



第2回 北陸大学研究ブランディング事業  
成果報告会

日 時：平成29年8月9日（水）13：00～14：30  
会 場：北陸大学 太陽が丘キャンパス2号棟4階 401AL

【第2回北陸大学研究ブランディング事業成果報告会 次第】

「北陸地方の生薬研究と食文化を基盤とした健康と創薬イノベーション」

- 13:00～13:05 開会の挨拶  
北陸大学 薬学部長 村田 慶史
- 13:05～13:25 薬学領域研究（カワラケツメイ）進捗状況報告、  
質疑応答 P1-2  
北陸大学 薬学部准教授 高橋 達雄
- 13:25～13:45 薬学領域研究（クマザサ）進捗状況報告、  
質疑応答 P3-4  
北陸大学 薬学部教授 大黒 徹
- 13:45～14:30 総合討論、外部評価委員からの講評

◎今後の北陸大学研究ブランディング事業成果報告会開催予定

《第3回》

日時：平成29年11月18日（土）10:00～11:30

会場：金沢アートホール（金沢市本町2丁目15番1号）

北陸大学研究ブランディング事業 第2回成果報告会  
【薬学領域研究（カワラケツメイ）】

研究代表者：高橋 達雄（薬学部）

## 1. 背景と目的

日本における骨粗鬆症の患者数は1,200万人を超えると推定されており、骨粗鬆症の効率的な予防法及び治療法の確立が重要であるという認識は世界的に共通なものとなっている。骨組織はダイナミックに骨破壊（骨吸収）と骨形成を繰り返す。骨の再構築を営むことによって形態と機能を維持している。骨の再構築には、骨吸収を行う破骨細胞と、骨形成を行う骨芽細胞が大きく関わっている。骨粗鬆症の予防または治療には、骨吸収を抑制するだけでなく積極的に骨形成を促進し、さらに安全性が高く、長期間摂取することができるものが求められている。しかし、骨形成促進作用が報告されている物質について、十分な安全性と有効性が確認されているものは少ない。

第1回成果報告会において、我々は金沢市に自生する植物である「カワラケツメイ」から2種のフラボノイド配糖体（F1及びF2）を単離・同定し、F2が骨芽細胞と破骨細胞の分化を濃度依存的に促進することを報告した。これは、F2が骨吸収と骨形成をバランスよく促進して骨のリモデリングを促進し、骨粗鬆症または骨強度の低下の予防または改善に有用であることを示唆する。

本研究の目的は、カワラケツメイから抽出されたフラボノイドの骨粗鬆症治療効果を明らかにし、さらにフラボノイドの薬理作用を多岐に渡り検証することによって、カワラケツメイの健康増進効果を立証することである。それによってカワラケツメイの予防医療への応用や新たな創薬へ繋がりが期待される。

## 2. 研究計画

カワラケツメイ由来フラボノイドの健康増進効果を立証し、特許を取得した上でフラボノイドを含有する製品の開発を目指す。

### 2-1. カワラケツメイ由来フラボノイドの骨粗鬆症治療効果

カワラケツメイ由来フラボノイドを含む製品を開発する上で、原料となるフラボノイドが安定に供給される必要がある。そこで、より化学合成が容易なF2のアグリコン（F2a）を合成した。

マウスの骨髄細胞初代培養系において、F2aはアルカリホスファターゼ陽性の骨芽細胞の分化・成熟をF2とほぼ同程度に促進した。さらに、F2aは骨芽細胞の分化マーカー遺伝子の発現も増大させたことから、F2aは骨芽細胞の分化を促

進させる作用を有することが明らかとなった。

F2a の骨粗鬆症治療効果を検証するため、骨粗鬆症モデルとして卵巣切除 (OVX) マウスを作製し、F2a を4週間にわたり連日経口投与した。投与後、マウスの椎骨の骨量を測定した結果、OVXによって減少した骨量はF2a投与によって増加することが明らかとなった。以上の結果から、F2aは骨芽細胞の分化を促進することによって骨量を増加させ、骨粗鬆症の予防または改善効果を示すことが示唆される。

## 2-2. F2aの特許取得

F2aの骨芽細胞分化促進作用と骨粗鬆症治療効果は新たに見出された作用であり、国際特許出願 (PCT出願) を視野に準備を取り進めている。すでに特許事務所との打ち合わせを済ませており、出願の明細書案を作成中である。

## 2-3. F2aを含有する製品の開発

F2aが含まれる製品を開発するにあたり、F2aの大量合成を行う必要がある。人の口に入るものであるため、GMP等に準拠した品質のF2aを合成してくれる受託製造業者を選別している。

F2aは水溶性が低いため、F2aを含む製品としてヨーグルトを予定している。カルシウムを多く含むヨーグルトにF2aを加えることで、「骨を強くする」ヨーグルトの開発を目指す。すでにホリ乳業と打ち合わせを行い、F2aが手に入り次第、試作品の製作に取り掛かってもらう。

北陸大学研究ブランディング事業 第2回成果報告会  
【薬学領域研究（クマザサ）】

研究代表者：大黒 徹（薬学部）

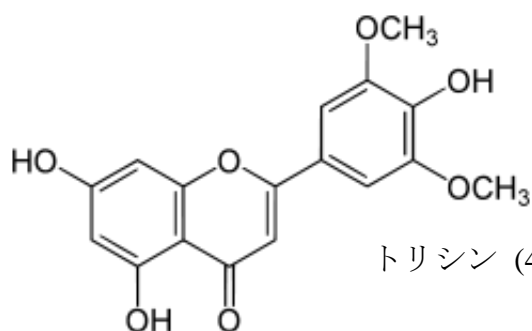
1. 背景と目的

クマザサには古来より様々な薬効があることが知られており、抗菌作用のみならず風邪に対する効能や、ある種の感染症に対する抑制効果があることが報告されている。本学の村山らは、クマザサの抽出液から分離したフラボン誘導体のトリシン (4', 5, 7-trihydroxy-3', 5'-dimethoxyflavone)が、ヒトサイトメガロウイルスやインフルエンザウイルスの増殖を抑制することを発見し報告してきた。武本らは、トリシンが単純ヘルペスウイルス1型と2型、水痘帯状疱疹ウイルスに対して増殖抑制効果があることを見出した。さらに、吸収率を高めたトリシンアミノ酸誘導体(Tricin-Ala-Glu) による抗ヘルペスウイルス効果も確認した。

医療の発展により臓器移植が頻繁に行われるようになり、免疫抑制剤使用時の日和見感染症や、薬剤耐性ウイルスの出現が問題となっており、既存の抗ヘルペスウイルス薬であるアシクロビルやガンシクロビルを補強または代替する薬が待ち望まれている。

第1回報告会において、我々はクマザサから抽出されたトリシンに抗サイトメガロウイルス活性があることと、現在抗サイトメガロウイルス薬の第一選択となっているガンシクロビルに耐性のサイトメガロウイルスに対しても効果があること、さらに他のウイルスに対しても増殖を抑制する効果があることを報告した。

本研究ではトリシンのヘルペスウイルスに対する増殖抑制効果の作用機序の解明と、さらに抗ウイルス効果を高めた物質の探索を目的とする。



トリシン (4', 5, 7-trihydroxy-3', 5'-dimethoxyflavone)

## 2. 研究計画

### 薬学領域研究（薬学部）

#### 【物質構造解析グループ】

- ① 中能登町のクマザサに含まれるトリシンについて検討をおこなう。

#### 【薬理・薬物動態グループ】

- ① ヘルペスウイルスの増殖抑制効果の作用機序を解明する。

#### 【情報処理グループ】

- ① トリシンの標的分子を予測し、*in silico* 解析のドッキングシミュレーションで本来の基質とトリシンの親和性を数値化し比較検討する。
- ② トリシンの構造を基に、*in silico* 解析でより活性の高い誘導体を探索する。

#### 【有機化学合成グループ】

- ① *in silico* 解析で予測された誘導体を合成する。

### 健康領域研究（薬学部・医療保健学部）

#### 【健康領域・食品開発グループ、ヘルスケアグループ】

##### ・食品・化粧品開発グループ

- ① 「中能登町のクマザサ（トリシン）」の製品化に向けた検討をおこなう。

##### ・ヘルスケアグループ

- ① 口腔内ケアに対する臨床調査研究をおこなう。

## 3. クマザサを含む食品の製品化について

現在、クマザサを含む商品として、お茶、青汁、ドリンク剤、石鹼、歯磨き粉などが市販されている。北陸地方の地元企業との提携を念頭に、「あめの俵屋」、「株式会社ヘルス」、「北陸化成株式会社」等の企業と、クマザサの抗菌作用、抗ウイルス作用を利用した商品開発についての話し合いを行なっているところである。