

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：34414

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08333

研究課題名(和文) 東南アジア産薬用植物の薬効・効能の科学的エビデンスを解明する

研究課題名(英文) Evidence of medicinal properties and efficacy of Southeast Asian medicinal plants

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) 3,700,000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有効性を検証するため、これら調査や研究がようやく実施されるようになった。ミャンマー産およびインドネシア産薬用植物の効能の科学的根拠を立証するため、118種類のミャンマー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、トウダイグサ科植物 *Jatropha multifida* やリンドウ科植物 *Gentiana kurroo* など5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、ミャンマー産シソ科植物 *Premna integrifolia* から新規メラニン形成阻害物質を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

東南アジアをはじめ世界各地では現在でも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根拠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)：In Southeast Asia, a huge number of species live, scientific research on biological activity and active ingredients of natural resources has not been conducted. Recently, in order to verify the effectiveness of the medicinal plants used in traditional medicine of Southeast Asia, phytochemical studies have been carried out. As a result, strong anti-influenza activity was observed in five kinds of medicinal plant extracts such as *Jatropha multifida* (Euphorbiaceae) and *Gentiana kurroo* (Gentianaceae). New melanin inhibitors were also found in *Premna integrifolia* collected in Myanmar.

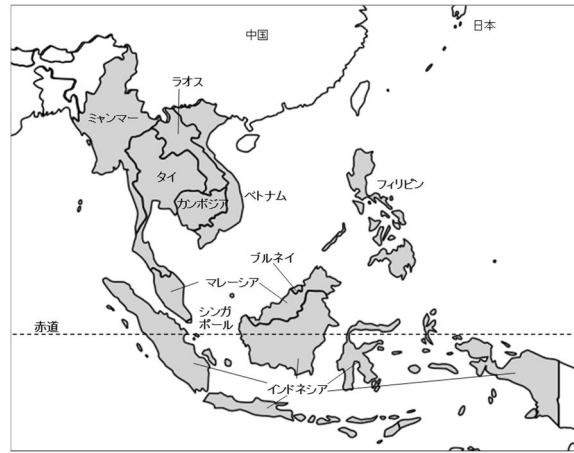
研究分野：天然資源

キーワード：東南アジア 薬用植物 抗インフルエンザ活性 抗菌活性 伝統医学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

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位置し、インドシナ半島やスダラ列島などの島嶼部を含む広大な地域である。また、赤道に近いため、そのほとんどの地域が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を有しているため、世界でも有数の生物多様性を示し、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いるという報告もある。実際に、東南アジアには4万種以上の植物が棲息していることが確認されている。このうち、7,000~9,000種の植物が薬用植物と言われており、天然医薬用資源の宝庫と言っても過言ではない。このことから、各地域の薬用植物は伝統医学に用いられ、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(Thuoc Nam)、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継承されている。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、腸チフスや赤痢、マラリアなど感染症が多い地域である。そのため、日本と比較して、東南アジアは感染症による死亡率が未だに高い状態にある。近年、今まで観られなかった感染症や一旦は廃れたものの再び現れた感染症、すなわち、新興再興感染症が問題になっている。東南アジアでも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・QOL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を行っているところも少なくない。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、経験に基づいた伝統医学から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、ウイルス性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注目し、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

インドネシアやベトナム、ミャンマーなど東南アジア地域で採取・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14kD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。

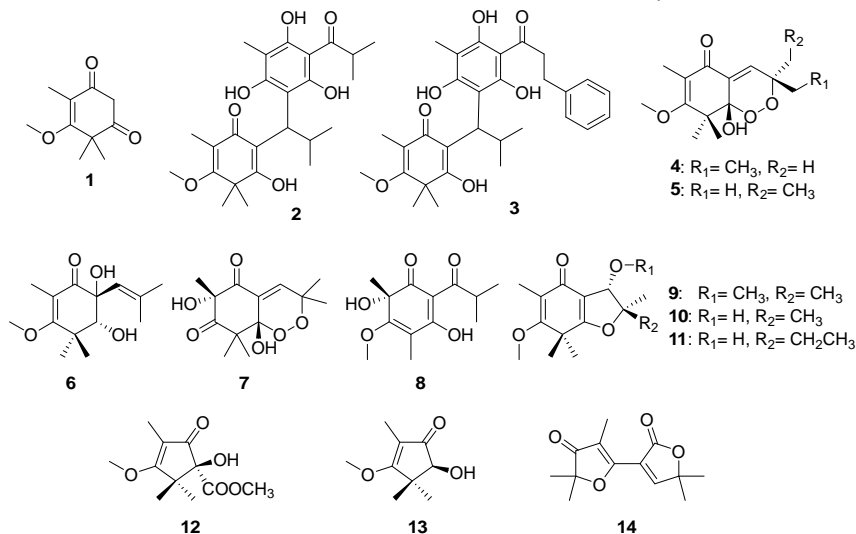
抗インフルエンザ活性の作用メカニズムの解明

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は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。

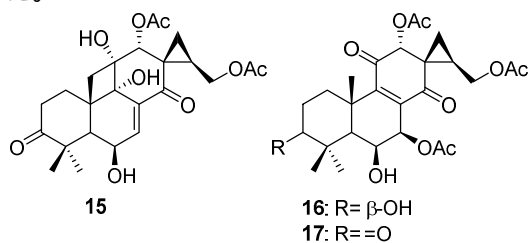
4. 研究成果

Jatropha multifida Linn. は、トウダイグサ科に属し、アジアやアフリカの熱帯地域に分布している。ミャンマーでは、この植物の全草は "Say-ma-khan" と呼ばれ、発熱や消化不良、皮膚感染症などの治療に用いられている。この植物の茎部のエタノール抽出物から調製した各溶媒溶出画分について、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、水溶出部にウイルスの感染を阻害する効果が認められた。このことは、インフルエンザ生活史において吸着から脱殻までを阻害することを示唆していた。一方、被験サンプルとインフルエンザ A ウイルスを同時に添付した場合、クロロホルム画分と作用させた群ではウイルス感染している細胞数が減弱していた。このことから、クロロホルム画分はウイルスの細胞内での増殖を抑制しており、ゲノム複製から放出までの増殖過程を阻害することが指示された。これらの結果から、*J. multifida* にはウイルスの感染及び増殖を抑制する阻害活性メカニズムの異なる化合物の存在が推測された。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。

フトモモ科植物 *Baeckea frutescens* は、東南アジア、オーストラリアや中国南部に広く分布するフトモモ科に属する低木である。この植物の葉部はインドネシア、マレーシアやタイでは、リュウマチや解熱のために使われる伝統生薬である。インドネシア伝統医学である Jamu では、*B. frutescens* の葉部は、"Jungrahab" と呼ばれている。この植物の生物活性物質を特定するために、この植物の葉部の抽出物から精製を行ったところ、11 種の新規フロログシノール baeckenone A (1)–K (11) 及び 3 種の新規関連類縁体 frutescencenone A (12)–C (14) を見出した。その中で、baeckenone F (6), J (10), K (11) および frutescencenone A (12) にヒト肺がん細胞 A549 及びヒト膵臓ガン細胞 PSN-1 に対して、強い細胞増殖抑制作用を示した。



Plectranthus scutellarioides は、インドネシア、インド、中国南部、オーストラリアに広く分布するシソ科植物である。インドネシアでは、この植物の葉部は、“Daun iler” と呼ばれ、腰痛、皮膚疾患や婦人病の治療によく用いられる生薬である。そこで、インドネシア産 *P. scutellarioides* の葉部からクロロホルム抽出エキスを調製し、順相及び逆相カラムクロマトグラフィーなど各種クロマトグラフィーにより、3 種の新規アビエタン型ジテルペノイド spiroscutelone A (15)–C (17) を単離した。これら化合物の構造は NMR や MS などの機器分析データを解析して決定した。特に、化合物 15 は B 環と C 環にシクロブタン環が存在する新規骨格を有するアビエタン型ジテルペノイドであった。また、これら新規化合物は数種のヒトがん細胞に対する細胞毒性試験を行ったところ、spiroscutelone B は中程度の細胞増殖抑制効果を示した。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 11件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ito Takuya, Rakainsa Senda Kartika, Nisa Khoirun, Morita Hiroyuki	4. 巻 127
2. 論文標題 Three new abietane-type diterpenoids from the leaves of Indonesian <i>Plectranthus scutellarioides</i>	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Fitoterapia	6. 最初と最後の頁 146 ~ 150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.fitote.2018.02.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Woo So-Yeun, Win Nwet Nwet, Wong Chin Piow, Ito Takuya, Hoshino Shotaro, Ngwe Hla, Aye Aung Aung, Han Nang Mya, Zhang Huiping, Hayashi Fumiaki, Abe Ikuro, Morita Hiroyuki	4. 巻 72
2. 論文標題 Two new pyrrolo-2-aminoimidazoles from a Myanmarese marine sponge, <i>Clathria prolifera</i>	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Natural Medicines	6. 最初と最後の頁 803 ~ 807
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11418-018-1205-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Win Nwet Nwet, Woo So-Yeun, Ngwe Hla, Prema, Wong Chin Piow, Ito Takuya, Okamoto Yasuko, Tanaka Masami, Imagawa Hiroshi, Asakawa Yoshinori, Abe Ikuro, Morita Hiroyuki	4. 巻 127
2. 論文標題 Tetrahydrofuran lignans: Melanogenesis inhibitors from <i>Premna integrifolia</i> wood collected in Myanmar	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Fitoterapia	6. 最初と最後の頁 308 ~ 313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.fitote.2018.03.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Lu Wanli, Alanzi Abdullah R., Abugrain Mostafa E., Ito Takuya, Mahmud Taifo	4. 巻 102
2. 論文標題 Global and pathway-specific transcriptional regulations of pactamycin biosynthesis in <i>Streptomyces pactum</i>	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Applied Microbiology and Biotechnology	6. 最初と最後の頁 10589 ~ 10601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00253-018-9375-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ito Takuya, Nisa Khoirun, Rakainsa Senda Kartika, Lallo Sbehan, Morita Hiroyuki	4. 巻 73
2. 論文標題 New phloroglucinol derivatives from Indonesian <i>Baeckea frutescens</i>	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 1177 ~ 1181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1016/j.tet.2017.01.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nguyen, H. T., Ho, D. V., Vo, H. Q., Le, A. T., Nguyen, H. M., Kodama, T., Ito, T., Morita, H. Raal, A.	4. 巻 11
2. 論文標題 Antibacterial activities of chemical constituents from the aerial parts of <i>Hedyotis pilulifera</i>	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pharm. Biol.	6. 最初と最後の頁 125421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13880209.2017.1279673.	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 Shoji, M., Woo, S., Masuda, A., Win, N. N., Ngwe, H., Takahashi, E., Kido, H., Morita, H., Ito, T., Kuzuhara, T.	4. 巻 17
2. 論文標題 Anti-influenza virus activity of extracts from the stems of <i>Jatropha multifida</i> Linn. collected in Myanmar.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Complem. Altern. Med.	6. 最初と最後の頁 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12906-017-1612-8.	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 Zhang Lihan, Hashimoto Takuya, Qin Bin, Hashimoto Junko, Kozone Ikuko, Kawahara Teppei, Okada Masahiro, Awakawa Takayoshi, Ito Takuya, Asakawa Yoshinori, Ueki Masashi, Takahashi Shunji, Osada Hiroyuki, Wakimoto Toshiyuki, Ikeda Haruo, Shin-ya Kazuo, Abe Ikuro	4. 巻 129
2. 論文標題 Characterization of Giant Modular PKSs Provides Insight into Genetic Mechanism for Structural Diversification of Aminopolyol Polyketides	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie	6. 最初と最後の頁 1766 ~ 1771
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1002/ange.201611371	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kawasaki Masashi, Kuroyanagi Saki, Ito Takuya, Morita Hiroyuki, Tanaka Yasuo, Toyooka Naoki	4. 巻 73
2. 論文標題 Synthesis and odor properties of Phantolide analogues	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 2089 ~ 2099
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.02.055	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Agbo, J. B. P. A. A., Mpetga, J. D. S., Bikanga, R., Tchuenguem, R. T., Tsafack R. B. N, Awoufack, M. D., Dzoyem, J. P., Ito, T., Morita, H., Tane, P.	4. 巻 12
2. 論文標題 A new benzophenanthridine alkaloid from <i>Caloncoba glauca</i> .	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nat. Prod. Comm.	6. 最初と最後の頁 367 ~ 368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kodama Takeshi, Ito Takuya, Dibwe Dya Fita, Woo So-Yeun, Morita Hiroyuki	4. 巻 27
2. 論文標題 Syntheses of benzophenone-xanthone hybrid polyketides and their antibacterial activities	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem. Lett.	6. 最初と最後の頁 2397 ~ 2400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2017.04.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ho Viet Duc, Hoang Thi Nhu Hanh, Vo Quoc Hung, Phan Van Kiem, Le Tuan Anh, Pham Viet Ty, Nguyen Minh Hien, Kodama Takeshi, Ito Takuya, Morita Hiroyuki, Raal Ain, Nguyen Thi Hoai	4. 巻 144
2. 論文標題 Cycloartane-type triterpene glycosides anopanins A-C with monoacyldigalactosylglycerols from <i>Anodendron paniculatum</i>	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Phytochemistry	6. 最初と最後の頁 113 ~ 118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2017.09.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Win Nwet Nwet, Ito Takuya, Ngwe Hla, Win Yi Yi, Prema, Okamoto Yasuko, Tanaka Masami, Asakawa Yoshinori, Abe Ikuro, Morita Hiroyuki	4. 巻 122
2. 論文標題 Labdane diterpenoids from <i>Curcuma amada</i> rhizomes collected in Myanmar and their antiproliferative activities	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Fitoterapia	6. 最初と最後の頁 34 ~ 39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.fitote.2017.08.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Ito, Takuya
2. 発表標題 Collaboration with some universities of Myanmar in natural product research.
3. 学会等名 Symposium on traditional medicine and primary healthcare in Toyama and Myanmar (JICA partnership program)(富山) (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ito T, Khoirun N, Morita H.
2. 発表標題 Phytochemical study on <i>Baekkea frutescens</i> collected in Indonesia.
3. 学会等名 The 58th Annual Meeting of the American Society of Pharmacognosy (ポートランド、USA) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 高松智 (編集)、伊藤卓也 共著	4. 発行年 2017年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 229
3. 書名 生薬・薬用植物研究の最新動向	

〔産業財産権〕

〔その他〕

大阪大谷大学薬学部

http://www.osaka-ohitani.ac.jp/department/teacher/pharmacy/ph_i_toutaku.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
--	---------------------------	-----------------------	----