

氏名	近藤健児		
学位の種類	博 士 (農 学)		
学位記番号	博 甲 第 8 5 9 8 号		
学位授与年月日	平成 3 0 年 3 月 2 3 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	生命環境科学研究科		
学位論文題目	Quality Assurance of Botanical Raw Materials Based on Species Identification Using Molecular Markers for Herbal Medicinal Product Manufacturing (植物薬製造における分子マーカーを使用した種同定による原料生薬の品質保証)		
主査	筑波大学教授	農学博士	大澤 良
副査	筑波大学教授	農学博士	津村義彦
副査	筑波大学助教	博士 (農学)	吉岡洋輔
副査	筑波大学准教授	博士 (農学)	吉田滋樹

論 文 の 要 旨

植物薬は原料に植物などの天然物を使用した医薬品であり、日本では漢方薬として知られている。漢方薬では、原料として動植物や菌、鉱物といった天然物からなる生薬を使用する。原料生薬である薬用植物の品質は栽培や収穫、加工、保管、輸送などの生産環境から大きく影響を受けるため、単一の化学物質からなる新薬と比較して、安定した薬効が保証された医薬品を製造するのは比較的困難であるとされてきた。この生薬の品質保証のため、日本薬局方では生薬の基原、性状、確認試験、純度などの規格が定められているが、この規格において、最初に守らなければならないのは使用する植物種である。しかし、生薬は植物の根や根茎などの一部分を乾燥したものがほとんどなので、正確な基原種を同定するのに十分な分類学的情報が不足しており、植物薬の品質保証制度の確立が求められていた。このような背景のもと、審査対象論文で著者は、植物薬製造における導入から製造に至る各段階において分子マーカーを使用した正確な基原種同定の活用方法およびそれによる原料生薬の品質保証の精度向上の可能性を検証した。

はじめに、著者は生薬に用いられる薬用植物の正確な種の同定に遺伝子情報を利用することを試みた。対象として、婦人病などに用いられる和川芎 *Cnidium officinale* の正確な種名を *rbcl* 遺伝子情報から推定した。その結果、和川芎の種名は *Cnidium officinale* ではなく、*Ligusticum officinale* が妥当と考えられること、また、和川芎の ITS クローニング分析から、和川芎は中国で薬用植物として使用されている遼藁本

Ligusticum jeholense と藁本 *Ligusticum sinense* の雑種である可能性を示した。

続いて著者は複数の基原種を持つ生薬の基原種の同定を試みた。解熱鎮痛薬などに用いられる甘草には、一般に *Glycyrrhiza uralensis*, *G. glabra*, *G. inflata* の3種が使用され、これらの雑種も存在する。そこで、ITS, *rbcl*, *matK*, *trnH-psbA* の4種の分子マーカーの調査により計10種類のジェノタイプを見出し、上記3種および雑種の鑑別を可能とした。さらに著者は、これら甘草について主要9成分の含量を測定し、既存の種特異的成分が遺伝子型によって同定された種にも同様に認められること、種特異的成分以外の3種類の成分についても種間で成分含量に有意差があることを明らかにした。さらに著者は、これらの技術の応用として756年から正倉院での保存記録がある国宝である「正倉院甘草」の基原推定を試み、「正倉院甘草」からITSの増幅に成功し、このITSジェノタイプおよび主要6成分の化学的特性から「正倉院甘草」を *G. uralensis* と結論づけることに成功した。一方、利水薬などに用いられる白朮と蒼朮の混在を防止するために、ITSに対するPCR-RFLP法による両者の簡易鑑別法を開発し、この結果は日本薬局方の参考情報に「遺伝子情報による純度試験法」として記載された。また、著者は、去痰、鎮吐薬などに用いられる半夏に混入する天南星の排除を目的に、*rbcl* 遺伝子による両者の鑑別法を確立した。

海外でもWHOから、野生の薬用植物の採取を含めて、“WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants”が発刊されるなど薬用植物の栽培と野生品の採取における生産管理が重視されている。著者は上記の技術開発に基づいて、GACPにおいては種子の導入時と原料生薬の出荷時に、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準であるGMP (Good Manufacturing Practice) では原料生薬の受入れ時に、それぞれ種同定を実施すべきであり、特にGACPの種子導入時には分子マーカーを使用した正確な基原種同定が必要であることを提示した。

審 査 の 要 旨

本論文は、植物薬製造において分子マーカーを利用した系統学的解析が極めて有効であることを検証したものである。分子マーカーを使用した遺伝的解析は、植物薬製造に必須である基原種同定を可能とし、生薬の正確な種名、複数基原種の同定・判別、化学的特性との関連性、純度試験の設定、偽生薬の排除の全てにおいて、その精度を向上させた。これらの成果は、単に薬用植物学的に薬用植物種の基原推定を可能にしたというだけでなく、生薬品質、すなわち均一性、安全性、有効性の保証に応用され、わが国の生薬における製造管理及び品質管理の基準の策定に大きな役割を果たしている。本論文の成果は、薬用植物学的な有用性はもとより、国内外の植物薬製造現場の品質管理精度向上に貢献したという観点からも高く評価できるものである。

平成30年1月23日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（農学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。