

## 拠点事業推進室/ 栄養代謝学分野

## Research Promotion Office/ Division of Nutritional Biochemistry

准教授	渡辺 志朗	Associate Professor	Shiro Watanabe (Ph.D.)
特命助教	李 峰	Assistant Professor	Feng Li (Ph.D.)
技術補佐員	堀 恭子 (12月まで)	Assistant	Kyoko Hori

### ◇研究目的

当推進室は、生薬・方剤エキスやその含有有効成分と活性の情報の提供、および生薬をはじめとする天然薬物に関する科学研究を通して、共同利用・共同研究の推進を支援することを目的とする。生体成分とくに脂質代謝の面から、和漢薬を含めた天然薬物の機能を解析することを目的とする。

### ◇活動概要

#### 1) 生薬エキスの化学的プロファイリングおよびその情報の提供、生薬の化学成分の研究

当推進室にある約 112 種生薬の水エキスを作製し、LC-高分解能MSを利用し、化学的プロファイリングを行った。各生薬エキスのLC-MSクロマトグラムを研究者が自由に閲覧できるように和漢薬データベースに掲載している。また、成分詳細不明の生薬エキスの化学成分を系統的に研究し、それらの情報を和漢薬データベースに掲載している。

#### 2) 和漢薬の成分および活性を網羅的に収集し、集積した情報を有機的に繋げることによる和漢薬データベースの充実、発展

和漢薬データベース上の生薬約 180 種類、方剤約 350 種類について、写真や成分データ、処方の方法・用途、薬効・薬理やその主要文献などの情報を収集整理し、随時更新している。

#### 3) 生薬エキスとその含有成分の提供

当推進室に作製した 112 種生薬エキスとその生薬由来成分 96 種の提供をすることにより、共同利用・共同研究の推進を支援している。

#### 4) 動物胆新規機能性に関する研究

各種動物胆に含まれる胆汁酸の特有な機能性を活用した新しい薬剤を考案する。

#### 5) 生理機能や病態における脂肪酸と胆汁酸との相互作用に関する研究

様々な生理機能や病態の発生における脂肪酸と胆汁酸が相互作用を解析する。

### ◇原著論文

- 1) Li F., Okamura Y., Dibwe D.F., Awale S., Kadota S., Tezuka Y.: Anti-austerity agents from Rhizoma et Radix Notopterygii (Qianghuo). *Planta Med.* 78: 796-799, 2012.
- 2) Watanabe S., Tsuneyama K.: Cattle bile but not bear bile or pig bile induces lipid profile changes

- and fatty liver injury in mice: mediation by cholic acid. *J. Toxicol. Sci.* 37: 105-121, 2012.
- 3) Watanabe K., Ishikawa C., Kuwahara H., Sato K., Komuro S., Nakagawa T., Nomura N., Watanabe S., Yabuki M.: A new methodology for simultaneous quantification of total-A $\beta$ , A $\beta$ x-38, A $\beta$ x-40, and A $\beta$ x-42 by column-switching LC/MS/MS. *Anal. Bioanal. Chem.* 402: 2033-2042, 2012.

◇学会報告 (\*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) Li F., Kadota S., Tezuka Y.: Two New Cytotoxic Phenylallylflavanones from Mexican Propolis. 日本薬学会第 132 年会, 2012, 3, 28-31, 札幌.
- 2) 李峰, 渡辺志朗, 手塚康弘, 田中謙: Phytochemical study on the root of *Dipsacus asper*, a Kampo medicine. 日本生薬学会第 59 回年会, 2012, 9, 17-18, 千葉.
- 3) Tanaka K., Li F.: Quality evaluation of Cinnamomi Cortex by metabolomics approach. The 24th Federation of Asian Pharmacist Association (FAPA) Congress, organized by the Indonesian Pharmacist Association, September 13-16, 2012, Bali, Indonesia.
- 4) 渡辺志朗: コール酸/高脂肪添加食によって誘導される脂肪性肝炎様症状に及ぼすエイコサペンタエン酸の影響. 日本脂質栄養学会第 21 回大会, 2012, 9, 7-8, 麻布.
- 5) 渡辺志朗, 李峰, 米山惇志, 湖間戸俊輔: 豚胆の脂質低下作用. 第 29 回和漢医薬学会学術大会, 2012, 9-12, 東京.
- 6) 渡辺健一, 石川千裕, 桑原弘, 佐藤公彦, 小室勢津子, 中川徹也, 野村成章, 矢吹昌司, 渡辺志朗: A new methodology for simultaneous quantification of total-A $\beta$ , A $\beta$ x-38, A $\beta$ x-40, and A $\beta$ x-42 by column-switching-LC/MS/MS. 日本薬物動態学会第 27 回年会, 2012, 11, 20-22, 東京.
- 7) Shiro Watanabe: Eicosapentenoic acid supplementation attenuates hepatic accumulation of cholesterol esters but aggravates liver injury in mice fed a fatand sodium cholate-supplemented diet in mice. The 1<sup>st</sup> International Conference on Pharma and Food, November 15-16, 2012, Shizuoka.
- 8) 渡辺志朗: 胆汁酸添加高脂肪食によって誘導される脂肪性肝炎様症状に及ぼすエイコサペンタエン酸の影響, 胆汁酸研究会, 2012, 12, 1, 名古屋.
- 9) 渡辺志朗: 豚胆の脂質低下作用の機構解析. 富山大学コラボフェスタ 2012, 2012, 9, 24, 富山.
- 10) 渡辺志朗: 豚胆の脂質低下作用の機構解析. 富山大学産学官金交流会 2012, 2012, 9, 24, 高岡.

## 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.)
助 手	長澤 哲郎	Assistant Professor	Tetsuro Nagasawa (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て、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) Gough C. A., Homma K., Yamaguchi-Kabata Y., Shimada M. K., Chakraborty R., Fujii Y., Iwama H., Minoshima S., Sakamoto S., Sato Y., Suzuki Y., Tada-Umezaki M., Nishikawa K., and Gojobori T.: Prediction of Protein-Destabilizing Polymorphisms by Manual Curation with Protein Structure. PLOS ONE, 7(11): e50445, 2012.

- 2) Hayashida K., Hara Y., Abe T., Yamasaki C., Toyoda A., Kosuge T., Suzuki Y., Sato Y., Kawashima S., Katayama T., Wakaguri H., Inoue N., Homma K., Tada-Umezaki M., Yagi Y., Fujii Y., Habara T., Kanehisa M., Watanabe H., Ito K., Gojobori T., Sugawara H., Imanishi T., Weir W., Gardner M., Pain A., Shiels B., Hattori M., Nene V., and Sugimoto C.: Comparative genome analysis of three eukaryotic parasites with differing abilities to transform leukocytes reveals key mediators of Theileria-induced leukocyte transformation. *MBio*, 3(5): 204-212, 2012.
- 3) Tohda C., Urano T., Umezaki M., Nemere I., and Kuboyama T.: Diosgenin is an exogenous activator of 1,25D<sub>3</sub>-MARRS/Pdia3/ERp57 and improves Alzheimer's disease pathologies in 5XFAD mice. *Sci Rep.* 2(535), 2012.
- 4) Hamazaki T., Nagasawa T., Hamazaki K., Itomura M.: Inhibitory effect of 5,8,11-eicosatrienoic acid on angiogenesis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 86(6): 221-224, 2012.
- 5) Zhang Y.Z., Xu F., Dong J., Liang J., Hashi Y., Shang M.Y., Yang D.H., Wang X., Cai S.Q.: Profiling and identification of the metabolites of calycosin in rat hepatic 9000×g supernatant incubation system and the metabolites of calycosin-7-O-β-D-glucoside in rat urine by HPLC-DAD-ESI-IT-TOF-MSn technique. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2012, 70: 425-439.
- 6) Wang C.Q., Jia X.H., Chen J., Xiao X.Y., Wang X., Cai S.Q.: Systematic study on QAMS method for quality control of *Panax notoginseng*. *China J Chinese Materia Medica.* 2012, 37(22): 3438-3445.
- 7) Yuan P.F., Shang M.Y., Cai S.Q.: Study on fingerprints of chemical constituents of *Cinnamoni Ramulus* and *Cinnamomi Cortex*. *China J Chinese Materia Medica.* 2012, 37(19): 2917-2921.
- 8) Xu Y.G., Cao C., Shang M.Y., Jiang Y.M., Wang X., Li C.L., Ye J., Cai S.Q.: Assessment on anti-nociception and anti-inflammation pharmacodynamics of *Asarum heterotropoides* var. *mandshuricum* and *Asarum sieboldii*. *China J Chinese Materia Medica.* 2012, 37(5): 625-631.
- 9) Wang D., Jiang Y.J., Liang Y., Zhao L., Cai S.Q., Shang M.Y., Yuan P.F., Zhao Y.Y., Wang X.: Research on relationship between commercial specifications of *Scutellariae Radix* and chemical composition and drug quality. *China J Chinese Materia Medica.* 2012, 37(4): 426-433.
- 10) Yang L., Su T., Li X.M., Wang X., Cai S.Q., Meng L.Q., Zou W.Z., Wang H.Y.: Aristolochic acid nephropathy: variation in presentation and prognosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012, 27: 292-298.
- 11) Du H.Y., Xu B., Wu C.X., Li M., Ran F.X., Cai S.Q., Cui J.: Effects of CS-1 on A431 cell proliferation, cell cycle, and epidermal growth factor receptor signal transduction. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica.* 2012, 44: 136-146.
- 12) Zhang Y.Z., Xu F., Liang J., Tang J.S., Shang M.Y., Wang X., Cai S.Q.: Isoflavonoids from roots of *Astragalus membranaceus* var. *mongholicus*. *China J Chinese Materia Medica.* 2012, 37(21): 3243-3248.
- 13) Zhang M., Xu S., Gao Z., Song H.L., Wang X., Cai S.Q.: Study of purge-trap coupled with gas chromatography-mass spectrometryolfactory for the odour in wine-fried decoction of *Lumbricus*. *China Medical Herald.* 2012, 9(35): 129-131.
- 14) Sun M., Zhou T., Zhou L., Chen Q., Yu Y., Yang H., Zhong K., Zhang X.M., Xu F., Cai S.Q., Yu A., Zhang H., Xiao R.Z., Xiao D.S., Chui D.H.: Formononetin Protects Neurons Against Hypoxia-Induced Cytotoxicity Through Upregulation of ADAM10 and sA beta PP alpha. *J Alzheimer's Disease.* 2012, 28(4): 795-808.

#### ◇特許

- 1) 春木孝之, 紺野勝弘, 梅寄雅人, 出願人: 富山大学, 試料解析装置, 試料解析方法, および試料解析プログラム, 特願 2012-003698

#### ◇学会報告

- 1) 中居孝彦, 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機能改変, 第44回若手ペプチド夏の勉強会, 2012, 8, 5-7, 大阪.
- 2) 鈴木哲, 錦織広昌, 梅寄雅人: 光合成反応中心における機能発現に対する電子状態計算からのアプローチ スペシャルペアの構造最適化計算と励起遷移の考察, 第24回配位化合物の光化学討論会, 2012, 8, 6-8, 東京.

- 3) 小野慎, 中居孝彦, 村井純也, 畔田博文, 尾山廣, 梅寄雅人: ジフェニルホスホネートエステルを利用したセリンプロテアーゼの部位選択的化學修飾, 第 27 回生体機能関連化學シンポジウム, 2012, 9, 6-8, 札幌.
- 4) 中居孝彦, 村井純也, 畔田博文, 尾山廣, 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機能改変, 第 12 回泉屋コロキウム, 2012, 9, 12-13, 阿蘇.
- 5) 鈴木哲, 梅崎雅人, 錦織広昌: 光合成反応中心における機能発現への電子状態計算からのアプローチ 励起エネルギー移動および電荷分離過程の考察, 日本コンピュータ化学会 2012 秋季年会, 2012, 10, 13-14, 山形.
- 6) 小野慎, 村井純也, 中居孝彦, 畔田博文, 尾山廣, 梅寄雅人: ジフェニルホスホネート阻害剤を含むペプチド誘導体によるキモトリプシンの選択的化學修飾, 第 49 回ペプチド討論会, 2012, 11, 7-9, 鹿児島.
- 7) 中居孝彦, 井上大輔, 沢井裕佑, 畔田博文, 尾山廣, 梅寄雅人, 小野慎: 不可逆性阻害剤を利用したセリンプロテアーゼの部位選択的化學修飾, 平成 24 年度日本化学会近畿支部, 2012, 11, 17, 福井.
- 8) 小野慎, 中居孝彦, 井上大輔, 沢井裕佑, 畔田博文, 尾山廣, 梅寄雅人: 不可逆性阻害剤を利用したキモトリプシンの部位選択的化學修飾, 第 61 回高分子学会北陸支部研究発表会, 2012, 11, 17-18, 福井.
- 9) 梅寄雅人: 富山大学和漢医薬学総合研究所における情報環境, 富山大学和漢医薬学総合研究所・長崎大学熱帯医学研究所 第 3 回交流セミナー, 2012, 12, 20-21, 長崎.
- 10) 蔡少青: “中药三七の品質评价研究”, 澳門科技大學主办的中藥質量與創新藥物學術研討會, 2012, 2, 13-14, 澳門.
- 11) Cai S.Q.: “RESEARCHES OF CHINESE DRUG MAHUANG ON ITS RESOURCES AND QUALITY EVALUATION”, 11th Annual Oxford International Conference on the Science of Botanicals, April 16-19th, 2012, Oxford, Mississippi, USA.
- 12) 蔡少青: “中药事业及中药行业存亡攸关与健康发展中亟待解决的若干严峻问题”, 2012 创新中药及植物药国际高峰论坛, 2012, 5, 31-6, 1, 浙江海宁.
- 13) Xu F., Cai S.Q.: Some reflections on our fourteen-year research on the effective substances and action mechanisms of Buyang Huanwu Decoction (BYHWD), a famous Chinese herbal prescription for treating ischemic stroke. International Conference of Pharmacology of Traditional Chinese Medicine and 5th Annual Conference of the Professional Committee for Traditional Chinese Medicine Pharmacology, World Federation of Chinese Medicine Societies. 2012, September 7-9, Beijing.
- 14) 蔡少青: “中药质量评价研究进展”, “中药与天然药高峰论坛”暨“第十二届全国中药和天然药物学术研讨会”, 2012, 11, 2-4, 海南海口.

## ◇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：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」2013, 1, 24, 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 2005 年に北京大学医学部と「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、双方の大学内にそれぞれ国際協力拠点（International Cooperative Center Office: ICCO）を設け、学术交流実績を積み上げてきた。その後、本協定が満了となった 2010 年 3 月 26 日に、「富山大学と北京大学医学部との薬用資源研究における ICCO 設置に関する協定」として再締結し、北京大学医学部内に ICCO 富山大学を、また富山大学に ICCO 北京大学をそれぞれ整備し、両大学が相互に有効活用することとした。2012 年度の活動を次にまとめる。

#### 1) 学术交流

- ・2012 年 2 月 29 日：蔡 少青教授（北京大学医学部薬学院）が和漢医薬学総合研究所を訪問し、和漢研セミナーにて「中国における中薬標準化に関する諸問題」と題し、講演を行った。
- ・2012 年 10 月 13 日：蔡 少青教授が第 5 回和漢薬の科学研究国際シンポジウム（ほくりく健康総合クラスター広域化プログラム主催、和漢医薬学総合研究所共催）で「伝統薬物の標準化」セッションの座長を務めた。
- ・2012 年 3 月 11 日～3 月 15 日：伏見裕利准教授（民族薬物資料館）が北京大学医学部薬学院を訪問し、「民族薬物資料館の紹介と鉱物性生薬」と題して講演を行った。

#### 2) 共同研究

北京大学薬学院の樊 蘭蘭博士及び蔡 少青教授と「Study on genetic polymorphism of genus *Acorus* and its application for standardization of *Acori Graminei* Rhizoma」の共同研究を実施した（生薬資源科学分野・小松かつ子教授）。

（文責：小松 かつ子）