

日本医療研究開発機構 創薬基盤推進研究事業 事後評価報告書

I 基本情報

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

Establishing a Regional Ecosystem for Medicinal Plants through the Implementation of Innovative Cultivation and Functional Quality Evaluation Technologies

研究開発実施期間：令和3年5月1日から令和8年3月31日

研究開発代表者 氏名：三隅 将吾

Shogo Misumi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

国立大学法人熊本大学 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 センター長/教授

Director / Professor, Global Center for Natural Products Science, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

II 研究開発の概要

本研究は、我が国における生薬資源を取り巻く構造的課題、すなわち海外依存による供給不安定性、品質のばらつき、ならびに機能的価値の科学的裏付けの不足といった複合的問題を背景として実施した。現在、多くの重要生薬/生薬原料は中国等からの輸入に依存しており、気候変動や国際情勢の変化、流通構造の変動などにより供給リスクが顕在化している。また、生薬は天然由来であるがゆえに、同一名称であっても産地、収穫時期、加工条件の違いにより成分組成が変動し、ロット間で品質にばらつきが生じることが知られている。これに対し、従来の品質評価は特定の指標成分量に依存する傾向が強く、実際の生物活性や薬効との間に乖離が生じうるという根本的課題を抱えていた。

さらに、生薬は長年にわたり医療現場で使用されてきた実績を有する一方で、その薬効の分子基盤や作用機序については未解明な部分も多く、現代創薬との接続という観点では、創薬シーズとしての体系的な評価基盤や橋渡し研究が十分に整備されていないことから、医薬品開発へと結び付いた事例は限定的であり、十分に活用されているとは言い難い状況にある。このように、生薬を取り巻く課題は「供給」「品質」「機能」という複数のレイヤーにまたがっており、個別の技術開発のみでは解決が困難であった。

このような背景のもと、本研究では「薬用植物地域エコシステム」の構築を最終目標とし、栽培、品質評価、機能解析、さらには社会実装に至るまでを一体的に推進する研究開発を実施した。すなわち、「種苗の確保から栽培、品質保証、機能価値の創出、製品化検討に至る一貫した研究開発基盤」を構築することで、地域に根ざした持続的かつ高付加価値な生薬生産体系を確立することを目的としている。本研究の特徴は、これらの要素を単に並列に扱うのではなく、相互にフィードバック可能な統合システムとして設計した点にある。

本研究では、以下の4つの中核研究項目として研究を展開した。

- ①高品質生薬の安定供給を可能とする栽培技術の確立
- ②遺伝的および機能的指標に基づく品質評価技術の高度化
- ③生薬の新規薬効の科学的実証による機能価値の創出
- ④社会実装を見据えた防除技術および製品化展開

さらに、これらの4つの中核項目に対して、設定した以下の8つの研究開発項目は、それぞれがこれらの要素に対応すると同時に、相互に関連することで「生薬の価値創出プロセス」を一貫して支える構造となっている。

- 1) ミシマサイコの栽培促進検討
- 2) ウラル・スペインカンゾウの栽培促進検討
- 3) シナニッケイの国内栽培定着化検討
- 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
- 5) 農薬を使わない線虫防除法の開発
- 6) 薬用植物の新規薬効の探索
- 7) 生物活性を指標とした品質管理方法の開発
- 8) 生薬の製品化検討

まず、栽培基盤の確立（研究開発項目1～3）においては、生薬の安定供給および品質再現性の確保を目的として、ミシマサイコ、カンゾウ、シナニッケイを対象に体系的な検討を行った。ミシマサイコでは、主根形成に優れた優良苗の安定増殖法を確立するとともに、圃場における水分環境制御および施肥設計の最適化により、栽培条件を高度に制御可能とした。その結果、従来2年を要していた栽培期間を1年に短縮しつつ、収量および有効成分含量の向上を達成した。この成果は、生薬栽培における時間的制約を大きく緩和するとともに、品質のばらつきを制御するための環境要因を明確化した点において重要である。

カンゾウにおいては、改良ストロン増殖法の確立により苗生産効率を大幅に向上させるとともに、地下部の成長に関与する土壤水分および地温の制御が有効成分蓄積に重要であることを明らかにした。これにより、従来3年を要することが多かった栽培を2年で成立させる栽培体系を確立した。また、シナニッケイにおいては、人工環境制御下での温度・光・湿度の統合制御により、従来栽培を大きく上回る成長速度を実現し、国内栽培の技術的制約を低減した。これらの成果は、生薬の国産化および供給安定化に向けた実践的基盤を提供するものである。さらに、これらの栽培技術を実際の生産体制へ展開するにあたっては、従来型の農家による栽培体系に加え、環境制御やデータ活用を取り入れたスマート農業的手法との組み合わせが重要となる。これらの生産モデルを適切に設計・確立することにより、国産生薬原料の安定供給体制の構築につながるものと考えられる。

次に、遺伝的制御および品質評価（研究開発項目4および7）では、生薬品質を規定する要因の解明とその評価手法の高度化に取り組んだ。カンゾウにおいては、有効成分含量に関与する遺伝子発現および遺伝的多型の解析を通じて、高品質系統の選抜に資する基盤的知見を得た。これにより、栽培条件だけでなく遺伝的背景を含めた多層的な品質制御の可能性が示された。

さらに、生物活性を指標とした品質評価技術の開発においては、NF- κ B 応答を指標とした細胞評価系およびモデル生物を用いた行動解析系を構築し、これらの結果をLC-MSによる網羅的成分プロファイルと統合することで、機能的品質評価の新たな枠組みを提示した。従来の評価が単一成分の含量に依存していたのに対し、本研究では複数成分の組み合わせと生物応答の関係を統合的に解析することで、生薬の実質的な機能性を評価する手法を確立した。この成果は、生薬品質の概念を根本から拡張するものであり、品質管理の高度化に直結する重要な知見である。

また、新規薬効の探索（研究開発項目6）においては、企業との知財の関係で詳細は記載できないが、複数の疾患モデルを用いた体系的評価により、生薬およびその由来成分における新規の生物活性を見出し、その作用機序の一端を明らかにした。これにより、経験的に使用されてきた生薬の機能を科学的に再定義するとともに、創薬シーズとしての可能性を具体的に示すことができた。

さらに、環境適応および社会実装（研究開発項目項目 5 および 8）では、持続可能な生産体系の確立と研究成果の社会還元を目的とした。線虫防除技術の開発では、線虫の行動特性を利用した誘引・捕捉型資材を開発し、段階的検証により圃場条件下での有効性を確認した。本技術は農薬使用量の削減に資するものであり、環境負荷低減型農業への貢献が期待される。また、企業との連携により、生薬の機能性に基づく製品化検討が進展し、研究成果の社会実装に向けた具体的な道筋を示すことができ、知財も本研究期間中に申請している。

最後に本研究では、上記各要素を統合することにより、「生薬の価値を創出し続ける循環型システム」としての研究基盤構築を目指した。すなわち、栽培条件の最適化により得られた高品質生薬を、機能的品質評価および薬効解析へと接続し、その成果を再び栽培・選抜へとフィードバックすることで、継続的に価値を高める仕組みを構築できたと考えている。

以上の成果より、本研究は、生薬の栽培、品質評価、機能解析、社会実装を統合した新たな研究開発モデルを提示した点において重要な意義を有している。特に、生物活性を指標とした品質評価の導入は、生薬の機能的価値を反映した新たな品質管理体系の構築につながるものであり、従来の評価手法の限界を補完しうる評価基盤の高度化に資するものである。さらに、本研究で提案した「薬用植物地域エコシステム」は、地域資源を活用した持続的産業創出モデルとしての展開が期待されるとともに、安定供給と高付加価値化を両立する新たな生薬資源戦略として、学術的・社会的双方において重要な基盤的成果である。

This study addresses key structural challenges surrounding medicinal plant resources in Japan, including unstable supply due to reliance on imports, variability in quality, and insufficient scientific validation of functional value. Many important crude drugs used in traditional Japanese Kampo medicine and their raw materials are currently imported, particularly from China, making them vulnerable to supply risks associated with climate change, geopolitical factors, and disruptions in distribution systems. In addition, as natural products, crude drugs exhibit variability in chemical composition depending on cultivation region, harvest timing, and processing conditions, resulting in batch-to-batch inconsistency. Conventional quality evaluation methods, which rely on marker compound quantification, do not necessarily reflect biological activity or therapeutic efficacy.

Although crude drugs have long been used in clinical practice, their molecular mechanisms remain incompletely understood, and systematic evaluation platforms for drug discovery are insufficiently developed. As a result, their utilization as drug seeds remains limited. These challenges span multiple dimensions—supply, quality, and functionality—and cannot be addressed through isolated technological approaches.

To overcome these issues, this study aimed to establish a “regional ecosystem for medicinal plants” by integrating cultivation, quality evaluation, functional analysis, and social implementation. The research was structured around four core components: (1) development of cultivation technologies for stable production, (2) advancement of quality evaluation based on genetic and functional indicators, (3) identification of novel pharmacological activities, and (4) development of pest control technologies and pathways toward implementation.

In cultivation studies, optimized propagation and environmental control enabled reduced cultivation periods and improved yield and active compound content in key species such as *Bupleurum falcatum* L., *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. and *Glycyrrhiza glabra* L., while controlled-environment systems facilitated domestic cultivation of *Cinnamomum cassia* J. Presl. These technologies provide a practical basis for stable domestic production and are expected to support supply systems through integration with smart agriculture approaches.

In quality evaluation, integration of bioactivity assays (e.g., NF- κ B response and model organism-based analyses) with LC–MS profiling enabled functional quality assessment beyond conventional marker-based methods. This approach captures relationships between chemical composition and biological responses, representing a shift from composition-based to function-based evaluation. Genetic analyses further supported the selection of high-quality genotypes.

In pharmacological studies, although details cannot be disclosed due to intellectual property considerations, novel biological activities of crude drugs and their constituents were identified, supporting their potential as drug discovery seeds. In parallel, environmentally sustainable pest control technologies and industry collaborations advanced pathways toward practical application and product development.

Overall, this study establishes an integrated research and development model linking cultivation, quality evaluation, functional analysis, and implementation. In particular, bioactivity-based evaluation provides a foundation for advanced quality assessment systems that complement conventional approaches. The proposed “regional ecosystem for medicinal plants” represents a strategic framework enabling both stable supply and value addition, with significant implications for both academic research and industrial application.