



代表申請者のみ

所属長	所属科長	事務(局/部)長
		

令和4年 3月28日

理事長 殿

学 長 殿

令和3年度“オール近大”新型コロナウイルス感染症 対策支援プロジェクト研究報告書

標記の件に関しまして、別紙のとおり報告いたします。

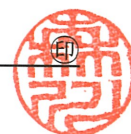
また、本研究報告の内容は、近畿大学学術情報リポジトリ (KURepo) に公開する旨、承諾いたします。

1. カテゴリー	<input checked="" type="checkbox"/> 研究 <input type="checkbox"/> 開発・提案 /カテゴリーNo. 35
2. 企画題目	新型コロナウイルス感染症の後遺症で頻発する脱毛症状の改善に資する天然由来素材の探索・評価

研究代表者

所 属 : 薬学総合研究所/アンチエイジングセンター

職・氏名 : 教授・森川 敏生



令和3年度“オール近大”新型コロナウイルス感染症 対策支援プロジェクト研究報告書

企画題目	新型コロナウイルス感染症の後遺症で頻発する脱毛症状の改善に資する天然由来素材の探索・評価
研究者所属・氏名	研究代表者：薬学総合研究所/アンチエイジングセンター・教授・森川 敏生 共同研究者：薬学総合研究所/アンチエイジングセンター・教授・角谷 晃司 薬学総合研究所・講師・萬瀬 貴昭 薬学総合研究所・研究員・松田 久司 薬学総合研究所・研究員・中嶋 聡一 株式会社加美乃素本舗・企画経営本部 部長・柳田 満廣 株式会社クレハ環境・技術開発本部・部長・百瀬 克

1. 研究、開発・提案 目的及び内容

【目的】

コロナ感染症の後遺症として頻発する脱毛症状の改善に資する天然由来素材を探索・評価をすすめる。得られた知見をもとに新たな化粧品開発・製品化へと繋げ、もって、感染回復者の QOL 低下の抑制に寄与する実学研究成果としたい。

【内容】

脱毛は、一般に男性ホルモン（テストステロン）の活性化により引き起こされる AGA (androgenetic alopecia, 男性型脱毛症) によるものが多いことから、圧倒的に中高年以降の男性に多くみられる。AGA の治療薬にはテストステロンの活性化を阻害するフィナステリドやデュタステリドなどの 5α -還元酵素阻害剤 (5α -RI) が臨床応用されるが、コロナ感染症後遺症にみられる脱毛症状には性別や年齢には関係がないことから、その脱毛改善には 5α -RI とは異なる作用機序を有するシーズの探索が求められる。

具体的な実施方法について以下に示す。

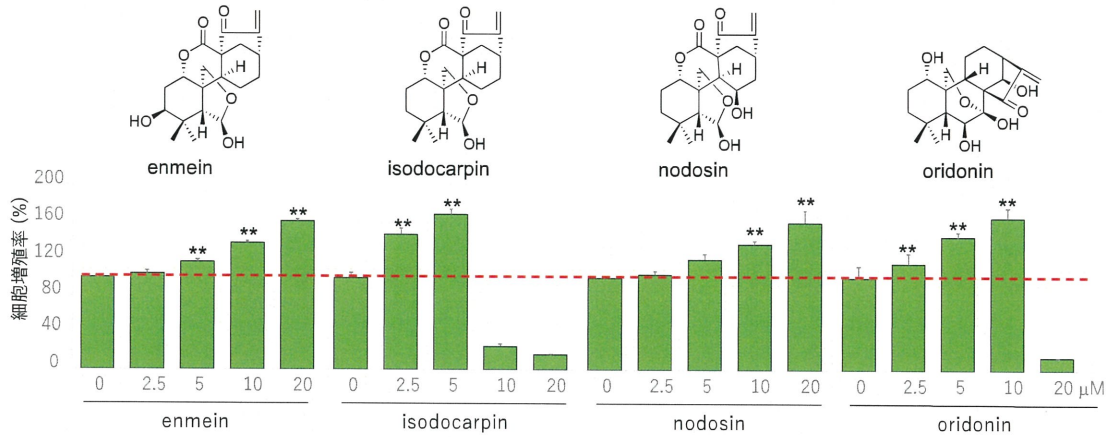
- ① 発毛の司令塔である毛乳頭細胞の増殖を活性化の指標とし、各種和漢生薬や世界各地の薬用・食用資源から調製した抽出物を用いてスクリーニング試験を実施し、候補となる天然素材を探索する。
- ② ピックアップされた候補素材からの活性寄与成分の同定する。
- ③ 得られた活性寄与成分の脱毛改善作用の作用メカニズム解析およびその知財化をめざす。
- ④ 得られた活性寄与成分を指標とした抽出物の品質評価法を確立する。
- ⑤ 研究成果の社会還元の一環として、関連学会での発表および論文化をおこなう。

本研究によって得られた知見をもとに新たな化粧品開発・製品化へ繋げたい。

2. 研究、開発・提案 経過及び成果

1. エンメイソウ (延命草)

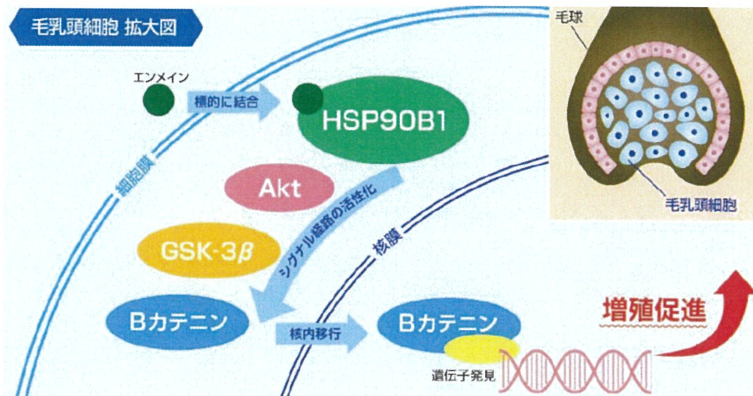
- エンメイソウ (*Isodonis Herba*) に含有される enmein, isodocarpin, nodosin および oridonin などの *ent*-kaurane 型ジテルペンに、ヒト毛乳頭細胞 (HFDPC) の増殖促進活性を見いだした。



試験方法：延命草のエキスから単離した各成分を含む培地でヒト毛乳頭細胞を4日間培養後、WST-8法にて細胞量を測定した。
 試験結果：延命草の主要成分である enmein (エンメイン)、isodocarpin (イソドカルピン)、nodosin (ノドシン)、oridonin (オリドニン) に強力な毛乳頭細胞増殖促進作用が確認された。
 (N = 3, *p < 0.05, **p < 0.01 統計処理は Dunnett法にて実施)

- これらのジテルペン成分は、毛髪の成長を促進するタンパクである vascular endothelial growth factor (VEGF) の産生を亢進することが認められた。

- Enmein のヒト毛乳頭細胞の増殖促進活性は、細胞内の分子シャペロンである HSP90B1 と結合することにより Akt/GSK-3β/β-カテニン経路を活性化することによることが示唆された。



2. エビネ蘭 (海老根蘭)

- エビネ蘭 (*Calanthe discolor*) から単離した数種のインドールアルカロイド配糖体にヒト毛乳頭細胞 (HFDPC) に対する細胞増殖活性および VEGF および FGF-7 の発現亢進活性を見いだした。

3. 本研究と関連した今後の研究、開発・提案 計画

エンメイソウは脱毛症に有効な薬用植物として古くから認識され、その臨床効果も明らかにされていながらも、その活性寄与成分および作用メカニズムが不明であった。本研究において、その活性寄与成分が *enmein* などの *ent-kaurane* 型ジテルペン類であることやその作用メカニズム解明が大きく前進するに至った。

また、エビネ蘭由来のインドールアルカロイド配糖体についても、同様に毛乳頭細胞増殖活性が認められた。

これらのシーズは、男性ホルモン (テストステロン) の活性化により引き起こされる AGA (androgenetic alopecia, 男性型脱毛症) 治療薬である 5 α -還元酵素阻害剤 (5 α -RI) とは異なった作用機序による育毛効果が期待できる。

コロナ感染症後遺症にみられる脱毛症状の改善には、5 α -RI とは異なる作用機序を有するシーズの探索が求められることから、これらを配合した新たな製品開発に繋がるものとする。

4. 研究成果の発表等

発表機関名	種類 (著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)
Toshio Morikawa, Yoshiaki Manse, Fenglin Luo, Haruka Fukui, Yamato Inoue, Tsuyoshi Kaieda, Kiyofumi Ninomiya, Osamu Muraoka, Masayuki Yoshikawa. Indole glycosides from <i>Calanthe discolor</i> with proliferative activity on human hair follicle dermal papilla cells. <i>Chem. Pharm. Bull.</i> , 69 , 464-471 (2021).	学術雑誌	2021.5.01
田上貴臣, 石田晃大, 石原理恵, 伊藤美千穂, 大井逸輝, 岡坂衛, 河端昭子, 酒井英二, 葑原稜太, 西尾雅世, 松田久司, 森川敏生, 山本 豊, 横倉胤夫. エンメイソウについて: HPLC によるエンメイソウ分析法の検討と市場品の分析. <i>生薬学雑誌</i> , 76 (2022), in press.	学術雑誌	2022.8 (予定)
萬瀬貴昭, 羅 鳳琳, 宮地大樹, 加藤和寛, 岡田枝里子, 岡崎 茜, 柳田満廣, 中村 翔, 森川敏生. 延命草由来 <i>enmein</i> の毛乳頭細胞増殖促進活性における標的分子の同定. 第 38 回和漢医薬学会大会要旨集, p. 72, O-09 (2021).	プロシーディング	2021.9.04
Yoshiaki Manse, Fenglin Luo, Kazuhiro Kato, Akane Okazaki, Eriko Okada, Mitsuhiro Yanagida, Sho Nakamura, Toshio Morikawa. <i>Ent-kaurane</i> -type dieterpenoids from <i>Isodonis Herba</i> on proliferative agents on human follicle dermal papilla cells. Abstract Papers of 11th JSP•CSP•KSP Joint Symposium on Pharmacognosy, p. 93, P3-40 (2021).	プロシーディング	2021.9.18
萬瀬貴昭, 羅 鳳琳, 宮地大樹, 加藤和寛, 岡田枝里子, 岡崎 茜, 柳田満廣, 中村 翔, 森川敏生. 延命草由来 <i>enmein</i> の毛乳頭細胞増殖促進活性における作用機序の解明および標的分子の同定. 第 65 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会講演要旨集, pp. 201-204, 2AIII-5, (2021).	プロシーディング	2021.10.30
田上貴臣, 石田晃大, 石原理恵, 伊藤美千穂, 大井逸輝, 岡坂衛, 河端昭子, 酒井英二, 葑原稜太, 西尾雅世, 松田久司, 森川敏生, 山本 豊, 横倉胤夫. 生薬品質集談会報告第 53 報 エンメイソウについて—HPLC によるエンメイソウ分析法の検討と市場品の分析. 第 49 回生薬分析シンポジウム講演要旨集, pp. 7-19 (2021).	プロシーディング	2021.11.25
発明の名称: ヒト毛乳頭細胞増殖組成物. 出願人: 株式会社ノムラ, 学校法人近畿大学. 発明者: 村岡 修, 森川敏生, 二宮清文, 吉川雅之. 特許番号: 特許第 6 8 5 6 2 2 3 号	特許	2021.4.07
萬瀬貴昭, 羅 鳳琳, 宮地大樹, 加藤和寛, 岡田枝里子, 岡崎 茜, 柳田満廣, 中村 翔, 森川敏生. 延命草含有ジテルペノイド <i>Enmein</i> の Akt シグナル伝達経路を介した毛乳頭細胞活性化作用. 第 46 回日本化粧品学会 (東京)	学会発表 (国内, 口頭, オンライン)	2021.6.25-26
萬瀬貴昭, 羅 鳳琳, 宮地大樹, 加藤和寛, 岡田枝里子, 岡崎 茜, 柳田満廣, 中村 翔, 森川敏生. 延命草由来 <i>enmein</i> の毛乳頭細胞増殖促進活性における標的分子の同定. 第 38 回和漢医薬学会学術大会 (金沢)	学会発表 (国内, 口頭, オンライン)	2021.9.04-05
Yoshiaki Manse, Fenglin Luo, Kazuhiro Kato, Akane Okazaki, Eriko Okada, Mitsuhiro Yanagida, Sho Nakamura, Toshio Morikawa. <i>Ent-kaurane</i> -type dieterpenoids from <i>Isodonis Herba</i> on proliferative agents on human follicle dermal papilla cells. 11th JSP•CSP•KSP Joint Symposium on Pharmacognosy (Tokyo)	学会発表 (国際, ポスター, オンライン)	2021.9.18-19

隅田昂太, 萬瀬貴昭, 坂本裕介, 森川敏生. 延命草含有ジテルペノイドのNO産生抑制活性. 第71回日本薬学会関西支部総会・大会 (大阪)	学会発表 (国内, 口頭, オンライン)	2021.10.09
萬瀬貴昭, 羅鳳琳, 宮地大樹, 加藤和寛, 岡田枝里子, 岡崎茜, 柳田満廣, 中村翔, 森川敏生. 延命草由来enmeinの毛乳頭細胞増殖促進活性における作用機序の解明および標的分子の同定. 第65回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会 (山口)	学会発表 (国内, 口頭)	2021.10.30-11.01
田上貴臣, 石田晃大, 石原理恵, 伊藤美千穂, 大井逸輝, 岡坂衛, 河端昭子, 酒井英二, 葛原稔太, 西尾雅世, 松田久司, 森川敏生, 山本豊, 横倉胤夫. 生薬品質集談会報告第53報 -エンメインソウについて- HPLCによるエンメイン分析法の検討と市場品の分析. 第49回生薬分析シンポジウム (大阪)	学会発表 (国内, 口頭, オンライン)	2021.11.25
萬瀬貴昭, 隅田昂太, 山田さくら, 坂本裕介, 森川敏生. 延命草由来ジテルペノイド成分のマクロファージにおける一酸化窒素産生に与える影響. 日本薬学会第142年会 (名古屋)	学会発表 (国内, 口頭, オンライン)	2022.3.25-28

5. 研究、開発・提案 課題の成果発表等

【受賞など】

1. 学術雑誌 *Chem. Pharm. Bull.* 誌の Featured Article に選出

Toshio Morikawa, Yoshiaki Manse, Fenglin Luo, Haruka Fukui, Yamato Inoue, Tsuyoshi Kaieda, Kiyofumi Ninomiya, Osamu Muraoka, Masayuki Yoshikawa. Indole glycosides from *Calanthe discolor* with proliferative activity on human hair follicle dermal papilla cells. *Chem. Pharm. Bull.*, **69**, 464–471 (2021). <https://doi.org/10.1248/cpb.c21-00006>

Volume 69 (2021) Issue 5 Pages 464-471

Indole Glycosides from *Calanthe discolor* with Proliferative Activity on Human Hair Follicle Dermal Papilla Cells

Toshio Morikawa, Yoshiaki Manse, Fenglin Luo, Haruka Fukui, Yamato Inoue, Tsuyoshi Kaieda, Kiyofumi Ninomiya, Osamu Muraoka, Masayuki Yoshikawa

A methanol extract from the underground part of *Calanthe discolor* Lindl. (Orchidaceae) demonstrated significant proliferative activity on human hair follicle dermal papilla cells (HFDP, % of control: 120.8 ± 0.2%) at 100 µg/mL against HFDP. Through bioassay-guided separation of the extract, a new indole glycoside named 6'-O-β-D-apiofuranosylindican (1) was isolated along with six known compounds including three indole glycosides. Among the isolates, three indole glycoside such as 6'-O-β-D-apiofuranosylindican, glucoindican, and calanthoside showed significant proliferative activity. Furthermore, these active indole glycosides upregulated the expression of VEGF and FGF-7 mRNA and protein in HFDP, which could be the mechanism of their proliferative activity.



Indole glycosides with proliferative activity on HFDP

Editor's pick

A methanol extract from the underground part of *Calanthe discolor* Lindl. (Orchidaceae) demonstrated significant proliferative activity against human hair follicle dermal papilla cells (HFDP). Through bioassay-guided separation of the extract, a new indole glycoside named 6'-O-β-D-apiofuranosylindican was isolated along with six known compounds including three indole glycosides. Among the isolates, three indole glycoside such as 6'-O-β-D-apiofuranosylindican, glucoindican, and calanthoside showed significant proliferative activity. Furthermore, these active indole glycosides upregulated the expression of VEGF and FGF-7 mRNA and protein in HFDP, which could be the mechanism of their proliferative activity.

2. 第38回和漢医薬学会学術大会で優秀発表賞を受賞

学会名：第38回和漢医薬学会学術大会（金沢，オンライン）

開催日：2021年9月4-5日

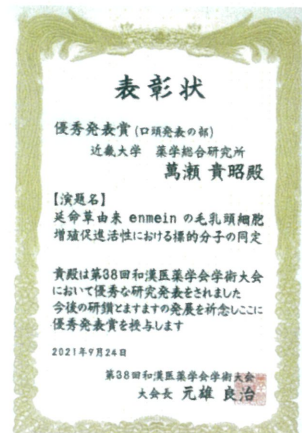
演題名：延命草由来 enmein の毛乳頭細胞増殖促進活性における標的分子の同定

発表者：○萬瀬貴昭，羅鳳琳，宮地大樹，加藤和寛，岡田枝里子，岡崎茜，柳田満廣，中村翔，森川敏生（国内，口頭）

【ニュースリリース】

1. 独自の育毛有効成分の作用メカニズム解明に前進 育毛効果の標的分子に関するケミカルバイオロジー研究で受賞(2021年11月10日，株式会社加美乃素本舗)

https://www.kaminomoto.co.jp/pdf/20211110_newsrelease.pdf



株式会社加美乃素本舗 NEWS RELEASE 令和3年(2021年)11月10日

独自の育毛有効成分の作用メカニズム解明に前進 育毛効果の標的分子に関するケミカルバイオロジー研究で受賞

育毛剤の開発を進めようとする株式会社加美乃素本舗（神戸市、代表取締役社長 中村翔平）は、近畿大学薬学部生薬科（教授 森川敏生）との共同研究で、独自の育毛有効成分「カミノゲン」の活性成分であるエンメイニンが、育毛の促進作用として毛乳頭細胞の増殖をシグナル伝達経路で促進することを発見しました。この研究結果によって、本薬種された第38回和漢医薬学会学術大会（大阪府、近畿大学薬学部）で優秀発表賞を受賞しました。昨今、育毛剤市場が拡大している中で、育毛剤の効果を高めることが求められています。この研究結果は、「ケミカルバイオロジー」分野の最先端研究プロジェクト「新薬開発プロジェクト」の一環として行われています。育毛剤の効果を高めるために、育毛剤の成分が毛乳頭細胞の増殖を促進するメカニズムを明らかにすることが重要です。

【研究の経緯】
2012年から開始した近畿大学との共同研究で「カミノゲン」の中にエンメイニン(enmein)と呼ばれるシタルペン(β)の1種が存在すること、このエンメイニンが育毛の促進作用を有する毛乳頭細胞の増殖を促進し、毛乳頭の増殖を促進する作用が認められることが明らかになりました。さらに、エンメイニンが細胞に作用すると、細胞内シグナル伝達経路の一つであるAkt/GSK-3β/catenin経路が活性化されることも明らかになりました。この研究結果を本年の11月22日に近畿大学で共同発表しました。

この研究結果に基づいて、ケミカルバイオロジーの手法を駆使して、エンメイニンの標的分子を探索しました。その結果、エンメイニンは細胞内のシグナル伝達経路の一つであるAkt/GSK-3β/catenin経路を活性化させることが明らかになりました。この研究結果は、育毛剤の効果を高めるために、育毛剤の成分が毛乳頭細胞の増殖を促進するメカニズムを明らかにすることが重要です。この研究結果は、育毛剤の効果を高めるために、育毛剤の成分が毛乳頭細胞の増殖を促進するメカニズムを明らかにすることが重要です。



育毛剤の開発を進めようとする株式会社加美乃素本舗（神戸市、代表取締役社長 中村翔平）は、近畿大学薬学部生薬科（教授 森川敏生）との共同研究で、独自の育毛有効成分「カミノゲン」の活性成分であるエンメイニンが、育毛の促進作用として毛乳頭細胞の増殖をシグナル伝達経路で促進することを発見しました。この研究結果によって、本薬種された第38回和漢医薬学会学術大会（大阪府、近畿大学薬学部）で優秀発表賞を受賞しました。昨今、育毛剤市場が拡大している中で、育毛剤の効果を高めることが求められています。この研究結果は、「ケミカルバイオロジー」分野の最先端研究プロジェクト「新薬開発プロジェクト」の一環として行われています。育毛剤の効果を高めるために、育毛剤の成分が毛乳頭細胞の増殖を促進するメカニズムを明らかにすることが重要です。

文脈
1) Manse, Y., et al. Enri-kaurane-type diterpenoids from Isodon: Herba activate human hair follicle dermal papilla proliferation via the Akt/GSK-3β/catenin transcription pathway. *J. Nat. Med.* 75(2), 320-336, 2021.
2) 萬瀬貴昭「延命草由来enmeinの毛乳頭細胞増殖促進活性に対する標的分子の同定」第38回和漢医薬学会学術大会（2021年9月4-5日）にて優秀発表賞を受賞。

用語解説
・延命草（エンメイニン） シンジュの多年草で、日本では古くから滋養強壮薬として利用されてきた。
・毛乳頭細胞 毛髪を調節する細胞。毛乳頭の基底層に存在する。毛乳頭の基底層は毛乳頭の増殖を促進する。
・ケミカルバイオロジー 分子生物学と生化学の両方を用いて、タンパク質などの生体内分子の構造や機能を分子レベルで明らかにする学問領域のこと。
・シタルペン 植物によって作り出される。分子内C₁₀H₁₆の構造をもつ天然化合物の総称。
・Akt/GSK-3β/catenin経路 細胞内シグナル伝達経路の一つ。細胞増殖との関係がよく知られている。
・HSP90B1 細胞シグナル伝達経路の1種。細胞シグナル伝達に作用し、細胞増殖を促進する。細胞増殖を促進する。HSP90B1は細胞増殖を促進する。細胞増殖を促進する。

本社に関するお問い合わせ
株式会社加美乃素本舗 本社総務部
E-mail: mkt@kaminomoto.co.jp