

和漢医薬学総合研究所年報

富 山 大 学

第 45 卷 2018 年



Annual Report
Institute of Natural Medicine
University of Toyama
Vol. 45, 2018

和漢医薬学総合研究所年報

富 山 大 学

第 45 卷 2018 年

**Annual Report of Institute of Natural Medicine
University of Toyama Vol. 45, 2018**

富 山 大 学

和漢医薬学総合研究所

表紙の写真

ショウガ科の *Amomum xanthioides* Wallich, 縮砂, bornyl acetate

(ミャンマーのタニンタリー管区にて, 2018年11月28日, 小松かつ子撮影)

縮砂は *Amomum xanthioides* の種子の塊であり、芳香性健胃薬として、心窩部から腹部にかけての張り痛み、胃腸機能低下による飲食の停滞、嘔吐、冷えによる下痢などに応用される。健胃消化薬とみなされる漢方処方の中散、香砂五苓散などに配合される。本種は *A. villosum* Loureiro の変種 *A. villosum* var. *xanthioides* (Wallich ex Baker) T. L. Wu & S. J. Chen とシノニム関係にあるとする論文が発表されたが、アジアの同類種については植物分類学的に、また遺伝子多型や精油成分組成の観点から更なる検討が必要である。このような研究を遂行するためには、基準標本またはその採集地域の植物標本との比較が必要であり、現在、生物多様性条約・名古屋議定書のルールに則った産地国の研究機関との共同研究が不可欠となっている。

目次

巻頭言	1
総 説	
病態制御研究部門「消化管生理学分野」	
門脇 真.....	2
各研究部門・附属センターの活動と業績	
資源開発研究部門 生薬資源科学分野.....	7
天然物化学分野.....	14
病態制御研究部門 複合薬物薬理学分野.....	20
病態生化学分野.....	25
消化管生理学分野.....	28
神経機能学分野.....	34
栄養代謝学分野.....	39
臨床科学研究部門 漢方診断学分野.....	42
トランスレーショナルリサーチ推進研究部門	
漢方トランスレーショナルリサーチ分野.....	48
天然薬物開発分野.....	53
情報科学分野.....	63
附属民族薬物研究センター	
国際共同研究分野.....	64
民族薬物資料館.....	66
2018年度の活動記録.....	69

2018年度 共同利用・共同研究活動

【一般研究Ⅰ】

カンナビノイド類縁体の創製に向けたアルキルレゾルシノールの
コンビナトリアル合成..... 71

動物胆構成胆汁酸による実験的脳虚血—再灌流後の神経細胞死の
軽減効果の評価 75

モノアミン神経系およびエピジェネティクス変動に対する和漢薬の作用に関する
基礎的研究 76

【探索研究プロジェクト】

トリパノソーマに対する生薬由来化合物・抽出物の抗原虫効果の検討..... 80

細菌型チロシンキナーゼ阻害物質の探索研究..... 82

神経膠芽腫に対する新規治療薬の開発 83

神経筋シナプスの活性化能を有する生薬および漢方薬の探索 84

生薬による口腔内細菌のバイオフィルム形成阻害効果..... 85

植物二次代謝物理論マスペクトルライブラリの構築..... 86

「和漢薬の学理の追究」を目的に 1974 年から富山大学に設置された和漢薬研究所は、2005 年 10 月 1 日の富山県内国立 3 大学の統合を機に、医学領域まで和漢薬研究を推し進めるために和漢医薬学総合研究所と改名し、「先端科学技術を駆使することにより伝統医学や伝統薬物を科学的に研究し、以て東洋医薬学と西洋医薬学との融合をはかり、新しい医薬学体系の構築と自然環境の保全を含めた全人的医療の確立に貢献する」ことを使命としました。この使命を達成するため、本研究所は、1) 天然薬物資源の確保と保全、2) 和漢医薬学の基礎研究の推進と東西医薬学の融合、3) 漢方医学における診断治療体系の客観化と漢方医療従事者の育成、4) 伝統医薬学研究の中核的情報発信拠点の形成、の重点課題を設定し、研究所内の横断的連携、国内及び国際的共同研究、さらには全国共同利用・共同研究拠点の活動を通じて異分野融合研究を推進して参りました。当研究所の研究成果も含め、和漢医薬学領域の研究者の絶え間ない和漢薬・漢方薬の基礎研究及び臨床研究の知見の集積、並びに産業界の努力により、医療用漢方製剤 148 処方中 85 処方が 70 の診療ガイドラインに掲載されるようになり、医師の約 90%が漢方薬による治療を行った経験があると答える時代になりました。

超高齢社会を迎えた我が国では、国民健康づくり運動として「健康寿命の延伸」、「生活習慣病の発症・重症化の予防」などの施策が打ち出され、疾患治療のみならず保健医療の重要性が言われています。このような時代の要請に対して、高齢者医療や先制医療などに強みを有する漢方薬や和漢薬はますますその必要性を増しており、疾患予防や治療に対する有効性の科学的証明並びに作用機序の解明が求められています。さらに、近年、術後イレウスやがんの支持療法で漢方薬が応用されているように、漢方薬の適応範囲を広げる効能リポジショニングや、新たな植物性医薬品等の開発の道も開かれています。

健康長寿社会の形成を和漢薬・漢方薬の応用から実現させるために、和漢医薬学総合研究所は基礎研究の成果を臨床研究に繋げることを目的にした組織改革を行っています。また、新たな重点課題を設定し、研究所員が協力して目的達成に注力することになりました。平成 30 年度の活動報告であるこの研究所年報には重点課題設定に向けた基盤となる成果も含まれています。

新組織になりましたも、引き続き、皆様方のご支援ご鞭撻のほどをよろしくお願い申し上げます。

平成 31 年 4 月 1 日

和漢医薬学総合研究所 所長 小松かつ子

総説

1. ドラッグ・リポジショニングを目指した漢方薬の複雑系の解明

漢方薬治療は日本の独創的で有用な治療体系であり、西洋薬と併用する事により、其々の特長を活かした補完的な融合型の世界に誇るべき良質な医療が行われている。漢方薬の化学的学術情報や臨床知見は蓄積されてきたが、多成分系複合薬物である漢方薬の薬理作用の全貌を解明する基盤技術は未だ開発されていないため、漢方薬の薬理作用の科学的根拠は未だ乏しい。そのため、漢方薬を臨床で科学的に論理的にそして合理的に利活用するための薬理作用の網羅的な検討も未だなされていない。すなわち、生体という複雑系に、多成分系の複雑な構成要素からなる漢方薬を投与する場合、個々の成分がどのようなメカニズムで作用し、全体としてどう作用するかの機序を科学的に解明するのは、既存のテクノロジーと方法論のみをフルに活用しても非常に困難であると言わざるを得ない。これはすでに多くの和漢医薬学研究者が理解しているところであるが、それではどうしたらよいか、その有効なテクノロジーと方法論がなかなか見出せなかった。

従って、これまでにない革新的コンセプトに基づく複雑系解析技術や研究方法を開発しなければ、複合薬物である漢方薬が複雑系である生体でどのように作用するかを解明する事は出来ない。

2000年代初めにヒトゲノムが解読され、情報技術やコンピュータ技術などが飛躍的に進展し、いわゆるビックデータを解析できる手法が生み出されて来た。特に2010年頃から生命科学においても数学の重要性が注目され始め、情報科学や数理科学などの生命科学への応用が発展して来た。網羅的に生体情報を取得する技術、それを解析する技術に加え、それらをモデリングする数理科学的技術が飛躍的に進展した結果、私たちは複雑系を解明できる可能性が期待されるテクノロジーと方法論を手にし始めることができるような時代になった。

これから私たちはこの最新のテクノロジーと方法論を用いて、和漢医薬学の学理に迫る研究に取り組まなければならない。わが国では超高齢化社会が進み、がんや生活習慣病、アレルギー・免疫疾患、認知症、フレイル・サルコペニアなどが急激に増加し、これらの多因子により発症する複雑な疾患に向き合っていかなざるを得ない。それらの疾病の病因、病態などが解明されるにつれ、複数の治療標的を効果的効率的に同時に狙う医療介入も試みられており、当然、複合薬物である漢方薬の有用性も注目されている。

現代日本漢方処方集の直接の原典となっている浅田宗伯の常用処方集『勿誤薬室方函』は、既に100年以上前の著書である。しかし、ここ30~40年での疾病構造の劇的な変化と超高齢化によりかつて遭遇する事の少なかった、生活習慣病、慢性疾患、加齢性疾患などの急激

に増加に伴い、これらの疾患への対応が社会的にも強く求められ、漢方薬の適応拡大、すなわち漢方薬のドラッグ・リポジショニングが試みられているが、効果的、効率的、そして有用性の高い薬剤介入、ガイドライン等は確立されていない。しかも、その根拠となる科学的エビデンスは乏しく、試行錯誤の状態である。

伝統的に積み上げられてきた漢方薬のように経験則での効果、つまりセレンディピティーを期待するだけでなく、病因、病態の解明とともに、漢方薬の多様な作用を正確に解明出来れば、それらをマッチングできる可能性が生まれてくる。つまり、脱セレンディピティー、「偶然を必然にする」方法論を私たちは確立し、それを利活用していかなければならない。

そこで、漢方薬の複雑系の解明、「漢方薬のドラッグ・リポジショニング」の方法論の提示を目指して、私達の研究グループは九州工業大学大学院情報工学研究院の山西芳裕教授らの研究グループとの共同研究により、漢方医薬ビッグデータを解析し、漢方薬が生体に薬理学的効果を及ぼす仕組み・メカニズム（作用機序）の考察を可能にするアルゴリズム/データベース「KampoDB」を開発した（図1）。

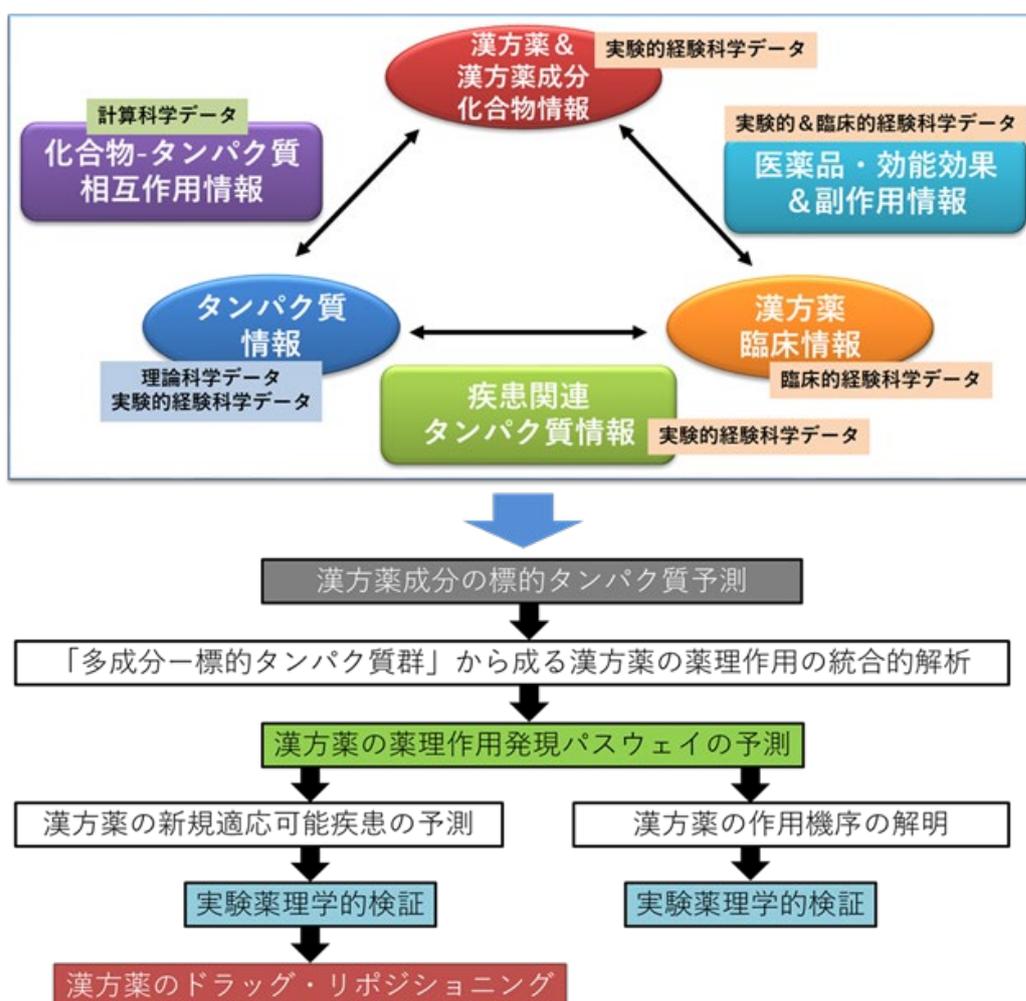


図1. 漢方薬のドラッグ・リポジショニングへの方法論

2. 漢方薬の作用機序の解析

通常の医薬品と異なり、漢方薬の作用機序は複雑で、多くの成分化合物の組み合わせが重要になり、「1成分化合物 v.s.多標的タンパク質」や「多成分化合物 v.s.多標的タンパク質」の視点から漢方薬の作用機序を解明するために、まず、漢方薬、漢方薬を構成する生薬及びその成分化合物と標的タンパク質の情報を収集し、これらの階層関係の情報を整備した(図2)。

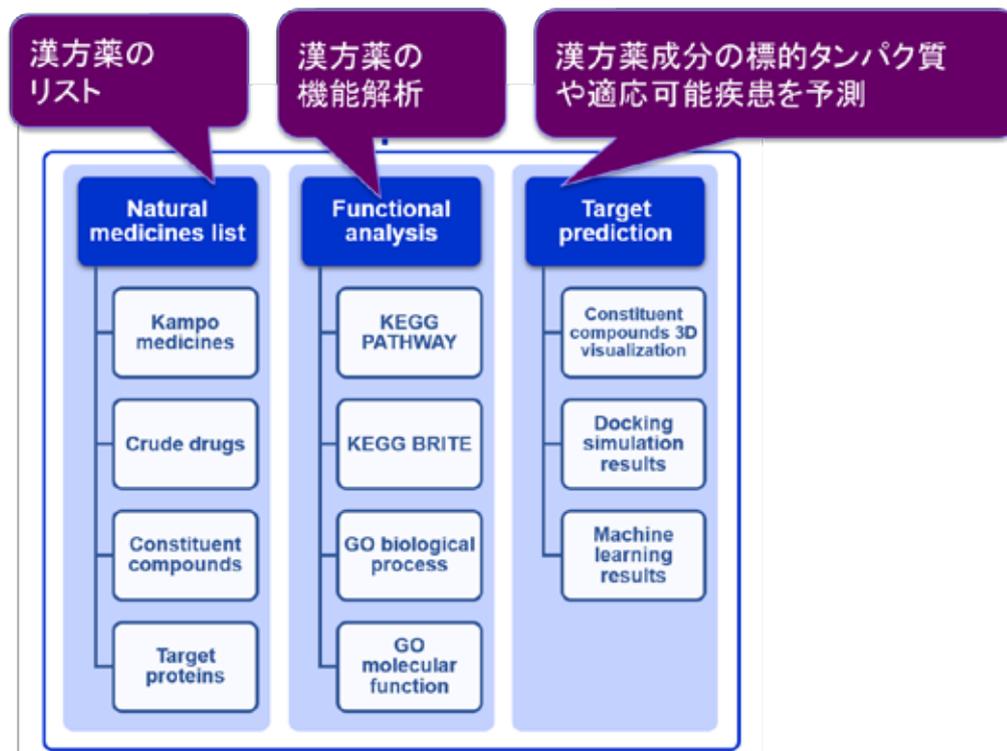


図2. KampoDB の構成

そして、漢方薬の成分化合物が標的とするタンパク質群の分子機能や、タンパク質群が連動して働くパスウェイを検証した。具体的には、漢方薬の各成分化合物が相互作用すると推定される全てのタンパク質を分子機能オントロジー (Gene Ontology など) やパスウェイ (KEGG Pathway など) にマッピングし、エンリッチメント解析を行うことによって、漢方薬が影響を及ぼす分子機能やパスウェイを推測し、これによって、漢方薬の作用機序の考察を可能とした。

3. 漢方薬の標的タンパク質や新規効能の予測

次に、漢方薬の主要成分化合物に関して、ヒトのタンパク質立体構造に対する *in silico* 結合シミュレーションを実施し、その結果 (結合エネルギー、結合状態の分子イメージなどの物性値情報) を分かりやすく表示する機能をデータベース上に構築した。

また、数百万個の化合物・タンパク質間相互作用ペア情報を用いた教師付き学習（人工知能の基盤である機械学習における手法の1つ）と化学構造類似性検索を組み合わせることで、漢方薬の成分化合物の標的タンパク質候補を探索した（図3）。様々な疾患に対する治療標的の情報を基に、漢方薬の新しい適応可能疾患を予測し、これらの解析結果を視覚化するシステムを構築した。

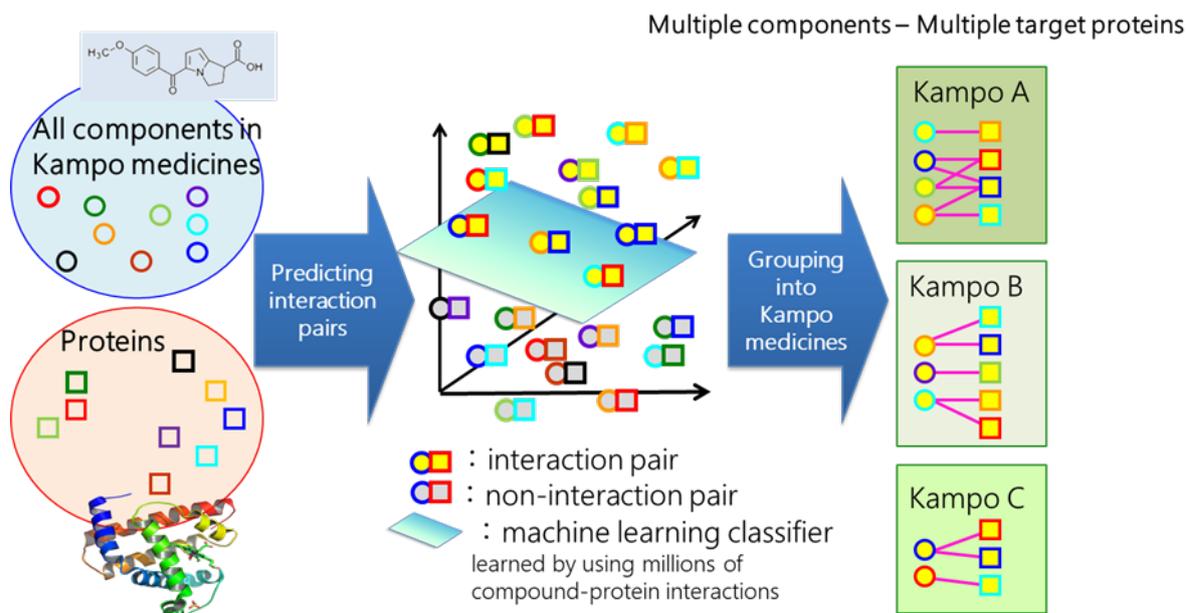


図3. 漢方薬の成分化合物とタンパク質の未知の相互作用を機械学習で推定し漢方薬ごとに標的タンパク質をグループ化

開発手法を用いて 42 種類の漢方薬と 54 種類の生薬を解析し、それらの成分化合物の標的タンパク質や標的パスウェイの探索によって、漢方薬の作用機序や新しい効能の予測を網羅的に実施した。例えば、肥満症に効果がある漢方薬 防己黄耆湯の成分化合物シノメニンのグルコシダーゼへの相互作用を推定し、糖尿病に対する効能を予測した。他の例として、腹痛や腸管運動機能異常に効果がある漢方薬 大建中湯の抗炎症作用や炎症関連大腸発癌に対する抗発がん作用を予測し、その作用機序は“T cell signaling pathway”，“TNF signaling pathway”，“Wnt signaling pathway”の複合的な制御である可能性を示唆することができた。

4. 社会的意義と今後の予定

漢方薬治療は 17 世紀頃に体系化され現在へと継承されているが、現代特有の疾患（生活習慣病、アレルギー・免疫疾患、がん、加齢性疾患など）に対する未知の効能が眠っている可能性が大いに考えられる。しかし、漢方薬を臨床現場で科学的・論理的・合理的に活用するための取り組みは、体系的にはほとんど行われていない。なぜ漢方薬が効くのかを解明するためには、これまででない研究方法論を確立することが切望されていた。

本研究では、漢方医薬ビッグデータを有効活用できるアルゴリズム/データベース KampoDB を開発することによって、複雑系薬剤である漢方薬が複雑系である生体でどのように作用するかを解明するための新たな複雑系解析方法を提示すると共に、漢方薬を用いた新しい疾病治療戦略の創生という新たな可能性を示した。

KampoDB は未だ発展途上というよりは、誕生したばかりの新生児のようなアルゴリズム/データベースであり、実臨床で十分に利活用すると言えるようなアルゴリズム/データベースではありません。今後は、より多くの漢方薬、生薬それらの成分化合物をデータベースに取り込むと共に、より多くの最新の漢方薬関連情報（漢方症例報告や生理活性情報など）を取り込み、さらに、システム内の統計解析手法や機械学習アルゴリズムを改善する事により、解析や予測の精度、信頼性を向上させていく予定である。

本研究は、日本学術振興会・科学研究費補助金・基盤研究（B）（一般）における研究課題「漢方薬成分のインシリコ標的タンパク質探索による漢方薬リポジショニング」（研究代表者：門脇真）、科学技術振興機構（JST）の戦略的創造研究推進事業（さきがけ）「エコファーマによる高速かつ省エネ創薬を実現する情報技術の構築」（研究代表者：山西芳裕）、JST の AIP 加速 PRISM「創薬標的分子の確かしさを検証するツール物質の探索」（研究代表者：山西芳裕）及び富山大学和漢医薬学総合研究所 共同利用・共同研究拠点（和漢薬の科学基盤形成拠点）での共同研究の一環として行われた。

最後に、本研究は 2016 年 10 月 13 日に胃がんで亡くなられた情報科学分野 故梅寄雅人准教授のアイデアに基づく研究であり、梅寄先生の友人であり共同研究者でもある山西芳裕教授と私達で、梅寄先生が亡くなられた後、遂行したものである。このような進取性、新規性のあるアイデアは、当然の如く本研究所内では批判が強く梅寄先生を排除する動きさえあったが、梅寄先生は粘り強く研究のアイデアを研ぎ澄まされ、「漢方薬の複雑系を解明しそれを実臨床で利活用する方法論」を世に問いて旅立たれた。

本研究は故梅寄雅人先生に捧げるものである。

参考文献

Ryusuke Sawada, Michio Iwata, Masahito Umezaki, Yoshihiko Usui, Toshikazu Kobayashi, Takaki Kubono, Shusaku Hayashi, Makoto Kadowaki, and Yoshihiro Yamanishi : KampoDB, database of predicted targets and functional annotations of natural medicines, Scientific Reports, 8:11216 (2018)

各研究部門・附属センターの活動と業績

生薬資源科学分野

Division of Pharmacognosy

教授	小松かつ子	Professor	Katsuko Komatsu (Ph.D.)
准教授	當銘 一文	Associate Professor	Kazufumi Toume (Ph.D.)
助教	朱 姝	Assistant Professor	Shu Zhu (Ph.D.)

◇研究目的

地球環境の変化により、薬用天然資源の減少が危惧される。そこで本分野では、生薬資源の現状の把握と代替生薬の開発、生薬の特徴を把握した効率的利用の促進並びに栽培薬用植物の選択と栽培拡充を目的にして、アジアにおける漢薬資源の調査と薬用生物の遺伝学的、成分化学的、薬理学的多様性の解析を行う。また、天然薬物の標準化を目的にして、遺伝子多型に基づく生薬同定法の開発並びに成分・活性情報の融合による生薬機能の解析を行う。

◇研究概要

I) 薬用植物及び伝統薬物の調査研究

- 1) ミャンマーの Tanintharyi Region でサラシア及び縮砂の資源植物の自生と栽培状況を調査した (ミャンマー保健省伝統医療局との共同研究)。
- 2) 中国の雲南省で *Salacia* 属植物の自生状況を調査した (中国科学院昆明植物研究所との共同研究)。
- 3) ベトナムで桂皮に関する聞き取り調査を実施した。

II) 薬用植物・生薬の多様性の解析

- 1) ミャンマー産 *Salacia* 属植物の核 ITS 領域及び葉緑体 *trnK-rps16* 領域の塩基配列を解析し、*S. chinensis*, 及び *S. oblonga* と類似する別種の存在を明らかにした。
- 2) 骨碎補市場品及び *Drynaria fortunei* の根茎の成分比較を行い、修治した市場品で主要成分の naringin などの含量が低下し、別化合物に変化していることを明らかにした。
- 3) モンゴル産 *Saposhnikovia divaricata* の根・根茎について LCMS による成分プロファイリングを行い、30 成分の相対含量の地域変動、部位別変化及び開花の有無による変化を明らかにした。

III) 薬用植物の国内栽培の拡充を指向した研究

長野県で系統保存されている *Rheum* 属植物の核 ITS 領域の詳細な解析により、偽遺伝子と機能的遺伝子とを区別し、導入当時の遺伝子型をもつ株を選抜した。

IV) 伝統薬物の活性成分の探索と構造解析

- 1) 大建中湯の構成生薬である山椒の細胞毒性成分の探索を行い、クロロホルム抽出物より α -sanshool などの 3 化合物を活性成分として見出した。
- 2) カメルーンなどで伝承薬として用いられる *Gymnosporia senegalensis* の薬部から新規モノグリセライド 1 種、新規ガログルコシド 1 種を含む 18 化合物を単離同定し、数種が大腸がん及び乳がん細胞に対して弱い細胞毒性を示すことを見出した。

◇原著論文

- 1) Zhu S., Shirakawa A., Shi Y., Yu X., Tamura T., Shibahara N., Yoshimatsu K., Komatsu K.: Impact of different post-harvest processing methods on the chemical compositions of peony root. *J. Nat. Med.*, 72: 757-767, 2018. doi: 10.1007/s11418-018-1214-x.
- 2) Hiraki Y., Araki R., Fujiwara H., Ago Y., Tanaka T., Toume K., Matsumoto K., Yabe T.:

- Kamiuntanto increases prefrontal extracellular serotonin levels and ameliorates depression-like behaviors in mice. *J. Pharmacol. Sci.*, 139: 72-76, 2019. doi: 10.1016/j.jphs.2018.11.008.
- 3) Araki R., Fujiwara H., Matsumoto K., Toume K., Yabe T.: Polygalae Radix extract ameliorates behavioral and neuromorphological abnormalities in mice treated chronically with corticosterone. *Tradit. Kampo Med.*, 5: 89-97, 2018. doi: 10.1002/tkm2.1198.
 - 4) Hara Y., Arai M. A., Toume K., Masu H., Sato T., Komatsu K., Yaguchi T., Ishibashi M.: Coculture of a pathogenic actinomycete and animal cells to produce nocarjamide, a cyclic nonapeptide with Wnt signal-activating effect. *Org. Lett.*, 20: 5831-5834, 2018. doi: 10.1021/acs.orglett.8b02522.
 - 5) Nakamura K., Zhu S., Komatsu K., Hattori M., Iwashima M.: Expression and characterization of the human intestinal bacterial enzyme which cleaves the C-glycosidic bond in 3"-Oxo-puerarin. *Biol. Pharm. Bull.*, 42: 417-423, 2019. doi: 10.1248/bpb.b18-00729.
 - 6) He H. B., Li X., Yu H., Zhu S., He Y., Komatsu K., Guo D., Li X., Wang J., Luo H., Xu D., Zou K.: Gastroprotective effect of araloside A on ethanol- and aspirin-induced gastric ulcer in mice: involvement of H(+)/K(+)-ATPase and mitochondrial-mediated signaling pathway. *J. Nat. Med.*, 73: 339-352, 2019. doi: 10.1007/s11418-018-1256-0.
 - 7) Tatsimo J. S. N., Toume K., Nagata T., Havyarimana L., Fujii T., Komatsu K.: Monoglycerol ester, galloylglucoside and phenolic derivatives from *Gymnosporia senegalensis* leaves. *Biochem. Syst. Ecol.*, 83: 33-38, 2019. doi: 10.1016/j.bse.2018.12.014.
 - 8) Guo Q. Y., Ebihara K., Shimodaira T., Fujiwara H., Toume K., Dibwe D. F., Awale S., Araki R., Yabe T., Matsumoto K.: Kami-shoyo-san improves ASD-like behaviors caused by decreasing allopregnanolone biosynthesis in an SKF mouse model of autism. *PLOS ONE*, 14: e0211266, 2019. doi: 10.1371/journal.pone.0211266.

◇学会報告 (*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) Zhu S., Shirakawa A., Shi Y. H., Tamura T., Shibahara N., Yoshimatsu K., Komatsu K. Impact of different post-harvest processing methods on the chemical compositions of Peony root. The 5th Toyama-Basel Joint symposium on Pharmaceutical research and drug development; 2018, 8, 23-24; Toyama, Japan.
- 2) Liu Q. D., Zhu S., Katsuma K., Anjiki N., Kawahara N., Myint Y. Y., Komatsu K. Genetic analysis of *Salacia* plants collected in Myanmar. The 5th Toyama-Basel Joint symposium on Pharmaceutical research and drug development; 2018, 8, 23-24; Toyama, Japan.
- 3) Yu H. H., Hou Z. Y., Toume K., Kato M., Maesaka M., Anhdo T., Komatsu K. Discovery of anti-allodynic compounds from the seeds of *Plantago asiatica*, a ingredient of Kampo formula "Goshajinkigan" The 5th Toyama-Basel Joint symposium on Pharmaceutical research and drug development; 2018, 8, 23-24; Toyama, Japan.
- 4) Fujiwara H., Guo Q., Ebihara K., Toume K., Awale S., Dibwe D. F., Araki R., Yabe T., Matsumoto K. Kamisoyosan, a Japanese traditional Kampo medicine, ameliorates ASD-like sociability deficits induced by the decline of the brain allopregnanolone content. The 5th Toyama-Basel Joint Symposium on Pharmaceutical Research and Drug Development; 2018, 8, 23-24; Toyama, Japan.
- 5) Toume K., Yu H. H., Hou Z. Y., Kato M., Maesaka M., Anhdo T., Komatsu K. Discovery of anti-allodynic compounds from the seeds of *Plantago asiatica*, a ingredient of Kampo formula "Goshajinkigan" The 3rd Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network Symposium; 2018, 9, 10-11; Toyama, Japan.
- 6) Guo Q., Ebihara K., Fujiwara H., Toume K., Awale S., Araki R., Yabe T., Matsumoto K. KSS ameliorates ASD-like behavioral abnormalities caused by sex-dependent biosynthesis decline of neurosteroid allopregnanolone: Investigation using SKF105111-treated male mice and ovariectomized female mice. The 3rd Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network Symposium; 2018, 9, 10-12; Toyama, Japan.
- 7) Maesaka M., Toume K., Komatsu K., Uta D., Kume T., Andoh T. Prophylactic repetitive administration of aucubin attenuates oxaliplatin-induced mechanical allodynia through the inhibition of spinal astrocyte activation. The 3rd Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network Symposium; 2018, 9, 10-12; Toyama, Japan.
- 8) Batsukh Z., Toume K., Javzan B., Kazuma K., Cai S. Q., Hayashi S., Kawahara N., Komatsu K.

- Metabolomic profiling of *Saposhnikovia Radix* from Mongolia by LC-MS. The 3rd Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network Symposium; 2018, 9, 10-12; Toyama, Japan.
- 9) 小松かつ子. 薬用植物の多様性の解析と生薬の標準化—大黃と芍薬—. 中日友好病院開院 34 周年記念, 中日平和友好条約締結 40 周年記念 中日・医学交流フォーラム; 2018, 10, 20; Beijing, China.
 - 10) Yu H. H., Hou Z. Y., Toume K., Kato M., Maesaka M., Anhd T., Komatsu K. Discovery of anti-allodynic compounds from the seeds of *Plantago asiatica*, a ingredient of Kampo formula “Goshajinkigan”. 2018 Joint seminar between Institute of Natural medicine at University of Toyama and Natural product research Institute at Seoul Natinal University; 2018, 11, 5; Seoul, Korea.
 - * 11) Komatsu K. Genetic and chemical diversity of Rhubarb and its application for standardization and cultivation. 北京大学薬学院・富山大学和漢医薬学総合研究所ジョイントセミナー; 2019, 3, 27; Beijing, China.
 - * 12) 小松かつ子. 漢方薬・生薬の特徴と薬効の変動要因. 第 65 回日本実験動物学会総会, シンポジウム 3; 2018, 5, 16-18; 富山.
 - * 13) 小松 かつ子. 生薬の品質安定化と永続的利用を指向した生薬資源科学研究. 第 35 回和漢医薬学会学術大会, 学会賞受賞講演; 2018, 9, 1-2; 岐阜.
 - * 14) 小松 かつ子. 薬用植物の多様性の解析と生薬の標準化. 第 35 回和漢医薬学会学術大会, ランチョンセミナー; 2018, 9, 1-2; 岐阜.
 - * 15) 朱 姝. 遺伝的・成分的多様性の解析に基づく芍薬の資源探索と品質評価. 第 35 回和漢医薬学会学術大会, 次世代を担う若手研究者の会シンポジウム; 2018, 9, 1-2; 岐阜.
 - 16) 君島 伸, 當銘一文, 張 含培, 朱 姝, 何 毓敏, 蔡 少青, 袴塚高志, 丸山卓郎, 小松かつ子. 骨碎補の品質標準化を指向した成分分析 (2). 第 35 回和漢医薬学会学術大会; 2018, 9, 1-2; 岐阜.
 - 17) 藤田夏澄, 勝山陽平, 當銘一文, 石橋正己, 大西康夫. *Streptomyces* sp. IFM11307 由来芳香族ポリケタイド yoropyrazone 生合成に関する研究. 第 33 回日本放線菌学会大会; 2018, 9, 11-12; 東京.
 - 18) 深谷晴彦, 一柳幸生, 朱 姝, 小松かつ子. ビャクブコンから得られた新規 stenine 型および croomine 型アルカロイドについて. 日本生薬学会第 65 回年会; 2018, 9, 16-17; 広島.
 - 19) 劉 群棟, 朱 姝, 數馬恒平, 安食菜穂子, 川原信夫, Myint Yi Yi, 小松かつ子. Genetic analysis of *Salacia* plants collected in Myanmar. 日本生薬学会第 65 回年会; 2018, 9, 16-17; 広島.
 - 20) 中村賢一, 日置紘太郎, 伊達知世, 葉山舜臣, 朱 姝, 小松かつ子, 服部征雄, 岩島 誠. ヒト腸内細菌が産生する mangiferin 代謝酵素の機能解析. 日本生薬学会第 65 回年会; 2018, 9, 16-17; 広島.
 - 21) BATSUKH Zolboo, 當銘一文, JAVZAN Batkhuu, 數馬恒平, 堀田健一郎, 蔡 少青, 林 茂樹, 川原信夫, 小松かつ子. Metabolomic profiling of *Saposhnikovia Radix* from Mongolia by LC-MS (2). 日本生薬学会第 65 回年会; 2018, 9, 16-17; 広島.
 - 22) 高尾汐織, 朱 姝, 田村隆幸, 川本元裕, 吉松嘉代, 小松かつ子. エゾウコギの人工水耕—圃場ハイブリッド栽培と作出物の品質評価. Toyama Academic GALA 2018; 2018, 9, 14; 富山.
 - 23) 原 康雅, 荒井 緑, 原 昇子, 小林菜摘, 當銘一文, 小松かつ子, 矢口貴志, 石橋正己. 病原性放線菌 *Nocardia* 属からの新規天然物の探索: 動物細胞との共培養法等. 第 60 回天然有機化合物討論会; 2018, 9, 27; 久留米.
 - 24) 當銘一文, 朱 姝, 小松かつ子. 抗マラリア薬開発を指向した天然薬物研究 II. 長崎大学熱帯医学研究所・富山大学和漢医薬学総合研究所第 8 回交流セミナー「熱帯医学と和漢薬研究の新展開-新しい医療体系の構築を目指して-」; 2018, 12, 3; 富山.
 - 25) 高尾汐織, 朱 姝, 田村隆幸, 川本元裕, 吉松嘉代, 小松かつ子. エゾウコギの人工水耕—圃場ハイブリッド栽培と作出物の品質評価. 薬用植物栽培研究会第 1 回研究総会;

- 2018, 12, 8-9 ; 神奈川.
- 26) 吉松嘉代, 河野徳昭, 乾 貴幸, 飯田 修, 北澤 尚, 瀧野裕之, 菱田敦之, 五十嵐元子, 林 茂樹, 安食 菜穂子, 東泉 裕子, 竹林 純, 石見 佳子, 新穂 大介, 木曾 昭典, 田村 幸吉, 田村 隆幸, 小松 かつ子, 吉田 雅昭, 川原 信夫. コガネバナ培養苗の国内各地での圃場栽培と品質評価. 薬用植物栽培研究会第 1 回研究総会 ; 2018, 12, 8-9 ; 神奈川.
 - 27) 當銘一文, 水上修作, 朱 姝, 葛 躍偉, テクレミカエルアウトアテム, ヤスンジャンアシム, 張 含培, グエンティエンフイ, 平山謙二, 小松かつ子. 抗マラリア薬開発を指向したコンゴボロ成分の探索. 第 88 回日本寄生虫学会大会 ; 2019, 3, 15-16; 長崎.
 - 28) AXIMU YASENJIANG, 當銘 一文, 長田拓哉, 藤井 努, 小松 かつ子. 大建中湯の構成生薬「山椒」からの細胞毒性成分の探索. 日本薬学会第 139 年会 ; 2019, 3, 20-23 ; 千葉.
 - 29) 浅沼 舞, 朱 姝, 大蔵直樹, 吉松嘉代, 小松かつ子. 長野県で系統保存されているダイオウの系統解析-ITS 塩基配列の有用性の検討 (2) 日本薬学会第 139 年会 ; 2019, 3, 20-23 ; 千葉.
 - 30) 松原七海, 朴 炫宣, 深谷晴彦, 朱 姝, 小松かつ子, 一柳幸生. タマビャクブ (*Stemona tuberosa*) から得られたアルカロイドの構造と生物活性について. 日本薬学会第 139 年会 ; 2019, 3, 20-23 ; 千葉.
 - 31) 吉松嘉代, 河野徳昭, 乾 貴幸, 飯田 修, 北澤 尚, 瀧野裕之, 菱田敦之, 五十嵐元子, 林 茂樹, 安食 菜穂子, 東泉 裕子, 竹林 純, 石見 佳子, 新穂 大介, 木曾 昭典, 田村 幸吉, 田村 隆幸, 小松 かつ子, 吉田 雅昭, 川原 信夫. 薬用植物バイオナーサリーの構築に関する研究 (5) コガネバナ培養苗の圃場栽培と品質評価. 日本薬学会第 139 年会 ; 2019, 3, 20-23 ; 千葉.

◇その他

講演等

- 1) 小松かつ子. 研究活動報告「古典籍を活用した和漢薬に関する総合研究－民族薬物データベースから『広恵濟急方』情報を発信－. 国文学研究資料館 ふみ 第 10 号 p. 10 ; 2018, 6 ; 富山.
- 2) 小松かつ子. 講義「和漢薬／生薬 入門」. 富山大学緒鞭会 ; 2018, 6, 7 ; 富山大学.
- 3) 當銘一文. Challenge by Kampo medicine (Japanese traditional medicine) for overcoming difficulties in modern medicine: Search for anti-allodynic components from Plantaginis Semen that inhibit paclitaxel-induced peripheral neuropathic pain. 2018 Symposium on traditional medicine and primary healthcare in Toyama and Myanmar ; 2018, 6, 25 ; Toyama.
- 4) 小松かつ子. 野外で薬草を観察する会. 富山県薬事研究所 ; 2018, 7, 8 ; 富山市古洞の森.
- 5) 小松かつ子. 平成 30 年度ひらめき☆ときめきサイエンス～ようこそ大学の研究室へ～KAKENHI「和漢薬ってこんなに身近にあったんだ！－生活に溶け込んでいる薬用植物－」. 日本学術振興会 ; 2018, 8, 4 ; 富山大学.
- 6) 小松かつ子. 体験実習「和漢薬鑑定に挑戦」. 第 23 回和漢医薬学総合研究所夏期セミナー ; 2018, 8, 7-8 ; 富山大学.
- 7) 小松かつ子. 講義「Quality Evaluation of Crude Drugs (Herbal Drugs)」. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構, アジア医薬品・医療機器トレーニングセンター, PMDA-ATC Quality Control (Herbal Medicine) Seminar 2018 ; 2018, 10, 23 ; 富山.
- 8) 小松かつ子, 毛利千香. 現地学習 (民族薬物資料館). 平成 30 年度富山市民大学講座「生活医学薬学を学ぶ」 ; 2018, 10, 5 ; 富山大学.
- 9) 小松かつ子. 講義「和漢薬を健康に活かす」. 平成 30 年度富山市民大学講座「生活医学薬学を学ぶ」 ; 2018, 10, 27 ; 富山.
- 10) 小松かつ子. TV 出演「アルスの礎～富山大学 知の冒険者たち～」第 5 回. チューリップテレビ ; 2018, 11, 1 ; 富山.
- 11) 小松かつ子. TV 出演「アルスの礎～富山大学 知の冒険者たち～」第 5 回. 三重テレビ放送 ; 2018, 11, 19 ; 三重.

- 12) 小松かつ子. TV 出演「アルスの礎 SP/モーリー・ロバートソン 知の冒険者を探せ！ in 富山大学」. チューリップテレビ；2018, 12, 19；富山.
- 13) 小松かつ子. TV 出演「From Toyama to Tanzania: Oki-gusuri Medicine Peddlers Cross the World」. NHK 国際放送「Fresh Eyes on Japan」；2019, 1, 20.
- 14) 小松かつ子. 講演「Collaborative Study on Medicinal Resources in Mongolia」. モンゴルの生物多様性及び遺伝資源に関する研究者意見交換会, 国連環境開発計画モンゴル訪日団 日本研修, 国立遺伝学研究所 ABS 学術対策チーム；2019, 2, 22；東京.
- 15) 小松かつ子：講義「健康に貢献する和漢薬」. 平成 27 年度漢方医学と生薬講座（第 10 回）, NPO 法人富山のくすし；2019, 2, 23；富山.
- 16) 小松かつ子：講義「和漢薬の資源科学研究と社会貢献」. 「聞くくすり」, 富山大学地域連携推進機構生涯学習部門主催「富山大学の研究を 5 時間で学ぶ」；2019, 3, 2；富山大学.

受賞

- 1) BATSUKH Zolboo：薬学会第 138 年会学生優秀発表賞（ポスター発表の部）「LC-MS 法を用いたモンゴル産防風のメタボロミックプロファイリング」. 2018, 4
- 2) 小松かつ子：和漢医薬学会 学会賞「薬用植物の多用性の解析と生薬の標準化・持続的利用への応用」. 2018, 9
- 3) 高尾汐織：Toyama Academic GALA 2018 若手研究者部門 学長特別賞「エゾウコギの人工水耕一圃場ハイブリッド栽培と作出物の品質評価」. 2018, 9

◇共同研究

学内

- 1) 安東嗣修（大学院医学薬学研究部）：抗がん薬誘発末梢神経障害に対する漢方方剤及び生薬の効果に関する研究, 2014～
- 2) 長田拓哉, 藤井 努（附属病院）：漢方製剤の腫瘍増殖抑制効果に関する研究, 2014～
- 3) 東田千尋（和漢医薬学総合研究所）：漢方薬による認知症予防への取り組みと地域活性化, 2016～

国内

- 1) 袴塚高志, 丸山卓郎, 合田幸広（国立医薬品食品衛生研究所）：次世代医薬品の効率的実用化推進のための品質評価技術基盤の開発, 2017～
- 2) 川原信夫（(独)国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 薬用植物資源研究センター）：薬用植物の国内栽培推進を指向した基盤技術及び創薬資源の開発に関する研究, 2016～
- 3) 吉松嘉代（(独)国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 薬用植物資源研究センター）：薬用植物種苗供給の実装化を指向した開発研究, 2018～.
- 4) 田村隆幸（富山県薬用植物指導センター）：早期生薬生産・成分評価システムの構築, 2018～
- 5) 大槻 崇（日本大学生物資源科学部）：和漢薬の品質評価を目指した定量 NMR に関する研究, 2014～
- 6) 中村賢一, 岩島 誠（鈴鹿医療科学大学薬学部）：ヒト腸内細菌による C-配糖体代謝反応に関する研究, 2013～
- 7) 日紫喜隆行（東京都医学総合研究所）：抗 Dengue ウイルス作用をもつ天然薬物の探索, 2014～
- 8) 平山謙二, 水上 修作（長崎大学熱帯医学研究所）：伝統医薬を基盤とする抗マラリア薬の開発, 2016～
- 9) 平山謙二, 水上 修作（長崎大学熱帯医学研究所）：漢方方剤・和漢薬由来新規抗トリパノソーマ薬の探索, 2017～
- 10) 奥津果優（鹿児島大学農学部）, 丸山卓郎（国立医薬品食品衛生研究所）：麹菌による発酵に着目した「神麴」の品質評価法の確立, 2017～

- 11) 荒木良太, 矢部武士 (摂南大学薬学部) : 精神疾患モデル動物のエピジェネティクス異常に対する和漢薬の作用の解析, 2017～

海外

- 1) 蔡少青 (中国・北京大学薬学院) : 中国の薬用植物資源と生薬の標準化に関する研究, 2018～
- 2) Dr. Yi Yi Myint, Mr. Kya Soe (ミャンマー・保健省伝統医療局) : Field Research, and Genetic and Chemical Analyses on Myanmar Medicinal Plant, 2016～
- 3) Galzad Javzan Batkhuu (モンゴル・モンゴル国立大学) : Field Research, and Chemical Analysis on Mongolian Medicinal Plants, 2017～

◇研究費取得状況

- 1) 日本学術振興会科学研究費助成事業, 基盤研究(C)(第1年度) (代表:小松かつ子, 分担: 當銘一文, 朱 姝)「グローバル社会に対応した医薬品・食品素材「ウコン属生薬」の多様性解析による標準化」
- 2) 日本学術振興会科学研究費助成事業, 基盤研究(C)(第1年度) (代表:當銘一文)「和漢薬複合成分の精密プロファイリング技術の確立」
- 3) 日本学術振興会科学研究費助成事業, 基盤研究(C)(第1年度) (代表:朱 姝)「遺伝子解析を活用したサラシアの資源探索:中国産 *Salacia* 属の多様性解析」
- 4) 日本学術振興会研究成果普及事業, ひらめき☆ときめきサイエンス～ようこそ大学の研究室へ～KAKENHI (代表:小松かつ子, 分担:毛利千香, 出口鳴美) 和漢薬体験プログラム「和漢薬ってこんなに身近にあったんだ! 生活に溶け込んでいる薬用植物」
- 5) 平成29年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構, 創薬基盤推進研究事業「次世代医薬品の効率的実用化推進のための品質評価技術基盤の開発」(協力者:小松かつ子, 朱 姝, 當銘一文)「原料生薬の遺伝子解析を利用した品質標準化と理化学試験に関する研究」
- 6) 平成28年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構, 創薬基盤推進研究事業「薬用植物の国内栽培推進を指向した基盤技術及び創薬資源の開発に関する研究」(分担:小松かつ子):「国際的視野に立脚した薬用植物資源, 関連情報の集積・調査研究」
- 7) 平成30年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構, 創薬基盤推進研究事業「薬用植物種苗供給の実装化を指向した開発研究」(分担:小松かつ子, 協力者:當銘一文, 朱 姝):「早期生薬生産・成分評価システムの構築」
- 8) 平成30年度熱帯医学研究拠点一般共同研究 (代表:小松かつ子, 分担:當銘一文, 朱 姝)「生薬由来新規抗マラリア薬の探索」
- 9) 平成30年度熱帯医学研究拠点一般共同研究 (代表:當銘一文, 分担:小松かつ子, 朱 姝)「漢方方剤・和漢薬由来新規抗トリパノソーマ薬の探索」
- 10) 富山県受託研究「和漢薬・バイオテクノロジー研究」(分担:小松かつ子, 當銘一文)「車前子成分の神経障害性疼痛抑制効果と富山県産ブランド化に向けた有効成分の豊富な生薬(薬用植物)の探索」
- 11) 富山大学運営費交付金機能強化費 (分担:小松かつ子, 當銘一文, 朱 姝)「漢方薬による認知症予防への取り組みと地域活性化」

◇研究室在籍者

学部3年生:川崎亮平

学部4年生:山本祥雅

学部5年生:花澤志帆

学部6年生:堀田健一郎, 君島伸

大学院修士1年:高尾汐織, 董昱卓(10月入学)

大学院博士1年：Yasenjiang AXIMU（10月入学）、劉群棟（10月入学）、今井美佳子
大学院博士2年：喻歡歡（10月入学）
大学院博士3年：Zolboo BATSUKH（10月入学）
大学院博士4年：浅沼舞
客員研究員：賀海波（2018, 4/25～）、張含培（2018, 4/6～2019, 3/31）
協力研究員：高橋京子（大阪大学, 2018, 4/1～2019, 3/31）、中村賢一（鈴鹿医療科学大学, 2018, 4/1～2019, 3/31）

◇学位（修士）取得者

修士論文

Yasenjiang AXIMU：大建中湯の構成生薬「山椒」からのがん細胞増殖抑制作用をもつ化合物の探索

劉群棟：Genetic analysis of *Salacia* plants in Asia and molecular authentication of *Salacia* crude drug（アジア産 *Salacia* 属植物の遺伝子解析と同属生薬の基原の同定）

天然物化学分野

Division of Natural Products
Chemistry

教授	森田 洋行	Professor	Hiroyuki Morita (Ph.D.)
助教	ウオン チン ピアウ	Assistant Professor	Chin Piow Wong (Ph.D.)

◇研究目的

本分野は、天然物化学や生物有機化学、構造生物学、計算化学、酵素工学等の多岐に渡る分野の方法論を駆使して、和漢薬や天然薬物に対する科学的知見を得ることで、創薬等に貢献していくことを目的としている。現在、化合物の分子多様性の創出を目指した天然生理活性分子の生合成に関わる酵素の応用研究と、新規医薬品の開発を指向した天然資源からの新規生理活性分子の探索研究を中心に、下記のテーマを行っている。

◇研究概要

I) 天然有機化合物の生合成と酵素工学

- 1) 植物ポリケタイド骨格形成酵素群の精密機能解析と立体構造を基盤とした触媒機能の拡張
- 2) 和漢薬生理活性分子の生合成に関わる新規酵素群の異種発現系の構築と超精密機能解析
- 3) 微生物由来インドールプレニル基転移酵素の立体構造基盤の確立と機能改変
- 4) 新規有用類縁体の創製を指向した放線菌由来生物活性物質の生合成研究

II) 和漢薬などの天然生理活性分子の単離・構造決定

- 1) 植物・微生物・海洋生物からの Vpr 阻害活性を指標とした HIV 感染症治療薬候補分子の探索と阻害機構の解析
- 2) 植物・微生物・海洋生物中の抗生物質に関する研究
- 3) 植物・微生物・海洋生物からの抗がん活性を有する物質の探索とそれらの誘導体の合成
- 4) アジアにおける未利用薬用資源の探索

III) 構造生物学を基盤とした生理活性分子の薬理活性発現機構の解析

- 1) 新規抗菌剤開発へ向けた細菌蛋白質-天然物由来化合物との複合体結晶構造解析
- 2) 新規抗ウイルス薬開発へ向けたウイルス蛋白質-天然物由来化合物との複合体結晶構造解析
- 3) アセチルコリンエステラーゼと天然生理活性分子との複合体結晶構造解析

◇原著論文

- 1) Awouafack M.D., Tane P., Morita H.: Tricalycoside, a new cerebroside from *Tricalysia coriacea* (Rubiaceae). *Chem. Biodivers.*, 15: e1700472. 2018. DOI: 10.1002/cbdv.201700472. 前年度未掲載分
- 2) Nzogong R. T., Ndjateu F. S. T., Ekom S. E., Fosso J-A. M., Awouafack M. D., Tene M., Tane P., Morita H., Chouf Chemdhary M. I., Tamokou J-de-D.: Antimicrobial and antioxidant activities of triterpenoid and phenolic derivatives from two Cameroonian Melastomataceae plants: *Dissotis senegambiensis* and *Amphiblemma monticola*. *BMC Complem. Altern. Med.*, 18: 159, 2018. DOI: 10.1186/s12906-018-2229-2. 前年度未掲載分
- 3) Awakawa T., Mori T., Nakashima Y., Zhai R., Wong C. P., Hillwig M. L., Liu X., Abe I.: Molecular

- insights into the Mg²⁺-dependent allosteric control of indole prenylation by aromatic prenyltransferase AmbP1. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57: 6810-6813, 2018. DOI: 10.1002/anie.201800855.
- 4) Woo S., Win N. N., Wong C. P., Ito T., Hoshino S., Ngwe H., Aye A. A., Han N. M., Zhang H., Hayashi F., Abe I., Morita H.: Two new pyrrolo-2-aminoimidazoles from a Myanmarese marine sponge, *Clathria prolifera*. *J. Nat. Med.*, 72: 803-807, 2018. DOI: 10.1007/s11418-018-1205-y.
 - 5) Ito T., Rakainsa S. K., Nisa K., Morita H.: Three new abietane-type diterpenoids from the leaves of Indonesian *Plectranthus scutellarioides*. *Fitoterapia*, 127: 146-150, 2018. DOI: 10.1016/j.fitote.2018.02.013.
 - 6) Win N. N., Woo S., Ngwe H., Prema, Wong C. P., Ito T., Okamoto Y., Tanaka M., Imagawa H., Asakawa Y., Abe I., Morita H.: Tetrahydrofuran lignans: Melanogenesis inhibitors from *Premna integrifolia* wood collected in Myanmar. *Fitoterapia*, 127: 308-313, 2018. DOI: 10.1016/j.fitote.2018.03.002.
 - 7) Hoshino S., Ozeki M., Wong C. P., Zhang H., Hayashi F., Awakawa T., Morita H., Onaka H., Abe I.: Mirilactams C-E, novel polycyclic macrolactams isolated from combined-culture of *Actinosynnema mirum* NBRC 14064 and mycolic acid-containing bacterium. *Chem. Pharm. Bull.*, 66: 660-667, 2018. DOI: 10.1248/cpb.c18-00143.
 - 8) Bulbarela A. L., Tinoco-Valencia R., Corzo G., Kazuma K., Konno K., Galindo, E., Serrano-Carreón L.: Effects of bacillomycin D homologues produced by *Bacillus amyloliquefaciens* 83 on growth and viability of *Colletotrichum gloeosporioides* at different physiological stages. *Biol. Control* 2018, 127, 145-154. DOI: 10.1016/j.biocontrol.2018.08.004
 - 9) Awouafack M. D., Wong C. P., Tane P., Morita H.: A new coumaronochromone and a new alkanoyl-dihydrofuranoflavone glycoside from *Eriosema robustum* (Fabaceae). *Phytochem. Lett.*, 27: 20-24, 2018. DOI: 10.1016/j.phytol.2018.06.024.
 - 10) Nguyen H. T., Doan H. T., Ho D. V., Pham K. T., Raal A., Morita H.: Huperphlegmines A and B, two novel *Lycopodium* alkaloids with an unprecedented skeleton from *Huperzia phlegmaria*, and their acetylcholinesterase inhibitory activities. *Fitoterapia*, 129: 267-271, 2018. DOI: 10.1016/j.fitote.2018.07.016.
 - 11) Nguyen H. T., Tran L. T. T., Ho D. V., Le D. V., Raal A., Morita H.: Pogostemins A-C, three new cytotoxic meroterpenoids from *Pogostemon auricularius*. *Fitoterapia*, 130: 100-104, 2018. DOI: 10.1016/j.fitote.2018.08.015.
 - 12) Hoshino S., Ozeki M., Awakawa T., Morita H., Onaka H., Abe I.: Catenulobactins A and B, heterocyclic peptides from culturing *Catenuloplanes* sp. with mycolic acid-containing bacterium. *J. Nat. Prod.*, 81: 2106-2110, 2018. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.8b00261.
 - 13) Shinozaki J., Kazuma K., Satake M., Kondo K., Konno K.: PCR-RFLP method for rapid discrimination of toxic plants involved in food poisoning. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi* 2018, 59, 134-140. DOI: 10.3358/shokueishi.59.134.
 - 14) Nugroho A. E., Zhang W., Hirasawa Y., Tang Y., Wong C. P., Kaneda T., Hadi A. H. A., Morita H.: Bisleuconothine B-D, modified eburnane-aspidosperma bisindole alkaloids from *Leuconotis griffithii*. *J. Nat. Prod.*, 81: 2600-2604, 2018. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.8b00749.
 - 15) Nguyen H. T., Duc H. V., Raal A., Morita H.: A new Limonoid from *Chisocheton paniculatus* Fruit collected in Vietnam and its NO production inhibitory activity. *Nat. Prod. Commun.*, 13: 1255-1257, 2018.
 - 16) Woo S., Hoshino S., Wong C. P., Win N. N., Awoufack M. D., Prema, Ngwe H., Zhang H., Hayashi F., Abe I., Morita H.: Lignans with melanogenesis effects from *Premna serratifolia* wood. *Fitoterapia*, 133: 35-42, 2019. DOI: 10.1016/j.fitote.2018.12.008.
 - 17) Tani N., Kazuma K., Ohtsuka Y., Shigeri Y., Masuko K., Konno K., Inagaki H.: Mass spectrometry analysis and biological characterization of the predatory ant *Odontomachus monticola* venom and venom sac components. *Toxins*, 11:50, 2019. DOI: 10.3390/toxins11010050.
 - 18) Woo S., Wong C. P., Win N. N., Hoshino S., Prema, Ngwe H., Abe I., Morita H.: A new tetrahydrofuran type lignan from *Premna integrifolia* wood. *Nat. Prod. Commun.*, 14: 113-116, 2019.
 - 19) Kawasaki M., Kuroyanagi S., Ito T., Morita H., Tanaka Y., Toyooka N.: Synthesis and olfactory properties of Phantolide analogues in racemic and optically active forms. *Flavour. Fragr. J.*, 2018. 34: 113-116, 2019. DOI: 10.1002/ffj.3483.

- 20) Win N. N., Kodama T., Lae K. Z. W., Win Y. Y., Ngwe H., Abe I., Morita H.: Bis-iridoid and iridoid glycosides: Viral protein R inhibitors from *Picrorhiza kurroa* collected in Myanmar. *Fitoterapia*, 134: 101-107, 2019. DOI: 10.1016/j.fitote.2019.02.016.
- 21) Ki D., Awouafack M.D., Wong C.P., Nguyen H.M., Thai Q.M., Nu L.H.T., Morita H.: Brominated diphenyl ethers including a new tribromiododiphenyl ether from a Vietnamese marine sponge *Arenosclera* sp. and their antibacterial activities. *Chem. Biodivers.* 2018. DOI: 10.1002/cbdv.201800593.
- 22) Matsumoto M., Nishiyama M., Maeda H., Tonouchi A., Konno K., Hashimoto M.: Structure-activity relationship of trichothecenes against COLO201 cells and *Cochliobolus myaneanus*: the role of 12-epoxide and the macrocyclic moieties. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2019, 29: 982-985. DOI: 10.1016/j.bmcl.2019.02.015.

◇学会報告 (*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) 森田洋行.: 生物合成系の再設計による複雑骨格機能分子の革新的創成科学「生合成リデザイン」第4回公開シンポジウム. 2018 May 26-27; 北海道
- * 2) Morita H.: Synthesis of unnatural compounds by enzyme engineering. 11th International Symposium on Chromatography of Natural Products. 2018 June 4-7; Lubilin, Poland. (Invited lecture)
- * 3) Morita H.: Synthesis of unnatural compounds by enzyme engineering. Seminar Nasional Kefarmasian Indonesian Pharmaceutical Update. 2018. 2018 Jul 28; Ampana, Indonesia. (Invited lecture)
- 4) Woo S., Win N. N., Morita H.: Discovery of new lignans from wood of *Premna integrifolia* collected in Myanmar. 第5回富山・バーゼル医薬品研究開発シンポジウム; 2018 Aug 23; 富山.
- 5) Woo B., Morita H.: Combinatorial biosynthesis of aloesone analog by exploiting a type III polyketide synthase and olivetolic cyclase. 第5回富山・バーゼル医薬品研究開発シンポジウム; 2018 Aug 23; 富山.
- 6) Win N. N., Morita H.: Potent HIV-1 Vpr inhibitors from *Kaempferia pulchra* Rhizomes Collected in Myanmar. 第5回富山・バーゼル医薬品研究開発シンポジウム; 2018 Aug 23; 富山.
- 7) Nguyen H.M., Morita H.: New sesquiterpene quinones from a Vietnamese marine sponge *Spongia* sp. and their biological activities. 第5回富山・バーゼル医薬品研究開発シンポジウム; 2018 Aug 23; 富山.
- 8) Wong C. P., Abe I.: X-ray crystal structure analysis of the prenyltransferase AmbP3. 第5回富山・バーゼル医薬品研究開発シンポジウム; 2018 Aug 23; 富山.
- * 9) Morita H.: Combinatorial biosynthesis of an unnatural novel aloeson analog by exploiting type III polyketide synthase and olivetolic acid cyclase. The Japan-German Biosynthesis Symposium; 2018 Sep 6-7; Bonn. (Invited lecture)
- 10) Liu Q., Wong C. P., Zhao Y., Shi S., Morita H.: Crystal structure analysis of a new type III polyketide synthase that catalyzes one pot formation of the C6-C-5-C6 diarylpentanoic acid. The 3rd International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network. 2018 Sep 10-12; Toyama.
- 11) Prema, Wong C. P., Awouafack M. D., Win N. N., Ngwe H., Morita H.: Two new quassinoids isolated from a medicinal plant *Picrasma javanica* of Myanmar. The 3rd International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network. 2018 Sep 10-12; Toyama.
- * 12) Wong C. P.: Two distinct substrate binding modes for the normal and reverse prenylation by AmbP3. The 3rd International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network. 2018 Sep 10-12; Toyama. (Invited lecture)
- 13) Nguyen H. M., Ito T., Morita H.: New sesquiterpene aminoquinones from a Vietnamese *Spongia* sp. and their biological activities. 第65回日本生薬学会年会. 2018 Sep 16-17 ; 広島.
- 14) Win N. N., Woo S., Prema, Wong C. P., Ito T., Ngwe H., Morita H.: Melanogenesis is inhibitor tetrahydrofuran lignans from *Premna integrifolia* collected in Myanmar. 第65回日本生薬学会年会. 2018 Sep 16-17 ; 広島.

- 15) Wong C. P., Awakawa T, Nakashima Y., Mori T., Liu X., Morita H., Abe I.: Two distinct substrate binding modes for the normal and reverse prenylation by AmbP3. 第 65 回日本生薬学会年会. 2018 Sep 16-17 ; 広島.
- 16) 唐 怡鳴, 張 雯佳, Nugroho A. E., Wong C. P., 平澤祐介, 金田利夫, 森田博史.: キョウチクトウ科 *Leuconotis eugenifolius* より単離した新規アルカロイドの構造と活性. 第 65 回日本生薬学会年会. 2018 Sep 16-17 ; 広島.
- 17) Nugroho A. E., 吉川夏生, 岡部真理佳, 小室智之, Wong C. P., 平澤祐介, 金田利夫, Hadi A. H. A., 森田博史.: センダン科 *Chisocheton ceramicus* の成分研究. 第 65 回日本生薬学会年会. 2018 Sep 16-17 ; 広島.
- * 18) Morita H.: Synthesis of unnatural compounds by enzyme engineering. Seminar on Ho Chi Minh Medicine and Pharmacy University. 2018 Sep 25; Ho Chi Minh, Vietnam.
- * 19) Morita H.: Synthesis of unnatural compounds by enzyme engineering. Seminar on Cantho University; 2018 Sep 26; Cantho, Vietnam. (Invited lecture)
- * 20) Morita H.: Synthesis of unnatural compounds by exploiting secondary metabolite enzyme. The 60th Anniversary of School of Chinese Materia Medica Conference. 2018 Oct 19; Beijing. (Invited lecture)
- * 21) Wong C. P.: Indole Alkaloids – Mechanism of its Biological Effect and Biosynthesis. The 60th Anniversary of School of Chinese Materia Medica Conference. 2018 Oct 19; Beijing. (Invited lecture)
- * 22) Liu Q.: Structural basis for the formation of pentyl- β -ketide CoA by olivetol synthase from *Primula obonica*. The 60th Anniversary of School of Chinese Materia Medica Conference. 2018 Oct 19; Beijing. (Invited lecture)
- * 23) Morita H.: Synthesis of unnatural compounds by enzyme engineering. The 10th KSP-JSP-CSP Joint Symposium on Pharmacognosy. 2018 Nov 21-23; Seoul. (Invited lecture)
- 24) Woo B., Hoshino S., Win N. N., Abe I., Morita H.: Combinatorial biosynthesis of aloesone analog by exploiting a type III polyketide synthase and olivetolic acid cyclase. The 10th KSP-JSP-CSP Joint Symposium on Pharmacognosy. 2018 Nov 21-23; Seoul.
- 25) Woo S., Wong C. P., Win N. N., Hoshino S., Prema, Ngwe H., Abe I., Morita H.: Anti-melanin deposition activity of a new tetrahydrofuran lignin from *Premna serratifolia* wood. The 10th KSP-JSP-CSP Joint Symposium on Pharmacognosy. 2018 Nov 21-23; Seoul.
- 26) Morita H.: Characterization of two novel plant type III polyketide synthase from *Evodia rutaecarpa*. 2nd China-Japan Joint Symposium on Natural Product Biosynthesis. 2019 Jan 14-15; Guangzhou, China
- 27) Wong C. P., Liu Q., Shi S., Morita H.: X-ray crystal structure analysis of agarwood type III PKS PECPS. 日本薬学会第 139 年会; 2019 Mar 21-23; 千葉.
- 28) 松本愛美, 西山真未, 前田隼人, 殿内暁夫, 紺野勝弘, 橋本 勝: マクロリドを有するトリコテセンは 12 位エポキシドがなくても毒性を示す, 日本農芸化学会 2019 年度大会, 2019 Mar 24, 東京.

◇その他

- 1) 森田洋行: 植物成分の生合成. 漢方薬・生薬研修会. 2018 Jun 17; 東京 (講義)
- 2) 紺野勝弘: 動物性生薬と動物由来の医薬品. 漢方薬・生薬研修会, 2018 Aug 19; 東京 (講義)
- 3) 紺野勝弘: 食中毒事例の多い有毒植物の PCR-RFLP 法による鑑別, 第 217 回ヘテローシスの会, 2018 Sep 25; 富山 (富山県中央植物園)
- 4) さくらサイエンスプラン「ミャンマー産天然資源からの創薬シードの探索を向上させるヤンゴン大学との研究交流」2018 Oct 1-10
- 5) さくらサイエンスプラン「韓薬研究に新たな展開をもたらす人材育成を目指した韓国若手研究者との研究交流」2018 Oct 16-24
- 6) さくらサイエンスプラン「ベトナムの天然物化学研究のさらなる向上を目指したベトナム若手研究者との研究交流」2019 Mar 5-9
- 7) Morita H.: Biosynthesis of 2-alkylquinolone in the medicinal plant *Evodia rutaecarpa*. 2018 Joint

- Symposium of The Natural Products Research Institute at Seoul National University & The Institute of Natural Medicine at University of Toyama; 2018 Nov 5; Seoul.
- 8) Wong C. P.: Indole Alkaloids – Mechanism of its Biological Effect and Biosynthesis. 2018 Joint Symposium of The Natural Products Research Institute at Seoul National University & The Institute of Natural Medicine at University of Toyama; 2018 Nov 5; Seoul, Korea

◇共同研究

国内

- 1) 葛山智久：東京大学生物生産工学研究センター、「インドールプレニル基転移酵素の酵素触媒機構に関する研究」
- 2) 尾仲宏康：東京大学大学院農学生命科学科、「ゴドスポリン耐性作用メカニズムの構造学的解析」
- 3) 大利 徹：北海道大学大学院工学研究院、「新規ラセマーゼの触媒機構の解析」
- 4) 荒川 賢治：広島大学大学院先端物質科学研究科「新規マクロライド環化酵素の触媒機構の解析」
- 5) 稲垣英利：産業技術総合研究所、「アリおよびハチに由来する生理活性物質の作用機序に関する研究」
- 6) 篠崎淳一助教：昭和薬科大学天然物化学研究室、「有毒植物の迅速・簡便な遺伝子鑑別法の開発」

海外

- 1) Subehan Ambo Lallo：インドネシア・ハサヌディン大学薬学部、「インドネシア産天然資源からの生物活性化合物の単離・構造決定」
- 2) Hla Ngwe：ミャンマー・ヤンゴン大学化学部、「ミャンマー産薬用植物の生物活性化合物に関する研究」
- 3) Nang Mya Han：ミャンマー・ベイ大学海洋学部、「ミャンマー産海綿の生態調査と化学成分の解析」
- 4) Dan Hu：中国・暨南大学薬学部、「メチル基転移酵素の結晶構造解析と機能同定」
- 5) Hoai Thi Nguyen：ベトナム・フエ大学医学薬学部、「ベトナム産天然資源中の化学成分の解析」
- 6) Shepo Shi: 北京中医薬大学、「新規Ⅲ型ポリケタイド合成酵素の X 線結晶構造解析」
- 7) Bui Thi Buu Hue: ベトナム・カントー大学自然化学部、「細胞毒性を有する新規アルカロイドの合成」
- 8) Prof. Jan Tytgat: University of Leuven, Leuven, Belgium “Electrophysiological studies of peptide neurotoxins from venomous animals”
- 9) Dr. Marisa Rangel: Butantan Institute, São Paulo, Brazil “Cytolytic peptides in solitary wasp venom”

◇研究費取得状況

- 1) 基盤研究（B）（海外学術調査）（代表：森田洋行）「あらたな創薬資源の採集調査と成分解析及び遺伝資源バンクの構築」
- 2) 基盤研究（B）（代表：森田洋行）「DABB ファミリー酵素を素材とした新規ポリケタイド閉環酵素の創出」
- 3) 新学術領域（研究領域提案型）（代表：森田洋行）「植物由来新規ポリケタイド閉環酵素の探索と物質生産」
- 4) 基盤研究（A）（分担：森田洋行）「新規ペプチドエピメラーゼ類の反応基盤解明」
- 5) 特別研究員奨励費（受容研究者：森田洋行）「カメルーン産薬用植物の抗菌活性成分に関する研究」

- 6) JSPS 調査研究費（受入研究者：森田洋行）「ミャンマー産海綿からの新規生物活性化合物の探索」
- 7) 小林国際奨学財団研究助成（代表：森田洋行）「未利用薬用資源からの医薬品シードの探索と遺伝資源バンクの拡張」
- 8) 小林国際奨学財団研究助成（代表：ウォン チン ピアウ）「マレーシア酸性雲霧林からの放線菌及びグラム陰性桿菌の採集とそれらの化学成分の解析」
- 9) 田村科学技術振興財団（代表：ウォン チン ピアウ）「院内感染菌 *Stenotrophomonas maltophilia* に有効な抗菌剤の開発を指向した新規ペプチドグリカン合成酵素群の立体構造基盤の確立」
- 10) 学長裁量経費（代表：ウォン チン ピアウ）「マレーシア酸性雲霧林に生育する好酸性桿菌と放線菌からの生物活性物質の探索」

◇研究室在籍者

- 大学院修士1年：陳 昕蕊（10月入学）
 大学院修士1年：Battsengel Nomin-Erdene（10月入学）
 大学院修士2年：趙 洋（10月入学）
 大学院修士2年：劉 倩倩（10月入学）
 大学院修士2年：禹 甫庚
 大学院修士2年：Sherif Adel Arafa Aly Mohamed ElSabbagh
 大学院修士2年：杜 凱莉（9月修了）
 大学院博士1年：Prema
 大学院博士2年：奇 大源
 大学院博士3年：Nguyen Minh Hien
 大学院博士4年：禹 昭年（10月入学）
 研 究 員：紺野 勝弘（JICA）
 研 究 員：Nwet Nwet Win（JSPS 招聘研究員）
 研 究 員：Maurice D Awouafack（JSPS 外国人特別研究員）（～11月）
 研 究 員：Ahmed Atef El-Beih（エジプト政府奨学金）（8月～1月）
 研 究 員：Rahmat Kurniawan（インドネシア・サンドイッチプログラム）（12月～）
 研 究 員：包 保全（中国政府奨学金）（1月～）
 研 究 員：Chan Myae Kaw（杉谷キャンパス国際交流基金）（7月～8月）
 研 究 員：Sherif Ahmed Muhammed Ahmed Hamdy（エジプト政府奨学金）（2月～）
 研 究 生：Yuan-E Lee（10月～3月）

◇学位（修士，博士）取得者

修士論文：

Sherif Adel Arafa Aly Mohamed ElSabbagh : X-ray crystal structure analysis of the 3'-O-Methyltransferase AlmCII

禹 甫庚 : Studies on catalytic potential of olivetolic acid cyclase to synthesize unnatural aromatic octaketides

博士論文：

禹 昭年 : Melanogenesis regulatory constituents from *Premna serratifolia*, *Jatropha multifida* and *Clathria prolifera* collected in Myanmar

Nguyen Minh Hien : Studies on antibacterial and cytotoxic secondary metabolites of Vietnamese marine sponges: *Spongia* sp., *Xestospongia testudinaria*, and *Clathria reinwardti*

教授	松本 欣三	Professor	Kinzo Matsumoto (Ph.D.)
准教授	東田 道久	Associate Professor	Michihisa Tohda (Ph.D.)
助教	藤原 博典	Assistant Professor	Hironori Fujiwara (Ph.D.)

◇研究目的

中枢神経系疾患の病態と発症機構に関する薬理学的研究を行うとともに、和漢薬をはじめ、複合成分からなる薬物の薬効に関する計量薬理学的評価、作用本体の追求および分子レベルでの作用機序の解明を目的とした研究を行っている。

◇研究概要

I) 中枢神経系疾患の病態と発症機構に関する基礎研究

- 1) 心理的ストレスで起こる異常行動および薬物応答性変化の神経機構、神経ステロイドをはじめとする神経機能修飾因子の役割に関する研究と軽度発達障害モデルとしての応用
- 2) 病態モデルにおける神経伝達物質等の内在性因子や天然薬物成分の脳内動態に関する研究

II) 複合薬物およびその成分の中枢作用に関する神経薬理学的研究

- 1) 認知症病態の *in vivo* および *in vitro* モデル系における和漢薬および和漢薬成分の抗認知症作用と神経保護作用の評価ならびに作用分子機構の解明
- 2) 認知症進行を抑制する神経細胞保護薬および GSK3 β 阻害薬の開発を志向した伝統薬物・民族薬の薬理作用の探索と作用機序の解析
- 3) 神経伝達受容体の機能解析および受容体作用薬の分子機構に関する電気生理学的・生化学的研究

III) 和漢薬理論に対するエビデンスの付与とその理論を利用した病態関連因子の単離、機能解析、和漢薬作用に関する研究

- 1) 分子的視点に基づく分析的解析法と全身的視点に基づく統合薬理学的手法の両面からの和漢薬理論（五行論，対薬等）へのエビデンスの付与
- 2) 遺伝子導入細胞を用いた神経伝達機能に及ぼす和漢薬作用およびその分子的機序に関するリアルタイム解析
- 3) 和漢薬理論を基盤としたうつ病態関連因子の同定と単離，その発現制御による動的機能解析，ならびに複合薬物薬理学的視点に立脚した和漢薬作用の解析

◇原著論文

- 1) Tohda M.: MRI detection of the activated region in the rat brain by Hochuekki-to, a traditional oriental medicine, and the related expression of BNIP-3 mRNA, a candidate of depression-related factor. *J. Med. Therap.* 2: 1-5, 2018. doi: 10.15761/JMT.1000121.
- 2) Kimura K., Matsumoto K., Ohtake H., Oka JI., Fujiwara H.: Endogenous acetylcholine regulates neuronal and astrocytic vascular endothelial growth factor expression levels via different acetylcholine receptor mechanisms. *Neurochem. Int.*, 118: 42-51, 2018. doi: 10.1016/j.neuint.2018.04.012.
- 3) Araki R., Fujiwara H., Matsumoto K., Toume K., Yabe T.: Polygalae Radix extract ameliorates

- behavioral and neuromorphological abnormalities in mice treated chronically with corticosterone. *Trad. Kampo Med.*, 5(2): 89-97, 2018. doi: 10.1002/tkm2.1198.
- 4) Fujiwara H., Yoshida J., Dibwe DF., Awale S., Hoshino H., Kohama H., Arai H., Kudo Y., Matsumoto K.: Orengedokuto and san'oshashinto improve memory deficits by inhibiting aging-dependent activation of glycogen synthase kinase-3 β . *J. Tradit. Complement. Med.*, 2018. doi: 10.1016/j.jtcme.2018.12.001.
 - 5) Hiraki Y., Araki R., Fujiwara H., Ago Y., Tanaka T., Toume K., Matsumoto K., Yabe T.: Kamiuntanto increases prefrontal extracellular serotonin levels and ameliorates depression-like behaviors in mice. *J. Pharmacol. Sci.*, 139(2):72-76, 2019. doi: 10.1016/j.jphs.2018.11.008.
 - 6) Guo GY., Ebihara K., Shimodaira T., Fujiwara H., Toume K., Dibwe DF., Awale S., Araki R., Yabe T., Matsumoto K.: Kami-shoyo-san improves ASD-like behaviors caused by decreasing allopregnanolone biosynthesis in an SKF mouse model of autism. *PLOS One*, 14(1):e0211266, 2019. doi: 10.1371/journal.pone.0211266.
 - 7) Guo GY., Ebihara K., Fujiwara H., Toume K., Awale S., Araki R., Yabe T., Dong E., Matsumoto K.: Kami-shoyo-san ameliorates sociability deficits in ovariectomized mice, a putative female model of autism spectrum disorder, via facilitating dopamine D₁ and GABA_A receptor functions. *J. Ethnopharmacol.*, 2019. doi: 10.1016/j.jep.2019.03.010.
 - 8) Tantipongpiradet A., Monthakantirat O., Daodee S., Boonyarat C., Matsumoto K., Pitiporn S., Chulikhit Y.: Yakae-Prajamduen-Jamod (ABP) recipe reduced anxiety behavior and brain oxidative damage in ovariectomy mice. *Songklanakarin J. Sci. Tech.*, 2019.

◇総説

- 1) Tohda M., Watanabe H.: The Wakan-yaku Universe: A Useful Authorized Traditional Concept for Developing Novel Therapeutic Categories and Medicinal Drugs. *Biol. Pharm. Bull.*, 41(11):1627-1631, 2018. doi: 10.1248/bpb.b18-00427.

◇学会報告 (*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) Matsumoto K.: Application and Scientific Support of Kampo Medicine. Thai National Conference on Herbs-Champion Products: Samunprai Thai (Thai herb) for sustainable economy, 2018, Apr 4-5; Bangkok, Thailand. (Invited lecture)
- 2) Matsumoto K., Fujiwara H., Sasaki-Hamada S., Oka JI.: A possible linkage between cholinergic and vascular endothelial growth factor (VEGF) systems in antidementia effects of traditional Chinese and Kampo medicines. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018), 2018, July 1-6, Kyoto, Japan.
- 3) Tantipongpiradet A., Monthakantirat O., Matsumoto K., Awale S., Dibwe DF., Boonyarat C., Daodee S., Musigavong N., Pitiporn S., Chulikhit Y.: Effect of ABP on cognitive impairment in ovariectomized mice model. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018), 2018, July 1-6, Kyoto, Japan.
- 4) Fujiwara H., Ebihara K., Guo GY., Dibwe DF., Awale S., Araki R., Yabe T., Matsumoto K.: Kamisoyosan, a Japanese traditional Kampo medicine, ameliorates sex-dependent ASD-like behavior caused by decrease of brain allopregnanolone. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018), 2018, Jul 1-6, Kyoto, Japan.
- * 5) Fujiwara H., Guo QG., Ebihara K., Toume K., Awale S., Dibwe DF., Araki R., Yabe T., Matsumoto K.: Kamisoyosan, a Japanese traditional Kampo medicine, ameliorates ASD-like sociability deficits induced by the decline of the brain allopregnanolone content. 第5回 富山・バーゼル医薬品研究開発シンポジウム, 2018 Aug 23-24, 富山. (シンポジウム)
- 6) 松本欣三: 和漢薬研究を科学知化する必要条件: 「記憶と心の病と和漢薬」研究を中心に. 第35回和漢医薬学会学術大会, 2018, Sep 1-2. 岐阜. (特別講演)
- 7) 藤原博典, 吉田淳, 小濱寛之, 大島知佳子, 荒井啓行, 工藤幸司, 松本欣三: 老化促進マウスの認知機能低下に対する黄連解毒湯及び三黄瀉心湯の改善効果. 第35回和漢医薬学会学術大会, 2018, Sep 1-2; 岐阜.
- * 8) Guo QG., Ebihara K., Fujiwara H., Toume K., Awale S., Araki R., Yabe T., Matsumoto K.: KSS ameliorates ASD-like behavioral abnormalities caused by sex-dependent by biosynthesis decline of neurosteroid allopregnanolone: Investigation using SKF-105111-treated male and

- ovariectomized female mice. The 3rd International symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network, 2018, Sep 10; 富山. (ワークショップ)
- * 9) 郭青云: 神経ステロイド allopregnanolone の性依存的な生合成低下によって発症する ASD 様症状に対する加味逍遥散の改善効果. Toyama Academic GALA 2018, 2018, Sep 14, 富山. (ワークショップ)
 - 10) 藤原博典, 郭青云, 海老原健, 當銘一文, Suresh Awale, 荒木良太, 矢部武士, 松本欣三: 和漢薬の薬効を利用した自閉症スペクトラム障害の治療標的分子の探索同定. 第 69 回日本薬理学会北部会, 2018, Sep 21, 富山.
 - 11) 郭青云, 海老原健, 藤原博典, 當銘一文, Suresh Awale, 荒木良太, 矢部武士, 松本欣三: 神経ステロイド allopregnanolone 生合成低下による卵巣摘出マウスの ASD 様症状に対する加味逍遥散の改善効果. 第 69 回日本薬理学会北部会, 2018, Sep 21, 富山.
 - 12) 松本欣三, 郭青雲, 荒木良太, 矢部武士, 藤原博典: 卵巣摘出マウスの ASD 様症状に対する加味逍遥散 (KSS) の改善効果. 第 17 回日本臨床中医薬学会学術大会, 2018, Oct 13, 大阪.
 - * 13) 松本欣三: 記憶の病と和漢薬. 日中友好 40 周年記念中日医学交流フォーラム, 2018, Oct 19, 北京, 中国. (招待講演)
 - * 14) Matsumoto K.: Kamishyoyosan and developmental disorder therapy: an Experimental approach using a neurosteroid deficiency model of autism spectrum disorder. 和漢医薬学総合研究所-ソウル大学天然物研究所ジョイントセミナー, 2018, Nov 4, ソウル, 韓国.
 - * 15) 藤原博典, 當銘一文, Suresh Awale, 荒木良太, 矢部武士, 松本欣三: 和漢薬の薬効を利用した発達障害の治療標的分子の探索同定. 第 8 回長崎大学熱帯医学研究所・富山大学和漢医薬学総合研究所交流セミナー, 2018, Dec 3, 富山.
 - 16) Matsumoto K.: An experimental approach from traditional Kampo medicines to developmental disorder therapy. The 1st World Conference of Science and Technology of TCM, 2018, Dec 8-9; Hangzhou, China. (Invited lecture)
 - 17) 松本欣三: 自閉症スペクトラム障害の実験的治療に向けた漢方薬からのアプローチ: 神経ステロイド低下モデルマウスを用いた検討. 第 92 回日本薬理学会年会, 2019, Mar 14-16, 大阪.
 - 18) 李林煜, 海老原健, 藤原博典, 荒木良太, 矢部武士, 松本欣三: SKF105111 improves the autism spectrum disorder-like symptoms in ovariectomized mice (SKF105111 は卵巣摘出マウスに表出する自閉症スペクトラム障害様症状を改善する). 第 92 回日本薬理学会年会, 2019, Mar 14-16, 大阪.

◇その他

- 1) 松本欣三: こころと記憶の病と和漢薬. 富山市民大学講座, 2018, Jul 13, 富山.
- 2) 東田道久: The Wakan-yaku Universe 代表・補中益気湯: その現在 (臨床とエビデンス研究)、過去 (処方構成と理論分析)、未来 (古き智を新しき技で). 第5回漢方医学と生薬講座, 2018, Sep 8, 富山.

◇共同研究

研究所内

- 1) 渡辺志朗 博士: 栄養代謝学分野, 「漢方薬の薬効メディエータに関する研究」および「認知症の予防治療に資する天然薬食物の開発」, 2013～
- 2) Awale Suresh 博士: 天然物創薬, 「注意欠陥・多動性障害モデルマウスの行動障害を指標とした和漢薬応用法の開発」, 2015～
- 3) 東田千尋博士: 神経機能学, 「機能強化プロジェクト: 漢方薬による認知症予防への取り組みと地域活性化」, 2017～

学内

- 1) 高雄啓三 博士: 生命科学先端研究支援ユニット, 「学長裁量 (研究戦略経費): 核磁気共鳴 (NMR) 装置を活用した超高解像度マウス脳機能画像解析システムの確立とその疾患モデ

ルマウスへの応用」, 2017～

学外

- 1) 岡淳一郎 博士: 東京理科大学薬学部, 「糖尿病態で発症する認知障害に対する漢方薬の実験的治療の研究」および「釣藤散の抗うつ作用および抗認知症作用に関する研究」, 2012～
- 2) 矢部武士 博士: 摂南大学薬学部, 「隔離飼育動物モデルにおけるエピジェネティックな精神神経性障害の発症機構解明と薬物 (和漢薬) 制御」, 2014～
- 3) 野口博司 博士, 梅原薫 博士: 日本薬科大学, 静岡県立大学薬学部, 「Phytoestrogen miroestrol の抗認知症および抗ストレス作用に関する研究」, 2013～
- 4) 荒木良太 博士: 摂南大学薬学部, 「精神疾患モデル動物のエピジェネティクス異常に対する和漢薬の作用の解析」, 2016～

海外

- 1) Yaowared Chulikhit 博士: タイ・コンケン大学薬学部, 「タイ薬用植物の抗認知症効果とその作用機構に関する神経薬理学的研究」, 2010～
- 2) Supawadee Daodee 博士: タイ・コンケン大学薬学部, 「タイ薬用植物含有成分の薬物動態に及ぼす影響」, 2018～
- 3) Orawan Monthakantirat 博士: タイ・コンケン大学薬学部, 「更年期障害改善活性を有するタイ薬用植物, ナガエツルノゲイトウに関する分析化学的研究」, 2018～
- 4) Ms. Charinya Khamphukdee: タイ・コンケン大学薬学部, 「タイ薬用植物, ナガエツルノゲイトウの更年期障害改善作用に関する薬理学的研究」, 2018～
- 5) Mr. Rattanathorn Choonong: タイ・コンケン大学薬学部, 「慢性的軽度ストレスによる認知機能不全および酸化的脳損傷に対するシャムジンコウ *Aquilaria crassna* の効果に関する研究」, 2018～
- 6) Pham Nguiet Thi Hang 博士: ベトナム・国立天然薬物研究所, 「ベトナム薬用植物の認知情動障害改善作用に関する研究」, 2010～
- 7) Nguyen Minh Khoi 博士: ベトナム・国立天然薬物研究所, 「ベトナム生薬 *Acanthopanax gracilistylus* W. W. Smith の抗認知症効果とその作用分子機構に関する実験薬理学的研究」, 2014～
- 8) Le Thi Xoan 博士: ベトナム・国立天然薬物研究所, 「認知・情動障害の予防治療に資するベトナム天然薬物の開発」, 2015～

◇研究費取得状況

- 1) 平成 30 年度学長裁量経費, 重点配分・機能強化 (東田道久) 50 万円
- 2) 平成 29 年度 公益財団法人小林国際奨学財団, 研究助成 (代表: 藤原博典) 「自閉症スペクトラム障害の新規発症抑制因子である神経ステロイド *allopregnanolone* のエピジェネティクス制御および和漢薬作用に関する研究」 150 万 (2 年目)
- 3) 平成 30 年度共同研究・共同研究推進事業による「共同研究公募」(分担: 藤原博典) 16 万
- 4) 平成 30 年度学長裁量経費, 部局長リーダーシップ支援経費による論文発表支援 (藤原博典) 10 万
- 5) 平成 30 年度学長裁量経費, 部局長リーダーシップ支援経費 (藤原博典) 15 万

◇研究室在籍者

薬学部 3 年生: 鈴木玲奈, 細貝春香

薬学部 4 年生: 下平隆文, 安藤慶顕, 大島知佳子

薬学部 5 年生: 小濱寛之

大学院修士 1 年: 李林煜

大学院修士 2 年: 郭青云 (～平成 30 年 9 月)

外国人客員研究員: Ms. Charinya KHAMPHUKDEE (タイ・コンケン大学薬学部大学院博士課)

程, 2018, 4/27～5/27)

外国人客員研究員 : Dr. Orawan MONTHAKANTIRAT (タイ・コンケン大学薬学部講師, 2018, 4/27～5/27)

外国人客員研究員 : Dr. Supawadee DAODEE (タイ・コンケン大学薬学部准教授, 2018, 4/27～5/27)

外国人客員研究員 : Dr. Yaowared CHULIKHIT (タイ・コンケン大学薬学部准教授, 2018, 4/27～5/27)

外国人客員研究員 : Mr. Rattanathorn Choonong (タイ・コンケン大学薬学部 6 年生, 2018, 8/6～12/7)

外国人客員研究員 : Dr. Pham Thi Nguyet Hang (ベトナム・ベトナム天然薬物研究所主任研究員, 2018, 10/23～12/21)

病態生化学分野

Division of Pathogenic Biochemistry

教授	早川 芳弘	Professor	Yoshihiro Hayakawa (Ph.D.)
助教	横山 悟	Assistant Professor	Satoru Yokoyama (Ph.D.)
研究員	モイッチ マリア	Postdoctoral Fellow	Marija Mojic (Ph.D.)

◇研究目的

本分野は、病態の生化学的研究を行うとともに、和漢薬を含む種々の薬物の病態に及ぼす効果を生化学的、免疫学的、あるいは遺伝学的に研究することを目的としている。

和漢薬を中心に、構造の明らかにされた成分あるいは化合物を用いて、種々の病態に有効な薬物の探索とその作用機序を分子レベルで解明する。「証」といわれる病態変化／症候を遺伝子工学的、免疫学的手法等を駆使してその遺伝的背景を解析し、薬物の効果発現との関連性からその科学的基盤を解明する。現在、がん、免疫疾患などを中心にして検討を行っている。

◇研究概要

I) がん病態における自然免疫応答の役割解明と創薬への応用

- 1) NK細胞のバイオロジーと腫瘍免疫応答における役割
- 2) がん病態進展における腫瘍微小環境での自然免疫応答の役割
- 3) がんモデルにおける病態のリアルタイムイメージング

II) がんの増殖・転移機構の解明とその制御

- 1) 薬剤併用による細胞死誘導効果とその分子機構の解明
- 2) 上皮間葉転換 (Epithelial Mesenchymal Transition; EMT) の制御機構の解析と阻害剤の探索
- 3) がん転移病態モデルを用いての転移阻害効果の解析

III) 和漢薬に関する基礎的研究

- 1) 漢方方剤およびその構成成分によるがん転移抑制とその機構
- 2) 和漢薬による免疫応答および免疫疾患の制御に関する研究

◇原著論文

- 1) Shitaoka K., Hamana H., Kishi H., Hayakawa Y., Kobayashi E., Sukegawa K., Piao X., Lyu F., Nagata T., Sugiyama D., Nishikawa H., Tanemura A., Katayama I., Murahashi M., Takamatsu Y., Tani K., Ozawa T., Muraguchi A. : Identification of Tumoricidal TCRs from Tumor-Infiltrating Lymphocytes by Single-Cell Analysis. *Cancer Immunol Res.* , 6(4):378-388, 2018.
- 2) Watanabe K., Yokoyama S., Kaneto N., Hori T., Iwakami Y., Kato S., Hayakawa Y., Sakurai H., Fukuoka J., Saiki I. : COP9 signalosome subunit 5 regulates cancer metastasis by deubiquitinating SNAIL. *Oncotarget*, 9(29):20670-20680, 2018.
- 3) Yamamoto Y., Miyazato K., Takahashi K., Yoshimura N., Tahara H., Hayakawa Y.: Lung-resident natural killer cells control pulmonary tumor growth in mice. *Cancer Sci.* ,109(9):2670-2676, 2018.
- 4) Iwakami Y., Yokoyama S., Watanabe K., Hayakawa Y.: STAM-binding protein regulates melanoma metastasis through SLUG stabilization. *Biochem Biophys Res*

Commun.,507(1-4):484-488, 2018.

◇学会報告 (*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) Rin Umeyama, Satoru Yokoyama and Yoshihiro Hayakawa. Anti-inflammatory effect of *Morus alba* L. bark by suppressing Toll-like receptor activation in RAW264.7 macrophages. The 25th International Symposium on Molecular Cell Biology & Macrophages ; 2018 Jun 19-20 ; 大阪.
- 2) 藤原俊幸、高橋恵生、江幡正悟、早川芳弘. リンパ腫全身性播種モデルにおけるNK細胞による免疫監視の重要性. 第27回日本がん転移学術集会・総会 ; 2018 Jul 19-20 ; 横浜.
- 3) 横山悟、櫻井宏明、早川芳弘. COPS5はSNAILの脱ユビキチン化を介して、がん転移を制御する. 第27回日本がん転移学術集会・総会 ; 2018 Jul 19-20 ; 横浜.
- 4) 梅山凜、横山悟、早川芳弘. 桑白皮抽出エキスの抗炎症作用. 第35回和漢医薬学会学術大会 ; 2018 Sep 1-2 ; 岐阜.
- 5) 李陸暉、横山悟、早川芳弘. Lac water extract inhibits IFN- γ signaling through JAK2-STAT1-IRF1 axis in human melanoma. 第35回和漢医薬学会学術大会 ; 2018 Sep 1-2 ; 岐阜.
- 6) Kiho Miyazato, Hideaki Tahara, Yoshihiro Hayakawa. Anti-metastatic effect of thalidomide through the regulation of NK cell homeostasis. 第77回日本癌学会学術総会 ; 2018 Sep 27-29 ; 大阪.
- 7) Yoshihiro Hayakawa, Hideaki Tahara. NK cell control tumor-promoting function of neutrophils. 第77回日本癌学会学術総会 ; 2018 Sep 27-29 ; 大阪.
- 8) Xiaou Xu, Satoru Yokoyama, Yoshihiro Hayakawa. Anti-melanoma effect of CDK inhibitor and its combination strategy with BRAF inhibition. 第77回日本癌学会学術総会 ; 2018 Sep 27-29 ; 大阪.
- 9) Kiho Miyazato, Hideaki Tahara, Yoshihiro Hayakawa. Anti-metastatic effect of thalidomide through the regulation of NK cell homeostasis. 第47回日本免疫学会学術集会 ; 2018 Dec 10-12 ; 福岡.
- * 10) Yoshihiro Hayakawa. Targeting natural killer cells to regulate cancer-associated inflammation. 1st International Seminar on Pharmaceutical 2018 ; 2018 Sep 27-28 ; Manado, Indonesia.
- * 11) Yoshihiro Hayakawa. Targeting inflammatory tumor microenvironment for developing new cancer treatment. The Third International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network ; 2018 Sep 10-12 ; 富山.
- * 12) 早川芳弘. がん免疫研究での生物発光イメージングの応用について. In vivo イメージングフォーラム 2018 ; 2018 Oct 19 ; 東京.

◇共同研究

国内

- 1) 向田直史 : 金沢大学がん進展研究所 共同研究課題「炎症性がん微小環境のNK細胞による制御機構の解明」

◇講義

- 1) 早川芳弘 : 富山大学薬学部「免疫学」
- 2) 早川芳弘 : 富山大学薬学部「東西医薬学」
- 3) 早川芳弘 : 富山大学薬学部「和漢医薬学入門」
- 4) 早川芳弘 : 富山大学医学薬学教育部博士後期課程薬科学専攻「国際医薬学特論」
- 5) 早川芳弘 : 東京大学薬学部「がん細胞生物学」
- 6) 早川芳弘 : 富山県立いずみ高等学校看護学科講義
- 7) 早川芳弘 : 富山県立富山中部高校探求科学科「発展探求 β 」, 「イングリッシュサイエンスキャンプ」

- 8) 横山 悟：富山大学理工学教育部修士課程生命工学専攻 講義「薬理学・遺伝子工学特論」

◇研究費取得状況

- 1) 平成 30 年度 文部科学省科学研究費 新学術領域 「予防を科学する炎症細胞社会学」(分担：早川芳弘)「ケミカルバイオロジーを用いた炎症性疾患に対する分子標的予防研究」(2017. 08. 01～ 2022. 03. 31)
- 2) 平成 30 年度 文部科学省科学研究費 基盤 (C) (代表：横山悟)「悪性黒色腫におけるがん遺伝子とがん抑制遺伝子からみる表現型の差異」(2018, 04, 01～ 2020, 03, 31)
- 3) 平成 30 年度 上原記念生命科学財団 研究助成 (代表：早川芳弘)

◇研究室在籍者

学部 3 年生：山前結, 山口翼 (12 月より配属)
学部 4 年生：関戸景子, 平田卓也, 菅原美紗
大学院修士 1 年：新宮領勇輝, Sisca Ucche, Gorrepotu Dani Susmitha
大学院博士 1 年：藤原俊幸, Shin Min Kyoung, Amira Abdellatef Ahmed (10 月入学)
大学院博士 2 年：徐小鷗/Xu Xiao'ou (10 月入学), 梅山凜, 宮里紀穂
大学院博士 3 年：李陸暉/Li Lu-hui (10 月入学), 岩上雄亮
事務補佐員：浅里かおる
研究員：Marija Mojic (Postdoctoral Fellow)
 済木育夫 (Postdoctoral Fellow)
外国人客員研究員：Na Han (Shenyang Pharmaceutical University)
 Besse Harianti (Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar)
 Phajjit Sritananuwat (Ubon Ratchathani University)
 Varisa Pongrakhananon (Chulalongkorn University)

◇学位（修士，博士）取得者

博士論文：平成 30 年 9 月
 李陸暉/Li Lu-hui：Lac water extract/Laccaic acids inhibit tumor progression by regulating IFN- γ signaling and the expression of connective tissue growth factor
博士論文：平成 31 年 3 月
 岩上雄亮：がん転移に関わる転写因子を制御する脱ユビキチン化酵素の同定

消化管生理学分野

Division of Gastrointestinal
Pathophysiology

教授	門脇 真	Professor	Makoto Kadowaki (Ph.D.)
助教	山本 武	Assistant Professor	Takeshi Yamamoto (Ph.D.)
助教	林 周作	Assistant Professor	Shusaku Hayashi (Ph.D.)

◇研究目的

消化管疾患，特に腸管免疫性疾患の病因及び病態形成機序を解明し，それに基づく和漢薬等を含めた新規治療薬の創出に繋がる研究を目指す。

◇研究概要

1. 潰瘍性大腸炎及び大腸炎関連発がんの病因及び病態形成機序の解明
2. 食物アレルギーの病因及び病態形成機序の解明
3. 粘膜型マスト細胞や樹状細胞の病態生理学的役割とその活性化制御機構の解明
4. 腸管粘膜免疫系と腸管神経系のクロストークの解明
5. 腸管免疫性疾患におけるコリン性抗炎症・免疫機構の解明
6. 腸管免疫寛容機構の解明
7. 腸管免疫性疾患の病因及び病態形成機序に基づく和漢薬からの創薬研究

消化管は生体と外界とのインターフェイスであり，多くの外来抗原に絶えず暴露されている。そのため，病原微生物を排除しつつ必要な栄養素だけを吸収し，さらに食物抗原などに対しては免疫寛容を誘起するというような“非自己である異種抗原の排除と自己に対する寛容”を巧妙に操る腸管粘膜免疫系が発達し，全リンパ球の60-70%が集積している。また，腸管は第三の自律神経系であり脊髄に匹敵する神経細胞を持つ腸管神経系を有し，中枢からほぼ独立して基本的な機能を発現することができる唯一の器官である。これらの免疫系と神経系は内分泌系と共に「腸管イントラネット」を形成し，緊密なクロストークをしながら生体の恒常性を精妙に維持している。

複合薬物である和漢薬は生体の恒常性の維持に重きを置く薬物治療体系であり，生体の最も重要な制御システムである神経系や免疫系は，必然的に和漢薬治療の大きなターゲットとなっている。従って，現代医療の中でも，複雑系である消化管疾患は漢方薬治療が比較的多く取り入れられている領域である。

消化管生理学分野では，近年患者が急増してきている難治性腸管免疫性疾患である潰瘍性大腸炎及び食物アレルギーを主な対象疾患として，「腸管イントラネット」の破綻という俯瞰的視点も含めてその病因・病態を解明し，それに基づき，和漢薬・漢方薬を「臨床予測性の高い」創薬リソースとして，さらに漢方薬リポジショニング等により有用な治療薬の創出に繋がる研究を行うことを目的としている。

◇原著論文

- 1) Sawada R., Iwata M., Umezaki M., Usui Y., Kobayashi T., Kubono T., Hayashi S., Kadowaki M., Yamanishi Y.: KampoDB, database of predicted targets and functional annotations of natural medicines. *Sci Rep.*, 8:11216, 2018. doi: 10.1038/s41598-018-29516-1.

◇総説

- 1) 山本 武.: 食物アレルギー病態モデルマウスを用いて新たに見出した葛根湯併用経口免疫療法の根本的治療法としての提案. *LABIO21* 74: 17-20, 2018.

◇学会報告 (*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- * 1) 山本武.: マウス食物アレルギー病態モデルを用いて新たに見出した葛根湯併用経口免疫療法の根本的治療法としての提案. 第 65 回日本実験動物学会, 2018, 5, 16-18, 富山
- 2) Zhang Y., Yamamoto T., Kadowaki M.: Therapeutic effects of inhibitors of the migration of plasmacytoid dendritic cells, but not conventional dendritic cells in a murine colitis model. *Digestive Disease Week 2018*, 2018, 6, 2-5, Washington DC.
- 3) Hayashi S., Wakabayashi N., Kadowaki M.: Berberine Chloride, an Enhancer of IL-10 Production in Macrophages, Suppresses the Development of an Experimental Colitis in Mice. *Digestive Disease Week 2018*, 2018, 6, 2-5, Washington DC.
- 4) Gou Q., Yamamoto T., Kadowaki M.: Ahr agonist, combined with oral immunotherapy can alleviate allergic symptoms by induction of CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells in a murine food allergy model. 第 67 回日本アレルギー学会学術大会, 2018, 6, 22-24, 千葉.
- 5) 長田夕佳, 山本 武, 門脇 真.: 経口免疫療法モデルマウスを用いた 葛根湯併用療法の寛解維持効果の検討. 第 67 回日本アレルギー学会学術大会, 2018, 6, 22-24, 千葉.
- 6) Hayashi S., Wakabayashi N., Ogawa Y., Hertati A., Kadowaki M.: Enhancer of IL-10 production in intestinal macrophages ameliorates an experimental colitis in mice. 10th International Symposium on Cell/Tissue Injury and Cytoprotection/Organoprotection. 2018, 6, 28-30, Kyoto.
- 7) Hayashi S., Wakabayashi N., Kadowaki M.: Berberine Chloride Suppresses the Development of Murine Acute Colitis due to the Enhancement of IL-10 Production in Macrophages. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018), 2018, 7, 1-6, 京都
- 8) 門脇 真.: 腸管神経は IL-6 の産生・放出による樹状細胞の機能制御を介して腸管免疫恒常性の維持に寄与する. 第 8 回 オルソオルガノジェネシス検討会, 2018, 7, 5-6, 札幌.
- 9) 林 周作, Hertati Ai, 小川雄大, 門脇 真.: 炎症性腸疾患における Dysbiosis に対するニコチン受容体活性化の影響. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2018, 2018, 8, 25, 福岡.
- 10) Ogata H., Zhang S., Yamamoto T., Kadowaki M.: Enteric neurons regulate dendritic cells by releasing IL-6 in the mouse colonic mucosa. 3rd Meeting of the federation of neurogastroenterology and motility (FNM 2018), 2018, 8, 29- 9, 1, Amsterdam.
- * 11) 山本 武.: 葛根湯の制御性 T 細胞誘導作用を活用した食物アレルギーの新規治療法の開発研究. 学術貢献賞受賞講演, 第 35 回 和漢医薬学会学術大会, 2018, 9, 1-2, 岐阜.
- 12) 山本 武, 長田夕佳, 門脇 真.: 葛根湯併用経口免疫療法による食物アレルギー治療の寛解維持効果についてモデルマウスを用いた検討. 第 35 回 和漢医薬学会学術大会, 2018, 9, 1-2, 岐阜.
- 13) 山本 武, 張 玥, 門脇 真.: 形質細胞用樹状細胞の遊走を制御する生薬含有化合物の探索とその化合物による腸炎モデルに対する治療効果. 第 35 回 和漢医薬学会学術大会, 2018, 9, 1-

- 2, 岐阜.
- * 14) Yamamoto T.: Therapeutic effect and preventive effect of kakkonto on food allergy. 2018 CAP Sikchi symposium, The Relationship between Medicinal Food and Nutrition in Health Care, 2018, 9, 6-7, Jeju, Korea.
 - 15) Zhang S., Ogata H., Yamamoto T., Kadowaki M.: Enteric neurons interact with dendritic cells in the mouse colonic mucosa by releasing IL-6. Falk symposium, IBD and Liver: East Meets West, 2018, 9, 7-8, Kyoto.
 - 16) Zinsou D., Hayashi S., Kadowaki M.: Exploration for natural medicines that stimulate the production of IL-10 in intestinal macrophages as a novel therapeutic approach in inflammatory bowel disease. Falk symposium, IBD and Liver: East Meets West, 2018, 9, 7-8, Kyoto.
 - 17) Hertati A., Hayashi S., Kadowaki M.: IL-4 receptor-deficient mice are resistant to the development of DSS-induced colitis. Falk symposium, IBD and Liver: East Meets West, 2018, 9, 7-8, Kyoto.
 - 18) Hayashi S., Wakabayashi N., Ogawa Y., Kadowaki M.: Berberine chloride, an enhancer of IL-10 production in macrophages, ameliorate an experimental colitis in mice. Falk symposium, IBD and Liver: East Meets West, 2018, 9, 7-8, Kyoto.
 - 19) Hertati A., Hayashi S., Yamamoto T., Kadowaki M.: IL-4 Receptor deficiency reduces severity of an experimental colitis in mice. 第3回 富山・アジア・アフリカ創薬研究シンポジウム(3rd TAA-Pharm Symposium), 2018, 9, 10-12, 富山.
 - 20) Song M., Yamamoto T., Kadowaki M.: Long-term therapeutic effect of combined treatment of oral immunotherapy and kakkonto in a murine food allergic model. 第3回 富山・アジア・アフリカ創薬研究シンポジウム(3rd TAA-Pharm Symposium), 2018, 9, 10-12, 富山.
 - * 21) 林周作, 門脇 真.: 腸管マクロファージの IL-10 産生を亢進する薬物の炎症性腸疾患の治療への応用. シンポジウム「炎症性疾患の病態薬理研究と創薬のための標的分子の提案」. 第69回日本薬理学会北部会, 2018, 9, 21, 富山.
 - 22) 緒方華子, Zhang S., 山本 武, 門脇 真.: 腸管神経は IL-6 の産生・放出による樹状細胞の機能制御を介して腸管免疫恒常性の維持に寄与する. 第20回日本神経消化器病学会, 2018, 10, 5-6, 名古屋.
 - * 23) 林周作.: 炎症性腸疾患の病態解明と新たな治療薬の探索研究. 学術奨励賞受賞講演, 日本薬学会北陸支部 第130回例会, 2018, 11, 18, 富山.
 - * 24) 山本 武.: 制御性 T 細胞誘導薬を経口免疫療法に併用した食物アレルギーの新たな治療法の開発. 若手シンポジウム, 日本薬学会北陸支部 第130回例会, 2018, 11, 18, 富山.
 - 25) Hertati A., 林周作, 山本 武, 門脇 真.: Depletion of IL-4 receptor α attenuates the severity of dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. 日本薬学会北陸支部 第130回例会, 2018, 11, 18, 富山.
 - 26) 宮田佳奈, 緒方華子, 門脇 真.: 腸管炎症病態モデルにおける腸管神経系での神経変性の検討. 日本薬学会北陸支部 第130回例会, 2018, 11, 18, 富山.

◇その他

講演

- 1) 山本武.: 食物アレルギーの根本的治療法の確立を目指した葛根湯を併用した経口免疫療法法の検討. フォーラム富山創薬, 2018, 5, 22, 富山
- 2) Zhang Y., Yamamoto T., Kadowaki M.: Discovery of new specific inhibitors of plasmacytoid dendritic cells migration by screening from constituents of Kampo medicines for inflammatory diseases in the gut. Toyama Academic GALA 2018, 2018, 9, 14, 富山.
- 3) 林周作.: 腸管マクロファージの IL-10 産生を亢進する生薬エキスの炎症性腸疾患に対する新規治療薬への応用. Toyama Academic GALA 2018, 2018, 9, 14, 富山.

- 4) 山本 武.: 生薬の抗アレルギー作用と漢方薬によるアレルギー治療. 富山のくすし 第 8 回漢方医学と生薬講座, 2018, 12, 15, 富山.
- 5) 門脇真.: 消化管におけるニコチン受容体などを介する神経系と免疫系のクロストーク. 喫煙科学研究財団シンポジウム「脳腸相関研究の最前線-細菌叢・免疫系の先端研究と今後の展望-」, 2019, 2, 16, 東京.

受賞

- 1) Hayashi S.; Disease Week 2018 Poster of Distinction. 「Berberine Chloride, an Enhancer of IL-10 Production in Macrophages, Suppresses the Development of an Experimental Colitis in Mice.」 2018, 6, 2-5, Washington DC.
- 2) Gou Q.: 第 67 回日本アレルギー学会学術大会 Best Presentation Award. 「Ahr agonist, combined with oral immunotherapy can alleviate allergic symptoms by induction of CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells in a murine food allergy model.」, 2018, 6, 22-24, 千葉.
- 3) 山本 武.: 2018 年度 和漢医薬学会 学術貢献賞 「葛根湯の制御性 T 細胞誘導作用を活用した食物アレルギーの新規治療法の開発研究 -漢方薬リポジショニングによる臨床応用-」, 2018.
- 4) 林 周作.: 2018 年度 日本薬学会 北陸支部 学術奨励賞 「炎症性腸疾患の病態解明と新たな治療薬の探索研究.」, 2018.

◇共同研究

国内

- 1) 藏本博史：京都工芸繊維大学大学院工芸科学研究科応用生物学部門細胞機能学分野
「逆流性食道炎の病態生理学的及び形態学的研究」
「腸管免疫性疾患における腸管神経系の役割に関する研究」
2004, 5-
- 2) 門脇 孝：東京大学大学院 医学系研究科 代謝栄養病態学（糖尿病・代謝内科）
小安重夫：理化学研究所 統合生命医科学研究センター
「PI3 キナーゼ欠損マウスを用いた免疫学的研究」
2004, 7-
- 3) 加藤伸一：京都薬科大学 病態薬科学系 薬物治療学分野
「抗がん剤起因性腸炎に対する大建中湯、紫苓湯および関連方剤の効果に関する研究」
（和漢医薬学総合研究所 2012-2013 年度, 2015 年度公募型共同研究 採択課題）
2012, 4-
- 4) 合原一幸：東京大学 生産技術研究所
「漢方医薬学と数理情報科学の融合による未病の科学的予測に基づく創薬研究」
（和漢医薬学総合研究所 2014-2015 年度公募型共同研究 採択課題）
2013, 11-
- 5) 山西芳宏：九州工業大学大学院情報工学研究院生命情報工学研究系
「和漢薬のターゲットタンパク質のインシリコ探索によるドラッグ・リポジショニング」
（和漢医薬学総合研究所 2014-2015 年度公募型共同研究 採択課題）
2014, 4-
- 6) 安達貴弘：東京医科歯科大学 難治疾患研究所 免疫疾患分野
「腸管神経系と腸管粘膜免疫系の相互作用の解明」
2016, 12-

◇研究費取得状況

- 1) 平成 30 年度 日本学術振興会科学研究費 基盤研究 (B) 代表：門脇 真 分担：山本 武，
林 周作
研究課題：漢方薬成分のインシリコ標的タンパク質探索による漢方薬リポジショニング
- 2) 平成 30 年度 日本学術振興会科学研究費 基盤研究 (C) 代表：山本 武
研究課題：葛根湯併用による安全かつ効率的な経口免疫療法による食物アレルギーの
治療方法の確立
- 3) 平成 30 年度 日本学術振興会科学研究費 基盤研究 (C) 代表：林 周作
研究課題：腸管マクロファージの IL-10 産生亢進作用をもつ炎症性腸疾患の新たな治療薬
の開発
- 4) 平成 30 年度 日本学術振興会科学研究費 国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化)
代表：林 周作
研究課題：炎症性腸疾患において腸管マクロファージが腸管粘膜の損傷を修復する
メカニズムの解明
- 5) 平成 30 年度 富山大学 機能強化経費 (機能強化促進分) 分担：林 周作
研究課題：医薬学と複雑系数理学からの挑戦 ～「未病」の解明、そして新たな医療体系の構築
と、地域との連携による健康人口の増加～
- 6) 平成 30 年度 和漢薬・バイオテクノロジー委託研究 代表：門脇 真 分担：山本 武
研究課題：急速経口免疫療法と葛根湯の併用による食物アレルギー疾患に対する根本的
治療法の創出ー東西医薬学の融合によるトランスレーショナルリサーチー
- 7) 平成 28～31 年度 (第 5 回) 公益財団法人 小林国際奨学財団 研究助成 代表：門脇 真
分担：林 周作
研究課題：漢方医薬学と数理工学の融合による「未病」の科学的予測と新規医療戦略の
構築ー腸管免疫性疾患への新たなアプローチー
- 8) 平成 29～32 年度 (第 6 回) 公益財団法人 小林国際奨学財団 研究助成 代表：林 周作
研究課題：炎症によって傷害された腸管粘膜の修復促進作用を有する、炎症性腸疾患の
新たな治療薬の開発研究
- 9) 平成 30 年度 公益財団法人 喫煙科学研究財団 特定研究 代表：門脇 真 分担：林 周作，
山本 武
研究課題：炎症性腸疾患における腸内細菌叢のゲノムワイド解析と喫煙による変化
ー炎症関連大腸発がんにおける腸内細菌叢の病的変化 dysbiosis に対するニコ
チン及びニコチン受容体活性化の影響ー
- 10) 平成 30 年度 公益財団法人 ダノン健康栄養財団 若手研究助成 代表：長田夕佳 分担：
山本 武
研究課題：レチノイン酸産生代謝制御作用を有する食品成分による食物アレルギー体質
の改善
- 11) 平成 30～31 年度 公益財団法人 ロッテ財団 奨励研究助成 代表：長田夕佳 分担：山本 武
研究課題：レチノイン酸代謝を制御する食品成分による食物アレルギー体質の改善
- 12) 平成 30 年度 財団法人 田村科学技術振興財団 助成事業 代表：門脇 真
講演会・シンポジウム等開催助成事業：第 39 回和漢医薬学総合研究所 特別セミナー及
び富山大学重点研究プロジェクト「未病」プロジェクト ジョイントセミナー
- 13) 平成 30 年度 日本メディカルハーブ協会 研究助成 代表：門脇 真
研究課題：メディカルハーブによる食物アレルギー体質の改善効果
- 14) 平成 30 年度 LEGEND Travel Award 代表：山本 武
参加学会：第 47 回日本免疫学会学術集会
- 15) 平成 30 年度 薬学研究奨励財団 国際学術交流補助 代表：林 周作
参加学会：Digestive Disease Week 2018 (DDW 2018)

◇研究室在籍者

薬学部 3 年生：後藤由佳
薬学部 4 年生：小川雄大
薬学部 4 年生：加藤 諒
大学院修士 1 年：宮田佳奈
大学院修士 2 年：林 美智慧
大学院修士 2 年：宋 夢婷
大学院修士 2 年：苟 巧
大学院修士 2 年：張 詩雨
大学院修士 2 年：窪野孝貴
大学院博士 2 年：緒方華子
大学院博士 2 年：Hertati Ai
大学院博士 2 年：張 玥
大学院博士 3 年：金内優也
大学院博士 3 年：Zinsou Donald

◇学位（修士，博士）取得者

修士論文

苟 巧：AhR agonist, combined with oral immunotherapy can alleviate allergic symptoms by induction of CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells in a murine food allergy model.

張 詩雨：Enteric neurons interact with dendritic cells in the mouse colonic mucosa.

林 美智慧：食物アレルギー病態モデルにおける葛根湯を併用した経口免疫療法による粘膜型マスト細胞の脱顆粒抑制とその機序の検討

教授	東田 千尋	Professor	Chihiro Tohda (Ph.D.)
助教	久保山 友晴	Assistant Professor	Tomoharu Kuboyama (Ph.D.)
特命助教	楊 熙蒙	Specially Appointed Assistant Professor	Ximeng Yang (B. P.)

◇研究目的

本分野では、神経変性疾患や老年性疾患の克服を目指した研究を実施している。難治性疾患に対する画期的な治療薬を見出すことと、病態を制御する因子の解明を目標に、薬理学、神経科学、和漢薬学的視点から多面的に取り組み、以下の2項目に対して、基礎研究から臨床研究まで幅広く研究を進めている。

- ①和漢薬研究による「Unmet medical needs を克服する新しい治療薬の開発」を加速させ、成果をヒトに届ける
- ②和漢薬研究による、新しい生理機能の発見および新しいカテゴリーの治療薬の提示

具体的には、神経回路網が破綻することによって機能不全が永続あるいは進行する難治性神経変性疾患（主としてアルツハイマー病、脊髄損傷、うつ病）をターゲットとして研究を行っている。神経回路網が破綻した後からでもこれら疾患における神経機能を正常に回復させるような、根本的治療戦略としての“神経回路網再構築薬”の開発を目指している。またサルコペニア改善薬の開発も進めている。

アルツハイマー病研究では、モデルマウスの神経回路網を修復することにより記憶障害を顕著に改善する漢方方剤や生薬由来成分を見出し、それらのシグナリングの解析を進めている。脊髄損傷研究では、ニューロン、アストロサイト、マイクログリア、骨格筋など様々な細胞に対して質的变化を与え、運動機能改善を促進する種々の薬物を見出している。

◇研究概要

- 1) 中枢神経における神経ネットワーク再構築を促進する分子機序の包括的解明
- 2) アルツハイマー病、脊髄損傷、うつ病に対する根本的治療を目指した和漢薬研究
- 3) グリア細胞と神経細胞の相互作用による、神経変性疾患の改善メカニズムの解明
- 4) 骨格筋萎縮の改善に有効な薬物の研究
- 5) 基礎研究を植物性医薬品開発、漢方方剤の効能拡大に繋げるための、ヒトでの Proof of Concept

◇原著論文

- 1) Tanabe N., Kuboyama T., Tohda C.: Matrine promotes neural circuit remodeling to regulate motor function in a chronic model of spinal cord injury. *Neural Regen. Res.*, 2019. doi: 10.4103/1673-5374.259625.
- 2) Yang Z., Kuboyama T., Tohda C.: Naringenin promotes microglial M2 polarization and Aβ degradation enzyme expression. *Phytother Res.*, 2019. doi: 10.1002/ptr.6305. [Epub ahead of print]
- 3) Kodani A., Kikuchi T., Tohda C.: Acteoside improves muscle atrophy and motor function by

- inducing new myokine secretion in chronic spinal cord injury. *J. Neurotrauma*, 2019. 36(12):1935-1948. doi: 10.1089/neu.2018.600.
- 4) Kuboyama T.: Visualizing axonal growth cone collapse and early amyloid β effects in cultured mouse neurons. *J. Vis. Exp.*, 140: e58229. 2018. doi: 10.3791/58229.
 - 5) Tanie Y., Tanabe N., Kuboyama T., Tohda C.: Extracellular neuroleukin enhances neuroleukin secretion from astrocytes and promotes axonal growth *in vitro* and *in vivo*. *Front. Pharmacol.*, 9: 1228, 2018. doi.org/10.3389/fphar.2018.01228.
 - 6) Yang X., Tohda C.: Diosgenin restores A β -induced axonal degeneration by reducing the expression of heat shock cognate 70 (HSC70). *Sci. Rep.*, 8(1): 11707, 2018. doi: 10.1038/s41598-018-30102-8.
 - 7) Tanabe N., Kuboyama T., Tohda C.: Matrine directly activates extracellular heat shock protein 90, resulting in axonal growth and functional recovery in spinal cord injured-mice. *Front. Pharmacol.*, 9: 446, 2018. doi: 10.3389/fphar.2018.00446.

◇総説

- 1) 東田千尋, 久保山友晴, 楊熙蒙. 和漢薬創薬を目指した基礎研究と臨床研究. *生体の科学*, 69(4): 354-357. 2018.

◇学会報告 (*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) Kuboyama T., Tohda C. Polygalae Radix extract prevents axonal degeneration and memory deficits in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology 2018, 7, 1-6 (Kyoto, Japan)
- 2) Tohda C., Kodani A. Acteoside-induced PKM2 secretion from skeletal muscle is associated with functional recovery of chronic spinal cord injury. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology 2018, 7, 1-6 (Kyoto, Japan)
- 3) Yang X., Tohda C. Diosgenin-induced reduction of HSC70 results in axonal regeneration and improvement of memory function in a mouse model of Alzheimer's disease. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology 2018, 7, 1-6 (Kyoto, Japan)
- * 4) 久保山友晴 軸索伸長を基盤とした神経変性疾患治療法の開発. 日本薬学会北陸支部第130回例会 2018, 11, 18 (富山) [学術奨励賞受賞講演]
- 5) 久保山友晴. マイクログリアの善玉化によるアルツハイマー病治療法の開発. Toyama Academic GALA 2018 2018. 9. 14 (富山)
- 6) 楊熙蒙. Diosgenin によるアルツハイマー病の記憶回復に関わる作用メカニズムの解明. Toyama Academic GALA 2018 2018. 9. 14 (富山)
- 7) 東田千尋, 楊熙蒙, 稲田祐奈, 松井三枝. Diosgenin-rich yam extract enhances cognitive function: a placebo-controlled, randomized, double-blind, crossover study of healthy adults. 第61回日本神経化学学会大会・第40回日本生物学的精神医学会合同年会 2018. 9. 6-8 (神戸)
- 8) 久保山友晴, 東田千尋. HDAC3 inhibition ameliorates memory function via regulating microglial phenotype in Alzheimers disease model mice. 第61回日本神経化学学会大会・第40回日本生物学的精神医学会合同年会 2018. 9. 6-8 (神戸)
- 9) 楊熙蒙, 東田千尋. Diosgenin restores axonal degeneration and improves memory deficits in Alzheimer's disease via the reduction of HSC70. 第61回日本神経化学学会大会・第40回日本生物学的精神医学会合同年会 2018. 9. 6-8 (神戸)
- 10) 谷江良崇, 田辺紀生, 久保山友晴, 東田千尋. Extracellular neuroleukin enhances neuroleukin secretion from astrocytes and promotes axonal growth. 第61回日本神経化学学会大会・第40回日本生物学的精神医学会合同年会 2018. 9. 6-8 (神戸)
- 11) 山内唯, 葛躍偉, 吉松嘉代, 小松かつ子, 東田千尋. Memory enhancement by oral

administration of the extract of *Eleutherococcus senticosus* leaves and active compounds transferred in the brain. 第 61 回日本神経化学会大会・第 40 回日本生物学的精神医学会合同年会 2018. 9. 6-8 (神戸)

- 12) 中野葵, 東田千尋. Effects of diosgenin on motor function and axonal repairing in spinal cord injured mice. 第 61 回日本神経化学会大会・第 40 回日本生物学的精神医学会合同年会 2018. 9. 6-8 (神戸)
- 13) 菊池高弘, 小谷篤, 東田千尋. Acteoside improves chronic spinal cord injury by activating skeletal muscle. 第 61 回日本神経化学会大会・第 40 回日本生物学的精神医学会合同年会 2018. 9. 6-8 (神戸)
- 14) 小湊誠也, 久保山友晴, 東田千尋. Polygalae Radix extract increases an M2/M1 ratio of microglia and improves spinal cord injury. 第 61 回日本神経化学会大会・第 40 回日本生物学的精神医学会合同年会 2018. 9. 6-8 (神戸)
- * 15) 東田千尋. 日本発の植物性医薬品開発に向けたアカデミアでの研究. 第 35 回和漢医薬学会学術大会 2018. 9. 1-2 (岐阜)
- * 16) 久保山友晴. アルツハイマー病の予防と治療を目指した和漢薬研究. 第 35 回和漢医薬学会学術大会 2018. 9. 1-2 (岐阜)
- 17) 楊熙蒙, 東田千尋. Diosgenin による脳内の軸索修復を介したアルツハイマー病の記憶回復作用. 第 35 回和漢医薬学会学術大会 2018. 9. 1-2 (岐阜)
- 18) 渡り英俊, 嶋田豊, 東田千尋. アルツハイマー病の認知機能に及ぼす帰脾湯の効果の研究. 第 35 回和漢医薬学会学術大会 2018. 9. 1-2 (岐阜)
- 19) Kuboyama T, Tohda C. HDAC3 inhibition ameliorates memory function via microglial skewing to M2 in Alzheimer's disease model mice. 第 92 回日本薬理学会年会 2019. 3. 14-16 (大阪)

招待講演

- 1) Tohda C. Development of Promising Therapeutic Drugs for Neurodegenerative Diseases. 4th 2018 Joint Symposium between Institute of Natural Medicine at University of Toyama and Natural Products Research Institute at Seoul National University. 2018.11. 5 (Seoul, Korea)
- 2) 東田千尋, 野本かおり: JBP172T (GPPGPAG) の脳機能に与える作用について. 第 7 回 JBP 研究会 2018, 8, 28-29 (久留米)
- 3) 東田千尋, 楊熙蒙. 神経疾患の治療戦略創出に向けた和漢薬研究. 第 65 回日本動物学会総会 企画シンポジウム「和漢薬学と動物実験: 新しい治療法開発に向けた“くすり”と”生体“の研究」 2018. 5. 16-18 (富山)
- 4) 東田千尋. 和漢薬創薬に向けた基礎研究と臨床研究. 第 65 回北海道薬学大会日本生薬学会北海道支部総会・第 42 回例会; 2018. 5. 12 (札幌) [特別講演]

◇その他

その他の講演

- 1) 久保山友晴. アルツハイマー病と和漢薬. 平成 30 年度 第 9 回 漢方医学と生薬講座 2019. 1. 19 (富山)
- 2) 東田千尋. 認知症に挑む和漢薬研究: 基礎から臨床へ. 5 時間で学ぶ富山大学の研究を 5 時間で学ぶ「聞くくすり。」シリーズ 2019. 2. 9. (富山)
- 3) 久保山友晴. アルツハイマー病と和漢薬研究. 富山みらいロータリークラブ卓話 2019. 2. 26. (富山)

- 4) 楊熙蒙. 脳内の軸索再伸長によるアルツハイマー病の新規治療法の開発. 平成 30 年度富山大学杉谷地区 第 1 回若手向け研究発表会 2019. 3. 8 (富山)

新聞記事, 雑誌など

- 1) 2018 年 10 月 30 日 北日本新聞 (社会・地域) 生薬成分アクテオサイド 脊髄損傷改善創薬に期待 富山大グループ発見
- 2) 2018 年 10 月 30 日 富山新聞 (社会) 脊髄損傷回復作用の生薬成分 富大・東田教授ら 発見し解明
- 3) 東田千尋. 認知症は自分で防げる! 治せる! 「ヤマイモ」の成分が脳の神経細胞をつなぎ直し認知機能を改善すると臨床試験で判明 マキノ出版ムック「壮快」特別編集 2018 Oct 1, 62-63.
- 4) 東田千尋. シリーズ「認知症」この人に注目! 東田千尋さん 健康 365 10 月号 2018 Aug 16, 162-163.
- 5) 東田千尋. 認知症を防ぎ治す極意 ヤマイモの成分が脳の神経細胞をつなぎ直し認知機能を改善すると臨床試験で判明 壮快 8 月号 2018 June 15, 140-141.
- 6) 東田千尋. 動物実験で認知症症状改善作用が確認されたやまいもの認知機能向上効果が人を対象とした臨床試験でもついに実証 月刊健康 4 月号 2018 May 2, 35-37.

◇特許

- 1) 東田千尋, 大野木宏, inventors; タカラバイオ株式会社, 国立大学法人富山大学, assignee. 記憶障害の予防及び/又は治療のための組成物. 特許第 6381284 号. 2018 Aug. 10.
- 2) 東田千尋, 小谷篤, inventors; 国立大学法人富山大学, assignee.. ペリオスチン及び PKM2 の分泌促進剤.. PCTJP2018/25119. 出願日: 2018 July 2.

◇共同研究

- 1) 小松かつ子: 富山大学, 「神経変性疾患に有効な伝統薬物分子の探索とその治療戦略」
- 2) 松谷裕二: 富山大学, 「acteoside 類の研究」「新規化合物の神経保護作用の研究」
- 3) 上山健彦: 神戸大学バイオシグナル研究センター, 「活性酸素過剰 NADPH oxidase 4 (Nox4) トランスジェニックマウスを用いた脊髄損傷修復に関する研究」「アストロサイトを介し神経修復を促進する化合物のスクリーニングと新薬開発」
- 4) 野村靖幸: 久留米大学・細井徹: 広島大学・金子雅幸: 広島大学, 「小胞体ストレス応答機構を標的とする和漢薬由来抗アルツハイマー病薬の創製研究」
- 5) 酒井隆一: 北海道大学水産科学研究院, 「アルツハイマー病の記憶障害を改善する海洋天然物の探索」
- 6) Hongyang Zou: Icahn School of Medicine at Mount Sinai, 「遺伝子発現を介した軸索再生の研究」
- 7) 日本生物製剤: 「胎盤抽出物の中樞神経機能における効果の検討」
- 8) 小松かつ子, 津田正明, 久保山友晴, 田淵明子, 渡り英俊, 東田道久: 富山大学, 「漢方薬による認知症予防への取り組みと地域活性化」
- 9) 松井三枝: 金沢大学, 「認知機能等に関する臨床研究」
- 10) 小林製薬: 「認知症領域における生薬オンジの有効性研究」
- 11) ロート製薬: 「生薬「遠志」に関する研究」
- 12) 戸邊一之: 富山大学, 「マイクログリアを介した脊髄損傷治療法の開発」

◇研究費取得状況

- 1) 文部科学省研究費補助金 基盤研究 B (代表：東田千尋, 連携：久保山友晴)「慢性期脊髄損傷の薬物治療；骨格筋萎縮と軸索断裂を改善する生薬医薬品の開発研究」
- 2) 文部科学省研究費補助金 基盤研究 B (分担：東田千尋)「細胞表面の「生命装置」に作用する海洋天然物の探索」
- 3) 文部科学省研究費補助金 基盤研究 B (分担：東田千尋)「漢方薬成分のインシリコ標的タンパク質探索による漢方薬リポジショニング」
- 4) 日本医療研究開発機構研究費・創薬基盤推進研究事業 (分担：東田千尋)「安心・安全・高品質な漢方薬原料生薬の持続的利用を指向した薬用植物バイオナーサリーの構築とブランド生薬の開発に関する研究」
- 5) AMED 創薬基盤推進研究事業 (分担：東田千尋)「次世代医薬品の効率的実用化推進のための品質評価技術基盤の開発」
- 6) 一般財団法人北陸産業活性化センター R&D推進・研究助成金 (代表：東田千尋, 分担：久保山友晴)「神経回路網の再構築による認知症予防・改善のための機能性表示食品の開発」
- 7) 神戸大学バイオシグナル総合研究センター共同利用研究 (代表：久保山友晴)「マイクログリアの善玉化に着目した脊髄損傷治療法の開発」
- 8) 富山大学運営費交付金機能強化費 (代表：東田千尋, 分担：久保山友晴)「漢方薬による認知症予防への取り組みと地域活性化」
- 9) 文部科学省研究費補助金 基盤研究 C (代表：久保山友晴, 分担：東田千尋)「マイクログリアの M2 化によるアルツハイマー病根本的治療法の開発」

◇研究室在籍者

学部 3 年生：近藤麻布

学部 4 年生：長瀬綸沙, 南雲美咲

学部 5 年生：井関隆介

学部 6 年生：山内唯

大学院修士 1 年：細川治起, 菊池高弘, 中野葵

大学院修士 2 年：小湊誠也

大学院博士 2 年：谷江良崇

大学院博士 3 年：田辺紀生, 金原嘉之 (医学部より派遣)

研究生：趙慶峰 (2018 年 9 月まで)

研究支援員：野本かおり

研究員：津田正明, アンドレイア デ トレド (2019 年 3 月より)

◇研究目的

脂質生化学の研究技法を用いて、和漢薬ならびに植物由来油脂の脂質代謝に及ぼす影響を明らかにし、その分子機構を解明することが、本研究分野の目的である。

◇活動概要

1) 腸管内胆汁酸を介した和漢薬の新規作用機構の解明

腸管内の胆汁酸代謝の観点から和漢薬の新機能性を明らかにすることで、その効果の科学基盤を構築する。

2) エゴマの有効活用法の開発をととした地域貢献

エゴマの葉ならびに種子由来油脂の新規活用法の開発を目指した研究を展開し、近隣地域産業の促進に寄与することを目指す。

◇著書

- 1) 渡辺志朗. 食品機能性脂質の基礎と応用. 池田郁男監修. 東京: 株式会社シーエムシー出版: 2018. 第2章. 1. ω3系脂肪酸としてのα-リノレン酸の位置づけ: エイコサペンタエン酸との比較; p. 33-9.

◇原著論文

- 1) Watanabe S., Fujita K., Nishida T., Imura J.: Ameliorative effect of animal bile preparations on dextran sulfate sodium-induced colitis. *Trad. Kampo Med*, 5: 67-74, 2018.

◇学会報告 (*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) 佐藤瑛晶、守田雅志、渡辺志朗、今中常雄、宋孝紀. ピレン修飾脂肪酸を用いた新規ペルオキシゾーム脂肪酸β酸化活性及び脂肪酸合成活性の測定法 日本薬学会北陸支部 第130回例会, 2018, 11, 18, 富山.
- 2) Dietary supplementation with an alpha-linolenate-rich oil (perilla oil) increases fecal excretion of mucin in mice. Chen Zhuoer, Tetsuya Tsuji, Shiro Watanabe. *The Third International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network*, 2018, 9, 10-12, Toyama.
- 3) 渡辺志朗、陳卓爾、加賀谷元太、藤田恭輔. リトコール酸誘発性胆汁うっ滞モデルにおける肝傷害と肝臓内胆汁蓄積に対する防己黄耆湯の防御効果. 和漢医薬学会学術大会, 2108, 9, 1-2, 岐阜.
- 4) 渡辺志朗、陳卓爾、藤田恭輔. デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘発大腸炎に対するヒオデオキシコール酸の軽減作用: 糞便へのDSSの排泄との関係. 第40回胆汁酸研究会, 2018, 12, 1, 呉.
- 5) 守田雅志、松本隼、佐藤瑛晶、渡辺志朗、今中常雄、宋孝紀. ピレン修飾脂肪酸を基質としたペルオキシゾーム脂肪酸β酸化及び脂肪酸生合成の新規測定法. 日本薬学会第139年会, 2019, 3, 20-23, 幕張.
- 6) 道志勝、渡辺志朗、細山田真、赤江豊. マウス一過性脳虚血後の海馬における遺伝

- 子発現応答に対する低体温の影響. 日本薬学会第 139 年会, 2019, 3, 20-23, 幕張.
- 7) 陳卓爾、渡辺志朗、藤田恭輔. 防己黄耆湯はリトコール酸 (LCA) の腸管での吸収を抑制することによって胆汁うっ滞性肝傷害を軽減する. 日本薬学会第 139 年会, 2019, 3, 20-23, 幕張.
 - 8) 藤田恭輔、濱田和花、茶谷大輝、渡辺志朗. がん悪液質モデルマウスに対するエゴマ葉の効果. 日本薬学会第 139 年会, 2019, 3, 20-23, 幕張.
 - 9) 渡辺志朗、陳卓爾、藤田恭輔. マウスにおけるデキストラン硫酸ナトリウム誘発大腸炎に対するヒオデオキシコール酸の防御作用. 日本薬学会第 139 年会, 2019, 3, 20-23, 幕張.

◇共同研究

- 1) 古澤之裕: 富山県立大学, 「漢方薬による腸管内胆汁酸構成の改変における腸内細菌叢の役割の解明」
- 2) 能勢充彦: 名城大学薬学部, 「消化管に作用する漢方方剤の腸管内胆汁酸構成ならびに粘液分泌に及ぼす影響の解析」
- 3) 上田 浩: 岐阜大学工学部, 「GPCR である TGR5 を介する胆汁酸の新規疾患制御機構の解明」
- 4) 道志 勝; 帝京大学薬, 「動物胆構成胆汁酸による実験的脳虚血一再灌流後の神経細胞死の軽減効果の評価」
- 5) 酒井秀紀、清水貴浩: 富山大学大学院医学薬学研究部(薬学), 「薬物による容積感受性外向き整流性 Cl⁻チャンネルの阻害における脂質代謝の役割に関する研究」
- 6) 和田 努、笹岡利安: 富山大学大学院医学薬学研究部(薬学) 「脂肪肝形成におけるペルオキシゾーム ABCD1 の役割の解明」
- 7) 藤田恭輔: 富山短期大学, 「悪液質モデルマウスに対するエゴマ由来の油脂ならびに葉の効果に関する研究」
- 8) Suresh Awale: 富山大学和漢医薬学総合研究所, 「エゴマ葉の成分分析とその新規活用法に関する研究」
- 9) 酒徳昭宏: 富山大学大学院理工学研究部(理学) 「炭化水素分解活性を有する環境微生物の検索とその応用」
- 10) 堀川 恵司: 富山大学大学院理工学研究部(理学) 「富山湾に生息する新種クリオネの脂質構成の解析」
- 11) 中村省吾: 富山大学大学院理工学研究部(理学), 「脂質産生能を有する環境微細藻類・微生物の検索とその応用」
- 12) 守田雅志: 富山大学大学院医学薬学研究部(薬学), 「副腎白質ジストロフィーにおけるペルオキシゾーム極長鎖脂肪酸代謝の異常の機構解明に関する研究」

◇非常勤講師

- 1) 渡辺志朗: 富山県立大学工学部 「細胞工学」 2018, 5-6.

◇研究費取得状況

- 1) 文部科学省科学研究費, 基盤研究(C) (代表: 渡辺志朗) 「腸管内胆汁酸を介する漢方薬の新しいメタボリックシンドローム改善作用の実証」
- 2) 受託研究費 富山市長 (代表: 渡辺志朗) 「エゴマブランド化促進に関するエゴマ含有成分の有効性実証研究業務」
- 3) 小林国際奨学財団研究助成 (代表: 渡辺志朗) 「生活習慣病治療に用いられる漢方薬の腸管内の胆汁酸濃度ならびに糖・脂質代謝異常に及ぼす影響の評価」

◇研究室在籍者

大学院医学薬学教育部博士後期課程 2 年生: 陳卓爾

大学院医学薬学教育部博士前期課程1年生：馬青苗
薬学部薬学科6年生：辻哲也
薬学部薬学科5年生：加賀谷元太
薬学部創薬科学科4年生：橋本卓也
薬学部薬学科4年生：保岡漠
薬学部薬学科4年生：藤原大地
薬学部薬学科3年生：杉村美愛
協力研究員：田辺宏樹（北陸大学薬学部）

漢方診断学分野

Division of Kampo Diagnostics

教授	柴原 直利	Professor	Naotoshi Shibahara (M.D., Ph.D.)
准教授	小泉 桂一	Associate Professor	Keiichi Koizumi (Ph.D.)
助教	条 美智子	Assistant Professor	Michiko Jo (Ph.D.)
技術補佐員	犬塚 明子	Assistant	Akiko Inujima

◇研究目的

漢方薬は様々な疾患の治療において幅広く使用されており、慢性あるいは難治性疾患における漢方薬による治療及び進展予防効果への期待も大きい。その一方で、漢方医学は経験的であるとの批判もあり、臨床研究や基礎研究を通じた科学的エビデンスの蓄積が求められている。エビデンスの蓄積には、漢方医学的概念や証（適応病態）の客観化するとともに、漢方薬の薬理効果や作用機序を解明することにより、漢方医薬学を普遍的なものとする必要である。そこで、本分野は、漢方医学的病態や漢方薬の治療効果に関する臨床研究と、実際の臨床での漢方薬使用状況を考慮した基礎研究により、新たな漢方医学を確立することを目指している。

◇研究概要

I) 漢方方剤・生薬の薬理効果の基礎的研究

- 1) 浮腫・下痢・慢性腎臓病・癌に対する漢方方剤・生薬の効果
- 2) 漢方方剤・生薬の粘膜免疫活性効果
- 3) 漢方方剤・生薬の粘膜ワクチンアジュバント効果
- 4) 漢方方剤・生薬成分の生体内動態解析
- 5) 生薬の品質及び漢方方剤の去加方に起因する効果発現の変化
- 6) 生薬・漢方方剤含有成分の同定・生物活性の評価
- 7) ストレス対応漢方方剤の薬理効果

II) 証の科学的翻訳に関する臨床的研究

- 1) 漢方医学的病態の数値化
- 2) 自律神経系と漢方医学的病態との関連性
- 3) 各種疾患に対する漢方方剤の臨床効果

III) 漢方医薬学教育に関する研究

- 1) 漢方医薬学教育効果に関する検討
- 2) 漢方医薬学研修プログラムの開発

◇原著論文

- 1) Zhu S., Shirakawa A., Shi Y., Yu X., Tamura T., Shibahara N., Yoshimatsu K., Komatsu K.: Impact of different post-harvest processing methods on the chemical compositions of peony root. *J Nat Med.*, 72(3): 757-767, 2018. doi: 10.1007/s11418-018-1214-x.
- 2) Prangsaengtong O., Jantaree P., Lirdprapamongkol K., Ngiwsara L., Svasti J., Koizumi K.: Aspirin suppresses components of lymphangiogenesis and lymphatic vessel remodeling by inhibiting the NF- κ B/VCAM-1 pathway in human lymphatic endothelial cells. *Vasc Med.*, 23(3): 201-211, 2018.

- doi: 10.1177/1358863X18760718.
- 3) Igarashi Y., Nawaz A., Kado T., Bilal M., Kuwano T., Yamamoto S., Sasahara M., Jiuxiang X., Inujima A., Koizumi K., Imura J., Shibahara N., Usui I., Fujisaka S., Tobe K.: Partial depletion of CD206-positive M2-like macrophages induces proliferation of beige progenitors and enhances browning after cold stimulation. *Sci Rep.*, 8(1): 14567, 2018. doi: 10.1038/s41598-018-32803-6.
 - 4) Iitsuka H., Koizumi K., Inujima A., Suzaki M., Mizuno Y., Takeshita Y., Eto T., Otsuka Y., Shimada R., Liu M., Ikeda K., Nakano M., Suzuki R., Maruyama K., Zhou Y., Sakurai H., Shibahara N.: Discovery of a sugar-based nanoparticle universally existing in boiling herbal water extracts and their immunostimulant effect. *Biochem Biophys Rep.*, 16: 62-68, 2018. doi: 10.1016/j.bbrep.2018.08.004.
 - 5) Prangsaengtong O., Jantaree P., Lirdprapamongkol K., Svasti J., Koizumi K. :Shikonin Suppresses Lymphangiogenesis via NF- κ B/HIF-1 α Axis Inhibition. *Biol Pharm Bull.*, 41(11): 1659-1666, 2018. doi: 10.1248/bpb.b18-00329.
 - 6) Xu JX., Koizumi K., Liu MX., Mizuno Y., Suzaki M., Iitsuka H., Inujima A., Fujimoto M., Shibahara N., Shimada Y.: Shikonin induce anti-tumor effect of murine mammary cancer via P38-dependent apoptosis. *Oncol Rep.*, 41(3): 2020-2026, 2019. doi: 10.3892/or.2019.6966.

◇総 説

- 1) 柴原直利, 日本東洋医学会専門医制度委員会. キャリアアップのための産婦人科関連 専門医・認定医ガイド (第1章) 4分野共通 漢方専門医. 産科と婦人科. 2018 Apr; 85(Suppl): 52-62.
- 2) 柴原直利. 第1回漢方医学教育 SYMPOSIUM2018 大学漢方医学教育のカリキュラムの提案—大学医学部モデルコアカリキュラムの改訂を受けて—. *日経メディカル*. 2018 Jun; 607: 22-23.
- 3) 柴原直利. 【モダン・カンポウ 10年の功罪】現代における漢方医学教育. *モダンフィジシャン*. 2018 Dec; 38(12): 1242-1245.

◇症例報告

- 1) 野上達也, 渡り英俊, 藤本誠, 金原嘉之, 北原英幸, 三澤広貴, 柴原直利, 嶋田豊. 加味帰脾湯、芍帰膠艾湯が有効であった小児不応性血球減少症の一例. *日東医誌*. 2018 Apr; 69(2): 178-183.

◇学会報告 (*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) Jo M, Trujillo AN, Shibahara N, Breslin JW. Evaluation of the Impact of the Traditional Medicine Formulation Goreisan and Its Components on Mesenteric Lymphatic Vessel Contraction and Lymphatic Endothelial Barrier Function. *EXPERIMENTAL BIOLOGY* 2018; 2018 Apr 21-25; San Diego, California.
- 2) Shibahara N, Kimura M, Wu YX, Etoh T, Koizumi K, Jo M. Effects of goreisan on colon aquaporins in magnesium sulfate-induced diarrhea model rats. *19th ICOM*; 2018 Nov 24-26; Taipei.
- 3) 柴原直利. 指導医講習会. 第69回日本東洋医学会学術総会; 2018 Jun 8-10; 大阪.
- 4) 柴原直利. 専攻医のための説明会. 第69回日本東洋医学会学術総会; 2018 Jun 8-10; 大阪.
- 5) 柴原直利. 医療倫理・医療安全講習会. 第69回日本東洋医学会学術総会; 2018 Jun 8-10; 大阪.
- 6) 柴原直利, 藤本誠, 野上達也, 渡り英俊, 嶋田豊. 漢方薬剤師セミナー 漢方を使った治療に積極的な大学病院での診療. 第69回日本東洋医学会学術総会; 2018 Jun 8-10; 大阪.
- 7) 藤本誠, 野上達也, 渡り英俊, 金原嘉之, 北原英幸, 三澤広貴, 柴原直利, 嶋田豊. 漢方治療への置換に成功した、黄体・卵胞ホルモン混合製剤治療後より過食に至った月経困難症と月経前症候群の二例. 第69回日本東洋医学会学術総会; 2018 Jun 8-10; 大阪.

- 8) 野上達也, 藤本誠, 渡り英俊, 北原英幸, 三澤広貴, 金原嘉之, 柴原直利, 嶋田豊. 関節リウマチに生物学的製剤やメトトレキサートを活かすための漢方. 第 69 回日本東洋医学会学術総会; 2018 Jun 8-10; 大阪.
- 9) 北原英幸, 三澤広貴, 金原嘉之, 渡り英俊, 野上達也, 藤本誠, 柴原直利, 嶋田豊. パニック発作に桂枝去桂加茯苓白朮湯が奏効した一例. 第 69 回日本東洋医学会学術総会; 2018 Jun 8-10; 大阪.
- 10) 渡り英俊, 三澤広貴, 北原英幸, 金原嘉之, 野上達也, 藤本誠, 柴原直利, 嶋田豊. 月経前の浮腫、頭痛に桂枝茯苓丸合茯苓沢瀉湯が有効であった 2 例. 第 69 回日本東洋医学会学術総会; 2018 Jun 8-10; 大阪.
- 11) 呉伊義, 木村真梨, サランチチグ, 江藤武志, 大河原優, 酒井玲奈, 条美智子, 柴原直利. 硫酸マグネシウム誘発下痢モデルラットにおける五苓散の大腸アクアポリンに対する影響. 第 35 回和漢医薬学会大会; 2018 Sep 1-2; 岐阜.
- 12) 野上達也, 北原英幸, 藤本誠, 渡り英俊, 三澤広貴, 金原嘉之, 柴原直利, 嶋田豊. 烏頭赤石脂丸料が奏効している原因不明の前胸部痛の一例. 第 44 回日本東洋医学会北陸支部例会; 2018 Oct 21; 福井.
- 13) 金原嘉之, 北原英幸, 三澤広貴, 渡り英俊, 野上達也, 藤本誠, 柴原直利, 嶋田豊. 腰椎椎間板ヘルニアに伴う神経根性疼痛に対し、疼痛治療薬に当帰鬚散の併用が奏効した一例. 第 44 回日本東洋医学会北陸支部例会; 2018 Oct 21; 福井.
- 14) 柴原直利. 高齢者疾患と漢方. 日本生薬学会関西支部平成 30 年秋期講演会; 2018 Nov 6; 京都. (招待講演)
- 15) 道原成和, 韓立坤, 藤田日奈, 柴原直利, 高橋隆二. 尿中カテコラミンにおける抑肝散加陳皮半夏価値に半夏の薬理的検討. 日本薬学会第 139 年会; 2019 Mar 20-23; 千葉.

◇特 許

- 1) 小泉桂一, 鈴木 亮, 丸山 一雄, inventors; 合同会社 レビアスファーマ, assignee. 粒子およびその製造方法. 特許第 2016-193235 号. 2018 Mar 30. (前年度未掲載分)

◇その他

- 1) Shibahara N. The outline of Kampo Medicine, Abdominal Examination. Academic Lecture (University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City); 2018 May 28; Ho Chi Minh, Viet Nam. (招待講演)
- 2) Shibahara N. Relation between the clinical effects and the quality of crude drug - focused on Paeoniae Radix -. The XVI Science and Technology Symposium of Traditional Medicine and Pharmacy; 2018 Sep 28; Ho Chi Minh, Viet Nam. (招待講演)
- 3) Shibahara N. The current state of Japanese Traditional Medicine (Kampo Medicine). PMDA-ATC Quality Control (Herbal Medicine) Seminar 2018; 2018 Oct 22; Toyama.
- 4) Shibahara N. Relation between the clinical effects and the quality of crude drug - focused on Paeoniae Radix -. The XVI Science and Technology Symposium of Traditional Medicine and Pharmacy; 2018 Sep 28; Ho Chi Minh, Viet Nam. (招待講演)
- 5) Shibahara N. The current state of Japanese Traditional Medicine (Kampo Medicine). PMDA-ATC Quality Control (Herbal Medicine) Seminar 2018; 2018 Oct 22; Toyama.
- 6) 柴原直利. 症例検討. 第 41 回漢方診断研究会; 2018 Apr 19; 富山.
- 7) 柴原直利. 漢方医学の基本的概念. 富山のくすし 平成 30 年度第 1 回漢方医学と生薬講座; 2018 Apr 21; 富山.
- 8) 柴原直利. 未病と養生. 平成 30 年度富山市民大学 生活医学薬学を学ぶ; 2018 May 11; 富山.
- 9) 柴原直利. 症例検討. 第 75 回富山漢方談話会; 2018 May 15; 富山.
- 10) 柴原直利. 未病と養生. 富山のくすし 平成 30 年度第 2 回漢方医学と生薬講座; 2017 May 19; 富山.

- 11) 柴原直利. 漢方方剤の研究から創薬へ 五苓散の効果発現におけるアクアポリンの関与. 第 47 回フォーラム富山「創薬」; 2018 May 22; 富山.
- 12) 柴原直利. 気血水診断. 平成 30 年度富山市民大学 生活医学薬学を学ぶ; 2018 May 25; 富山.
- 13) 柴原直利. 四診について. 富山大学楮鞭会; 2018 May 31; 富山.
- 14) 柴原直利. 症例検討. 第 42 回漢方診断研究会; 2018 Jun 21; 富山.
- 15) 柴原直利. 臨床で頻用される 10 方剤. 富山のくすし 平成 30 年度第 3 回漢方医学と生薬講座; 2018 Jun 23; 富山.
- 16) 柴原直利. 症例検討. 第 76 回富山漢方談話会; 2018 Jul 10; 富山.
- 17) 柴原直利. 漢方講座 癌治療における漢方治療. 登録販売者生涯学習研修 A 講座; 2018 Jul 12; 富山.
- 18) 柴原直利. 様々な愁訴に対する漢方治療. 富山のくすし 平成 30 年度第 4 回漢方医学と生薬講座; 2018 Jul 21; 富山.
- 19) 柴原直利. 漢方医学の基礎知識. 第 23 回富山大学和漢医薬学総合研究所夏期セミナー; 2018 Aug 7-8; 富山.
- 20) 柴原直利, 条美智子. 気血水診断法. 第 23 回富山大学和漢医薬学総合研究所夏期セミナー; 2018 Aug 7-8; 富山.
- 21) 柴原直利, 条美智子. 症例検討. 第 43 回漢方診断研究会; 2018 Aug 23; 富山.
- 22) 柴原直利. 循環器疾患と漢方治療. 富山のくすし 平成 30 年度第 5 回漢方医学と生薬講座; 2018 Sep 8; 富山.
- 23) 柴原直利. 症例検討. 第 77 回富山漢方談話会; 2018 Sep 11; 富山.
- 24) 柴原直利, 条美智子. 症例検討. 第 44 回漢方診断研究会; 2018 Oct 18; 富山.
- 25) 柴原直利. 腎・泌尿器疾患と漢方治療. 富山のくすし 平成 30 年度第 6 回漢方医学と生薬講座; 2018 Oct 27; 富山.
- 26) 柴原直利. 漢方講座 心の病の漢方治療. 登録販売者生涯学習研修 A 講座; 2018 Nov 8; 富山.
- 27) 柴原直利. 疼痛性疾患と漢方治療. 富山のくすし 平成 30 年度第 7 回漢方医学と生薬講座; 2018 Nov 10; 富山.
- 28) 柴原直利. 不眠症の漢方治療. 富山大学市民講座 2018 睡眠学のススメ; 2018 Nov 17; 富山.
- 29) 柴原直利. 症例検討. 第 78 回富山漢方談話会; 2018 Nov 20; 富山.
- 30) 野上達也, 北原英幸, 藤本誠, 渡り英俊, 三澤広貴, 金原嘉之, 柴原直利, 嶋田豊. 烏頭赤石脂丸料が奏効している原因不明の前胸部痛の一例. 第 22 回和漢診療学シンポジウム; 2018 Dec 1; 富山.
- 31) 金原嘉之, 北原英幸, 三澤広貴, 渡り英俊, 野上達也, 藤本誠, 柴原直利, 嶋田豊. 腰椎椎間板ヘルニアに伴う神経根性疼痛に対し、疼痛治療薬に当帰鬚散の併用が奏効した一例. 第 22 回和漢診療学シンポジウム; 2018 Dec 1; 富山.
- 32) 柴原直利. 眼科疾患と漢方治療. 富山のくすし 平成 30 年度第 8 回漢方医学と生薬講座; 2018 Dec 15; 富山.
- 33) 柴原直利. 未病プロジェクトと AI を活用した漢方診断の可能性. 富山大学ファーマ・メディカルエンジニア (PME) 養成プログラム 第 5 回公開シンポジウムー社会・地域が求めるファーマ・メディカルエンジニアリングの展開ー; 2018 Dec 19; 富山.
- 34) 柴原直利. 症例検討. 第 45 回漢方診断研究会; 2018 Dec 20; 富山.
- 35) 柴原直利. 皮膚疾患と漢方治療. 富山のくすし 平成 30 年度第 9 回漢方医学と生薬講座; 2019 Jan 19; 富山.
- 36) 柴原直利. 症例検討. 第 79 回富山漢方談話会; 2019 Jan 22; 富山.
- 37) 柴原直利. 症例検討. 第 46 回漢方診断研究会; 2019 Feb 21; 富山.
- 38) 柴原直利. 肝・胆道疾患と漢方治療. 富山のくすし 平成 30 年度第 10 回漢方医学と生薬講座; 2019 Feb 23; 富山.
- 39) 柴原直利. 明日からの診療に役立つ漢方薬. 南砺市医師会学術講演会; 2019 Feb 27; 富山.
- 40) 柴原直利. 症例検討. 第 80 回富山漢方談話会; 2019 Mar 19; 富山.

◇共同研究

学内

- 1) 嶋田豊（富山大学医学薬学研究部（医学）和漢診療学講座教授）、「漢方医学の臨床研修プログラムの開発」, 1999, 4～
- 2) 高本考一（富山大学医学薬学研究部神経・整復学講座助教）、「急性・亜急性期頸部痛・腰痛に対する物理・理学療法確立に関する臨床的研究(急性・亜急性期頸部・腰部痛に対するトリガーポイント圧迫治療法の効果：ランダム化比較試験)」, 2009, 11, 9～
- 3) 高本考一（富山大学医学薬学研究部神経・整復学講座助教）、「急性・亜急性期頸部・腰痛に対する物理・理学療法確立に関する臨床的研究(急性・亜急性期頸部・腰部痛に対する温熱療法及び寒冷療法とトリガーポイント徒手圧迫療法との併用治療効果の検討：ランダム化比較試験)」, 2013, 4, 1～
- 4) 齋藤滋（富山大学大学院医学薬学研究部（医学）産科婦人科学教授）, 林周作（富山大学和漢医薬学総合研究所消化管生理学助教）, 櫻井宏明（富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）がん細胞生物学教授）, 藤秀人（富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）医療薬学教授）, 梅寄雅人（富山大学和漢医薬学総合研究所情報科学准教授）, 春木孝之（富山大学工学部知能情報工学講師）, 笹野一洋（富山大学大学院医学薬学研究部（医学）数学教室教授）, 中川肇（富山大学附属病院経営企画情報部教授）, 戸邊一之（富山大学大学院医学薬学研究部（医学）第一内科学教授）, 関根道和（富山大学大学院医学薬学研究部（医学）疫学健康政策学教授）, 東田千尋（富山大学和漢医薬学総合研究所神経機能学准教授）, 笹岡利安（富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）臨床薬理学教授）, 杉山敏郎（富山大学大学院医学薬学研究部（医学）第三内科学教授）, 北島勲（富山大学大学院医学薬学研究部（医学）臨床分子病態検査学教授）, 山城清二（富山大学附属病院総合診療部教授）, 鈴木道雄（富山大学大学院医学薬学研究部（医学）神経精神医学教授）, 嶋田豊（富山大学大学院医学薬学研究部（医学）和漢診療学教授）, 竹内登美子（富山大学大学院医学薬学研究部（医学）老年看護学教授）, 高崎一朗（富山大学工学部生体情報薬理学准教授）, 「医薬学と情報数理学のからの挑戦 ～「未病」および「時間治療」の規定因子の検出からの新たな医療戦略の構築～」, 2015, 4, 1～
- 5) 門脇 真（富山大学和漢医薬学総合研究所消化管生理学教授）, 山西芳裕（九州大学高等研究院准教授）, 梅寄雅人（富山大学和漢医薬学総合研究所情報科学特命准教授）, 東田千尋（富山大学和漢医薬学総合研究所神経機能学准教授）, 「漢方薬成分のインシリコ標的タンパク質探索による漢方薬リポジショニング」, 2016, 4, 1～

国内

- 1) 花輪壽彦（北里大学東洋医学総合研究所所長）, 小田口浩（北里大学東洋医学総合研究所副所長）, 三瀨忠道（島県立医科大学会津医療センター漢方医学講座教授）, 並木隆雄（千葉大学大学院医学研究院和漢診療学講座准教授）, 新井信（東海大学医学部内科学系准教授）, 村松慎一（自治医科大学内科学講座神経内科学部門特命教授）, 嶋田豊（富山大学医学薬学研究部和漢診療学講座教授）, 「漢方標準化プロジェクト」, 2013, 2, 1～
- 2) 平山謙二（長崎大学熱帯医学研究所教授）, 「漢方薬を基盤とした抗マラリア薬の開発」, 2015, 4～
- 3) 合原一幸（東京大学生産技術研究所教授）, 「数理モデルから紐解く漢方薬の複雑系動力学 ～「未病」の検出からの新たな創薬に向けて～」, 2013, 11～
- 4) 日本製薬商事株式会社, 「牛黄清心元の抗精神作用に関する研究」, 2015, 9～
- 5) クラシエ製薬株式会社漢方研究所: 「尿中カテコラミン測定による漢方処方有用性の薬理的検討」, 2014, 12～
- 6) 医療法人社団ファインメッド: 「五苓散の経口投与と経直腸投与による血中成分濃度の相

- 違に関する研究」, 2016, 12～
- 7) ロート製薬：「植物中に含まれる新規核酸の機能研究」, 2014, 10～
 - 8) 小林製薬：「メタボリックシンドロームにおける新規漢方処方の有効性研究」, 2017, 8～

海外

- 1) Jerome W. Breslin (Department of Molecular Pharmacology and Physiology, Morsani College of Medicine, University of South Florida, Professor), 「Lymphatic contraction mechanisms」, 2017, 3～
- 2) 方剛 (広西中医薬大学荘医学准教授), 「中日国際協力プロジェクトによる荘医学の新展開に関わる研究」, 2017, 10～
- 3) Nguyen Phuong Dung (University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh city, Faculty of Traditional Medicine, Professor), 「伝統薬の薬効評価に関わる日越共同研究」 2017, 1～

◇非常勤講師

- 1) 柴原直利：富山大学医学薬学教育部, 「和漢医薬学入門」, 2018, 4, 20.
- 2) 柴原直利：富山福祉短期大学看護学部, 「東洋医学概論」, 2018, 9, 6～10, 7.
- 3) 柴原直利：富山大学医学薬学教育部 (薬学), 「東洋医学概論」, 2018, 10, 4～2019, 1, 31.
- 4) 柴原直利：富山大学医学薬学教育部 (薬学), 「病院実務実習」, 2018, 9, 18～2018, 11, 16.
- 5) 柴原直利：富山大学大学院医学薬学教育部 (医学系) 修士課程, 「東洋医学概論」, 2018, 12, 12, 2019, 1, 23.
- 6) 小泉桂一：富山病院附属看護学校, 「栄養・生化学」, 2018, 4, 6～9, 25.

◇研究費取得状況

- 1) 文部科学省科学研究費, 基盤研究 (B) (分担：柴原直利, 継続) 「漢方薬成分のインシリコ標的タンパク質探索による漢方薬リポジショニング」 30万
- 2) 文部科学省科学研究費, 基盤研究 (B) (代表：小泉桂一, 継続) 「漢方医薬学と複雑系数理科学の挑戦 ～未病の検出から始まる新たな医療戦略の構築へ～」 397万
- 3) 文部科学省科学研究費, 若手 (B) (代表：条美智子, 継続) 「ラット腸間膜リンパ管を用いた五苓散の浮腫改善機序の解明」 194万
- 4) 富山大学運営費交付金機能強化費, 齋藤 滋 (富山大学大学院医学薬学研究部 (医学) 産科婦人科学) (分担：小泉桂一, 柴原直利) 「医薬学と情報数理学のからの挑戦 ～「未病」および「時間治療」の規定因子の検出からの新たな医療戦略の構築～」 140万

◇研究室在籍者

1. 大学院後期4年：飯塚紘史
2. 大学院前期2年：劉夢馨 (秋入学), サランチチグ
5. 薬学部薬学科6年：江藤武志, 竹下佳輝
6. 薬学部薬学科5年：大河原優, 大塚義起
7. 薬学部薬学科4年：酒井玲奈, 島田涼
8. 薬学部薬学科3年：鈴木瑞帆, 竹内すずか

◇研究目的

臨床研究を活性化するために、病態あるいは疾病に関わる基礎研究の成果を、臨床現場に橋渡しするトランスレーショナルリサーチの推進が強く求められている。漢方薬（生薬及び漢方方剤）は経験知に基づいて様々な病態や疾病に対して用いられてきたが、エビデンスに基づいた医療を求められる今日では、当然のことながら、その経験を科学的エビデンスに置き換える作業が求められている。本分野は、漢方薬に関する基礎研究による有望なシーズを臨床に結びつける橋渡し研究により、医療に貢献することを目的とし、トランスレーショナルリサーチを積極的に推進する。

◇研究概要

I) 漢方方剤・生薬の治療効果に関する基礎的研究

- 1) 疾患モデルを用いた既存漢方方剤の治療効果に関する研究
- 2) 去加法および合方による新規漢方方剤の治療効果に関する研究
- 3) 西洋医学的薬剤の効果に対する生薬の影響に関する研究

II) 漢方方剤・生薬の治療効果に関する臨床的研究

- 1) 生薬品質の相違が臨床効果に及ぼす影響に関する研究
- 2) 各種疾患に対する漢方方剤・生薬の治療・予防効果に関する研究
- 3) 証の解明に関わる研究

◇原著論文

- 1) Zhu S., Shirakawa A., Shi Y., Yu X., Tamura T., Shibahara N., Yoshimatsu K., Komatsu K.: Impact of different post-harvest processing methods on the chemical compositions of peony root. *J Nat Med.*, 72(3): 757-767, 2018. doi: 10.1007/s11418-018-1214-x.
- 2) Prangsaengtong O., Jantaree P., Lirdprapamongkol K., Ngiwsara L., Svasti J., Koizumi K.: Aspirin suppresses components of lymphangiogenesis and lymphatic vessel remodeling by inhibiting the NF- κ B/VCAM-1 pathway in human lymphatic endothelial cells. *Vasc Med.*, 23(3): 201-211, 2018. doi: 10.1177/1358863X18760718.
- 3) Iitsuka H., Koizumi K., Inujima A., Suzaki M., Mizuno Y., Takeshita Y., Eto T., Otsuka Y., Shimada R., Liu M., Ikeda K., Nakano M., Suzuki R., Maruyama K., Zhou Y., Sakurai H., Shibahara N.: Discovery of a sugar-based nanoparticle universally existing in boiling herbal water extracts and their immunostimulant effect. *Biochem Biophys Rep.*, 16: 62-68, 2018. doi: 10.1016/j.bbrep.2018.08.004.
- 4) Xu JX., Koizumi K., Liu MX., Mizuno Y., Suzaki M., Iitsuka H., Inujima A., Fujimoto M., Shibahara N., Shimada Y.: Shikonin induce anti-tumor effect of murine mammary cancer via P38-dependent apoptosis. *Oncol Rep.*, 41(3): 2020-2026, 2019. doi: 10.3892/or.2019.6966.

◇総説

- 1) 柴原直利, 日本東洋医学会専門医制度委員会. キャリアアップのための産婦人科関連 専門医・認定医ガイド (第1章) 4分野共通 漢方専門医. 産科と婦人科. 2018 Apr; 85(Suppl): 52-62.
- 2) 柴原直利. 第1回漢方医学教育 SYMPOSIUM2018 大学漢方医学教育のカリキュラムの提案—大学医学部モデルコアカリキュラムの改訂を受けて—. 日経メディカル. 2018 Jun; 607: 22-23.
- 3) 柴原直利. 【モダン・カンポウ 10年の功罪】現代における漢方医学教育. モダンフィジシャン. 2018 Dec; 38(12): 1242-1245.

◇症例報告

- 1) 野上達也, 渡り英俊, 藤本誠, 金原嘉之, 北原英幸, 三澤広貴, 柴原直利, 嶋田豊. 加味帰脾湯、芍帰膠艾湯が有効であった小児不応性血球減少症の一例. 日東医誌. 2018 Apr; 69(2): 178-183.

◇学会報告 (*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) Jo M, Trujillo AN, Shibahara N, Breslin JW. Evaluation of the Impact of the Traditional Medicine Formulation Goreisan and Its Components on Mesenteric Lymphatic Vessel Contraction and Lymphatic Endothelial Barrier Function. EXPERIMENTAL BIOLOGY 2018; 2018 Apr 21-25; San Diego, California.
- 2) Shibahara N, Kimura M, Wu YX, Etoh T, Koizumi K, Jo M. Effects of goreisan on colon aquaporins in magnesium sulfate-induced diarrhea model rats. 19th ICOM; 2018 Nov 24-26; Taipei.
- 3) 柴原直利. 指導医講習会. 第69回日本東洋医学会学術総会; 2018 Jun 8-10; 大阪.
- 4) 柴原直利. 専攻医のための説明会. 第69回日本東洋医学会学術総会; 2018 Jun 8-10; 大阪.
- 5) 柴原直利. 医療倫理・医療安全講習会. 第69回日本東洋医学会学術総会; 2018 Jun 8-10; 大阪.
- 6) 柴原直利, 藤本誠, 野上達也, 渡り英俊, 嶋田豊. 漢方薬剤師セミナー 漢方を使った治療に積極的な大学病院での診療. 第69回日本東洋医学会学術総会; 2018 Jun 8-10; 大阪.
- 7) 藤本誠, 野上達也, 渡り英俊, 金原嘉之, 北原英幸, 三澤広貴, 柴原直利, 嶋田豊. 漢方治療への置換に成功した、黄体・卵胞ホルモン混合製剤治療後より過食に至った月経困難症と月経前症候群の二例. 第69回日本東洋医学会学術総会; 2018 Jun 8-10; 大阪.
- 8) 野上達也, 藤本誠, 渡り英俊, 北原英幸, 三澤広貴, 金原嘉之, 柴原直利, 嶋田豊. 関節リウマチに生物学的製剤やメトトレキサートを活かすための漢方. 第69回日本東洋医学会学術総会; 2018 Jun 8-10; 大阪.
- 9) 北原英幸, 三澤広貴, 金原嘉之, 渡り英俊, 野上達也, 藤本誠, 柴原直利, 嶋田豊. パニック発作に桂枝去桂加茯苓白朮湯が奏効した一例. 第69回日本東洋医学会学術総会; 2018 Jun 8-10; 大阪.
- 10) 渡り英俊, 三澤広貴, 北原英幸, 金原嘉之, 野上達也, 藤本誠, 柴原直利, 嶋田豊. 月経前の浮腫、頭痛に桂枝茯苓丸合茯苓瀉湯が有効であった2例. 第69回日本東洋医学会学術総会; 2018 Jun 8-10; 大阪.
- 11) 呉伊義, 木村真梨, サランチチグ, 江藤武志, 大河原優, 酒井玲奈, 条美智子, 柴原直利. 硫酸マグネシウム誘発下痢モデルラットにおける五苓散の大腸アクアポリンに対する影響. 第35回和漢医薬学会大会; 2018 Sep 1-2; 岐阜.
- 12) 野上達也, 北原英幸, 藤本誠, 渡り英俊, 三澤広貴, 金原嘉之, 柴原直利, 嶋田豊. 烏頭赤石脂丸料が奏効している原因不明の前胸部痛の一例. 第44回日本東洋医学会北陸支部例会; 2018 Oct 21; 福井.
- 13) 金原嘉之, 北原英幸, 三澤広貴, 渡り英俊, 野上達也, 藤本誠, 柴原直利, 嶋田豊. 腰椎椎間板

- ヘルニアに伴う神経根性疼痛に対し、疼痛治療薬に当帰鬚散の併用が奏効した一例. 第 44 回日本東洋医学会北陸支部例会; 2018 Oct 21; 福井.
- 14) 柴原直利. 高齢者疾患と漢方. 日本生薬学会関西支部平成 30 年秋期講演会; 2018 Nov 6; 京都. (招待講演)
- 15) 道原成和, 韓立坤, 藤田日奈, 柴原直利, 高橋隆二. 尿中カテコラミンにおける抑肝散加陳皮半夏価値に半夏の薬理的検討. 日本薬学会第 139 年会; 2019 Mar 20-23; 千葉.

◇その他

- 1) Shibahara N. The outline of Kampo Medicine, Abdominal Examination. Academic Lecture (University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City); 2018 May 28; Ho Chi Minh, Viet Nam. (招待講演)
- 2) Shibahara N. Relation between the clinical effects and the quality of crude drug - focused on Paeoniae Radix -. The XVI Science and Technology Symposium of Traditional Medicine and Pharmacy; 2018 Sep 28; Ho Chi Minh, Viet Nam. (招待講演)
- 3) Shibahara N. The current state of Japanese Traditional Medicine (Kampo Medicine). PMDA-ATC Quality Control (Herbal Medicine) Seminar 2018; 2018 Oct 22; Toyama.
- 4) Shibahara N. Relation between the clinical effects and the quality of crude drug - focused on Paeoniae Radix -. The XVI Science and Technology Symposium of Traditional Medicine and Pharmacy; 2018 Sep 28; Ho Chi Minh, Viet Nam. (招待講演)
- 5) Shibahara N. The current state of Japanese Traditional Medicine (Kampo Medicine). PMDA-ATC Quality Control (Herbal Medicine) Seminar 2018; 2018 Oct 22; Toyama.
- 6) 柴原直利. 症例検討. 第 41 回漢方診断研究会; 2018 Apr 19; 富山.
- 7) 柴原直利. 漢方医学の基本的概念. 富山のくすし 平成 30 年度第 1 回漢方医学と生薬講座; 2018 Apr 21; 富山.
- 8) 柴原直利. 未病と養生. 平成 30 年度富山市民大学 生活医学薬学を学ぶ; 2018 May 11; 富山.
- 9) 柴原直利. 症例検討. 第 75 回富山漢方談話会; 2018 May 15; 富山.
- 10) 柴原直利. 未病と養生. 富山のくすし 平成 30 年度第 2 回漢方医学と生薬講座; 2017 May 19; 富山.
- 11) 柴原直利. 漢方方剤の研究から創薬へ 五苓散の効果発現におけるアクアポリンの関与. 第 47 回フォーラム富山「創薬」; 2018 May 22; 富山.
- 12) 柴原直利. 気血水診断. 平成 30 年度富山市民大学 生活医学薬学を学ぶ; 2018 May 25; 富山.
- 13) 柴原直利. 四診について. 富山大学赭鞭会; 2018 May 31; 富山.
- 14) 柴原直利. 症例検討. 第 42 回漢方診断研究会; 2018 Jun 21; 富山.
- 15) 柴原直利. 臨床で頻用される 10 方剤. 富山のくすし 平成 30 年度第 3 回漢方医学と生薬講座; 2018 Jun 23; 富山.
- 16) 柴原直利. 症例検討. 第 76 回富山漢方談話会; 2018 Jul 10; 富山.
- 17) 柴原直利. 漢方講座 癌治療における漢方治療. 登録販売者生涯学習研修 A 講座; 2018 Jul 12; 富山.
- 18) 柴原直利. 様々な愁訴に対する漢方治療. 富山のくすし 平成 30 年度第 4 回漢方医学と生薬講座; 2018 Jul 21; 富山.
- 19) 柴原直利. 漢方医学の基礎知識. 第 23 回富山大学和漢医薬学総合研究所夏期セミナー; 2018 Aug 7-8; 富山.
- 20) 柴原直利, 条美智子. 気血水診断法. 第 23 回富山大学和漢医薬学総合研究所夏期セミナー; 2018 Aug 7-8; 富山.
- 21) 柴原直利, 条美智子. 症例検討. 第 43 回漢方診断研究会; 2018 Aug 23; 富山.
- 22) 柴原直利. 循環器疾患と漢方治療. 富山のくすし 平成 30 年度第 5 回漢方医学と生薬講座; 2018 Sep 8; 富山.
- 23) 柴原直利. 症例検討. 第 77 回富山漢方談話会; 2018 Sep 11; 富山.
- 24) 柴原直利, 条美智子. 症例検討. 第 44 回漢方診断研究会; 2018 Oct 18; 富山.

- 25) 柴原直利. 腎・泌尿器疾患と漢方治療. 富山のくすし 平成 30 年度第 6 回漢方医学と生薬講座; 2018 Oct 27; 富山.
- 26) 柴原直利. 漢方講座 心の病の漢方治療. 登録販売者生涯学習研修 A 講座; 2018 Nov 8; 富山.
- 27) 柴原直利. 疼痛性疾患と漢方治療. 富山のくすし 平成 30 年度第 7 回漢方医学と生薬講座; 2018 Nov 10; 富山.
- 28) 柴原直利. 不眠症の漢方治療. 富山大学市民講座 2018 睡眠学のススメ; 2018 Nov 17; 富山.
- 29) 柴原直利. 症例検討. 第 78 回富山漢方談話会; 2018 Nov 20; 富山.
- 30) 野上達也, 北原英幸, 藤本誠, 渡り英俊, 三澤広貴, 金原嘉之, 柴原直利, 嶋田豊. 烏頭赤石脂丸料が奏効している原因不明の前胸部痛の一例. 第 22 回和漢診療学シンポジウム; 2018 Dec 1; 富山.
- 31) 金原嘉之, 北原英幸, 三澤広貴, 渡り英俊, 野上達也, 藤本誠, 柴原直利, 嶋田豊. 腰椎椎間板ヘルニアに伴う神経根性疼痛に対し, 疼痛治療薬に当帰鬚散の併用が奏効した一例. 第 22 回和漢診療学シンポジウム; 2018 Dec 1; 富山.
- 32) 柴原直利. 眼科疾患と漢方治療. 富山のくすし 平成 30 年度第 8 回漢方医学と生薬講座; 2018 Dec 15; 富山.
- 33) 柴原直利. 未病プロジェクトと AI を活用した漢方診断の可能性. 富山大学ファーマ・メディカルエンジニア (PME) 養成プログラム 第 5 回公開シンポジウム - 社会・地域が求めるファーマ・メディカルエンジニアリングの展開 -; 2018 Dec 19; 富山.
- 34) 柴原直利. 症例検討. 第 45 回漢方診断研究会; 2018 Dec 20; 富山.
- 35) 柴原直利. 皮膚疾患と漢方治療. 富山のくすし 平成 30 年度第 9 回漢方医学と生薬講座; 2019 Jan 19; 富山.
- 36) 柴原直利. 症例検討. 第 79 回富山漢方談話会; 2019 Jan 22; 富山.
- 37) 柴原直利. 症例検討. 第 46 回漢方診断研究会; 2019 Feb 21; 富山.
- 38) 柴原直利. 肝・胆道疾患と漢方治療. 富山のくすし 平成 30 年度第 10 回漢方医学と生薬講座; 2019 Feb 23; 富山.
- 39) 柴原直利. 明日からの診療に役立つ漢方薬. 南砺市医師会学術講演会; 2019 Feb 27; 富山.
- 40) 柴原直利. 症例検討. 第 80 回富山漢方談話会; 2019 Mar 19; 富山.

◇共同研究

学内

- 1) 嶋田豊 (富山大学医学薬学研究部 (医学) 和漢診療学講座教授), 「漢方医学の臨床研修プログラムの開発」, 1999, 4~
- 2) 高本考一 (富山大学医学薬学研究部神経・整復学講座助教), 「急性・亜急性期頸部痛・腰痛に対する物理・理学療法の確立に関する臨床的研究(急性・亜急性期頸部・腰部痛に対するトリガーポイント圧迫治療法の効果: ランダム化比較試験)」, 2009, 11, 9~
- 3) 高本考一 (富山大学医学薬学研究部神経・整復学講座助教), 「急性・亜急性期頸部・腰痛に対する物理・理学療法の確立に関する臨床的研究(急性・亜急性期頸部・腰部痛に対する温熱療法及び寒冷療法とトリガーポイント徒手圧迫療法との併用治療効果の検討: ランダム化比較試験)」, 2013, 4, 1~
- 4) 齋藤滋 (富山大学大学院医学薬学研究部 (医学) 産科婦人科学教授), 林周作 (富山大学和漢医薬学総合研究所消化管生理学助教), 櫻井宏明 (富山大学大学院医学薬学研究部 (薬学) がん細胞生物学教授), 藤秀人 (富山大学大学院医学薬学研究部 (薬学) 医療薬学教授), 梅寄雅人 (富山大学和漢医薬学総合研究所情報科学准教授), 春木孝之 (富山大学工学部知能情報工学講師), 笹野一洋 (富山大学大学院医学薬学研究部 (医学) 数学教室教授), 中川肇 (富山大学附属病院経営企画情報部教授), 戸邊一之 (富山大学大学院医学薬学研究部 (医学) 第一内科学教授), 関根道和 (富山大学大学院医学薬学研究部 (医学) 疫学健康政策学教授), 東田千尋 (富山大学和漢医薬学総合研究所神経機能学准教授),

笹岡利安（富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）臨床薬理学教授），杉山敏郎（富山大学大学院医学薬学研究部（医学）第三内科学教授），北島勲（富山大学大学院医学薬学研究部（医学）臨床分子病態検査学教授），山城清二（富山大学附属病院総合診療部教授），鈴木道雄（富山大学大学院医学薬学研究部（医学）神経精神医学教授），嶋田豊（富山大学大学院医学薬学研究部（医学）和漢診療学教授），竹内登美子（富山大学大学院医学薬学研究部（医学）老年看護学教授），高崎一朗（富山大学工学部生体情報薬理学准教授），「医薬学と情報数理学のからの挑戦 ～「未病」および「時間治療」の規定因子の検出からの新たな医療戦略の構築～」，2015, 4, 1～

- 5) 門脇 真（富山大学和漢医薬学総合研究所消化管生理学教授），山西芳裕（九州大学高等研究院准教授），梅寄雅人（富山大学和漢医薬学総合研究所情報科学特命准教授），東田千尋（富山大学和漢医薬学総合研究所神経機能学准教授），「漢方薬成分のインシリコ標的タンパク質探索による漢方薬リポジショニング」，2016, 4, 1～

国内

- 1) 花輪壽彦(北里大学東洋医学総合研究所所長)，小田口浩(北里大学東洋医学総合研究所副所長)，三瀧忠道(島県立医科大学会津医療センター漢方医学講座教授)，並木隆雄(千葉大学大学院医学研究院和漢診療学講座准教授)，新井信(東海大学医学部内科学系准教授)，村松慎一(自治医科大学内科学講座神経内科学部門特命教授)，嶋田豊(富山大学医学薬学研究部和漢診療学講座教授)，「漢方標準化プロジェクト」，2013, 2, 1～
- 2) 日本製薬商事株式会社，「牛黄清心元の抗精神作用に関する研究」，2015, 9～
- 3) クラシエ製薬株式会社漢方研究所：「尿中カテコラミン測定による漢方処方有用性の薬理的検討」，2014, 12～
- 4) 医療法人社団ファインメッド：「五苓散の経口投与と経直腸投与による血中成分濃度の相違に関する研究」，2016, 12～

海外

- 1) 方剛（広西中医薬大学荘医学准教授），「中日国際協力プロジェクトによる荘医学の新展開に関わる研究」，2017, 10～
- 2) Nguyen Phuong Dung (University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh city, Faculty of Traditional Medicine, Professor)，「伝統薬の薬効評価に関わる日越共同研究」2017, 1～

◇非常勤講師

- 1) 柴原直利：富山大学医学薬学教育部，「和漢医薬学入門」，2018, 4, 20.
- 2) 柴原直利：富山福祉短期大学看護学部，「東洋医学概論」，2018, 9, 6～10, 7.
- 3) 柴原直利：富山大学医学薬学教育部（薬学），「東洋医学概論」，2018, 10, 4～2019, 1, 31.
- 4) 柴原直利：富山大学医学薬学教育部（薬学），「病院実務実習」，2017, 9, 18～2018, 11, 16.
- 5) 柴原直利：富山大学大学院医学薬学教育部（医学系）修士課程，「東洋医学概論」，2018, 12, 12, 2019, 1, 23.

◇研究費取得状況

- 1) 文部科学省科学研究費，基盤研究（B）（分担：柴原直利，新規）「漢方薬成分のインシリコ標的タンパク質探索による漢方薬リポジショニング」30万
- 2) 富山大学運営費交付金機能強化費，齋藤 滋（富山大学大学院医学薬学研究部（医学）産科婦人科学）（分担：小泉桂一，柴原直利）「医薬学と情報数理学のからの挑戦 ～「未病」および「時間治療」の規定因子の検出からの新たな医療戦略の構築～」20万

准教授 アワレ スレス

Associate Professor Suresh Awale (Ph.D.)

研究員 ディブエ ディア フィタ エディ Postdoctoral Fellow Dibwe D.F. Eddy (Ph.D.)

◇研究目的

天然物創薬分野では、主として、腫瘍微小環境を標的とする天然抗がん物質の探索を目的に研究を進めている。

◇研究概要

一般的ながん細胞は無秩序かつ急速に増殖するが、腫瘍血管系が脆弱で不規則に形成されるために栄養や酸素の欠乏した環境にさらされることになる。しかしながら、がん細胞は低栄養・低酸素といった極限状態におかれると、エネルギー代謝を変えることで生存する特有の耐性機構を示す。特に、PANC-1のようなヒト膵臓がん細胞はこのような耐性を獲得しており、低栄養・低酸素といった厳しい環境下においても長期間の生存が可能となっている。したがって、がん細胞の栄養飢餓耐性を解除する化合物 (antiausterity agent) は新たな抗がん剤探索の標的と考えられる。ほとんどの膵臓がん患者は速やかに転移を起し、短期間で死に至る。これまで膵臓がんに対する有効な薬はなく、従来の抗がん剤に対しては耐性を示す。それゆえ、栄養飢餓耐性を標的とする天然抗がん物質の探索が、治療戦略において重要な研究課題の一つであると考えられる。この目的を達成するために、以下の研究を行っている。

我々は、伝統的知識や伝統的生薬が新たな抗がん剤、特に有効な治療法がない膵臓がんに対する抗がん剤開発の手がかりとなることを確信している。

I) 植物資源の膵臓がん細胞に対する抗がん活性スクリーニング

和漢生薬、アーユルヴェーダ生薬など各地の伝統薬で用いられる薬用資源について、栄養飢餓状態におけるヒト膵臓がん細胞 PANC-1 細胞に対する抗がん活性スクリーニングを進めている。

II) 生理活性を指標とした新規抗がん候補物質の探索

栄養飢餓耐性を解除する活性を有する生薬について、活性を指標に各種クロマトグラフィ (シリカゲル, ODS, 高性能 TLC, MPLC, HPLC) による成分の分離・精製を行い、分光学的データ (NMR, MS, UV, IR, CD) に基づく成分の構造決定を行う。リード化合物については、他のヒト膵臓がん細胞 (MIA Paca2, KLM-1, NOR-P1, Capan-1, PSN-1 など) からなる細胞パネルでの評価も行うとともに、活性成分についての構造活性相関や作用機構についての研究も行う。有望な候補物質は、ヒト膵臓がんのマウスモデルを用いた *in vivo* での抗腫瘍活性効果の評価を実施する。

Ⅲ) 定量的メタボロミクス解析を利用した抗がん剤の作用機構の解明

がん細胞におけるタンパク質の発現や作用についてはよく研究されている一方、有機酸、アミノ酸、糖類、脂質のような低分子の代謝はあまり注目されていない。栄養飢餓耐性を有するがん細胞においては通常とは異なるエネルギー代謝が行われていると推察されることから、細胞内の低分子を含めた代謝物の網羅的分析は antiausterity agent の作用機構の解明に有用であると考えられる。我々は FT-NMR および FT-MS によるメタボローム解析を進めている。

◇原著論文

- 1) Awale S., Dibwe D. F., Balachandran C., Fayez S., Li J., Feineis D., Lombe B.K. Bringmann G. : Ancistrolikokine E3, a 5,8-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloid, Eliminates the Tolerance of Cancer Cells to Nutrition Starvation by Inhibition of the Akt/mTOR/Autophagy Signaling Pathway. *J. Nat. Prod.*, 81: 2282-2291, 2018. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.8b00733
- 2) Sun S., Phrutivorapongkul A., Dibwe D. F., Balachandran C., Awale S.: Chemical constituents of Thai *Citrus hystrix* and their antiausterity activity against the PANC-1 human pancreatic cancer cell line. *J. Nat. Prod.*, 81: 1877-1883, 2018. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.8b00405
- 3) Fayez S., Li J., Feineis D., Assi L.K., Kaiser M., Brun R., Awale S., Bringmann G. : Ancistrobrevines E-J and related naphthylisoquinoline alkaloids from the West African liana *Ancistrocladus abbreviatus* with inhibitory activities against *Plasmodium falciparum* and PANC-1 human pancreatic cancer cells. *Fitoterapia*, 131: 245-259, 2018. DOI: 10.1016/j.fitote.2018.11.006
- 4) Muyisa S., Lombe B.K., Feineis D., Dibwe D.F., Maharaj V., Awale S., Bringmann G. : Ancistroyafungines A-D, 5,8' - and 5,1' -coupled naphthylisoquinoline alkaloids from a Congolese *Ancistrocladus* species, with antiausterity activities against human PANC-1 pancreatic cancer cells. *Fitoterapia*, 130: 6-16, 2018. DOI: 10.1016/j.fitote.2018.07.017
- 5) Do T.N.V., Nguyen H.X., Le T.H., Ngo T.M.T., Dang P.H., Phung N.H., Vo N.T., Nguyen D.M., Le N.H.T., Le T.T., Nguyen M.T.T., Awale S., Nguyen N.T.: A New Compound from the Rhizomes of *Boesenbergia pandurata*. *Nat. Prod. Commun.*, 13: 739-740, 2018.
- 6) Balachandran C., Haribabu J., Jeyalakshmi K., Bhuvanesh N.S.P., Karvembu R., Emi N., Awale S.: Nickel(II) bis(isatinthiosemicarbazone) complexes induced apoptosis through mitochondrial signaling pathway and G0/G1 cell cycle arrest in IM-9 cells. *J. Inorg. Biochem.*, 182:208-221, 2018. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2018.02.014.
- 7) Thirunavukkarasu T., Sparkes H.A., Balchandran C., Awale S., Natarajan K.: Bis(μ -chloro) bridged 1D CuI and CuII coordination polymer complex and mononuclear CuII complex: Synthesis, crystal structure and biological properties. *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*, 181: 59-69, 2018. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2018.02.013
- 8) Nguyen H.X., Do T.N.V., Nguyen N.T.T., Dang P.H., Tho L.H., Awale S., Nguyen N.T.T.: A New Alkenylphenol from The Propolis of Stingless Bee *Trigona minor*. *Nat. Prod. Commun.*, 13: 69-70, 2018.
- 9) Fujiwara H., Yoshida J., Dibwe D.F., Awale S., Hoshino H., Kohama H., Arai H., Kudo Y., Matsumoto K.: Orengedokuto and san'oshashinto improve memory deficits by inhibiting aging-dependent activation of glycogen synthase kinase-3 β . *J. Tradit. Complement. Med.*, 2018. DOI: 10.1016/j.jtcme.2018.12.001
- 10) Shrestha S.L., Awale S., Kalauni S.K.: In-vitro Antioxidant Activity of Methanolic Extract of the Roots of *Bergenia ciliata*. *Int. J. Adv. Life Sci. Res.*, 1 (4): 32-35, 2018. DOI: 10.31632/ijalsr.2018v01i04.004
- 11) Guo Q.-Y., Ebihara K., Shimodaira T., Fujiwara H., Toume K., Dibwe D.F., Awale S., Araki R., Yabe T., Matsumoto K.: Kami-shoyo-san improves ASD-like behaviors caused by decreasing allopregnanolone biosynthesis in an SKF mouse model of autism. *PLoS One*, 14(1):e0211266, 2019. DOI: 10.1371/journal.pone.0211266. eCollection 2019.
- 12) Jeyalakshmi K., Haribabu J., Balachandran C., Narmatha E., Bhuvanesh N.S.P., Aoki S., Awale S., Karvembu R.: Highly active copper(I) complexes of aroylthiourea ligands against cancer cells –

synthetic and biological studies. *New J. Chem.*,43: 3188, 2019. DOI: 10.1039/c8nj04246b.

◇学会報告 (*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) Ahmed M. Tawila, Ashraf M. Omar, Dia Fita Dibwe, Suresh Awale. Constituents of *Callistemon citrinus* and Their Antiausterity Activities against Human Pancreatic Cancer Cell Line. 日本薬学会第 139 年会, 2019, 3/20-23, 千葉.
- 2) Ashraf M. Omar, Dia Fita Dibwe, Ahmed M. Tawila, Ampai Phrutivorapongkul, Suresh Awale. Chemical Constituents from *Anneslea fragrans* and Their Antiausterity Activity against the PANC-1 Human Pancreatic Cancer Cell Line. 日本薬学会第 139 年会, 2019, 3/20-23, 千葉.
- 3) Wasinee Su-Authai, Dya Fita Dibwe, Ashraf M. Omar, Orawan Monthakantirat, Supawadee Daodee, Yaowared Chulikhit, Suresh Awale : Discovery of potential antiausterity agents from Thai *Piper ribesoides*. 日本薬学会第 139 年会, 2019, 3/20-23, 千葉.
- 4) S. Fayez, D. Feineis, B. K. Lombe, D. F. Dibwe, C. Balachandran, S. Awale, G. Bringmann. Ancistrolukokine E3, a new naphthylisoquinoline alkaloid with potent activity against pancreatic cancer cells. Chemie-Symposium der Studierenden Mainfrankens 2018 Dec.6; Wuerzburg, Germany.
- 5) Takahiro Okada, Satoyuki Takahara, Takuya Okada, Suresh Awale, Dya Fita Dibwe, Satoshi Endo, Naoki Toyooka. Synthesis of novel coumarin derivatives directed toward anti-pancreatic cancer agent based on anti-austerity strategy. 36th Medicinal Chemistry Symposium MCS2018; 2018 Sept. 28-30; Kyoto.
- 6) Dya Fita Dibwe, Haruka Fujino, Mio Aoike, Nusrin Pongterdsak, Ampai Phrutivorapongkul, Suresh Awale. Discovery of anti-austerity agents from *Derris scandens*. 日本生薬学会第 65 回年会; 2018 Sept. 17-18; 広島.
- 7) Suresh Awale, Dya Fita Dibwe, Naoki Toyooka. Inspired by Nature: Synthesis of Plumbagin Derivatives as Potential Anti-austerity Agents. Toyama Academic Gala; 2018 Sept. 14; Toyama.
- 8) Dya Fita Dibwe, Ampai Phrutivorapongkul, Suresh Awale. Discovery of anti-austerity agents from *Derris scandens*. Toyama Academic Gala; 2018 Sept. 14; Toyama.
- 9) Sijia Sun, Dya Fita Dibwe, Ampai Phrutivorapongkul, Suresh Awale. Chemical Constituents of Thai *Citrus hystrix* and Their Antiausterity Activity against Human Pancreatic Cancer Cell Lines. The Third International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network (3rd TAA-Pharm Symposium); 2018 Sept. 10-12; Toyama.
- 10) Ashraf M. Omar, Ahmed M. Tawila, Dya Fita Dibwe, Ampai Phrutivorapongkul, Suresh Awale. Constituents of *Anneslea fragrans* and Their Antiausterity Activities against the PANC-1 Human Pancreatic Cancer Line. The Third International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network (3rd TAA-Pharm Symposium); 2018 Sept. 10-12; Toyama.
- 11) Ahmed M. Tawila, Ashraf M. Omar, Dya Fita Dibwe, Suresh Awale. Constituents of *Callistemon citrinus* and Their Antiausterity Activities against Human Pancreatic Cancer Cell Lines. The Third International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network (3rd TAA-Pharm Symposium); 2018 Sept. 10-12; Toyama.
- * 12) Suresh Awale (Invited Lecture). Anticancer Drug Discovery: Strategy and Leads from Medicinal Plants. Toyama-Basel Joint Symposium 2018; 2018 Aug. 23-24; Toyama.
- 13) Dya Fita Dibwe, Haruka Fujino, Mio Aoike, Nusrin Pongterdsak, Ampai Phrutivorapongkul, Suresh Awale. Prenylated isoflavones from Thai *Derris scandens* and their antiausterity activity. Toyama-Basel Joint Symposium 2018; 2018 Aug. 23-24; Toyama.
- 14) Sijia Sun, Dya Fita Dibwe, Ampai Phrutivorapongkul, Suresh Awale. Discovery of potential antiausterity agents from Thai *Citrus hystrix*. Toyama-Basel Joint Symposium 2018; 2018 Aug. 23-24; Toyama.
- 15) Ashraf M. Omar, Ahmed M. Tawila, Dya Fita Dibwe, Ampai Phrutivorapongkul, Suresh Awale.

- Chemical Constituents from *Anneslea fragrans* and their antiausterity activity against the PANC-1 human pancreatic cancer cell line. Toyama-Basel Joint Symposium 2018; 2018 Aug. 23-24; Toyama.
- 16) Ahmed M. Tawila, Ashraf M. Omar, Dya Fita Dibwe, Suresh Awale. Discovery of antiausterity agents from the Egyptian plant *Callistemon citrinus*. Toyama-Basel Joint Symposium 2018; 2018 Aug. 23-24; Toyama.
 - 17) Hironori Fujiwara, Qingyun Guo, Ken Ebihara, Kazufmi Toume, Suresh Awale, Dya Fita Dibwe, Ryota Araki, Takeshi Yabe, Kinzo Matsumoto. Kamisoyosan, a Japanese traditional Kampo medicine, ameliorates ASD-like sociability deficits induced by the decline of the brain allopregnanolone content. Toyama-Basel Joint Symposium 2018; 2018 Aug. 23-24; Toyama.

◇ その他

話題提供

- 1) スレス アワレ。(日本人が知らないJAPAN) 留学生としての人生と日本の大学の教員への旅 — その中で感じた日本ファルマシア 54巻 (2018) 5号 p.455. DOI: org/10.14894/faruawpsj.54.5_455

世界中で放送されているニュース新聞記事雑誌、プレスリリース、新聞記事雑誌など

- 1) Press Release, American Chemical Society. Rainforest vine compound starves pancreatic cancer cells. ACS News Service: November 14, 2018.
- 2) Rainforest vine compound starves pancreatic cancer cells. EurekAlert, USA, 2018 Nov 14.
- 3) Rainforest vine compound starves pancreatic cancer cells. Science Daily, USA, 2018 Nov 14.
- 4) Rainforest vine compound starves pancreatic cancer cells. Phys.org, 2018 Nov 14.
- 5) Neuer Wirkstoff aus dem Regenwald. Press Release, Universität Würzburg, Germany, 2018 Nov 14.
- 6) Neuer Wirkstoff aus dem Regenwald. biologie-seite.de, Germany, 2018 Nov 14.
- 7) Neuer Wirkstoff aus dem Regenwald. My Science, 2018 Nov 14.
- 8) Neuer Wirkstoff aus dem Regenwald. GIT Laborportal, 2018 Nov 14.
- 9) Rainforest vine compound starves pancreatic cancer cells. Long Room, 2018 Nov 14.
- 10) Neuer Wirkstoff aus dem Regenwald. AlphaGalileo, 2018 Nov 14.
- 11) Neuer Wirkstoff aus dem Regenwald. Informationsdienst Wissenschaft, 2018 Nov 14.
- 12) Rainforest plant may treat pancreatic cancer through ‘antiausterity’ properties. connectingandbonding.com. 2018 Nov 14.
- 13) Neuer Wirkstoff aus dem Regenwald. (idw)Nachrichten Informationsdienst Wissenschaft, nachrichten.idw-online.de, 2018 Nov 14.
- 14) Rainforest Vine Compound Starves Pancreatic Cancer Cells. healthnewsdigest.com, 2018 Nov 14.
- 15) Rainforest vine compound starves pancreatic cancer cells. openjournal.web.id, 2018 Nov 14.
- 16) Rainforest vine compound starves pancreatic cancer cells Mindzilla, portal.mindzilla.com, 2018 Nov 14.
- 17) Rainforest vine compound starves pancreatic cancer cells. Life Extension Advocacy Foundation, aggregator.leafscience.org, 2018 Nov 14.
- 18) Rainforest Vine Compound Starves Pancreatic Cancer Cells. alaska-native-news.com, 2018 Nov 14.
- 19) Neuer Wirkstoff aus dem Regenwald. Deutsches Gesundheits Portal, deutschesgesundheitsportal.de, 2018 Nov 14.
- 20) Neuer Wirkstoff gegen Bauchspeicheldrüsenkrebs aus dem Regenwald. NeFo, 2018 Nov 15.
- 21) Lianen-Wirkstoff gegen Pankreaskrebs? Wissenschaft.de, 2018 Nov 15.
- 22) Rainforest vine compound makes pancreatic cancer cells susceptible to nutrient starvation. The Medical News, 2018 Nov 15.

- 23) Neuer Wirkstoff aus dem Regenwald. Wissenschaftler, 2018 Nov 15.
- 24) Wirkstoff aus dem Regenwald hemmt Pankreaskrebs-Zellen. LABO Online, 2018 Nov 15.
- 25) Neuer Wirkstoff aus dem Regenwald. VBIO, 15 Nov 2018.
- 26) Rainforest Vine Compound Starves Pancreatic Cancer Cells. Technology Networks, 15 Nov 2018.
- 27) Lianen-Wirkstoff gegen Pankreaskrebs? Online FOCUS, 2018 Nov 15.
- 28) Lianen-Wirkstoff gegen Pankreaskrebs? Deutschland News, 2018 Nov 15.
- 29) Plant native to one of world's largest jungles could hold key to combating deadly pancreatic cancer. The London Economic, UK. 2018 Nov 15.
- 30) Cancer du pancréas : une plante intéressante pour empêcher les métastases. Medisite, France. 2018 Nov 15.
- 31) Neuer Wirkstoff aus dem Regenwald. Chemiker.de, 2018 Nov 15.
- 32) Neuer Wirkstoff aus dem Regenwald. Universitäts-klinikum Würzburg, ukw.de, Germany. 2018 Nov 15.
- 33) Rainforest vine compound starves pancreatic cancer cells. 17OK News, 17ok.org, 2018 Nov 15.
- 34) Lianen active against pancreatic cancer? VIP News, Manchikoni.com, 2018 Nov 15.
- 35) Neuer Wirkstoff aus Regenwald-Lianen. Deutsche Botanische Gesellschaft News, 2018 Nov 15.
- 36) Lianen-Wirkstoff gegen Pankreaskrebs? Alkaloid aus Regenwaldpflanze lässt Bauchspeicheldrüsenkrebs-Zellen verhungern. Scinexx das wissensmagazin, 2018 Nov 15.
- 37) Lianen-Wirkstoff gegen Pankreaskrebs? Alkaloid aus Regenwaldpflanze lässt Bauchspeicheldrüsenkrebs-Zellen verhungern. Scinexx das wissensmagazin, 2018 Nov 15.
- 38) Bien-être: Cancer du pancréas : une plante intéressante pour empêcher les métastases – From Press, pressfrom.info, 2018 Nov 16.
- 39) Rainforest vine compound could starve pancreatic cancer cells. Knowledge Science Report, knowridge.com, 2018 Nov 16.
- 40) Vine compound starves cancer cells. Scienmag, 2018 Nov 16.
- 41) Vine compound starves cancer cells. EurekAlert, 2018 Nov 16.
- 42) Neuer Wirkstoff aus dem Regenwald. Bionity, 2018 Nov 16.
- 43) Rainforest Vine Compound Ancistrolikokine E3 Starves Pancreatic Cancer Cells. Medindia, 2018 Nov 16.
- 44) Vine Compound Starves Cancer Cells. Informationsdienst Wissenschaft, 2018 Nov 16.
- 45) Rainforest plant may treat pancreatic cancer through ‘antiausterity’ properties. ZME Science, 2018 Nov 16.
- 46) Cancer du pancréas: une plante intéressante pour empêcher les métastases. MSN France, 2018 Nov 16.
- 47) Лекарство от рака поджелудочной железы нашли в лесах Конго. Mir24.tv, Russia. 2018 Nov 16.
- 48) Убийца рака поджелудочной рос в тропическом лесу. Сетевое издание, Russia. 2018 Nov 16.
- 49) Vine compound starves cancer cells. Life Extension Advocacy Foundation. 2018 Nov 16.
- 50) Lianes active against pancreatic cancer? archynety.com, 2018 Nov 16.
- 51) Vine compound starves cancer cells. brightsurf.com, 2018 Nov 16.
- 52) Rainforest vine compound starves pancreatic cancer cells. Best Allergy Medicine HQ, bestallergymedicinehq.org, 2018 Nov 16.
- 53) Vine Compound Starves Cancer Cells. Onkologie Aspekte, Germany, 2018 Nov 16.
- 54) Rainforest Vine Compound Starves Pancreatic Cancer Cells. DovMed Medical News. 2018 Nov 17.
- 55) Lianen-Substanz: Pankreaskrebs mit pflanzlichem Wirkstoff behandeln. MTA-portal.de, Germany. 2018 Nov 17.
- 56) Rainforest plant may treat pancreatic cancer through ‘antiausterity’ properties. connectingandbonding.com, 2018 Nov 18.
- 57) Растение из Конго работает против рака. Medical Insider (medicalinsider.ru), Russia, 2018 Nov 18.
- 58) Natuur de bron voor al onze geneesmiddelen (?). Geleerd uitschot, arnoschrauwers.nl. 2018 Nov 18.

- 59) Rainforest vine compound starves pancreatic cancer cells. Technology.org, 2018 Nov 19.
- 60) Vine Compound Starves Cancer Cells. Innovations Report, 2018 Nov 19.
- 61) Bauchspeicheldrüsenkrebs: Neuer Wirkstoff aus dem Regenwald? LaborPraxis, Germany, 2018 Nov 19.
- 62) Rainforest vine compound starves pancreatic cancer cells. Breaking News-CNN, BBC, wakajobs.com, 2018 Nov 19.
- 63) Wirkstoff aus dem Regenwald: Neuer Ansatz gegen Pankreaskrebs. Arzte Zeitung, Germany. 2018 Nov 20.
- 64) Compound Found in Congolese Liana Starves Pancreatic Cancer Cells. MedicineSci News, 2018 Nov 20.
- 65) Vine Compound Starves Cancer Cells. Drug Discovery and Development, 2018 Nov 20.
- 66) Vine Compound Starves Cancer Cells. R&D, 2018 Nov 20.
- 67) Alkaloide aus Lianen töten Pankreaskrebszellen in vitro. Deutsches Ärzteblatt, Germany, 2018 Nov 20.
- 68) Krebs ist wie ausgehungert: Lianen-Naturstoff aus dem Regenwald wirkt gegen aggressiven Krebstumor. heilpraxisnet.de Germany. 2018 Nov 20.
- 69) Krebs ausgehungert: Lianen-Naturstoff aus dem Regenwald wirkt gegen aggressiven Tumor. pravda-tv.com, Russia. 2018 Nov 20.
- 70) Compound Found in Congolese Liana Starves Pancreatic Cancer Cells. Bizwhiznetwork.com, 2018 Nov 20.
- 71) Natürlich gesund: Lianen-Naturstoff aus dem Regenwald wirkt gegen aggressiven Tumor. Erstkontakt, Germany. 2018 Nov 20.
- 72) Rainforest Vine Compounds Found to Starve Pancreatic Cancer Cells. Amazing Health Advances, 2018 Nov 20.
- 73) Vine compound starves cancer cells. ClinicalNews.Org, 2018 Nov 20.
- 74) Suresh Awale 准教授らの研究がACS（アメリカ化学会）の注目論文に選定されました。富山大学 教育・研究活動 ニュースNovember 21, 2018.
- 75) Pancreatic Cancer Cells Starved by Compound Found in Vine. i3health.us, USA. 2018 Nov 21.
- 76) Rainforest Vine Compound Starves Pancreatic Cancer Cells. Ohio Ag Connection, 2018 Nov 21.
- 77) Полученное из лианы вещество способно убивать раковые клетки. mirvokrug.blog, Russia, 2018 Nov 21.
- 78) Rainforest Vine Compound Starves Pancreatic Cancer Cells. The ohio ag connection, 2018 Nov 21.
- 79) В африканской лиане нашли соединение, способное уничтожить раковые клетки. Naked Science, Russia, 2018 Nov 21.
- 80) ченые обнаружили химическое соединение, способное убить клетки рака. Abnews, Russia. 2018 Nov 22.
- 81) В африканской лиане нашли соединение, способное уничтожить раковые клетки, Russia, 2018 Nov 22.
- 82) Ученые: Вещество из конголезской лианы убивает рак поджелудочной железы. DNI24.com, Russia, 2018 Nov 22.
- 83) Международная группа ученых во время исследований обнаружили в конголезской. Expertbiz.ru, Russia, 2018 Nov 22.
- 84) Ученые обнаружили убивающее рак соединение в конголезской лиане. Новости дня, Russia, 2018 Nov 22.
- 85) Regenwoud plant verhongert alvleesklierkankercellen. Leefbewust Nieuws, 2018 Nov 22.
- 86) Rainforest vine compound kills resilient cancer cells. Scott Eli Jackson Foundation, 2018 Nov 23.
- 87) Rainforest vine compound kills resilient cancer cells. Chochilino.com, 2018 Nov 23.
- 88) Rainforest vine compound kills resilient cancer cells. Medicine News Line, medkit.info, 2018 Nov 23.
- 89) Wirkstoff aus tropischer Liane hemmt Bauchspeicheldrüsenkrebs. gesundheitsstadt-berlin.de, Germany, 2018 Nov 23.
- 90) Wirkstoff aus tropischer Liane hemmt Bauchspeicheldrüsenkrebs. Gesundheitsstadt Berlin, Germany, 2018 Nov 23.

- 91) Rainforest vine compound kills resilient cancer cells. Medical News Today, UK, 2018 Nov 23.
- 92) Рак лікуватиме речовина з ліани. ukurier.gov, Ukraine, 2018 Nov 23.
- 93) Rainforest vine compound kills resilient cancer cells. mypharmacynews.com, 2018 Nov 24.
- 94) 健康最新研究表明雨林藤蔓複合物殺死有彈性的癌細胞. read01.com, China, 2018 Nov 24.
- 95) Состав виноградной лозы убивает раковые клетки, Вид винограда из тропических лесов может стать эффективным лекарством против рака поджелудочной железы. New Inform, Russia, 2018 Nov 24.
- 96) Анцистрокладус: екзотична рослина перемогла невиліковну форму раку. JNAJ.UA, Ukraine, 2018 Nov 24.
- 97) Rainforest Vine Compound Kills Resilient Cancer Cells. Katalay.net. 2018 Nov 24.
- 98) В африканской лиане нашли соединение, способное уничтожить раковые клетки. invur.ru, Russia. 2018 Nov 24.
- 99) Состав виноградной лозы убивает раковые клетки. Опубликовано. Times Hola, Russia. 2018 Nov 24.
- 100) Rainforest vine compound kills resilient cancer cells. Senior Citizens of America, seniorcitizensofamerica.com. USA, 2018 Nov 24.
- 101) 콩고 열대우림 덩굴나무 속 성분 치료 어려운 췌장암 잡는다. Sunlikemoon net. Korea, 2018 Nov 25.
- 102) 重大突破！藤蔓複合物竟可杀死癌细胞. New.qq.com, China, 2018 Nov 25.
- 103) Ученые: Вещество в африканской лиане может убить раковые клетки, news.sputnik.ru, Russia, 2018 Nov 25.
- 104) J Nat Prod : 重大突破！藤蔓複合物竟可杀死癌细胞！ MedSci, China, 2018 Nov 26.
- 105) Substancja krzewu winnego zabija komórki nowotworowe. Whatnext.pl, Poland. 2018 Nov 26.
- 106) 重大突破！藤蔓複合物竟可杀死癌细胞！ 360zhyx.com, China. 2018 Nov 26.
- 107) Rainforest vine compound starves pancreatic cancer cells. i-vao.com, Russia. 2018 Nov 26.
- 108) Rainforest vine compound starves pancreatic cancer cells. Mary Greeley News, marygreeley.com, 2018 Nov 26.
- 109) АЛКАЛОИД УНИЧТОЖАЕТ УСТОЙЧИВЫЕ РАКОВЫЕ КЛЕТКИ. MedNavigator, Russia, 2018 Nov 26.
- 110) Rainforest vine compound kills resilient cancer cells. Tehran Times International Daily, 2018 Nov 26.
- 111) 重大突破！藤蔓複合物竟可死癌細胞! CN-healthcare.com, China, 2018 Nov 26.
- 112) 重大突破！藤蔓複合物竟可殺死癌細胞! kknnews.cc, China, 2018 Nov 27.
- 113) 重大突破！藤蔓複合物竟可杀死癌细胞！ Ice99.com, China, 018 Nov 27.
- 114) Ουσία από φυτό τροπικού δάσους σκοτώνει ανθεκτικά καρκινικά κύτταρα. Iatronet, Greece, 2018 Nov 27.
- 115) CANCER du PANCRÉAS : Un composé du vin affame les cellules cancéreuses. santé log, France, 2018 Nov 27.
- 116) Rainforest vine compound kills resilient cancer cells. News.am, 2018 Nov 28.
- 117) Rainforest Vine Compound Kills Resilient Cancer Cells. Let's Win! Pancreatic Cancer, 2018 Nov 28.
- 118) Ουσία από φυτό τροπικού δάσους σκοτώνει ανθεκτικά καρκινικά κύτταρα. siatista-info, Greece, 2018 Nov 28.
- 119) Rainforest vine compound starves pancreatic cancer cells. Canada Free Press, 2018 Nov 28.
- 120) Neuer Wirkstoff aus dem Regenwald. fnweb.de, Germany. 2018 Nov 30.
- 121) New Medical Discoveries from the Plant World. Rainforest Vine from the Congo may be able to Treat Pancreatic Cancer. Van Duyn Center, 2018 Nov 30.
- 122) Rainforest vine compound kills resilient cancer cells. Hartsburg News. 2018 Dec 1.
- 123) Chloroquine, rainforest vine compound kill resilient cancer cells. The Guardian, Nigeria. 2018 Dec 3.
- 124) Ουσία από φυτό τροπικού δάσους σκοτώνει ανθεκτικά καρκινικά κύτταρα. Times News, Greece.

- 2018 Dec 5.
- 125) Rainforest Vine Compound Starves Pancreatic Cancer Cells. Clhs sciblog, 2018 Dec 6.
 - 126) Pancreatic Cancer Cells are starved by Ancistrolikokine E3 found in Congolese Liana. Thecureforcancer.com, 2018 Dec 6.
 - 127) Congolese liana inhibits the development of tumor cells. The Koz Times, 2018 Dec 11.
 - 128) Un compuesto de la vid de la selva tropical servir para combatir el cáncer de pancreas. infosalus.com, Spain, 2018 Dec 13.
 - 129) Nepali researcher leads promising discoveries in global battle against cancer. Online Khabar, English Edition, Nepal, 2018 Dec 16.
 - 130) АЛКАЛОИД УНИЧТОЖАЕТ УСТОЙЧИВЫЕ РАКОВЫЕ КЛЕТКИ. MedNavigator, Russia, 2019 Dec 26.
 - 131) CANCER du PANCRÉAS : Un composé du vin affame les cellules cancéreuses. santé log, La communauté des professionnels de santé, France, 2018 Dec 27.
 - 132) Megdöbentő felfedezést tettek a kutatók a hasnyálmirigyrák kezelésében. napidoktor, Hungary, 2018 Dec 29.
 - 133) Une Plante Congolaise Contre Le Cancer Du Pancréas. Subtil Arome, France, 2018 Dec 29.
 - 134) Une plante congolaise contre le cancer du pancreas. PLANTES & SANTÉ, France, 2019 Jan 1.
 - 135) 希望の薬への出発点「役立ちたい」求めた化合物発見。朝日新聞 2019 Jan 8.
 - 136) 富山から世界を助ける薬をネパール出身研究者の挑戦：朝日新聞デジタルASAHI.COM, Japan, 2019 Jan 15.
 - 137) 來自剛果植物中的化合物對抗胰腺癌細胞的應用潛力kmweb.coa.gov.tw, Taiwan, 2019 Jan 28.
 - 138) VISTA Checkpoint Mixed Up In Immunotherapy Resistance For Pancreatic Cancer. Global Industry News, UK, 2019 Jan 21.
 - 139) Un composé de la vigne efficace contre le cancer du pancréas. RTFLASH Recherche & Technologie, France, 2019 Jan 30.
 - 140) 重大突破！藤蔓复合物竟可杀死癌细胞！xiaofan1206.com, China, 2019 Feb 17.
 - 141) Potential New Natural Remedies to Combat Pancreatic Cancer. Redtea.com, USA, 2019 Feb 27.
 - 142) Ancistrolikokine E3, a 5,8'-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloid, Eliminates the Tolerance of Cancer Cells to Nutrition Starvation by Inhibition of the Akt/mTOR/Autophagy Signaling Pathway, *J. Nat. Prod.*, 2018, 81, 2282-2291 received high altmetric attention score of 247 and ranked the world top 1% of all research outputs ever tracked by Altmetric (<https://acs.altmetric.com/details/49497381>).

受賞

- 1) Dibwe Dya Fita Eddy：ポスター賞，第5回富山・バーゼル医薬品研究開発シンポジウム，平成30年8月23～24日・富山。

◇共同研究

国内

- 1) 江角 浩安：国立がん研究センター東病院，「栄養飢餓耐性を標的とする天然抗腫瘍物質の研究」，2012～
- 2) 松本 欣三：和漢医薬学総合研究所、富山大学、2015～「注意欠陥・多動性障害モデルマウスの行動障害を指標とした和漢薬応用法の開発」
- 3) 渡辺 志朗：和漢医薬学総合研究所、富山大学、2016～「エゴマ葉の成分分析とその新に関する研究その新規活用法」
- 4) 豊岡 尚樹：工学部・生命工学科、富山大学、2016～「天然物から着想を得た抗がん剤

の合成」

- 5) 上田 純也：薬学部・広島国際大学、2015～「天然物由来 antiausterity 化合物の検索」
- 6) 松谷 裕二：薬学部・富山大学、2018～「合成 Guggulsterone 誘導体の antiausterity 評価」
- 7) 藤井 努、奥村 知之：大学院医学薬学研究部、富山大学、2018～「選択した化合物の抗膵臓癌活性に関する研究」
- 8) 高崎 一朗：工学部・生命工学科、富山大学、2018～「NR4a1 拮抗薬の antiausterity 活性に関する研究」

海外

- 1) Prof. Gerhard Bringmann : Institut fuer Organische Chemie, Universitat Wuerzburg, Germany. Discovery of potential natural anticancer agents – 2016～
- 2) Prof. Hermann Stuppner : Institute of Pharmacy/Pharmacognosy, University of Innsbruck, Austria. Discovery of novel secondary metabolites from higher plants with anticancer activities– 2017～
- 3) Prof. Simon Lewis : Department of Chemistry, University of Bath, United Kingdom. Synthesis of grandifloracin analogues as the potential anticancer agents. 2017～
- 4) Dr. Sirivan Athikomkulchai : タイ・シーナカリンウィロート大学, 「タイ薬用植物の栄養飢餓耐性を標的とする抗がん物質の探索研究」, 2011, 4～
- 5) Dr. Ampai Phrutivorapongkul : タイ・チェンマイ大学, 「タイ薬用植物の栄養飢餓耐性を標的とする抗がん物質の探索研究」, 2017～
- 6) Dr. Surya Kant Kalauni : ネパール・トリブバン大学, 「ネパール薬用植物の栄養飢餓耐性を標的とする抗がん物質の探索研究」, 2011, 4～
- 7) Dr. Mai Thanh Thi Nguyen : ベトナム・国立ホーチミン市大学, 「ベトナム薬用植物の栄養飢餓耐性を標的とする抗がん物質の探索研究」, 2011, 4～
- 8) Dr. Bhusan Shakya : ネパール・トリブバン大学, 「栄養飢餓耐性を標的とする合成抗がん物質の探索研究」, 2012, 4～
- 9) Prof. Jakob Magolan : Department of Chemistry, University of Idaho, USA (Current affiliation, Chemistry & Chemical Biology, McMaster University). Synthesis of coumarin derivatives as antiausterity agents – 2012, 4～
- 10) Prof. Mark Coster : Eskitis Institute for Cell and Molecular Therapies, Griffith University, Australia. Total synthesis of antiausterity agents –2015, 10～
- 11) Prof. Lih-Geeng Chen : Department of Microbiology, Immunology and Biopharmaceuticals, National Chiayi University, Taiwan. Screening of Taiwanese medicinal plants for antiausterity activity and discovery of natural anticancer agents – 2015, 9～
- 12) Prof. Yu-Jang Li : Department of Applied Chemistry. National Chiayi University, Taiwan. Synthesis of antiausterity strategy based anticancer agents – 2015, 9～

◇研究費取得状況

- 1) 年度文部科学省科学研究費補助金基盤研究 (C) (代表 : Suresh Awale)
- 2) 所長リーダーシップ経費・和漢医薬学総合研究所

◇研究室在籍者

薬学部3年生：青池 滯

薬学部4年生：藤野 春香

薬学部5年生：猪岡 響

薬学部5年生：藤橋 優希

大学院博士1年：Sijia Sun

大学院博士2年：Ahmed Mohammed Tawila

大学院博士2年：Ashraf Mohammed Omar

研究員：Dibwe Dya Fita Eddy (コンゴ・ポストドック、2017,4～2019,3)

インターンシップ学生：Panichaya Duangleka (タイ・チェンマイ大学、2018,9/3～11/27)

インターンシップ学生：Jitharak Paowattanasuk (タイ・チェンマイ大学、2018,9/3～11/27)

インターンシップ学生：Wasinee Su-Authai (タイ・コンケン大学、2018,9/17～12/7)

特命准教授 奥 牧人

Specially Appointed
Associate Professor

Makito Oku (Ph.D.)

◇研究目的

本分野は、生命情報科学および数理科学の観点から和漢医薬学に関する研究を幅広く支援および推進することを目的とする。

◇研究概要

本分野では、和漢医薬学総合研究所が持つ各データベースの管理業務に関して技術的な側面から支援を行っている。また、研究面に関しては和漢医薬学研究に役立てることを目的とした遺伝子発現量データ解析手法の開発に主に取り組んでいる。

◇原著論文

なし

◇学会報告

- 1) 奥 牧人: 同期性揺らぎ遺伝子の二つの新規抽出法. 第 56 回バイオ情報学研究会; 2018 Dec 14; 岡山
- 2) 奥 牧人: もう一つの主成分分析に基づく同期性揺らぎ遺伝子抽出法. 第 57 回バイオ情報学研究会; 2019 Mar 8; 能美
- 3) 奥 牧人: 二次多項式近似による臨界遷移確率の推定. 非線形問題研究会; 2019 Mar 15; 福井

◇共同研究

- 1) 合原 一幸 (東京大学) 代表, 「生命病態システムの数理モデリングとその個別化医療への応用のための数理的基盤の確立, 科研費基盤 S, 2016 年度~2019 年度
- 2) 小泉 桂一 (和漢研) 代表, 「漢方医薬学と複雑系数理科学の挑戦 ~未病の検出から始まる新たな医療戦略の構築へ~, 科研費基盤 B 特設, 2017 年度~2020 年度
- 3) 齋藤 滋 (医学部) 代表, 「医薬学と複雑系数理学からの挑戦 ~「未病」の解明、そして新たな医療体系の構築と、地域との連携による健康人口の増加~, 学長裁量経費, 2017 年度~2018 年度

◇その他

- 1) 奥 牧人: 遺伝子発現量データ解析の基礎. 和漢研年報, 44: 2-11, 2018.

国際共同研究分野

Division of International Cooperative Researches

客員教授	Rungpetch C. Sakulbumrungsil (Ph.D.)	Visiting Professor
客員教授	Nguyen Minh Khoi (Ph.D.)	Visiting Professor
客員教授	Du Jinhang (Ph.D.)	Visiting Professor

◇研究目的及び概要

目覚ましい発展を遂げた現代西洋医学においても治療に難渋する疾患が多く、天然物を活用した伝統医学に関する研究成果や臨床効果に期待が寄せられている。伝統医学に関わる研究を高い水準で維持・発展させるためには、最新の研究方法論や天然物に関する情報交換が必要である。和漢医薬学総合研究所は天然物の研究を発展させるために、3カ国・4機関との間に国際協力拠点（ICC）を形成するとともに、8カ国・地域15機関と部局間協定を締結している。

そこで、民族薬物研究センター国際共同研究分野は、各国の大学及び研究機関の研究者と連携して、伝統医学と現代医学を融合した国際共同研究を促進することを目的に、(1) タイ・チュラロンコン大学薬学部や中国・北京大学医学部薬学院との国際協力拠点を通じた国際共同研究の推進、(2) 大学間や部局間協定締結機関とのジョイントシンポジウム、学生交流を通じた国際共同研究の維持・発展を図っている。

◇活動事業実績

国際協力拠点協定（ICC）

中国）

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年及び2015年2月に再締結し、ICCOを拠点として学術交流を行っている。以下に2018年度の活動実績を列記する。

1) 学術交流

・2019年3月27日：小松かつ子教授（生薬資源科学分野）、柴原直利教授（漢方診断学分野）及び東田千尋教授（神経機能学分野）が、北京大学薬学院を訪問、ジョイントセミナーで発表するとともに、同薬学院の教授らと今後の学術交流について意見交換を行った。

2) 合同調査

・2018年11月10日～20日：朱 殊助教（生薬資源科学分野）及び蔡少青教授（北京大学薬学院）が中国雲南省で *Salacia* 属植物の資源調査を実施した。

タイ)

チュラロンコン大学薬学部との共同研究拠点事業

和漢医薬学総合研究所はチュラロンコン大学薬学部と 2010 年に、双方に International Cooperative Center (ICC) を設置する覚書を締結し、ICC を拠点として学術交流を行っている。以下に 2018 年度の活動実績を列記する。

1) 学術交流

- ・2018 年 8 月 24 日：早川芳弘教授（病態生化学分野）がチュラロンコン大学を訪問し、国際協力拠点についての打合せ及び JSPS の交流事業申請についての協議、共同研究の打ち合わせを行った。
- ・2018 年 11 月 26 日～12 月 28 日：早川芳弘教授（病態生化学分野）の研究室にて Varisa Pomgrakhananon 氏（チュラロンコン大学薬学部助教）が、「タイ伝統薬のがん転移抑制効果の検討」についての共同研究を実施した。

エジプト)

カイロ大学薬学部との共同研究拠点事業

和漢医薬学総合研究所はカイロ大学薬学部と 2011 年に、双方に International Cooperative Center Office (ICCO) を設置する覚書を締結した。以下に 2018 年度の活動実績を列記する。

1) 学術交流

- ・2018 年 9 月 10 日：カイロ大学薬学部 MESELHY Meselhy Ragab 教授，Essam Abdel-Sattar 教授，Ali Mahmoud El Halawany 准教授がアジア・アフリカ学術基盤形成事業で来日し，森田洋行教授（天然物化学分野）と学術交流及び共同研究に関する打ち合わせを行った。現在，Essam Abdel-Sattar 教授との共同研究を実施している。また，Ali Mahmoud El Halawany 准教授の学生を 2019 年 1 月から研究生として天然物化学分野に受け入れた。本学生は 4 月から本学大学院医学薬学研究部の博士後期課程の大学院生として天然物化学分野にて学位研究を行う予定である。

館長	小松 かつ子	Professor	Katsuko Komatsu (Ph.D.)
特命准教授	毛利 千香	Specially Appointed Associate Professor	Chika Mori (Ph.D.)
技能補佐員	出口 鳴美	Research Assistant	Narumi Deguchi

◇目的

世界の諸民族の伝統薬物を蒐集、保存、展示するとともに、それらの学術情報を収載したデータベースを構築し、伝統薬物に関する共同研究を推進する。

◇活動概要

I) 民族薬物データベース (ETHMEDmmm) の構築

当資料館には、和漢薬、アーユルヴェーダ生薬、ユナニー生薬、タイ生薬、インドネシア生薬、チベット生薬など約 29,500 点の生薬標本が保存されている。これらに関するデータベース (以下、DB) について順次、生薬標本情報並びに学術情報を更新、整理している。

II) データベース間の生薬学術情報相互更新

I の民族薬物 DB と、研究所管理の伝統医薬 DB の生薬学術情報を相互に更新できるようにシステムを改善した。

III) ネパール本草ビル・ニガントウ データベースの構築

ネパール本草ビル・ニガントウ DB システムを Linux サーバで再構築し、オンプレミスからクラウドに移行した。

IV) 「民族薬物資料館」ニュースレターの刊行

当館の活動や館内の展示物などを紹介したニュースレター (第 20, 21 号) を刊行した。

V) 「ひらめき☆ときめきサイエンス事業」の実施

日本学術振興会助成事業による「ひらめき☆ときめきサイエンス～ようこそ大学の研究室へ～KAKENHI～」として、平成 30 年 8 月 4 日 (土) に民族薬物資料館で中学生・高校生を対象とした和漢薬体験プログラム「和漢薬ってこんなに身近にあったんだ!～生活に溶け込んでいる薬用植物～」を実施した。参加者は 21 名 (高校生 10 名, 中学生 11 名)。

VI) 一般公開

第 32 回民族薬物資料館一般公開: 平成 30 年 10 月 21 日 (午前 9 時 30 分～午後 4 時)

「生薬とその環境—近年 50 年の変遷—」と題し、甘草と人参に関する特別展示を行うと共に、(株) 榎本天海堂の山本豊氏を講師として招き、『生薬の流通の現状と変遷について』という演題で特別講演を開催した。来館者は 110 名。

◇学会報告 (*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) 毛利千香. 色材藤黄の研究—収穫方法と植物種について—. 文化財保存修復学会第40回大会; 2018 Jun17; 高知.
- 2) 毛利千香. 色材「ズミ」評価のための日本産リノゴ属植物樹皮中フラボノイドの分析. 文化財保存修復学会第40回大会; 2018 Jun17; 高知.
- 3) 小松かつ子, 出口鳴美, 伏見裕利, 入口敦志, 相田満, 岩橋清美. 民族薬物データベースから江戸時代の古典籍『広恵濟急方』情報を発信. 大学博物館協議会; 2018 Jun 21; 香川.

◇原著論文

- 1) Douglas J.G., Kavich G., Mori C., Wallace D., Barden R.: Materials Characterization of the Ruby Slippers from the 1939 Classic Film, The Wizard of Oz. Heritage Science, 6: 49, 2018. DOI: 10.1186/s40494-018-0214-1.

◇その他

- 1) 小松かつ子. 研究活動報告「古典籍を活用した和漢薬に関する総合研究—民族薬物データベースから『広恵濟急方』情報を発信—」. 国文学研究資料館 ふみ 第10号 p. 10; 2018 Jun; 富山.
- 2) 毛利千香. 加賀能登薬草シンポジウム植物観察会, 観察会講師; 2018 Jun 24.; 金沢大学.
- 3) 毛利千香. 蓋草一本蔵書の記載を元に、その利用と歴史を探る—. 日本漢方生薬ソムリエ協会講習会; 2018 Jul 29; 富山大学.
- 4) 小松かつ子. 平成30年度ひらめき☆ときめきサイエンス～ようこそ大学の研究室へ～ KAKENHI「和漢薬ってこんなに身近にあったんだ!—生活に溶け込んでいる薬用植物—」. 日本学術振興会; 2018 Aug 4; 富山大学.
- 5) 小松かつ子. 体験実習「和漢薬鑑定に挑戦」. 第23回和漢医薬学総合研究所夏期セミナー; 2018 Aug 7-8; 富山大学.
- 6) 久保山友晴, 毛利千香. 体験実習「丸薬作りと資料館見学」第23回和漢医薬学総合研究所夏期セミナー; 2018 Aug 7; 富山大学.
- 7) Mori C. The Studies of the Yellow Pigment Gamboge: Southeast and South Asian Variations. Research Talk; 2018 Aug 16; Freer Gallery of Art and Arthur M. Sackler Gallery, Smithsonian Institution.
- 8) 小松かつ子, 毛利千香. 現地学習(民族薬物資料館). 平成30年度富山市民大学講座「生活医学薬学を学ぶ」; 2018 Oct 5; 富山大学.

◇研究費取得状況

- 1) 日本学術振興会主催, ひらめき☆ときめきサイエンス, 和漢薬体験プログラム「和漢薬ってこんなに身近にあったんだ!～生活に溶け込んでいる薬用植物～」, 28.5万.

◇記録

I) 見学者 (2018年4月1日～2019年3月31日)

来館者総数: 1,222名 (日本人 1,036名, 外国人 186名)

案内総回数: 95回 (日本人 75回, 外国人 20回)

外国人の国名(人数) 中国(88), アメリカ(22), ミャンマー(22), ベトナム(17), タイ(11), 韓国(7), ドイツ(3), アゼルバイジャン, イラク, イラン, インド, インドネシア, ウガンダ, サモア, ザンビア, フィジー, ブラジル, ラオス, リベリア, ノルウェー, スウェーデン, タンザニア, エジプト(各1)

主な来館者の所属先 【海外】中国(中国大使館, 行政官, 優品国草連盟, 中国科学院, 北京大学, 河南中医薬大学, 瀋陽薬科大学大学他), アメリカ(南カリフォルニア大学, グリネル大学他), ミャンマー(保健・スポーツ省, 製薬企業他), ベトナム(ホーチミン医科薬科大学他), タイ(マヒドン大学, チェンマイ大学他), 韓国(世明大学), ドイツ(エバーハルト・カール

大学), 国際厚生事業団他

【国内】文部科学省, 日本学術振興会, 衆議院議員, 県議会議員, 国公立大学 12 校, 国内公立高校 9 校, 富山市民大学講座, 富山市, 製薬関連企業他

II) 民族薬物データベース (2018 年 4 月 1 日 ~2019 年 3 月 31 日)

アクセス数 : 25,283 件

III) 証類本草データベース (2018 年 4 月 1 日 ~2019 年 3 月 31 日)

アクセス数 : 6,111 件

専門検索登録者数 : 77 名

活動記録

2018年度 和漢医薬学総合研究所活動記録

- 6月25日 JICA 草の根技術協力事業
富山・ミャンマー
伝統医薬品・プライマリーヘルスケアシンポジウム2018（パレブラン高志会館）
富山・ミャンマーの保健医療の現在と未来
富山・ミャンマーの伝統医薬品の現在と未来
- 8月2日 和漢研セミナー
第413回和漢医薬学総合研究所セミナー
川原 信夫 博士（国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 薬用植物資源研究センター）
薬用植物総合情報データベース並びに植物エキスライブラリーの構築・基盤整備及びその応用展開
- 8月4日 中高生を対象とした和漢薬体験プログラム「和漢薬ってこんなに身近にあったんだ！」
～生活に溶け込んでいる薬用植物～（民族薬物資料館）
- 8月7～8日 第23回和漢医薬学総合研究所夏期セミナー（民族薬物資料館，臨床講義室）
和漢薬の現代医療における役割を知る
- 9月10日 和漢研セミナー
第414回和漢医薬学総合研究所セミナー
合田 幸広 博士（国立医薬品食品衛生研究所）
医薬品（和漢薬）の品質保証と定量NMRの応用
- 10月2日 第39回和漢医薬学総合研究所特別セミナー（日医工オーディトリウム）
数理科学・情報科学と生命科学の融合による未病創薬・未病医療への展開
- 10月21日 第33回民族薬物資料館一般公開
- 11月5日 2018 ソウル大学天然物科学研究所とのジョイントシンポジウム
（ソウル大学天然物科学研究所）
- 12月3日 第8回 長崎大学熱帯医学研究所・富山大学和漢医薬学総合研究所交流セミナー
（民族薬物資料館3階会議室）
熱帯医学と和漢薬研究の新展開－新しい医療体型の構築を目指して－
- 12月27日 和漢医薬学総合研究所運営協議会（民族薬物資料館3階会議室）
- 1月31日 和漢研セミナー 共同開催
北陸4大学知財マネジメント高度化研究会・第415回和漢医薬学総合研究所セミナー
井出 剛 代表取締役社長（(株)果実堂）
落合 孝次 取締役技術本部長（大豆エナジー（株））
小泉 桂一 博士（和漢医薬学総合研究所 漢方診断学分野）
民間農業ベンチャーからのアカデミア発創薬への挑戦 ～大学発ベンチャー起業支援策

について～

- 2月28日 和漢研セミナー
第416回和漢医薬学総合研究所セミナー
立川 正憲 博士 (徳島大学大学院医歯薬学研究部(薬学域))
定量プロテオミクスを基軸とした血液脳関門の攻略法:高分子輸送の分子機構とドラッグ
デリバリー
- 3月27日 北京大学薬学院－富山大学和漢医薬学総合研究所ジョイントセミナー
(北京大学)
- 3月29日 和漢研セミナー
第417回和漢医薬学総合研究所セミナー
Lutz Heide 博士 (Pharmaceutical Institute, Eberhard-Karls-University
Tübingen, Germany)
Regulation of herbal medicines in Germany and in the European Community

**2018年度
共同利用・共同研究活動**

カンナビノイド類縁体の創製に向けたアルキルレゾルシノールのコンビナトリアル生合成

申請代表者	田浦 太志	富山大学大学院医学薬学研究部 (薬学) 薬用生物資源学研究室	准教授
所外共同研究者	棚谷 綾介	富山大学大学院医学薬学教育部 (薬学) 薬用生物資源学研究室	大学院生
所外共同研究者	林 望	富山大学薬学部 薬用生物資源学研究室	学部生
所内共同研究者	森田 洋行	資源開発部門天然物化学分野	教授

■背景・目的

大麻 (*Cannabis sativa* L.) が生産するカンナビノイドはアルキルレゾルシノールとモノテルペンがカップリングしたテルペノフェノールであり、その特異な生物活性から古くより薬理学的研究が盛んに行われている。申請者はカンナビノイドの生合成研究に取り組み、主成分である THCA 及び CBDA の生合成酵素を初めてクローン化するなど研究領域をリードしてきた (Sirikantaramas and Taura, 2017)。THCA や CBDA はアルキル側鎖として直鎖状のペンチル基 (C5) を含むが、側鎖がプロピル基 (C3) のカンナビノイドも微量成分として確認されており、ペンチルカンナビノイドとは全く異なる薬理活性を示すことが知られている。例えば THCA の脱炭酸で生じる THC は大麻の幻覚活性成分であるが、側鎖がプロピル基の THCv (図 1) は幻覚活性を示さない一方、II 型糖尿病患者に顕著な治療効果を示すことから英国 GW pharmaceuticals により phase 2 の臨床試験が実施されている (Welling et al., 2018)。

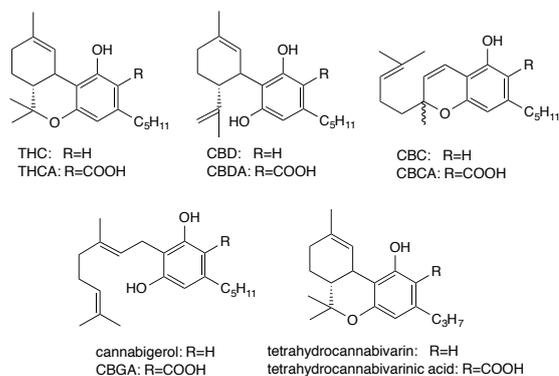


図 1. 主要カンナビノイドの構造

カンナビノイドの側鎖長はアルキルレゾルシノールを生成するポリケタイド合成酵素 (PKS) に制御される。我々は大麻 PKS の olivetol synthase (CsOLS) が olivetol を主生成物として合成する一方、側鎖がプロピル基の divarinol も微量生成することを確認した (Taura et al., 2009)。即ち OLS はカンナビノイド生合成に特化した PKS であるが、同時に化学的多様性の規定因子と言うこともできる。私達は多様な生成物を与える PKS を天然から見出し、生合成経路に組み込むコンビナトリアル生合成を実現することでカンナビノイド類縁体の多様性を拡大できるという着想を持った。そこで本研究では primin を始め各種アルキルレゾルシノール誘導体を含有するトキワザクラ (*Primula obconica*) に着目し、本植物より新規 PKS のクローン化、キャラクター化および物質生産への応用を検討した。

■結果・考察

1. 新規ポリケタイド合成酵素 PoOLS の同定

トキワザクラ若葉より一本鎖 cDNA を調製し、重複 PCR および RACE 法により新規 PKS をコードする cDNA を増幅し、配列を決定した。次いで本遺伝子を発現ベクター pQE80L にサブクローニングして、組換え酵素を発現、精製した後、hexanoyl-CoA および malonyl-CoA を基質としてアッセイを行った。この結果、副生成物の teriketide および tetraketide pyrone とともに、olivetol を主生成物として確認した。Olivetol を生成する PKS は大麻の CsOLS に次いで二例目であり、我々は本酵素を *P. obconica* olivetol synthase (PoOLS) と命名した。また PoOLS のアッセイに大麻の polyketide cyclase である olivetolic acid cyclase (OAC) を共存させたところ、olivetol の生成

量が明らかに減少し、かわって *olivetolic acid* が生成することを確認した。このことから PoOLS はポリケタイド鎖の伸長超反応を触媒し、リリースした *hexanoyl tetra-β-ketide CoA* を OAC が閉環することで *olivetolic acid* が得られたものと推察した。このような反応メカニズムは大麻におけるポリケタイド生合成反応と同様である (Gange et al., 2012)。

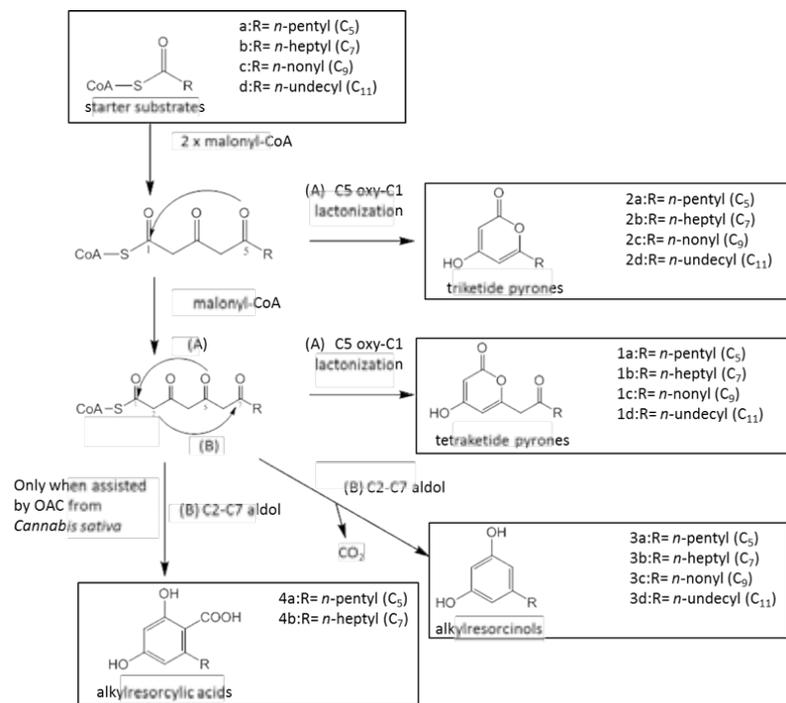


図 2. PoOLS が触媒する酵素反応のまとめ

2. PoOLS の立体構造解析

上記の生化学的解析から PoOLS は *hexanoyl-CoA* に特異性を示す大麻の CsOLS に比べて、より長鎖のスターター基質と反応することが判明した。このような基質特異性の構造基盤について知見を得るため、森田教授との共同研究により本酵素の X 線結晶解析を検討した。即ち、大腸菌で発現した組換え PoOLS を各種カラムクロマトグラフィーにより精製し、14% PEG4000 を含む 100 mM citrate buffer (pH 5.6) 中で結晶化した。得られた結晶について Photon Factory(Beamline BL-1A)にて X 線回折データを取得し、既知植物 PKS を鋳型とする分子置換法により立体構造を決定した。

PoOLS の全体構造は既知植物 PKS と非常によく類似した $\alpha\beta\alpha\beta$ -thiolase fold を有することが確認された。PoOLS の活性中心キャビティの構造を図 3 に示している。ポリケタイドの伸長反応を触媒する catalytic triad は Cys163, His302 および Asn335 として活性中心の適切な位置に保存されており、PoOLS は既知 PKS と同様の機構にてポリケタイド鎖の伸長反応を触媒し、*tetraketide* を合成すると考えられた。また極めて興味深いことに PoOLS の結晶は活性中心に *lauric acid* を結合した形で得られており、*lauric acid* を取り囲む形で主に芳香族性および疎水性のアミノ酸残基が配置した長いトンネル状のポケットが確認された。*Lauric acid* は精製および結晶化条件で添加したものではないため、大腸菌の成分として存在する本化合物が、活性中心に高い親和性を示したため取り込まれたものと推察した。*Lauric acid* は本酵素のスターター基質の一つである *lauroyl-CoA* の脂鎖を構成する分子であり、また *hexanoyl tetra-β-ketide* に対応する鎖長の分子ということもできる。

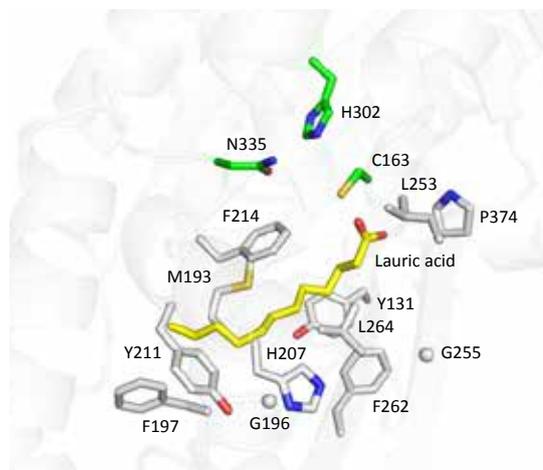


図 3. PoOLS の活性中心構造

本酵素の基質特異性に関し、PoOLS は各種のスターター基質を受容して *pentyl* 基 (C₅) から *undecyl* 基 (C₁₁) に至る各種側鎖長の *alkylresorcinol* を合成することを確認した。さらに OAC と組合せた酵素反応により、OAC の基質特異性に関しても重要な知見を得た。即ち、OAC は *heptyl tetra-β-ketide CoA* を受容し、*resorcylic acid* に閉環することが明らかとなった。我々は以前に、森田教授との共同研究により OAC が *methyl tetra-β-ketide CoA* を受容し、*orsellinic acid* を合成可能であることも確認している (Taura et al., 2016)。

以上から OAC は *methyl* 基から *heptyl* 基までのアルキル側鎖を有する *tetraketide* を受容し、*aldol* 型の閉環反応を触媒すると結論した。以上、PoOLS の酵素反応は図 2 にまとめた通りである。

このことから本酵素は今回観察した長いトンネル状の疎水性ポケットを用いてスター基質のアルキル側鎖を受容することで各種鎖長のポリケタイドを合成可能になったと推察した。植物の PKS は多くが *p*-coumaroyl-CoA をスター基質として受容することが知られているが、興味深いことに PoOLS は本基質とは反応しない。本研究では活性中心キャビティの立体構造を解明できたことから、今後は部位特異的変異の導入により、本酵素の基質特異性を決定づけるアミノ酸について解明を進める計画である。

3. PoOLS のアルキルレゾルシノール生産への応用

本研究では培養が容易で、かつ組換え酵素の生産能力が高いメチロトロフ酵母 *Pichia pastoris* を宿主としてカンナビノイド関連化合物の前駆物質となるポリケタイド生産系を構築した。即ち、PKS として CsOLS あるいは PoOLS を用い、これらをスター基質の供給に関わる acyl-activating enzymes (CsAAE1 あるいは CsAAE3, Stout et al., 2009)、さらに OAC と組み合わせ、異なる選択マーカーのベクターを介して *P. pastoris* KM71 のゲノムに組込むことでポリケタイド生産株を確立した。

得られた各種組換え体について、液体培養後、メタノールによる発現誘導を行い、hexanoic acid の添加によりポリケタイドの生産を試みた。この結果、予想通り PKS 単独の発現株に比べ AAE 共発現株では olivetol の生成量が増大し、また OAC 共発現株では olivetol にかわって olivetolic acid の生成が確認された。Olivetolic acid の生産量は PoOLS- AAE1-OAC 共発現株で最も高く、約 50 mg/Liter と好ましい生産量が確認された。

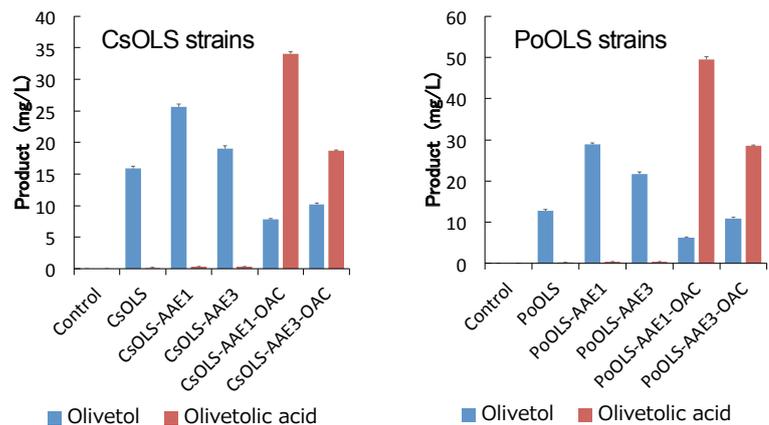


図 4. 組換え *P. pastoris* を宿主とするポリケタイドの生産

Hexanoic acid 以外の脂肪酸添加による precursor-directed biosynthesis についても検討を行い、この結果 PoOLS を発現する組換え酵母は本酵素がインビトロの反応で合成した alkylresorcinol を一通り生成可能であり、また OAC 共発現株は octanoic acid 添加により heptyl 基を有する resorcylic acid を生産した。上記の通り OAC の基質特異性は分子多様性の規定因子となるため、heptyl 基以上の長鎖アルキル基を有する resorcylic acid の生産は困難である。しかしながら OAC の立体構造は森田教授らにより解明されていることから (Yang et al., 2016)、OAC に関し論理的な部位特異的変異の導入による基質特異性の改変が望まれる。また現在、上記の各種ポリケタイド生産株には我々が同定した大麻プレニル転移酵素遺伝子の導入、発現を検討しており、新規なカンナビノイドの生産が実現できると考えている。

■ 結論

本研究ではポリケタイド合成酵素 PoOLS をクローン化した。本酵素の触媒活性は大麻の CsOLS に類似するが、より多様な側鎖長の基質と反応するため、本酵素遺伝子はアルキル側鎖が異なるカンナビノイド類縁体の生産に応用可能と考えられる。その第一ステップとして我々はメチロトロフ酵母 *P. pastoris* を宿主として、PoOLS を OAC および AAE と組合せて発現することで各種アルキルレゾルシノールの生産が可能であることを示した。本研究の実施期間に、Keasling らが出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* を宿主とするカンナビノイドの生産を実現したが (Luo et al., 2019)、最終的に得られたカンナビノイド量は数 mg/Liter にとどまっている。我々は今後も本研究を継続し、新たなカンナビノイド類縁体の効率的生物合成を実現する。

■参考文献

- 1) **Sirikantaramas S, Taura F** (2017) Cannabinoids: Biosynthesis and biotechnological applications. *In* S Chandra, H Lata, M ElSohly, eds, *Cannabis sativa* L. - Botany and Biotechnology. Springer, Cham, Switzerland, pp183–206
- 2) **Welling MT, Liu L, Raymond CA, Ansari O and King GJ** (2018) Developmental plasticity of the major alkyl cannabinoid chemotypes in a diverse Cannabis genetic resource collection. *Front Plant Sci* **9**: 1510
- 3) **Taura F, Tanaka S, Taguchi C, Fukamizu T, Tanaka H, Shoyama Y, Morimoto S** (2009) Characterization of olivetol synthase, a polyketide synthase putatively involved in cannabinoid biosynthetic pathway. *FEBS Lett* **583**: 2061–2066
- 4) **Gagne SJ, Stout JM, Liu E, Boubakir Z, Clark SM, Page JE** (2012) Identification of olivetolic acid cyclase from *Cannabis sativa* reveals a unique catalytic route to plant polyketides. *Proc Natl Acad Sci USA* **109**: 12811–12816
- 5) **Taura F, Iijima M, Yamanaka E, Takahashi H, Kenmoku H, Saeki H, Morimoto S, Asakawa Y, Kurosaki F, Morita H** (2016) A novel class of plant type III polyketide synthase involved in orsellinic acid biosynthesis from *Rhododendron dauricum*. *Front Plant Sci* **7**: 1452
- 6) **Stout JM, Boubakir Z, Ambrose SJ, Purves RW, Page JE** (2012) The hexanoyl-CoA precursor for cannabinoid biosynthesis is formed by an acyl-activating enzyme in *Cannabis sativa* trichomes. *Plant J.* **71**: 353–365
- 7) **Yang X, Matsui T, Kodama T, Mori T, Zhou X, Taura F, Noguchi H, Abe I, Morita H** (2016) Structural basis for olivetolic acid formation by a polyketide cyclase from *Cannabis sativa*. *FEBS J* **283**: 1088–1106
- 8) **Luo X, Reiter MA, d’Espaux L, Wong J, Denby CM, Lechner A, Zhang Y, Grzybowski AT, Harth S, Lin W, Lee H, Yu C, Shin J, Deng K, Benites VT, Wang G, Baidoo EEK, Chen Y, Dev I, Petzold CJ, Keasling JD** (2019) Complete biosynthesis of cannabinoids and their unnatural analogues in yeast. *Nature* **567**: 123–126

動物胆構成胆汁酸による実験的脳虚血—再灌流後の神経細胞死の軽減効果の評価

申請代表者 道志 勝

帝京大学薬学部

講師

所内共同研究者 渡辺 志朗

病態制御研究部門栄養代謝学分野

准教授

■背景・目的

申請代表者は以前に、マウスの頸動脈を閉塞して脳虚血を引き起こしている間に、マウスを低体温に保つと、血流再開後の神経細胞死の発生が完全に阻止されることを見出した (Doshi et al., Biol Pharm Bull, 32, 1957-61, 2009)。さらに最近、あらかじめ甲状腺ホルモン合成阻害剤で処理したマウスでは、低体温による神経細胞死防御効果が見られないことを確認した。以上のことから、脳虚血中の低体温は甲状腺ホルモンを介して再灌流後の神経細胞死の発生を阻止しているのではないかと考えられる。本研究の共同研究者は、動物胆 (牛胆および熊胆) の投与が、TGR5 (胆汁酸受容体) を活性化し胆汁酸のレベルの腸管内濃度を、増加させることを見いだした (Watanabe et al., Trad Kampo Med, 5, 67-74, 2018)。TGR5 の活性化は、甲状腺ホルモンの T4 から T3 へ変換する Type II iodothyronine deiodinase (DIO2) の発現誘導することから、申請代表者は動物胆構成胆汁酸が TGR5 活性化を介して、脳虚血-再灌流における神経細胞死を防ぐことができるのではないかと考えた。そこでマウスの脳虚血-再灌流モデルにおける神経細胞死に及ぼす動物胆構成胆汁酸の投与の影響を明らかにするための共同研究を、以下に記すように計画した。

■結果・考察

本共同研究を進めるために、申請代表者は富山大学和漢医薬学総合研究所に出向き、共同研究者とその打ち合わせを行った。そのなかで以下のような共同研究を計画した。

- ・マウスにケノデオキシコール酸ならびにヒオデオキシコール酸を一定期間投与する。
- ・イソフルラン麻酔下でマウスの左右の総頸動脈を血管狭窄用クリップで遮断して脳虚血を誘導し、その後経時的に採血を行う。
- ・血液中の甲状腺ホルモン濃度を測定し、その後血流を再開し、その後麻酔から解除し覚醒させたマウスより海馬を摘出して、DNA の断片化によって生じるヌクレオソームを定量的に測定する。
- ・細胞死誘導因子の 1 つである TNF- α の遺伝子発現をリアルタイム PCR 法により解析する。
- ・肝臓に含まれる胆汁酸を、液体クロマトグラフィー—質量分析計にて測定する。

■結論

計画年度中では上記のような研究計画を作成するに留まったが、2019 年度に入って実際に上記計画に沿ってマウスの処置を開始する予定である。すでに共同研究者は、胆汁酸添加飼料を作成し、これを受領した。当該年度前半中には胆汁酸投与の影響が判明し、それを学会発表や学術論文として公表することを目指す。

モノアミン神経系およびエピジェネティクス変動に対する和漢薬の作用に関する

基礎的研究

申請代表者 荒木 良太 摂南大学薬学部 複合薬物解析学研究室 講師

所内共同研究者 藤原 博典 病態制御研究部門 複合薬物薬理学分野 助教

■背景・目的

近年、うつ病、不安障害などの精神疾患の患者数が増加しており、早急な対策が求められている。これらの疾患の治療としてはモノアミン神経系を標的とした薬物の使用が主流であるが、副作用が高頻度で認められることや薬物に反応しない治療抵抗性患者が多数存在することなどの問題点も多く、既存の薬物とは異なる治療戦略の必要であるものと考えられる。

一方で、生薬や漢方薬などの和漢薬には、精神機能異常に対して有効性を示すものがいくつか存在する。和漢薬は西洋薬とは異なり複数の薬効成分が含まれていることから、単にモノアミン神経系に作用する西洋薬とは異なった複雑な作用機序を有するものと推測されている。しかしながら、複雑な作用機序を有するため、和漢薬の詳細な作用機序に関しては未だ不明な点が多く残されており、治療の科学的な根拠が求められる現代医療において和漢薬の使用が敬遠されることも少なくない。

これまでに我々は、漢方薬の加味温胆湯が抗うつ様作用を有することや大脳皮質前頭前野の細胞外セロトニン量を増加させることを明らかにしてきた。さらに、加味温胆湯の細胞外セロトニン (5-HT) 増加作用には構成生薬の1つであるチクジョが重要な役割を果たしていることを見出してきた (*J Pharmacol Sci.*, **139**, 72-76, 2019.)。また、加味温胆湯の構成生薬の一つであるオンジのエキスが抗うつ様作用を示すこと、および細胞外モノアミン量を変動させることなくグリア細胞由来神経栄養因子 GDNF の発現を誘導し、スパインの密度を増加させることも明らかにしている (*Tradit Kampo Med.*, **5**, 89-97, 2019.)。こうした成果から、和漢薬は、“モノアミン神経系に対する作用”と“グリア細胞に対する作用”のように複数の作用機序を有していることが示唆される。これら和漢薬の作用機序を明らかにすることが、西洋薬を用いた治療とは異なる和漢薬を用いた治療戦略の確立につながるものと考えられる。

こうした背景をふまえ本研究では、和漢薬の精神機能異常改善作用の作用機序を明らかにすることを目的に、モノアミン神経系に対する作用として加味温胆湯の抗うつ様作用および細胞外セロトニン量増加作用の詳細な解析と、グリアに対する作用としてオンジエキスが GDNF 遺伝子の DNA メチル化に及ぼす影響の解析を行った。

■方法

モデル動物の作製

隔離飼育マウスは、雄性の ddY 系マウス (Shimizu Laboratory Supplies Co., Ltd., Kyoto, Japan) を3週齢から6週間、周囲が灰色のケージ (24×17×12 cm) にて1匹で飼育して作製し、実験に用いた。コルチコステロン慢性投与マウスは、6週齢の ddY 系雄性マウスにコルチコステロン (40 mg/kg) を1日1回2週間皮下投与し、最終投与の翌日に実験に用いた。動物は、室温 23±1°C で明期 8:00~20:00、暗期 20:00~8:00 の12時間明暗サイクルで飼育した。水および飼料は自由に摂取させた。

薬物の投与

加味温胆湯およびオンジエキスは精製水に溶解し、経口投与した。コルチコステロンは 0.5%カルボキシメチルセルロース (Cmc) に懸濁し、皮下投与した。隔離飼育マウスを用いた実験では試験の1時間前に加味温胆湯を 1000 mg/kg の用量で、コルチコステロン慢性投与マウスを用いた実験ではオンジエキスを 20 mg/kg の用量でコルチコステロンと同様に1日1回2週間投与した。5-HT_{1B} アンタゴニスト GR127935 は生理食塩水の溶解し、

加味温胆湯投与の 30 分前に 10 ml/kg の用量で皮下投与した。

強制水泳試験

柱形の透明な測定シリンダー (高さ 27 cm、直径 18 cm) に水温 25°C の水を 13 cm 深さまで入れ、その中で解析マウスを 6 分間水泳させ、その様子をビデオ撮影した。試験終了後、体温低下を防ぐためにマウスをよく乾燥させた。6 分間の試験のうち、後半の 4 分間の無動時間を解析した。

新奇環境下における運動量の解析

透明なアクリルケージ (30×30×35 cm) に解析マウスを入れ、30 分間の移動距離を ANY-maze video tracking software (Stoelting Company, Wood Dale, IL) を用いて解析した。

5-HT 取り込み量の解析

9 週齢の雄性の ddY 系マウス的大脑皮質を採取し、組織の 10 倍量の Syn-PER reagent (sigma, St. Louis, MO, USA) を加え、ダウンスホモジナイザーでホモジナイズした。ホモジネートを 4°C、1,200×g で 10 分間遠心し、得られた上清をさらに 4°C、15,000×g で 20 分間遠心した。その後、上清を取り除き組織の 5 倍量の HBSS を加え懸濁したものをシナプトソーム溶液として実験に用いた。シナプトソーム溶液 20 µl に 5-HT (最終濃度 20 nM) と加味温胆湯エキス (最終濃度 1 mg/ml) を加え、全量が 100 µl となるように HBSS を加えた。その後、37°C で 10 分間インキュベートし、直ちに氷上で 2 分間冷やし、4°C、15,000×g で 20 分間遠心した。上清を採取し、高速液体クロマトグラフィー/電気化学検出器システムを用いて、上清の 5-HT 量を定量し、シナプトソームに取り込まれた 5-HT 量を計算した。

DNA メチル化の解析

マウスの海馬からゲノム DNA を抽出し、バイサルファイト処理を行った。バイサルファイト処理した DNA を鋳型とし、表 2 のプライマーを用いて PCR 法により CpG アイランドを増幅しクローニングした。各サンプルにつき 8 クローンの塩基配列を解析した。

統計解析

データは全て「平均値±標準誤差」として表し、統計学的処理には Stat View 5.0[®] (SAS Institute Inc, Tokyo) を使用した。強制水泳試験 (図 1) の統計解析は、二元配置分散分析の後に多重比較検定として Tukey-Kramer 検定を行った。5-HT 取り込み (図 2) と DNA メチル化 (図 4) の統計解析は、一元配置分散分析の後に多重比較検定として Tukey-Kramer 検定を行った。いずれも $P < 0.05$ のものを有意差ありとした。

■結果・考察

加味温胆湯の抗うつ様作用における 5-HT_{1B} 受容体の関与

これまでの検討から、加味温胆湯の経口投与により、大脑皮質前頭前野において投与 40 分後をピークとした細胞外 5-HT 量の増加が観察されること、加味温胆湯の投与 60 分後において、強制水泳試験における無動時間の増加といった隔離飼育マウスのうつ様行動が減少することを見出している。本結果から、加味温胆湯は選択的 5-HT 再取り込み阻害薬と同様に、細胞外 5-HT 量を増加させることで抗うつ様作用を發揮する可能性が考えられた。これまでに、強制水泳試験における選択的 5-HT 再取り込み阻害薬の抗うつ様作用には、5-HT_{1B} 受容体が関与することが報告されている (*J Psychiatry Neurosci.* **33**, 541-550, 2008; *C R Acad Sci III.* **324**, 433-441, 2001.)。そこで本研究ではまず、加味温胆湯の抗うつ様作用における 5-HT_{1B} 受容体の関与を明らかにするために、5-HT_{1B} 受容体アンタゴニスト GR127935 (3 mg/kg) の前投与が加味温胆湯の抗うつ様作用に与える影響について解析した。隔離飼育マウスに GR127935 (3 mg/kg) を皮下投与し、その 30 分後に加味温胆湯 (1000 mg/kg) を経口投与した。加味温胆湯の投与 60 分後に強制水泳試験を行った結果、加味温胆湯の抗うつ様作用は GR127935 の前投与により消失した。以上の結果から、加味温胆湯の抗うつ様作用には 5-HT_{1B} 受容体が関与するものと考えられた。

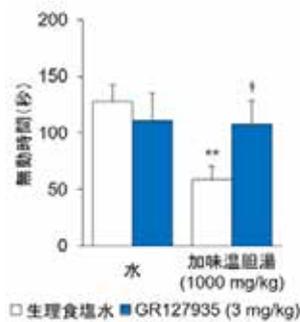


図 1. GR127935 の前投与が加味温胆湯の抗うつ様作用に及ぼす影響
(* $p < 0.01$ vs 水、† $p < 0.05$ vs 生理食塩水、 $n = 8-14$)

加味温胆湯の細胞外 5-HT 量増加作用のメカニズム解析

加味温胆湯の経口投与により、大脳皮質前頭前野において一過的な細胞外 5-HT 量の増加が観察されることから、加味温胆湯が細胞外の 5-HT の再取り込みを抑制している可能性が考えられた。そこで、マウスの大脳皮質から調整したシナプトソームを用いて、加味温胆湯が 5-HT の取り込みに与える影響について解析した。その結果、加味温胆湯 (1 mg/ml) はシナプトソームへの 5-HT の取り込みを抑制することが明らかとなった。大脳皮質前頭前野で見られる加味温胆湯の細胞外セロトニン量増加作用は、構成生薬の 1 つであるチクジョを除くことで減弱することから、シナプトソームへの 5-HT の取り込みにおいても、チクジョ抜き加味温胆湯の影響について解析した。その結果、加味温胆湯 (1 mg/ml) と比べてチクジョ抜き加味温胆湯 (1 mg/ml) では、5-HT 取り込み抑制作用が減弱する傾向が見られたものの、有意な変化は見られなかった (図 2)。以上の結果から、加味温胆湯は細胞外の 5-HT の再取り込みを抑制することで細胞外 5-HT 量を増加させるものと考えられた。しかしながら、本結果では 5-HT の再取り込みにおけるチクジョの関与を示すことはできなかった。今後、加味温胆湯およびチクジョ抜き加味温胆湯の 5-HT 取り込み阻害作用の用量反応性を解析することで、チクジョの関与が明らかになる可能性も考えられる。

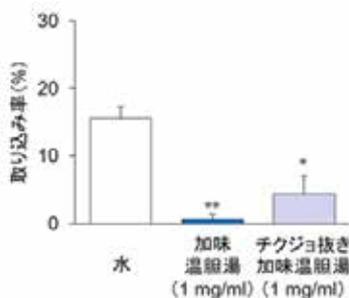


図 2. 加味温胆湯 (1 mg/ml) およびチクジョ抜き加味温胆湯 (1 mg/ml) がシナプトソームの 5-HT 取り込みに及ぼす影響
(* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ vs 水、 $n = 3$)

GDNF 遺伝子のプロモーター領域における DNA メチル化に対するオンジエキスの作用の解析

これまでの検討から、加味温胆湯の構成生薬の 1 つであるオンジのエキスを投与することにより、コルチコステロン慢性投与マウスで観察されるうつ様行動が改善することを見出している。また、コルチコステロン慢性投与マウスの海馬では、神経新生、樹状突起スパイン密度、成熟スパイン数、GDNF mRNA 発現量の減少が見られるが、そのうち神経新生の減少以外の異常 (スパイン密度、成熟スパイン数、GDNF mRNA 発現量の減少) はオンジエキスにより改善することも明らかにしている (*Tradit Kampo Med.*, **5**, 89-97, 2019.)。これまでに、海馬の樹状突起スパイン数とうつ状態との関連性が示唆されていること (*Neural Plast.*, 8056370, 2016; *Synapse*, **42**, 151-163, 2001)、GDNF が樹状突起スパインの成熟に関与すること (*Development*, **143**, 4224-4235, 2016)、うつ病患者では血清中の GDNF 量が減少していることや抗うつ薬により血清中の GDNF 量が増加すること (*Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, **32**, 886-890, 2008) が報告されていることから、オンジエキスによる抗うつ様作用には、GDNF 発現量の増加が関与するものと考えられた。一方で、慢性的なストレスの負荷により、GDNF 遺伝子のプロモーター領域に存在する CpG アイランドにおいて、DNA のメチル化が増加することが報告されている (*Neuron*, **69**, 359-372, 2011)。一般的に、プロモーター領域における DNA のメチル化は遺伝子の転写を抑制することが知られていることから、ストレスによる GDNF mRNA 発現量の減少には DNA メチル化の増加が寄与するものと考えられる。そこで本研究では、コルチコステロン慢性投与により減少した GDNF mRNA 発現量に対してオンジエキスが増加作用を示すメカニズムを明らかにするために、コルチコステロンおよびオンジエキスが GDNF 遺伝子のプロモーター領域の CpG アイランドにおける DNA のメチル化に与える影響について解

様式 1-5

種目 (一般研究 I)

析した。GDNF 遺伝子のプロモーター領域の CpG アイランドには 15 個の CpG 部位が存在する (図 3)。そのうち、2 番目の CpG 部位において、コルチコステロンの慢性投与による DNA メチル化の有意な増加が見られた。この DNA のメチル化の増加が GDNF mRNA 発現量の減少に関与する可能性が考えられる。しかしながら、この DNA メチル化の増加に対してオンジエキスはなんら影響を及ぼさなかった (図 4)。以上の結果から、オンジエキスは CpG アイランドの DNA メチル化の変化を介さずに、GDNF mRNA の発現量を増加させているものと考えられた。

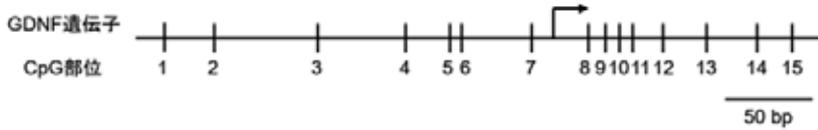


図 3. GDNF 遺伝子の CpG アイランドにおける CpG 部位

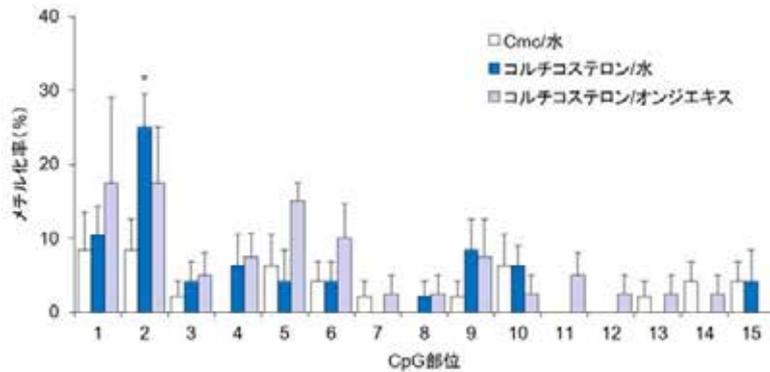


図 4. 海馬の GDNF 遺伝子の CpG アイランドにおける DNA メチル化の割合 (* $p < 0.05$ vs Cmc/水、 $n = 5$)

■結論

本研究結果から、加味温胆湯は 5-HT の再取り込みを阻害することで細胞外の 5-HT を増加させること、この細胞外 5-HT 量の増加により、5-HT_{1B} 受容体が刺激されることが抗うつ様作用のメカニズムの一端である可能性が考えられた。一方で、加味温胆湯の構成生薬の 1 つであるオンジは、GDNF の発現量を増加させることで抗うつ様作用を発揮すると考えられるが、その GDNF 増加作用には DNA のメチル化の変動を介さないメカニズムが存在するものと考えられた。

トリパノソーマに対する生薬由来化合物・抽出物の抗原虫効果の検討

申請代表者	平山 謙二	長崎大学 熱帯医学研究所 免疫遺伝学分野	教授
所外共同研究者	水上 修作	長崎大学 熱帯医学研究所 免疫遺伝学分野	助教
所外共同研究者	田山 雄基	長崎大学 熱帯医学研究所 免疫遺伝学分野	大学院生

■背景・目的

トリパノソーマは、幅広い宿主に寄生する原虫で、シャーガス病 (*Trypanosoma cruzi*) やアフリカ睡眠病 (*T. brucei*) などを引き起こす。これらの有効な治療法についての研究は十分に進んでおらず、“顧みられない熱帯病”と呼ばれる疾患群に含まれている。我々は、これまでに和漢薬ライブラリーの中から優れた抗マラリア効果を持つ化合物・抽出物を発見した経験を活かし、新規抗シャーガス病薬開発を目指して、和漢薬ライブラリーに含まれるサンプル（生薬由来化合物・生薬エキス）の *T. cruzi* に対する抗原虫活性を検討することとした。

■結果・考察

今回は、サンプルのトリポマスティゴート型及び（感染細胞内での形態である）アマスティゴート型 *T. cruzi* に対する活性の検討を行った。

サンプルを 96 ウェルプレートに準備し、ここにトリポマスティゴート型 *T. cruzi* (Tulahuen 株) と NBMH (New Born Mouse Heart) 細胞を混ぜたものを加え、プレートを 37°C5%CO₂ インキュベーター内で静置した（サンプルの最終濃度は、生薬由来化合物は 20 µM、生薬エキスは 20 µg/mL）。今回の実験には、ルシフェラーゼを発現する組換え原虫を使用し、ルシフェラーゼの基質を加えた際の発光量をもとに、原虫量を測定することとした。3 日間の静置後、原虫と細胞を含むプレートに基質を加えて、発光量を検出した。

各サンプルの発光量を、0.5%NP40 で処理をしたウェル（阻害率 100%）、及び、溶媒のみを加えたウェル（阻害率 0%）のウェルと比較して、各サンプルの原虫阻害率を算出した。

夫々のサンプルの阻害率は、生薬由来化合物（全 96 種）では、40%以下：82 種、40~60%：3 種、60~80%：3 種、80~100%：9 種であった。また、生薬エキス（全 120 種）では、40%以下：112 種、40~60%：3 種、60~80%：0 種、80~100%：5 種であった（表 1）。なお、実験は 3 回行い、中央値を算出した（特許出願の可能性があり、詳細は現時点では開示しない）。

阻害率 60%をカットオフ値としたところ、12 種の生薬由来化合物及び 5 種の生薬エキスが、比較的高い抗トリパノソーマ活性を持つサンプルとして選定された。また、同時に行った細胞傷害性試験（詳細は割愛）の結果、これらの内 5 種の生薬由来化合物及び 3 種の生薬エキスは、比較的細胞傷害性が低く（細胞傷害率 40%以下）、より詳細な検討を行うのに適したサンプルであると考えられた。

■結論

生薬由来化合物・生薬エキス双方から、高い抗トリパノソーマ活性を示し、かつ細胞傷害性の低い、サンプルを複数個発見することができた。今後、IC₅₀（50%阻害濃度）、CC₅₀（50%細胞傷害濃度）を決定し、動物実験などを行う予定である。

和漢薬に基づいた抗原虫薬開発という和漢研・熱研双方の特色を生かした共同研究として、今後の発展が期待できる結果が得られた。

阻害率	生薬由来化合物	生薬エキス
80~100%	9 (9.4%)	5 (4.2%)
60~80%	3 (3.1%)	0 (0%)
40~60%	3 (3.1%)	3 (2.5%)
0~40%	82 (85.4%)	112 (93.3%)
計	96 (100%)	120 (100%)

表1 各生薬由来化合物および生薬エキスのトリパノソーマ阻害率

細菌型チロシンキナーゼ阻害物質の探索研究

申請代表者 深澤 秀輔

国立感染症研究所・真菌部

室長

■背景・目的

近年抗生物質の濫用によりほとんどの薬剤が効かない多剤耐性菌が出現、高齢化や医療の高度化による易感染者の増加もあり、大きな問題となっている。新しい抗菌薬、感染制御薬が強く求められているが、ほとんどは既存薬の改良であり、耐性菌対策は手詰まりの感がある。一般的にはあまり知られていないが、細菌にもチロシンキナーゼが存在する。細菌のチロシンキナーゼの機能は多岐にわたり、未だ明らかではないことも多いが、一部は多糖類の生合成、輸送に関与している。現在までの報告から、細菌のチロシンキナーゼを阻害すると、病原性の低下、薬剤感受性の増強、バイオフィルム形成の阻害等が予想されることから、我々は細菌型チロシンキナーゼが新しい薬剤標的となる可能性があると考えている。細菌のチロシンキナーゼは、真核生物のものとは類似性はなく、構造が全く異なるため、その阻害剤は細菌のみに作用する選択性が期待できる。しかし活性の検出方法、評価系がまだ確立されておらず、細菌型チロシンキナーゼの阻害物質はまだ知られていない。我々は細菌型チロシンキナーゼ阻害物質評価系の構築に成功したので、その系を用いてスクリーニングを行うこととした。活性物質が得られれば、その作用を解析し、細菌のチロシンキナーゼの阻害剤が新規作用機序を持つ抗菌薬となり得るかを調べる。

■結果・考察

黄色ブドウ球菌のチロシンキナーゼの触媒サブユニット、およびその調節サブユニットをクローニングし、触媒サブユニットのN末に、調節サブユニットのC末細胞質キナーゼ活性化領域を融合させ、更に蛍光タンパクタグをN末に付加した。これをHEK293T細胞に一過性に発現させると、リン酸化チロシンのシグナルが検出された。そこでcell-based ELISAの系を確立し、阻害剤の探索を行った。生薬由来化合物96種、生薬エキス120種及び漢方方剤42種のセットを用いてスクリーニングを行い、どのような化合物が活性を示すかを調べた。残念ながら、上記生薬由来化合物、生薬エキス、漢方方剤の中には、顕著な黄色ブドウ球菌チロシンキナーゼ阻害活性を示すものはなかった。

■結論

細菌型チロシンキナーゼのcell-based ELISAの系を確立し、阻害剤の探索を行った。提供された生薬由来化合物、生薬エキス、漢方方剤からは、細菌型チロシンキナーゼを強く阻害するものは見いだせなかった。

神経膠芽腫に対する新規治療薬の開発

申請代表者	上山 健彦	神戸大学バイオシグナル総合研究センター・ 分子薬理研究分野	准教授
所外共同研究者	篠山 隆司	神戸大学大学院医学研究科・脳神経外科分野	講師

■背景・目的

神経膠芽腫 (GBM) は脳腫瘍の中で最も悪性度が高い腫瘍で、生存期間中央値は1年～2年である。現在の治療薬の有効性には限度があり新たな治療法・薬の開発が切望されている。申請者は、多様な機能を果たす Rho-family 低分子量 G 蛋白質の研究を行ってきたが、その点変異が種々の癌への形質転換や GBM の浸潤に深く関わる Rac に着目した富山大学和漢医薬学総合研究所との共同研究過程で、Rac により転写レベルで発現制御を受ける Rac の新規下流シグナル分子を同定し、そのシグナル軸がグリーオシス (即ちアストロサイトの増殖) を制御することを発見した。本研究の目的は、上記の共同研究成果を更に発展させた**神経膠芽腫に対する新規治療薬の開発(創薬)**である。

■結果・考察

Cas9 system を用いて標的シグナル分子を knockout (KO)した上に、AcGFP で標識したものを knocki-in (KI)した U87 細胞株(U87KI_AcGFP)を作製した。GFP 蛍光を指標に、蛍光プレートリーダー (98-well plate 系)を用いて、生薬エキス (120 種)・漢方方剤エキス (42 種) から (25 µg/ml 及び 50 µg/ml)、U87KI_AcGFP 細胞の AcGFP 標識標的分子の発現を低下させるエキスをスクリーニングした (生薬エキス 9 種)。更に、ウェスタンブロッティングにより、スクリーニングされたエキス 9 種から、AcGFP 標識標的分子の発現を低下させるエキス (3 種) を選び出した。現在、標的分子の発現を低下させる生薬エキスの有効濃度範囲を調べている (0.01～100µg/ml)。

■結論

生薬エキス (120 種)・漢方方剤エキス (42 種) から、標的シグナルの発現を低下させ得るエキス (生薬エキス 3 種) を同定できた。今後、まず、有効濃度範囲 (IC50 や最低有効濃度も) を決定する。次に、マウス脳腫瘍移植モデルを用いて、個体レベルでの生薬エキス 3 種の効果判定を行う予定である。マウス脳腫瘍移植モデルにより「効果有」と判定できれば、その効果を生む生薬成分の特定を行いたいと考えている。

神経筋シナプスの活性化能を有する生薬および漢方薬の探索

申請代表者 森 秀一

東京都健康長寿医療センター研究所・
老年病態研究チーム・運動器医学

研究員

■背景・目的

神経筋シナプス(NMJ)は運動神経と骨格筋のつなぎ目であり、神経終末から放出されたアセチルコリン(ACh)が筋細胞膜上に存在する受容体(AChR)に結合することによって筋収縮の刺激が伝達される。NMJの構造は刺激伝達の効率を上げるために特殊化されており、運動神経終末の直下のAChR密度は他の領域と比較して1000倍以上高い。これまでNMJの構造変化と筋力低下との密接な関係が示されており、NMJの構造の維持または復元が筋力低下の予防または回復につながる可能性が高いと考えられている。特に、骨格筋に特異的に発現する受容体型チロシンキナーゼのMuSKはAChRの凝集化に必須の役割を果たしていることから、重要な標的分子と見なされている。本研究では、培養筋細胞でのAChRの凝集化とMuSKの活性化を指標として、NMJの機能を活性化する可能性を有する生薬および漢方薬の探索を行った。

■結果・考察

最初に、120種類の生薬エキスと42種類の漢方方剤エキスをマウス骨格筋に由来するC2C12筋管細胞の培養系に添加し、筋細胞表面上に誘導されるAChR凝集に対する効果を検討した。その結果、ケイガイ、サンショウ、シュクシャ、チョウジの生薬エキスを添加した際に、コントロールと比較して2倍以上の数のAChR凝集が誘導された(図1)。尚、漢方方剤エキスの添加では、2倍以上のAChR凝集数の増加は認められなかった。

MuSKは自己リン酸化による活性化を介して下流の分子へとシグナルを伝達し、AChRの凝集化を誘導する。それ故、ケイガイ、サンショウ、シュクシャ、チョウジの生薬エキスを用いてC2C12筋管細胞のMuSKのリン酸化に対する効果を検討した。その結果、シュクシャとチョウジの生薬エキスを添加した際に、コントロールと比較してMuSKリン酸化レベルの有意な上昇が認められた(図2)。以上の結果から、シュクシャとチョウジの生薬エキスはMuSKの活性化を介してAChR凝集を誘導している可能性が考えられた。

■結論

本研究では、MuSKを活性化してAChR凝集を誘導する生薬エキスを初めて同定した。MuSKは骨格筋由来の逆行性シグナル分子を介して運動神経の構造や機能を制御していると考えられており、MuSKの活性化は筋線維の除神経を抑制する効果が認められている。筋萎縮性側索硬化症(ALS)やサルコペニア(加齢に伴う筋萎縮と筋力低下)の発症早期にはNMJの構造変化を伴う筋線維の除神経が生じており、MuSKの活性化がこれら疾患の治療戦略として見なされている。今後は生薬エキス中に存在するMuSKの活性化成分の同定や、疾患動物モデルを用いて生薬エキスが筋の神経支配に及ぼす影響を検討していく必要がある。これらの研究成果に基づき、将来的には筋萎縮性疾患の予防や治療を目的とした医薬品の開発につながると期待される。

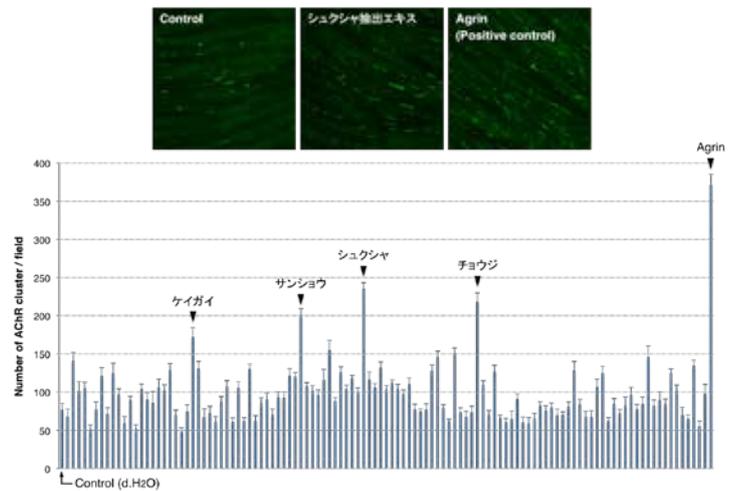


図1 AChR凝集の誘導に対する生薬エキスの効果

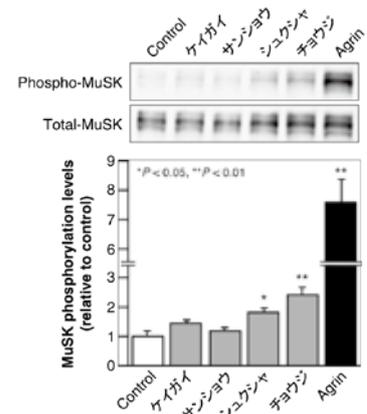


図2 MuSKリン酸化に対する生薬エキスの効果

生薬による口腔内細菌のバイオフィルム形成阻害効果

申請代表者	藤猪 英樹	徳島大学大学院医歯薬学研究部	教授
所外共同研究者	村上 圭史	徳島大学大学院医歯薬学研究部	准教授
	天羽 崇	徳島大学大学院医歯薬学研究部	特任助教
	関田 泰子	徳島大学大学院医歯薬学研究部	研究員

■背景・目的

口腔細菌が形成するバイオフィルム菌周炎などの口腔疾患にとどまらず、誤嚥性肺炎や、心筋炎など全身性疾患との関わりが報告されている。本研究では生薬の口腔内細菌のバイオフィルム形成阻害作用、及びバイオフィルム制菌作用の有無を検討する。本研究の成果により、口腔内（*Streptococcus*、*Fusobacterium*）のバイオフィルム形成の阻害効果が得られた場合や、形成されたバイオフィルムを減少させる効果が得られた場合、生薬での口腔内洗浄を行うことで誤嚥性肺炎や様々な全身性疾患の予防につながる。また、鼻腔内（*Pseudomonas*、*Candida*、*Staphylococcus*）に含まれる菌に対しても、バイオフィルム形成の阻害効果や、形成されたバイオフィルムを減少させる効果が得られた場合、生薬でのうがい等で鼻腔内から咽頭への流入を減少させる効果が期待でき、特に高齢者に多い誤嚥性肺炎の防止に繋がる可能性が見込まれる。

■結果・考察

約 10^7 CFU/mL の MRSA T31 株、*Streptococcus. mutans* PAO1-I 株、*Fusobacterium. nucleatum* を、最終濃度を 200 μ g/mL の生薬サンプルが入った培地に加え、MRSA T31、および PAO1-I は好気条件で、*S. mutans* UA159、および *F. nucleatum* は嫌気条件で、37°C、24 時間培養し、バイオフィルム形成阻害効果を検討した。その結果、抑制率が 75%以上の生薬が、MRSA T31 株において 17 種、*F. nucleatum* では 8 種、*S. Mutans* では 2 種得られた。更に *Candida. Albicans* を用いて検討したところ、3 種の生薬に抑制が見られた。以上の結果から、生薬が示すバイオフィルム形成阻害に対する効果は、菌種によってその効果に違いが見られることが明らかとなった。これらの効果は、全て殺菌効果では無いことを確認しており、生薬が持つバイオフィルム形成に特化した阻害効果である可能性が高い。

抑制率75%以上の生薬エキスおよび漢方方剤

	MRSA T31 (n=3, mean \pm SD)	PAO1-I (n=3, mean \pm SD)	F. Nucleatum JCM9592 (n=3, mean \pm SD)	S. mutans UA159 (n=3, mean \pm SD)	C. albicans TU3 (n=3, mean \pm SD)
0 黄柏			16.91 \pm 1.04		
9 椒目	14.54 \pm 2.11				
10 黄連			11.46 \pm 0.06		
27 藕血藤	6.67 \pm 0.87		22.52 \pm 2.75		
28 桂皮	6.47 \pm 1.28				15.96 \pm 7.45
31 合歡皮			20.20 \pm 1.24		
56 磁石	3.93 \pm 0.55				
60 升麻					17.89 \pm 6.24
63 赤芍	17.11 \pm 3.91				
71 大黃	5.41 \pm 1.45		14.50 \pm 3.92		
78 丁香	3.80 \pm 0.41		12.44 \pm 4.80		
79 射干	8.51 \pm 5.29				
84 冬瓜子	14.39 \pm 1.53				
99 枳椇子	3.72 \pm 0.97				
100 檳榔子	5.18 \pm 1.72		19.22 \pm 1.17	19.32 \pm 5.35	
106 檉柳	4.04 \pm 0.39		16.44 \pm 5.00	15.37 \pm 5.13	13.48 \pm 1.46
108 牡丹皮	8.95 \pm 3.31				
109 蒺藜	16.64 \pm 3.82				
118 白朮	6.88 \pm 0.68				
17 芍藥甘草湯	21.17 \pm 3.59				
37 防風通聖散	16.18 \pm 4.05				

■結論

生薬が直接口腔細菌のバイオフィルム形成を阻害することが明らかとなったことから、今後、形成されたバイオフィルムに対する分解効果も検討していく予定である。

植物二次代謝物理論マスペクトルライブラリの構築

申請代表者 田中 謙 (立命館大学薬学部・教授)

所外共同研究者 有田正規 (国立遺伝学研究所生命ネットワーク研究室・教授)

■背景・目的

化合物を同定するには、標準物質と対照して検出されるスペクトルの一致を確認せねばならない。そのため、重要な天然物に対してライブラリを作成することが極めて重要である。本研究の目的は、天然物のフラグメンテーションの基本を明らかにし、天然物の理論スペクトルライブラリを作成することである。具体的には、種々の生薬エキス及び方剤エキスの LC-MS 及び MS/MS 測定を行い、かずさ DNA 研究所の FlavonoidSearch に収載されているフラボノイド類のマスペクトルデータや MassBank に収載されているサポニン類のマスペクトルデータをもとに、生薬・方剤エキスに含まれるはフラボノイド類及びサポニン類を網羅的に帰属する。その後、フラグメンテーションの詳細を統計処理し、見出された開裂パターンに基づいた理論スペクトルを構築する。

■結果・考察

富山大学和漢医薬学研究所から供与された生薬エキス 120 試料の LC-MS 分析を行った。

分析条件は、以下のとおり。

装置 : Shimadzu LC-IT-TOF mass spectrometer

ESI parameters: source voltage, +4.5 kV (positive ion mode) or -3.5kV (negative ion mode);

capillary temperature, 200 °C; nebulizer gas flow rate, 1.5 l/min.

カラム : Waters Atlantis T3 column (2.1 mm × 150 mm, 5 μm)

カラム温度 : 40°C.

移動相 : (A) 5 mM (NH₄)OAc solution and (B) CH₃CN

Gradient conditions: 0-30 min, linear gradient from 10% to 100% B, 30-40 min, isocratic at 100% B.

Flow rate: 0.2 ml/min.

分析した 120 試料について、2010 年に LC-MS 分析を行った結果と比較したところ、成分プロファイルに大きく変化のない試料がある一方、ピークがほとんど検出されない試料が確認された (図 1、2)。ピークが検出されなかった試料は、不溶物が多く粘性が高い傾向が認められたため、遠心・ろ過処理を繰り返し、試料を希釈して再度分析した。その結果、成分プロファイルを改善させることが可能となったが以前の成分プロファイルと違いが認められた。(図 2)。さらに、精油含量が高いことが知られている生薬エキスについては、2010 年に分析した試料と比較して低極性化合物の含有量が低いことが明らかとなった (図 3)。

現在、これらの LC-MS 及び LC-MS/MS データから検出されたピークの帰属とデータベース化作業を進めている。

さらに、別途単離したサポニン成分 19 種 (desapioplatycodin D, ginsenoside Rb1, ginsenoside Rb2, astragaloside I, hupehenine, saikosaponin b2, liriopesides B, hosenkoside L, deapi-platycodin D3, zingibroside R1, ophiopogonin D, ginsenoside Re, glycyrrhizin acid, ginsenoside Rg1, ginsenoside Rd, ginsenoside Rh1, pachymic acid, ilexosaponin b1, ilexosaponin b2) について LC-MS データ及び LC-MS/MS データを測定し、データベース化する作業を進めている (図 4)。

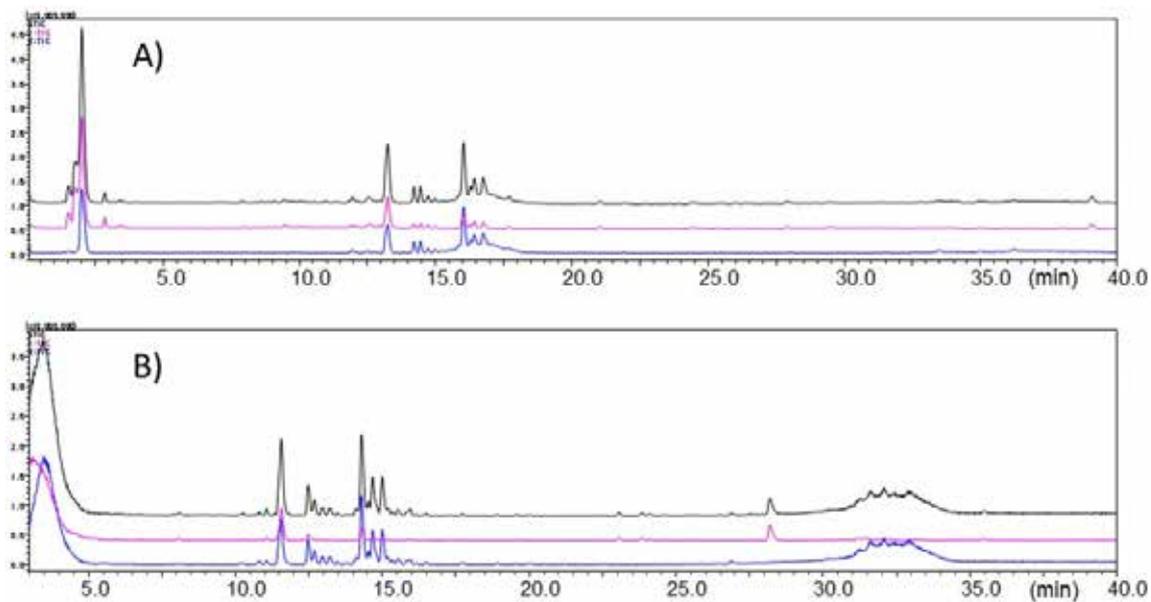


図1 ニンジンの抽出エキスのLC-MS トータルイオンクロマトグラム
A) 2010年分析データ B) 今回の試料の分析結果

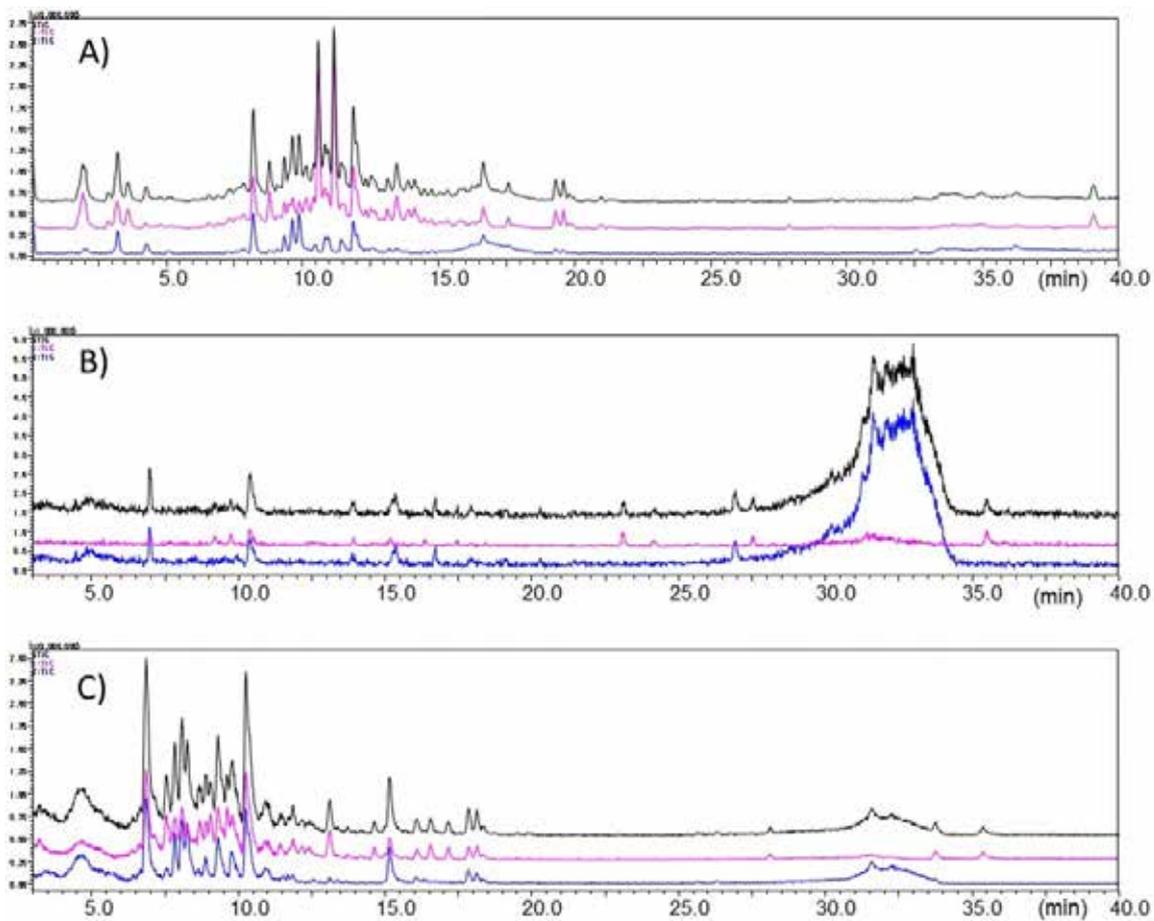


図2 インチンコウの抽出エキスのLC-MS トータルイオンクロマトグラム
A) 2010年分析データ B) 今回の試料の分析結果 C) 今回の試料を遠心・ろ過処理した試料の分析結果

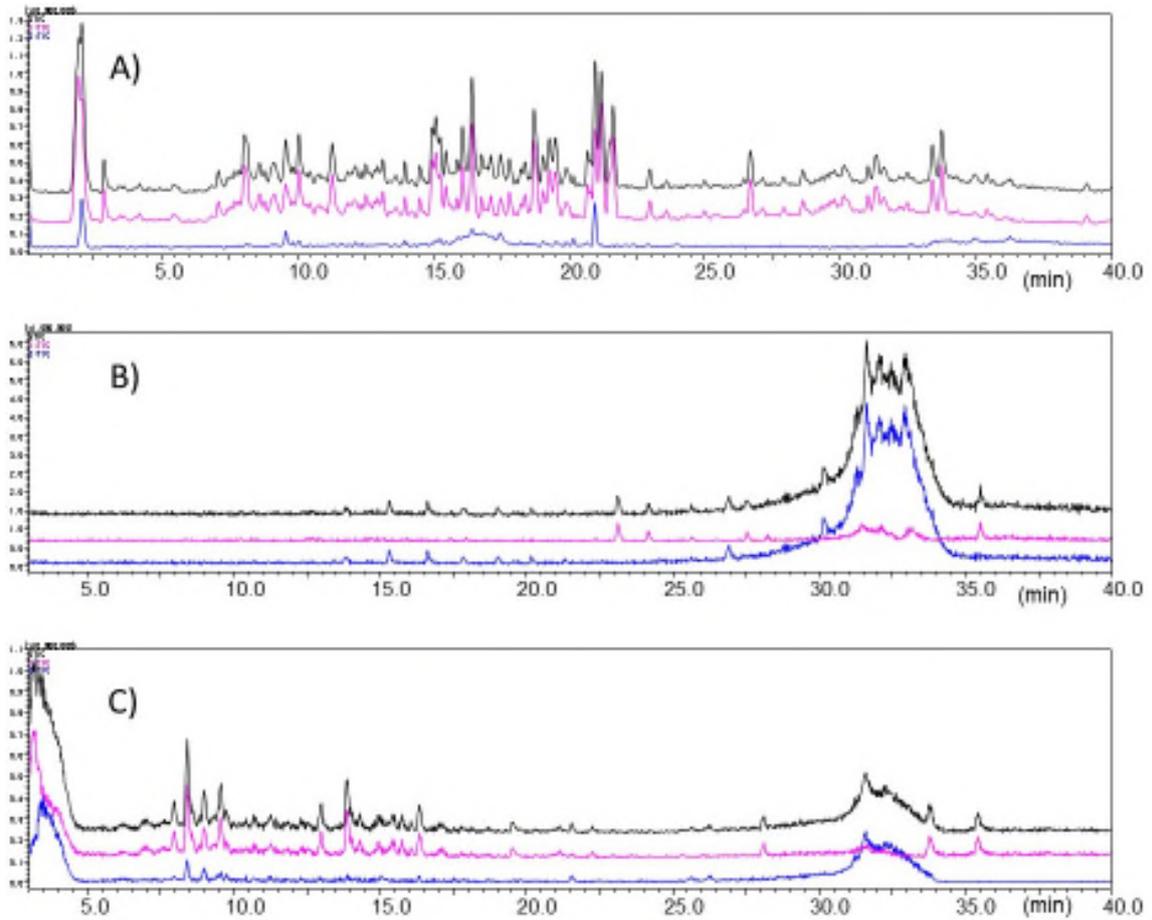


図3 カンキョウの抽出エキスのLC-MS トータルイオンクロマトグラム
A) 2010年分析データ B) 今回の試料の分析結果 C) 今回の試料を遠心・ろ過処理した試料の分析結果

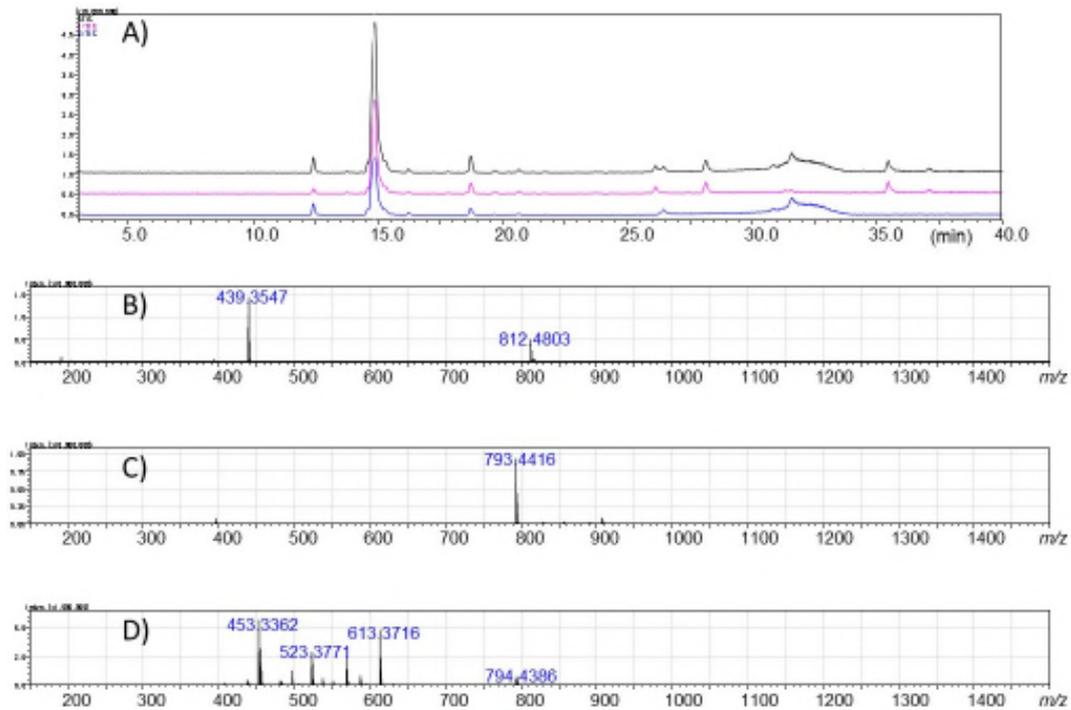


図4 zingibroside R1 のマススペクトルデータ
A) LC-MS トータルイオンクロマトグラム B) ポジティブイオン MS スペクトル
C) ネガティブイオン MS スペクトル D) ネガティブイオン MS² スペクトル(m/z 793.43→)

■結論

天然物のフラグメンテーションの基本を明らかにし、天然物の理論スペクトルライブラリを作成することを目的として、生薬エキス 120 試料及び別途単離したサポニン成分 19 種 (desapioplatycodin D, ginsenoside Rb1, ginsenoside Rb2, astragaloside I, hupehenine, saikosaponin b2, liriopesides B, hosenkoside L, deapi-platycodin D3, zingibroside R1, ophiopogonin D, ginsenoside Re, glycyrrhizin acid, ginsenoside Rg1, ginsenoside Rd, ginsenoside Rh1, pachymic acid, ilexosaponin b1, ilexosaponin b2) について LC-MS 及び LC-MS/MS データを収集した。現在、検出されたピークの帰属とデータベース化作業を進めている。

今回分析した生薬エキス 120 試料のデータを 2010 年に LC-MS 分析を行った結果と比較したところ、成分プロファイルに大きく変化のない試料がある一方、ピークがほとんど検出されない試料が確認された。ピークが検出されなかった試料は、不溶物が多く粘性が高い傾向が認められたため、遠心・ろ過処理を繰り返し、試料を希釈して再度分析した。その結果、成分プロファイルを改善させることが可能となったが以前の成分プロファイルと違いが認められた。さらに、精油含量が高いことが知られている生薬エキスについては、2010 年に分析した試料と比較して低極性化合物の含有量が著しく低いことが明らかとなった。

これらの結果から、生薬エキス 120 試料中にはロット間で含有成分量のばらつきが大きいものが存在することが明らかとなり、薬理試験結果の評価には注意が必要であることが示唆された。

和漢医薬学総合研究所年報

第45巻

平成31年3月31日

編集
発行所

富山大学和漢医薬学総合研究所

〒930-0194 富山市杉谷2630番地
TEL (076) 434-2281(代)

印刷所

(株) なかたに印刷

〒939-2741 富山市婦中町中名1554-23
TEL (076) 465-2341(代)

