

和漢薬製剤開発部門

Department of Kampo-pharmaceutics

客員教授	佐竹 元吉	Professor	Motoyoshi Satake (Ph.D.)
客員准教授	紺野 勝弘	Associate Professor	Katsuhiro Konno (Ph.D.)
客員助教	数馬 恒平	Assistant Professor	Kohei Kazuma (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、薬業の振興を図ることを目的として設置された。新たな富山オリジナルブランド和漢薬製剤の開発・支援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. 富山オリジナルブランド医薬品第2弾として新しいタイプの胃腸薬処方を産官学共同で検討し、医薬品医療機器総合機構に承認申請した。新処方薬は、現在医療用漢方薬として最も繁用される大建中湯をベースにし、サンザシと烏梅を加えたものである。いずれも、消化吸収を促す働きのある生薬で、消化機能の弱った高齢者の消化吸収を穏やかに助ける効果が期待される。

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. 厚生科研の支援の下、全国から植物の専門家を組織して研究会を行いながら、植物毒のリスクプロファイルを作成し、厚生省ホームページに掲載した。

III) 国際的貢献・支援

1. ミャンマー伝統薬の薬局方作成を支援するため現地に赴き、現地研究者と共に、確認試験などの検討を開始した。
2. 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。
3. 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。
4. 厚生科研の支援の下、「伝統医療の国際標準化シンポジウム」を共催し、世界各国の伝統医薬の標準化・栽培・資源保存について情報交換・交流を推進した。

◇著書

- 1) 佐竹元吉監修、パット・トーマス著、中小路佳代子、小野寺春香訳：身の回りの有害物質徹底ガイド。武田ランダムハウスジャパン、2010。

◇原著論文

- 1) **Picolo G., Hisada M., Sciani J. M., Conceição I. M., Machado M., Oliveira V., de Melo R. L., Cury Y., Konno K., Hayashi M. A. F.: Bradykinin-related peptides from the venom of the solitary wasp *Cyphononyx fulvognathus*, *Biochem. Pharmacol.*, 79, 478-486 (2010).**

Abstract: Bradykinin (BK) and its related peptides are widely distributed in venomous animals, including wasps. In fact, we have previously purified a novel BK-related peptide (BRP) named Cd-146 and the threonine⁶-bradykinin (Thr⁶-BK) from the venom of the solitary wasp *Cyphononyx fulvognathus*. Further survey of this same wasp venom extract allowed the structural characterization of two other novel BRPs, named here as fulvonin and cyphokinin. Biochemical characterization performed here showed that although the high primary structure similarity observed with BK, these wasp peptides are not good substrates for angiotensin I-converting enzyme (ACE) acting more likely as inhibitors of this enzyme. In pharmacological assays, only those more structurally similar to BK, namely cyphokinin and Thr⁶-BK, were able to promote the contraction of guinea-pig ileum smooth muscle preparations, which was completely blocked by the B₂ receptors antagonist HOE-140 in the same way as observed for BK. Only fulvonin was shown to potentiate BK-elicited smooth muscle contraction. Moreover, the 2 new wasp BRPs, namely fulvonin and cyphokinin, as well as Cd-146 and Thr⁶-BK, showed hyperalgesic effect in the rat paw pressure test after intraplantar injection. This effect was shown here to be due to the action of these peptides on BK receptors, since the hyperalgesia induced by both Cd-146 and fulvonin was blocked by B₁ receptor antagonist, while the effect of both cyphokinin and Thr⁶-BK was reversed by B₂ antagonist. This data give support to a better understanding of the function and targets of the kinin-related peptides widely found in several insect venoms.

- 2) **Schiavon E., Stevens M., Zaharenko A. J., Konno K., Tytgat J., Wanke E.: Voltage-gated sodium channels isoform-specific effects of pompilidotoxins, *FEBS J.*, 277, 918-930 (2010).**

Abstract: Pompilidotoxins (PMTXs, α and β) are small peptides consisting of 13 amino acids purified from the venom of the solitary wasps *Anoplius samariensis* (α -PMTX) and *Batozonellus maculifrons* (β -PMTX). They are known to facilitate synaptic transmission in the lobster neuromuscular junction, and to slow sodium channel inactivation. By using β -PMTX, α -PMTX and four synthetic analogs with amino acid changes, we conducted a thorough study of the effects of PMTXs on sodium current inactivation in seven mammalian voltage-gated sodium channel (VGSC) isoforms and one insect VGSC (DmNav1). By evaluating three components of which the inactivating current is composed (fast, slow and steady-state components), we could distinguish three distinct groups of PMTX effects. The first group concerned the insect and Nav1.6 channels, which showed a large increase in the steady state current component without any increase in the slow component. Moreover, the dose-dependent increase in this steady-state component was correlated with the dose-dependent decrease in the fast component. A second group of effects concerned the Nav1.1, Nav1.2, Nav1.3 and Nav1.7 isoforms, which responded with a large increase in the slow component, and showed only a small steady-state component. As with the first group of effects, the slow component was dose-dependent and correlated with the decrease in the fast component. Finally, a third group of effects concerned Nav1.4 and Nav1.5, which did not show any change in the slow or steady-state component. These data shed light on the complex and intriguing behavior of VGSCs in response to PMTXs, helping us to better understand the molecular determinants explaining isoform-specific effects.

- 3) **Asahina H., Shinozaki J., Masuda K., Morimitsu Y., Satake M.: Identification of medicinal *Dendrobium* species by phylogenetic analyses using *matK* and *rbcL* sequences, *J. Nat. Med.*, 64, 133-138 (2010).**

Abstract: Species identification of five *Dendrobium* plants was conducted using phylogenetic analysis and the validity of the method was verified. Some *Dendrobium* plants (Orchidaceae) have been used as herbal medicines but the difficulty in identifying their botanical origin by traditional methods prevented their full modern utilization. Based on the emerging field of molecular systematics as a powerful classification tool, a phylogenetic analysis was conducted using sequences of two plastid genes, the maturase-coding gene (*matK*) and the large subunit of ribulose 1,5-bisphosphate carboxylase-coding gene (*rbcL*), as DNA barcodes for species identification of *Dendrobium* plants. We investigated five medicinal *Dendrobium* species, *Dendrobium fimbriatum*, *D. moniliforme*, *D. nobile*, *D. pulchellum*, and *D. tosaense*. The phylogenetic trees constructed from *matK* data successfully distinguished each species from each other. On the other hand, *rbcL*, as a single-locus barcode, offered less species discriminating power than

matK, possibly due to its being present with little variation. When results using *matK* sequences of combined, *D. officinale* and *D. tosaense* showed a close genetic relationship, which brought us closer to resolving the question of their taxonomic identity. Identification of the plant source as well as the uniformity of the chemical components is critical for the quality control of herbal medicines and it is important that the processed materials be validated. The methods presented here could be applied to the analysis of processed *Dendrobium* plants and be a promising tool.

- 4) Fuchino H., Kawano M., Mori-Yasumoto K., Sekita S., Satake M., Ishikawa T., Kikuchi F., Kawahara N.: *In Vitro* leishmanicidal activity of benzophenanthridine alkaloids from *Bocconia pearcei* and related compounds. *Chem. Pharm. Bull.*, **58**, 1047-1050 (2010).

Abstract: Leishmanicidal activities of benzophenanthridine alkaloids isolated from fruits of *Bocconia pearcei* and their derivatives were examined. Seven benzophenanthridine compounds were isolated from the methanolic extracts of *B. pearcei*. Among them, dihydrosanguinarine showed the most potent leishmanicidal activities (IC₅₀ value: 0.014 g/ml, respectively). To examine the structure–activity relationship of the benzophenanthridine skeleton, the leishmanicidal activities for 32 synthetic samples were examined. The existence of bulky groups at the C7–C8 position was found to enhance the activity. On the other hand, the bulkiness at the C2–C3 position on the D-ring, a carbonyl group at C-6, substitution at C-6 and cleavage or saturation of the C5–C6 bond reduced activity. A methyl group on nitrogen of the C-ring was thought to be necessary for significant activity.

◇総説

- 1) 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．化学と生物，48:2-4, 2010.
- 2) 数馬恒平，紺野勝弘：地竜とミミズの分類．月刊和漢薬，No. 681: 3-4, 2010.
- 3) 紺野勝弘，佐竹元吉：アジサイによる中毒と原因毒．食品衛生学雑誌，51 (1): J-6-9, 2010.
- 4) 紺野勝弘：毒を持つ動物とその毒素．漢方薬・生薬認定薬剤師テキスト，第3版 (3): 105-124, 2010.
- 5) 佐竹元吉：インドシナ半島のケシ代替植物プロジェクト．ファルマシア，46 (9): 845-850, 2010.

◇学会報告

- 1) 紺野勝弘，数馬恒平，佐竹元吉，村上貴宣，橋本勝，Zaharenko A., Ferreira W., Freitas J., Picolo G., Cury Y.：南米産イソギンチャク *Bunodosoma cangicum* より得られた新規アシルアミノ酸 *Bunodosine 391* の構造と生物活性：日本薬学会第130年会，2010, 3，岡山.
- 2) 朝比奈はるか，篠崎純一，増田和夫，森光康二郎，佐竹元吉：漢方生薬セッコクの基源植物に関する科学研究 (1) *matK* および *rbcL* 配列を用いた *Dendrobium* 属植物 (石斛) の系統樹解析：日本薬学会第130年会，2010, 3，岡山.
- 3) 朝比奈はるか，森光康二郎，佐竹元吉，代田修，関田節子：漢方生薬セッコクの基源植物に関する科学研究 (2) ケモタキシノミー的手法による類縁関係解明の検討：日本薬学会第130年会，2010, 3，岡山.
- 4) 瀧野裕之，川原信夫，安元加奈未，関田節子，佐竹元吉：抗リーシュマニア活性を有する薬用植物の探索 (その19) —ペルー生薬 *Barbasco* 枝の成分について—：日本薬学会第130年会，2010, 3，岡山.
- 5) 安元 (森) 加奈未，瀧野裕之，我妻豊，佐竹元吉，関田節子：抗リーシュマニア活性を有する薬用植物の探索 (その20) —ミャンマー産植物 *Kyun Tectona grandis* Linn. f. の成分について—：日本薬学会第130年会，2010, 3，岡山.
- 6) 安元 (森) 加奈未，瀧野裕之，我妻豊，佐竹元吉，関田節子：抗リーシュマニア活性を有する薬用植物の探索 (その20) —ミャンマー産植物 *Kyun Tectona grandis* Linn. f. の成分について—：日本薬学会第130年会，2010, 3，岡山.

- 7) 佐久間克也, 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 (4) 血流量の増加を抑制する四物湯去熟地黄: 日本薬学会第 130 年会, 2010, 3, 岡山.
- 8) 紺野勝弘: 単独性カリバチ毒のペプチド毒素: 第 57 回毒素シンポジウム, 2010, 7, 長浜.
- 9) 佐竹元吉: 薬学での漢方薬講義のあり方: 日本生薬学会第 57 回年会, 2010, 9, 徳島.
- 10) 朝比奈はるか, 佐竹元吉, 森光康二郎, 関田節子, Li Heng, Yang Chong-Ren, Zhang Ying-Jun, Wang Dong: 漢方生薬セッコク (石斛) の基源植物に関する科学的研究ー基源種および修治と流通の現状ー: 日本生薬学会第 57 回年会, 2010, 9, 徳島.
- 11) 数馬恒平, 紺野勝弘, 佐竹元吉: ミャンマー生薬局方作成支援の現状: 日本生薬学会第 57 回年会, 2010, 9, 徳島.
- 12) 菊池博之, 刈野裕之, 杉村康司, 飯田修, 川原信夫, 渡邊高志, 岡田稔, 小山鐵夫, 佐竹元吉, 安元加奈未, 関田節子: 抗リーシュマニア活性を有する薬用植物の探索 (その 21) ーペルー産, ソロモン諸島産植物の活性評価, 及び *Muticia acuminata* の活性成分についてー: 日本生薬学会第 57 回年会, 2010, 9, 徳島.
- 13) 宮永賢, 数馬恒平, 紺野勝弘, 佐竹元吉: アジサイ属植物由来食中毒成分の検討: 日本生薬学会第 57 回年会, 2010, 9, 徳島.
- 14) 磯部優佳, 宮永賢, 数馬恒平, 紺野勝弘, 佐竹元吉: オオミサンザシの成分解析とそのサンザシエキス確認試験への応用: 日本生薬学会第 57 回年会, 2010, 9, 徳島.
- 15) 紺野勝弘, 数馬恒平, 安藤賢司, 佐竹元吉, 安元加奈未, 関田節子, 二瓶賢一, 加藤学, Marisa Rangel, Marcia Cabrera: 単独性カリバチ毒から得られた新規抗菌性ペプチドの構造と生物活性: 日本生薬学会第 57 回年会, 2010, 9, 徳島.
- 16) 安藤賢司, 宮永賢, 数馬恒平, 紺野勝弘, 佐竹元吉: キムネクマバチのペプチド性毒成分 xylocopin の構造決定: 日本生薬学会第 57 回年会, 2010, 9, 徳島.
- 17) 刈野裕之, 川原信夫, 河野真理衣, 石川勉, 小林正規, 竹内勤, 佐竹元吉, 安元加奈未, 黒柳正典, 関田節子, Fernando Cabieses molina, Zuño Burstein Alva: 薬用植物における抗リーシュマニア活性化合物のを探索研究: 第 52 回天然物有機化合物討論会, 2010, 9, 静岡.

◇共同研究

国内

- 1) 今中常雄教授: 富山大学薬学部
「リーシュマニア症治療薬の開発研究」
- 2) 関田節子教授: 徳島文理大学香川薬学部
「リーシュマニア症治療薬の開発研究」
- 3) 刈野裕之博士: 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター
「リーシュマニア症治療薬の開発研究」
- 4) 水村和枝教授: 名古屋大学環境医学研究所
「南米産ヘビ毒鎮痛ペプチド crotalphine の作用機構に関する研究」
- 5) 久保泰博士: 産業技術総合研究所
「ヘビおよびイソギンチャク由来の生理活性ペプチドの作用機構に関する研究」

海外

- 1) Dr. Yara Cury: Butantan Institute, São Paulo, Brazil
“Structure-activity relationship studies of crotalphine, an analgesic peptide from South American rattlesnake”
- 2) Dr. Andre Junqueira Zaharenko: University of São Paulo, São Paulo, Brazil
“Low molecular weight bioactive compounds in sea anemone venom”
- 3) Prof. Jan Tytgat: University of Leuven, Leuven, Belgium

- 4) “Electrophysiological studies of peptide neurotoxins from venomous animals”
Dr. Gerardo Corzo: National Autonomous University of Mexico, Cuernavaca, Mexico
- 5) “Polyamines and peptides from spider venoms”
Dr. Noemia Kazue Ishikawa: National Institute of Amazonia, Manaus, Brazil
- 6) “Functional molecules in edible mushrooms”
Prof. Ming-Yuen Lee: University of Macau, Macau, China
- “Biological evaluation of traditional herbal medicine by using zebrafish”

◇その他

招待講演

- 1) 数馬恒平：フラボノイド生合成研究とその農学及び薬学への応用，第15回富山大和漢研夏期セミナー，2010, 8/23，富山.
- 2) 佐竹元吉：International Symposium on Standardization of Traditional Medicine, Cultivation and conservation of medicinal plants in Asean countries and Japan, 2010, 11/18, 富山.

講演会

- 1) 紺野勝弘：ヘビ毒変じて薬となす—ブラジル産ガラガラヘビからモルヒネより強力な痛み止めを開発する物語—，イブニング技術交流サロン，2010, 2/5，富山.
- 2) 紺野勝弘：ミャンマーのハチとその毒成分，第9回お茶の水女子大学ミャンマーフォーラム，2010, 3/11，東京.
- 3) 数馬恒平：Chemistry and biochemistry of flavonoids, and its application to biotechnology, University of Macau, 2010, 4/22, Macau, China.
- 4) 佐竹元吉：最近の漢方薬の話題，富山薬草同好会講演会，2010, 5/20，富山.
- 5) 紺野勝弘：動物由来の和漢薬，富山市民大学，2010, 10/22，富山.

研究会・セミナー・シンポジウム

- 1) オリジナルブランド分析・販売ワーキンググループ合同打合せ，2010, 5/13，富山.
- 2) 富山配置薬の国際展開と今後の発展のためのシンポジウム，2010, 6/5，富山.
- 3) 第9回オリジナルブランド実務者ワーキンググループ，2010, 6/24，富山.
- 4) オリジナルブランド包装デザイン選考委員会，2010, 7/7，富山.
- 5) 和漢研セミナー（李銘源教授），2010, 7/20，富山.
- 6) 植物毒中毒に関する研究会，2010, 9/9，東京.
- 7) 第10回オリジナルブランド実務者ワーキンググループ，2009, 9/13，富山.
- 8) 第65回生命科学先端研究センター学術セミナー（板垣又丕），2010, 10/20，富山.
- 9) International Symposium on Standardization of Traditional Medicine, Global standards reflecting GACP (Good Agricultural and Collection Practice) for the sustainable production and supply of medicinal plants used in KAMPO and herbal medicine, 2010, 11/18，富山.
- 10) 植物毒中毒に関する研究会，2011, 1/19，東京.

海外調査

- 1) 磯部優佳，数馬恒平：ミャンマー薬用動植物調査視察，2010, 12/4-12，ヤンゴン，プタオ，ピンウーリン.

新聞

- 1) 口内で溶かす胃腸薬，富山新聞，2010, 5/28
- 2) 「タベラーレ」「六胃撰」で申請，北日本新聞，2010, 5/28
- 3) 富山オリジナルブランド医薬品第2弾新胃腸薬処方設計の経緯と狙い，家庭薬新聞，2011,

◇研究費取得状況

- 1) 平成 22 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：食品中の自然毒のリスク管理に関する研究 分担:佐竹元吉
- 2) 平成 22 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：食品中の自然毒のリスク管理に関する研究 分担:紺野勝弘
- 3) 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）
研究課題：漢方処方配合生薬の安定供給及び持続的品質保持における国際標準化に関する研究 分担：佐竹元吉
- 4) 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）
研究課題：漢方処方配合生薬の安定供給及び持続的品質保持における国際標準化に関する研究 分担：紺野勝弘

◇非常勤講師

- 1) 紺野勝弘：富山県立大学生物工学科「天然物有機化学」， 2010， 4-9， 射水.

◇研究室在籍者

学 部 5 年 生：安藤賢司
大学院修士 1 年：磯部優佳
博 士 研 究 員：宮永 賢
協 力 研 究 員：関田節子
外国人客員研究員：Yara Cury (Butantan Insitute, Brazil, 2010, 10/31～11/15)
王 曉華 (桂林医学院, 中国, 2010, 11/1～2011, 10/31)