

2. 公募研究

漢方原料植物カンゾウの成長および有用成分生産を促進する新規な成長促進剤の開発

[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： 山田 康司 (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るようになった。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。カンゾウは成育に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)。

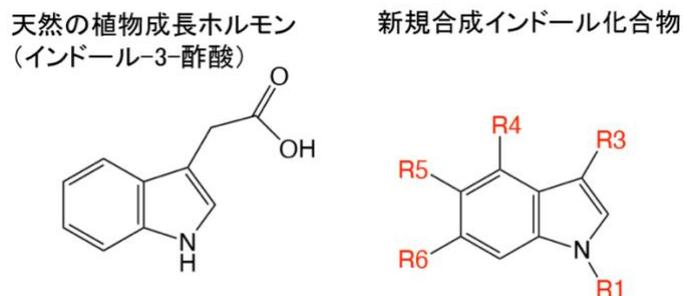


図1 新たに合成するインドール化合物

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「標準系統」培養システムをすでに構築している(図 2-①)。しかしながら薬用成分を高含量に含む「高含量系統」培養システムの構築には成功していない。「高含量系統」では培地が褐変し、培養状態を維持することが不可能である(図 2-②)。そこで本研究では、「高含量系統」培養システムの構築を目指して、新規インドール化合物の添加試験を行った。

①「標準系統」培養系



②「高含量系統」培養系

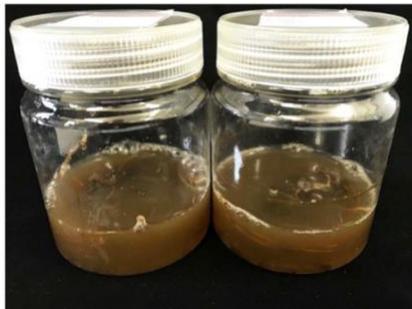


図2 カンゾウ培養系

【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*-トルエンスルホニル基、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。

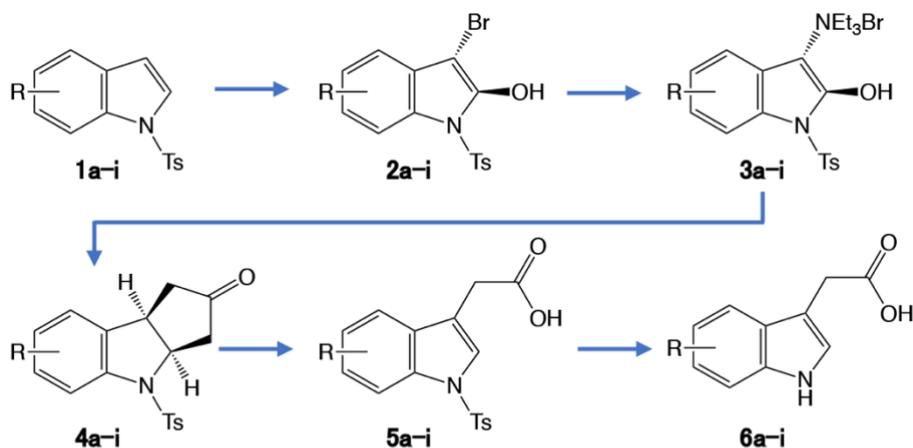


図3 新規インドール化合物の合成
(R=5位または6位)

2. カンゾウ培養系の試験方法の検討

本研究では、カンゾウ「高含量系統」培養システムの構築を目指して、植物成長オーキシンの候補として新規インドール化合物の添加試験を行った。今回、新たに合成した化合物 5 種類について試験を行った。図 4 には新規合成化合物「A、B、C」を処理した結果を示した。対象区として植物成長オーキシン物質を添加していない「無処理」を設定した。さらに比較条件として既存の合成オーキシンである α -ナフトレン酢酸「NAA」を用いた。(新規化合物の化学構造式は、将来的な特許出願を考慮して記載していない)

新規インドール化合物 5 種類は、どれもカンゾウ植物組織の増殖を促進することはできなかった。カンゾウ「標準系統」では NAA が植物組織の増殖に効果的である (Kojoma et al., Plant Tissue Culture Letters, 12, 145 (1995)、Kojoma et al., Plant Biotechnology, 27, 59 (2010))。しかしながら「高含量系統」では、植物組織の増殖に促進的な効果を示さなかった

(図 4)。今後、新たに合成した新規インドール化合物のカンゾウ植物成長への影響を解明していきたい。

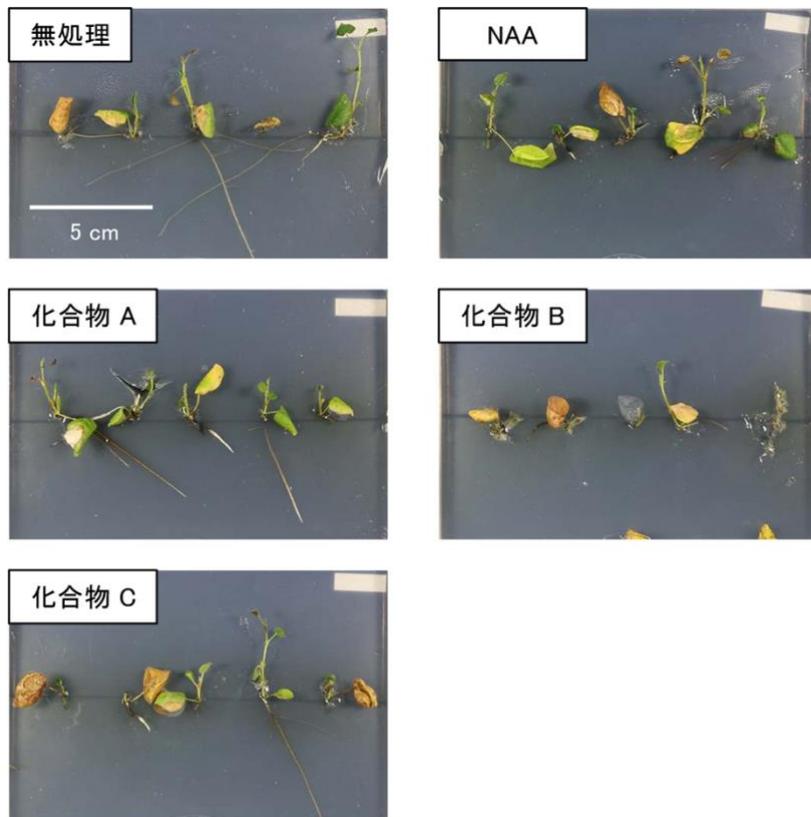


図4 カンゾウ「高含量系統」培養系へのインドール化合物の添加試験

(発表論文)

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