

漢方薬学部門 Department of pharmacognosy

教授 谿 忠人 Professor Tadato Tani (Ph.D.)

助手 山路 誠一 Assistant Professor Seiichi Yamaji (Ph.D.)

◇研究目的 Aims of the research projects

漢方薬学部門は資源開発部門から名称を変更した(2002年度)。漢方医薬に関する経験知(文化)を継承し、現代医療に資する客観知(文明)を創造する研究を目指している。

研究領域は、1) 漢方薬の来源と規格に関する漢方薬材学と用薬規範を考証する医薬薬史学(基盤研究)、2) 目的基礎研究として漢方薬剤学、3) 応用研究としての漢方医療情報学がある。

1) 領域は、漢方薬資源の現状と栽培資源を評価する「地球に優しい」分析法の開発と応用に関する資源化学を含んでいる。新たな滋養強壮処方(富山オリジナルブランド配置薬)の開発研究には用薬規範を考証する医薬薬史学の成果を活用した。

2-3) は、医療現場からの要望課題に焦点をあてた課題解決型(issue- and solution oriented)の生物系・病院薬学・社会薬学系の研究を目指している。

◇研究概要 Research projects

1. 漢方医薬の基盤研究(漢方薬材学, 資源化学, 医薬史学的研究)

1) 地球環境保全に配慮した栽培資源の開発と「地球に優しい」分析法の開発

【原著論文: 4, 6; 学会報告: 13,14,15.; 海外調査; その他: 2】

2) 医薬史学的研究

【原著論文: 3; 学会報告: 10,11】

2. 漢方医薬の薬剤薬理学的研究

1) 漢方方剤の薬理研究と和漢薬研究所統一テーマ「アトピー性皮膚炎」を分担。

【原著論文: 1, 5, 学会報告: 6, 7, 8, 9】

2) 漢方製剤と西洋薬剤の併用療法を検証する生物薬剤学的研究。

【原著論文: 7; 学会報告: 2, 5】

3) 新たな生薬処方を考案するための生物薬剤学的研究

【学会報告: 12; その他: 3-6】

3. 漢方医薬の医療情報研究

1) 漢方薬学卒後生涯教育, 一般人への教育啓蒙活動。

【著書: 1.; 学会報告: 3, 4, その他: 1,7-10】

4. その他の研究

【原著論文: 2, 8】

◇著書 Books

- 1) (分担執筆) 難波恒雄, 山路誠一, 小松かつ子, 伏見裕利: 紫蘇葉~竹節人參. 「和漢薬の事典」富山医科大学和漢薬研究所編, pp.128-198, 朝倉書店, 東京, 2002.

◇原著論文 Original papers

- 1) Kim D-W., Chung H-J., Nose K., Maruyama I., and Tani T.: Preventive effects of a traditional Chinese formulation, Chaihu-jia-Longgu-Muli-tang, on intimal thickening in rat artery injured by balloon endothelial denudation. *J. Pharm. Pharmacol.*, 54 (4): 571-575 (2002).

Summary: We report here that the traditional Chinese formulation, Chaihu-jia-Longgu-Muli-tang (CLM), significantly inhibited the increase in intimal thickening in rat carotid arterial injured by balloon endothelial denudation, which mimics many aspects of restenosis after percutaneous coronary intervention (PCI) in human.

CLM, Saiko-ka-Ryukotsu-Borei-to in Japanese, is commonly prescribed for symptoms accompanied with hypertension and atherosclerosis in Japanese Kampo medical care. CLM administered orally 1 week before and 1, 4 and 8 weeks after balloon injury inhibited the increase of intimal area, intimal / medial and stenosis ratio. To our knowledge, this is the first report to demonstrate inhibitory effects of a traditional Chinese formulation on intimal thickening of carotid artery after balloon injury. It is worth noting that CLM maintained its inhibitory effect until 8 weeks after balloon injury. The reduction in intimal thickening by CLM could have resulted from inhibition in intimal smooth muscle cells proliferation, which was assessed by immuno-histochemical analysis using monoclonal antibody against proliferating cell nuclear antigen. Therefore, CLM may be a favorable candidate for prevention of restenosis after PCI. Moreover CLM may have a therapeutic value for the prevention of atherosclerosis, because restenosis after PCI is considered as an "accelerated atherosclerosis".

- 2) 張 樹祥, 谿 忠人, 山路誠一, 高 小麗, 王 璇, 蔡 少青, 趙 玉英: 長基金耳環脂溶化学成分的研究. *中草藥*, 33 (4): 297-299 (2002).

Summary: **Object:** To study the chemical constituents in the radix and rhizome of *Asarum longerhizomatosum* C.F.Liang et A.S.Yang. **Method:** Chromatography and spectral analysis were used to isolate the chemical constituents and elucidate their structures. **Results:** Nine compounds were isolated from ethanol extract of the radix and rhizome of *Asarum longerhizomatosum*. On the basis of spectra data, they were identified as spilanthol (I), magnosalin (II) heterotropin (III), N-isobutyl-3,4-methylenedioxy cinnamide(IV), aristroloctam I (V), daucosterol (VI), 7-methoxyaristolactam IV (VII), aristrolochic acid I (VIII) and vanillic acid (IX). **Conclusion:** All compounds were first isolated from the plant and the compounds I and II were isolated from *Asarum* L. for the first time. (In Chinese).

- 3) 片貝真寿美, 赤丸敏行, 谿 忠人: 処方と生薬の使用頻度から『傷寒論』の用薬規範を探る. *薬史学雑誌*, 37 (1): 28-35 (2002).

Summary: A systematic database was constructed to investigate the frequency of reporting formulations and crude drugs described in Shang-Han-Lun, a famous formulary in traditional Chinese medicine. It contains 112 kinds of genuine formulations, but because of overlapping or repetition, the number of formulations total as many as 430. The best two frequently mentioned in the formulary were Da-cheng-tang and Guizhi-tang. Da-cheng-tang, Dai-joki-to in Japanese, is a formulation composed mainly of Rhizoma Rhei and Cortex Magnoliae used for the treatment of interior heat- and excess-syndrome. Guizhi-tang, Keishi-to, contains Radix Glycyrrhizae, Ramulus Cinnamomi and Radix Paeoniae as major crude drugs and used for the treatment of exterior cold- and deficiency-syndrome. It was proved that Shang-Han-Lun explained directions for using 112 formulations prescribed for acute febrile diseases and the associated syndromes by proving clinical cases treated with Da-cheng-tang and Guizhi-tang. (In Japanese).

- 4) Yamamoto Y., and Tani T.: Growth and glycyrrhizin contents in *Glycyrrhiza uralensis* roots cultivated for four years in the eastern Nei-Meng-gu of China. *J. Trad. Med.*, 19 (3) : 87-92 (2002).

Summary: In China, the collection of wild *Glycyrrhiza* roots came to be restricted since there is a possibility of inducing desertification. In order to compensate the insufficiency of wild *Glycyrrhiza* resources with cultivated ones, the cultivation study of *Glycyrrhiza uralensis* has been carried out since 1998 and still continuing. The cultivation field is located in the eastern region of Nei-Meng-gu, inner Mongolia, which is the habitat of *G. uralensis* and the major source of Dongbei-Gancao, Tohoku-Kanzo in Japanese. The seeds of *G. uralensis* were sown on May in 1998 and seedling roots were transplanted in the field on next May. The glycyrrhizin (GL)-content of 4-years-old lateral roots, which newly grew from the transplanted seedling taproot, exceeded the Japanese Pharmacopoeia XIV standard (2.5% or more GL). This is the first report to examine GL-content of *G. uralensis* cultivated in northeast China related to cultivation years. However, since GL-content ($2.81 \pm 0.76\%$) of 4-years-old lateral roots was low level yet, further examinations on improvement of cultivation conditions are in progress to obtain suitable length and thickness of lateral roots, high GL-contents and adequate ingredients-composition similar to those of wild *Glycyrrhiza* roots currently in use.

- 5) Matsuno M., Tani T., and Saiki I.: Organ selectivity of Juzen-taiho-to and Ninjin-yoei-to in the expression of anti-metastatic efficacy. *J. Trad. Med.*, 19 (3) : 93-97 (2002).

- 6) Xie L-H., Wang X., Basnet P., Matsunaga N., Yamaji S., Yang D-Y., Cai S-Q., and Tani T.: Evaluation of variation of acteoside and three major flavonoids in wild and cultivated *Scutellaria baicalensis* roots by micellar electrokinetic chromatography. *Chem. Pharm. Bull.*, 50 (7) : 896-899 (2002).

Summary: Micellar electrokinetic chromatography (MEKC) conditions were developed to analyze the constituents of *Scutellariae Radix* (SR) and *Scutellaria baicalensis* roots. Using the MEKC method, the major flavonoid constituents of baicalin, baicalein and wogonin of wild and cultivated *S. baicalensis* roots were compared. In a preliminary comparison of electropherogram, one special peak was found in a wild sample but not in a 2-year-cultivated one. The compound corresponding to the peak was isolated and identified as a phenylethanoid glycoside, acteoside, by comparing the $^1\text{H-NMR}$ and $^{13}\text{C-NMR}$ spectral data with that of the authentic compound. This is the first time acteoside has been isolated from the *Scutellaria* genus. It could only be found in SR derived from wild *S. baicalensis* roots and 4-year-cultivated plants, but not in plant materials cultivated for 3 years. Applying the MEKC method established in this study, rapid and simultaneous determinations of acteoside together with 3 flavonoids in samples were achieved. The method can thus be used for the quality control of SR in a shorter analysis period than HPLC.

- 7) He J-X., Akao T., and Tani T.: Development of a simple HPLC method for the determination of paeoniflorine-metabolizing activity of intestinal bacteria in rat feces. *Chem. Pharm. Bull.*, 50 (9) : 1233-1237 (2002).

Summary: A simple and reproducible HPLC method for the determination of paeoniflorin (PF)-metabolizing activity of intestinal bacteria in rat feces was developed and validated. Orally administered PF, a major active constituent of *Paeoniae Radix*, is metabolized into a bioactive compound, paeonimetabolin I (PM-I) by intestinal bacteria. Direct determination of PF-metabolizing rate into PM-I is hard to achieve by HPLC due to the lack of intense chromophore in PM-I. However, when PF was incubated with *Lactobacillus brevis*, an intestinal bacterium, in the presence of phenylmercaptan, the metabolizing rate of PF into 8-phenylthio- paeonimetabolin I (PT-PM-I) was found to be equivalent to that of PF into PM-I. Thus, the PF-metabolizing activity of intestinal bacteria in rat feces was determined by measuring the rate of biotransformation of PF into PT-PM-I, which was detected by HPLC at 255 nm. This

method can be utilized in the biopharmaceutical study of traditional Chinese formulations containing *Paeoniae Radix*.

8) **Namera A., Yashiki M., Hirose Y., Yamaji S., Tani T., and Kojima T.: Quantitative analysis of tropane alkaloids in biological materials by gas chromatography-mass spectrometry. *Forensic Science International*. 130 (1) : 34-43 (2002).**

Summary: A simple and rapid method for quantitation of tropane alkaloids in biological materials has been developed using an Extrelut (R) column with gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). Biological materials (serum and urine) were mixed with a borate buffer and then applied to an Extrelut (R) column. The adsorbed tropane alkaloids were eluted with dichloromethane before a GC-MS analysis. Atropine-d (3) was used as an internal standard. The extracted tropane alkaloids were converted to trimethylsilyl derivatives prior to GC analysis, to improve the instability of tropane alkaloids from heating and the property of them for a GC column. The recoveries of the compounds, which had been spiked to biological materials, were more than 80%. The GC separation of the derivatives from endogenous impurities was generally satisfactory with the use of a semi-polar capillary column. Tropane alkaloids showed excellent linearity in the range of 10-5000ng/ml and the limit of detection was 5.0ng/ml for biological materials. The present method is simple and more rapid than those previously reported, and was applied to a poisoning case. It is useful for the routine analysis of tropane alkaloids in cases of suspected tropane alkaloids poisoning.

◇学会報告 Scientific presentation

◎特別講演, 教育講演, シンポジウム, 国際学会

- 1) 谿 忠人: ワークショップ講演「和漢薬の卒前卒後教育」. 第19回和漢医薬学会大会, 2002. 8. 31, 千葉.
- 2) Tani T.: 招待講演 The Influences of co-administered synthetic drugs on the pharmacokinetic fate of glycyrrhizin and paeoniflorin from Shaoyao-Gancao-Tang. The 1st International Conference of the New Development of Chinese Traditional Medicine Research (Chinese Traditional Medicine Association of Tianjin and the Association of Combining Traditional Chinese and Western Medicine) . 2002.10.25. Tianjin, China.
- 3) 谿 忠人: 特別講演: 柴胡の薬能と薬理. 日本東洋医学会関西支部和歌山県部会, 2002. 11. 13, 和歌山.
- 4) 谿 忠人: 特別講演: 漢方薬学からみた六君子湯証. 日本東洋医学会九州支部熊本県部会, 2002. 12. 21, 熊本.

◎一般報告

- 5) He J-X., Akao T., Tani T.,: Influence of Co-administered Antibiotics on Pharmacokinetic Fate of Paeoniflorin from Shaoyao-Gancao-tang .The 19 th Annual meeting of Medical and Pharmaceutical Society for WAKAN-YAKU. 2002. 8. 31. Chiba.
- 6) Chung H.-J., Maruyama I., Tani T.,: Saiko-ka-Ryukotsu-Borei-to inhibits intimal thickening in carotid artery after balloon endothelial denudation in cholesterol-fed rats. The 19 th Annual meeting of Medical and Pharmaceutical Society for WAKAN-YAKU. 2002. 8. 31. Chiba.
- 7) Kim D-W., Chung H-J.,Cha B-Y., Kim C-H.,: Inhibitory Effect of Shihogayogolmoryeu-tang (SGYMT) on MMP-2 and MMP-9 Gelatin Zymography. The 19 th Annual meeting of Medical and Pharmaceutical Society for WAKAN-YAKU. 2002. 8. 31. Chiba.
- 8) 水野昌樹, 鄭 和珍, 丸山征郎, 谿 忠人: バルーン擦過傷害後のラット頸動脈内膜肥厚に対する牛黄の抑制作用. 第19回和漢医薬学会大会, 2002. 8. 31.千葉.
- 9) 間嶋孝美, 手賀栄治, 櫻井宏明, 済木育夫, 谿 忠人: IgE 介在性 3 相性皮膚反応を指標にした炙甘草と甘草の比較. 第19回和漢医薬学会大会, 2002. 8. 31.千葉. (若手研究者奨励賞を受賞)
- 10) 片貝真寿美, 谿 忠人: 生薬の使用頻度, 帰経論から『傷寒論』の特徴を探る. 第19回和漢医薬学会大

会, 2002. 9. 1, 千葉. (若手研究者奨励賞を受賞)

- 11) 府和隆子, 片貝真寿美, 小曾戸洋, 谿 忠人: 生薬の使用頻度から『脾胃論』の特徴を探る. 第19回和漢医薬学会大会, 2002. 9. 1, 千葉.
- 12) 馬場達也, 西野隆雄, 谿 忠人: 木クレオソート丸剤から guaiacol の溶出と吸収におよぼす陳皮末の影響. 第19回和漢医薬学会大会, 2002. 9. 1, 千葉.
- 13) 横田洋一, 津野敏紀, 鈴木英世, 谿 忠人: 熊胆とその偽物、偽和物の HPLC-profile を用いた principal component analysis. 日本生薬学会第49回年会, 2002. 9. 6, 福岡
- 14) 山本 豊, 谿 忠人: 内蒙古自治区東部で栽培した *Glycyrrhiza uralensis* 根の栽培年数と規格: Glycyrrhizin 含量を中心に. 日本生薬学会第49回年会, 2002. 9. 6, 福岡. (ポスター賞を受賞)
- 15) 蔡 少青, 王 璇, 魯 寅生, 楊 冬野, 蕭 紅斌, Liang Xin-Miao, 山路誠一, 谿 忠人: 中薬オウゴンの HPLC-fingerprint による品質評価. 日本生薬学会第49回年会, 2002. 9. 6, 福岡.

◇海外調査 Field work

- 1) 山本 豊, 谿 忠人: 甘草資源の調査研究. 中国新疆ウイグル自治区. 30. Jul.-8. Aug. 2002.
- 2) 水野昌樹, 谿 忠人: 牛黄資源の調査研究. 中国陝西省 (西安, 武漢). 20-25. Sep. 2002.

◇その他 Others (漢方医薬の Health and Medical Information 活動):

◎新聞・TV

- 1) 谿 忠人: 談論自由席 (コラム). 北日本新聞. 2002. 5. 8
- 2) 谿 忠人: 中国における栽培甘草の実験記録 (記事). 富山新聞. 2002. 9. 30.
- 3) 谿 忠人: 「歴史が育てた薬の文化」, 北日本放送TV (放映), (富山オリジナルブランド配置薬開発事業の紹介) 2002. 10. 20
- 4) 谿 忠人: 富山オリジナルブランド配置薬開発事業のTV番組内容紹介 (記事). 薬日新聞. 2002, 11, 13.
- 5) 谿 忠人: 富山オリジナルブランド配置薬開発研究の紹介 (記事) 北日本新聞. 2002. 11. 18
- 6) 谿 忠人: 富山オリジナルブランド配置薬開発研究の紹介 (記事) 富山新聞. 2002. 12. 31

◎講演

- 7) 谿 忠人: おいしい漢方薬. 市民公開講座 (主催: 大阪漢方医学振興財団), 2002. 6. 8., 大阪.
- 8) 谿 忠人: 不足と過剰を調整する薬用食材. 2002薬膳セミナー. (主催: 中村学園大学・上海中医薬大学), 2002. 8. 21. 福岡.
- 9) 谿 忠人: わかった気になる漢方薬学. 和漢薬研究所夏期セミナー (主催: 和漢薬研究所), 2002. 8. 24. 富山.
- 10) 谿 忠人: 漢方薬の薬能と薬理. 漢方薬・生薬認定薬剤師講座, (主催: 日本薬剤師研修センター・日本生薬学会), 2002. 9. 8. 大阪.

◇共同研究 Co-operative researches

- 1) 西野隆雄博士: 大阪薬科大学・第1薬剤学教室 講師
「漢方方剤や生薬製剤の生物薬剤学的研究」1998.3~
- 2) 赤丸敏行氏 : (財)大阪漢方医学振興財団 主任研究員
「漢方医薬書のデータベース構築と医薬史学的研究」1998.3~
- 3) 済木育夫博士: 和漢薬研究所・病態生化学部門教授
研究所統一テーマ「アトピー性皮膚炎モデルと漢方方剤の評価」1999.4~
- 4) 丸山征郎博士: 鹿児島大学医学部・臨床検査医学教授
「瘀血の病態モデルの開発と漢方方剤の評価: PTCA 後の血管再狭窄モデル」1999.4~
- 5) 赤尾光昭博士: 富山医科薬科大学薬学部・助教授
「漢方方剤と西洋薬剤の併用療法の生物薬剤学的解析」1999.4~

- 6) 蔡 少青博士, 王 琬博士: 北京大学药学院教授 (中国)
「栽培生薬と野生生薬の判別と同質性」1999.6～
- 7) 小曾戸洋博士: 北里研究所東洋医学総合研究所・医史学研究部部长
「漢方用薬の医薬史学的研究」2000.3～
- 8) 北島 勲博士: 富山医科薬科大学医学部・臨床検査医学教授
「ステロイド療血, 骨粗鬆症を予防する漢方方剤」2001.4～
- 9) 唐 方博士 : 天津医科大学教授 (中国)
「漢方方剤の消化器薬理学的研究」2001.9～
- 10) 金 東郁博士: 国立木浦大学校生物産業学部 生薬資源専攻教授 (韓国)
「PTCA 後の血管再狭窄を予防する天然薬物の研究」2001.4～
- 11) 奈女良 昭博士: 広島大学医学部法医学教室・助手
「ハーブ中毒の原因植物解明と中毒患者血清中の中毒成分分析」2002.1～

◇学外活動・非常勤講師等

- 1) 谿 忠人: (財) 大阪漢方医学振興財団 (理事) (1998.3～)
- 2) 谿 忠人: 中村学園大学・薬膳研究室 客員研究員 (2000.4～2002.3)

◇学会役員等

- 1) 谿 忠人: 和漢医薬学会 理事 (2000.4～, 編集副委員長: 2000.1～)
- 2) 谿 忠人: 日本薬学会 *Biol. Pharm. Bull.* 編集委員 (1999.4～2002.3)
北陸支部支部長 (2001.4～2002.3)
- 3) 谿 忠人: 日本生薬学会 評議員 (2002.4～) 関西支部委員 (1998.3～2002.3)

◇研究費取得状況 Acquisition of research funds

- 1) 富山県薬業連合会共同研究 (代表: 谿 忠人) 「富山オリジナルブランド配置薬の開発研究」
- 2) 平成14年度科学研究費補助金 (特別研究員奨励費) Florian Rauchensteiner 「環境保全を考慮したキャピラリー電気泳動法による生薬成分分析法の開発」
- 3) 平成14年度富山県受託研究 「和漢薬・バイオテクノロジー研究」 (分担: 谿 忠人) 「冷えと痛みに対する和漢薬の探索」
- 4) 平成14年度教育研究学内特別経費 (分担: 谿 忠人) 「骨関節疾患に薬効を示す和漢薬探索とその転写因子調節機構解明」

◇研究室在籍者 Research members

- | | |
|--------------|---|
| 大学院薬学研究科後期3年 | : 鄭 和珍, 山本 豊 |
| 後期2年 | : 何 菊秀 |
| 後期1年 | : 水野昌樹 |
| 大学院薬学研究科前期2年 | : 白崎聖子, 所 崇, 間嶋孝美 |
| 前期1年 | : 金子真利亜, 並木香奈, 庭野友理, 劉 穎 |
| 薬学部4年生 | : 大野賢二 卒業論文: 加速された動脈硬化症モデルラットの内膜肥厚に対する防風通聖散の抑制作用 |
| | : 後藤恵美 卒業論文: 下痢病態における腸内細菌の配糖体代謝活性の変動: 芍薬甘草湯成分を指標にして |
| 薬学部3年生 | : 堂井美里 |
| | : 松村有季 |
| 日本学術振興会特別研究員 | : Dr. Florian Rauchensteiner (2002.7～2003.6) |

受託研究員	: 馬場達也 (大幸薬品) (1999.4~2001.3, 2001.6~)
	磯崎隆史 (鐘紡) (2000.4~2002.3)
外国人客員研究員	: 車 慶明 (北京大学薬学院教授) (2002.1.19~2002.2.4)
研究生	: 劉 穎 (北京中医薬大学卒) (2001.12~2002.3.31)

◇学位 (修士・博士) 取得者 Academic degrees and theses

2002.3 修士 (薬学) : 能勢勝哉 動脈内皮細胞の擦過傷害に対するCepharanthinの作用

◇研究室来訪者 Visiting Researchers

- 1) 2002.1.25-2.4 : 金 東郁博士 (東国大学校韓医科大学校)
「PTCA 後の血管再狭窄を予防する天然薬物の研究」に関する共同研究打ち合わせ
- 2) 2002.7.15-7.31 : 金 東郁教授 (国立木浦大学校生物産業学部 生薬資源専攻)
「PTCA 後の血管再狭窄を予防する天然薬物の研究」に関する共同研究打ち合わせ
- 3) 2002.9.13 : 蔡 少青教授 (北京大学薬学院)
「黄芩の研究」に関する共同研究打ち合わせ