

抗マalaria薬開発を指向した天然薬物研究

富山大学 和漢医薬学総合研究所
生薬資源科学分野 准教授 當銘 一文

マalariaはマalaria原虫により引き起こされる蚊媒介性の疾患であり、2015 年において約 100 の国と地域で流行が発生し、世界人口の約半数(約 32 億人)がそのリスクにさらされている。近年では年間 2 億万人を超えるマalaria患者と約 44 万人のマalaria死亡者が推定されている。

これまでに多くのマalaria薬が開発されてきたが、近年用いられている抗マalaria薬へ耐性を示すマalariaの出現が大きな問題となっており、継続的な新規抗マalaria薬の開発が求められている。我々は長崎大学熱帯医学研究所と共同で、熱帯マalaria発生地域で伝承的に抗マalaria治療に用いられているコンゴボロロと、日本、中国を中心に様々な疾患に用いられている和漢薬に着目し、天然薬用資源を活用した抗マalaria薬開発を目指している。本発表では、現在進めている抗マalaria薬開発を指向した研究について報告する。

1) コンゴボロロの抗マalaria薬開発を指向した研究

コンゴボロロ (*Morinda morindoides*) は、アカネ科に属する植物で、コンゴなどのアフリカ諸国では、本植物の葉をお湯で煎じ、お茶のように用い、マalaria、破傷風などの感染症や糖尿病などの治療に利用してきた。これまでに長崎大学熱研 平山謙二教授らから提供されたコンゴボロロ葉の抽出物は抗マalaria作用をもつことが確認されており、これらから、抗マalaria作用が報告されているフェニルプロパノイド縮合型イリドイド化合物 2 種を含む 5 化合物を単離している。我々は、コンゴボロロ葉の抽出物を抗マalaria薬として開発すべく、以下の検討を進めた。

1) コンゴボロロ葉の最適な植物材料の選定をめざし、ロット間の成分組成について TLC 分析により検討を行った。その結果、これまで収集した植物材料のうち、乾燥状態で輸送されたものは、ほぼ同じスポットを示し、成分組成は同じであると考えられ、ロット間での大きな差は認められなかった。一方、湿った状態で輸送された植物材料は、前者と異なるスポットのパターンを示した。

2) 遺伝子レベルでの種の同定を行うべく、核 DNA の ITS 領域の塩基配列の解析を行った。その結果、これまでに収集したコンゴボロロ葉のうち KB001~003 の ITS 領域の塩基配列は互いにはほぼ一致していた。また、GenBank に登録されている *M. morindoides*, *M. longiflora* の塩基配列にも高い相同性を示した。

今後は、収集した植物材料を用い活性成分の同定を進める。さらに抗マalaria作用の高い抽出法の確立および、品質評価法の確立を目指し研究を行う。

2) 和漢薬ライブラリーからの抗マalaria薬を指向した研究(血漿中薬物の解析)

長崎大熱研 平山教授らは、富山大和漢研が提供した和漢薬ライブラリーより *in vitro* で抗マalaria作用をもつ化合物 X とその類縁化合物および生薬 Y 抽出物を見出した(化合物 X は生薬 Y の構成成分である)。生薬 Y を構成生薬とする漢方方剤は数種あるが、その中で方剤 Z に着目し、マウスにおける抗マalaria作用を検討中である。

マウスにおいて、生薬 Y および方剤 Z をマalaria感染マウスモデルに経口投与し、1 時間後の採血より調製した血漿中に化合物 X およびその類縁体が存在するかを検討した。その結果、生薬 Y を投与では、化合物 X を含む 5 種が、方剤 Z の投与では化合物 X を含む 3 種の化合物が検出された。以上の結果より、生薬 Y および方剤 Z の抗マalaria作用には、化合物 X およびその類縁体が関与する可能性が示唆された。

*本内容は、特許出願準備中の為、化合物や生薬、方剤名を伏せている。