

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860078

研究課題名(和文)美白薬の創薬研究を目指した未利用植物資源からの新規機能性物質の探索

研究課題名(英文)drug discovery research targets for cosmetic compounds from unused plants

研究代表者

杉本 幸子 (Sugimoto, Sachiko)

広島大学・医歯薬保健学研究院・准教授

研究者番号：60549012

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)：亜熱帯、熱帯地域における未利用植物を数種類用いて、それぞれに各種カラムクロマトグラフィを用いて、含有成分の単離を行い、得られた化合物について、NMRやMSなどをはじめとする各種物理化学データの詳細な解析により、含有成分の構造解析を行った。化学構造が明らかとなった化合物については、当研究室で保有するアッセイにかけ、それら化合物がどのような作用を有するか調べた。今回研究に着手した植物からは、メラニン産生抑制活性や、糖化抑制活性、コラゲナーゼ阻害活性、DPPHラジカル消去活性などが見出された。特に今回は、様々な疾患に関連すると言われる糖化抑制活性作用について非常に強い阻害活性が認められた。

研究成果の概要(英文)：Advanced glycation endproducts, which readily form and accumulate with sustained hyperglycemia, contribute to the development of diabetic complications and, as such, are considered a potential therapeutic target. Some isolated compounds from two plants showed strong inhibitory activity toward AGEs formation, the inhibitory activity of a positive control, aminoguanidine, being 2.48 mM. The current results indicate that, in comparison with the reference compound, aminoguanidine, which once entered phase II clinical trials, but was withdrawn because of its side effects, flavonoid glycosides were clearly more efficient in inhibiting the formation of AGEs. Thus, these compounds seem to be worthy of consideration as potential therapeutic agents for diabetic complications and related diseases though additional biological evaluation.

研究分野：天然物化学

キーワード：糖化抑制活性 メラニン産生抑制活性 *Ixora undulata* *Linaria japonica*

1. 研究開始当初の背景

機能性食品や飲料、健康志向食品、サプリメント、医薬品など幅広い産業へとアンチエイジング市場が広がりを見せる中、とりわけ盛り上がりを見せているのがコスメシューティカル(機能性化粧品)市場である。その枢軸のひとつがホワイトニング機能を中心とした機能性化粧品である。近年、活発に美白に関する研究は行われているが、実際の市場調査などによると、それら美白薬を使用して効果があると実感しているのは少数例である。また、近年は若年層をターゲットとした初期段階での老化症状の予防として、アンチエイジング機能とホワイトニング機能を組み合わせるものなども考えられており、天然由来化合物研究分野でもこれらの探索研究は盛んに行われている。

2. 研究の目的

近年、活発に美白に関する研究は行われているが、実際の市場調査などによると、それら美白薬を使用して効果があると実感しているのは少数例である。そこで、メラニン産生抑制活性を示す化合物を、遺伝的多様性に富む亜熱帯、熱帯地域産の未利用植物資源から単離・構造決定を行うとともに、これまでに見つけた有用化合物の類縁体化合物を合成し、構造活性相関を明らかとする。また、チロシナーゼ阻害活性、糖化抑制活性を併せて検討することアンチエイジング美容薬のリード化合物を見出すことを研究目的とする。

3. 研究の方法

1. 植物素材からの各種カラムクロマトグラフィーを用いた単離・精製、物理化学スペクトルの解析、誘導体化反応などを用いてその化学構造を解析する。
2. 活性の確認できている含硫含窒素化合物については、より有意な活性を見出せるよう、類縁化合物を種々合成する。
3. 単離した化合物および類縁化合物についてメラニン産生抑制活性等を行い、構造活性相関を解明する。
4. 抗酸化活性、チロシナーゼ阻害活性、糖化抑制活性等併せて検討することアンチエイジング美容薬のリード化合物の探索研究の効率化を図る。

4. 研究成果

遺伝的多様性に富む亜熱帯、熱帯地域産の未利用植物資源として、今回研究に用いたアカ

ネ科植物 *Ixora undulata* はエジプトで採取した植物で、観賞用に用いられるほか、現地の民間薬として根部が解熱や下痢に用いられる、本植物の成分探索に着手した結果、非常に珍しい含硫含窒素化合物二種を単離し、X-線結晶構造解析を用い絶対立体配置を含めた化学構造を決定するとともに、三種の芳香族誘導体、一種のフラボノイド配糖体をそれぞれ新規化合物として得るとともに、七種の既知化合物を単離・同定した。得られた化合物についてアンチエイジングを目標に、糖化抑制活性試験を行い、一般的にポジティブコントロールとして用いられているアミノグアニジンの 50% 阻害濃度 (2.48mM) より薬 30 倍の強度を持つメガスティグマン配糖体とフラボノイド配糖体を報告した。¹¹⁾ なお、メガスティグマン配糖体に糖化抑制活性があることを見出したのは初めての報告である。シノブノキ *Grevillea robusta* 葉部より、アルブチン誘導体である数種の新規化合物を単離し、それらについてはアルブチンよりも 9~23 倍強いメラニン産生抑制活性を示す化合物を報告している。¹⁶⁾ また、マツバウンラン *Linaria japonica* は海岸の砂地に自生し、民間薬として利尿作用が知られているが、未詳な部分が多く研究に着手した結果、3 種の新規フラボノイド配糖体を単離し、それらの糖鎖はいずれも数カ所アセチル化されており、そのアグリコン部分は 6 位 4' 位がメチル化された pectolinarigenin であった。これらフラボノイド配糖体についても糖化抑制活性が認められ、ポジティブコントロールに対して 36~60 倍強い阻害活性を明らかとした。なお、美容効果の一環として、コラゲナーゼ阻害活性についても検討を行ったが、いずれの新規フラボノイド化合物には活性が認められなかった。⁹⁾ 以上のことから、未詳の植物についてその含有成分を決定し、それらについての新規有用性を明らかとしたことは、天然物からの創薬に関して重要であると考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 18 件)

- 1) Samy Mamdouh Nabil, Hamed Ashraf Nageeb El-Sayed, Sachiko Sugimoto, Hideaki Otsuka, Kamel, Mohamed Salah; Katsuyoshi Matsunami; Officinalioside, a new lignan glucoside from *Borago officinalis* L. *Natural Product Research*. (2016), **30**(8), 967-972. 査読あり
- 2) Samy Mamdouh Nabil, Khalil Hany Ezzat,

- Sachiko Sugimoto, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Kamel, Mohamed S. Biological studies on chemical constituents of *Ruellia patula* and *Ruellia tuberosa* *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, **4**(1), 64-67 (2015) 査読あり
- 3) Yuka Uemura, Mio Iwami, Susumu Kawakami, Sachiko Sugimoto, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Takakazu Shinzato, Masatoshi Kawahata, Kentaro Yamaguchi: Megastigmane glucosides and megastigmanes from the leaves of *Meliosma lepidota* ssp. *squamulata* *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **63**(8), 608-616 (2015) 査読あり
- 4) Mamdouh Samy Nabil, Nageeb El-Sayed Hamed Ashraf, Sachiko Sugimoto, Hideaki Otsuka, Mohamed Kamel Salah, Katsuyoshi Matsunami: Chemical constituents and biological activities of genus *Ruellia* *International Journal of Pharmacognosy* (Panchkula, India), **2**(6), 270-279 (2015) 査読あり
- 5) Retno Widyowati, Sachiko Sugimoto, Yoshi Yamano, Sukardiman, Hideaki Otsuka, Katsuyoshi Matsunami, New cis-ent-clerodanes from *Linaria japonica* *Phytochemistry Letters*, **14**, 56-62 (2015) 査読あり
- 6) Shinji Takahashi, Susumu Kawakami, Sachiko Sugimoto, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka: Lignan glycosides and phenolic compound glycosides from the branches of *Tabebuia chrysotricha* *American Journal of Plant Sciences*, **6**(5), 676-684 (2015) 査読あり
- 7) Mamdouh Samy Nabil, Hany Khalil Ezzat, Sachiko Sugimoto, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Mohamed Kamel Salah: Amphipaniculosides A-D, triterpenoid glycosides, and amphipaniculoside E, an aliphatic alcohol glycoside from the leaves of *Amphilophium paniculatum* *Phytochemistry*, **115**, 261-268 (2015) 査読あり
- 8) Keiko Ogawa, Seikou Nakamura, Sachiko Sugimoto, Junko Tsukioka, Fusako Hinomaru, Souichi Nakashima, Takahiro Matsumoto, Tomoe Ohta, Katsuyoshi Fujimoto, Masayuki Yoshikawa, Hisashi Matsuda: Constituents of flowers of Paeoniaceae plants, *Paeonia suffruticosa* and *Paeonia lactiflora* *Phytochemistry Letters*, **12**, 98-104 (2015) 査読あり
- 9) John Refaat, Mamdouh Samy Nabil, Samar Desoukey Y, Ramadan, Mahmoud A, Sachiko Sugimoto, Katsuyoshi Matsunami, Mohamed Salah Kamel: Chemical constituents from *Chorisia chodatii* flowers and their biological activities *Medicinal Chemistry Research*, **24**(7), 2939-2949 (2015) 査読あり
- 10) Yukiko Yamashita-Higuchi, Sachiko Sugimoto, Katsuyoshi Matsunami, Masanori Inagaki, Hideaki Otsuka and Yoshio Takeda: Nitrile-containing phenolic glucosides from the leaves of *Glochidion acuminatum* *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **63**(1), 49-53 (2015) 査読あり
- 11) Sachiko Sugimoto, Amira Samir Wanas, Tsutomu Mizuno, Katsuyoshi Matsunami, Mohamed Salah Kamel and Hideaki Otsuka: Chemical and biological studies of secondary metabolites isolated from the leaves of *Ixora undulate* *Phytochemistry*, **108**, 189-195 (2014) 査読あり
- 12) Mamdouh Samy Nabil, Sachiko Sugimoto, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka and Mohamed Salah Kamel: Taxiphyllin 6'-*O*-gallate, actinidioionoside 6'-*O*-gallate and myricetrin 2''-*O*-sulfate from the leaves of *Syzygium samarangense* and their biological activities *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **64**(10), 1013-1018 (2014) 査読あり
- 13) Mamdouh Samy Nabil, Sachiko Sugimoto, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka and Mohamed Salah Kamel: One new flavonoid xyloside and one new natural triterpene rhamnoside from the leaves of *Syzygium grande* *Phytochemistry Letters*, **9**(12), 86-90 (2014) 査読あり
- 14) Yasue Oka, Susumu Kawakami, Sachiko Sugimoto, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Duangporn Lhieochaiphant and Sorasak Lhieochaiphant: Cembrene-type diterpenoids and a phenolic compound from the leaves of Thai medicinal plant, *Croton sublyratus* Kurz *American Journal of Plant Sciences*, **5**(09), 1370-1377 (2014) 査読あり
- 15) Yuya Nomoto, Liva Harinantenaina, Sachiko Sugimoto, Katsuyoshi Matsunami

and Hideaki Otsuka: 3,4-*seco*-24-*homo*-28-*nor*-Cycloartane and drimane-type sesquiterpenes and their lactams from the EtOAc-soluble fraction of a leaf extract of *Cinnamosma fragrans* and their biological activity *Journal of Natural Medicines*, **68**(03) 513-521 (2014) 査読あり

- 16) Yukiko Yamashita-Higuchi, Sachiko Sugimoto, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka and Takahito Nakai: Grevillosides J-Q, Arbutin derivatives from the leaves of *Grevillea robusta* and their melanogenesis inhibitory activity *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **64**(04), 364-372 (2014) 査読あり
- 17) Mamdouh Samy Nabil, Sachiko Sugimoto, Katsuyoshi Matsunami and Mohamed Salah Kamel: Bioactive compounds from the leavers of *Eugenia uniflora* *Journal of Natural Products (INDIA)*, **7**(00) 37-47 (2014) 査読あり
- 18) Ayumi Iha, Sachiko Sugimoto, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Takakazu Shinzato and Yoshio Takeda: One new megastigmane glycoside with a double bond at a rare position from the leaves of *Anitdesma pentandrum* var. *barbatum* *Heterocycles* **88**(01) 711-718 (2014) 査読あり

〔学会発表〕(計 25 件)

- 1) 阪井史歩, 杉本幸子, 山野喜, 川上晋, 大塚英昭, 松浪勝義: ケナガエサカキ葉部由来の新規配糖体 第 136 年会日本薬学会 (横浜), 2016. 3.29
- 2) 曾根雄太郎, 山野喜, 志賀もえみ, 杉本幸子, 木下英司, 木下恵美子, 小池透, 大塚英昭, 松浪勝義: Phos-tag SDS PAGE を用いたリン酸化阻害物質の探索 第 136 年会日本薬学会 (横浜), 2016. 3.29
- 3) 馬場翔太郎, 宮崎友里, 杉本幸子, 山野喜, 大塚英昭, 松浪勝義: ダンギク (*Caryopteris incana*) 地上部からの抗 Leishmania 活性成分の探索 第 136 年会日本薬学会 (横浜), 2016. 3.28
- 4) 落葉尚子, 杉本幸子, 山野喜, 大塚英昭, 松浪勝義: ハドノキ葉部からの抗 Leishmania 活性物質の探索 第 6 回食品薬学シンポジウム, 2015. 10.31 (岡山)
- 5) 松本雄太, 杉本幸子, 山野喜, 大塚英昭, 松浪勝義: イヌホオズキ (*Solanum nigrum*) の成分研究. 第 54 回日本薬学会中国四国支部大会 (高知), 2015.10.31
- 6) 佐々木彩乃, 杉本幸子, 山野喜, 大塚英昭, 松浪勝義: オオシマコバンノキ (*Breynia officinalis*) 葉部の成分研究. 第 54 回日本薬学会中国四国支部大会 (高知), 2015.10.31
- 7) 杉本幸子, 山野喜, 松浪勝義, 大塚英昭: タイ産ヒメモダマ (*Entada rheedei* Sprengel) 種子の成分研究 (5). 第 62 回年会 日本生薬学会 (岐阜), 2015. 9.12
- 8) Mamdouh Nabil Samy, John Refaat, Sachiko Sugimoto, Hideaki Otsuka, Mohamed Salah Kamel, Katsuyoshi Matsunami; Two new megastigmane glycosides from *Chorisia chodatii* leaves. 第 62 回年会 日本生薬学会 (岐阜), 2015. 9.12
- 9) 落葉尚子, 杉本幸子, 山野喜, 大塚英昭, 松浪勝義: ハドノキ由来ジテルペン環化酵素のクローニング. 第 62 回年会 日本生薬学会 (岐阜), 2015. 9.11
- 10) 長島佳純, 山野喜, 杉本幸子, 石渡賢治, 嘉糠洋陸, 松浪勝義: 沖縄産 *Peperomia japonica* 由来の抗線虫物質の探索. 第 62 回年会 日本生薬学会 (岐阜), 2015. 9.11
- 11) Retno Widyowati, Sachiko Sugimoto, Yoshi Yamano, Hideaki Otsuka, Katsuyoshi Matsunami: New Methyl Threonolactones and Pyroglutamate of *Spilanthes acmella*. ISPSA 2015 Tokushima Inaugural Symposium of the Phytochemical Society of Asia (Tokushima), 2015. 8.30
- 12) Ahmed DARWISH, Mamdouh SAMY, 杉本幸子, 山野喜, 大塚英昭, Hosni ABDEL-SALAM, 松浪勝義: Hepatoprotective activity of isolated compounds from *Lumnitzera racemosa*. 第 135 年会日本薬学会 (神戸), 2015. 3.27
- 13) 小川慶子, 中村誠宏, 杉本幸子, 月岡淳子, 日丸富紗子, 中嶋聡一, 松本崇宏, 太田智絵, 吉川雅之, 松田久司: メディシナルフラワー研究: ボタンおよびシャクヤク花部の抗酸化作用成分. 第 135 年会日本薬学会 (神戸), 2015. 3.26
- 14) 寺道望, 杉本幸子, 山野喜, 大塚英昭, 松浪勝義: 沖縄産ヒルギカズラ葉部の光毒性抑制成分の研究. 第 135 年会日本薬学会 (神戸), 2015. 3.26
- 15) 阪井史歩, 杉本幸子, 山野喜, 大塚英昭, 松浪勝義: ケナガエサカキ由来の新規

ジテルペン配糖体 .第 135 年会日本薬学会 (神戸), 2015. 3.26

- 16) 杉本幸子, 松浪勝義, 大塚英昭: リョウブ葉部の新規セスキテルペン配糖体の構造決定. 第 53 回 日本薬学会中国四国支部学術大会 (広島), 2014. 11.8
- 17) Retno Widyowati, Sachiko Sugimoto, Yoshi Yamano, Hideaki Otsuka, Katsuyoshi Matsunami: New Flavonoid Glycosides from *Linaria japonica*. The 8th JSP-CCTCNM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy (Fukuoka), 2014. 9.13
- 18) Mamdouh Nabil SAMY, Sachiko Sugimoto, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Mohamed Salah Kamel: Anti-oxidative compounds from the leaves of *Syzygium samarangense*, The 8th JSP-CCTCNM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy (Fukuoka), 2014. 9.13
- 19) 脇本恵, 杉本幸子, 山野喜, 松浪勝義, 大塚英昭: ツルリンドウ *Tripterospermum japonicum* 地上部の成分研究. 日本生薬学会 第 61 回年会 (福岡), 2014. 9.13
- 20) 寺澤沙織, 杉本幸子, 山野喜, 松浪勝義, 大塚英昭: モクレイシ (*Microtropis japonica* Hallierf.) 葉部の成分研究 (5). 第 134 年会日本薬学会 (熊本), 2014. 3.28
- 21) 勝谷和馬, 杉本幸子, 山野喜, 松浪勝義, 大塚英昭: ハマザクロ (*Sonneratia alba* J. Smith) 葉部の成分研究. 第 134 年会日本薬学会 (熊本), 2014. 3.28
- 22) 落葉尚子, 杉本幸子, 松浪勝義, 大塚英昭, 武田美雄: ハドノキ葉部の成分研究. 日本生薬学会 第 60 回年会 (北海道), 2013. 9.7
- 23) 上村有加, 岩見美緒, 杉本幸子, 松浪勝義, 大塚英昭, 武田美雄: ナンバンアワブキ葉部の成分研究 (3). 日本生薬学会 第 60 回年会 (北海道), 2013. 9.7
- 24) 辻山有希, 杉本幸子, 松浪勝義, 大塚英昭: ナツツバキ材部に含まれる新規フェノール性化合物. 日本生薬学会 第 60 回年会 (北海道), 2013. 9.7
- 25) 大山展弘, 蔡文湖, 杉本幸子, 松浪勝義, 大塚英昭, 武田美雄: アオバノキ葉部の成分研究 (3). 日本生薬学会 第 60 回年会 (北海道), 2013. 9.7

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

杉本 幸子 (Sugimoto Sachiko)

広島大学 . 医歯薬保健学研究院 . 准教授
研究者番号 : 60549012