

**令和 5 年度 創薬基盤推進研究事業 研究開発課題
中間報告書**

研究開発課題名	薬用植物のオリジナル栽培技術および新たな品質評価技術の実用化に基づく「薬用植物地域エコシステム」の提案	
代表機関名	国立大学法人熊本大学	
研究開発代表者	所属 役職	大学院生命科学研究部附属グローバル天然物科学研究センター 教授/グローバル天然物科学研究センター長
	氏名	三隅 将吾
全研究開発期間	令和 3 年 5 月 1 日 ～ 令和 8 年 3 月 31 日 (予定)	

研究開発成果概要:

本研究開発課題は、これまで試みられていない最新の栽培促進技術を薬用植物栽培に応用しつつ、「種苗から品質管理そして漢方製剤まで」を地域で一貫して展開する「薬用植物地域エコシステム体制」を構築することを最終目標とする。その実現のため、日本最大のミシマサイコ栽培拠点を有し、温暖な沿岸地帯から寒冷な阿蘇カルデラとその地熱など、多様な自然環境を有する熊本県をモデル地区として、歴史ある熊本大学薬学部薬草園が独自に継承してきた高品質の薬用植物の種苗や、文部科学省地域イノベーション・エコシステム形成プログラム「有用植物×創薬システムインテグレーション拠点推進事業」(UpRod) で得られてきた成果を最大限に活用し、地方創生型産学連携事業へ展開していく。本研究の目的は、以下の 2 点に集約される。

- UpRod 事業の一環として栽培研究してきたミシマサイコ、カンゾウおよび日本で栽培実績のないシナニッケイを栽培検討対象に、独自栽培促進技術(物理的ストレスを活用したオリジナル技術や植物由来線虫誘引物質による線虫トラップの薬用植物への応用など)の実用化に向けた検証を行い、汎用性の高い熊本県発栽培標準システムの構築を行っていく。
- 薬用植物の産地化に向け、行政関係者を巻き込み、コスト面および品質管理の点から付加価値の高い薬用植物を安定に栽培を目指し、「薬用植物地域エコシステム体制」を構築する。

(1) ミシマサイコの栽培促進検討

計画書で、中間評価までに「試作品の収穫に向け、「苗移植栽培法」を実施する」ことになっていた。現時点で、ミシマサイコの栽培において、最適な用土特性と鉢上げ移植栽培法を確立した。特殊農機具で水はけを改善し、草高、根重量、サイコサポニン含量が増加することを確認した。R5 基準で 1 年根収穫を確認することで、九州での栽培促進策を検討する予定である。概ね順調に計画が進んでいる。

(2) ウラル・スペインカンゾウの栽培促進検討

計画書で、中間評価までに「カンゾウ苗の実験圃場への定植と苗の成長促進が達成されている」ことになっていた。現時点で、改良ストロン増殖苗生産育苗プロトコールにより、スペインカンゾウの出葉・発根日数が 3 分の 1 に短縮。保水力重視の用土で根成長を促進させることに成功した。R5 基準で移植苗の成長確認することで、土壌改良・肥料条件最適化、耐暑性ウラルカンゾウ苗生産、南日本適応型栽培法の検討を予定している。概ね順調に計画が進んでいる。

(3) シナニッケイの国内栽培定着化検討

計画書で、中間評価までに「苗の試作が始まっている」ことになっていた。現時点で、R4 年度に導入された高光量人工栽培装置を利用して、シナニッケイの育成条件(温度、湿度、光条件)を最適化した結果、樹高で 4 倍、茎径で 2.9 倍の成長を達成。現在、最大成長株は人工栽培装置の高さ上限に達し、新たな栽培条件の検討が

進行中。来年度は、この装置のデータを基に、シナニッケイの成長初期から苗木生産までの最適な栽培条件の解明を目指す。概ね順調に計画が進んでいる。

(4) 優良カンゾウの遺伝子型の検出とグリチルリチン酸含有量に係わる遺伝子の同定

計画書で、中間評価まで「GA 合成酵素 CYP88D6、CYP72A154 遺伝子発現量を q-PCR で解析する」ことになっていた。現移転で、ウラルカンゾウ実生苗を用い、q-PCR の条件を検討し、CYP88D6、CYP72A154 の mRNA 発現量を測定する条件設定を完了。この方法を優良カンゾウの選抜に応用中である。R5 のマイルストーンに向けて、カンゾウの成長と成分含有量のデータと遺伝子型の比較・解析体制が整備された。概ね順調に計画が進んでいる。

(5) 農薬を使わない線虫防除法の開発

計画書で、中間評価まで「線虫ホイホイ開発に使用する農業資材の絞込みができています」ことになっていた。現時点では、多孔体セラミックスの利用と安価なシリカゲルの選定が達成された。セラミックス上で線虫のクラスター形成とトラップが確認され、R5 年度では土を用いたポット試験でその有効性を検証中である。シリカゲルを用いた線虫ホイホイ試作品が土壌に添加された際、根への線虫侵入率の減少が確認され、本年度、これらの解析結果に基づく判断が行われる予定である。概ね順調に計画が進んでいる。

(6) 薬用植物の新規薬効の探索

計画書で、中間評価までに「新規薬効を見出せるように努める」ことになっていた。再春館製薬所との共同研究により、ミシマサイコ、カンゾウ、桂皮の抽出エキスを用いて、化粧品や医薬部外品への応用可能性を検討した。特に、桂皮の熱水抽出物が ANGPTL2 の mRNA 発現を顕著に抑制する効果を示し、これはメタボリックシンドロームや慢性腎臓病などの予防・治療に寄与する可能性がある。また、ミシマサイコとカンゾウの熱水抽出物についての免疫賦活化試験では、NF- κ B を介した活性化に差が見られた。これらのデータは、各生薬のロット差の評価にも役立つと考えられる。概ね順調に計画が進んでいる。

(7) 生物活性を指標とした品質管理方法の開発

計画書で、中間評価まで「品質評価基準と薬理活性・生物活性による品質評価の関連性の糸口を見出せるように努める」ことになっていた。本研究で用いたミシマサイコとカンゾウのサンプルは薬局方の品質基準を満たしていた。しかし、これらの成分含有量と生物活性(抗炎症作用、抗 1 型アレルギー活性、免疫賦活化能)の間には一貫した相関が認められなかった。特に、ミシマサイコとカンゾウの熱水抽出物についての免疫賦活化試験では、NF- κ B を介した活性化に差が見られたため、各生薬のロット差の評価にも役立つと考えられる。現在、被験物質のメタボリックフィンガープリントを取得し、多変量解析を用いて NF- κ B の活性を上昇させる成分の特定を進めている。さらに、「五味」と薬効・生物活性の関連付けの研究も進行中である。一方、生物活性を指標とした品質管理方法の開発には、セルフリーまたは細胞系を用いた単一指標に基づく解析ではなく、*in vivo* の個体レベルでの総合的な評価指標を用いることが有用である可能性がある。そこで、本研究では、モデル生物を用いた新たな生物活性を指標とした品質管理方法の開発に着手しており、生物活性の同等性の高さを示す単一指標の構築につなげており、その妥当性を検証中である。概ね順調に計画が進んでいる。

(8) 生薬の製品化検討

来年度から実施予定のため、該当無し。

以上