

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2014～2016

課題番号：26305003

研究課題名(和文) モンゴル民族の伝統薬物調査とその有効利用に関する研究(第2次)

研究課題名(英文) Ethnobotanical research and effective utilization of Mongolian medicinal plants (secondary survey)

研究代表者

柏田 良樹 (KASHIWADA, Yoshiki)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授

研究者番号：30169429

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,000,000円

研究成果の概要(和文)：モンゴル民族伝統薬物情報収集とその創薬研究展開を行うことを目的とした第2次調査を行った。本調査研究では、バヤンホンゴル県、ゴビアルタイ県、ホブド県、ドルノド県、スグバートル県、ドルノゴビ県、ボルガン県、フブスグル県周辺において病院及び製薬会社などで調査を行い、民族薬物情報及び試料、成分研究用試料を収集した。

調査で得た研究試料の成分研究により各種化合物を単離・構造検定し報告した。また、数種については、現在成分研究を継続している。さらに、一部の植物エキスについて、D-及びL型MDM2並びにMDMXタンパクとp-53の相互作用阻害スクリーニングを行い、有望な試料の成分探索を行っている。

研究成果の概要(英文)：Ethnobotanical research on of Mongolian medicinal plants as as our further survey performed from 2010 to 2012, aimed at examining their effective utilization for developing therapeutic agents and/or health care application, was carried out. Research was performed in the Bayanhongor, Gobi-Altay, Hovd, Hentiy, Dornod, Suhbaatar, Dornogovi, Bulgan, and Hovsgol provinces, and information for the application of the medicinal plants in Mongolia was obtained from Mongolian nomads, local doctors, pharmaceutical company producing herbal medicines. The plant materials for chemical studies were also collected. Chemical studies on some of the collected Mongolian medicinal plants were carried out and some results have been reported, while some are still underway. Some plant extracts were also evaluated for their inhibitory activity against the D- or L-MDM2-p53 interaction, and some potential plants were selected for further phytochemical study.

研究分野：生薬・天然物化学

キーワード：モンゴル民族 伝統薬物 薬用資源 国際情報交換

1. 研究開始当初の背景

近年、QOLの向上や医療経済への期待から世界中で天然物を用いたヘルスケアが注目されている。その先進国である米国の市場規模は1000億ドル、日本にでもその規模(健康食品等:約3兆円;医薬品&OTC薬:7兆円)は年々増加している。一方、医薬品開発においてはコンビナトリアル化学が注目され、盛んに行われていたが、これにより創製される化合物と医薬品の物性分布はかけ離れており、むしろ構造多様性のある天然物と医薬品が類似しているという報告や承認されている医薬品は天然物起源または、その活性部位をモチーフにしたものが全体の6割以上を占めている報告等に見られるように、医薬品開発における天然物の重要性が再認識されている。

一方、20世紀末からの世界的グローバル化は各地民族固有の伝統社会崩壊を進行させ、これまでに築いてきた貴重な民族薬物情報等の消失も招いている。これらの中には現代社会が抱える疾病を解決する貴重な医薬品情報が含まれている可能性も大きい。これらは口伝により伝承され、記録がないものが多いことから、一度失われると二度と私たちの前には現れることはない。従ってこれら民族薬物の調査、情報収集・解析を行い、それらを医薬品創製への資料として残すことは、医薬学領域の研究発展に寄与する極めて重要なことであり、民族薬物学に関する研究は注目され国際的に活発に行われている。

本研究では、モンゴルの研究者と共同でモンゴル民族が伝承している医薬品情報ならびに薬用植物に関する調査研究を行い、さらに、それらの科学的・薬学的評価、治療薬としての実用化の検討を行う。

2. 研究の目的

近年、モンゴルのグローバル化、都市化、経済発展は著しく、農村山間部でも例外ではない。この近代化はこれまでモンゴル民族が先祖代々伝えてきた伝統薬物情報の消失を意味している。伝統薬物に関する海外学術調査は東南アジア、中央アジア、南米と数多くの研究チームで実施され、着々と成果を挙げているが、モンゴルにおける本格的な薬用植物調査は行われていない。これはモンゴル政府の政策にも起因していると考えられる。

本研究グループは、2010~2012年に科学研究費の補助により、徳島大学とモンゴル健康科学大学(現モンゴル医科学大学)との大学間協定を基盤とし、モンゴルの研究者と共同で、モンゴル民族が伝承している医薬品情報ならびに薬用植物に関する調査研究を実施した結果、多くのモンゴル伝統薬物情報や薬

用植物を得ることが出来た。モンゴルで使用される伝統薬物の科学研究例は少なく、また、この調査で得られた民族薬物の生物活性評価や化学的研究により新規な天然物が得られた。モンゴル民族伝統薬物は新しい創薬資源としての可能性が大きく、現地調査がまだ未完了の地域からの新たな創薬資源となる伝統薬物の発見が期待されたことから、同研究グループによる「モンゴル民族の伝統薬物調査とその有効利用に関する調査(第2次)」を計画した。

本研究は、両大学が協力し、モンゴル民族が有する貴重な伝統薬物情報を調査し、記録として残すとともに、それらの情報を創薬研究の鍵として研究展開を図ることを目的とする。

3. 研究の方法

本研究は、徳島大学とモンゴル医科学大学の大学間協定を基盤とし、モンゴル側薬学部教員の協力により、民族薬物情報の収集を行う。調査方法、内容、地域については以下の通りに実施した。

(1) 現地調査の内容

- 地域における民間医に対する聞き取り調査
- 遊牧民等の伝承薬(口伝薬)や地方医からの調査ならびに原料となる薬用植物の採集
- 天然物を利用した現地医薬品製造所の調査

(2) 研究内容

- 聞き取り調査ならびに口伝薬調査で収集した植物の分類学的な同定
- 市場で購入した薬物の鑑定
- 原料生薬として採集した植物に対する薬学的評価および遺伝保存に関する研究
- 研究用として採集した材料の薬学的評価(成分研究、生物活性測定)

なお、モンゴル国における調査で入手する研究用試料、特に植物採集については生物多様性資源条約に十分配慮した。すなわち、研究協力者がモンゴル環境省に書類提出し採集許可を得た上で、薬用植物の採集を行った。また、試料の日本への郵送に関しても、許可を取得した上で試料送付を研究協力者が行った。

(3) 調査地域

第1次で調査を行った地域以外として、以下の地域(Fig.1)において、上記の方法で調査を実施した。

- 中央モンゴル(I)からゴビ地域(III)北部~西モンゴル一部
- 中央モンゴル(I)から東モンゴル(V)~ゴビ地域東部一部

・ 中央モンゴル(I)から北モンゴル(IV)



Figure 1. モンゴルの各地域と調査実施地域

4. 研究成果

2014 年度（調査期間：8 月 9 日～20 日）

アルタイ地域から西部にかけての、バヤンホンゴル県、ゴビアルタイ県、ホブド県周辺において、遊牧民や地方医などからの利用している薬物に関する聞き取り調査を実施するとともに、周辺地域での標本試料の採集を行った。本年度は、同地域の雨量が少なかったことから、自生植物が少なく、また遊牧民が少ない地域であったため、得られた情報や試料が少なかったが、約 70 種の民族薬物に関する試料及び情報を得ることができた。また、科学的研究用薬物試料も約 10 種が採集できた。モンゴル地域にのみ分布する薬用資源も多く入手することができた。

2015 年度（調査期間：7 月 20 日～8 月 2 日）

モンゴルのウランバートルから東部にかけての、ドルノド県、スグバートル県、ドルノゴビ県周辺において、前年度と同様の方法で調査を実施した。草原地帯から砂漠にかけての地域で、遊牧民ゲル、病院及び薬草を用いた製品を製造している小さな会社などでの情報収集を行い、約 60 種の民族薬物に関する試料及び情報を得ることができた。また、科学的研究用薬物試料も 6 種が採集できた。

2016 年度（調査期間：8 月 2 日～13 日）

モンゴルのウランバートルから西北部にかけての、ボルガン県、フブスグル県周辺において、上記情報の調査を実施した。本年度は、タイガ気候帯のフブスグル県のハトガルまで調査地域を広げ、本地域の遊牧民ゲル、病院及び薬草を用いた治療を行っている地方医などからの情報収集を行い、約 100 種の民族薬物に関する試料及び情報を得ることができた。また、科学的研究用薬物試料も 5 種が採集できた。

モンゴルでは、中国、日本と同じ植物を民族薬物として利用しているものが認められた

が、異なる部位を使用している例が認められた。

なお、上記調査で得られた研究用試料のうち、以下の植物について、成分に関する検討を行い、以下の結果を得た。

(1) *Gentiana algita* は、モンゴルでは地上部が痛風、関節炎、消化器疾患等の治療や解熱を目的に使用されており、本植物地上部の成分研究を行い、1 種の新規骨格を有するセコイリド配糖体を単離し、分光学的手法、化学反応、計算化学的手法を用い、構造解析し、報告した。また、新規セコイリド配糖体 3 種を単離、構造決定しており、それらの報告を準備中である。

(2) *Gentianella amarella* ssp. *acuta* はモンゴルで地上部が肝炎、発熱、頭痛、および胆嚢疾患に用いられている、その地上部の成分研究を行い、tetrahydroanthone 及びその配糖体を単離し、分光学的手法及び計算化学的手法によりその構造を決定し、報告した。

また、ミカン科植物 *Haplophyllum dahuricum* からは、prenylated coumarin、ハマビシ科植物 *Peganum nigellastrum* からは tetrahydropyrroquinazoline-indole アルカロイド、キク科植物 *Saussurea pricei* からはアミノ酸縮合型 sesquiterpenoid を単離・構造決定し、学会で報告するとともに、学術誌への投稿を準備中である。リンドウ科植物 *Lomatogonium carinthiacum*、ハマビシ科植物 *Peganum nigellastrum*、キク科植物 *Ligularia sibirica*、*Inula linariifolia* 等については、成分研究を実施し、既知化合物を単離・同定した。一方、*Saussurea alata*、*Linaria buriatica*、*Lophanthus chinensis*、*Cynoglossum divaricatum* 等については、現在成分研究を実施している。

さらに生物活性スクリーニングとして、2014、2015 年の調査で得た薬物試料エキスを調製し、D-及び L 型 MDM2 並びに MDMX タンパクと p-53 の相互作用阻害作用について共同研究者に依頼し評価を行ったところ、有望な活性を示す植物エキスが見出された。それらの数種植物を 2016 年の調査で新たに植物を採集することが出来たことから、活性成分の探索を行う計画である。

5. 主な発表論文等

（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 2 件）

① Lu, S.; Tanaka, N.; Kawazoe, K.; Murakami, K.; Damdinjav, D.; Dorjbal, E.; Kashiwada, Y. "Tetrahydroxanthones from Mongolian medicinal plant *Gentianella amarella* ssp. *acuta*" *J. Nat. Med.* (査読有) **2016**, *70*, 780-788.

DOI 10.1007/s11418-016-1015-z

- ② Tanaka, N.; Takekata, M.; Kurimoto, S.; Kawazoe, K.; Murakami, K.; Damdinjav, D.; Dorjbal, E.; Kashiwada, Y. "Algiolide A, secoiridoid glucoside from Mongolian medicinal plant *Gentiana algida*" *Tetrahedron Lett.* (査読有) **2015**, *56*, 817-819.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.12.107>

[学会発表] (計 6 件)

- ① Kashiwada, Y.; Tanaka, N. "Studies on Chinese and Mongolian traditional medicinal plants" International Conference on Conservation of Biodiversity and Sustainable Use of Tropical and Subtropical Plants, November 2, 2015, Guilin Bravo Hotel (Guilin, China).
- ② 莉舎里紗, 田中直伸, 川添和義, 村上光太郎, Davaadagva Damdinjav, Enkhjargal Dorjval, 柏田良樹「モンゴル民族伝統薬物に関する研究(6) - キク科植物 *Saussurea pricei* 花部の成分研究 -」日本生薬学第 62 回年会, 2015 年 9 月 11 日, 長良川国際会議場(岐阜県, 岐阜市)
- ③ 呂爽欣, 田中直伸, 川添和義, 村上光太郎, Enkhjargal Dorival, Davaadagva Damdinjav, 柏田良樹「モンゴル民族伝統薬物に関する研究(6) - リンドウ科植物 *Gentianella acuta* 地上部の成分研究 -」日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 28 日, 兵庫医療大学(神戸市, 兵庫県)
- ④ 上園望緒, 田中直伸, 川添和義, 村上光太郎, Enkhjargal Dorival, Davaadagva Damdinjav, 柏田良樹「モンゴル民族伝統薬物に関する研究(5) - ハマビシ科植物 *Peganum nigellastrum* の成分研究 -」日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 27 日, デザイン・クリエイティブセンター(神戸市, 兵庫県)
- ⑤ 武方みなみ, 洲山佳寛, 田中直伸, 栗本慎一郎, 柏田良樹「中国ならびにモンゴル産 *Gentiana* 属植物の成分研究」第 56 回天然有機化合物討論会, 2014 年 10 月 16 日, 高知県立県民文化ホール(高知市, 高知県)
- ⑥ Ito, M.; Tanaka, N.; Kurimoto, S.; Dorival, E.; Damdinjav, D. Kashiwada, Y. "Study on the constituents of *Hypericum* plants (38): structures of prenylated coumarins from *H. perforatum*" The 8th JSP-CCTCNM-KSP joint symposium on pharmacognosy, September 13, 2014, Fukuoka University (福岡市, 福岡県).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

柏田 良樹 (KASHIWADA, Yoshiki)
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授
研究者番号 : 30169429

(2) 研究分担者

川添 和義 (KAWAZOE, Kazuyoshi)
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授
研究者番号 : 00248296

村上 光太郎 (MURAKAMI, Kotaro)
崇城大学・薬学部・教授
研究者番号 : 10035553

田中 直伸 (TANAKA, Naonobu)
徳島大学・大学院生物資源産業学研究所・准教授
研究者番号 : 40455598

田中 保 (TANAKA, Tamotsu)
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・准教授
研究者番号 : 90258301

(4) 研究協力者

DORJBAL, Enkhjargal
モンゴル健康科学大学・薬学部・教授

DAMJINJV, Davaadagva
モンゴル医科学大学・薬学部・教授

TURTUSHIKH, Damba
モンゴル医科学大学・薬学部・助手

TSOGTBAATAR, Ariuntuya
モンゴル医科学大学・薬学部・助手

BUNDDULAM, Perleidulam
モンゴル医科学大学・薬学部・助手