

## 研究開発部門

Department of Research and Development

## 資源開発分野

Division of Medicinal Resources

## 資源科学領域

Section of Pharmacognosy

教授	小松 かつ子	Prof. Katsuko Komatsu
准教授	當銘 一文	Assoc. Prof. Kazufumi Toume
助教	朱 姝	Assist. Prof. Shu Zhu
技術補佐員	バトソ ゴルホー	Research Assist. Zolboo Batsukh

## ◆研究目的

本領域では、生薬資源の持続的利用を目指して、アジア産薬用植物の遺伝学的、成分化学的、薬理学的多様性の解析を行い、代替生薬の開発、生薬の特徴を把握した効率的利用の促進、及び栽培薬用植物の選択に応用します。特に高齢者疾患や予防先制医療に応用可能な薬用植物を対象とし、それらを医薬品とするための品質保証の基盤を作るとともに、当該生薬の栽培化を図り国内での生薬生産に結びつける。

## ◆2021 年度研究概要

## 1. アジアにおける資源調査と薬用植物・生薬の多様性の解析

1) ウコン類：クルクミノイド合成に関与する酵素遺伝子の ILP パターン及び *trnK* 配列の解析から同定したアジア産 *Curcuma* 属 11 種の根茎の乾燥品及び生薬の粉末を固相マイクロ抽出 (SPME) し、GC-MS で分析した。その結果、同属植物は各種に特徴的な成分組成を示し、大きく 7 タイプ (*C. longa*; *C. phaeocaulis*, *C. aeruginosa* 及び *C. zedoaria*; *C. zanthorrhiza*; *C. aromatica* 及び *C. wenyujin*; *C. kwangsiensis*; *C. amada* 及び *C. mangga*; *C. comosa*) に分けられ、それぞれ bisabolane 型; elemene 型・germacrane 型; cedrane 型・bisabolane 型; germacrane 型; elemene 型・germacrane 型; caryophyllane 型; humulane 型または santalene 型・bisabolane 型のセスキテルペノイドを含有した。各タイプが示す成分組成は、ILP パターン及び *trnK* 配列が一致する生薬であれば、植物とほぼ同様であった。さらに、遺伝子解析で交配が示唆された生薬については、両親の植物種を反映したと思われる精油成分組成を示した。遺伝子情報に精油成分の情報を加えることにより、同属植物・生薬の同定が確実にできる可能性を示し、植物分類及び生薬の標準化に寄与できる結果が得られた (論文投稿中)。

2) 桂皮：ベトナム産、中国産の検体について SPME-GC-MS による精油成分分析を行い、得られたデータについて産地間差異を検討した。その結果、産地・系統の違いにより成分組成が異なりそれぞれの系統について特徴的な成分を明らかにした。とくに (*E*)-2-methoxycinnamaldehyde 及び coumarin はベトナム産の検体に多く HPLC による定量分析の結果からも裏付けられた。Coumarin は欧州食品安全機関などで肝障害を避けるための耐用一日摂取量が定められており、ベトナム産桂皮を漢方方剤の散剤や丸剤として用いる際には注意が必要であると示唆された。

3) 縮砂：*Amomum* 属 7 種 2 変種の特徴的 ITS 配列と比較することにより、日本のシュクシャ市場品を同定した結果、約 67% が現行の JP18 規定の基原植物 (グループ 1, *A. xanthioides*; 2, 中国産 *A. villosum* とその変種; 3, ラオス産 *A. villosum* var. *villosum* と *A. longiligulare*) に由来するもので、残りは主に *A. uliginosum* や *A. microcarpum* が混入するかまたはいずれかの単一品であった。GC-MS で 27 成分を同定し、その内 4 成分を定量したところ、camphor と bornyl acetate の比率により、前者が高いグループ 1, 3 と、後者が高いグループ 2, ほぼ同じ *A. uliginosum* に分けられた。また、*A. microcarpum* はこれら 2 成

分を含まず、高含量の(E)-nerolidol を含有した。各グループに特徴的な成分も見出され、精油成分による区別は ITS 配列による分子分類を支持した。以上、*Amomum* 属植物において分類学上の再編が必要であることを遺伝学的、成分化学的に示唆した (Sone et al., J. Nat. Med., 2022)。

## 2. 国内での薬用植物の栽培拡充を志向した研究

センブリ：栽培の効率化には、培地に播種し組織培養後、ロゼット苗の状態でも場に移植して開花期まで生育させる「組織培養－圃場栽培」が有効で、本法では株当たりの乾燥重量が高くかつ swertiamarin を始めとする 11 成分の含量が市場流通生薬より高いかまたは同等であった。「組織培養－圃場栽培」で育てた高知県栽培種の開花時収穫物と高知県産市場品の LC-MS データを用いて判別分析を行った結果、前者の判別に isoorientin, swertisin, swertiamarin が寄与した。

## 3. 伝統薬物の活性成分の探索と構造解析

コンゴボロロから単離した抗トリパノソーマ作用を持つイリドイド配糖体：先行研究において抗マラリア作用を指標としたコンゴボロロ (*Morinda morindoides*) の葉部の成分探索において、新規フェニルプロパノイド縮合型イリドイドを単離したが、さらなる探索を進め、新たに 3 種の新規フェニルプロパノイド縮合型イリドイド配糖体とともに、9 種の関連する既知イリドイド配糖体を含む 18 種の既知化合物を単離・構造決定した。このうち、既知イリドイドの molucidin 及び prismatomerin は強い抗トリパノソーマ作用を示した (IC<sub>50</sub> 4.67 及び 5.70 μM) (Hashim et al., J. Nat. Med. 2022)。

## ◆原著論文

- 1) Hashim Y, Toume K, Mizukami S, Ge YW, Taniguchi M, Teklemichael AA, Huy NT, Bodi JM, Hirayama K, Komatsu K. Phenylpropanoid conjugated iridoids with anti-malarial activity from the leaves of *Morinda morindoides*. J Nat Med. 2021 Sep;75(4):915-925. doi: 10.1007/s11418-021-01541-x.
- 2) Sone M, Zhu S, Cheng X, Ketphanh S, Swe S, Tun TL, Kawano N, Kawahara N, Komatsu K. Genetic diversity of *Amomum xanthioides* and its related species from Southeast Asia and China. J Nat Med. 2021 Sep;75(4):798-812. doi:10.1007/s11418-021-01512-2.
- 3) Komatsu K. [Current Status of Pharmaceutical Education for Self-medication and Quality Assurance: Based on Evaluation from the Questionnaire]. Yakugaku Zasshi. 2021 Jun;141(6):793-805. Japanese. doi: 10.1248/yakushi.20-00217-3.
- 4) Araki R, Tachioka H, Kita A, Fujiwara H, Toume K, Matsumoto K, Yabe T. Kihito prevents corticosterone-induced brain dysfunctions in mice. J Tradit Complement Med. 2021 May;11(6), 513-519. doi: 10.1016/j.jtcme.2021.05.002.
- 5) Liu Q, Zhu S, Hayashi S, Iida O, Takano A, Miyake K, Sukrong S, Agil M, Balachandran I, Nakamura N, Kawahara N, Komatsu K. Discrimination of *Curcuma* species from Asia using intron length polymorphism markers in genes encoding diketide-CoA synthase and curcumin synthase. J Nat Med. 2022 Jan;76(1):69-86. doi:10.1007/s11418-021-01558-2.
- 6) Liu Q, Zhu S, Hayashi S, Anjiki N, Takano A, Kawahara N, Komatsu K. Genetic analysis of *Curcuma* species from Asia based on intron regions of genes encoding diketide-CoA synthase and curcumin synthase. J Nat Med. 2022 Jan;76(1):276-280. doi:10.1007/s11418-021-01563-5.
- 7) Hashim Y, Toume K, Mizukami S, Kitami T, Taniguchi M, Teklemichael AA, Tayama Y, Huy NT, Lami JN, Bodi JM, Hirayama K, Komatsu K. Phenylpropanoid-conjugated iridoid glucosides from leaves of *Morinda morindoides*. J Nat Med. 2022 Jan;76(1):281-290. doi: 10.1007/s11418-021-01567-1.
- 8) Ngwe Tun MM, Toume K, Luvai E, Nwe KM, Mizukami S, Hirayama K, Komatsu K, Morita K. The discovery of herbal drugs and natural compounds as inhibitors of SARS-CoV-2 infection in vitro. J Nat Med. 2022 Jan 10. doi:10.1007/s11418-021-01596-w.
- 9) Sone M, Komatsu K, Zhu S, Cheng X, Ketphanh S, Kawahara N. Essential oil components in the seed masses of *Amomum xanthioides* and its related species from Southeast Asia and China. J Nat Med. 2022 Mar;76(2):435-450. doi: 10.1007/s11418-021-01599-7.
- 10) Tatsimo SJN, Tamokou JDD, Toume K, Havyarimana L, Ekom S, Komatsu K. A new

megastigmane, known porphyrinic and galloylated bioactive derivatives from the leaves of *Gymnosporia senegalensis*. J Chem Res. 2021 Dec 22. doi: 10.1177/17475198211072498.

- 11) Wang Z, Okutsu K, Yoshizaki Y, Futagami T, Tamaki H, Maruyama T, Toume K, Komatsu K, Takamine K. Effects of microbial fermentation on the enzyme activities and volatile properties in *Massa Medica Fermentata*. Trad. & Kampo Med. 2021 Nov 30. doi: 10.1002/tkm2.1303.

#### ◆著書

- 1) 小松かつ子. 品質保証に係るモノからの健康・医療へのアプローチ. 日本学術会議薬学委員会医療系薬学分科会発出. 東京: 日本学術会議; 2021 Nov. 2 セルフメディケーションと品質保証に関する薬学教育の現状と課題; p.5-7, 13-19.
- 2) 小松かつ子. 第2章生薬の歴史, 第3章生薬の基原植物の形態と分類. 木内文之, 小松かつ子, 三巻祥浩編. 東京: 南江堂; 2022 Feb. パートナー生薬学 改訂第4版; p.15-29, 31-50.

#### ◆総説

- 1) 小松かつ子. 伝統薬のサステナビリティと標準化を志向した薬用植物・生薬の多様性解析研究. 和漢医薬学総合研究所年報. 2021 Apr; 47:2-13.

#### ◆学会報告

(国際学会)

- 1) Hashim Y, Toume K, Mizukami S, Kitami T, Tayama Y, Huy NT, Lami JN, Bodi JM, Hirayama K, Komatsu K. Discovery of active components from *Morinda morindoides* toward the development of anti-malarial drug. 6th Toyama-Basel Joint Symposium 2021; 2021 Sep 15-17; 富山 (オンライン).
- 2) Dong YZ, Toume K, Zhu S, Tamura T, Yoshimatsu K, Komatsu K. Chemical profiling and multivariate analysis of peony root by NMR spectroscopy. 6th Toyama-Basel Joint Symposium 2021; 2021 Sep 15-17; 富山 (オンライン).
- 3) Liu QD, Komatsu K, Toume K, Zhu S, Hayashi S, Anjiki N, Kawahara N, Takano A, Miyake K., Nakamura N. Essential oil composition of medicinally used *Curcuma* species from Asia based on HS-SPME-GC-MS analysis. The 11th JCK Joint Symposium on Pharmacognosy; 2021 Sep 18-19; 東京 (オンライン).
- 4) Hashim Y, Toume K, Mizukami S, Kitami T, Tayama Y, Huy NT, Lami JN, Bodi JM, Hirayama K, Komatsu K. Phenylpropanoid conjugated iridoid glucosides from leaves of *Morinda morindoides* and their anti-trypanosomal activity. The 11th JCK Joint Symposium on Pharmacognosy; 2021 Sep 18-19; 東京 (オンライン).

(国内学会)

- 1) 小松かつ子. 薬用植物の多様性の解析と生薬の標準化. 第71回日本東洋医学会学術総会; 2021 Aug 13-15; 仙台 (オンライン).
- 2) Batsukh Zolboo, 當銘一文, 奥津果優, 丸山卓郎, 白鳥誠, 近藤誠三, 山本豊, 横倉胤夫, 河野徳昭, 小松 かつ子. シンキクの標準化を目指したLC/MS分析法の開発(2). 第38回和漢医薬学会学術大会; 2021 Sep 4-5; 金沢 (オンライン).
- 3) 仲光はるの, 王子泰, 奥津果優, 吉崎由美子, 二神泰基, 玉置尚徳, 丸山卓郎, 河野徳昭, 當銘一文, 小松かつ子, 高峯和則. 漢方用薬「神麴」の製造時における植物添加の影響. 第38回和漢医薬学会学術大会; 2021 Sep 4-5; 金沢 (オンライン).
- 4) 川崎亮平, 福田寛美, 朱姝, 當銘一文, 吉松嘉代, 河野徳昭, 山本和彦, 田村隆幸, 村上守一, 小松かつ子. センブリの人工水耕栽培法の開発と作出物の品質保証に関する研究(1). 日本生薬学会第67回年会; 2021 Sep 19-20; 東京 (オンライン).
- 5) 北見駿典, 當銘一文, 白焱晶, Pham Thanh Huyen, 林茂樹, 川原信夫, 山本豊, 小松かつ子. 桂皮の成分多様性の解析に基づく品質評価. 日本生薬学会第67回年会; 2021 Sep

- 19-20 ; 東京 (オンライン).
- 6) 久保山友晴, 堀田健一郎, 浅沼舞, 当銘一文, 山崎琢磨, 小松かつ子. マイクログリア M2 化活性に着目した長野県産大黃の品質評価. 日本薬学会第 142 年会 ; 2022 Mar 25-28 ; 名古屋 (オンライン).
  - 7) 吉松嘉代, 山本和彦, 河野徳昭, 熊谷健夫, 渊野裕之, 川原信夫, 川崎亮平, 小松かつ子, 由井秀紀, 金子倫久, 高田泰生. センブリのバイオナーサリーシステムの開発. 日本薬学会第 142 年会 ; 2022 Mar 25-28 ; 名古屋 (オンライン).
  - 8) 阪元清量, 蓮田知代, 深谷晴彦, 一柳幸生, Zhu Shu, 小松かつ子. タマビャクブ *Stemona tuberosa* より得られた新規アルカロイドについて. 日本薬学会第 142 年会 ; 2022 Mar 25-28 ; 名古屋 (オンライン).

#### ◆その他

- 1) 小松かつ子. 「薬用植物の多様性の解析と生薬の標準化」NPO 法人富山のくすし, 令和 3 年度漢方医学と生薬講座 (第 2 回). 2021 Jun 5. 富山.
- 2) Komatsu K. Quality Evaluation of Crude Drugs (Herbal Drugs). PMDA-ATC Quality Control (Herbal Medicine) Webinar 2021. 2021 Jun 22. 富山 (オンライン).
- 3) 当銘一文. 「くすり・毒になる天然の成分」NPO 法人富山のくすし, 令和 3 年度漢方医学と生薬講座 (第 3 回). 2021 Jul 3. 富山.
- 4) 小松かつ子. 「アジアを舞台にした生薬研究の醍醐味」和漢医薬学総合研究所第 25 回夏期セミナー. 2021 Jul 10. 富山 (オンライン).
- 5) 小松かつ子. 「世界の民族薬物 和漢医薬学総合研究所附属民族薬物資料館の紹介」富山大学サマースクール〈創薬・製剤コース〉. 2021 on WEB. 2021 Sep 6. 富山 (オンライン).
- 6) Komatsu K. Comprehensive study on diversity of medicinal resources and the application for standardization and sustainable uses of herbal drugs. International Symposium on Access to Mongolian Bioresource. 2021 Sep 21. ウランバートル (オンライン).
- 7) 小松かつ子. 野外で薬草を観察する会, 富山県薬事総合研究開発センター. 2021 Oct 3. 富山市立山山麓自然遊歩道.
- 8) 小松かつ子. 「遺伝子から見た世界の薬用植物トピックス生薬」漢方薬・生薬認定薬剤師研修会. 2021 Oct 17. 東京.
- 9) 小松かつ子. 伝統薬のサステナビリティと標準化を志向した薬用植物の多様性解析研究. 薬用植物フォーラム 2021. 2021 Oct 27. 筑波 (オンライン).
- 10) 小松かつ子. 「民族薬物資料館アーカイブス with 私」和漢医薬学総合研究所第 35 回民族薬物資料館一般公開特別講演. 2021 Nov 7. 富山.
- 11) 小松かつ子. 「民族薬物資料館」日本漢方生薬ソムリエ協会第 3 回 Zoom 談話会. 2021 Nov 8. 金沢 (オンライン).
- 12) 小松かつ子. 「生薬資源科学研究の総括: 生薬の持続可能性と標準化を指向した薬用植物の多様性解析研究」富山薬窓会富山・石川合同支部総会講演会. 2021 Nov 13. 富山 (オンライン).
- 13) 当銘一文. 「くすり・毒になる天然の成分」令和 3 年度富山市民大学「生活医学薬学を学ぶ」. 2021 Dec 3. 富山.
- 14) 小松かつ子. 「民族薬物資料館現地学習」令和 3 年度富山市民大学「生活医学薬学を学ぶ」. 2021 Dec 15. 富山.
- 15) 小松かつ子. 「生薬は生きている～薬用植物・生薬の多様性を活かす」小松かつ子教授 定年退任記念シンポジウム. 2022 Mar 12. 富山 (対面・オンライン).
- 16) 当銘一文. 「牛車腎気丸の構成生薬「シャゼンシ」からの抗がん薬誘発末梢神経障害性疼痛を抑制する成分の探索研究」小松かつ子教授 定年退任記念シンポジウム. 2022 Mar 12. 富山 (対面・オンライン).

- 17) 小松かつ子. 「富山とアジアを繋ぐ生薬研究の醍醐味」NPO 法人富山のくすし, 令和3年度漢方医学と生薬講座 (第9回). 2022 Mar 26. 富山.

#### ◆共同研究

##### (海外)

- 1) 蔡 少青 (中国・北京大学薬学院): 中国の薬用植物資源と生薬の標準化に関する研究, 2018~2021
- 2) Dr. Khin Zaw (ミャンマー・保健省伝統医療局): Field Research, and Genetic and Chemical Analyses on Myanmar Medicinal Plant, 2016~2021
- 3) Galzad Javzan Batkhoo (モンゴル・モンゴル国立大学): Field Research, and Chemical Analysis on Mongolian Medicinal Plants, 2017~2021

##### (国内)

- 1) 丸山卓郎, 袴塚高志, 合田幸広 (国立医薬品食品衛生研究所): 次世代医薬品の効率的実用化推進のための品質評価技術基盤の開発, 2017~2021
- 2) 川原信夫 ((独)国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 薬用植物資源研究センター): 薬用植物の国内栽培推進を指向した基盤技術及び創薬資源の開発に関する研究, 2016~
- 3) 吉松嘉代 ((独)国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 薬用植物資源研究センター): 薬用植物種苗供給の実装化を指向した開発研究, 2018~
- 4) 田村隆幸 (富山県薬用植物指導センター): 早期生薬生産・成分評価システムの構築, 2018~
- 5) 大槻 崇 (日本大学生物資源科学部): 和漢薬の品質評価を目指した定量 NMR に関する研究, 2014~
- 6) 中村賢一, 岩島 誠 (鈴鹿医療科学大学薬学部): ヒト腸内細菌による C-配糖体代謝反応に関する研究, 2013~2021
- 7) 平山謙二, 水上修作 (長崎大学熱帯医学研究所): 伝統医薬を基盤とする抗マラリア薬の開発, 2016~2021
- 8) 平山謙二, 水上修作 (長崎大学熱帯医学研究所): 漢方方剤・和漢薬由来新規抗トリパノソーマ薬の探索, 2017~
- 9) 奥津果優 (鹿児島大学農学部), 丸山卓郎 (国立医薬品食品衛生研究所): 麹菌による発酵に着目した「神麴」の品質評価法の確立, 2017~2021
- 10) 丸山卓郎 (国立医薬品食品衛生研究所): 植物性医薬品開発のための和漢薬の網羅的精密分析, 2019~
- 11) 高野昭人 (昭和薬科大学), 三宅克典 (東京薬科大学): 日本薬局方収載生薬の基原植物の学名に関する課題の検討, 2018~2021
- 12) 森田公一, Mya Myat Ngwe Tun, 平山謙二, 水上修作 (長崎大学熱帯医学研究所): COVID-19 感染症に有効な漢方方剤・和漢薬の探索, 2020~

##### (学内)

- 1) 東田千尋 (和漢医薬学総合研究所): 漢方薬による認知症予防への取り組みと地域活性化, 2016~2021
- 2) 東田千尋 (和漢医薬学総合研究所): 高齢者疾患を制する和漢薬研究: 製品化に向けた臨床研究と品質研究, 2020~
- 3) 早川芳弘 (和漢医薬学総合研究所): 抗腫瘍エフェクター細胞の機能に作用する生薬成分の探索, 2019~
- 4) 久米利明 (大学院医学薬学研究部): 生体内抗酸化酵素を誘導する生薬成分に関する研究, 2019~

#### ◆研究費取得状況

- 1) 日本学術振興会科学研究費助成事業，基盤研究(C) (第1年度) (代表：小松かつ子)「神経疾患に有効な高付加価値「大黃」の開発研究」
- 2) 日本学術振興会科学研究費助成事業，基盤研究(C) (第1年度) (代表：當銘一文)「和漢薬の品質評価を指向した網羅的成分プロファイリング」
- 3) 日本学術振興会科学研究費助成事業，基盤研究(C) (第4年度) (代表：當銘一文)「和漢薬複合成分の精密プロファイリング技術の確立」
- 4) 日本学術振興会科学研究費助成事業，基盤研究(C) (第4年度) (代表：朱 姝)「遺伝子解析を活用したサラシアの資源探索：中国産 *Salacia* 属の多様性解析」
- 5) 平成29年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構，創薬基盤推進研究事業「次世代医薬品の効率的実用化推進のための品質評価技術基盤の開発」(協力：小松かつ子，朱 姝，當銘一文)「原料生薬の遺伝子解析を利用した品質標準化と理化学試験に関する研究」
- 6) 平成30年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構，創薬基盤推進研究事業「薬用植物種苗供給の実装化を指向した開発研究」(分担：小松かつ子，協力：當銘一文，朱 姝)：「早期生薬生産・成分評価システムの構築」
- 7) 第8回(令和元年度)公益財団法人小林財団 研究助成(代表：當銘一文，分担：小松かつ子，朱 姝)「単味生薬製剤の開発を指向した有用生薬からの活性成分探索とその定量分析法の確立」
- 8) 富山大学運営費交付金機能強化費(分担：小松かつ子，當銘一文，朱 姝)「漢方薬による認知症予防への取り組みと地域活性化」
- 9) 令和2年度和漢医薬学総合研究所公募型共同研究，特定研究(総括：小松かつ子，分担：當銘一文，朱 姝)「高齢者疾患または予防先制医療に有効な和漢薬の網羅的精密分析」
- 10) 富山県受託研究「アカデミア創薬支援事業(アンメットメディカルニーズ創薬・製剤研究)」(分担：小松かつ子，當銘一文，朱 姝)「高齢者疾患を制する和漢薬研究：製品化に向けた臨床研究と品質研究」

#### ◆研究室在籍者

学部4年生：小菅智正，木本花音，堀田知里

大学院修士2年：川崎亮平

大学院博士2年：董 昱卓(10月入学)

大学院博士3年：Yasinjan Hashim(10月入学，12月まで)，劉 群棟(10月入学，9月まで)，今井美佳子

研究支援員：福田寛美

外国人客員研究員：Yasinjan Hashim(2022, 1-3月)，劉 群棟(2021, 10-12月)

協力研究員：中村賢一(鈴鹿医療科学大学，2021, 4/1~2022, 3/31)，

嶋舞(同志社女子大学，2021, 4/1~2022, 3/31)

#### ◆学位(修士，博士)取得者

修士論文

川崎亮平：センブリの人工水耕栽培法の開発と作出物の品質保証に関する研究

博士論文

Yasinjan Hashim：

マラリア治療薬等の開発を指向した *Morinda morindoides* からの活性成分の探索

(Search of active components from *Morinda morindoides* toward malarial therapeutic drugs development)

劉 群棟：

Study on genetic polymorphism and essential oil composition of Asian *Curcuma* species and crude drugs for standardization

(アジア産 *Curcuma* 属植物・生薬の遺伝子多型と精油成分組成に基づく標準化研究)

今井美佳子：

薬用 *Amomum* 属植物の遺伝子多型と種子塊の精油成分組成に基づく生薬シュクシャの標準化研究 (Study on genetic polymorphism and essential oil composition of medicinally-used *Amomum* species and crude drugs for standardization of Amomi Semen)