

平成 21 年 5 月 8 日現在

研究種目：基盤研究（A）
研究期間：2006～2009
課題番号：18256001
研究課題名（和文） マダガスカルおよびケニア産薬用植物分布調査および医薬資源開発
研究課題名（英文） Distribution Research of Malagasy and Kenyan medicinal plants and Development of Medical and Pharmaceutical Sources
研究代表者
浅川 義範 (ASAKAWA YOSHINORI)
徳島文理大学・薬学部・教授
研究者番号：50033874

研究分野：植物化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：薬用植物・生理活性・ビスビベンジル・抗ウイルス・抗がん・肥満抑制・

1. 研究計画の概要

(1)近年豚インフルエンザ、鳥インフルエンザ、SARS、AIDSなどのウイルス感染症やアフリカ、南アメリカ各国のマラリアなどの原虫感染症、最近増加の一途をたどっている結核さらに高齢化に伴う痴呆症の増加などは国際的社会問題であり、これらウイルスやマラリア、アルツハイマー病に対する治療薬の開発は緊急課題である。本研究はこのような背景の下、マダガスカルおよびケニアの伝承薬用植物や未利用薬用植物に注目し、それらの市場調査および採集を行い、これらから生物活性物質を単離、構造決定し、薬理活性試験を実施し、天然物から人体にやさしい医薬原料の供給および医薬品を創成することを目的とする。

(2)①マダガスカルにおいて抗菌、抗黴、抗マラリア、抗ウイルス薬用植物として使用されている Cannelaceae 科 *Cinnamosma* 属 *C. fragrans*, *C. madagascariensis*, *C. macrocarpa* などの首都での市場調査とモラマンガ、ペリネ、マジヤンガ地方にてそれらを採集する。また同時に他の薬用植物、ウリ科、*Cussonia* 属、*Combretum* 属、*Helichrysum* 属、*Phyllarthron* 属、*Gomphocarpus* 属各種および各種苦味および辛味を有するマダガスカル固有の蕨苔類の採集を行う。

②ケニア、キナコンブ周辺で抗菌、抗黴活性および抗ウイルスや抗マラリア、リシューマ症に用いられている Canneliaceae 科 *Warburgia* 属植物の市場調査と採集、ショウガ属、タデ属、カヤツリグサ属各種の市場調査および採集、未利用蕨苔類各種の探索を行う。

(3)得られる各種薬用植物および蕨苔類は日本に輸入あるいは現地にて粉碎、溶媒抽出、水蒸気蒸留を行い、抽出物をえる。各種活性指標を用いた単離操作により、生理活性物質を単離、構造決定および抗インフルエンザ、抗マラリア、抗がん、抗菌、抗黴、抗アルツハイマー活性試験を行う。

2. 研究の進捗状況

(1) マダガスカルおよびケニア薬用高等植物：各種薬用植物のうち特に根、葉、茎に強烈な辛味を有するマダガスカル産 *Cinnamosma fragrans*, *C. madagascariensis*, *C. macrocarpa* およびケニア産 *Warburgia ugandensis* より強烈な辛味物質を HPLC を駆使し単離、600 MHz NMR で構造決定した、また得られた辛味成分をザペックペプトン培地でクロカビ (*Aspergillus niger*) を用いて微生物変換し動植物群に共存するラクトン類をえた。辛味物質はドリマン型セスキテルペンジアルデヒド類で本物質はグラム陽性菌に対し強い抗菌、真菌類に対し抗黴活性、淡水魚に対して強烈な溶血活性、また α -グルコースイダーゼ阻害活性を有することが判明した。前述の各属から得られたフラボノイドやトリテルペンは単独では抗菌活性がないものの、これらを混合すると活性が著しく上昇することを初めて見出した。一方蕨苔類、特にゼニゴケ類やハネゴケ属には極めて得意なビスビベンジル類、例えば、マルカンチン類、イソリカルジン、リカルジン C などを含有し、特に前者 2 つの化合物は市販抗がん剤パキシタキセルと同様にチュブリン重合阻害活性を示し、新規抗大腸がん活性を示し、後者は核内

受容体 LXR α の選択的アゴニストであること、*in vivo* 試験においても中性脂肪を上昇させることなく肥満抑制のあることが証明できた。

3. 現在までの達成度

①おおむね順調に進展している。
マダガスカルでの薬用植物市場調査および採集、活性試験に関しては当研究室にマダガスカル出身の博士研究員 Dr. Liva Harinantenaina および同氏の家族、現地アンタナリブ研究所のスタッフならびに天然物化学研究所、マダガスカル政府財務省の協力をえて実施した。バウバブなどマダガスカル固有の薬用植物の首都アンタナリブで市場調査を行い、薬用高等植物 30 数種、蘇苔類 20 数種を輸入し、多数のテルペノイド、フェノール性ビスベンジル類を単離、構造決定、薬理活性試験を行った。前年度 2 月に 3 回目の現地探索を計画し、出発 1 週間前に、反政府住民が暴徒化し、首都で放火、公共施設占拠。600 人以上の市民が死亡するなどの最悪事態となり、急遽、レユニオン経由で再出発を計画したが、マダガスカル空港閉鎖が伝えられ、前年度の現地探索は中止せざるを得なかった。本年度もう一度計画を立て直して、現地調査を行う。ケニア産薬用植物探索では当研究室に JICA から派遣博士研究員としてケニア医学研究所から来ていた医薬品研究所長 Dr. G. Rukunga 氏の協力をえて、同国で抗マラリア、抗ウイルス活性を有する *Warburgia ugandensis* の幹、樹皮、茎、葉の粉末が送られ、これらから薬理活性物質ワルブルガナールを同定した。本物質も強烈な抗菌、抗腫瘍活性を有することを見出した。ケニアも同様に情勢不安が続いていて、特に当初予定したケニア山周辺は極めて危険であるため、市場調査や採集はキナコンブ周辺およびナイロビ郊外を予定している。

4. 今後の研究の推進方策

現在も 2 回の現地で採取した試料の研究を続行しているが、今年度は両国の香草薬用植物に焦点を絞り、精油の薬理活性試験を行う。本年度は事業最終年度になるので、これまでの成果をまとめ得られた各化合物の医薬資源としての可否を追求すると同時に研究内容を公表する。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

① Hioki, H.; Shima, N.; Kawaguchi, K.; Harada, K.; Kubo, M.; Esumi, T.; Nishimaki-Mogami, T.; Sawada, J.; Hashimoto, T.; Asakawa, Y.; Fukuyama, Y. Synthesis of riccardin C and its seven analogues. Part 1. The role of their phenolic hydroxyl groups as LXR α agonist

Bioorg. Med. Chem. Lett. 19, 723-741 (2009). 有
② Harinantenaina, L.; Matsunami, K.; Otsuka, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Asakawa, Y. Secondary metabolites of *Cinnmosma madagascariensis* and their α -glucosidase inhibitory properties. *J. Nat. Prod.* 71, 123-126 (2008). 有

③ Harinantenaina, L.; Asakawa, Y.; De Clercq, E. Cinamacrins A-D, cinnafagin D and cytostatic metabolites with α -glucosidase inhibitory activity from *Cinnamosma macrocarpa*. *J. Nat. Prod.*, 70, 277-282. (2008). 有

④ Asakawa, Y.: Recent advances of biologically active substances from the Marchantiophyta. *Nat. Prod. Commun.*, 3, 77-92 (2008). 有

⑤ Asakawa, Y.: Liverworts-Potential source of medicinal compounds. *Curr. Pharm. Design.* 14, 3067-3088 (2008). 有

⑥ Harinantenaina, L.; Asakawa, Y.; Malagasy liverworts, sources of new and biologically active compounds. *Nat. Prod. Commun.* 2, 1-9 (2007).

⑦ Harinantenaina, L.; Asakawa, Y.; Chemical constituents of Malagasy liverworts, Part VI: A myltayne caffeate from *Bazzania nitida* with nitric oxide inhibitory activity. *J. Nat. Prod.* 70, 856-858 (2007).

[学会発表] (計 2 件)

① 長島史裕、田淵友輝、リバ・ハリナンテナイナ・浅川義範. 数種のマダガスカル産植物の化学成分. *日本薬学会第 128 年会*. 2008、3. 26-28. 横浜.

② Asakawa, Y.; Harinantenaina, Liva.; Biological active compounds from Malagasy *Cinnamosma* species. 2007, 9.9-12, Graz, Austria.

[図書] (計 1 件)

① Asakawa, Y.; Noma, Y.; Elsevier, Oxford Comprehensive Natural Products Chemistry. Biotransformation of sesquiterpenoids by green algae, fungi, and mammals. 2009. 1-90 (印刷中).

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: SGLT の阻害剤

発明者: 森田博史、橋本敏弘、浅川義範

権利者: 日本水産株式会社

産業財産権の種類: 用途特許

出願番号: 2008-2642826

年月日: 2008 年 10 月 10 日

国内

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ

<http://p.bunri-u.ac.jp/>