

## 自己評価報告書

平成23年4月8日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2011

課題番号：20404004

研究課題名（和文） バングラデシュ天然薬物資源調査

研究課題名（英文） Field Study on natural medicinal resources in Bangladesh

研究代表者 石橋 正己

(ISHIBASHI MASAMI)

千葉大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号：90212927

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

キーワード：天然物化学，資源調査，スクリーニング，熱帯植物

## 1. 研究計画の概要

本研究では、創薬を目指した天然物の探索研究を強力に展開するために、「バングラデシュ天然薬用資源調査」を行う。バングラデシュは暑熱な気候と肥沃な土壤に恵まれ、熱帯植物を中心として多様な天然薬用資源に富んでいる。しかしながら、天然薬物探索材料としては未だ対象とされているものは少なく、その多くが未開発である。

本研究では、バングラデシュ・国立クルナ大学薬学部・教授 Samir K. Sadhu 博士および公立ジャガナス大学薬学部・准教授 Firoj Ahmed 博士，および両博士が所属する両大学研究チームとの密接な共同研究により、熱帯植物を中心にバングラデシュ天然薬用資源の調査ならびにそのバングラデシュ天然薬用資源からの有用天然物の発見およびその有効利用を目指す。

## 2. 研究の進捗状況

## (1) 薬用資源調査（天然物探索材料としての植物現地調査）：研究代表者・石橋は、

これまでに次のように3回バングラデシュ国を訪問し、ジャガンナス（Jagannath）大学薬学部准教授 Firoj Ahmed 博士およびクルナ（Khulna）大学薬学部 S. K. Sadhu 教授の指導のもと、現地の薬用植物の専門家の協力を得て、バングラデシュ天然薬物調査を行った。

① 平成20年11月16日から11月24日：バングラデシュ南部（クルナ地区およびシュンドルボン・マングローブ森林地区）

② 平成21年11月16日から11月23日：バングラデシュ東部（チッタゴン地区およびコックスバザール地区）

③ 平成22年11月28日から12月4日：バングラデシュ西部（ラジシャヒ地区）

これら各地区において、とくに各地区特有の植物種や現地で栽培される薬用植物を中心に幅広く植物資源の調査・採取を行った。採取した薬用植物等は約200種近くに上ったが、一つの種当たり採取量は予備的スクリーニングに最低限必要な量にとどめた。

## (2) ライブラリー構築とスクリーニング：

上記の調査によって採取した植物サンプルについて、有機溶媒による抽出を行い、抽出エキスをライブラリーを構築した。得られた抽出エキスをを用いて種々のシグナル伝達経路（ウイント，ヘッジホッグ，トレイルシグナル等）に対する阻害作用等に関するスクリーニング試験を行った。

(3) 活性成分探索：上記スクリーニングで陽性を示したサンプルについて次のような活性成分の探索に関する研究を行った。

- ① キョウチクトウ科 *Vallisneria spiralis* から新規カルデノリド配糖体 vallarisoside および一種の新規配糖体を単離した。このうち vallarisoside は顕著なトレイル耐性克服作用を示した。
- ② トウダイグサ科 *Excoecaria agallocha* からヘッジホッグシグナル阻害作用をもつ新規フラボノイド配糖体2種を単離した。
- ③ トウダイグサ科 *Excoecaria indica* からはウイントシグナル活性化作用をもつフォ

ルボール型ジテルペン3種を単離した。

- ④ センダンセンダン科 *Amoora cucullata* からは、トレイル耐性克服作用に関するスクリーニングにより4種の新規化合物を含む11種の化合物を単離した。

### 3. 現在までの達成度

- ① 当初の計画以上に進展している。

バングラデシュ側カウンターパートであるクルナ大学薬学部・教授 Samir K. Sadhu 博士および公立ジャガナス大学薬学部・准教授 Firoj Ahmed 博士の献身的な協力により、本国際共同研究はこれまできわめて順調に進展しており、予測していた以上の多種多様な熱帯植物資源の調査・採取、ならびにそれを活用した生物活性天然物のスクリーニング研究を実施することができている。現地調査を行う前にカウンターパートの Sadhu 博士と Ahmed 博士が詳細な情報収集に基づき、綿密な計画を立てていることが本研究が順調に進展している理由である。

### 4. 今後の研究の推進方策

これまでと同様に、年1回研究代表者(石橋)がバングラデシュを訪問し天然薬物調査を行う。バングラデシュ側カウンターパートとは良好な信頼関係を構築しており、これまでと同様の協力が得られることは間違いない。今後はこれまで未調査のバングラデシュ北部から北西部地区の調査を中心に行う予定である。

### 5. 代表的な研究成果

[雑誌論文] (計7件) (すべて査読有)

- ① Ahmed, F.; Toume, K.; Ohtsuki, T.; Rahman, M.; Sadhu, S. K.; Ishibashi, M. "Cryptolepine, isolated from *Sida acuta*, sensitizes human gastric adenocarcinoma cells to TRAIL-induced apoptosis" *Phytotherapy Research* **2011**, 25, 147-150
- ② Rifai, Y.; Arai, M. A.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M. "New Hedgehog/GLI signaling inhibitors from *Excoecaria agallocha*" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 718-722
- ③ Ahmed, F.; Sadhu, S. K.; Ishibashi, M. "Search for bioactive natural products from medicinal plants of Bangladesh" *J. Nat. Med.* **2010**, 64, 393-401
- ④ Ahmed, F.; Sadhu, S. K.; Ohtsuki, T.; Khatun, A.; Ishibashi, M. "Glycosides from *Vallisneria spiralis* with TRAIL-resistance-overcoming activity" *Heterocycles* **2010**, 80, 477-488
- ⑤ Ahmed, F.; Toume, K.; Sadhu, S. K.; Ohtsuki, T.; Arai, M. A.; Ishibashi, M. "Constituents of *Amoora cucullata* with

TRAIL resistance overcoming activity" *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 3696-3703

- ⑥ Minakawa, T.; Toume, K.; Ahmed, F.; Sadhu, S. K.; Ohtsuki, T.; Arai, M. A.; Ishibashi, M. "Constituents of *Pongamia pinnata* isolated in a screening for activity to overcome TRAIL-resistance" *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, 58, 1549-1551
- ⑦ Sadhu, S. K.; Khatun, A.; Ohtsuki, T.; Ishibashi, M. "Constituents from *Hoya parasitica* and their cell growth inhibitory activity" *Planta Medica* **2008**, 74, 760-763

[学会発表] (計4件)

- ① K. Toume, F. Ahmed, T. Ohtsuki, S. K. Sadhu, M. A. Arai, M. Ishibashi, "TRAIL-resistance overcoming constituents from a mangrove *Amoora cucullata*", 13th International Symposium on Marine Natural Products, October 19, 2010, Phuket
- ② 當銘一文, F. Ahmed, 中澤孝文, 大槻崇, 荒井緑, 石橋正己, "TRAILシグナルを介してがん選択的にアポトーシスを誘導する天然物の探索", 第52回天然有機化合物討論会, 平成22年9月29日, 静岡
- ③ F. Ahmed, K. Toume, S. K. Sadhu, T. Ohtsuki, M. A. Arai, M. Ishibashi, "Constituents of *Amoora cucullata* with TRAIL resistance overcoming activity", 日本生薬学会第57年会, 平成22年9月26日, 徳島
- ④ F. Ahmed, T. Ohtsuki, M. Rahman, S. K. Sadhu, K. Toume, M. Ishibashi, "Bioactive components from medicinal plants of Bangladesh for abrogating TRAIL-resistance", 日本生薬学会第56年会, 平成21年10月4日, 京都

[図書] (計1件)

- ① 村田道雄, 石橋正己, 木越英夫, 佐々木誠 (監訳), ソレル有機化学, 東京化学同人, 総ページ数854.

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: コンプレチン酸A及びB

発明者: 石橋正己・中澤孝文・當銘一文・小谷野喬

権利者: 千葉大学

種類: 特許

番号: 特願2010-041883

出願年月日: 2010年2月26日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ

<http://www.p.chiba-u.ac.jp/lab/kouzou/>