

Am. J. Cardiovasc. Dis., 1, 293-311 (2011) .

4) J.Z. Melnick, P.A. Srere, N.A. Elshourbagy, O.W. Moe, P.A. Preisig, R.J. Alpern, Adenosine triphosphate citrate lyase mediates hypocitraturia in rats, *J. Clin. Invest.*, 98, 2381-2387 (1996) .

5) K. Akira, S. Masu, M. Imachi, H. Mitome, T. Hashimoto, A metabonomic study of biochemical changes characteristic of genetically hypertensive rats based on ¹H NMR spectroscopic urinalysis, *Hypertension Res.*, 35, 404-412 (2012) .

松大Topics:

現代医療に資する生薬・天然物研究を目指す — 健康, 育薬, 食薬と, レギュラトリーサイエンスの観点から —

松山大学薬学部生薬学研究室 天倉 吉章, 好村 守生

【はじめに】

松山大学に薬学部が出来て10年が経とうとしています。担当が生薬学ということで、多様なキーワードからテーマを模索し、皆様のご協力を賜りながら、多くの研究に携わらせていただいています。生薬、漢方薬、食品を対象に、健康、育薬、食薬と、レギュラトリーサイエンスを研究目的の軸に置いています。本稿では、大学院生が進めている研究の関連テーマも含め、特にここ3年で報告した研究の一部を紹介させていただきます。

【生薬・漢方薬に関する研究】

(1) 品質確保に関する研究¹⁾

「この生薬は本当にその生薬なのか」、ここがはっきりしないと、それらで構成される漢方薬も訳の分からないものになります。これはとても重要なことで、わが国ではその一定の標準化をするために公定規格書として日本薬局方(局方)が存在します。多くの生薬はこれに収載され、品質保証のための判断基準が示されています。生薬は多成分系のため、単一の化学薬品のようなスペクトル分析による確認が困難で、特徴的指標成分の薄層クロマトグラフィー(TLC)による試験法の確立が求められます。一方で、局方には確認試験が設定されていない生薬もあり、当研究室ではこのような生薬の指標になり得る成分を精査し、確認試験の提案を目指した研究を行っています。これまで、カコウ等を検討しており、現在も数生薬について検討を進めています。

また、確認試験でTLCを行っても、それが上手くいっているのか、判別しにくいものもあります。もしインターネットでそのモデルデータ画像が確認できたら、これは品質管理する上で有意義です。このような背景から、生薬情報の多様性の範囲確認を目的とした「薬用植物総合データベース」(<http://mpdb.nibiohn.go.jp/>)の構築が進められています。当研究室もこのプロジェクトに参加させていただき、生薬の国内流通品の成分比較を、高性能薄層クロマトグラフィー(HPTLC)により行っています。

(2) 育薬を目指した研究^{2),3)}

マオウは有効性が高いため、主要な漢方処方構成生薬となっていますが、動悸等の副作用から使用に注意が必要なものの一つです。一般に、「マオウの作用=エフェドリン」と考えられていますが、そのエフェドリンが副作用の原因にもあげられています。我々の研究グループでは、マオウエキスに抗がん抗転移作用を有することを突き止め、活性成分探索の結果、エフェドリンには効果がなく、フラボノイドの一種であるHerbacetinの配糖体を見出し、非糖部分のHerbacetinに抗がん抗転移作用や鎮痛作用があることを明らかにしております。その後、副作用の原因にもなっているエフェドリンを除くという、“逆転の発想”につながり、

現在、「エフェドリンアルカロイド除去マオウエキス (EFE)」を開発し、臨床研究も含め進行中です。痛みを抑えたり、がん手術後の転移予防に応用したり、患者さんへの負担及び副作用を抑えた安全・安心な医薬品開発につなげるための研究を行っています。

【食品関連に関する研究】

(1) 既存添加物の品質確保に関する研究⁴⁾⁻⁶⁾

食品添加物には大きく指定添加物と既存添加物があります。既存添加物は、経験的な使用事実に基づいて使用を認めている天然添加物のことで、使用実績が担保となっているため、成分規格が未整備なものが大半です。添加物の有効性、安全性の確保のためには、規格整備が急務課題の一つとしてあげられています。当研究室では、既存添加物の品質確保のための研究を実施しており、これまでブドウ果皮抽出物（製造原料）、ゲンチアナ抽出物（苦味料）等、数種の添加物について検討し、現在も進行中です。

(2) 未開発天然素材の機能開拓研究^{7),8)}

国内外の未開発素材について、まずは本質を明らかにする目的で、含有成分の解析を行っています。最近では、果物の女王と言われていたマンゴスチンの果皮について検討し、新規化合物の構造解析や肌弾力性改善効果等を報告しています。

(3) 健康サポート食材の探索に関する食薬的研究⁹⁾

免疫調節に寄与することが報告されている aryl hydrocarbon receptor (AhR) という核内レセプターに着目し、これを活性化させる食材や天然由来成分を探索しています。普段の食生活にプラスアルファすることで、食事バランスを向上させるような食材の提案を目指し、これまでハーブ等での結果を報告しています。現在、機能的な副食としての位置づけにある雑穀やナッツ類を中心に検討を進めています。

(4) 愛媛県産品の機能開拓に関する研究^{10),11)}

四国・愛媛にある薬学部として、薬学的な見地から愛媛県産品に着目し、新たな用途開拓を目指して検討しています。例えば、中枢神経系に作用する素材として「河内晩柑」を見出し、その果皮に活性に寄与する特徴成分を含むことを明らかにし、認知症予防素材として臨床研究を含め進行中です。その他、栗等、愛媛県産の素材に関する研究に取り組んでいます。

【おわりに】

今回紹介した以外にも、様々な可能性を追求して天然物研究を進めています。大学院が設置されて2年目。社会人大学院生には、長期履修制度もあるので、あせらず出来る範囲で、確実に進めていくよう指導しています。研究は日々の積み重ねです。そこから、研究力や指導力を養うことは勿論ですが、医療現場を含め、社会では限られたデータの中で最良の判断を求められる機会が多々あります。それは個だったり、あるいは全体だったり、様々な状況が想定されます。そこに新たなデータが加わると、その判断もパラドックスになるかもしれません。そんな時、最善の軌道修正が迅速・的確にできるような判断力と、実行力も養ってほしいと願い、日々一緒に研究を進めています。

【参考文献】

- 1) Amakura Y., Yamakami S., Yoshimura M., Yoshida T., Fuchino H., Goda Y., Kawahara N., High-performance thin layer chromatography data representative crude drugs available on the Japanese market, *Pharmaceutical and Medicinal Device Regulatory Science*, 45, 510-518 (2014) .
- 2) Amakura Y., Yoshimura M., Yamakami S., Yoshida T., Wakana D., Hyuga M., Hyuga S., Hanawa T., Goda Y., Characterization of phenolic constituents from ephedra herb extract, *Molecules*, 18, 5326-5334 (2013) .
- 3) Hyga S., Hyga M., Yoshimura M., Amakura Y., Goda Y., Hanawa T., Herbacetin, a constituent of ephedra herba, suppress the HGF-induced motility of human breast cancer MDA-MB-231 cells by inhibiting c-Met and

- Akt phosphorylation, *Planta Medica*, 79, 1525-1530 (2013) .
- 4) Amakura Y., Yoshimura M., Morimoto S., Yoshida T., Tada A., Ito Y., Yamazaki T., Sugimoto N., Akiyama H., Chromatographic evaluation and characterization of components of gentian root extract used as food additives, *Chem. Pharm. Bull.*, 64, 78-82 (2016) .
 - 5) Amakura Y., Yoshimura M., Yoshida T., Tada A., Ito Y., Yamazaki T., Sugimoto N., Akiyama H., Chromatographic evaluation of the components of grape skin extract used as food additives, *Jpn. J. Food Chem. Safety*, 22, 108-114 (2015) .
 - 6) Amakura Y., Yoshimura M., Yamakami S., Yoshida T., Isolation of phenolic constituents and characterization of antioxidant markers from sunflower (*Helianthus annuus*) seed extract. *Phytochemistry Letters*, 6, 302-305 (2013) .
 - 7) Yoshimura M., Ninomiya K., Tagashira Y., Maejima K., Yoshida T., Amakura Y., Polyphenolic constituents of the pericarp of mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) , *J. Agric. Food Chem.*, 63, 7670-7674 (2015) .
 - 8) Ohno R., Moroishi N., Maejima K., Saigusa M., Yamanaka M., Nagai M., Yoshimura M., Amakura Y., Nagai R., Mangosteen pericarp extract inhibits the formation of pentosidine and ameliorates skin elasticity, *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 16, 1-6 (2015) .
 - 9) Amakura Y., Yoshimura M., Takaoka M., Toda H., Tsutsumi T., Matsuda R., Teshima R., Nakamura M., Handa H., Yoshida T., Characterization of natural aryl hydrocarbon receptor agonists from cassia seed and rosemary, *Molecules*, 19, 4956-4966 (2014) .
 - 10) Okuyama S., Morita M., Kaji M., Amakura Y., Yoshimura M., Shimamoto K., Ookido Y., Nakajima M., Furukawa Y., Auraptene acts as an anti-inflammatory agent in the mouse brain, *Molecules*, 20, 20230-20239 (2015) .
 - 11) Amakura Y., Yoshimura M., Ouchi K., Okuyama S., Furukawa Y., Yoshida T., Characterization of constituents in peel of *Citrus kawachiensis* (Kawachibankan) , *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 77, 1977-1980 (2013) .