

帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究報告書

令和2年5月11日

採択番号	2019-共同-5		
研究部門	診断治療研究部門	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由来抗トリパノソーマ活性化化合物をシーズとした 派生化合物の合成・探索と構造活性相関及び細胞毒性の検討		
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)オキサゾール、リグナンの探索、モンゴル国調査	
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)オキサゾールの化学合成	
	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 (役割分担)オキサゾール、リグナンの探索、モンゴル国調査	
	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	2019年4月4日 ~ 2020年3月31日		
目的・趣旨	<p>H28-30 年度の本共同研究で、モンゴル国薬用植物由来化合物の抗トリパノソーマ活性スクリーニングを行った。結果として医薬シーズとしても有力視されるオキサゾールアルカロイド類 (<i>J. Nat. Prod.</i>, 2016, 79, 2933-2940) とアシル化リグナン類 (<i>J. Nat. Prod.</i> 2019, 82, 774-784) を <i>T. congolense</i> に対する活性化化合物として見出した。特に活性オキサゾールは合成化学専門家の成田紘一博士により複数成分の化学合成が実現した。合成物による抗トリパノソーマ活性試験により、1. 天然から得た成分と同一構造の合成物で活性の再現性がとれたこと、および 2. オキサゾール骨格を有する化合物の抗トリパノソーマ活性の発現と強さの鍵はフェニル基上の官能基の数と構造にあることが推測された。</p> <p>上記の中でとりわけ本グループで着目したのが「派生物 A」である。本化合物は活性オキサゾールの水酸基が化学的に置換されたものであるが、<i>Trypanosoma congolense</i> に対する高い阻害活性を維持したまま、著しく細胞毒性が低下している点を見出した。同様にリグナン類もアシル基や水酸基の有無により活性に大きな違いが見られることをこれまでの共同研究で明らかにしている。</p> <p>そこで本申請では I. オキサゾールを対象に多様性をもたせた化合物群を化学合成し、また II. これまで当グループで見出してきた活性化化合物と同様の骨格を有する化合物を天然からも探索する。続いて、I と II で得た化合物の構造活性相関と細胞毒性を随時評価することで構造最適化を図り、共同研究発の創薬を狙った安全性の高い化合物を提案することを目的とする。</p>		

<p>研究経過の概要</p>	<p>I. 目的で述べた天然由来オキサゾールの構造を参考に 2,5-ジフェニルオキサゾール、並びに類似の基本骨格を持った化合物群を化学合成した(成田)。</p> <p>II. これまで当グループで見出し報告してきた抗トリパノソーマ活性化合物と同様の骨格を有する化合物を継続的に探索した (Buyankhishig、村田)。</p> <p>1. <i>Oxytropis lanata</i> 地上部の成分研究 活性オキサゾールが単離されたモンゴル国マメ科植物 <i>Oxytropis lanata</i> 根部に続き、本植物の地上部についても関連化合物が得られないかと考え、成分探索を進めた。</p> <p>2. <i>Artemisia sieversiana</i> の成分研究 モンゴル国キク科植物 <i>Artemisia sieversiana</i> からこれまでの抗トリパノソーマ活性スクリーニングの結果から着目しているリグナン類、フラボノイド類、テルペノイド類の探索を行った。</p> <p>III. 上記の I と II で得た化合物について随時、5 種類の病原性トリパノソーマ <i>Trypanosoma congolense</i>, <i>T. brucei brucei</i>, <i>T. evansi</i>, <i>T. b. rhodesiense</i>, <i>T. b. gambiense</i> に対して抗トリパノソーマ活性を評価した。 また細胞毒性 (MDBK ウシ腎臓細胞株)を評価した (菅沼)。</p>
<p>研究成果の概要</p>	<p>1. <i>Oxytropis lanata</i> 地上部の成分探索の結果、サポニン、フラボノイド類を中心とした 36 種類の化合物を単離構造決定した。抗トリパノソーマ活性を評価したところ、1 種類のフラボノイドが活性化合物として明らかになった。また炎症性疾患に用いるとの伝承に基づき、抗ヒアルロニダーゼ阻害活性を評価し新規サポニンを活性化合物として明らかにした。(原著論文 1)</p> <p>2. <i>Artemisia sieversiana</i> の成分探索の結果、新規セスキテルペノイドを含む合計 23 種類の成分を単離構造決定した。特にセスキテルペノイドについてはX線結晶構造解析や NOE スペクトルによって立体配置まで決定した。抗トリパノソーマ活性試験の結果、リグナン類とフラボノイド類に活性を認め、この結果はこれまで注目してきたリグナン類の構造活性相関に知見を添えるものであった。(論文投稿中)</p> <p>3. 以上の成果と合成化合物による構造活性相関評価による構造最適化を図り、共同研究発の創薬を狙った安全性の高い化合物を提案するために特許申請と論文投稿に向けて進めている(2020 年度共同研究課題として進行中)。</p>
<p>研究成果の発表</p>	<p><原著論文> 1) Hyaluronidase inhibitory saponins and a trypanocidal isoflavonoid from the aerial parts of <i>Oxytropis lanata</i>, Buyanmandakh Buyankhishig, Toshihiro Murata, Keisuke Suganuma, Javzan Batkhuu, Kenroh Sasaki. 2020, <i>Fitoterapia</i>, in press. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104608</p> <p><学会発表> 1) モンゴル国有用植物 Yargui: <i>Pulsatilla flavescens</i> 花の成分薬効研究。 村田 敏拓、菅沼 啓輔、Tserendorj Munkhjargal、Bumduuren Tuvshintulga、Buyanmandakh Buyankhishig、Dorj Ganchimeg、Badarch Batbold、Bekh-Ochir Davaapurev、五十嵐郁男、Dulamjav Batsuren、Javzan Batkhuu、佐々木 健郎。日本薬学会第 140 年会、2020 年 3 月、京都(紙上開催)。</p>