出願状況(計 2 件)

名称: グルコース輸送阻害剤及びグルコース輸送阻害用の機能性食品

発明者: 岩城正宏, 島田紘明, 村岡 修, 森川敏生, 二宮清文

権利者: 学校法人近畿大学, 株式会社ダイアベティム

種類: 特開

番号: 2019-38776

出願年: 2017 年

国内外の別: 国内

ほか 1 件

取得状況(計 1 件)

名称: カンカニクジュヨウから得られる抗糖尿病剤, ヒト又は動物用医薬および機能性食品

発明者: 村岡 修, 森川敏生, 二宮清文

権利者: 学校法人近畿大学, 株式会社ダイアベティム

種類: 特許

番号: 第 6151003 号

取得年: 2017 年

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等 <https://www.phar.kindai.ac.jp/medfood/>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 森川 敏生

ローマ字氏名: (MORIKAWA, toshio)

所属研究機関名: 近畿大学

部局名: 薬学総合研究所

職名: 教授

研究者番号(8 桁): 10340449

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 田邊 元三

ローマ字氏名: (TANABE, genzoh)

研究協力者氏名: 二宮 清文

ローマ字氏名: (NINOMIYA, kiyofumi)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。