

（総合）分担研究報告書

グレーゾーンの植物体に関する研究

研究分担者 政田 さやか 国立医薬品食品衛生研究所生薬部

研究要旨

ツルニチニチソウ (*Vinca major*) は、全草が「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」に掲載されているニチニチソウ (*Catharanthus roseus* L.) 及びヒメツルニチニチソウ (*Vinca minor*) の近縁種であり、海外ではサプリメント原料として流通しているが、我が国の食薬区分上は未分類である。本研究では、ツルニチニチソウについて、含有成分や薬理作用、毒性情報などを調査した後、実試料7検体を用いてLC/MS/MS定量を行い、その結果、医薬品成分である yohimbine や vincamine と推定される成分が、ヨヒンベやヒメツルニチニチソウと同程度含まれることを明らかにした。ツルニチニチソウは専ら医薬品として扱うことが望ましいと考えられた。

抗マラリア薬として広く知られるキニーネは、アカネ科アカキナノキ (*Cinchona pubescens*) 由来のアルカロイドであり、キナの樹皮・根皮が「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」に掲載されている。キニーネはアカキナノキ以外の *Cinchona* 属や *Remijia* 属植物も産生するが、これらの種は未区分であること、また、COVID-19 感染症のパンデミック初期にキニーネが治療薬候補として注目を集め、世界的需要が高まったことから、本研究では、キニーネを産生する *Cinchona* 属及び *Remijia* 属植物 8 種について、含有成分や薬理作用、毒性情報等を調査した。調査の結果、アカキナノキに限定せず、植物種を拡大して専ら医薬品として扱うことが望ましいと考えられた。

植物アレロパシー物質の一種であるナフトキノン誘導体 juglone 及び plumbagin は、哺乳類に対して毒薬相当の急性毒性を有することが報告されている。ナフトキノン誘導体を生成する植物は多く知られていることから、毒薬相当の急性毒性を有するナフトキノン誘導体 juglone 及び plumbagin の高感度定量の開発を試みたが、化合物の構造がMSによる定量分析に適していない可能性が示唆され、さらなる検討が必要であると考えられた。

研究協力者

後藤佑斗 国立医薬品食品衛生研究所生薬部

## A. 研究目的

無承認無許可医薬品流通の迅速な監視・指導を念頭に、食薬区分の分類を受けていない、いわゆるグレーゾーンにある成分本質について予め調査・分析を進めておく必要がある。本分担研究では、例示リスト既収載の成分本質に関連した同属植物等について含有成分や薬理活性、毒性等の調査を行い、医薬品として判断すべきか否かについて検討した。

## B. 研究方法

対象植物の含有成分、生合成、生理活性等の調査には、公定書、文献、各種データベースから情報収集した。LC/MS/MS 測定には ACQUITY UPLC system (Waters 社)、LC-HR/MS 測定には Q Exactive (Thermo Fisher 社) を使用した。詳細な分析条件は単年度の報告書に記載した通りである。

## C. 研究結果及び考察

### 1. ツルニチニチソウのアルカロイド成分に関する調査

調査の結果、植物二次代謝生合成経路から、ツルニチニチソウは毒性の強いアルカロイド類を産生することが推定されたが、reserpine, strictamine, vincamone など毒劇物相当の毒性を有する化合物の単離報告は存在せず、本当にツルニチニチソウに含有されないのか、含有しているが報告されていないのかの判断が難しかった。そのため、今後は実試料を対象とした生理活性成分の分析が必要だと考えられた。

### 2. ツルニチニチソウ中のインドールアルカロイド定量

### 2-1. LC/MS/MS 定量法の確立

10 種のアルカロイドの標品 (ajimaline, ajimalicine, reserpine, serpentine, vinblastine sulfate, vincristine sulfate, vindesine sulfate, vindolin, vinpocetine, yohimbine hydrochloride) を対象に、LC/MS/MS を用いた分析法を検討し、実試料を用いたアルカロイド定量のための分析条件を確立した。

### 2-2. 植物体中のアルカロイド定量

国内園芸店より購入したツルニチニチソウの植物体 7 個体から、根、茎、葉を採取し、LC/MS/MS によりアルカロイド類を定量した。その結果、全試料から医薬品成分である yohimbine と vincamine と推定されるピークが検出され、7 個体中 6 個体からは ajimaline 標品と一致するピークが確認された。3 化合物の含量の和として算出した総アルカロイド量は、植物の部位に関わらず 12~40  $\mu\text{g/g}$  であり、専ら医薬品であるヒメツルニチニチソウやヨヒンベのアルカロイド量と同程度であったことから、ツルニチニチソウは非医ではなく専ら医薬品として扱われることが妥当と考えられた。

### 3. キニーネ産生植物のアルカロイド成分に関する調査

調査の結果、医薬品成分である quinine と quinidine を産生する植物は、アカキナノキ以外にも Cinchona 属 3 種と *Ciliosemina pedunculata* が報告されており、いずれも同様のアルカロイド成分を含有することから専ら医薬品リストの植物種を拡大することが望ましいと考えられた。

### 4. ナフトキノンの定量分析法の検討

初めに、定量用機器として汎用される LC/MS/MS を用いた分析法の検討を行ったが、条件検討を尽くしても、2 化合物のフラグメントは安定せず定量可能な MS ピークとして検出することは叶わなかった。そこで、LC-HRMS による検出を試みたところ、同様に比率が一定しない[M-H]と[M+2H]のフラグメントが確認され、化合物の構造が MS による定量分析に適していない可能性が示唆された。MS を用いたナフトキノ類の定量は多く報告されているが、高感度定量分析には、さらなる検討が必要であると考えられた。

#### D. 結論

ツルニチニチソウの含有成分と生理活性に関する調査と実試料を用いた定量分析の結果、ツルニチニチソウは専ら医薬品として扱うことが望ましいと考えられた。

Cinchona 属及び Remijia 属植物 8 種に関する調査の結果、アカキナノキ (*C. pubescens*) 以外にもポリビアキナノキ (*C. calisaya*), キナノキ (*C. officinalis*), *C. robusta* と *Ciliosemina pedunculata* をキニーネ産生植物として専ら医薬品リストに記載することが望ましいと考えられた。

毒性の高いナフトキノ類の高感度定量法の開発が望まれるが、構造的に質量分析計による定量分析に適していない可能性があり、高感度定量分析には、さらなる検討が必要であると考えられた。

#### E. 健康危機情報

特になし

#### F. 研究発表

特になし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

