

◇研究目的

未病とは古代中国の医学書「黄帝内経」に由来する言葉で、健康ではないが、とってはつきりした病気にかかっているわけではない半健康状態を示す。未病には肥満、軽症高血圧、軽症糖尿病などの生活習慣病から、老化による神経・免疫・臓器機能の低下、ストレスによる病的変化、環境要因が引き起こすシックハウス症候群や不妊症等が含まれる。

本部門は、現代科学的手法を駆使し、漢方薬をはじめ、伝統薬物が治療対象とする未病状態における生体機能および生体反応調節物質として伝統医薬品の薬物機能（薬能・薬効）を明らかにするとともに、それらの情報を統合医学的に解析することにより、未病を治療する薬理学的方法論、すなわち未病対策としての未病薬学を確立することをめざしている。

◇研究概要

I) 気道液分泌における水チャネル（アクアポリン）の機能調節機構と伝統薬物作用に関する研究

近年、細胞膜の水透過性を調節するアクアポリン(aquaporin, AQP)と呼ばれる水チャネルが見いだされ13種類のアイソフォームが同定されている。我々は麦門冬湯など数種の漢方薬および生薬成分が、気道上皮に発現するAQP5の発現の誘導や機能の調節により特有の滋潤効果や分泌制御効果を表すことを見だし、その機序や臨床効果との関連を追求している。

II) ウイルス性疾患に対する感染防御薬の基礎および開発研究

ヘルペスウイルスやロタウイルスなどのウイルス感染に有効な薬を開発するために、プラーク減少法により、生薬成分、微生物代謝産物等の抗ウイルス活性を調べている。今までに、豆科植物の新規トリテルペンサポニン、微生物由来の新規糖脂肪酸や合成ビスフェノール誘導化合物の抗ウイルス活性を明らかにしてきた。漢方薬についても新しい視点からの検討を加えている。

III) 細胞賦活化薬食物のトランスレーショナルリサーチ

養命、抗老化につながる生体反応調節薬を開発するために、in vitro と in vivo において、それらの細胞増殖活性、細胞保護活性、抗癌活性、抗酸化活性、抗微生物活性および抗疲労効果を分子薬理学的手法を用いて総合的に解析している。特に熱ショック蛋白(heat shock protein, HSP)を誘導することにより種々の生体防御効果を示す生薬成分や健康食品に注目している。

◇著書

- 1) 宮田健, 磯濱洋一郎: 呼吸器系に作用する薬, 日本薬学会編, スタンダード薬学シリーズ6薬と疾病IA. 薬の効くプロセス(1)薬理 第2版, pp173-185, 2010

◇原著論文

- 1) Mibu N., Yokomizo K., Saisho M., Oishi M., Aki H., Miyata T., and Sumoto K.: Synthesis and biological activities of some N-acyl-2,6-diaminopyridines and related linker mode identical twin drugs. Heterocycles 83: No 2, in press

Abstract: In connection with our studies on biologically active compounds in the class of N-acyl-2,6-diaminopyridines, some molecular modifications were attempted. All of the synthesized compounds were evaluated for biological activity with herpes virus type 1 (HSV-1) by a plaque reduction assay. We observed that most of the synthesized derivatives showed no significant anti-HSV-1 activity, but we found that compound 5 and 6 with a branched long alkyl chain showed high cytotoxicity to Vero cells.

2) **Mibu N., Yokomizo K., Miyata T., and Sumoto K.: Synthesis and antiviral activities of some heteroaryl-substituted triarylmethanes. J Heterocyclic Chem 47, 1434-1438; 2010.**

Abstract: Some molecular modifications were attempted to find antiviral active compounds in the class of triarylmethanes against herpes simplex virus type 1 (HSV-1). All the synthesized compounds were evaluated for antiviral activity with HSV-1 by a plaque reduction assay. Some of the compounds showed significant antiviral activities.

3) **Nishimoto Y., Hisatsune A., Katsuki H., Miyata T., Yokomizo K., and Isohama Y.: Glycyrrhizin attenuates mucus production by inhibition of MUC5AC mRNA expression in vivo and in vitro. J Pharmacol Sci 113, 76-83; 2010.**

Abstract: We have previously indicated that glycyrrhizin (GL), a major component of licorice, has glucocorticoid-like anti-inflammatory effects in cultured airway epithelial cells and suggested its usefulness in the treatment of inflammatory respiratory diseases. On the other hand, mucus hypersecretion in the respiratory tract and goblet cell hyperplasia in the airway epithelium contribute to the morbidity and mortality associated with airway inflammatory diseases. This study, therefore, aimed to examine the effects of GL on airway mucus hyperproduction and define the mechanisms behind these effects. In an in vivo model, GL significantly attenuated goblet cell hyperplasia and MUC5AC mRNA expression in mice treated with lipopolysaccharide or interleukin-4. In addition, GL significantly attenuated MUC5AC protein and mRNA expression by tumor growth factor (TGF)- α in cultured NCI-H292 cells. GL also attenuated TGF- α -stimulated MUC5AC promoter activity in a luciferase reporter gene assay, but did not affect the stability of MUC5AC mRNA. Taken together, we concluded that GL has an inhibitory effect on mucus hyperproduction both in vivo and in vitro and that GL-mediated inhibition may be mediated through the inhibition of MUC5AC gene transcription.

◇その他

- 1) 宮田健: ジェロントロジーと未病薬学 (連載 5-10 回; <平成 21 年 1-4 回> Prevention Journal <電子ジャーナル, Premec>

◇学会報告 (：特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) 周建融, 柿原武, 横溝和美, 宮田健: アガリクス培養物の老化マウス自発的搔破行動と免疫応答に及ぼす影響, 第130回日本薬学会年会, 2010, 3/28-30, 岡山.
- 2) 壬生伸子, 横溝和美, 宮田健, 須本國弘: 2,6-ジアミノピリジンのN-アシル誘導体合成と抗ウイルス活性. 第130回日本薬学会年会, 2010, 3/28-30, 岡山.
- * 3) 宮田健: ジェロントロジーのアジェンダ: 未病薬学の視点から<招待講演> 第12回日本歯科東洋医学会関東甲信越支部総会・学術講演会, 2010, 4/11, 横浜.
- 4) 磯濱洋一郎, 小田原真希, 久恒昭哲, 香月博志, 宮田健, 玉置淳: 気道上皮細胞の粘液遺伝子 MUC5AC 発現に対する ibudilast の抑制作用. 第30回気道分泌研究会, 2010, 4/3, 東京.
- 5) Jianrong Z., Yokomizo K., Miyata T.: Roles of antioxidants and heat shock protein inducers as an anti-fatigue effect induced by Meirusenju on aged mice. 2010, 7/17-23, Copenhagen, Denmark.
- 6) 趙琦, 横澤隆子, 宮田健, 常山幸一, 松本欣三: 老化促進モデルマウス SAMP8 の学習

- 記憶障害及び脳内 VEGF/PDGF 系障害に対する釣藤散の改善作用. 第 27 回和漢医薬学会, 2010, 8/28-29, 京都.
- 7) 趙琦, 横澤隆子, 宮田健, 常山幸一, 松本欣三: 2 型糖尿病モデルマウスの認知・情動行動障害に対する漢方薬釣藤散の改善効果. 第 61 回日本薬理学会北部会, 2010, 9/10, 札幌.
 - 8) Yokomizo K., Jianrong Z., Miyata T.: Antioxidants and HPS inducers contributing anti-fatigue effects induced by polyherb health supplements. BIT's 8th Annual Congress of International Drug Discovery Sciences and Technology, 2010, 10/23-26, Beijing, China.
 - * 9) Miyata T.: Molecular Pharmacological Evaluation of Mai-men-dong-tang, as an Example Strategy toward Implementing Kampo into Modern Japanese Medicine. 5th International Congress of the International Society for History of Islamic Medicine, 2010, 10/25-28, Istanbul, Turkey.
 - * 10) 宮田健: 未病とくすり<基調講演>, 第17回日本未病システム学会, 2010, 11/13-14, 沖縄.
 - 11) 横溝和美, 周建融, 宮田健: 美露仙寿の抗酸化活性, 抗ウイルス活性と抗癌活性について. 第17回日本未病システム学会, 2010, 11/13-14, 沖縄.
 - 12) 周建融, 横溝和美, 宮田健: Polyherb supplement 美露仙寿の抗酸化及びサイトカイン制御作用に関する研究, 第 17 回日本未病システム学会, 2010, 11/13-14, 沖縄.
 - 13) Yamada M., Hayashida M., Shibahara N., Miyata T., Matsumoto K.: Ameliorative effect of yokukansan on learning and memory impairment in olfactory bulbectomized mice. The 9th JSPS-NRCT Joint Seminar. 2010, 12/8-9, Bangkok, Thailand.

◇共同研究

研究所内

- 1) 松本欣三: 複合薬物薬理学, 「漢方薬の抗認知症効果を担う脳内メディエータに関する研究」, 2010, 4/1～

学外

- 1) 磯濱洋一郎: 熊本大学大学院医学薬学研究部, 「漢方薬の水チャンネル制御作用を介する効能に関する研究」, 2006, 4/1～
- 2) 須本國弘: 福岡大学薬学部, 「天然薬物を原型とする合成薬の抗ウイルス作用活性に関する研究」, 2006, 4/1～

海外

- 1) K. Chul. Kim: Department of Physiology & Lung Center, Temple University School of Medicine, USA ' Pharmacological basis of airway mucus secretion and MUC gene expression,' June, 1990～
- 2) Mohamed A. Morsy: Department of Pharmacology, School of Medicine, Minia University, Egypt ' Airway pharmacology of Egyptian traditional medicine' September, 2002
- 3) Zhang Fengmin: Department of Microbiology, Harbin Medical University, China 'Microbiological and pharmacological investigation of gastric mucosal immunity' April, 2006