

## 2. 公募研究

### 薬用植物カンゾウの有用成分生産を促進する新規な植物成長ホルモンの開発

[薬・農融合による健康科学の発展を目指して]

研究代表者： 高上馬 希重 (薬学部 創薬化学講座 生薬学)

研究分担者： 西 剛秀 (薬学部 創薬化学講座 医薬化学)

#### 【背景】

生薬「カンゾウ(甘草)」は使用量が非常に多く、日本で使用される漢方処方70%以上に配合される。中国や韓国などでも同様な重要生薬であり、ヨーロッパや北米でも利用される。甘味料や健康食品にも利用され市場規模は大きい。主薬用成分のグリチルリチン酸は肝機能改善、抗炎症、抗潰瘍、歯科治療などに用いられ、新たな薬理作用の報告もなされている。「カンゾウ」はマメ科のカンゾウ属植物(*Glycyrrhiza uralensis*など)の根などが原料である。日本は「カンゾウ」の供給を100%輸入に依存している(輸入量・医療用:約1,300t/年)。その多くは中国が供給国である(その他ロシアなど)。中国での消費拡大などに起因してグリチルリチン酸含量の低い生薬の流通が憂慮され、高品質な甘草の安定供給は極めて重要な課題である。医薬品原料等として安定供給するためには高品質な農作物として生産する必要がある。国際的な取り決めである生物多様性条約(いわゆる名古屋議定書, 2017年)が発効され、世界各国は自国の生物資源の保全と公正な利益配分を求めようになった。日本で用いられる漢方薬原料植物の多くは輸入に依存しており(中国など)、薬用植物資源の獲得は国際的な競争状態が始まりつつある。そのため重要薬用植物に関しては、自国で供給できる体制を整備することは極めて重要である。研究代表者はカンゾウに関する研究を約20年以上取り組んでいる。カンゾウは育成に5年程度必要で、根の収穫までに長期間を要することが問題である。また、グリチルリチン酸などの有用成分量を増量する手法は未だ不明な部分が多い状況であり有効な技術開発が必須となっている。

#### 【目的】

植物成長ホルモンは主に7種の化合物群が知られ、微量で顕著に植物の成長に影響を及ぼす。とくにオーキシン類は植物の成長を大きく促進する化合物である。インドール-3-酢酸は天然のオーキシン類であり、この化学構造をもとにして合成オーキシン類の開発も行われている。薬用植物の農業的生産ではオーキシン類など植物成長ホルモンを利用した実例はほとんど見られない。研究分担者はインドール化合物合成のスペシャリストであり、ヒトに対する新規医薬品の開発を行っている。そこで、本研究において新たな植物成長ホルモンとして新規な化学構造を有するインドール化合物を作成することを目的とする。作成した化合物によりカンゾウの成長促進を目指す。研究代表者および分担者の両者が共同する

ことでカンゾウ生産に革新的な発展が得られるとの着想に至った。

## 【研究計画】

### 1. 新規インドール化合物の合成

新規インドール化合物の合成するにあたり、インドール 3-酢酸誘導体の 5 位および 6 位に置換基を有する化合物の合成を目指した(図 1：新規合成インドール化合物の R5、R6 部位)。

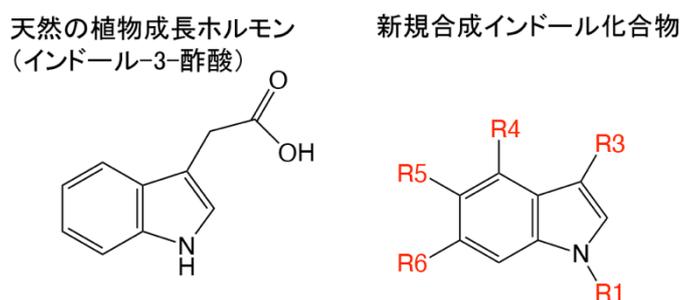


図1 新たに合成するインドール化合物

### 2. 新規合成インドール化合物のカンゾウ植物成長への検討

新規インドール化合物がカンゾウ植物の成長に及ぼす検討を行った例はこれまでに見受けられない。そこで本件では、カンゾウ培養系への投与の手法の確立を行うことを目的とした。研究代表者はカンゾウ植物(ウラルカンゾウ種)の①植物体内容系、②根培養系、の2種類の培養システムをすでに構築している(図2)。この2種の培養系を用いて、適正な試験方法の確立を行った。

① 植物培養系



② 根培養系



図2 カンゾウ培養系

## 【成果】

### 1. 新規インドール化合物の合成

インドール骨格 1 位 (図 1: 新規合成インドール化合物の R1 部位) の N にトシル基 (*p*-トルエンスルホン基、以下 Ts) を有する *N*-Ts-インドールに、5 位及び 6 位に各種の置換基を有する化合物数種 (1a-i、図 3) を用いた。1a-i の 2 位に水酸基を付加した中間体 3-ブromo-2-ヒドロキシ-1-トシルインドリン誘導体 2a-i を生成した。中間体 2a-i を用い、3 位がトリエチルアンモニウム塩 3a-i を安定な結晶として単離することができた。次に、得られた 3a-i に対してメルドラム酸を反応させることにより高収率でラクトン体 4a-i が得られた。次に 4a-i を *p*-トルエンスルホン酸 (TsOH) で処理することにより、3 位がカルボン酸となった 5a-i が得られた。続いて、得られた 5a-i を用いて、炭酸セシウムにより 1 位のトシル基を脱保護した 6a-i を得た。

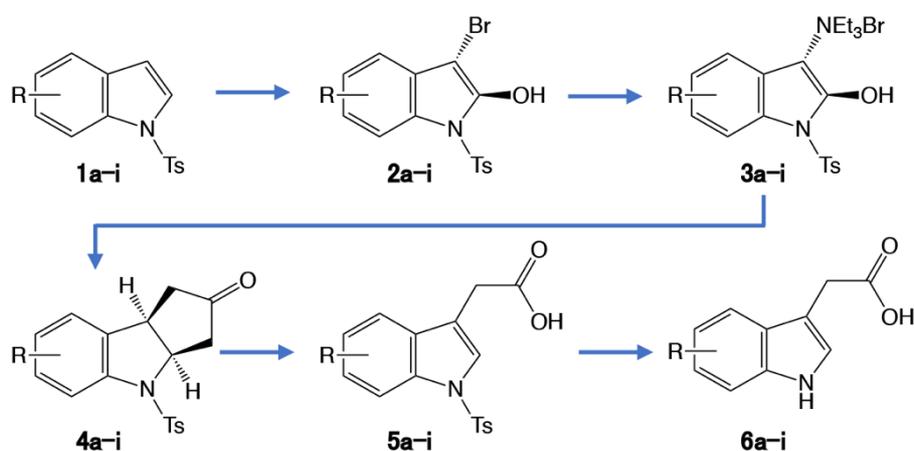


図3 新規インドール化合物の合成  
(R=5位または6位)

## 2. カンゾウ培養系の試験方法の検討

カンゾウ培養系として、①「植物体培養系」、②「根培養系」のそれぞれの培地へのオーキシン化合物の添加試験を行った。添加したにオーキシン化合物は、既存の合成オーキシンである  $\alpha$ -ナフタレン酢酸 (NAA) を用いた。

①「植物体内容系」 本件では薬用成分(グリチルリチン酸)含量の高い系統を新たに取り入れた。研究代表者らがすでに開発した培養方法(*Plant Tissue Culture Letters*, 12, 145 (1995))、(*Plant Biotechnology*, 27, 59 (2010)) をもとに植物組織の培養を試みたところ、組織が枯死し培養継続が行えなかった。その原因として本系統は二次代謝化合物の生成量が多く、培地中への溶出が多く、組織片の死滅を引き起こしたと考えられた。そこで、基本培地として MS 培地を用いていた組成の再検討を行うことで、植物地上部は十分な成長を示すことが可能となった。しかしながら、根の成長は十分ではなかった。新たなるに合成したインドール化合物を培地に添加することで、根の伸張を促進する効果が得られる化合物の発見が今後期待される。

②「根培養系」 研究代表者らは根組織のみで伸張するたカンゾウ根培養系を保有している (*Planta Medica*, 82, (2016) DOI: 10.1055/s-0036-1596798)。培地に NAA を添加したところ、予想に反して根の伸張は阻害され、オーキシンの添加が本培養系では適していないと考えられた。

上記の①「植物体培養系」、②「根培養系」から、「植物体培養系」が新規合成オーキシンの評価方法として適していると考えられた。

今回、新たに作成した新規合成オーキシンの数種類を予備試験として「植物体培養系」に試みたところ、組織片の死滅など顕著な抑制的な影響は認められなかった。今回得られた化合物を含め、数十種類の新規合成オーキシンのカンゾウ植物成長への影響を今後解明していきたい。

(発表論文)

K. Yamada, M. Ohta, G. Kitamura, S. Tsutsumiguchi, T. Nishi, *Tetrahedron*, 135, 133328 (2023)