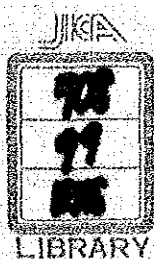


パラグアイ薬草の化学・薬学的研究
(3ヶ年)の評価報告書
(森田私案)

昭和63年4月

国際協力事業団



派 二
J R
88-8

19256

JICA LIBRARY



1071505[01

国際協力事業団

19256

1. 相手国への協力効果

a. 具体的研究成果

i) 植物学的研究

- パラグアイ国伝承薬草について市場品、野生のものを10ヶ月にわたり、280種について蒐集し、腊葉標本作製、植物学研究室（新築）内に新標本箱中に管理した。
- 次に薬草について現地人から聞きとり調査を行ない、薬効の整理を行った。
- 研究室完成により、Jicaから顕微鏡3台、汙紙電気泳動装置、コンピューターなど整備し、薬草の組織学的、育種学的研究が行なわれ、薬草についての整理が行なわれた。
- 薬草園造成に関し、水性植物管理、サン木、ツギ木、トリ木など指導。
特定の薬草(ex. *Typycha Kuratu*)を一定条件下、大量栽培し、品質一定に保って大量に出荷することは薬の産業上、大きな寄与するものと思う。
- 薬草園長を置き、園の運営管理に当り、園の機能を発揮すべきである。

ii) 化学・薬学的研究

パラグアイでよく用いる薬草60種について、それらの70% EtOH ext を作り、薬効に応じた生物試験を行なって、基礎的研究を遂行し、大いにみるべき成果をあげることが出来た。

すなわち、生物基礎研究は各種疾病に関与する酵素作用を阻害の効果を追究しながら有効成分を確認するという基礎的研究である。

• β -glucuronidase 阻害作用物質の研究(肝臓機能改善に関する研究)

体内で毒物のグルクロン酸抱合体をこわす酵素 β -glucuronidase を阻害する研究、パラグアイ薬草16種について阻害率高いことが判明した。その中で *Typycha Kuratu* (*Scoparia dulcis* L.) の研究を行なって6種の新化合物を抽出し、化学構造を決定した。

Scoparic acid A, B, C, および Scopadulcic acid A, B. それに flavonoid 8-hydroxy-7-O- β -D-glucuronyltricetin etc.

β -glucuronidase 阻害活性 (IC_{50}) で強いのは Scoparic acid A : 6.8×10^{-6} M である。抗ウイルス作用(ヘルペスウイルス) (ED_{50}) で強いのは Scopadulcic acid 0.012 μ g/ml である。

• Xanthine Oxidase 阻害(リウマチの尿酸抑制)

パラグアイ薬草10種について63%以上阻害認め。

Nangapiry (*Eugenia uniflora* L.) から Myricetin (IC_{50} : 1.07×10^{-6} M)

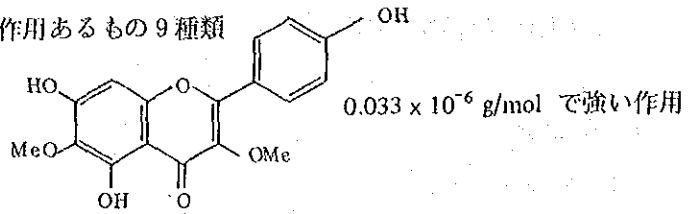
• Urease 阻害

尿素を分解し $NH_3 \uparrow$ し $Ca(po_4)_2$, $NH_4 \cdot Mg \cdot po_4$. 結石を阻害
パラグアイ薬草5種類について50%~95%阻害示した。

95%阻害の Romero (*Rosmarinum officinalis*) から Rosmanol (IC_{50} : 4.3×10^{-5} M)

- Ardose-reductase 阻害 Glucose → Sorbitol 眼の網膜障害、白内障の合併症おこす。IC₅₀: 10⁻⁶ g/ml の作用あるもの9種類

Tapecue Buch ext. から



- 抗炎症活性作用
5種の薬草に作用あり、Tapecue (61.7%), Typycha-kuratu (46.8%) ら、Alhucema から4種分離、Caryophyllen-Oxide 0.9 × 10⁻⁵ M で中の強さ
- ACE阻害作用 高血圧関与酵素阻害
100 μg/ml で30%阻害以上のもの13種見出し、研究中
- KB-cell 増殖抑制のもの
50 μg/ml で50%以上抑制のもの12種見出し、研究中
- L-5178Y cell 増殖抑制: 50 μg/ml 50%以上、8種、中 Romero から 7-Ethoxy-Rosmanol 8.4 μg/ml、同様 Bettulic acid 8.4 μg/ml で強い作用

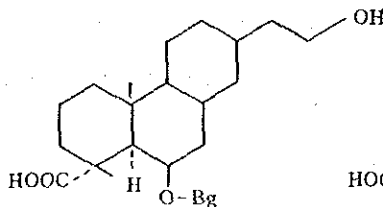
化学的薬学的研究 (生物試験) 60種の

1. β-glucuronidase 阻害

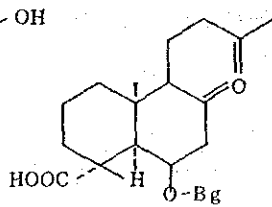
Marcela (83.6), Typychá Kuratū (79.5), Chirca melosa (76.9), Yvyra pyta (76.9),
Eucalipto (76.8), Cambara (76.8), Verbena-i (73.2), Siempre viva (70.3),
Molle-i (69.2), Salvia (68.7), Guayacan (65.6), Pindo rapo (65.1), Caa hee (64.0),
Alcanfor del campo (63.7), Tapecue (63.0), Colita (62.5) 10 μg/ml

Typycha Kuratu (*Scoparia dulcis* L.)

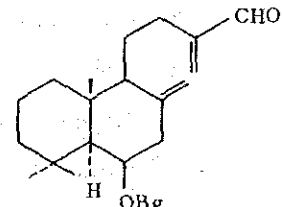
75% EtOH ext → Hexane Scoparic acid A, B, C, Scopadulcic acid A, B.
↓ Aco Et Et 8-hydroxy-7-β-α-glucuronyl-tricetin.



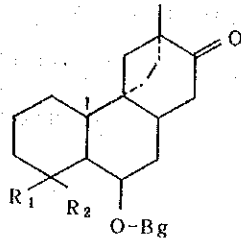
Scoparic acid A
IC₅₀ = 6.8 × 10⁻⁶ M



Scoparic acid B
IC₅₀ = > 1 × 10⁻⁴ M

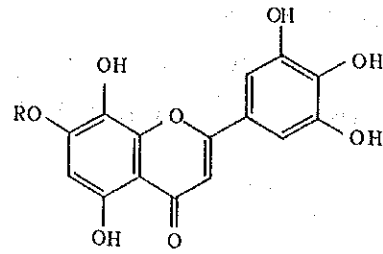


Scoparic acid C
IC₅₀ = 1.0 × 10⁻⁵ M



Scopadulcic acid A
 $R_1 = \text{COOH}, R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$ $\text{IC}_{50} = > 1 \times 10^{-4} \text{M}$

Scopadulcic acid B
 $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{COOH}$ $\text{IC}_{50} = > 1 \times 10^{-4} \text{M}$



8-OH-7-O- β -glucuronyltricetin
 $R = \text{glucuronyl}$ $\text{IC}_{50} = 1.8 \times 10^{-5} \text{M}$

cf. Glucosaccharo-1,4-lactone $\text{IC}_{50} = 1.8 \times 10^{-6} \text{M}$

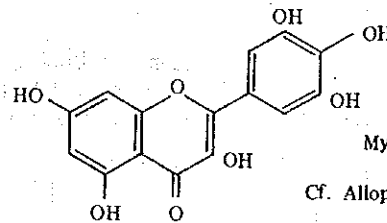
2. Xanthine Oxidase 阻害薬草

Marcela (93.9), Molle-i (79.7), Caraguata rua (78.0), Aromita (77.3), Yvahai (75.3),
 Nangapiry (74.7), Paraparai-mi (72.4), Colita (68.0), Guayacan (66.0), Yvyra pyta (63.0),

50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 阻害%

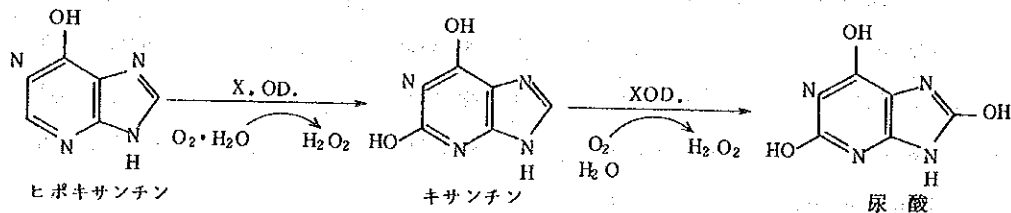
Nangapiry から抽出の阻害物質

(*Eugenia uniflora* L.)

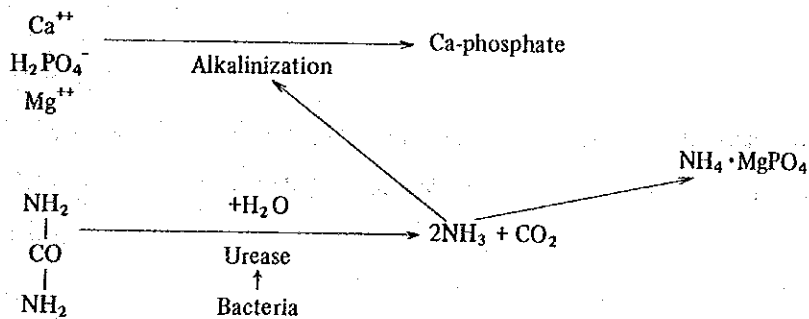


Myricetin $\text{IC}_{50} = 1.07 \times 10^{-5} \text{M}$

Cf. Allopurinol $\text{IC}_{50} = 1.6 \times 10^{-6} \text{M}$

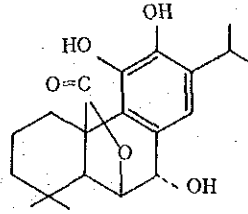


3. Urease 阻害



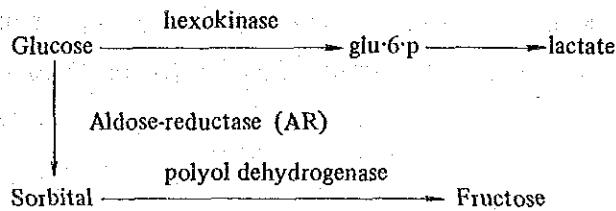
阻害薬草 Romero (95.0), Yvhai (66.0), Cangorosa (62.1), Yvyra pita (52.6),
Cola de caballo (50.1) 50 µg/ml 阻害%

Romero (*Rosmarinum officinalis*) から



Rosmanol $IC_{50} = 4.3 \times 10^{-5} M$

4. Aldose-reductase 阻害



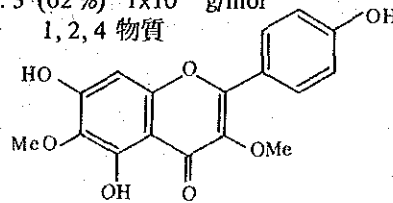
阻害物質

Sara morti	† (2.2)
Typycha-Kuratu	+ (4.9)
Tapecue	† (2.3)
Parapara-mi	† (1.1)
Marcela	+ (3.1)
Eucalipto	† (2.2)
Oáa heé	† (2.0)
Chirca Melosa	+ (3.1)
Culantrillo	+ (4.5)

Tapecue Buohext

fr. 3 (62%) $1 \times 10^{-6} g/mol$
1, 2, 4 物質

1.



$IC_{50} (10^{-6} g/mol)$

2. Hyperin

1.5

3. Quercetin

1.4

4. Trifolin

5.8

5. rutin

5.6

Quercitrin (P. sample)

0.81

5. 抗炎症活性

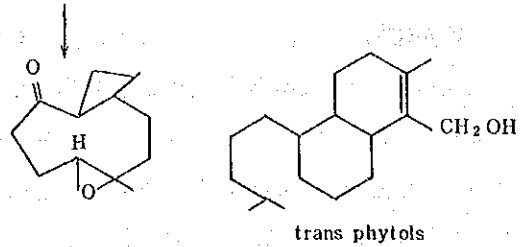
Typycha Kuratu † (46.9 %),
parapara-mi + (18.7 %),

Tapecue † (61.7 %),
Alhucema + (18.9 %).

Buritto † (31.1 %),

Alhucema から fr. 1 から 1~4 物質

1. $IC_{50} > 10^{-4}$, 2. 7.9×10^{-5} , 3. 0.9×10^{-5} , 4. $> 10^{-4}$
 Coumarin 7-OCH₃ Coumarin Caryophyllen oxide ↓ diphenhydramine Hcl 3.2×10^{-8}



6. ACE 阻害薬草

Cedron-Capii, Molle, Taperyva-hu, Colita, Molle-i, Ysy, Guayaba, Nangapiry, Yvyra pita, Guayacan, Parapara-mi, Koku, Piper.

以上 100 μ g/ml 30% 以上のもの

7. KB cell 増殖抑制薬草

Altamisa(ite), Malva blanca, Sara morti, Caare, Marcela, Tapeque, Cola de Caballo, Pindo, Typycha-kuratu, Eucalipto, Romero, Yvope

以上 50 μ g/ml 50% 以上のもの

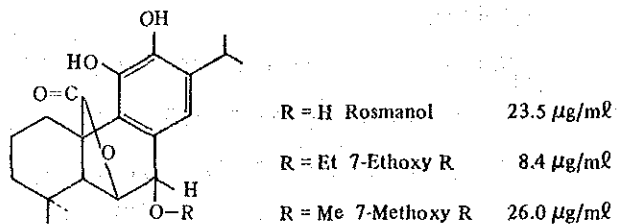
8. L-5178Y cell 増殖抑制

Cedron-Capii, Marcela, Mil-hombre, Parapara-mi, Piper, Romero, Sara-Morti, Typycha-Kuratiü

50 μ g/ml 50% 以上

Romero から抽出

Betulic acid ED_{50} 8.4 μ g/ml



b. 浸透及び知名度合

パラグアイ薬草の化学・薬学的研究については学会で13回にわたり、研究の報告を行ない、また、薬学会北陸支部会で特別講演を行ない、この研究に関する浸透は大きいと信じている。研究の知名も大きいと思われる。

2. 研究選定の適正

a. 選定理由

元パラグアイ総領事杉田氏は富山県の出身であり、糖尿病がパラグアイ薬草で癒り、その他各種の病気の薬草の多いことから、これら未開発の資源に科学的メスを入れようと、当大学へ Jica を通じ申込まれ、応じたものである。

b. 規模、期間、部門、サイドなど

本研究は小規模プロジェクトである。研究期間は10年であれば一応まとまった仕事は出来るが、本研究は3ヶ年であり、とくに最初の1年は現地で研究出来る場を作るのに費し、また薬草を集めるのに10ヶ月も要し、整理し、標本を作り、同定しなければならないし、大量採集の場所を見出し、採集に日数かゝり、乾燥に日かゝり、初年度は環境に慣れることもあって、土台作りに終始した。いよいよ2年、3年目と研究は進んだが、当大学研究室では学部4年生18名、大学院生数名の研究協力によって遂行した。当大学で植物学専門家2名、技官3名、学生数名、化学研究室4名、学生18名、大学院生数名、薬理研究室は専門家4名、などによって行ったわけである。専門家の先生方だけでは Assistance はないために論文を作り上げることは出来なかったであろう。研究補助者(学生諸君)を導入することによって本研究の成果上がったものと信ずる。

部門については本研究のスタッフのみで、小プロジェクトとして充分だと思う。

3. 進行管理

a. 専門家派遣

初年度('85) 化学(清水, 有沢 5/10 → 7/10), (林 9/5 → 11/5),

植物(鈴木 5/10 → 6/10), 吉崎(7/10 → '86 4/20)

2年目('86) 化学(林 4/15 → 10/15), (清水 10月3週), (有沢 7/20 → 8/13),

植物(鈴木, 辰尾 '86 2 → 4)

3年目('87) 植物(鈴木, 藤野 8/20 → 10/10)

薬理(百瀬 11/10 → 12/10), (山崎 '88 2/25 → 3/31),

植物(吉崎, 山崎 '88 2/27 → 3/31)

以上3ヶ年の専門家派遣により適正な進行をし得たと信ずる。

b. 研修員受入れ

初年度('85) 化学(Lucia Franco 8/5 → 10/5), 植物(Nelida, Milta 8/5 ~ 10/5)

二年目('86) 植物(L. Basualdo 5/6 ~ 8/6), 化学(E. Ferro 6/20 ~ 8/20)

薬理(D. Ibarrola 5/6 ~ '88 7/15延長), (Lucia Areco 5/6 ~ 7/15)

c. 機材及現地業務費

植物学、植物化学、薬理学の三分野において、減地において研究出来る最底の研究機材の適正配置が出来たと信ずる。化学実験、動物実験で現地で調達出来ない薬品類や酵素などについては Jica の方から充分に手配を終った。現地で調達出来る物品、試薬、薬品その他消耗品などについては現地業務費で充分に手配出来たと信ずる。

d. 現地受入れ体制

Chemistry で抽出している薬草が不足した場合、Batany に採集依頼しても採集することに容易に行動してくれないことが眼につく。Chemistry することはそちらで採集しなさい……との態度がみえ連携のまずさが目立った。

現地の教官はアルバイトが多いようで、朝から夜まで一貫して研究に従事することが少く、午前中研究すれば午後いないとか、逆の場合もあり、日本からの専門家が朝から夜おそくまで研究に頑張っていることを比較して、全く問題にならない支援体制という外はない。日本からの専門家たちは、出来るだけそれに合わせ我慢して努力したという外はないと思う。開発途上国はとかく御しがたい国と理解した。

e. 本邦での支援体制

当大学引受けの現地からの研修員の受入れに当って、教室に入る研究費は少くむしろ教室費を持出す経費が少し多いのではないかと思う。そんな点を十分に考慮いたゞき、昭和62年度、佐々学長から、この研究プロジェクトに対し学長決裁の200万円の援助いたゞいたことに感謝する。

4. 相手国の対応

a. c/p について

先述の如く、3ケ年で植物では Basualdo, Nelida, Milta の三人が2~3ケ月、化学では L. Ferro の二人が2ケ月、薬理では現地大学で初めての部門であり、基礎研究のため D. Iballora さん1年3ケ月研修、また L. Areco さんは2ケ月滞在し、薬理研究に従事した。この三つの部門の中、薬理学の充実の必要は大きく、研究修了後も c/p の受入れ充分考えてやり教育指導が必要である。

b. 大学の実施体制

現地大学の教官はアルバイトで生計を補助する人が多く、朝から夜までの研究時間は少く、論文を作ると云う本来の研究態勢にないと云う事が日本と大きな相違である。従って相互による協力研究ということから思うに本研究は空廻りしているにすぎなくて当大学がどんどん研究し、論文を作っているわけで、その著者の中に共同研究として部門の長の名を取り入れ協調に万全を期しているの方針で一貫している。

5. 完 成 度

a. 技術の移転

Jica の発展途上国に対して技術援助をするということは、それぞれのプロジェクトの内容に応じ、研究に相当する機材を投与し、専門家を派遣して技術を移転することであり、3ケ年の研究において、植物、化学、薬理において誰進してきた。しかし、一番おこなっているのが出来がけの薬理学であって、これが或程度の完成にはさらに数年の歳月が必要であると信ずる。

b. 計画の遅延

本研究の実施計画書からみて、薬草の鑑定、分類では鑑定に至らなかったものが少し残されたが80%達成されたと信じている。残されたものについては国内の大学、および外国の権威者に協力をお願いし早急に解決したい。

現地大学の薬理学はスタートしたばかりで、本プロジェクトでも2年目から研修員当大学に1年有3ヶ月研修し、基礎薬理学を学んだにすぎない。薬草の薬効の基礎生物実験（酵素阻害作用）で有効成分を抽出し化学構造を決定したが、これら単離した有効成分を動物実験にかけなければならぬ観点において、薬理学の応用化のため今後とも提携し協力をしなければならないと痛感する。

c. 終了後の予測

パラグアイ薬草の化学・薬学的研究は3ケ年にわたって日本とパラグアイ両国の協力共同研究を行ってきた。現地パラグアイでの伝承された薬草の薬効の生物実験（酵素阻害作用）によって有効成分を確認し、それらの化学構造式を決定することが出来たことは大きな成果である。

薬理学は現地大学で初めての設立で、当大学へ1年3ヶ月の研修によって基礎的薬理学を学んだに過ぎません。上述のように薬草の生理・活性成分が判明したので、次は、これら成分の動物実験によって確証する段階に入らねばならない。したがって薬理学専門家の一日も早い養成は不可欠な問題である。現在1人の研修を1年3ヶ月行って帰国したが、もう1人若い研究家を日本で研修させること極めて大事で、現地大学で人員確保されることを要望する。

各種生物実験でのスクリーニングテストで多くの薬草のエキスの作用を見出したが、それら薬草の植物学的な分類が出来ていないものがある。これらの植物分類の同定に全力を挙げねばならない。この同定のためには隣国ブラジルのサンパウロ大学や、アメリカや、日本、欧州の大学の権威者との学問交流を行わねばならないことは是非必要である。

次に薬草園の造成は目下進行中であるが、薬草標本園に入れるもの200種、栽培試験園には何を植付けるか、パラグアイ特産の薬草は何か。それから自然園に入れる薬木は何か。水生植物は何を、温室管理の薬草は何を考えるのか。その他配水（スプリンクラーのこと）のこと、などいろいろ考えねばならない。いやしくも薬草園として完備し、これを運営するためには組織を充分

考えて運営しなければならない。そのためには薬草園長をおき、事務官（庶務、会計）2名、作業員数名の組織で運営しないとすたれたものになってしまうであろう。

化学的成分研究の方では薬草の材料の補給をいたゞき、両大学共同で研究を進めて行く意外にないと思われる。

以上の事から3ヶ年の本研究終っても実のなるようにするためには次の部門の派遣や研修は是非とも必要である。

薬理部門、現地から半年こちらへ研修し、帰国とともにこちらから薬理学武田助教授を2～3ヶ月派遣すること望ましい。

植物学部門、薬草園の完備まで、年2回こちらから赴き指導する必要があると信じ、両部門については向う3ヶ年行なう必要がある。

以 上

