

受理年月日	受理番号

帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究報告書

令和元年 5月22日

採択番号	30-共同-11		
研究部門	感染免疫研究部門	原虫病研究センター 内共同研究担当教員	菅沼啓輔
研究課題名	モンゴル国薬用植物による現地家畜トリパノソーマ症・ピロプラズマ症対策		
研究代表者	(ふりがな) 氏名	所属部局等・職名	
	むらた としひろ 村田 敏拓	東北医科薬科大学・薬学部・講師 (役割分担) モンゴル国薬用植物の成分薬効解析、合成、現地調査	
研究分担者	なりた こういち 成田 紘一	東北医科薬科大学・薬学部・助教 (役割分担) 有力な活性が見られた化合物の化学合成	
	ブヤンヒシグ Buyankhishig B.	東北医科薬科大学生薬学教室・博士課程(後期) 大学院生 化合物の単離精製・試料調整、現地情報の調査	
	いがらし いくお 五十嵐 郁男	帯広畜産大学原虫病研究センター (役割分担) 抗ピロプラズマ活性試験	
	(原虫研共同研究担当教員名) 菅沼 啓輔	帯広畜産大学原虫病研究センター (役割分担) 抗トリパノソーマ活性試験、動物実験	
研究期間	平成30年 4月 1日 ~ 平成31年 3月31日		
目的・趣旨	<p>モンゴル国は畜産業が経済の基幹を担う産業の一つであるが、年によっては深刻な雪害により広範囲の地域で家畜が死滅するなどモンゴル国に特有の問題が山積している。この状況の中で感染性原虫病が及ぼす影響も極めて大きく、原虫病に感染し体力を消耗したため冬を越せない、あるいは商品価値を失う個体が数多く存在する。</p> <p>一方で同国には1,400種を超える薬用植物が知られており、そのユニークな点としてヒトの疾病ばかりでは無く、家畜動物を対象にした様々な薬効も伝承されていることが挙げられる。また牧草としての使い方、注意点なども知られている。</p> <p>申請者は一貫してそのような伝承に基づいた成分薬効解析研究によりモンゴル国植物資源の有効活用を試みており、H28年度から継続的に帯広畜産大学菅沼啓輔助教との共同研究を展開している。</p> <p>本共同研究では地域の資源と伝承を最大限に活用した即効性ある原虫病対策を、科学的根拠を明示した上で提案することを第一の目標としてモンゴル国薬用植物とその抗原虫活性化化合物の応用に向けた研究に取り組んでいる。また今年度(30年度)からは合成化学の専門家成田紘一助教もチームに加わり、一連のスクリーニングによって明らかになった有力な活性化化合物をシーズとして、関連化合物を合成する。これにより構造活性相関を検討することでより高い効果が見込める化合物を示すことを発展的目標とする。</p>		

受理年月日	受理番号

<p>研究経過の概要</p>	<p>平成 28, 29 年度 (28-joint-12, 29-joint-6)からの継続課題となり、当課題でも引き続き抗トリパノソーマ活性化化合物ならびに抗ピロプラズマ活性化化合物の探索を実施した。また今年度からこれまでのスクリーニングによって有力な活性を示した化合物及びその関連化合物の合成を試み、構造活性相関について検討した。</p> <p>抗ピロプラズマ活性化化合物の探索</p> <p>シベリアを含むロシア、中国、モンゴルにかけて広く分布し、多様な薬効が伝承されるユキノシタ科植物の <i>Bergenia crassifolia</i> から牛などのピロプラズマ症の原因となる <i>Babesia bovis</i> 及び <i>B. bigemina</i> に対して生育阻害活性を示す化合物を得た (業績 1)。ここでの活性化化合物に共通する化学構造の特徴としてガロイル基を有することが挙げられ、これは昨年度の成果で報告した <i>Saxifraga spinulosa</i> 由来活性成分で得た考察 (<i>J. Nat. Prod.</i> 2017, 80, 2416-2423)と一致した。</p> <p>次に、モンゴル国の早春に他の植物に先んじて花を咲かせ、家畜やヒトの強壯につながるとされる <i>Pulsatilla flavescens</i> から馬などのピロプラズマ症の原因となる <i>Babesia caballi</i> 及び <i>Theileria equi</i> に対して生育阻害活性を示す化合物を得た (業績 2)。</p> <p><i>Brachanthemum gobicum</i> 由来抗トリパノソーマ活性リグナン</p> <p>モンゴル国ゴビ砂漠に分布するキク科 <i>Brachanthemum gobicum</i> はそれを乾燥したものを燃やし、その煙で家畜動物を燻すことで体表寄生虫を除去する目的で用いるユニークな有用植物として知られている。本植物から抗トリパノソーマ活性 (<i>Trypanosoma congolense</i>) を示す 9 種類のアシル化リグナンを見出した。ここで得たアシル化リグナンはラセミ混合物として存在していることをキラルカラムにより分離することで示し、分光学的データを測定した (業績 3)。</p>
<p>研究成果の概要</p>	<p>抗原虫活性成分の探索について</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 牛などのピロプラズマ症の原因となる原虫 <i>Babesia bovis</i> 及び <i>B. bigemina</i> に対して生育阻害活性を示す <i>Bergenia crassifolia</i> 由来成分を見出し、新規化合物 2 種類の化学構造決定とともに報告した (業績 1)。 2. 馬などのピロプラズマ症の原因となる原虫 <i>Babesia caballi</i> 及び <i>Theileria equi</i> に対して生育阻害活性を示すフラボノイド類をモンゴル国でヤルホイと称し強壯作用が知られる植物 <i>Pulsatilla flavescens</i> から見出し、新規フラボノイド 3 種類の化学構造決定とともに報告した (業績 2)。 3. 抗トリパノソーマ活性 (<i>Trypanosoma congolense</i>) を示す <i>Brachanthemum gobicum</i> 由来アシル化リグナンを見出した。またここで得た一連の新規リグナン関連化合物はいずれもラセミ混合物として存在することを示した (業績 3)。

受理年月日	受理番号

	<p>モンゴル国での応用に向けた取り組みについて</p> <p>昨年度までと同様に抗原虫活性成分を含む植物について、現地協力者のもと植物分布調査や家畜動物との関係性の調査を進めた。更に活性化合物の細胞毒性の評価や実際にモンゴル国で分離・樹立された媾疫トリパノソーマ培養馴化株を用いた抗トリパノソーマ活性評価試験の実施を開始しており、モンゴル国の問題をモンゴル国の資源で解決するための応用研究の展開に結び付いている。</p> <p>化学合成による構造活性相関の追究について</p> <p>本課題における一連のスクリーニング結果のうち、有力なトリパノソーマ活性を示した化合物について、成田紘一博士によって化学合成が試みられた。今後は構造活性相関の追究とより効果が高く低毒性の化合物を見出すべく継続的に合成研究を進める予定である。</p>
<p>研究成果の 発表</p>	<p><原著論文></p> <p>1) Chemical constituents of <i>Bergenia crassifolia</i> roots and their growth inhibitory activity against <i>Babesia bovis</i> and <i>B. bigemina</i>, Orkhon Banzragchgarav, *Toshihiro Murata, Bumduuren Tuvshintulga, Keisuke Suganuma, Ikuo Igarashi, Noboru Inoue, Javzan Batkhoo, Kenroh Sasaki, <i>Phytochemistry Letters</i>, 29, 79-83 (2019). DOI: https://doi.org/10.1016/j.phytol.2018.11.009</p> <p>2) Flavonoids isolated from the flowers of <i>Pulsatilla flavescens</i> and their anti-piroplasm activity, Dorj Ganchimeg, Badarch Batbold, *Toshihiro Murata, Bekh-Ochir Davaapurev, Tserendorj Munkhjargal, Bumduuren Tuvshintulga, Keisuke Suganuma, Ikuo Igarashi, Buyanmandakh Buyankhishig, Kenroh Sasaki, Dulamjav Batsuren, Javzan Batkhoo, <i>Journal of Natural Medicines</i>, On the web. DOI: http://doi.org/10.1007/s11418-019-01294-8</p> <p>3) Acylated lignans from <i>Brachanthemum gobicum</i> and their trypanocidal activity, Batsukh Odonbayar, *Toshihiro Murata, Keisuke Suganuma, Yoshinobu Ishikawa, Buyanmandakh Buyankhishig, Javzan Batkhoo, Kenroh Sasaki, <i>Journal of Natural Products</i>, 82, 774-784. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.8b00670</p> <p><シンポジウム></p> <p>The Japan-Mongolia Joint research meeting, Toshihiro Murata, The Research Project of Mongolian Medicinal Plants, Ulaanbaatar, Mongolia, 2018年8月</p>