

国際共同研究分野

Division of International Cooperative Researches

客員教授	蔡 少青	Professor	Shao-Qing Cai (Ph.D)
特命准教授	梅寄 雅人	Associate Professor	Masahito Umezaki (Ph.D.)
技術補佐員	池原 達郎	Assistant	Tatsuro Ikehara

◇研究目的

民族薬物研究センター国際共同研究部では、バイオ・ケモインフォマティクスを利用して和漢医薬・民族薬物について研究を進めている。特に、コンピュータシミュレーションである量子化学計算や分子動力学計算を利用して、和漢薬有効成分の解析に応用し、その分子構造と生理活性との量子化学的な相関性を明らかにしようとするものである。ほかに、ゲノム研究などのバイオインフォマティクスの成果である様々な生体物質に関する情報を利用し、和漢薬有効成分の作用機序を明らかにする研究を実施している。さらに、これらの研究成果をデータベース化し情報発信も実施していく。

また、伝統薬物・薬用植物に関する国際的共同研究の推進を目的に、北京大学薬学院との共同研究拠点 (International Collaboration Center for Conservation and Efficient Utilization of Medicinal Resources) 事業を展開している。

◇研究概要

I) バイオ・ケモインフォマティクスを利用した和漢薬成分の解析

- 1) 和漢薬成分の量子化学計算手法を用いた解析
- 2) 和漢薬成分の立体構造データベースの構築

II) 和漢医薬学におけるゲノム解析の臨床応用

- 1) 和漢薬成分とヒトタンパク質の結合解析シミュレーション
- 2) コンピュータシミュレーションによる、和漢薬成分の体内動態解析

III) 中国産生薬・薬用植物の成分、薬理作用ならびに品質評価に関する研究

- 1) 生薬・薬用植物の成分研究
- 2) 生薬・薬用植物の薬理作用研究
- 3) 生薬・薬用植物の分析研究

◇原著論文

- 1) Wang D., Zhang Q.Y., Feng X., Lu Y.S., Jiang Y.J., Shang M.Y., Cai S.Q., Zhao Y.Y., Wang X.: Studies on the chemical profile and impact factors of *Scutellaria baicalensis* HPLC Fingerprint. China Medical Herald, 10: 96-102, 2013.
- 2) Wang D., Zhang Q.Y., Yang X.X., Jiang Y.J., Shang M.Y., Zhang Z.W., Cai S.Q., Zhao Y.Y., Wang X.: Study on HPLC-fingerprint-based identification of Dao-di herb and non Dao-di herb of *Scutellariae Radix*. China J Chinese Materia Medica, 38: 1951-1960, 2013.

- 3) Jia X.H., Wang C.Q., Liu J.H., Li X.W., Wang X., Shang M.Y., Cai S.Q., Zhu S., Komatsu K.: Comparative studies of saponins in 1–3-year-old main roots, fibrous roots, and rhizomes of *Panax notoginseng*, and identification of different parts and growth-year samples. *J. Nat. Med.*, 67: 339-349, 2013.
- 4) Xu Y.Q., Li X.W., Liu G.X., Wang X., Shang M.Y., Li X.M., Cai S.Q.: Comparative study on the contents of aristolochic acid analogues in two kinds of Aristolochiae Fructus by high performance liquid chromatography. *J. Nat. Med.*, 67(1): 113-122, 2013.
- 5) Ge Y.W., Zhu S., Shang M.Y., Zang X.Y., Wang X., Bai Y.J., Li L., Komatsu K., Cai S.Q.: Aristololactams and aporphines from the stems of *Fissistigma oldhamii* (Annonaceae). *Phytochemistry*, 86: 201-207, 2013.
- 6) Wang Y.F., Xu Z.K., Yang D.H., Yao H.Y., Ku B.S., Ma X.Q., Wang C.Z., Liu S.L., Cai S.Q.: The antidepressant effect of secoisolariciresinol, a lignan-type phytoestrogen constituent of flaxseed, on ovariectomized mice. *J. Nat. Med.*, 67: 222-227, 2013.
- 7) Xu S., Shang M.Y., Liu G.X., Xu F., Wang X., Shou C.C., Cai S.Q.: Chemical Constituents from the Rhizomes of *Smilax glabra* and Their Antimicrobial Activity. *Molecules*, 18: 5265-5287, 2013.
- 8) Liang J., Xu F., Zhang Y.Z., Huang S., Zang X.Y., Zhao X., Zhang L., Shang M.Y., Yang D.H., Wang X., Cai S.Q.: The profiling and identification of the absorbed constituents and metabolites of Paeoniae Radix Rubra decoction in rat plasma and urine by the HPLC-DAD-ESI-IT-TOF-MSn technique: A novel strategy for the systematic screening and identification of absorbed constituents and metabolites from traditional Chinese medicines. *J. Pharm. Biomed. Analysis*, 83: 108-121, 2013.
- 9) Zang X., Shang M.Y., Xu F., Liang J., Wang X., Mikage M., and Cai S.Q.: A-type proanthocyanidins from the stems of *Ephedra sinica* (Ephedraceae) and their antimicrobial activities. *Molecules*, 18, 5172-5189, 2013.
- 10) Wang T.M., Wang R.F., Chen H.B., Shang M.Y., Cai S.Q.: Alkyl and phenolic glycosides from *Saussurea stella*. *Fitoterapia*, 88: 38-43, 2013.
- 11) Li Y.L., Shang M.Y., Chen J.J., Cai S.Q.: Application of microscopy for discrimination of eight *Swertia* species utilized in the traditional Chinese medicine “Qingyedan”. *Microscopy Research and Technique*, 76: 296-310, 2013.
- 12) Li Y.L., Shang M.Y., Geng C.A., Zhang X.M., Chen J.J., Cai S.Q.: Simultaneous determination of five constituents in eight Qingyedan species derived from *Swertia* plants by HPLC. *China J Chinese Materia Medica*, 38: 1394-1400, 2013.
- 13) Li C., Xu F., Cao C., Shang M.Y., Zhang C.Y., Yu J., Liu G.X., Wang X., Cai S.Q.: Comparative analysis of two species of Asari Radix et Rhizoma by electronic nose, headspace GC-MS and chemometrics. *J. Pharm. Biomed. Analysis*, 85: 231-238, 2013.
- 14) Zhao X., Yang D.H., Zhou Q.L., Xu F., Zhang L., Liang J., Liu G.X., Cai S.Q., Yang X.W.: Identification of metabolites in WZS-miniature pig urine after oral administration of Danshen decoction by HPLC coupled with diode array detection with electrospray ionization tandem ion trap and time-of-flight mass spectrometry. *Biomed. Chromatography*, 27: 720-735, 2013.
- 15) Liang J., Xu F., Zhang Y.Z., Zang X.Y., Wang D., Shang M.Y., Wang X., Chui D.H., Cai S.Q.: The profiling and identification of the metabolites of (+)-catechin and study on their distribution in rats by HPLC-DAD-ESI-IT-TOF-MSn technique. *Biomed. Chromatography*, 2013. Doi 10.1002/bmc.3034.
- 16) Li X.W., Morinaga O., Tian M., Uto T., Yu J., Shang M.Y., Wang X., Cai S.Q., and Shoyama Y.: Development of an eastern blotting technique for the visual detection of aristolochic acids in *Aristolochia* and *Asarum* species by using a monoclonal antibody against aristolochic acids I and II. *Phytochem. Analysis*, 24: 645-653, 2013.
- 17) Ono S., Murai J., Nakai T., Kuroda H., Horino Y., Yoshimura T., Oyama H., and Tada-Umezaki M.: Site-selective Chemical Modification of Chymotrypsin Using a Peptidyl Diphenyl 1-Amino-2-phenylethylphosphonate Derivative. *Chem. Lett.*, 42, No.8, 2013.
- 18) Ono S., Murai J., Furuta S., Doike K., Manzaki F., Yoshimura T., Kuroda H., Tada-Umezaki M., and Oyama H.: Covalent Chromatography for Chymotrypsin-like Proteases Using a Diphenyl 1-Amino-2-phenylethylphosphonate Derivative. *J. Biol. Macromol.*, in press, 2013.

◇総説・解説

- 1) 梅寄雅人：ドッキングシミュレーションによる酵素化学修飾分子のデザイン. Peptide News Letter Japan, 2013, 4.

◇特許

- 1) 蔡少青, 葉加, 除風, 李晨, 万丹, 高小力, 楊華：北京大学. 鎮痛抗炎症薬の調製における第一類ベンゼン誘導体の応用, 中国特許申請番号 201310143361.7, 2013, 4.
- 2) 除風, 葉加, 張微微, 蔡少青：北京大学. 免疫抑制剤の調製におけるカリコシンの用途, 中国特許申請番号 201310132347.7, 2013, 4.
- 3) 除風, 葉加, 張微微, 蔡少青：北京大学. 免疫抑制剤の調製におけるアストラプレロカルパングルコシドの用途, 中国特許申請番号 201310322361.7, 2013, 4.
- 4) 除風, 葉加, 張微微, 蔡少青：北京大学. 免疫抑制剤及び抗炎症薬におけるカリコシン 7-O-グルコシドの用途, 中国特許申請番号 201310132348.1, 2013, 4.
- 5) 除風, 葉加, 張微微, 蔡少青：北京大学. 免疫抑制剤及び血管拡張剤の調製におけるアストラプレロカルパングルコシドの用途, 中国特許申請番号 201310132350.9, 2013, 4.
- 6) 除風, 葉加, 張微微, 蔡少青：北京大学. 血管拡張剤の調製におけるオノニンの用途, 中国特許申請番号 201310132362.1, 2013, 4.

◇学会報告

- 1) 蔡少青：“中薬有効物質の効く形式及び作用機序に関する研究のイニシアチブ”，中薬質量及び創新薬物研究フォーラム，2013, 4, 16-17, マカオ，中国.
- 2) 蔡少青：“中薬有効物質の効く形式及び中薬クオリティコントロールの戦略”，世界中医薬学会連合会薬物分析専門委員会第四回学術年回中薬分析国際学術シンポジウム，2013, 6, 21-23, 天津，中国.
- 3) 蔡少青：“チベット生薬小葉蓮の総合研究”，第四回中医薬近代化国際科学技術大会，八分会“民族医薬の発展及び産業化”，2013, 9, 25-27, 四川成都，中国.
- 4) 蔡少青：“中薬品質を高め，資源持続可能な利用と確保”，世界中医薬学会連合会薬用植物資源利用及び保護専門家委員会成立大会第一回学術年回，2013, 10, 12-13, 北京，中国.
- 5) 蔡少青：“中薬有効物質の効く形式及び作用機序に関する研究のイニシアチブ”，2013年《世界科学技術—中医薬近代化》雑誌編集委員会拡大会議学術年会，2013, 11, 6, 北京，中国.
- 6) 中居孝彦, 沢井裕佑, 井上大輔, 畔田博文, 尾山廣, 堀野良和, 梅寄雅人, 小野慎：ジフェニルホスホネート誘導体によるキモトリプシンの失活および再活性化における立体化学的効果，日本化学会第93回春季年会，2013, 3, 22-25, 草津.
- 7) 小野慎, 沢井裕佑, 梅寄雅人, 中居孝彦, 尾山廣：不可逆性阻害剤を利用するキモトリプシンの活性部位周辺に存在する Lys175 を選択的に修飾する分子の設計，日本化学会第93回春季年会，2013, 3, 22-25, 草津.
- 8) 鈴木哲, 梅寄雅人, 錦織広昌：半経験的電子状態計算による光合成初期過程へのアプローチ 紅色光合成細菌におけるスペシャルペアの構造最適化計算と電子励起遷移の考察，日本化学会第93回春季年会，2013, 3, 22-25, 草津.
- 9) 鈴木哲, 錦織広昌, 梅寄雅人, 小野慎：半経験的電子状態計算に基づく光合成初期過程へのアプローチ シアノバクテリアにおける PS II 型反応中心の構造最適化計算と励起遷移の考察，第4回日本光合成学会年会，2013, 5, 31-6, 1, 名古屋.

- 10) 鈴木哲, 錦織広昌, 梅寄雅人, 小野慎: 半経験的電子状態計算に基づく光合成初期過程へのアプローチ シアノバクテリアにおける PS I 型反応中心の構造最適化計算と励起遷移の考察, 2013 光化学討論会, 2013, 9, 11-13, 愛媛.
- 11) 小野慎, 中居孝彦, 畔田博文, 堀野良和, 尾山廣, 梅寄雅人: キモトリプシンの部位選択的の化学修飾と機能設計, 第 7 回バイオ関連化学シンポジウム, 2013, 9, 27-29, 名古屋.
- 12) 鈴木哲, 梅寄雅人, 沢井裕佑, 小野慎, 錦織広昌: 光合成初期過程への超分子化学からのアプローチ シアノバクテリアにおける PS II 反応中心の励起遷移の考察, 日本コンピュータ化学会 2013 秋季年会, 2013, 10, 20-22, 福岡.
- 13) 小野慎, 中居孝彦, 堀野良和, 畔田博文, 尾山廣, 梅寄雅人: ジフェニルホスホネート誘導体によるキモトリプシンの部位選択的の化学修飾と機能設計, 第 62 回高分子学会北陸支部研究発表会, 2013, 11, 16-17, 新潟.
- 14) 梅寄雅人, 佐久間勉, 沢井裕佑: リン酸化を介した PPAR の活性調節に関する分子動力学的解析, 第 62 回高分子学会北陸支部研究発表会, 2013, 11, 16-17, 新潟.

◇共同研究

国内

- 1) 立川仁典: 横浜市立大学 大学院国際総合科学研究科, 「和漢薬有効成分の量子化学的計算による解析」, 2011, 4~
- 2) 春木孝之: 富山大学工学部, 「和漢薬有効成分と標的タンパク質の分子動力学的解析」, 2011, 9~
- 3) 小野慎: 富山大学工学部, 「コンピュータケミストリーによる分子設計支援」, 2011, 10~
- 4) 阿部隆: 新潟大学 大学院自然科学研究科, 「ヒトタンパク質の立体構造予測に関する研究」, 2012, 11~

◇非常勤講師

- 1) 梅寄雅人: 放送大学面接授業 「コンピュータで学ぶ生物と化学」 2013, 11, 9-10, 富山.
- 2) 梅寄雅人: 新潟大学工学部情報工学科講義 「バイオインフォマティクス入門」 2014, 1, 16, 新潟.

◇活動事業実績

北京大学薬学院との共同研究拠点事業

和漢医薬学総合研究所は北京大学医学部と 2005 年に「薬用資源研究における国際協力拠点設置に関する協定」を結び、双方に International Cooperative Center Office (ICCO) を設けた。その後 2010 年に再締結し、ICCO を拠点として学術交流を行っている。次に 2013 年度の活動実績を列記する。

1) 学術交流

- ・ 2013 年 3 月 11 日~14 日: 和漢医薬学総合研究所天然物化学分野の森田洋行教授が北京大学薬学院を訪問し、「Structural diversity of plant polyphenol scaffolds」と題して講演を行った。
- ・ 2013 年 10 月 23 日~25 日: 蔡 少青教授 (北京大学薬学院, 当研究所客員教授) が当研究所を訪問し, 和漢研セミナーにて「中薬の代謝による有効成分の生成とそれを考慮した品質のコントロール対策」と題して講演を行った。また, 和漢医薬学総合研究所創設 50 周年記念行事

に出席した。

2) 合同調査

- ・2013年7月16日～8月3日：小松かつ子教授（生薬資源科学分野），数馬恒平客員助教（和漢薬製剤開発分野），何毓敏大学院生（生薬資源科学分野）及び蔡少青教授（北京大学薬学院）が甘肅省及び四川省で、秦艽及び大黃の資源調査を実施した。

（文責：小松 かつ子）