

令和 5 年 6 月 27 日現在

機関番号：34414

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07118

研究課題名（和文）東南アジア伝統医学の効果を科学する

研究課題名（英文）Verification of Southeast Asian traditional medicine

研究代表者

伊藤 卓也（Ito, Takuya）

大阪大谷大学・薬学部・教授

研究者番号：90517484

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：東南アジア各地の伝統医学で利用される薬用植物の効果を検証するため、生物活性の研究が実施されるようになった。東南アジア産薬用植物の効能の科学的根拠を立証するため、38種類のインドネシア産薬用植物の抽出エキスについて、抗インフルエンザ活性スクリーニングを行った。その結果、キキョウ科植物 *Isotoma longiflora* など3種類の薬用植物エキスに強力な抗インフルエンザ活性が認められた。また、ミヤンマー産ショウガ科植物 *Boesenbergia rotunda* から細胞毒性を示す新規ジテルペノイドを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今日でも東南アジアをはじめ世界各地では伝統医学が治療に用いられている。近年、様々な伝統医学が世界保健機構の認定を受けて、西洋医学の代替医療として注目されている。伝統医学はその地域に根ざした文化・生活・習慣を背景に現在でも伝承されている地域遺産であり、今後も継承し続ける必要がある。しかしながら、治療効果の科学的なエビデンスは欠如しており、経験に基づいた治療が行われているのが現状である。このことから科学的エビデンスに基づいた伝統医学への転換するためにも本研究を遂行する意味がある。

研究成果の概要（英文）：Bioactivity studies have been conducted to test the effects of medicinal plants used in Southeast Asian traditional medicine. Anti-influenza activity screening was performed on 38 Indonesian medicinal plant extracts to establish the scientific basis for the efficacy of Southeast Asian medicinal plants. As a result, three medicinal plant extracts including *Isotoma longiflora* showed strong anti-influenza activity. A new cytotoxic diterpenoid was isolated from *Boesenbergia rotunda*.

研究分野：天然物化学

キーワード：薬用植物 伝統医学 生物活性 東南アジア

1．研究開始当初の背景

東南アジアは、ユーラシア大陸の南東部にあり、インドシナ半島やスダ列島など広大な地域で、赤道付近に位置するため、熱帯あるいは亜熱帯気候に属している。このような地理的な特異性があるため、植物や動物、海洋生物など地球上の生物種の約20%がこの地域で占めており、生物学的に多様性がある。実際、東南アジアには4万種以上の植物が群生していることが確認されている。このうち、約9,000種の植物が薬用植物と言われており、医薬資源の宝庫と言っても過言ではない。東南アジア各地では薬用植物を用いた伝統医学も継承され、ミャンマーではミャンマー伝統医学、ベトナムではトゥーナン、インドネシアではジャムウ(Jamu)など独自に発展した伝統医学が今でも治療に応用されている。近年、漢方薬をはじめとする様々な伝統医学が世界保健機構(WHO)の認定を受けて、西洋医学の代替医療として注目されている。このこともあり、各国の伝統医療がプライマリーヘルスケアやセルフメディケーションの観点から見直されてきている。その中でも、漢方薬や中医学などの有効性は作用機序の解明など研究が進展しているため一定の成果をあげてきている。しかしながら、未だ東南アジア伝統医学は経験と知識に頼った治療であり、また、薬用植物の数が余りにも膨大なため、生物活性の作用メカニズムや有効成分などの科学的な調査や研究がほとんど進んでいない。そのため、東南アジア伝承薬の科学的な有効性の検証はほとんどされていない。また、近年、森林破壊や環境汚染などによる環境変化に伴い、貴重な薬用資源である薬用植物の生育域の減少、あるいは絶滅の危機に瀕している。このようなことから、東南アジア産薬用植物に着目し、これら薬用植物の薬効・効能の科学的根拠を立証だけでなく稀少な薬用資源に含まれる有効成分の特定を急ぐ目的で、薬用植物の生物活性の評価、生物活性成分の特定、及びそれらの作用機序の詳細を解明する。

2．研究の目的

東南アジアはマラリアや赤痢、腸チフスなど風土感染症だけでなく、近年、エイズや高病原性鳥インフルエンザなどの新興・再興感染症による患者数・死者数の増加が問題となっている。近年、新興再興感染症の感染者数や死者数が急激に増加しており、特に、この地域には観られなかったエイズ、高病原性鳥インフルエンザ、再び増加傾向にあるデング熱などのウイルス性感染症の罹患が深刻となっている。しかしながら、エイズなどのウイルス性感染症に関しては、西洋医学での治療費も高額であることから、東南アジアでは再発防止や生活の質の向上を目的として伝統医学あるいは西洋医学との統合医療で治療を行うことも少なくない。このように、伝統医学はその地域に根ざした文化・生活・習慣を背景に現在にも引き継がれる地域遺産であり、今後も継承し続ける必要がある。しかしながら、効果の科学的な根拠は欠如しており、経験に基づいた科学的根拠に基づいた伝統医学への転換点にきている。そこで、感染症に効果がある東南アジア伝統医学に用いられる薬用植物に着目し、これら薬用植物の抽出エキスについて抗ウイルス作用を検討するとともに、薬用植物由来の抗ウイルス活性物質の探索、薬用植物及び活性成分の抗ウイルス作用メカニズムの解明研究を遂行した。

3．研究の方法

東南アジア産薬用植物エキスの抗ウイルス活性の評価

インドネシアやミャンマーなど東南アジアで採取・入手した数百種類の薬用植物を当研究室では保有している。その中でも感染症に処方される薬用植物を MeOH などの有機溶媒により抽出したエキスについて、以下の2種の抗ウイルス活性試験を用いて評価した。

・抗インフルエンザ活性の評価

抗インフルエンザ活性試験は、イヌ腎臓尿細管上皮細胞 (MDCK) に被験サンプルを添加して培養する。その後、インフルエンザ A ウイルス(A/PR/8/34; H1N1)の存在下及び非存在下で MDCK 細胞を 3 日間、37°C で培養し、細胞の生存率を比較する。H1N1 ウイルスを加えた MDCK 細胞は死滅するが、阻害物質がある場合、MDCK 細胞はウイルス感染を免れるために生存できる。このアッセイ系を利用して、東南アジア産薬用植物について、抗インフルエンザ活性を評価した。

・抗 Vpr 活性の評価

Viral Protein R (Vpr)は、ヒト免疫不全ウイルス I 型 (HIV-1) に含まれるタンパク質で、アクセサリー遺伝子の一種である。この遺伝子産物は、アミノ酸 96 残基で 14 kD の小さなタンパク質であるが、転写活性化、細胞周期の G2 期停止、細胞の分化、アポトーシス誘導、スプライシング阻害など多様な機能を有している。これら多様な機能が HIV-1 ウイルスの増殖やエイズの病態に関与しているといわれている。最近、Vpr はガンの増殖や認知症にも関与していることが報告されている。このことから、Vpr の機能を抑制する化合物は、エイズやガン、認知症の新たな治療薬開発の手掛かりになると期待されている。本研究室では、Vpr を異種発現させたヒト子宮ガン細胞 (HeLa) を使った抗 Vpr 活性試験を構築している。このアッセイ系を利用して、東南アジアの薬用植物エキスについて、抗 Vpr 活性を評価した。

東南アジア産薬用植物由来の抗ウイルス活性物質の特定

抗インフルエンザ活性や抗 Vpr 活性が認められた東南アジア産薬用植物エキスについては、抗ウイルス活性の結果を指標にシリカゲルカラムや HPLC など各種クロマトグラフィを駆使して、分画・精製を行って (新規) 活性成分を特定する。また、得られた抗ウイルス活性物質については、NMR や MS スペクトルなどの各種スペクトルデータを詳細に解析することにより、活性物質の化学構造を決定する。

抗インフルエンザ活性の作用メカニズムの解明

インフルエンザウイルスは、ウイルスによる宿主細胞への吸着→侵入→脱殻→ゲノム複製→粒子再構成→放出という生活環を持つ。タミフルなどのノイラミニダーゼ阻害薬は、ウイルスの細胞外への放出を抑制する。また、M2 タンパク阻害薬であるアマンタジンも脱殻の段階を阻害する。このように、様々なウイルス増殖における過程を阻害する物質が発見できれば、新たな抗インフルエンザ薬の開発が期待できる。そこで、東南アジア産薬用植物のエキス及び得られた活性化合物について、インフルエンザウイルスの生活環の中のどの段階を阻害しているかが明らかにしていく目的で、抗インフルエンザ活性の作用点及び作用機序の解明を進めていく。

4 . 研究成果

Gentiana kurroo は、リンドウ科に属し、インド、ネパールやミャンマーなどの高地に広く分布する。この植物の根は健胃薬として利用されており、抗菌作用や抗精神作用があると報告されている。ミャンマー産 *G. kurroo* の根を MeOH で抽出したエキスを及び酢酸エチル、ヘキサン、クロロホルムの画分のエキスを調製した。これら各々のエキスについて抗インフルエンザ活性試験を行った。その結果、ヘキサン抽出エキスは、ウイルス増殖阻害効果ではなくウイルス感染阻害効果を有することから、ヘキサン抽出エキスには、インフルエンザウイルスによる宿主細胞への接着から開始される感染の比較的初期を阻害することがわかった。現在、作用を示す化合物の特定しているところである。

Isotoma longiflora は、キキョウ科に属し、西インド諸島や南北アメリカの熱帯地域に分布している。この植物は、低投与量だと向精神作用を示し、高投与量だと嘔吐や筋肉麻痺、震え等を示すことが知られている。インドネシア産 *I. longiflora* から調製したエタノール抽出物について、イヌ腎臓尿管上皮細胞 (MDCK) 及びインフルエンザ A ウイルス (A/PR/8/34; H1N1) を使用した抗インフルエンザ活性試験を行った。その結果、ウイルスの感染を阻害する効果が認められた。さらに、詳細な作用を調査したところ、濃度依存的かつ定量的に A 型インフルエンザウイルス感染を阻害することが判明した。現在、この植物由来の抗ウイルス活性物質の特定が進めている。

Boesenbergia rotunda は、ショウガ科に属し、ミャンマー、マレーシアなど東南アジア地域に多く分布している。この植物の根茎はリウマチや筋肉痛、胃腸障害に効果があることが報告されている。ミャンマーにおいて、この植物の根茎は“Seik-phoo”と呼ばれ、ミャンマー伝統医学では抗腫瘍薬として利用されている。ミャンマー産 *B. rotunda* から新規ジテルペノイド seikphoochinal A を見出した。

このように東南アジアの伝統医学で用いられる薬用植物は、効果や有効成分が特定されていない場合が多い。引き続き、東南アジア産薬用植物の有効性を科学的なエビデンスを明らかにしていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Kobori Takuro, Tanaka Chihiro, Tameishi Mayuka, Urashima Yoko, Ito Takuya, Obata Tokio	4. 巻 14
2. 論文標題 Role of Ezrin/Radixin/Moesin in the Surface Localization of Programmed Cell Death Ligand-1 in Human Colon Adenocarcinoma LS180 Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 864 ~ 864
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph14090864	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tanaka Chihiro, Kobori Takuro, Tameishi Mayuka, Urashima Yoko, Ito Takuya, Obata Tokio	4. 巻 26
2. 論文標題 Ezrin Modulates the Cell Surface Expression of Programmed Cell Death Ligand-1 in Human Cervical Adenocarcinoma Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 5648 ~ 5648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26185648	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tameishi Mayuka, Kobori Takuro, Tanaka Chihiro, Urashima Yoko, Ito Takuya, Obata Tokio	4. 巻 14
2. 論文標題 Contribution of Ezrin on the Cell Surface Plasma Membrane Localization of Programmed Cell Death Ligand-1 in Human Choriocarcinoma JEG-3 Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 963 ~ 963
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph14100963	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Okada Takuya, Ito Takuya, Saporito Ralph A., Toyooka Naoki et al.	4. 巻 26
2. 論文標題 Total Synthesis of Decahydroquinoline Poison Frog Alkaloids ent-cis-195A and cis-211A	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 7529 ~ 7529
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26247529	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Fukuno Shuhei, Nagai Katsuhito, Yamaoka Shizuka, Yamada Fuka, Mizumoto Haruna, Ito Takuya, Konishi Hiroki	4. 巻 74
2. 論文標題 Doxorubicin alters the disposition of phenytoin by reducing its metabolic elimination and binding affinity to serum albumin in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacy and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 200 ~ 207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jpp/rgab169	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kobori Takuro, Doukuni Rina, Ishikawa Honami, Ito Yui, Okada Rie, Tanaka Chihiro, Tameishi Mayuka, Urashima Yoko, Ito Takuya, Obata Tokio	4. 巻 2
2. 論文標題 Ezrin and Radixin Differentially Modulate Cell Surface Expression of Programmed Death Ligand-1 in Human Pancreatic Ductal Adenocarcinoma KP-2 Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Immuno	6. 最初と最後の頁 68 ~ 84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/immuno2010006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takashima Katsuki, Okada Takuya, Kato Atsushi, Yamasaki Yuhei, Sugouchi Takeshi, Akanuma Shinichi, Kubo Yoshiyuki, Hosoya Ken ichi, Morita Hiroyuki, Ito Takuya, Kodama Takeshi, Tanabe Genzoh, Toyooka Naoki	4. 巻 7
2. 論文標題 Divergent Synthesis of Decahydroquinoline Type Poison Frog Alkaloids	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ChemistrySelect	6. 最初と最後の頁 e202104533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/slct.202104533	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanoeyadi Samuel, Tsunoda Takeshi, Ito Takuya, Philmus Benjamin, Mahmud Taifo	4. 巻 18
2. 論文標題 Acarbose May Function as a Competitive Exclusion Agent for the Producing Bacteria	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ACS Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 367 ~ 376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.2c00795	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Aoe Mai, Esaki Seiji, Ikejiri Masahiro, Ito Takuya, Nagai Katsuhito, Hatsuda Yasutoshi, Hirokawa Yoshimi, Yasuhara Tomohisa, Kenzaka Takehiko, Nishinaka Toru	4. 巻 11
2. 論文標題 Impact of Different Attitudes toward Face-to-Face and Online Classes on Learning Outcomes in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pharmacy	6. 最初と最後の頁 16 ~ 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmacy11010016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

大阪大谷大学薬学部天然薬物学講座 https://www.osaka-ohtani.ac.jp/department/teacher/pharmacy/ioutaku.html

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------