

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.)
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. 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。

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、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作成を進めている。

III) 国際的貢献・支援

1. ミャンマー産薬用植物の情報を地元研究者とともにまとめ、単行本として出版した。
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. 「配置薬の国際展開と今後の発展のためのフォーラム」を開催し、タイ配置薬研修団と県内配置薬企業との交流・情報交換を推進した。

◇原著論文

- 1) Yokote S., Setoguchi R., Shimizu E., Mishima N., Kawahara K., Kuniyasu A., Shirasaki T., Takahama K., Konno K., Kawai N., Yamaoka K., Kinoshita E., Nakayama H.: A synthetic approach to develop peptide inhibitors selective for brain-type sodium channels on the basis of pompilidotoxin structure. *Heterocycles*, 79, 925-933 (2009).

Abstract: To develop inhibitors that are selective for brain-type sodium channels, several peptides were synthesized on the basis of pompilidotoxin structure. A peptide having N-terminal 7 amino acids and its homologs in which Phe⁷ is substituted into more hydrophobic amino acids, selectively inhibit sodium current of brain-type sodium channels.

- 2) **Sousa J. C., Berto R. F., Gois E. A., Fontenele-Cardi N. C., Honório-Júnior J. E. R., Konno K., Richardson M., Rocha M. F. G., Camargo A. C. M., Pimenta D. C., Cardi B. A., Carvalho K. M.: Leptoglycin: a new Glycine/Leucine-rich antimicrobial peptide isolated from the skin secretion of the South American frog *Leptodactylus pentadactylus* (Leptodactylidae). *Toxicon*, 54, 23-32 (2009).**

Abstract: Antimicrobial peptides are components of innate immunity that is the first-line defense against invading pathogens for a wide range of organisms. Here, we describe the isolation, biological characterization and amino acid sequencing of a novel neutral Glycine/Leucine rich antimicrobial peptide from skin secretion of *Leptodactylus pentadactylus* named leptoglycin. The amino acid sequence of the peptide purified by RP-HPLC (C18 column) was deduced by mass spectrometric de novo sequencing and confirmed by Edman degradation: GLLGGLLGPLLGGGGGGGGGLL. Leptoglycin was able to inhibit the growth of Gram-negative bacteria *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Citrobacter freundii* with minimal inhibitory concentrations (MICs) of 8 μ M, 50 μ M, and 75 μ M respectively, but it did not show antimicrobial activity against Gram-positive bacteria (*Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus* and *Enterococcus faecalis*), yeasts (*Candida albicans* and *Candida tropicalis*) and dermatophytes fungi (*Microsporum canis* and *Trichophyton rubrum*). No hemolytic activity was observed at the 2–200 μ M range concentration. The amino acid sequence of leptoglycin with high level of glycine (59.1%) and leucine(36.4%) containing an unusual central proline suggests the existence of a new class of Gly/Leu-rich antimicrobial peptides. Taken together, these results suggest that this natural antimicrobial peptide could be a tool to develop new antibiotics.

- 3) **Yamasaki K., Tagami T., Kawaguchi M., Okihashi M., Takatori S., Sakagami Y., Sekita S., Satake M.: Simple and rapid analysis of aristolochic acid contained in crude drugs and Kampo formulations with solid-phase extraction and HPLC photodiode-array detection. *J. Nat. Med.*, 63, 451-458 (2009).**

Abstract: Simple and rapid analysis of aristolochic acid (AA) in crude drugs and Kampo extracts using a solid-phase extraction method and HPLC-PDA analysis was investigated. Extraction of AA from samples was accomplished by adding methanol containing 1% ammonia. The addition of ammonia ionized the AA of acidic substances so that they adhered to an acrylamide copolymer of a strong anion exchange resin (Sep-Pak QMA) coupled to diol silica easily. Furthermore, a mixture of acetonitrile–water–phosphoric acid (75:25:2, v/v) was effective in isolating AA from its carrier. Since almost all interfering peaks originating from contaminants in crude drugs and Kampo extract formulations could be removed, a satisfactory HPLC chromatogram of AA was obtained. A good result was also obtained when Aristolochiaceae and crude drugs containing AA were tested. Particularly in the case of the medicinal parts of Asarum, several interfering peaks and a ghost peak detected near the AA peak were eliminated. The AA contents of two Kampo extract formulations, tokishigyakukagoshuyushokyo and ryutanshakanto, were calculated by HPLC analysis. The AA content (the sum of AA-I and AA-II) was 1.25–6.13 mg per daily dose. From an additional recovery experiment for Kampo formulations, high recovery rates of AA were obtained. Neither LC/MS nor special instrumentation was necessary. Our results suggest that this simple, quick, and sensitive analytical method to detect AA in crude drugs and Kampo extract formulations would be valuable in safety inspections of AA in crude drugs and their products.

◇学会発表

- 1) Konno K., Picolo G., Machado M., Sciani J. M., Conceição I. M., Oliveira V., Melo R. L., Cury Y., Hayashi M. A. F.: Bradykinin-related peptides from the venom of the solitary wasp *Cyphononyx fulvognathus*: XVI World Congress of the International Society on Toxinology, 2009, 3, Recife, Brazil.
- 2) Kazuma K., Noda N.: The roll of UDP-glucose:anthocyanin 3',5'-O-glucosyltransferase in polyacylated anthocyanin biosynthesis in the blur petals of butterfly pea: 5th International Workshop on Anthocyanins, 2009 in Japan, 2009, 9, 名古屋.
- 3) 安元加奈未, 関田節子, 瀧野裕之, 我妻 豊, 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17)–ミャンマー産植物 *Dyospyros burmanica* の成分について 2–: 日本生薬学会

- 第 56 回年会, 2009, 10, 京都.
- 4) 渕野裕之, 木内文之, 川原信夫, 大部晃弘, 山中 梓, 和田浩志, 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18)ーペルー産生薬Barbascoの成分についてー: 日本生薬学会第56回年会, 2009, 10, 京都.
 - 5) Konno K., Schiavon E., Stevens M., Zaharenko A. J., Tytgat J., Wanke E., Kawai N.: Pompilidotoxins, peptide neurotoxins in solitary wasp venom blocking sodium channel inactivation: 第 46 回ペプチド討論会, 2009, 11, 北九州.

◇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) 渕野裕之博士: 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, Sao Paulo, Brazil
“Structure-activity relationship studies of crotalphine, an analgesic peptide from South American rattlesnake”
- 2) Dr. Andre Junqueira Zaharenko: University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil
“Low molecular weight bioactive compounds in sea anemone venom”
- 3) Prof. Enzo Wanke: University of Milan-Bicocca, Milan, Italy
“Electrophysiological studies of pompilidotoxins, peptide neurotoxins in solitary wasp venoms”
- 4) Prof. Jan Tytgat: University of Leuven, Leuven, Belgium
“Electrophysiological studies of peptide neurotoxins from venomous animals”

◇その他

招待講演

- 1) 佐竹元吉: 最近の漢方薬に関する話題など, 第 28 回家庭薬開発研究シンポジウム, 2009, 2/18, 富山.
- 2) 佐竹元吉: 薬用植物資源の保存と利用, 平成21年度富山県薬業連合会総会記念講演会, 2009, 5/29, 富山.
- 3) 佐竹元吉: 世界の伝統医薬の大いなる可能性, 第14回富山大和漢研夏期セミナー, 2009, 8/19 富山.
- 4) 紺野勝弘: ブラジル天然物に薬を求めて, 富山医薬化学研究会 (TOMECS), 2009, 8/31, 富山.
- 5) 佐竹元吉: ASEANにおける伝統医療の活用について, 配置薬の国際展開と今後の発展のためのフォーラム, 2009, 10/7, 富山.
- 6) 佐竹元吉: 漢方薬の新たな展開とASEANの伝統薬の振興, 薬と健康の週間講演会, 2009, 10/24, 富山.

セミナー・講演会

- 1) 紺野勝弘: 生物由来生理活性ペプチド-ヘビ毒, ハチ毒を中心に-, 産業技術総合研究所, 2009, 1/30, 筑波.
- 2) 紺野勝弘: 痛みをめぐる天然毒-ヘビ毒, キノコ毒, ハチ毒など-, 丸石製薬, 2009, 6/25, 大阪.
- 3) 紺野勝弘: Looking for drug leads in Brazilian biodiversity, School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, 2009, 9/24, Jinan, China.
- 4) 佐竹元吉: Medicinal plants in Myanmar comparing with surrounding countries and ist new activities, Mynamar & Japan Joint Forum for Natural Resources in National Kandawgyi Garden, 2009, 11/16, Pyin Oo Lwin, Myanmar.
- 5) 紺野勝弘: Natural poisonous compounds in snake and arthropods (spider, bee and wasp), Mynamar & Japan Joint Forum for Natural Resources in National Kandawgyi Garden, 2009, 11/16, Pyin Oo Lwin, Myanmar.

研究会

- 1) 第4回オリジナルブランド実務者ワーキンググループ, 2009, 4/30, 富山
- 2) 第5回オリジナルブランド実務者ワーキンググループ, 2009, 5/28, 富山
- 3) 第1回オリジナルブランド分析ワーキンググループ, 2009, 6/4, 富山
- 4) 第6回オリジナルブランド実務者ワーキンググループ, 2009, 6/18, 富山
- 5) 第2回オリジナルブランド分析ワーキンググループ, 2009, 7/9, 富山
- 6) 植物観察会, 2009, 7/16, 立山
- 7) オリジナルブランド中間報告会, 2009, 7/29, 富山
- 8) 第3回オリジナルブランド分析ワーキンググループ, 2009, 7/29, 富山
- 9) 第4回オリジナルブランド分析ワーキンググループ, 2009, 8/27, 富山
- 10) 第7回オリジナルブランド実務者ワーキンググループ, 2009, 10/1, 富山
- 11) 配置薬の国際展開と今後の発展のためのフォーラム, 2009, 10/7, 富山
- 12) 第8回オリジナルブランド実務者ワーキンググループ, 2009, 10/14, 富山
- 13) 第5回オリジナルブランド分析ワーキンググループ, 2009, 10/23, 富山
- 14) 第6回オリジナルブランド分析ワーキンググループ, 2009, 12/3, 富山
- 15) 第1回オリジナルブランド販売ワーキンググループ, 2009, 12/14, 富山
- 16) 植物毒中毒に関する研究会, 2010, 1/13, 富山
- 17) 第2回オリジナルブランド販売ワーキンググループ, 2010, 1/27, 富山

海外調査

- 1) 磯部優佳, 紺野勝弘: ミャンマー薬用動植物調査視察, 2009, 11/7-17, ヤンゴン, プタオ, ミッチーナ, ピンウーリン

新聞

- 1) 憂楽帳, 続・富山の置き薬, 毎日新聞 (夕刊), 2009, 10/29

◇研究費取得状況

- 1) 平成21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: 富山県立大学生物工学科「天然物有機化学」, 2009, 4-9, 射水

◇人事異動

数馬恒平：助教（2009，4/1～）

磯部優佳：創薬科学科4年（2009，1/5～）

安藤賢司：薬学科4年（2009，1/5～）

Gerado Corzo: 外国人客員研究員（2009，7/1～7/31）