

客員教授	佐竹元吉	Professor	Motoyoshi Satake (Ph.D.)
客員准教授	紺野勝弘	Associate Professor	Katsuhiko Konno (Ph.D.)

### ◇研究目的

本寄附研究部門は、富山大学と地域との連携を深め、富山県ブランドの和漢薬製剤等の開発を支援し、薬業の振興を図ることを目的として2004年7月に設置され、今年度（2008年4月）から第Ⅱ期に入った。

第Ⅰ期には、県内の産学官連携による研究開発の成果として、富山オリジナルブランド医薬品「パナワン」を発売した。今後引き続き、新しいブランド医薬品の開発を通じて県内薬業界の活性化を図るとともに、国際的協力・支援を通じて、世界各地の伝統医療の発展に貢献する。

### ◇研究概要

#### I) 富山県薬業界の発展に寄与する新和漢薬製剤の開発研究

1. 新たな富山オリジナルブランド配置薬の開発を目指し、高齢化社会に対応して、消化機能が衰えた高齢者の消化・吸収を穏やかに助ける新しいタイプの胃腸薬処方を、県内製薬企業三社と共同で検討している。
2. 産官学に呼びかけて配置薬に関する検討会を開催し、問題点と今後の展望を検討した。

#### II) 漢方医療情報に関する研究及び教育

1. 個別企業に赴き、講演会・会議を通じて情報提供（新210処方など）及び和漢薬処方（足湯、認知症など）に関する助言・指導を行った。
2. 厚労科研の支援の下、植物毒のリスクプロファイル作成を進めている。全国から植物の専門家を組織し、研究会を発足した。

#### III) 国際的貢献・支援

1. ミャンマーでの麻薬代替植物としてベニバナの試験栽培を指導し、その成分・品質検討も行っている。
2. ミャンマー産薬用植物の情報をまとめ、単行本として出版することを、地元研究者とともに進めている。
3. ミャンマーの自然保護活動を支援するため、動植物調査を行った。
4. 伝統医療の普及と配置薬実施を支援するため、モンゴル・タイ・ミャンマー・カンボジアを数度訪れ、現地での指導を続けている。

### ◇原著論文

- 1) Konno K., Picolo G., Gutierrez V.P., Brigatte P., Zambelli V.O., Camargo A.C.M., Cury Y.: Crotalphine, a novel and potent analgesic peptide from the venom of the South American rattlesnake *Crotalus durissus terrificus*. *Peptides*, 29, 1293-1304 (2008).

**Abstract:** We have shown that the venom of the South American rattlesnake *Crotalus durissus terrificus* induces a long-lasting antinociceptive effect mediated by activation of  $\kappa$ - and  $\delta$ -opioid receptors. Despite

being mediated by opioid receptors, prolonged treatment with the crotalid venom does not cause the development of peripheral tolerance or symptoms of abstinence syndrome. In the present study, we have isolated and chemically characterized a novel and potent antinociceptive peptide responsible for the antinociceptive effect from this crotalid venom. The amino acid sequence of this peptide, designated crotalphine, was determined by mass spectrometry and corroborated by solid-phase synthesis to be <EFSPENCQGESQPC, where <E is pyroglutamic acid and the two cysteine residues forming a disulfide bond. This 14 amino acid residue sequence is identical to the g-chain sequence of crotopotin, a non-toxic component of this snake venom. Crotalphine, when orally administered in low doses, shows a long-lasting antinociceptive effect in the prostaglandin E<sub>2</sub>- and carrageenin-induced mechanical hyperalgesia models in rats. D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Pen-Thr amide (CTOP) and N,N-diallyl-Tyr-Aib-Aib-Phe-Leu (ICI 174,864), antagonists of  $\mu$ - and  $\delta$ -opioid receptors, respectively, did not alter the antinociceptive effect of the peptide, whereas nor-binaltorphimine, an antagonist of  $\kappa$ -opioid receptors, blocked this effect. These results indicate that crotalphine induces antinociception mediated by activation of  $\kappa$ -opioid receptors and may contribute to the antinociceptive effect of the crotalid venom.

2) **Gutierrez V., Konno K., Chacur M., Sampaio S.C., Picolo G., Brigatte P., Zambelli V.O., Cury Y.: Crotalphine induces potent antinociception in neuropathic pain by acting at peripheral opioid receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 594, 84-92 (2008).**

**Abstract:** Neuropathic pain is an important clinical problem and it is usually resistant to the current therapy. We have recently characterized a novel analgesic peptide, crotalphine, from the venom of the South American rattlesnake *Crotalus durissus terrificus*. In the present work, the antinociceptive effect of crotalphine was evaluated in an experimental model of neuropathic pain induced in rats by chronic constriction of sciatic nerve. The effect of the peptide was compared to that induced by the crude venom, which confirmed that crotalphine is responsible for the antinociceptive effect of the crotalid venom on neuropathic pain. For characterization of neuropathic pain, the presence of hyperalgesia, allodynia and spontaneous pain was assessed at different times after nerve constriction. These phenomena were detected 24 h after surgery and persisted at least for 14 days. The pharmacological treatments were performed on day 14 after surgery. Crotalphine (0.2–5  $\mu$ g/kg) and the crude venom (400–1600  $\mu$ g/kg) administered p.o. inhibited hyperalgesia, allodynia and spontaneous pain induced by nerve constriction. The antinociceptive effect of the peptide and crude venom was long lasting, since it was detected up to 3 days after treatment. Intraplantar injection of naloxone (1  $\mu$ g/paw) blocked the antinociceptive effect, indicating the involvement of opioid receptors in this phenomenon. Gabapentin (200 mg/kg, p.o.), and morphine (5 mg/kg, s.c.), used as positive controls, blocked hyperalgesia and partially inhibited allodynia induced by nerve constriction. These data indicate that crotalphine induces a potent and long lasting opioid antinociceptive effect in neuropathic pain that surpasses that observed with standard analgesic drugs.

#### ◇学会発表

- 1) 佐久間克也, 長野真砂, 作田圭亮, 佐竹元吉: 四物湯を起源としたエキス剤の血流増加作用に関する研究(3) 足湯測定系の構築と血流増加作用の検討: 日本生薬学会第55回年会, 2008, 9, 長崎.
- 2) 紺野勝弘, Picolo G., Gutierrez P., Brigatte P., Zambelli V., Camargo A.C.M., Cury Y.: 南米産ガラガラヘビ *Crotalus durissus terrificus* 毒より得られた強力な鎮痛ペプチド crotalphine: 第50回天然有機化合物討論会, 2008, 9, 福岡.
- 3) Konno K., Picolo G., Gutierrez P., Brigatte P., Zambelli V., Camargo A.C.M., Cury Y.: Crotalphine, a highly potent analgesic peptide from the venom of the south American rattlesnake *Crotalus durissus terrificus*: 第45回ペプチド討論会, 2008, 10, 東京.

#### ◇共同研究

海外

- 1) ラモン・フェレラ教授: サン・マルコス大学, ペルー

- 「リーシュマニア症治療薬の開発研究」
- 2) ヤラ・キュリー博士：ブタンタン研究所，ブラジル  
「南米産ヘビ毒鎮痛ペプチド crotalphine の構造活性相関」

## ◇その他

### 招待講演

- 1) 佐竹元吉：世界の薬用植物とサプリメント，平成 20 年度漢方薬・生薬研修会，2008，5/18，東京。
- 2) 佐竹元吉：生薬の品質に関わって 40 年，平成 20 年度富山薬事研究会総会，2008，5/19，富山。
- 3) 佐竹元吉：新たな和漢薬製剤の研究開発について，平成20年度富山県製薬工業組合総会，2008，5/23，富山。
- 4) 佐竹元吉：薬用植物の安全性問題，北陸ライフケアークラスタ研究会セミナー，2008，6/25，金沢。
- 5) 佐竹元吉：四国の薬用植物について，徳島文理大学香川薬学部薬用植物講演会，2008，6/7，高松。
- 6) 紺野勝弘：ブラジル生物資源に薬を求めて。第 11 回天然薬物研究方法論アカデミー，2008，8/2，富山。
- 7) 佐竹元吉：植物毒の解明とその医薬品としての規格，第13回富山大和漢研夏期セミナー，2008，8/6，富山。

### セミナー・講演会

- 1) 佐竹元吉：薬用植物の利用と安全性，富山大和漢研セミナー，2008，4/15，富山。
- 2) 紺野勝弘：ブラジル生物資源からの医薬開発の試み，富山大和漢研セミナー，2008，4/15，富山。
- 3) 佐竹元吉：現在使われている生薬について-薬用植物に関する話題，第 1 回廣貫堂講演会，2008，8/28，富山。
- 4) 佐竹元吉：漢方薬の発展のための新しい動き，第 2 回廣貫堂講演会，2008，9/25，富山。
- 5) 紺野勝弘：生物毒のペプチド毒素-南米産ヘビ毒，日本産ハチ毒を中心に-。ペプチド研究所特別セミナー，2008，10/3，茨木。
- 6) 佐竹元吉：生薬の品質に関わって 40 年，クラシエ製薬講演会，2008，10/22，高岡。
- 7) 紺野勝弘：南米産ガラガラヘビ毒より得られた強力な鎮痛ペプチド crotalphine，クラシエ製薬講演会，2008，10/22，高岡。
- 8) 佐竹元吉：アンデスとアマゾンの薬用植物，第 3 回廣貫堂講演会，2008，10/23，富山。
- 9) 紺野勝弘：ブラジル生物資源に薬を求めて，第 3 回廣貫堂講演会，2008，10/23，富山。
- 10) 佐竹元吉：薬用植物・生薬・漢方薬のまとめ，第 4 回廣貫堂講演会，2008，11/27，富山。
- 11) 紺野勝弘：生物由来生理活性ペプチド，味の素アミノサイエンス研究所講演会，2009，1/16，川崎。
- 12) 紺野勝弘：ブラジル天然物に薬を求めて，関西学院大学有機化学セミナー，2009，1/24，三田。

### 研究会

- 1) 配置薬に関する検討会，2008，7/10，富山
- 2) 富山オリジナルブランド医薬品開発研究会打合せ会，2008，7/29，富山
- 3) 富山オリジナルブランド医薬品開発研究会打合せ会，2008，8/27，富山
- 4) 富山オリジナルブランド医薬品開発研究会打合せ会，2008，10/22，富山
- 5) 第 1 回オリジナルブランド実務者ワーキンググループ，2008，12/17，富山
- 6) 第 2 回オリジナルブランド実務者ワーキンググループ，2009，1/14，富山
- 7) 植物毒中毒に関する研究会，2009，1/15，富山
- 8) 第 3 回オリジナルブランド実務者ワーキンググループ，2009，1/28，富山

#### 海外調査

- 1) 紺野勝弘：ミャンマー薬用植物調査視察, 2008, 11/5-15, ヤンゴン, マンダレー, ミッチーナ, インドジー湖

#### 新聞

- 1) 「パナワン」に続け, 富山大寄付講座第2期開始, 北日本新聞, 2008, 4/18
- 2) ガラガラヘビ毒から鎮痛物質, 富山大チーム合成, 効果モルヒネの数百倍, 朝日新聞, 2008, 11/30
- 3) 動物生薬は富山の特長, 富山大学和漢医薬学総合研究所第II期和漢薬製剤開発研究部門佐竹元吉客員教授と紺野勝弘客員准教授に聴く, 薬日新聞, 2009, 1/1

#### ◇研究費取得状況

- 1) 平成20年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安心・安全確保推進研究事業)  
研究課題: 自然毒のリスクプロファイル作成を目指した調査研究 分担: 佐竹元吉

#### ◇非常勤講師

- 1) 紺野勝弘: お茶の水女子大学公開講座「生物総合評価管理学特論2」2008, 5/14, 東京

#### ◇人事異動

- 佐竹元吉：客員教授（2008, 4, 1～）  
紺野勝弘：客員准教授（2008, 4, 1～）