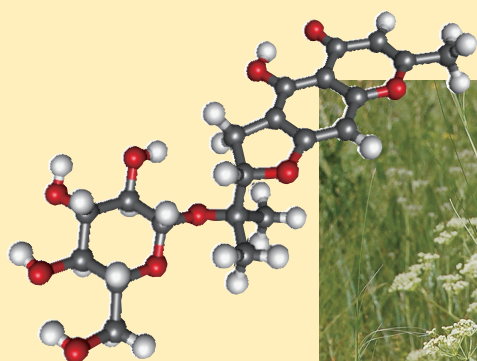


# 和漢医薬学総合研究所年報

富 山 大 学

第 42 卷 2015 年



Annual Report  
Institute of Natural Medicine  
University of Toyama  
Vol. 42 2015





# 和漢医薬学総合研究所年報

富 山 大 学

第 42 卷 2015 年

富 山 大 学

和漢医薬学総合研究所



# 富山大学 和漢医薬学総合研究所年報 42 巻 2015 年

## Annual Report of Institute of Natural Medicine University of Toyama Vol. 42, 2015

### 目次

巻頭言	1
-----	---

### 総 説

新規生物活性類縁体の創製を目指した放線菌代謝産物の生合成研究 伊藤 卓也	2
---	---

### 各部門・附属センターの活動と業績

資源開発部門	生薬資源科学分野	12
	天然物化学分野	20
	和漢薬製剤開発分野（寄附）	25
病態制御部門	複合薬物薬理学分野	29
	病態生化学分野	34
	消化管生理学分野	41
	神経機能学分野	47
	栄養代謝学分野	52
臨床科学部門	漢方診断学分野	55
トランスレーショナルリサーチ推進部門		
	漢方トランスレーショナルリサーチ分野	62
	天然薬物開発分野	68
	情報科学分野	72
拠点事業推進室		74
附属民族薬物研究センター		
	国際共同研究分野	76
	民族薬物資料館	78
2015 年の活動記録		82



#### 表紙の写真

セリ科の *Saposhnikovia divaricata* (Turcz.) Schischk., 防風, 4'-*O*-glucosyl-5-*O*-methylvisamminol  
(モンゴルドルノド県にて、2015年7月 23日、小松かつ子撮影)

防風は発汗、驅風、解熱、鎮痛薬として、防風通聖散や荊芥連翹湯などに配合される。平成 24 年度の国内使用量は約 178 トンで、すべて中国から輸入される。*S. divaricata* はモンゴルに自生することから、平成 27 年にモンゴル国立大学の先生方と合同資源調査を実施した。同種はモンゴル東部に比較的豊富に自生していたが、乱獲も行われているようであり、今後の栽培化について技術協力の依頼があった。和漢医薬学総合研究所は同大学生物・生物工学部と 2004 年に部局間交流協定を結び、共同で甘草と麻黄の品質評価研究を行った実績がある。生物多様性条約・名古屋議定書の発効が間近に迫る中、共同研究の実績や大学間交流の推進は今後ますます重要になる。

## 研究所年報 巻頭の言葉

和漢医薬学総合研究所は「くすりの富山」の伝統の中で、和漢医薬学の学理とその臨床応用を研究するため、和漢医薬学研究に特化した本邦唯一の附置研究所として設立され、資源開発研究から病態制御研究、臨床科学研究までを網羅する世界的にも類を見ない有機的研究システムを構築し、世界の伝統医薬学研究領域の発展に貢献しています。本研究所は、現代の最先端科学技術を駆使することにより和漢薬を科学的に研究し、以て和漢医薬学と西洋医薬学との融合を図り、新しい医薬学体系の構築と全人的医療の確立に貢献することを目的としています。

本研究所はこの使命を果たすべく、他の大学や研究機関の和漢医薬学研究領域の研究者と連携して和漢医薬学に関する共同研究を積極的に進めると共に、異分野の研究者とも連携して特色ある異分野融合の学際的研究プロジェクトの開拓にも取り組んでいます。2013年からは特定研究「漢方薬が有する複雑系の解析」の4研究プロジェクトを、2015年からは「新規戦略的研究」の5研究プロジェクトを開始し、精力的に研究を推進しております。

本学でも平成28年度より第3期中期目標期間がスタートし、本研究所は「全学的な東西医薬学の融合研究を推進し、全国の和漢医薬学研究の中核的拠点を担当・機能を維持向上させ、研究の成果に係る論文数を前期よりも増加させるとともに、本学の目標・特色・強みである「知の東西融合」を実現するための機能強化を行う」ことを目標と定めております。そのため、より一層機能的な組織体制を構築・強化する必要があり、スタッフ構成を含めた組織の見直しと再編、研究資源の再配分及び重点配分を図っています。

このように、本研究所の組織・機能の強化充実を図りつつ、全所員が一丸となり和漢医薬学研究のイノベーティブな進展を図り、新たな地平を拓く所存ですので、今後共、皆様方からの一層のご支援を賜りますようお願い申し上げます。

平成28年4月

和漢医薬学総合研究所 所長 門脇真





# 総 説



# 新規生物活性類縁体の創製を目指した放線菌代謝産物の生合成研究

富山大学和漢医薬学総合研究所 資源開発部門 天然化学分野  
伊藤 卓也

## 1. はじめに

これまでに放線菌やカビなどの微生物からは、多種多様な生物活性物質が見出されてきた。その中には、感染症やガンなどの治療薬として使用され、多くの人命を救ってきているものも少なくない。<sup>1,2)</sup> 近年、免疫抑制剤であるシクロスポリン、<sup>3)</sup> FK506<sup>4)</sup>や糖尿病治療薬であるアカルボース<sup>5)</sup>のように、抗菌活性や抗ガン活性以外の生物活性を示す代謝産物も微生物から単離されている。このように医薬品や医薬リード化合物の探索において、微生物由来の二次代謝産物はさらに重要な探索源になると考えられる。しかしながら、毒性が強い、あるいは、体内で分解されやすいなどの理由により、医薬品としては利用できない生物活性二次代謝産物も多い。このことから、毒性の軽減および薬効の向上、薬物動態の改善を目的として、有機合成的に代謝産物の一部を修飾・変換して医薬品開発することが多く、高脂血症薬プラバスタチン<sup>6)</sup>や糖尿病薬ボグリボース<sup>7)</sup>なども微生物代謝物を化学変換して開発された。

近年、化学的手法だけでなく、遺伝子工学的および分子生物学的手法を用いて活性物質生産菌を改変し新たな新規類縁体を産生させる技術も確立されようとしている。このようなことから、著者らは、抗真菌物質 antimycin および抗細菌物質 asukamycin に着目し、新規類縁体の創製を目指したこれら化合物の生合成研究について概説する。

## 2. Aminohydroxybenzoic acid (AHBA) の生合成

放線菌は、菌糸や胞子を形成するため形態的に真核生物であるカビとよく間違えられるが、分類学的にはグラム陽性細菌に属する分化の進んだ細菌である。また、放線菌の特徴として、多様性に富んだ二次代謝産物が生産されることが知られており、マクロライド系抗生物質のエリスロマイシン、および抗結核作用を示すアミノグリコシド系抗生物質ストレプトマイシン、抗 MRSA 作用を示すペプチド抗生物質バンコマイシン、テトラサイクリン系抗生物質など化学構造だけでなく生物活性にも興味深い代謝物が見出されている。<sup>1,2)</sup> 近年、これら化合物群の生合成研究も進んでおり、生合成経路の解明および新たな類縁体創製にも成功している。著者らも C7N unit を含む validamycin<sup>8,9)</sup>や acarbose,<sup>10)</sup> pactamycin<sup>11)</sup>などの放線菌が産生するアミノサイクリトールの生合成研究を行っている。C7N unit は、2-*epi*-5-*epi*-valiolone および 3-amino-5-hydroxybenzoic acid (3,5-AHBA)を最小単位として、<sup>12,13)</sup> アミドグリコシド系やアンサマクロライド系抗生物質の重要な生合成中間体である。その生合成経路は、シキミ酸経路と類似していることが知られており、2-*epi*-5-*epi*-valiolone は、シキミ酸合成の初期の酵素 3-dehydroquinic acid synthase (DHQs)と非常に相同性の高い 2-*epi*-5-*epi*-valiolone synthase により、sedoheptulose 7-phosphate から生合成される。また、3,5-AHBA も同様に、DHQ 合成酵素と相同性の高い amino DHQs により amino 3-deoxy-D-arabinoheptulosonate 7-phosphate (DAHP)から amino DHQ が生成され、数工程を経て生合成される。(Fig. 1)

一方、antimycin および asukamycin には、それぞれ *N*-formamidesalicylic acid (FSA)および 3-amino 4-



hydroxybenzoic acid (3,4-AHBA) を生合成中間体とする C7N unit が含まれる。しかしながら、一般的な C7N unit とは異なった経路により生成されることが予想され、これら化合物の生合成に興味を持たれる。

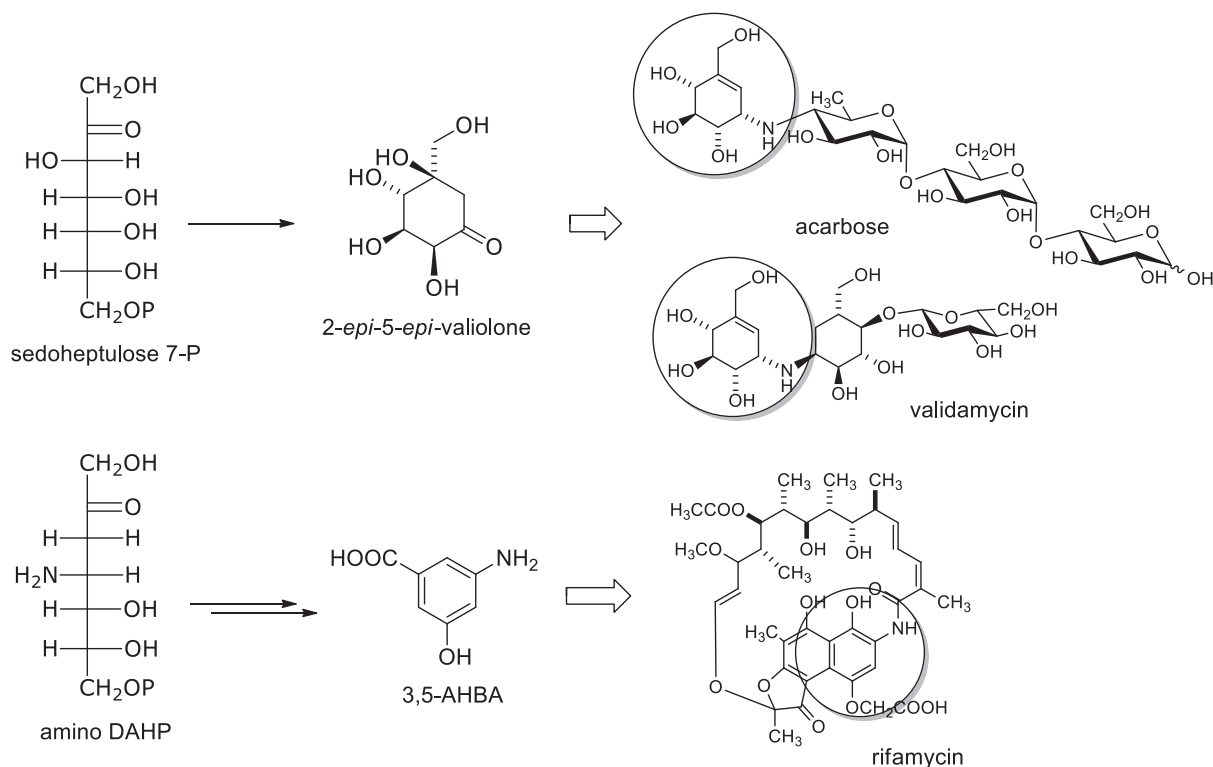


Fig. 1. C7N containing compounds from microorganisms, and biosynthesis of 2-epi-5-epi-valiolone and amino DAHP.

### 3. Antimycin の生合成研究

#### 3-1 Antimycin 生合成遺伝子群のクローニング

数種の放線菌が産生する antimycin は、スレオニンおよび *N*-formamidesalicylic acid (FSA), 低級脂肪酸からなるジラクトンで、非常に強い細胞毒性及び抗真菌活性を示す。<sup>14)</sup> その作用機序は電子伝達系の呼吸阻害ということが知られており、このため、生化学試薬として頻用されている。<sup>15)</sup> しかしながら、毒性が高いために臨床試験を断念した経緯があり、新たな類縁体の創製が切望されている。最近、角田らは、antimycin の全合成を達成し、さらには側鎖部分の異なる類縁体を数多く合成している。<sup>16)</sup> 著者らは、これら類縁体について真菌 *Candida albicans* に対する抗菌活性試験を行ったところ、側鎖の炭素数の違いにより活性に差が出ることを明らかにした。そこで、antimycin の生合成経路の解明および類縁体創製を目的とした生合成研究を行うことにした。

Antimycin の構造中にはペプチド結合やエステル結合、低級脂肪酸があることから、non-ribosomal peptide synthase (NRPS) と polyketide synthase (PKS) によって生合成されていることが推測された。以前、Neft らは、<sup>14</sup>C ラベル化された種々のアミノ酸の取り込み実験により、FSA 部分がトリプトファンにより作られていることを証明している。<sup>17)</sup>

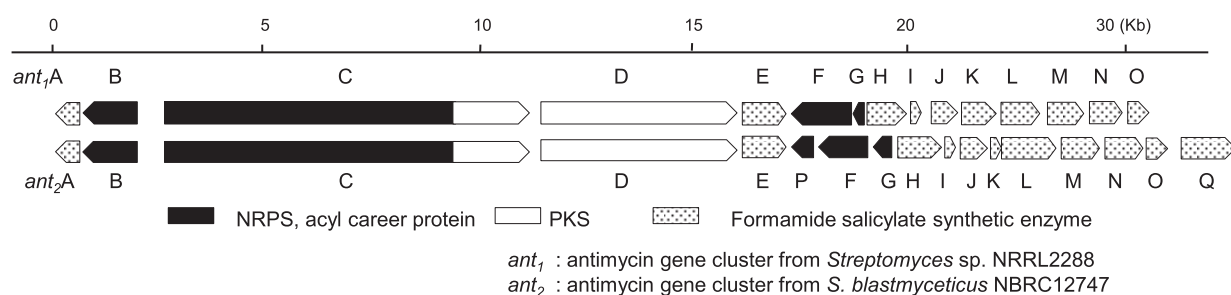


Fig. 2. Genetic organization of the antimycin biosynthetic gene cluster from *Streptomyces* sp. NRRL 2288 and *S. blastmyceticus* NBRC 12747

著者らは、antimycin 生合成遺伝子クラスターを得る目的で、antimycin 生産菌 *S. blastmyceticus* NBRC12747 および *Streptomyces* sp. NRRL2288 の染色体から遺伝子ライブラリーを調製した。また、ゲノムシーケンサーの解析により染色体のドラフト配列を取得しアノテーションを行った。その結果、トリプトファンを分解する酵素 tryptophan 2,3-dioxygenase (TDG) と NRPS が確認できた。そこで、これら酵素遺伝子の塩基配列を基にプライマーを製作し、遺伝子ライブラリーを PCR スクリーニングしたところ、陽性のクローンを得ることができた。さらに、このクローンの遺伝子配列を決定し、この配列を基に open reading frame (ORF) 解析および機能タンパク質のアノテーション解析を行った。その結果、Fig.2 および Table.1 に示すように、FSA 部分を生合成する酵素群、NRPS および PKS などのジラクトン部分を生成する酵素群の存在が分かった。2 種の菌株から得られた生合成遺伝子クラスターの各 ORF を比較したところ、NBRC12747 株には phosphopantetheinyl transferase (AntP) および kynureninase (AntQ) の 2 つの酵素が多く存在するが、それ以外の 15 個の ORF は一致し、それぞれ非常に相関性が高かった。また、NRPS をコードする遺伝子 *antC* の破壊株を調製したところ、antimycin は産生されていない。このことから、遺伝子クラスターは antimycin の生合成に関わっていることが証明できた。<sup>18)</sup>

Table.1. Proposed function of genes in the *ant* cluster

NRRL2288		NBRC12747		Proposed function
Gene	aa	Gene	aa	
<i>ant</i> <sub>1</sub> A	429	<i>ant</i> <sub>2</sub> A	628	RNA polymerase
<i>ant</i> <sub>1</sub> B	429	<i>ant</i> <sub>2</sub> B	426	acyltransferase
<i>ant</i> <sub>1</sub> C	2909	<i>ant</i> <sub>2</sub> C	2967	hybrid NRPS/PKS
<i>ant</i> <sub>1</sub> D	1254	<i>ant</i> <sub>2</sub> D	1261	polyketide synthase
<i>ant</i> <sub>1</sub> E	408	<i>ant</i> <sub>2</sub> E	462	crotonyl-CoA reductase/carboxylase
		<i>ant</i> <sub>2</sub> P	244	phosphopantetheinyl transferase
<i>ant</i> <sub>1</sub> F	492	<i>ant</i> <sub>2</sub> F	471	CoA ligase
<i>ant</i> <sub>1</sub> G	85	<i>ant</i> <sub>2</sub> G	120	acyl carrier protein
<i>ant</i> <sub>1</sub> H	414	<i>ant</i> <sub>2</sub> H	362	phenylacetate-CoA oxygenase
<i>ant</i> <sub>1</sub> I	100	<i>ant</i> <sub>2</sub> I	199	phenylacetate-CoA oxygenase
<i>ant</i> <sub>1</sub> J	258	<i>ant</i> <sub>2</sub> J	258	phenylacetate-CoA oxygenase
<i>ant</i> <sub>1</sub> K	154	<i>ant</i> <sub>2</sub> K	150	phenylacetate-CoA oxygenase
<i>ant</i> <sub>1</sub> L	367	<i>ant</i> <sub>2</sub> L	337	phenylacetate-CoA oxidoreductase
<i>ant</i> <sub>1</sub> M	258	<i>ant</i> <sub>2</sub> M	260	acyl-carrier protein
<i>ant</i> <sub>1</sub> N	282	<i>ant</i> <sub>2</sub> N	340	tryptophan 2,3-dioxygenase
<i>ant</i> <sub>1</sub> O	266	<i>ant</i> <sub>2</sub> O	253	esterase
		<i>ant</i> <sub>2</sub> Q	420	kynureninase

### 3-2. AntC のアデニル化ドメインの特徴的なアミノ酸配列

NRPS は、通常のリボゾームで作られるタンパク質とは異なる機構でペプチド鎖が伸長される。また、NRPS は mRNA のコドンで規定されていない D-アミノ酸や異常アミノ酸も基質とする。Challis ら

は、gramicidin 生合成酵素 GrsA のフェニルアラニン結合性アデニル化 (A)ドメインと過去にクローニングされているペプチド抗生物質の NRPS の A ドメインとのアミノ酸配列を比較したところ、Table 2 に示すように GrsA のアミノ酸配列 D235, A236, W239, T278, I299, A301, A322 が対応する基質アミノ酸により高度に保存されていることを明らかにしている。<sup>19)</sup> したがって、NRPS における基質アミノ酸の規定は A ドメインが mRNA のコドンのような役割をしていることを意味しており、A ドメインのアミノ酸配列により基質アミノ酸を予想することができる。

そこで、AntC モジュール 1 の A ドメインのアミノ酸配列を、同様に比較したところ、Table 2 に示すように、スレオニン結合性の A ドメインの配列と非常に相関性が高かった。このことから、AntC の A ドメインはスレオニンを基質にしているということが示唆された。

Table 2. Specificity prediction of adenylation domains in AntC-module1

protein	module	activated amino acid	residue position according to GrsA Phe numbering							peptide antibiotic
			235	236	239	278	299	301	322	
AntC	1	Thr	D	F	W	R	I	V	G	anitimycin
AcmB	1	Thr	D	F	W	R	N	V	G	actinomycin
DptA	4	Thr	D	F	W	S	N	V	G	daptomycin
SnbC1	1	Thr	D	F	W	R	N	V	G	pristinamycin
TlmVII	1	Thr	D	F	W	R	N	V	G	tallysomycin
BlmVII	1	Thr	D	F	W	S	N	V	G	bleomycin
AcmB	2	Val	D	A	Y	F	W	A	V	actinomycin
EntF	1	Ser	D	V	W	H	F	S	L	enterobactin
AngR	1	Cys	D	L	Y	N	M	S	M	siderophore

### 3-3. N-formamidesalicylic acid (FSA) 部分の生合成

FSA 部分の生合成経路は次に示すように行われていると予想された。Tryptophan の 2,3 位が TDG (AntN) により酸化的に開裂して、N-formylkynurenine が生成される。この化合物は kynureninase により反クライゼン縮合様の反応を起こし、さらに脱ホルミル化されてアントラニル酸が生成される。アントラニル酸は CoA ligase (AntF)によりカルボキシル基が CoA 化され、peptide carrier protein (PCP, AntG)と縮合して AntG-アントラニル酸の複合体が形成すると考えられる。AntHLMNO は、芳香環を分解する酵素群 PaaABCDE と非常に高い相関性を示しており、芳香環の反応に関与していることが考えられた。<sup>20)</sup> したがって、この複合体は、AntHLMNO によりエポキシ化された後、転移反応に続いてホルミル化を起こして FSA へ導かれると推測された。(Fig. 3) このことを確認する目的で、NRRL2288 株に 6-fluorotryptophan を添加して培養したところ、

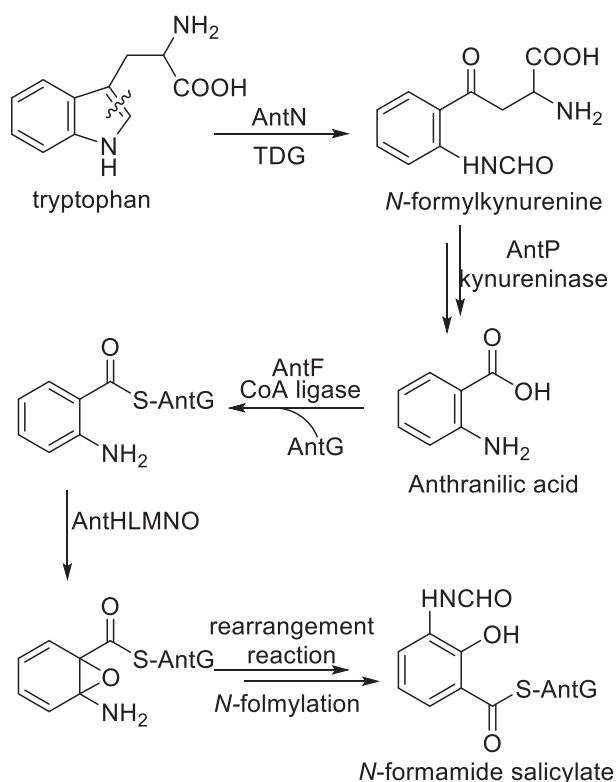


Fig. 3 Hypothesis for the FSA moiety formation



FSA 部分の 5 位にフッ素が導入された antimycin 類縁体が産生された。このことから、AntHLMNO は転移反応を起こして FSA を生成することが支持され、非常に興味深い生合成経路であることが推定できた。

### 3-4. Antimycin の予想生合成経路

Antimycin のジラクトン部分は、NRPS (AntC) および PKS (AntD) により生合成されると考えられる。AntC は、Fig. 4 に示すように、モジュール 1 に縮合 (C) ドメイン、A ドメイン、PCP が、モジュール 2 に C ドメイン、A ドメイン、ketoreductase (KR) ドメイン、PCP が順番にコードされている。また、AntD は、ketosynthase (KS) ドメイン、acyltransferase (AT) ドメイン、ACP、tailoring enzyme (TE) がコードされている。これらのことから、Fig. 4 に示す生合成経路を予想した。まず、AntG-アントラニル酸複合体とスレオニンが AntC モジュール 1 の C ドメインにより縮合されてペプチド結合が形成され中間体 i へと導かれる。Pyruvate CoA は 2 位のカルボニル基が KR により還元されて水酸基へと変換された後、モジュール 2 の C ドメインによりエステル結合が形成され中間体 ii が生成される。一方、AntD の AT に供給される炭素鎖の短い malonyl CoA は、crotonyl-CoA reductase/carboxylase (CCR) と同定した AntE によるものだと考えられる。CCR は、脂肪酸 CoA から生成される *E*-2,3-ene, すなわち crotonyl-CoA を基質として、2 位にカルボキシル基を導入する酵素であることが知られている。したがって、AntE により crotonyl-CoA から alkylmalonyl-CoA が作られると予想される。alkylmalonyl CoA は、AntD-KS により炭素鎖が伸長され中間体 iii へと導かれる。<sup>2)</sup> さらに、TE によりジラクトン環が構築されて deacyl-antimycin が生成され、最終的に、acyltransferase (AntB) によりイソ吉草酸や吉草酸が縮合して antimycin が作られると考えている。現在、FSA を生合成する領域を破壊した株を調製し、FSA によく似た基質を加えて培養することにより新たな類縁体の創製を試みているところである。

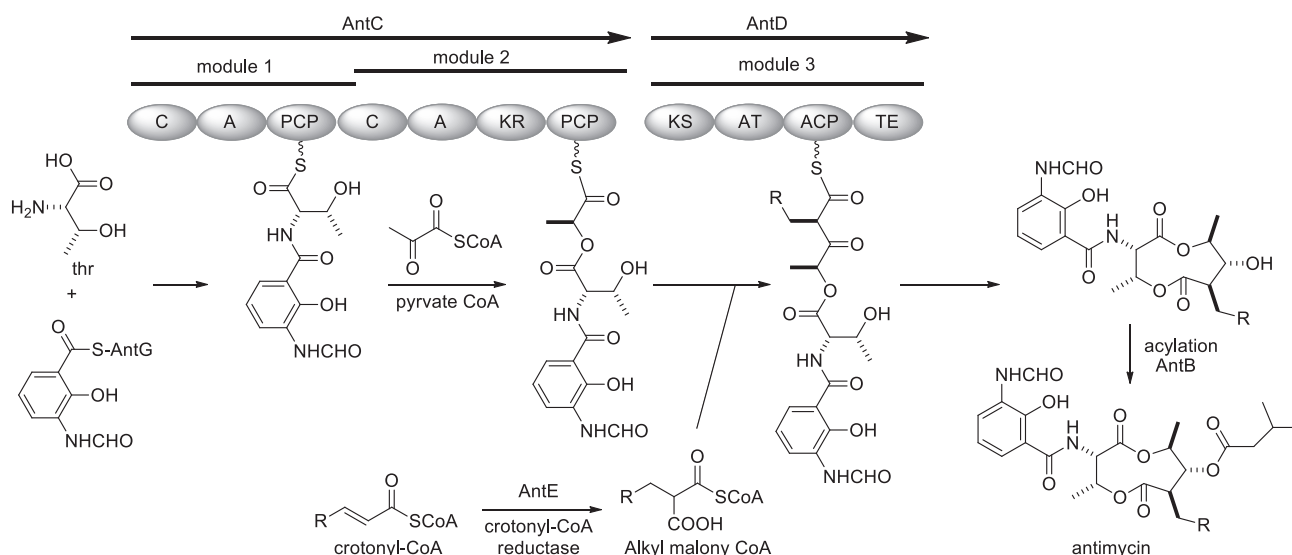


Fig.4. Proposed biosynthetic pathway to antimycin

## 4. Asukamycin の生合成研究

### 4-1. Asukamycin 生合成遺伝子クラスターのクローニング

マニュマイシン系抗生物質は、抗菌活性および抗真菌活性、殺虫作用など多様な生物活性を有することが報告されている。<sup>22)</sup> 最近、マニュマイシン系抗生物質が RAS フェルネシルトランスフェラーゼ、およびインターロイキン 1 $\beta$  変換酵素を阻害することが報告されている。<sup>23,24)</sup> これらのことから、抗ガン剤あるいは抗炎症剤の開発において、新たなマニュマイシン類縁体の創製が期待されている。

一方、asukamycin は、*S. nodosus* subsp. *asukaensis* ATCC 29757 から産生され、マニュマイシン系に属する抗腫瘍抗生物質である。その構造は、マニュマイシン系抗生物質の特徴である 2-amino-4-hydroxy-5,6-epoxycyclohex-2-enone 部分 (C7N unit) と、“lower chain” および “upper chain” と呼ばれる *trans*-トリエン構造からなっている。“Upper chain” の末端にはシクロヘキサン環が、“lower chain” の末端には 2-amino-3-hydroxycyclopent-2-enone (C5N unit) が存在する。今回、著者らは生物活性および化学構造が興味深い asukamycin に注目し、類縁体の創製および asukamycin の生合成経路解明を目的として、分子生物学的手法を用いた asukamycin の生合成研究を行うことにした。

まず、asukamycin の生合成遺伝子クラスターを取得する目的で、本菌株から Fosmid 遺伝子ライブラリーの構築を行った。また、本菌株のゲノム DNA をゲノムシーケンサーにより解析を行いドラフト配列が得られた。この配列を基に ORF 解析および機能タンパク質のアノテーション解析を行ったところ、シクロヘキサン環部分を生合成する cyclohexane carbonyl (CHC) CoA ligase、および C7N unit を生合成する 3,4-AHBA 合成酵素と非常に相同性が高い遺伝子が認められた。そこで、これら酵素遺伝子の配列を基にプライマーを作製して遺伝子ライブラリーの PCR スクリーニングを行った。その結果、陽性の Fosmid クローンを得ることができ、asukamycin 生合成遺伝子クラスターの存在が類推できた。(Fig. 5)

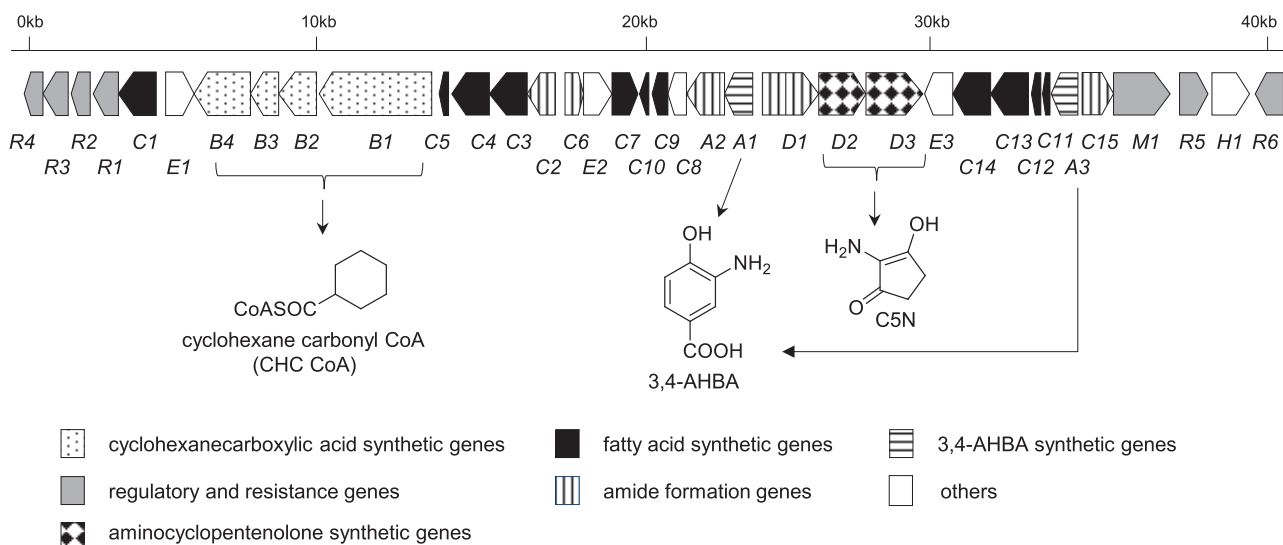


Fig. 5. Genetic organization of the asukamycin biosynthetic gene cluster from *S. nodosus* subsp. *asukaensis* ATCC 29757

## 4-2. Asukamycin の予想生成経路

C7N 部分の生合成は、Floss らの取り込み実験により、3,4-AHBA から生成されることが報告されている。<sup>26)</sup> また、dihydroxyacetone phosphate (DHAP) および aspartate 4-semialdehyde (ASA) を基質として、わずか 2 ステップで 3,4-AHBA を生成する酵素 GriH および GriI が発見されている。<sup>27)</sup> クラスター中にある AsuA1 および AsuA3 は、それぞれ GriH および GriI と非常に相同性が高いことから、asukamycin の 3,4-AHBA もこれら酵素により生合成されていることが予想された。一方、AsuB1-B4 は、シクロヘキササンカルボン酸を合成する酵素群と高い相同性を示した。<sup>28)</sup> したがって、CHC CoA は、シキミ酸からこの酵素群より生合成されることが支持される。また、C5N unit は、glycin および succinyl CoA を原料として 5-aminolevulinate (ALA) synthase により、ALA を経て生合成されると考えられる。<sup>29)</sup>

AsuC3-5 は脂肪酸合成酵素、AsuC7 および C8, C9 はそれぞれ KR, acyl dehydratase,  $\beta$ -hydroxyacyl-[ACP]であることから、トリエン構造の生成に関わることが推定できた。CHC CoA および 3,4-AHBA を出発原料として、これら酵素による炭素鎖伸長により upper および lower chain のトリエン体が構築される。その後、得られた 2 つのトリエンが amide synthetase (AsuD1) によりペプチド結合を形成し、lower chain の末端に C5N unit が縮合して protoasukamycin が作られる。さらに、monooxygenase (AsuE3 または E2) により FSA 部分がエポキシ体へと導かれ asukamycin が得られると予想できる (Fig. 6)。<sup>30,31)</sup>

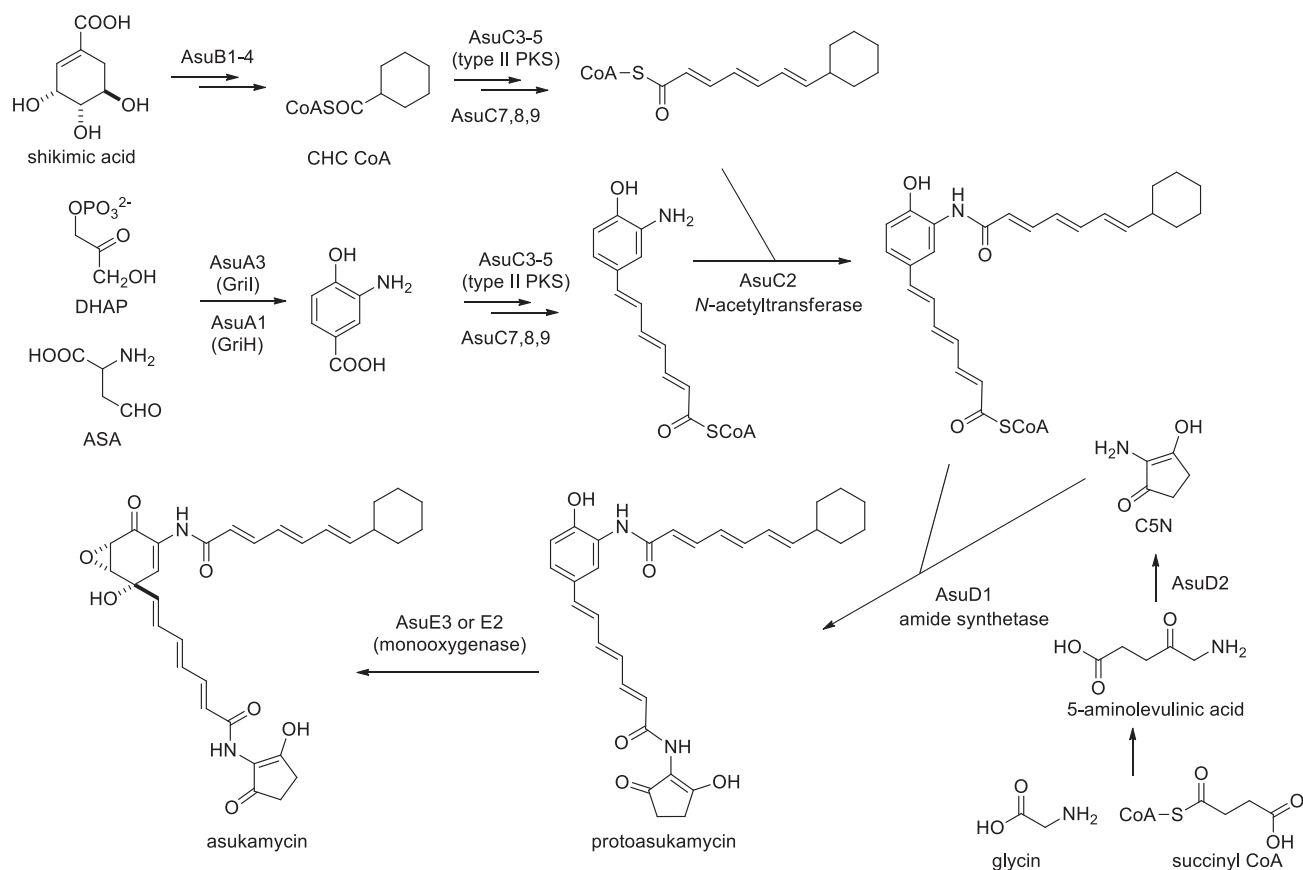


Fig. 6. Proposed pathways to asukamycin

### 4-3. 遺伝子破壊株の調製と mutasynthesis による新規類縁体の創製

取得した遺伝子クラスターが asukamycin の生合成に関わっているかを確認する目的で、シクロヘキサン環、および C5N 部分の生合成に関与すると考えられる酵素遺伝子 (*asuB3*, および *asuD2*, 両遺伝子) を破壊した株 ( $\Delta$ *asuB3* 株,  $\Delta$ *asuD2* 株,  $\Delta$ *asuB3/D2* 株) を調製した. その結果,  $\Delta$ *asuB3* 株からはシクロヘキサン部分が欠如した類縁体が,  $\Delta$ *asuD2* 株からは C5N 部分が欠如した類縁体が得られた. また,  $\Delta$ *asuB3/D2* 株からは両方が欠如した類縁体が得られ, このクラスターは asukamycin を生合成していることが明らかにされた. そこで, これら遺伝子破壊株を利用して mutasynthesis による新たな類縁体の創製を試みた. Mutasynthesis とは, 遺伝子破壊株に生合成中間体もしくはそれによく似た構造の基質を添加して培養することにより, 新規類縁化合物を産生させる方法である.<sup>32)</sup> 今回, シクロヘキサン部分を別のシクロアルカン環へと変換するため, 出発原料であるシクロヘキサンカルボン酸の代わりに数種のシクロアルカンカルボン酸を加えて, シクロヘキサン合成酵素の破壊株  $\Delta$ *asuB3* および  $\Delta$ *asuB3/D2* で培養したところ, それぞれに相応するシクロアルカンへと置き換わった新規アスカマイシン類縁体の産生が確認できた. (Fig. 7)

### 4-4. 類縁体の生産性の向上を目指した改変株の調製

シクロアルカンカルボン酸を添加した破壊株  $\Delta$ *asuB3* および  $\Delta$ *asuB3/D2* の培養は, 新規類縁体の産生は確認できたが, 様々な生物活性試験に供するための十分な量は確保できなかった. したがって, 大量に新規類縁体が産生されるシステムを構築する必要があった. クラスター中には, 転写因子などの調節遺伝子と相同性の高い *asuR1-5* が存在していた. それぞれの遺伝子を破壊した株を調製して培養したところ,  $\Delta$ *asuR1* および *R5* 株からは, 全く asukamycin が産生していなかった. このことから, *asuR1* および *R5* は, 生合成遺伝子の転写を促進することが考えられた. そこで, *AsuR1* および *R5* を大量発現できるベクターを作製し, 親株にベクターを導入した改変株を調製した. しかしながら, asukamycin の産生量は, 親株に比べて, *asuR1* 導入株は 5 倍程度高かったが, *asuR5* 導入株は同程度しかなかった. クラスターでは, Fig. 5. に示すように *asuR1-R4* が連続して存在しているため, この 4 つの調節遺伝子をカセットとして導入した株を作製した. その結果, asukamycin の生産量は親株に比べて 20 倍と飛躍的に向上した. このことは, *asuR1-R4* の 4 つの遺伝子が生合成クラスター全体の転写の促進に関わっていることがわかった.<sup>31, 32)</sup>

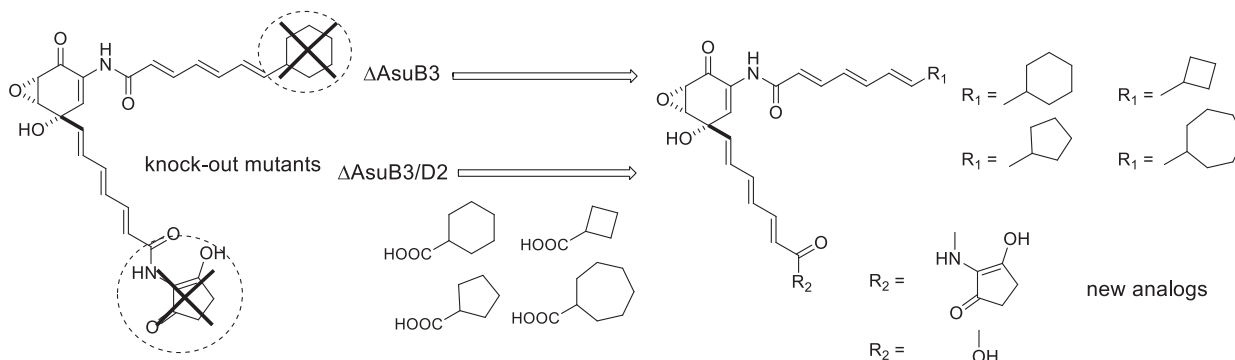


Fig. 7. Mutasynthesis of asukamycin analogs using knock-out mutants with several cycloalkane carbonic acid

したがって、 $\Delta asuB3$  および  $\Delta asuB3/D2$  に調節遺伝子 *asuR1-R4* を導入した株にも、種々のシクロアルカンカルボン酸を添加した場合、数倍以上の生産量の向上が期待できた。今後、この遺伝子改変株を調製し、大量に培養して新規類縁体の単離・精製し、詳細な生物活性を行う予定である。

## 5. まとめ

Antimycin および asukamycin の生合成遺伝子クラスターのクローニングに成功した。Antimycin においては、FSA が転移反応を伴って生合成されることを解明し、また、ジラクトンの生成経路を特定することができた。Asukamycin においても、生合成経路を推測することができ、数種の遺伝子破壊株を調製することができた。また、破壊株を利用してシクロヘキサン部を種々のシクロアルカンへと変化させた新規類縁体を創製した。

近年、ゲノムシーケンサーなどの遺伝子解析技術が進歩し、以前に比べて迅速に遺伝子を特定することが可能となった。著者らも、これら手法を用いて放線菌代謝産物の生合成遺伝子群を、より早く発見することができた。さらに、遺伝子を改変した活性物質生産菌を利用することにより、新しい類縁体を創製することが可能となる。まだ医薬品として利用できていない放線菌代謝産物は、数多くあると考えられることから、今後、この手法を用いれば、医薬品あるいは候補化合物を見出すことができると期待される。

## 謝辞

本研究は、徳島文理大学薬学部の浅川義範教授、角田鉄人教授、西井健助教、稲井誠助教、オレゴン州立大学薬学部の Taifo Mahmud 准教授、東京大学大学院薬学研究科の阿部郁朗教授、淡川孝義助教、中国科学院上海有機化学研究所の Wen Liu 教授のご助言、ご協力により行われたものです。なお、本研究の一部は、文部科学省科学研究費補助金によって実施されたものであり、併せて御礼申し上げます。

## References

- 1) Cragg G. M., Newman D. J., *Biochim. Biophys. Acta.*, **1830**, 3670-95 (2013).
- 2) Cragg G. M., Newman D. J., *J. Nat. Prod.*, **75**, 311-35 (2012).
- 3) Kim J. H., Perfect J. R., *Rev. Infect. Dis.*, **11**, 677-90 (1989)
- 4) Goto T., Kino T., Hatanaka H., Okuhara M., Kohsaka M., Aoki H., Imanaka H., *Transplant. Proc.*, **23**, 2713-7 (1991)
- 5) Clissold S. P., Edwards C., *Drugs.*, **35**, 214-43. (1988)
- 6) Matsuoka T., Miyakoshi S., Tanzawa K., Nakahara K., Hosobuchi M., Serizawa N., *Eur. J. Biochem.*, **184**, 707-13 (1989)
- 7) Fukase H., Horii S., *J. Org. Chem.*, **57**, 3651-8. (1992)
- 8) Bai L., Li L., Xu H., Minagawa K., Yu Y., Zhang Y., Zhou X., Floss H. G., Mahmud T., Deng Z., *Chem. Biol.*, **13**, 387-97 (2006)
- 9) Minagawa K., Zhang Y., Ito T., Bai L., Deng Z., Mahmud T., *ChemBioChem.*, **8**, 632-41 (2007)
- 10) Stratmann A., Mahmud T., Lee S., Distler J., Floss H. G., Piepersberg W., *J. Biol. Chem.*, **274**, 10889-96 (1999)

- 11) Ito T., Roongsawang N., Shirasaka N., Lu W., Flatt P. M., Kasanah N., Miranda C., Mahmud T., *ChemBioChem.*, **10**, 2253-65 (2009)
- 12) Dong H., Mahmud T., Tornus I., Lee S., Floss H. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 2733-42 (2001)
- 13) Kang Q., Shen Y., Bai L., *Nat. Prod. Rep.*, **29**, 243-63 (2012)
- 14) Dunshee, B. R., Leben, C., Keitt, G. W., Strong, F. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 2436 (1949)
- 15) Wikstrom M. K., Lambowitz A. M., *FEBS letters*, **40**, 149-53 (1974)
- 16) Inai M., Nishii T., Tanaka A., Kaku H., Horikawa M., Tsunoda, T., *Eur. J. Org. Chem.*, 2719-29 (2011) ANT17
- 17) Neft N., Farley T. M., *J. Antibiot.* **25**, 298-303 (1972)
- 18) Yan Y., Zhang L., Ito T., Qu X., Asakawa Y., Awakawa T., Abe I., Liu W., *Org. Lett.*, **14**, 4142-5 (2012)
- 19) Challis G.L., Ravel J., Townsend C. A., *Chem. Biol.*, **7**, 211-24 (2000)
- 20) Teufel R., Mascaraque V., Ismail W., Voss M., Perera J., Eisenreich W., Haehnel W., Fuchs G., *Proc. Natl. Acad. U.S.A.*, **107**, 14390-14395. (2010)
- 21) Quade N., Huo L., Rachid S., Heinz D. W., Mueller R., *Nat. Chem. Biol.*, **8**, 117-124 (2012)
- 22) Sattler I., Thiericke R., Zeeck A., *Nat. Prod. Rep.*, **15**, 221-40 (1998)
- 23) Hara M., Akasaka K., Akinaga S., Okabe M., Nakano H., Gomez R., Wood D., Uh M., Tamanoi F., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **90**, 2281-2285 (1993)
- 24) Tanaka T., Tsukuda E., Uosaki Y., Matsuda Y. *J. Antibiot.*, **49**, 1085-1090 (1996)
- 25) Omura S., Kitao C., Tanaka H., Oiwa R., Takahashi Y., *J. Antibiot.*, **29**, 876-81 (1976)
- 26) Hu Y., Floss H. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 3837-44 (2004)
- 27) Suzuki H., Ohnishi Y., Furusho Y., Sakuda S., Horinouchi S., *J. Biol. Chem.* **281**, 36944-51 (2006)
- 28) Chen S., von Bamberg D., Hale V., Breuer M., Hardt B., Müller R., Floss H. G., Reynolds K. A., Leistner E., *Eur. J. Biochem.*, **261**, 98-107 (1999)
- 29) Petříček M., Petříčková K., Havlíček L., Felsberg J., *J. Bacteriol.*, **188**, 5113-23 (2006)
- 30) Pospíšil S., Petříčková K., Sedmera P., Halada P., Olšovská J., Petříček M., *J. Appl. Microbiol.*, **111**, 1116-28 (2011)
- 31) Xie P., Sheng Y., Ito T., Mahmud, T., *Appl. Microbiol. Biotech.*, **96**, 451-60 (2012)
- 32) Bode H. B., Meiser P., Klefisch T., Cortina N. S., Krug D., Göhring A., Schwär G., Mahmud T., Elnakady Y. A., Müller R., *ChemBioChem.*, **8**, 2139-44 (2007)
- 33) Ito, T., *Yakugaku Zasshi*, **133**, 1007-15, (2013)

## 各部門・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.)
研究員	葛 躍偉	Postdoctoral Fellow	Yue Wei Ge (Ph.D.)
研究員	何 毓敏 (12月～3月)	Postdoctoral Fellow	Yu Min He (Ph.D.)
技能補佐員	幸 雅子	Assistant	Masako Yuki
事務補佐員	新井 恵子 (6月まで)	Assistant	Keiko Arai

## ◇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) 薬用生物及び伝統薬物の調査研究

中国の四川省、湖北省、湖南省、江西省で、秦艽、骨碎補及び車前子について、資源となる薬用植物の野生・栽培状況の調査と市場流通品の調査を行った。

## II) 薬用植物・生薬の多様性の解析

- 1) *Gentiana* 属 *Cruciata* 節 9 種の核 rDNA の ITS 領域の遺伝子多型に基づき、日本市場に流通する「秦艽」の基原が、*G. tibetica*、*G. crassicaulis* 又はそれらの交配種の根であることを明らかにした。
- 2) 大黃に含まれるプロシアニジン類の構造に基づき、理論上可能な基本単位の組合せとその分子量の表を作成し、これを手がかりにダイオウ 28 検体の HPLC-MS<sup>n</sup> 解析を行った結果、オリゴプロシアニジン類 66 種類が同定され、検体毎のそれらの分布が明らかになった。
- 3) 車前子の抗がん薬誘発末梢神経障害改善作用成分の探索研究を行った。

## III) 薬用植物の国内栽培の拡充を指向した研究

- 1) 富山ブランド芍薬の候補品種から新規ノルネオリグナンの *paeonibenzofuran* を単離し、構造決定した。その他 25 化合物を単離同定し、RBL-2H3 細胞における抗原刺激脱顆粒抑制作用を調べた結果、*mudanpioside E* と *quercetin* が中程度の活性を示した。また同種の最適な調製加工法を明らかにした。
- 2) エゾウコギ葉の水エキスに、 $\alpha\beta$  により変性した軸索の再伸展活性があることを見出し、新規化合物を含むサポニン成分に活性があることを見出した（神経機能学分野との共同研究）。

## IV) 漢方方剤・生薬・健康食品の品質とレギュレーション

(独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センターに協力して、日本に流通しているモッコウ及びリュウタンの ITS 領域、コウジンの 18S rRNA 遺伝子の部分領域の塩基配列をそれぞれ解析し

て、各市場品の基源種を明らかにした。

#### ◇原著論文

- 1) He Y. M., Zhu S., Ge Y. W., Cai S. Q., Komatsu K.: Secoiridoid glycosides from the root of *Gentiana crassicaulis* with inhibitory effects against LPS-induced NO and IL-6 production in RAW264 macrophages. *J. Nat. Med.*, 69: 366-374, 2015.
- 2) He Y. M., Zhu S., Ge Y. W., Kazuma K., Zou K., Cai S. Q., Komatsu K.: The anti-inflammatory secoiridoid glycosides from *Gentiana Scabrae Radix*: the root and rhizome of *Gentiana scabra*. *J. Nat. Med.*, 69: 303-312, 2015.
- 3) Zhu S., Yu X., Wu Y., Shiraishi F., Kawahara N., Komatsu K.: Genetic and chemical characterization of white and red peony root derived from *Paeonia lactiflora*. *J. Nat. Med.*, 69: 35-45, 2015.
- 4) Wang C. Q., Jia X. H., Zhu S., Komatsu K., Wang X., Cai S. Q.: A systematic study on the influencing parameters and improvement of quantitative analysis of multi-component with single marker method using notoginseng as research subject. *Talanta*, 134: 587-595, 2015.
- 5) Fan L. L., Xu F., Hu J. P., Yang D. H., Chen H. B., Komatsu K., Zhu S., Shang M. Y., Wang X., Cai S. Q.: Binary chromatographic fingerprint analysis of *Stemona Radix* from three *Stemona* plants and its applications. *J. Nat. Med.*, 69: 402-410, 2015.
- 6) Kita T., Komatsu K., Zhu S., Iida O., Sugimura K., Kawahara N., Taguchi H., Masamura N., Cai S. Q.: Development of intron length polymorphism markers in genes encoding diketide-CoA synthase and curcumin synthase for discriminating *Curcuma* species. *Food Chem.*, 194: 1329-1336, 2016.
- 7) Shi Y. H., Zhu S., Ge Y. W., He Y. M., Kazuma K., Wang Z., Yoshimatsu K., Komatsu K.: Monoterpene derivatives with anti-allergic activity from red peony root, the root of *Paeonia lactiflora*. *Fitoterapia*, 108:55-61, 2016.
- 8) Yixizhuoma, Tsukahara K., Toume K., Ishikawa N., Abdelfattah M. S., Ishibashi M.: Novel cytotoxic isobenzofuran derivatives from *Streptomyces* sp. IFM 11490. *Tetrahedron Lett.*, 56: 6345-6347, 2015.
- 9) Kagawa N., Suzuki M., Kogure N., Toume K.: Characterization of organic iodides with iodine-127 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Tetrahedron Lett.*, 56: 5795-5798, 2015.
- 10) Ohishi K., Toume K., Arai M. A., Sadhu S. K., Ahmed F., Ishibashi M.: Coronaridine, an iboga type alkaloid from *Tabernaemontana divaricata*, inhibits the Wnt signaling pathway by decreasing  $\beta$ -catenin mRNA expression. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25: 3937-3940, 2015.
- 11) Shono T., Ishikawa N., Toume K., Arai M. A., Ahmed F., Sadhu S. K., Ishibashi M.: Boehmenan, a lignan from *Hibiscus ficulneus*, showed Wnt signal inhibitory activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25: 2735-2738, 2015.
- 12) Karmakar U. K., Ishikawa N., Toume K., Arai M. A., Sadhu S. K., Ahmed F., Ishibashi M.: Sesquiterpenes with TRAIL-resistance overcoming activity from *Xanthium strumarium*. *Bioorg. Med. Chem.*, 23: 4746-4754, 2015.
- 13) Ohishi K., Toume K., Arai M. A., Koyano T., Kowithayakorn T., Mizoguchi T., Itoh M., Ishibashi M.: 9-Hydroxycanthin-6-one, a  $\beta$ -Carboline Alkaloid from *Eurycoma longifolia*, Is the First Wnt Signal Inhibitor through Activation of Glycogen Synthase Kinase  $3\beta$  without Depending on Casein Kinase  $1\alpha$ . *J. Nat. Prod.*, 78: 1139-1146, 2015.
- 14) Fuentes R. G., Toume K., Arai M. A., Sadhu S. K., Ahmed F., Ishibashi M.: Limonoids with Wnt signal inhibitory activity isolated from the fruits of *Azadirachta excelsa*. *Phytochem. Lett.*, 11: 280-285, 2015.
- 15) Fuentes R. G., Toume K., Arai M. A., Sadhu S. K., Ahmed F., Ishibashi M.: Scopadulciol, Isolated from *Scoparia dulcis*, Induces  $\beta$ -Catenin Degradation and Overcomes Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis Ligand Resistance in AGS Human Gastric Adenocarcinoma Cells. *J. Nat. Prod.*, 78: 864-872, 2015.
- 16) Toume K., Habu T., Arai M. A., Koyano T., Kowithayakorn T., Ishibashi M.: Prenylated Flavonoids and Resveratrol Derivatives Isolated from *Artocarpus communis* with the Ability to Overcome TRAIL Resistance. *J. Nat. Prod.*, 78: 103-110, 2015.
- 17) Tahmina H., Toume K., Arai M. A., Sadhu S. K., Ahmed F., Ishibashi M.: Isolation of alkamides with death receptor-enhancing activities from *Piper chaba*. *Heterocycles*, 90: 1317-1322, 2015.

## ◇著書

- 1) 小松かつ子：遺伝子から見た世界の薬用植物－生薬資源の探索～品質評価．漢方薬・生薬薬剤師講座テキスト全集（第4版），公益財団法人日本薬剤師研修センター，東京，2015，p.207-226.
- 2) 小松かつ子：中国の薬学史．日本薬史学会編「薬学史事典」，総論 2，薬事日報社，東京，2016，p.517-531.

## ◇総説

- 1) He J. Y., Ma N., Zhu S., Komatsu K., Li Z. Y., Fu W. M.: The genus *Codonopsis* (Campanulaceae): a review of phytochemistry, bioactivity and quality control. *J. Nat. Med.*, 69: 1-21, 2015.
- 2) 小松かつ子，喜多智子：ウコン，薬用 *Curcuma* 属植物及び鬱金類生薬．FFI ジャーナル，220: 298-308, 2015.

## ◇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., He J. Y., Komatsu K.: Evaluation of herbal medicines through integrated approaches. The JSPS-NRCT Follow-Up Seminar 2015 and 31st International Annual Meeting in Pharmaceutical Sciences. 2015, 1, 22-23, Bangkok, Thailand. (Invited lecture)
- \* 2) Toume K.: Screening study of bioactive natural products that affect on Wnt signaling. 北京大学医学部薬学院特別講演，2015, 4, 14, 北京. (Invited lecture)
- \* 3) Zhu S.: Genetic and chemical characterization of White/Red Peony Roots and the horticultural cultivars of *Paeonia lactiflora*. 南京国際中薬・天然薬物学術研究会，2015, 5, 6, Nanjing, China. (Invited lecture)
- \* 4) Zhu S., Komatsu K.: Genetic marker indexed quality evaluation of herbal medicines. The 2nd International Symposium for the Extension of Multi-Purpose Natural Products, 2015, 5, 28, Gyeongsan, South Korea. (Invited lecture)
- 5) Fuentes R. G., Toume K., Arai M. A., Sadhu S. K., Ahmed F., Ishibashi M.: Scopadulciol, a diterpenoid isolated from *Scoparia dulcis* by screening for Wnt signal inhibitors, exhibits TRAIL resistance overcoming activity. *Pacificchem 2015*; 2015, 12, 15, Honolulu, U.S.A.
- 6) 何毓敏，朱姝，葛躍偉，吳曉婷，小松かつ子：Gentiana 属生薬の基原と品質に関する研究（5）-HPLC profile guided isolation and comparative study of constituents from gentian and relative Gentiana herbs. 日本薬学会第 135 年会，2015, 3, 26-28, 神戸.
- 7) 数馬恒平，葛躍偉，紺野勝弘，小松かつ子：LC-MS による大黃の縮合タンニン類の分析．日本薬学会第 135 年会，2015, 3, 26-28, 神戸.
- 8) 石燕紅，朱姝，数馬恒平，田村隆幸，小松かつ子：Chemical constituents with anti-allergic activity from Red Peony Root. 日本薬学会第 135 年会，2015, 3, 26-28, 神戸.
- 9) 益西卓瑪，石川直樹，當銘一文，塚原健太郎，石橋正己．放線菌由来新規ベンゾフラン-ナフタレン化合物エルメノール A および B. 日本薬学会第 135 年会，2015, 3, 26-28, 神戸.
- 10) 荒井緑，赤嶺隆太，小柳津和音，當銘一文，岡本隆一，小谷野喬，Kowithayakorn T., 石橋正己：Notch-Hes 経路阻害を指標とする神経幹細胞分化活性化剤の探索．日本薬学会第 135 年会，2015, 3, 26-28, 神戸.
- 11) 大石健介，當銘一文，荒井緑，Sadhu S. K., Ahmed F., 石橋正己：Tabernaemontana divaricata からの Wnt シグナルを阻害する天然物の探索．日本薬学会第 135 年会，2015, 3, 26-28, 神戸.
- 12) Karmakar U. K., 石川直樹，當銘一文，Sadhu S. K., Ahmed F., 荒井緑，石橋正己：Xanthium strumarium からの TRAIL 耐性克服作用をもつセスキテルペンラクトン．日本薬学会第 135 年会，2015, 3, 26-28, 神戸.
- 13) 庄野巧，石川直樹，當銘一文，荒井緑，Sadhu S. K., Ahmed F., 石橋正己：Hibiscus ficulneus

- からの Wnt シグナル阻害作用をもつ天然物の探索. 日本薬学会第 135 年会, 2015, 3, 26-28, 神戸.
- 14) 劉雪菲丹, 石川直樹, 當銘一文, 塚原健太郎, 石橋正己: TRAIL 耐性克服作用をもつ放線菌由来芳香族化合物. 日本薬学会第 135 年会, 2015, 3, 26-28, 神戸.
- \* 15) 朱姝, 田村隆幸, 小松かつ子: 富山県ブランド芍薬の創生に向けた基礎研究. 日本東洋医学会第 66 年会, 2015, 6, 12-14, 富山. (招待講演)
- 16) 中村賢一, 河合礼薫, 朱 姝, 小松かつ子, 服部征雄, 岩島 誠: 腸内細菌 strain PUE 由来プエラリン C-配糖体代謝酵素遺伝子群の同定. 第 32 回和漢医薬学会学術大会, 2015, 8, 22-23, 富山.
- 17) 朱姝, 白川愛扇, 石燕紅, 田村隆幸, 吉松嘉代, 小松かつ子: 富山県の気候風土に適合する芍薬の加工・乾燥法の開発—加工・乾燥法の違いによる成分含量の変化. 第 32 回和漢医薬学会学術大会, 2015, 8, 22-23, 富山.
- 18) Fuentes R. G., 當銘一文, 荒井緑, Sadhu S. K., Ahmed F., 石橋正己: *Scoparia dulcis* から単離したウィントシグナル阻害作用をもつジテルペン. 第 59 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会, 2015, 9, 6, 大阪.
- 19) 深谷晴彦, 一柳幸生, 朱姝, 小松かつ子: ビャクブコンより得られた新規ステモニニン型アルカロイド-N-オキシドの絶対構造について. 日本生薬学会第 62 回年会, 2015, 9, 11-12, 岐阜.
- 20) 小松かつ子, 浅沼舞, 朱姝, 吳曉婷, 数馬恒平, Kessler P. J., 表貴之: ヨーロッパの植物園に系統保存されている *Rheum* 属植物の分子系統解析. 日本生薬学会第 62 回年会, 2015, 9, 11-12, 岐阜.
- 21) 数馬恒平, 葛躍偉, 紺野勝弘, 吉松嘉代, 小松かつ子: LC-MS による大黃の縮合タンニン類の分析. 日本生薬学会第 62 回年会, 2015, 9, 11-12, 岐阜.
- 22) 當銘一文, 安東嗣修, 加藤充, 北村亮, 葛躍偉, 白焱晶, 倉石泰, 小松かつ子: 車前子のパクリタキセル誘発末梢神経障害性疼痛抑制作用成分. 日本生薬学会第 62 回年会, 2015, 9, 11-12, 岐阜.
- 23) Karmakar U. K., 石川直樹, 當銘一文, 荒井緑, 小谷野喬, Kowithayakorn T., Ahmed F., 石橋正己: Bioassay guided isolation of pimarane diterpenes with TRAIL-resistance overcoming activity from *Boesenbergia pandurata*. 日本生薬学会第 62 回年会, 2015, 9, 11-12, 岐阜.
- 24) Karmakar U. K., 石川直樹, 當銘一文, 荒井緑, Sadhu S. K., Ahmed F., 石橋正己: Sesquiterpenes with TRAIL-resistance overcoming activity from *Xanthium strumarium*. 日本生薬学会第 62 回年会, 2015, 9, 11-12, 岐阜.
- 25) 益西卓瑪, 石川直樹, 當銘一文, 塚原健太郎, 石橋正己: *Streptomyces* sp. IFM 11490 株からの新規芳香族化合物の探索. 日本生薬学会第 62 回年会, 2015, 9, 11-12, 岐阜.
- 26) 庄野巧, 石川直樹, 當銘一文, 荒井緑, Sadhu S. K., Ahmed F., 小谷野喬, Kowithayakorn T., 石橋正己: *Hibiscus ficulneus* および *Polyalthia cerasoides* からの Wnt シグナル阻害作用をもつ天然物の探索. 第 6 回食品薬学シンポジウム, 2015, 10, 31, 岡山.
- 27) 金田結, 石川直樹, 當銘一文, 荒井緑, 小谷野喬, Kowithayakorn T., 石橋正己: ヒストン修飾に関わるポリコーム構成分子 BMI1 を標的とした天然物の探索. 第 6 回食品薬学シンポジウム, 2015, 10, 31, 岡山.
- 28) Karmakar U. K., 石川直樹, 當銘一文, 荒井緑, Sadhu S. K., Ahmed F., 石橋正己: *Xanthium strumarium* の TRAIL 耐性克服作用をもつセスキテルペンテルペン成分. 第 6 回食品薬学シンポジウム; 2015, 10, 31, 岡山.
- \* 29) 當銘一文: ウィントシグナル伝達を標的とした活性天然物の探索, 作用機構の解析. 平成 27 年度静岡県立大学食品栄養科学月例セミナー, 2015, 12, 17, 静岡.
- \* 30) 小松かつ子: 国際的な生薬資源の調査・開発と品質の標準化. 日本学術会議 薬学委員会生物系薬学分科会 化学・物理系薬学分科会、日本薬学会 主催シンポジウム「生薬の安定供給と開発に向けた薬用資源科学」, 2016, 1, 8, 東京.
- \* 31) 小松かつ子: アジア産薬用植物の多様性の解析と評価～栽培化. 富山大学和漢医薬学総



合研究所・長崎大学熱帯医学研究所 第5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-, 2016, 1, 21, 長崎.

- \* 32) 當銘一文: 薬用資源からの生物活性天然物の探索. 富山大学和漢医薬学総合研究所・長崎大学熱帯医学研究所 第5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-, 2016, 1, 21, 長崎.
- \* 33) 當銘一文: 医薬資源からの生物活性天然物の探索. 日本東洋医学会北陸支部春季講演会, 2016, 3, 13, 富山.
- 34) 小松かつ子, Yue-Wei GE, 東田千尋, Shu ZHU, 吉松嘉代: Oleanane-Type Triterpene Saponins from the Leaves of *Eleutherococcus senticosus* Restores A $\beta$ 25-35 Induced Neurite Degeneration. 日本薬学会第 136 年会, 2016, 3, 27-29, 横浜.
- 35) 石燕紅, Shu ZHU, 田村隆幸, 門脇真, 吉松嘉代, 小松かつ子: Chemical constituents with anti-allergic activity from the root of *Edulis Superba*, a horticultural cultivar of *Paeonia lactiflora*. 日本薬学会第 136 年会, 2016, 3, 27-29, 横浜.
- 36) 庄野巧, 石川直樹, 當銘一文, 荒井緑, 小谷野喬, Kowithayakorn T., 石橋正己: *Polyalthia cerasoides* からの Wnt シグナルを阻害する天然物の探索. 日本薬学会第 136 年会, 2016, 3, 27-29, 横浜.
- 37) 益西卓瑪, 石川直樹, 當銘一文, 石橋正己: *Streptomyces* sp. IFM11490 株からの新規芳香族化合物の探索. 日本薬学会第 136 年会, 2016, 3, 27-29, 横浜.
- 38) 金田結, 石川直樹, 當銘一文, 荒井緑, 小谷野喬, Kowithayakorn T., 石橋正己: ヒストン修飾に関わるポリコーム構成分子 BMI1 を標的とした天然物の探索. 日本薬学会第 136 年会, 2016, 3, 27-29, 横浜.
- 39) 横田直之, 山中沙綾, 菊池真衣, 山路誠一, 小松かつ子: タンジン (丹参) の生薬学的研究. 日本薬学会第 136 年会, 2016, 3, 27-29, 横浜.
- 40) 政田さやか, 袴塚高志, 丸山卓郎, 河野徳昭, 瀧野裕之, 川原信夫, Shu ZHU, 小松かつ子, 山本豊, 横倉胤夫, 山路弘樹, 中井洋一郎, 新井玲子, 川崎武志, 近藤誠三: 遺伝子情報を利用したボウフウの純度試験法の検討. 日本薬学会第 136 年会, 2016, 3, 27-29, 横浜.
- 41) 吉富太一, 丸山卓郎, 江崎正美, 河野徳昭, 瀧野裕之, 川原信夫, Shu ZHU, 小松かつ子, 山本豊, 横倉胤夫: 陝西省周辺産ボウフウ及び類似生薬の基原と成分について. 日本薬学会第 136 年会, 2016, 3, 27-29, 横浜.
- 42) 中村賢一, 黒川梨佐, 大洲章裕, 各務有里, 川口宗一郎, Shu ZHU, 小松かつ子, 服部征雄, 岩島誠: 腸内細菌由来 C-配糖体マンギフェリン代謝酵素の精製と機能解析. 日本薬学会第 136 年会, 2016, 3, 27-29, 横浜.
- 43) 深谷晴彦, 一柳幸生, Shu ZHU, 小松かつ子: ビャクブコンより得られた新規 stichoneurine 型アルカロイドの絶対構造について. 日本薬学会第 136 年会, 2016, 3, 27-29, 横浜.

## ◇その他

### 講演等

- 1) 小松かつ子: 講義「和漢薬/生薬 入門」. 平成 27 年度漢方医学と生薬講座 (第 2 回), NPO 法人富山のくすし, 2015, 5, 9, 富山.
- 2) 小松かつ子: 里山の植物観察会~親子で学ぶ身近な薬草~. 財団法人富山・水・文化の財団, 2015, 6, 7, 高岡市ツツジ公園周辺.
- 3) 小松かつ子: 親子で薬用植物観察-和漢薬専門家が指導. 北日本新聞 (朝刊), 2015, 6, 10.
- 4) 小松かつ子: 講義「Standardization of Crude Drugs used in Traditional Medicines」. ミャンマー保健省研修団, 2015, 6, 22, 富山大学.
- 5) 小松かつ子: 野外で薬草を観察する会. 富山県薬事研究所, 2015, 7, 5, 富山市猿倉山.

- 6) 小松かつ子：講義「和漢薬／生薬 入門」. 第20回和漢医薬学総合研究所夏期セミナー, 2015, 8, 26-27, 富山大学.
- 7) 小松かつ子：体験実習「和漢薬鑑定に挑戦」. 第20回和漢医薬学総合研究所夏期セミナー, 2015, 8, 26-27, 富山大学.
- 8) 小松かつ子, 伏見裕利, 朱姝：現地学習（民族薬物資料館）. 平成27年度富山市民大学講座「生活医学薬学を学ぶ」, 2015, 10, 16, 富山.
- 9) 小松かつ子：講義「遺伝子から見た世界の薬用植物—生薬資源の探索～品質評価」. 平成27年度漢方薬・生薬研修会, 日本生薬学会, 公益財団法人日本薬剤師研修センター, 2015, 10, 18, 東京.
- 10) 朱姝：講演「薬用植物と栽培化」. 2015年富山大学市民講座「和漢健康づくり—伝統薬物からひらく医療と健康」, 2015, 10, 31, 富山.
- 11) 小松かつ子：講義「和漢薬を健康に活かす」. 平成27年度富山市民大学講座「生活医学薬学を学ぶ」, 2015, 11, 6, 富山.
- 12) 小松かつ子：民族薬物資料館の見学. 平成27年度漢方医学と生薬講座（第7回）, NPO法人富山のくすし, 2015, 11, 14, 富山.
- 13) 小松かつ子：講演「中国などの生薬原料の状況について」. 薬用植物・漢方薬連携会議, 北陸経済連合会, 2015, 11, 24, 富山.
- 14) 小松かつ子, 當銘一文, 朱姝：Lecture & Practice, “Standardization of crude drugs used in traditional medicines”, JST さくらサイエンスプラン, 2016, 2, 24, 富山.
- 15) 小松かつ子：講演「和漢薬を健康に活かす」. 富山市立図書館ライブラリーカフェ, 和漢薬セミナー第2回, 2016, 3, 4, 富山.

## 受賞

- 1) 當銘一文, 安東嗣修, 加藤充, 北村亮, 葛躍偉, 白焱晶, 倉石泰, 小松かつ子：日本生薬学会 年会優秀発表賞「車前子のパクリタキセル誘発末梢神経障害性疼痛抑制作用成分」. 2015, 9.

## 特許

- 1) 「末梢神経障害誘発感覚異常の改善剤」特願 2015-075668, 発明者：安東嗣修・加藤充・倉石泰・小松かつ子・當銘一文, 出願人：富山大学, 出願日 2015年4月2日.
- 2) 「神経回路網の再構築・賦活剤」特願 2015-161125, 発明者：東田千尋・小松かつ子, 出願人：レジリオ株式会社, 出願日 2015年8月18日.

## ◇共同研究

### 学内

- 1) 東田千尋, 数馬恒平, 紺野勝弘（和漢医薬学総合研究所）, 長田拓哉（附属病院）, 安東嗣修（大学院医学薬学研究部）, 岩坪美兼（大学院理工学研究部）：伝統薬のサステイナビリティと現地還元を指向したアジアの薬用植物の調査研究, 2015～2017.
- 2) 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～
- 3) 長田拓哉, 塚田一博（附属病院）：漢方製剤の腫瘍増殖抑制効果に関する研究, 2014～
- 4) 柴原直利（和漢医薬学総合研究所）：「富山県ブランド芍薬」の基盤・臨床研究, 2014～2016
- 5) 東田千尋（和漢医薬学総合研究所）：和漢健康づくりプラットフォーム—認知症制御プロジェクト, 2015～

### 国内

- 1) 合田幸広, 袴塚高志, 丸山卓郎（国立医薬品食品衛生研究所）：医薬品等の品質・安

- 全性確保のための評価法の戦略的開発, 2014～
- 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) : 薬用植物栽培並びに関連産業振興を指向した薬用植物総合情報データベースの拡充と情報整備に関する研究, 2013～2015.
  - 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) : 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, 2015～2017.
  - 4) 平 修 (福井県立大学生物資源学部), 川原信夫, 菱田敦之 ((独)医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター), 村上守一, 田村隆幸 (富山県薬用植物指導センター), 磯田 進 (昭和大学薬学部), 児玉 容 (長野県健康福祉部), 数馬恒平 (和漢医薬学総合研究所) : 地域産学官連携によるブランド生薬の開発に関する研究, 2012～
  - 5) 大槻 崇 (国立医薬品食品衛生研究所) : 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) 高橋京子 (大阪大学大学院薬学研究科) : メタロミクス解析による生薬の探索的品質評価と国産化応用, 2013～
  - 8) 原田和生 (大阪大学大学院薬学研究科) : 漢方薬の新品質評価法の開発を目指したメタボロームデータと生物活性の相関解析, 2014～
  - 9) 降幡知己 (千葉大学薬学研究院) : 脳血管機能保護・賦活作用を有する和漢薬探索とその薬効発現分子機序の解明, 2015～

#### 海外

- 1) 蔡 少青 (中国・北京大学薬学院), Galzad Javzan Batkhuu (モンゴル・国立モンゴル大学) : 伝統薬のサステイナビリティと現地還元を指向したアジアの薬用植物の調査研究, 2015～2017

#### ◇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(B) (第 1 年度) (代表: 小松かつ子, 分担: 當銘一文, 朱 姝) 「伝統薬のサステイナビリティと現地還元を指向したアジアの薬用植物の調査研究」
- 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) 「ケモメトリックプロファイリングに基づく和漢薬複合成分の解析」
- 3) 日本学術振興会科学研究費助成事業, 基盤研究(C) (第 2 年度) (代表: 朱 姝) 「サポニン生合成遺伝子の解析による *Panax* 属植物における成分的多様性の成因の解明」
- 4) 平成 27 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「医薬品等の品質・安全性確保のための評価法の戦略的開発」 (分担: 小松かつ子) : 「原料生薬のゲノム解析による基原評価法の開発」
- 5) 平成 27 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「薬用植物栽培並びに関連産業振興を指向した薬用植物総合情報データベースの拡充と情報整備に関する研究」 (分担: 小松かつ子, 研究協力者: 朱 姝) : 「遺伝子鑑別情報の集積と解析に関する研究」
- 6) 平成 27 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「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」 (分担: 小松かつ子, 研究協力者: 當銘一文, 朱 姝) : 「地域産学官連携によるブランド生薬の開発に関する研究」
- 7) 武田科学振興財団 薬学系研究奨励 (代表: 當銘一文) 「天然物によるウィントシグナ

- ル制御戦略の開拓」
- 8) 平成 27 年度ほくぎん若手研究者助成金（代表：當銘一文）「NMR 技術を用いた和漢薬複合成分の精密定量解析」
  - 9) 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，研究協力者：朱 姝）「富山県ブランド芍薬の基盤・臨床研究」
  - 10) 平成 27 年度学長裁量経費，戦略的経費（分担：小松かつ子，當銘一文，朱 姝）「和漢健康づくりプラットフォーム－認知症制御プロジェクト－」
  - 11) 平成 27 年度前期富山大学横田基金教育研究助成（海外渡航）（當銘一文）「富山大学・北京大学医学部薬用資源研究国際協力センター（ICCO：拠点オフィス）訪問，ならびに特別講演」
  - 12) 平成 27 年度和漢医薬学総合研究所公募型共同研究，一般研究 I（分担：小松かつ子）「漢方薬の新品質評価法の開発を目指したメタボロームデータと生物活性の相関解析」

#### ◇研究室在籍者

学部 3 年生：堀田健一郎，君島 伸

学部 4 年生：白川愛扇，富田有紀

大学院博士 1 年：浅沼 舞

大学院博士 3 年：石 燕紅

研究生：候 志艶（2015, 9/8～2016, 3/31）

外国人客員研究員：呉 曉婷（2014, 10/1～2015, 12/18），何 毓敏（2015, 4/1～5.15）

協力研究員：高橋京子（大阪大学，2015, 4/1～2016, 3/31），中村賢一（鈴鹿医療科学大学，2015, 4/1～2016, 3/31）

#### ◇学位（修士，博士）取得者

博士（薬科学）論文：

何 毓敏：Comparative study on chemical constituents of three *Gentiana* drugs, *Gentianae Scabrae Radix*, *Gentianae Macrophyllae Radix* and *Gentianae Radix*, and their anti-inflammatory activity (3 種類の *Gentiana* 属生薬「竜胆」，「秦艽」及び「ゲンチアナ」の含有成分とそれらの抗炎症活性に関する比較研究)

石 燕紅：Chemical constituents with anti-allergic activity from red peony root and a horticultural cultivar of *Paeonia lactiflora* and mono-terpenoids profiles of peony related species (赤芍及び *Paeonia lactiflora* の園芸品種の抗アレルギー作用成分と芍薬関連 *Paeonia* 属植物のモノテルペノイドのプロファイリング)



## 天然物化学分野

Division of Natural Products  
Chemistry

教授	森田 洋行	Professor	Hiroyuki Morita (Ph.D.)
准教授	伊藤 卓也	Associate Professor	Takuya Ito (Ph.D.)
助教	松井 崇	Assistant Professor	Takashi Matsui (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ブ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) Vpr 阻害活性を指標とした天然薬物からの HIV 感染症治療薬候補分子の探索
- 2) FtsZ 阻害活性を基盤とした天然薬物からの抗生物質候補分子の探索
- 3) 伝統薬物からの抗がん・抗菌活性を有する物質の探索とそれらからの誘導体の合成
- 4) 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) M. D. Awouafack, T. Ito, P. Tane, T. Kodama, M. Tanaka, Y. Asakawa, H. Morita.: A new cycloartane-type triterpene and a new eicosanoic acid ester from fruits of *Paullinia pinnata* L. *Phytochemistry Lett.*, 15: 220–224, 2016.
- 2) Nisa K., Ito T., Kodama T., Tanaka M., Okamoto Y., Asakawa Y., Imagawa H., Morita H.: New cytotoxic phloroglucinols, baecenones D–F, from the leaves of Indonesian *Baeckea frutescens*. *Fitoterapia*, 108: 20–25, 2016.
- 3) Awouafack, M.D., Aimaiti S., Tane P., Morita H.: Clerodendrumol, a new triterpenoid from *Clerodendrum yaundense* Gürke (Lamiaceae). *Helvetica Chimica Acta*. 99: 161–164, 2016.
- 4) Win N.N., Ito T, Ismail, Kodama T, Win Y.Y., Tanaka M., Okamoto Y., Imagawa H., Ngwe H.,

- Asakawa Y., Abe I., Morita H.: Picrajavanicins H–M, new quassinoids from *Picrasma javanica* collected in Myanmar and their antiproliferative activities. *Tetrahedron*, 6: 746-752, 2016.
- 5) Saifudin A, Usia S, AbLallo S, Morita H, Tanaka K, Tezuka Y.: Potent water extracts of Indonesian medicinal plants against PTP1B. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 6: 38-43, 2016.
  - 6) Nisa K., Ito T., Subehan, Matsui T., Kodama T, Morita H.: New acylphloroglucinol derivatives from the leaves of *Baeckea frutescens*. *Phytochemistry Lett.*: 15, 42-45, 2016.
  - 7) Nagashima F., Tabuchi Y., Ito T., Harinantenaina L., Asakawa Y.: Terpenoids, flavonoids and acetogenins from some Malagasy plants. 11: 153-157. 2016.
  - 8) Win N.N., Ito T., Aimaiti S., Kodama T., Tanaka M., Ngwe H., Asakawa Y., Abe I., Morita H.: Picrajavanicins A–G, quassinoids from *Picrasma javanica* Collected in Myanmar. *J. Nat. Prod.*: 78: 3024-3030, 2015.
  - 9) Yang X., Matsui T., Mori T., Taura F., Noguchi H., Abe I., Morita H.: Expression, purification, and crystallization of a plant polyketide cyclase from *Cannabis sativa*. *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun.*, 71: 1470-1474, 2015.
  - 10) Win N.N., Ito T., Aimaiti S., Kodama T., Tanaka M., Ngwe H., Asakawa Y., Abe I., Morita H.: Kaempulchraols P–T: diterpenoids from the *Kaempferia pulchra* rhizomes collected in Myanmar. *J Nat Prod.*, 78: 2306-2309, 2015.
  - 11) Mori T., Hoshino S., Sahashi S., Wakimoto T., Matsui T., Morita H., Abe I.: Structural basis for the  $\beta$ -carboline alkaloids production by the microbial homodimeric enzyme McbB. *Chem&Biol.*, 22: 898-906, 2015.
  - 12) Win N.N., Ito T., Aimaiti S., Kodama T., Imagawa H., Ngwe H., Asakawa Y., Abe I., Morita H.: Kaempulchraols I–O: new isopimarane diterpenoids from *Kaempferia pulchra* rhizomes collected in Myanmar and their antiproliferative activity. *Tetrahedron*, 71: 4707-4713, 2015.
  - 13) Ho D.V., Kodama T., Le H.T.B., Phan K.V., Do T.T., Bui T.H., Le A.T., Win N.N., Imagawa H., Ito T., Morita H., Nguyen H.T.: A new polyoxygenated cyclohexene and a new megastigmmane glycoside from *Uvaria grandiflora*. *Bioorg Med Chem Lett.*, 25: 3246-3250, 2015.
  - 14) Win N.N., Ito T., Aimaiti S., Imagawa H., Ngwe H., Abe I., Morita H.: Kaempulchraols A–H, diterpenoids from the rhizomes of *Kaempferia pulchra* collected in Myanmar. *J Nat Prod.*, 78: 1113-1118, 2015.
  - 15) Lee S., Morita H., Tezuka Y.: Preferentially cytotoxic constituents of *Andrographis paniculata* and their preferential cytotoxicity against human pancreatic cancer cell lines. *Nat Prod Comm.*, 10: 1153-1158, 2015.
  - 16) Lee S., Dibwe D.F., Li F., Morita H., Tezuka Y.: Preferential cytotoxicity of crude drugs used in Japanese Kampo medicines against human pancreatic cancer PANC-1 and PSN-1 cells. *Traditional & Kampo Medicine*, 2: 35-42, 2015.
  - 17) Dibwe D.F., Awale S., Morita H., Tezuka Y.: Anti-austeritic constituents of the Congolese medicinal plant *Aframomum melegueta*. *Nat Prod Comm.*, 10: 997-999, 2015.
  - 18) Mori T., Yang D., Matsui T., Hashimoto M., Morita H., Fujii I., Abe I.: Structural basis for the formation of acylalkylpyrones from two  $\beta$ -ketoacyl units by the fungal type III polyketide synthase CsyB. *J Biol Chem.*, 290: 5214-5225, 2015.
  - 19) Subehan, Rifai Y., Mufidah, Ismail, Aswad M., Morita H.: Phytochemical investigation of the active constituents from *Caesalpinia sappan* on stimulation of osteoblastic cells. *Plant Biotech.*, 31: 505-509, 2014.

#### ◇学会報告 (\*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) Khoirun N., 伊藤卓也, 松井崇, 児玉猛, 森田洋行: Three new phloroglucinols from Indonesian *Baeckea frutescens*. 日本薬学会第 136 年会, 2016, 3, 27-29, 横浜.
- 2) Win N.N., Ito T., Win Y.Y., Ngwe H., Morita H.: Seven New Quassinoids, Picrajavanicins A–G from *Picrasma javanica* of Myanmar and Their Antiproliferative Activity. 日本薬学会第 136 年会, 2016, 3, 27-29, 横浜.
- 3) 森田洋行, 楊新美, 松井崇, 児玉猛, 森貴裕, 周曉希, 野口博司, 阿部郁朗: アサ由来ポリケタイド閉環酵素の X 線結晶構造解析. 日本薬学会第 136 年会, 2016, 3, 27-29, 横浜.
- 4) 松井崇, 楊新美, 児玉猛, 周曉希, 森貴裕, 野口博司, 阿部郁朗, 森田洋行: アサ由来

- ポリケタイド閉環酵素の X 線結晶構造解析. 2015 年度量子ビームサイエンスフェスタ, 2016, 3, 15-16. つくば.
- \* 5) Morita H.: Crystal structure analysis of the novel plant polyketide cyclase. International Conference on Natural Products (ICNP) 2016, 2016, 3, 15-17, Kuala Terengganu, Malaysia.
  - \* 6) Morita H.: Structural basis for novel plant polyketide cyclase. 32<sup>nd</sup> International Annual Meeting in Pharmaceutical Sciences, 2016, 3, 10-11, Chulalongkorn, Thailand.
  - \* 7) Morita H.: Characterization of two novel plant type III polyketide synthases obtained from medicinal plant *Evodia rutaecarpa*. Pacificchem 2015, 2015, 12, 20, Honolulu.
  - 8) Ito T., Kodama T., Noguchi H., Abe I., Morita H.: Precursor-directed biosynthesis of unnatural novel alkaloids by using a plant type III polyketide synthase obtained from *Evodia rutaecarpa*. Pacificchem 2015, 2015, 12, 18, Honolulu.
  - 9) Kodama T., Matsui T., Mori T., Tadakoshi T., Noguchi H., Abe I., Morita H.: Structure-function analyses of two novel plant type III polyketide synthases obtained from medicinal plant *Evodia rutaecarpa*. Pacificchem 2015, 2015, 12, 18, Honolulu.
  - 10) Win N.N., Ito T., Aimaiti S., Kodama T., Morita H.: Kaempulchraols A–O, New diterpenoids from *Kaempferia pulchra* rhizomes collected in Myanmar and their antiproliferative activity. ISPSA2015, 2015, 8, 30- 9, 2, Tokushima.
  - 11) Yang X., Matsui T., Kodama T., Abe I., Morita H.: Structural basis of polyketide cyclase from *Cannabis sativa*. ISPSA2015, 2015, 8, 30- 9, 2, Tokushima.
  - 12) Ito T., Nguyen H.T., Duc H.V., Kodama T., Hien L.T.B., Imagawa H., Win N.N., Morita H.: A new polyoxygenated cyclohexene and a new megastigmane glycoside from aerial part of *Uvaria grandiflora* and their cytotoxicity. ISPSA2015, 2015, 8, 30- 9, 2, Tokushima.
  - 13) 森田洋行, 楊新美, 松井崇, 児玉猛, 周曉希, 森貴裕, 野口博司, 阿部郁朗: アサ由来ポリケタイド閉環酵素の X 線結晶構造解析. 酵素工学会第 74 回講演会, 2015, 10, 16, 東京.
  - 14) Morita H., Nguyen H.T., Kodama T., Win N.N., Imagawa H., Ito T.: A new polyoxygenated cyclohexene and a new megastigmane glycoside from *Uvaria grandiflora*. 日本生薬学会第 62 回年会, 2015, 9, 11-12, 岐阜.
  - \* 15) 森田洋行. 植物ポリケタイド骨格形成酵素群を利用した非天然型化合物群の創出. 理研 NMR 天然物シンポジウム, 2015, 8, 21, 横浜.
  - 16) 児玉猛, 野口博司, 阿部郁朗, 森田洋行: ゴシユユ由来新規 III 型ポリケタイド合成酵素の cDNA クローニングと機能解析. 日本薬学会第 135 年会, 2015, 3, 26-28, 神戸.
  - 17) Win N.N., Ito T., Aimaiti S., Morita H.: New secondary metabolites, kaempulchraols A-J from Rhizomes of *Kaempferia pulchra* and their antiproliferative activity. 日本薬学会第 135 年会, 2015, 3, 26-28, 神戸.
  - 18) 李雪林, 森田洋行, 手塚康弘: 穿心蓮中の栄養飢餓状態選択的な殺細胞活性成分. 日本薬学会第 135 年会, 2015, 3, 26-28, 神戸.

#### ◇その他

- 1) Ito T.: Biologically active compounds from microorganisms: Isolation and biosynthesis. Seminner between International Cooperative Center for researches of Medicinal Resources at Peking Univeristy & Institute of Natural Medicine, Univeristy of Toyama, 2016, 3, 10, Beijing, China.
- 2) Morita H. Structure-based engineering of enzymes to produce new compounds. Scientific Workshop on Natural Products Chemistry, 2015, 11, 2, Yangon.
- 3) Ito T. Biological active compounds from microorganism: Isolation and biosynthesis. Scientific Workshop on Natural Products Chemistry, 2015, 11, 2, Yangon.
- 4) Morita H. Structure-based engineering of enzymes to produce new compounds. Scientific Workshop on Natural Products Chemistry, 2015, 11, 4, Myiek, Myanmar.

## ◇共同研究

### 国内

- 1) 長田拓哉：富山大学附属病院，「富山産ユキノシタの成分に関する研究」，2014, 8～
- 2) 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」，2015, 9～
- 3) 内田浩二：名古屋大学大学院生命農学研究科，「アポリポタンパク質の DNA ピロール化機構に関する研究」，2015, 12～
- 4) 尾仲宏康：東京大学大学院農学生命科学科，「ゴードスポリン耐性作用メカニズムの構造学的解析」，2016, 2～

## ◇研究費取得状況

- 1) 日本学術振興会，二国間交流事業オープンパートナーシップ共同研究（代表：森田洋行）「ミャンマー産未利用薬用資源の化学的解析と遺伝資源の保存」
- 2) 科研費・基盤研究（B）（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」
- 3) 文部科学省科学研究費・基盤研究（B）（代表：森田洋行）「植物ポリケタイド骨格形成酵素群の触媒機能の拡張と分子多様性の創出」
- 4) 平成 27 年度公益財団法人ホクト生物科学振興財団研究奨励金（代表：伊藤卓也）「遺伝子工学的手法を用いた伝統生薬ゴシユ由来アルカロイドの生合成研究と有用類縁体の創生」
- 5) 文部科学省科学研究費，基盤研究（C）（代表：伊藤卓也）「新規糖尿病治療薬の開発を目指した放線菌代謝産物の生合成研究」
- 6) 文部科学省科学研究費・挑戦的萌芽研究（代表：森田洋行）「Ⅲ型ポリケタイド合成酵素のアミノ酸欠損追加導入変異によるあらたな触媒機能の開拓」
- 7) 文部科学省科学研究費，特別研究員奨励費（受容研究者：森田洋行）「FtsZ 阻害活性を基盤としたベトナム産植物中の抗生物質に関する研究」
- 8) 文部科学省科学研究費，基盤研究（A）（分担：森田洋行）「多様な植物ポリケタイド生合成機構の統合化」
- 9) 2015 年度東京生化学研究会アジア地域招聘国際共同研究助成（代表：森田洋行）「抗 HIV 薬の開発を指向したミャンマー薬用植物及び方剤からの Vpr 阻害物質の探索」
- 10) 平成 27 年度公益財団法人小林国際奨学財団研究助成（代表：森田洋行）「新たな創薬資源及び生物活性成分の探索と遺伝資源バンクの構築」
- 11) 平成 27 年度公益財団法人長瀬科学技術振興財団研究助成（代表：森田洋行）「植物由来ポリケタイド閉環酵素を利用したあらたな芳香族化合物群創製法の開拓」
- 12) 平成 27 年度公益財団法人富山県ひとつくり財団高等教育振興事業（第 5 号）助成金（代表：松井崇）「生薬基原植物から得られた抗菌活性分子と，細菌の細胞分裂蛋白質 FtsZ との複合体結晶構造解析」
- 13) 平成 27 年度学長裁量経費（教育研究活性化等経費）（代表：松井崇）「細菌の細胞分裂を阻害する天然有機化合物の探索」

## ◇研究室在籍者

- 大学院修士 1 年：鞠 嘩（10 月入学）  
大学院修士 1 年：Senda Kartika Rakainsa（10 月入学）  
大学院修士 1 年：小田木 美保  
大学院修士 2 年：Simayijiang Aimaiti  
大学院修士 2 年：楊 霖

大学院修士2年：只腰 哲弘  
大学院修士2年：孫 昊（10月入学）  
大学院博士1年：禹 昭年（10月入学）  
大学院博士3年：Khoirun Nisa（10月入学）  
大学院博士3年：楊 新美  
大学院博士3年：李 雪林（6月修了）  
研 究 員：児玉 猛  
研 究 員：Nwet Nwet Win  
研 究 員：Hoai Thi Nguyen（4月～11月）  
研 究 員：Maurice D Awouafack（6月～11月）  
研 究 員：Ismail（6月～7月）  
研 究 員：Ho Viet Duc（10月～11月）  
研 究 生：Nguyen Minh Hien（10月～3月）

#### ◇学位（修士，博士）取得者

博士論文：

李 雪林：Anti-austerity Activities of Japanese Kampo Medicines and Active Constituents of *Andrographis paniculata*

楊 新美：Structural basis for olivetolic acid formation by a polyketide cyclase from *Cannabis sativa*

修士論文：

大木貴博：放線菌インドールプレニル基転移酵素を用いたプレニル $\beta$ -カルボリン類の創出  
Simayijiang Aimaiti：ウイグル産キク科植物 *Vernonia anthelmintica* 由来の新規生物活性物質の単離及び構造決定

楊 霖：Enzymatic formation of unnatural alkaloids by exploiting plant type III polyketide synthase

只腰 哲弘：ゴシユユ由来新規III型ポリケタイド合成酵素のcDNAクローニングと機能解析

孫 昊：Crystal structure analysis of the F66L/N222G mutant enzyme of octaketide synthase





## 和漢薬製剤開発分野 Department of Kampo-pharmaceutics

客員教授	紺野 勝弘	Professor	Katsuhiko Konno (Ph.D.)
客員助教	数馬 恒平	Assistant Professor	Kohei Kazuma (Ph.D.)

### ◇研究目的

本寄附研究部門は、富山大学と地域との連携を深め、薬業の振興を図ることを目的として設置された。新たな富山オリジナルブランド和漢薬製剤の開発・支援を通じて県内薬業界の活性化を図るとともに、国際的協力・支援を通じて、世界各地の伝統医療の発展に貢献する。

### ◇研究概要

#### I) 新たな富山オリジナルブランド医薬品の開発

1. 「パナワン」「エッセン」に続く、新たな富山オリジナルブランド医薬品処方産学官連携により開発し、その製剤化および薬理薬剤学的評価を行う。

#### II) 和漢薬の基礎的研究

1. 動物生薬（地竜、蟬退など）の薬効成分の解明
2. 化合物ライブラリーとしての和漢薬成分研究（新しい薬理作用成分の解明）
3. 新医薬資源としての生物毒の研究（ハチ毒、クモ毒など）

#### III) 国際的貢献・支援

1. ミャンマー生薬局方作成の支援
2. 伝統医療の普及と配置薬実施の支援（ミャンマーなど）

### ◇著書

- 1) 佐竹元吉編著、紺野勝弘著: 毒と薬の科学. 日刊工業新聞社, 2015, 1.
- 2) 厚生労働省監修, 数馬恒平, 紺野勝弘共著: 食品衛生検査指針(理化学編). 社団法人日本食品衛生協会, 2015, 2.
- 3) 紺野勝弘: 動物性生薬と動物由来の医薬品, 漢方薬・生薬薬剤師講座テキスト(第4版)4, 公益財団法人日本薬剤師研修センター(編), p. 31, 2015, 4.

### ◇原著論文

- 1) He Y. M., Zhu S., Ge Y. W., Kazuma K., Zou K., Cai S. Q., Komatsu K.: The anti-inflammatory secoiridoid glycosides from *Gentiana Scabrae Radix*: the root and rhizome of *Gentiana scabra*. *J. Nat. Med.*, 2015, 69, 303-312.
- 2) Hiromoto T., Honjo E., Tamada T., Noda N., Kazuma K., Suzuki M., Blaber, M., Kuroki R.: Structural basis for acceptor-substrate recognition of UDP-glucose:anthocyanidin 3-O-glucosyltransferase from *Clitoria ternatea*. *Protein Sci.* 2015, 24, 395-407.
- 3) Yang Z.-Y., Kuboyama T., Kazuma K., Konno K., Tohda C.: Active constituents from *Drynaria fortunei* Rhizomes on the attenuation of A $\beta$  (25–35)-induced axonal atrophy. *J. Nat. Prod.*, 2015, 2297-2300.
- 4) Tanabe N., Kuboyama T., Kazuma K., Konno K., Tohda C.: The extract of roots of *Sophora*

- flavescens* enhances the recovery of motor function by axonal growth in mice with a spinal cord injury, *Frontiers Pharmacol.*, 2016, 6, Article 326 (doi: 10.3389/fphar.2015.00326).
- 5) Hashizaki R., Komori H., Kazuma K., Konno K., Kawabata K., Kaneko D., Katano H., Taira S.: Localization analysis of *Solanum tuberosum* L. toxins via mass spectrometry imaging. *Int. J. Biotech. Well. Indus.*, 2016, 5, 1-5.

## ◇学会報告

- 1) Katsuhiro Konno: LC-MS analysis of peptides in the venom of the solitary spider wasp *Cyphononyx peregrinus*: Invertebrate Neuropeptide Conference 2015, 2015, 2/16, Bagan, Myanmar.
- 2) 数馬恒平, 葛躍偉, 紺野勝弘, 小松かつ子: LC-MSによる大黄の縮合タンニン類の分析: 日本薬学会第135年会, 2015, 3/27, 神戸.
- 3) 石燕紅, Shu ZHU, 数馬恒平, 田村隆幸, 小松かつ子: Chemical constituents with anti-allergic activity from Red Peony Root: 日本薬学会第135年会, 2015, 3/27, 神戸.
- 4) 紺野勝弘, 数馬恒平, 二瓶賢一: 単独性ハナバチ・ナンバンクマバチ *Xylocopa letipes* 毒成分の網羅的解析: 日本薬学会第135年会, 2015, 3/27, 神戸.
- 5) 平 修, 数馬恒平, 紺野勝弘, 植松宏平, 片野 肇: MS イメージングによるジャガイモ天然毒の局在解析: 第63回質量分析総合討論会, 2015, 6/19, 茨城県つくば市.
- 6) 紺野勝弘, 数馬恒平, 二瓶賢一: ミャンマー産単独性カリバチ *Cyphononyx peregrinus* 毒成分の網羅的解析: 第62回トキシシンポジウム, 2015, 7/10, 三重県志摩市.
- 7) 小泉桂一, 飯塚紘史, 須崎美貴子, 数馬恒平, 紺野勝弘, 柴原直利: Herbal Nanosome の発見とその特性解明: 第32回和漢医薬学会学術大会, 2015, 8/22, 富山.
- 8) Kohei Kazuma, Yuka Isobe, Haruka Asahina, Tetsuo Nehira, Motoyoshi Satake, Katsuhiro Konno: Crataegusin A and B, two novel flavanocoumarins from the dried fruits of *Crataegus pinnatifida* var. *major*: Inaugural Symposium of the Phytochemical Society of Asia 2015, 2015, 8/30, 徳島.
- 9) Hiromichi Kenmoku, Junichi Shinozaki, Kazuo Masuda, Masaaki Noji, Katsuhiro Konno, Yoshinori Asakawa, Kohei Kazuma: Gene mining for carthamin biosynthesis in safflower, *Carthamus tinctorius* L., using next-generation sequencing platforms: Inaugural Symposium of the Phytochemical Society of Asia 2015, 2015, 8/31, 徳島.
- 10) 数馬恒平, 葛躍偉, 紺野勝弘, 吉松嘉代, 小松かつ子: LC-MSによる大黄の縮合タンニン類の分析: 日本生薬学会第62回年会, 2015, 9/12, 岐阜.
- 11) 田林功至, 春木孝之, 佐藤雅弘, 紺野勝弘, 梅寄雅人, 数馬恒平: 溶媒中試薬 LC-MS データの成分差分解析: 平成27年度電気関係学会北陸支部連合大会, 2015, 9/15, 金沢.
- 12) 紺野勝弘: 動物生薬と生物毒: 第8回北陸合同バイオシンポジウム, 2015, 10/31, 加賀.
- 13) 数馬恒平, 紺野勝弘: ベニバナ花加工品の成分, 2016, 3/28, 横浜.
- 14) 紺野勝弘, 数馬恒平, 二瓶賢一: 単独性ハナバチ・キムネクマバチ *Xylocopa appendiculata circumvolans* 毒成分の網羅的解析, 2016, 3/28, 横浜.

## ◇その他

### 招待講演

- 1) 紺野勝弘: 「富山のくすり」と動物生薬: 日本生薬学会北海道支部第39回例会, 2015, 5/16, 札幌.
- 2) 紺野勝弘: 「富山のくすり」と動物生薬: 日本東洋医学会北陸支部夏季講演会, 2015, 7/26, 金沢.

### 研究会・セミナー・シンポジウム

- 1) 紺野勝弘: 身の回りに潜む有毒植物: 平成27年度有毒植物に関する研修会, 2015, 4/24, 岐阜県郡上市.
- 2) 小泉桂一, 飯塚紘史, 須崎美貴子, 数馬恒平, 紺野勝弘, 池田恵介, 中野実, 柴原直利: 漢方研究からのナノ創剤に向けて～Herbal Nanosome の発見と特性解明～: フォーラム富山「創薬」第41回研究会 2015, 5/28, 富山.



- 3) オリジナルブランド医薬品・第3弾打合せ会, 2016, 3/25, 富山.

#### 海外学術調査

- 1) 紺野勝弘: JICA 草の根技術協力事業「ミャンマーにおける伝統医薬品の品質改善を通じたプライマリーヘルスケア向上事業」研究打合せ, 2015, 2/10-13, ヤンゴン, ネピドー, ミャンマー.
- 2) 数馬恒平: モンゴル薬用植物調査視察, 2015, 7/16-8/3, ウランバートル, テレルジ, バガノール, ウンドゥルハーン, バヤンオール, ボルガン.
- 3) 紺野勝弘: JICA 草の根技術協力事業「ミャンマーにおける伝統医薬品の品質改善を通じたプライマリーヘルスケア向上事業」研究打合せ, 2015, 9/20-23, ヤンゴン, ネピドー, ミャンマー.
- 4) 紺野勝弘: JICA 草の根技術協力事業「ミャンマーにおける伝統医薬品の品質改善を通じたプライマリーヘルスケア向上事業」専門家派遣, 2015, 11/28-12/06, ヤンゴン, ネピドー, マンダレー, ミャンマー.
- 5) 紺野勝弘: JICA 草の根技術協力事業「ミャンマーにおける伝統医薬品の品質改善を通じたプライマリーヘルスケア向上事業」研究打合せ, 2016, 3/6-9, ヤンゴン, ネピドー, ミャンマー.

#### ◇共同研究

##### 国内

- 1) 東田千尋准教授: 富山大学和漢医薬学総合研究所  
「和漢薬から開発する脊髄損傷改善薬」
- 2) 小泉桂一准教授: 富山大学和漢医薬学総合研究所  
「Herbal nanosome の特性解明」
- 3) 梅寄雅人准教授: 富山大学和漢医薬学総合研究所  
「質量分析データの差分解析手法の開発」「生理活性ペプチドの立体構造解析」
- 4) 春木孝之講師: 富山大学工学部  
「質量分析データの差分解析手法の開発」「生理活性ペプチドの立体構造解析」
- 5) 久保泰博士: 産業技術総合研究所  
「ヘビおよびイソギンチャク由来の生理活性ペプチドの作用機構に関する研究」
- 6) 浅川義範教授, 兼目裕允助教: 徳島文理大学薬学部  
「ベニバナ花色色素の生合成関連酵素遺伝子の検索」
- 7) 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) Dr. Andre Junqueira Zaharenko: Butantan Institute, São Paulo, Brazil  
“Bioactive components in sea anemone venom”
- 2) Dr. Marisa Rangel: University of Brasilia, Brasilia, Brazil  
“Cytolytic peptides in solitary wasp venom”
- 3) Dr. Daniel Calvalho Pimenta: Butantan Institute, São Paulo, Brazil  
“Chemical characterization of bioactive compounds from Brazilian venomous animals”
- 4) Dr. Pedro Ismael da Silva Jr.: Butantan, São Paulo, Brazil  
“Novel acylpolyamine toxins in tarantula venom”
- 5) Prof. Jan Tytgat: University of Leuven, Leuven, Belgium  
“Electrophysiological studies of peptide neurotoxins from venomous animals”
- 6) Dr. Gerardo Corzo: National Autonomous University of Mexico, Cuernavaca, Mexico  
“Polyamines and peptides from spider venoms”
- 7) Prof. Ming-Yuen Lee: University of Macau, Macau, China  
“Biological evaluation of traditional herbal medicine by using zebrafish”

#### ◇研究費取得状況

- 1) 平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安全確保推進研究事業)  
研究課題:我が国で優先すべき生物学的ハザードの特定と管理措置に関する研究 分担:紺野勝弘
- 2) 科学研究費 基盤研究 (C)  
研究課題:ベニバナの花の加工に伴う成分変化の機序と変化後の成分の化学構造の解明 代表:数馬恒平
- 3) 科学研究費 基盤研究 (B)  
研究課題:伝統薬のサステナビリティと現地還元を嗜好したアジアの薬用植物の調査研究 分担:数馬恒平
- 4) 科学研究費 基盤研究 (C)  
研究課題:狭食・狩猟性アリ類の神経毒の餌動物ナトリウムチャンネルに対する適応変化の検証 分担:紺野勝弘、数馬恒平

#### ◇非常勤講師

- 1) 紺野勝弘:富山県立大学生物工学科「天然物有機化学」, 2015, 4-9, 射水.
- 2) 紺野勝弘:放送大学 平成 27 年度(2014 年度)面接授業「生物毒の化学と文化史」, 2015, 7/4-5, 東京足立学習センター, 東京.
- 3) 紺野勝弘:放送大学 平成 27 年度(2014 年度)面接授業「生物毒の化学と文化史」, 2015, 10/24-25, 富山学習センター, 射水.

#### ◇研究室在籍者

薬学部 6 年次生:松本弘樹(薬学科)  
外国人客員研究員:ウェイ・ニン・ルイン(ミャンマー保健省、ミャンマー、2015, 4/9~6/26)  
外国人客員研究員:ヤダナール(ミャンマー保健省、ミャンマー、2015, 4/9~6/26)  
技術補佐員:室井真奈

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タウ蛋白過剰リン酸化抑制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) Niu Y., Li F., Inada C., Watanabe S., Fujiwara H., Tanaka K., Sasaki-Hamada S., Oka J-I., Matsumoto K.: Chemical profiling with HPLC-FTMS of exogenous and endogenous chemicals susceptible to the administration of chitosan in an animal model of type 2 diabetes. *J. Pharm. Biomed. Ana.*, 104: 21-30, 2015.
- 2) Watari H., Shigyo M., Tanabe N., Tohda M., Cho K.H., Kyung P.S., Jung W.S., Shimada Y., Shibahara N., Kuboyama T., Tohda C.: Comparing the effects of kamikihito in Japan and kami-guibi-tang in Korea on memory enhancement: working towards the development of a global study. *Phytother. Res.*, 29: 351-356, 2015.

- 3) Le T.X., Pham T.N.H., Nguyen V.T., Nguyen M.K., Tanaka K., Fujiwara H., Matsumoto K.: Protective effects of *Bacopa monnieri* on ischemia-induced cognitive deficits in mice: the possible contribution of bacopaside I and underlying mechanism. *J. Ethnopharmacol.*, 164:37-45, 2015.
- 4) Lê T.X., Nguyễn H.A., Phạm T.N.H, Nguyễn V.T., Nguyễn T.P., Matsumoto K.: Antidepressant-like effect of *Ocimum sanctum* in olfactory bulbectomized mice. *Journal of Medicinal Materials, Hanoi*, 20: 311-316, 2015.
- 5) Okada R., Fujiwara H., Mizuki D., Araki R., Yabe T., Matsumoto K.: Involvement of dopaminergic and cholinergic systems in social isolation-induced deficits in social affiliation and conditional fear memory in mice. *Neuroscience*, 299: 134-145, 2015.
- 6) Rojsanga P., Sithisarn P., Tanaka K., Mizuki D., Matsumoto K.: *Thunbergia laurifolia* extract ameliorates cognitive and emotional deficits in olfactory bulbectomized mice. *Pharmaceutical Biology*, 53(8):1141-1148, 2015.
- 7) Araki R., Nishida S., Hiraki Y., Matsumoto K., Yabe T.: DNA methylation of the GC box in the promoter region suppresses transcription of *srd5a1* in the prefrontal cortex. *Neurosci. Lett.*, 606:135-139, 2015.
- 8) Yamashita S., Kiko T., Fujiwara H., Hashimoto M., Nakagawa K., Kinoshita M., Furukawa K., Arai H., Miyazawa T.: Alterations in the Levels of Amyloid- $\beta$ , Phospholipid Hydroperoxide, and Plasmalogen in the Blood of Patients with Alzheimer's Disease: Possible Interactions between Amyloid- $\beta$  and These Lipids. *J. Alzheimers Dis.*, 50: 527-537, 2015.
- 9) Araki R., Hiraki Y., Nishida S., Kuramoto N., Matsumoto K., Yabe T.: Epigenetic regulation of dorsal raphe GABAB1a associated with isolation-induced abnormal responses to social stimulation in mice. *Neuropharmacology.*, 101: 1-12, 2016.
- 10) Araki R., Nishida S., Hiraki Y., Li F., Matsumoto K., Yabe T.: Kamikihito Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced Sickness Behavior via Attenuating Neural Activation, but Not Inflammation, in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus and Central Nucleus of the Amygdala in Mice. *Biol. Pharm. Bull.*, 39: 289-94, 2016.

#### ◇総説

- 1) 岡淳一郎, 濱田幸恵, 松本欣三: 釣藤散の脳機能障害改善作用. *日薬理誌* 147: 157-160, 2016

#### ◇学会報告 (\*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- \* 1) Kinzo Matsumoto: Chotosan and cognitive and emotional deficits. The JSPS-NRCT Follow-Up Seminar 2015 and 31st International Annual Meeting in Pharmaceutical Sciences (JSPS-NRCT and IAMPS), 2015, 1, 22-23, Bangkok
- 2) Hiraki Y., Nishida S., Sakai M., Ota K., Hosogi M., Kuramoto N., Matsumoto K., Araki R., Yabe T.: Involvement of epigenetic regulation of dorsal raphe GABAB1a in abnormal behaviors of isolation-reared mice. 第 88 回日本薬理学会年会, 2015, 3, 18-20, 名古屋.
- 3) Okada R., Han Y.Y., Fujiwara H., Tsushima R., Zhao Q., Araki R., Yabe T., Matsumoto K.: Kanbakutaisoto ameliorates social isolation rearing-induced deficits of sociability and fear memory in mice. 第 88 回日本薬理学会年会, 2015, 3, 18-20, 名古屋.
- 4) Mizuki D., Fujiwara H., Ohtake H., Matsumoto K.: Tacrine treatment-induced upregulation of VEGF-VEGFR2 system in the hippocampus. 第 88 回日本薬理学会年会, 2015, 3, 18-20, 名古屋.
- 5) 平城洋介, 西田将治, 酒井樹生, 太田佳祐, 細木美沙, 倉本展行, 松本欣三, 荒木良太, 矢部武士: Involvement of epigenetic regulation of dorsal raphe GABAB1a in abnormal behaviors of isolation-reared mice. 第 88 回日本薬理学会年会, 2015, 3, 18-20, 名古屋.
- \* 6) Oka J.-I., Matsumoto K., Sasaki-Hamada S.: Improving effects of chotosan on the brain malfunction in rodent's disease models. 第 88 回日本薬理学会年会, 2015, 3, 18-20, 名古屋.
- 7) 西田将治, 平城洋介, 松本欣三, 荒木良太, 矢部武士: 隔離飼育による 5 $\alpha$ -reductase type I の現象における DNA メチル化の関与. 日本薬学会第 135 年会, 2015, 3, 25-28, 神戸.
- 8) 酒井樹生, 平城洋介, 西田将治, 太田佳祐, 細木美沙, 倉本展行, 松本欣三, 荒木良太, 矢部武士: 隔離飼育による異常行動と背側縫線核 GABAB1a のエピジェネティックな発

- 現制御の関連性. 日本薬学会第 135 年会, 2015, 3, 25-28, 神戸.
- \* 9) Matsumoto K.: Chotosan (Diaoten San) and Cognitive deficits: a new insight into prevention/therapy of dementia in aging society. International Conference for Bioeconomy 2015, 2015, 7, 23-25, 天津.
  - \* 10) 松本欣三, 藤原博典, 韓垚羽, Awale Suresh, 荒木良太, 矢部武士: AD/HD 様動物モデルでの病態発症機構と漢方薬作用: 隔離飼育マウスでの検討. 第 32 回和漢医薬学会学術大会, シンポジウム「精神疾患の緩和・治療に向けた漢方医薬学的アプローチ」, 2015, 8, 22-23, 富山.
  - 11) 東田道久, 安東嗣修: 補中益気湯の補気作用の分子機能学的解析: モルモット摘出腸管セロトニン応答系への作用. 第 32 回和漢医薬学会学術大会, 2015, 8, 22-23, 富山.
  - 12) 東田道久: 対薬の概念に基づく麻黄の二面性作用に関する分子薬理学的検討. 第 32 回和漢医薬学会学術大会, 2015, 8, 22-23, 富山.
  - 13) 韓垚羽, 藤原博典, 岡田亮, 荒木良太, 矢部武士, 松本欣三: 隔離飼育マウスの AD/HD 様行動障害に対する抑肝散および甘麦大棗湯の改善効果の検討. 第 32 回和漢医薬学会学術大会, 2015, 8, 22-23, 富山.
  - 14) 韓垚羽, 藤原博典, 岡田亮, Awale Suresh, 荒木良太, 矢部武士, 松本欣三: 隔離飼育マウスにおける ADHD 様行動の発現とそれに対する漢方薬・抑肝散の効果の検討. 生体機能と創薬シンポジウム, 2015, 8, 27-28, 千葉.
  - 15) 吉田淳, 星野遥, 藤原博典, 荒井啓行, 工藤幸司, 松本欣三: 嗅球摘出マウスの認知機能低下に対する黄連解毒湯および三黄瀉心湯の改善効果. 第66回日本薬理学会北部会, 2015, 9, 18, 富山.
  - 16) 荒木良太, 平城陽介, 西田将治, 酒井樹生, 太田圭祐, 細木美沙, 倉本展行, 松本欣三, 矢部武士: 発育環境に起因する異常行動と背側縫線核GABAB1aのエピジェネティクス制御の関連性(Involvement of epigenetic regulations of dorsal raphe GABAB1a in environmental factor-based abnormal behaviors). 第45回神経精神薬理学会, 2015, 9, 24-26, 東京.
  - 17) 松本欣三, 韓垚羽, 岡田亮, 津島遼平, 藤原博典, Awale Suresh, 荒木良太, 矢部武士: Social isolation rearing of mice, a putative animal model of ADHD, and Kampo medicine. 第14回日本臨床中医薬学会学術大会, 2015, 9, 29, 富山.
  - 18) 岡淳一郎, 濱田幸恵, 鈴木あずさ, 上野達人, 玉城啓太, 松本欣三: 釣藤散の学習記憶障害改善作用及び抗うつ様作用の機序解明. 第14回日本臨床中医薬学会学術大会, 2015, 9, 29, 富山.
  - 19) 韓垚羽, 藤原博典, 岡田亮, 荒木良太, 矢部武士, 松本欣三: 隔離飼育誘発のAD/HD様行動に対する抑肝散, 甘麦大棗湯及び桂枝湯の効果の検討. 第14回日本臨床中医薬学会学術大会, 2015, 9, 29, 富山.
  - 20) Li F., Niu Y., Inada C., Tanaka K., Watanabe S., Fujiwara H., Sasaki-Hamada S., Oka J.-I., Matsumoto K.: Chemical profiling with HPCL-FRTMS of endogenous and exogenous chemicals susceptible to the administration of chotosan in an animal model of type 2 diabetes-induced dementia. 第14回日本臨床中医薬学会学術大会, 2015, 9, 29, 富山.
  - \* 21) Matsumoto M., Niu Y., Li F., Inada C., Watanabe S., Fujiwara H.: Metabonomic analysis of chotosan (gouteng-san) in db/db mice, an animal model of type 2 diabetes with cognitive deficits: identification of endogenous and exogenous molecules which may account for the pharmacological actions of chitosan. The 4th Summit Forum of Metabolomics Research in TCM (招待講演 Plenary lecture), 2016, 1, 9, 哈爾濱, 中国.
  - \* 22) Matsumoto K.: Kampo medicine and cognitive dysfunction: experimental approach to dementia therapy from traditional medicine. The 6th international conference on natural products for health and cosmetics (招待講演), 2016, 1, 21-23, コンケン, タイ.
  - 23) Han Y., Fujiwara H., Okada R., Awale S., Araki R., Yabe T., Matsumoto K.: Daily administration of keishito prevents social isolation -induced impairments of sociability- and attention-related behaviors in mice. 第89回日本薬理学会年会, 2016, 3, 9-11, 横浜.



## ◇その他

- 1) 東田道久：和漢薬をオルタネイティブとは失礼な！ 和漢薬理論は最先端を提供する最も精緻で最も進んだ医薬体系である！ 和漢薬理論が全く新たな治療概念をもたらす可能性について考える，NPO 法人富山のくすし 平成 26 年度第 10 回漢方医学と生薬講座，2015, 2, 14, 富山.
- 2) 松本欣三：記憶の病と和漢薬，富山市民大学講座，2015, 8, 31, 富山.
- 3) 松本欣三：ストレスで起こる心の病と和漢薬・伝統薬，富山市民大学講座，2015, 9, 11, 富山.
- 4) 東田道久：おっとビックリ和漢薬：和漢薬理論が与えてくれるとっても面白い研究視点，NPO 法人富山のくすし 平成 27 年度第 5 回漢方医学と生薬講座，2015, 9, 26, 富山.
- 5) 東田道久：漢方薬を用いた心の健康づくり：2015 富山大学市民講座・和漢薬健康づくりー伝統薬物がひらく医療と健康ー 第 3 回，2015, 11, 14, 富山.
- 6) 松本欣三："社会的コミュニケーション欠如で誘導されるエピジェネティックな精神行動障害と和漢薬ー発達障害の和漢薬学的予防治療法開発を目指してー (Social isolation rearing-induced epigenetic neuropsychiatric disorder: A putative animal model of mild developmental disorders and Kampo medicine research)，東西薬学交流セミナー，2015, 12, 8, 富山.
- 7) 東田道久：新刊紹介：生命のビックデータ利用の最前線：ファルマシア 51 (4) 287
- 8) 東田道久：新刊紹介：薬の影響を考える 臨床検査値ハンドブック 第 2 版：ファルマシア 51 (8) 776
- 9) 東田道久：新刊紹介：わかりやすい薬学系の統計学入門：ファルマシア 51 (9) 901
- 10) 東田道久：グラビア「薬都富山を訪ねて」：ファルマシア 51 (12) 1113-1115

## ◇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) 李峰 博士：拠点事業推進室，「漢方薬の薬効メディエータに関する研究」および「漢方薬の薬効を利用した ADHD 発症因子の探索同定と機能解析」，2008～
- 3) 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～

### 学内

- 1) 常山幸一 博士：大学院医学薬学研究部，「漢方薬の薬効メディエータに関する研究」および「漢方薬の薬効を利用した ADHD 発症因子の探索同定と機能解析」，2008～
- 2) 安東嗣修 博士：大学院医学薬学研究部，「漢方・和漢薬の考え方に基づく漢方医学・和漢薬作用の統合的解析」，2014.4～2015.3
- 3) 安東嗣修 博士：大学院医学薬学研究部，高橋 努博士：大学院医学薬学研究部，柴原直利博士：漢方診断学分野，「和漢薬と画像解析がもたらすヒト臨床知見とモデル動物実験の垣根を越えるうつ病治療の研究」，2015～

### 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) 田中謙 博士：立命館大学薬学部，「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」，2008～
- 3) 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～
- 4) 野口博司 博士，梅原薫 博士：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～
- 5) 青木伊知男 博士：放射性医学研究所, 「和漢薬の脳内作用機構に関する分子イメージング法による解析」, 2014～

#### 海外

- 1) Yaowared Chulikhit 博士：タイ・コンケン大学薬学部, 「認知症およびうつ病の予防治療に資する天然薬物の開発」, 2010～
- 2) Pham Nguiet Thi Hang 博士：ベトナム・国立天然薬物研究所, 「認知症の予防治療に資する天然薬物の開発」, 2010～
- 3) Nguyen Minh Khoi 博士：ベトナム・National Institute of Medicinal Materials, 「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～
- 4) 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) 文部科学省科学研究費, 挑戦的萌芽研究 (代表: 松本欣三) 「ADHD エピジェネティック動物モデルでの発症機構解明と和漢薬による予防治療法」直接経費 170 万 (1/3 年目)
- 2) 文部科学省科学研究費, 若手研究 B (代表: 藤原博典) 「タウ蛋白を標的とした新たな漢方由来アルツハイマー病治療薬の探索および作用機序解明」直接経費 70 万 (3/4 年目)
- 3) 平成 26 年度学長裁量経費, 戦略的経費 (代表: 松本欣三; 分担: 藤原博典) 「ADHD のエピジェネティックモデル: その病態解明, 予防治療薬開発, 和漢薬応用に向けた基盤構築」200 万
- 4) 平成 26 年度学長裁量経費, 重点研究 (代表: 東田道久) 「和漢薬と画像解析がもたらすヒト臨床知見とモデル動物実験の垣根を越えるうつ病治療の研究」500 万
- 5) 平成 26 年度 和漢医薬学総合研究所 共同利用・共同研究拠点, 一般研究 I (所内代表: 松本欣三) 「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」80 万
- 6) 平成 27 年度 重点配分経費, 研究集会 (代表: 松本欣三) 40 万
- 7) 平成 27 年度 国際交流基金 (代表: 松本欣三) 30 万
- 8) 平成 26 年度 公益財団法人小林国際奨学財団, 研究助成 (代表: 松本欣三) 「ADHD 早期予防治療を指向した漢方薬応用法の開発研究」150 万
- 9) 平成 27 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戦略的研究プロジェクト (代表: 藤原博典; 分担: 松本欣三) 「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」50 万
- 10) 平成 27 年度学長裁量経費, 若手研究 (藤原博典) 45 万

#### ◇研究室在籍者

薬学部 4 年生: 海老沢健, 木村恭子

薬学部 5 年生: 大竹浩紀

薬学部 6 年生: 星野遥

大学院修士 1 年: 吉田淳

大学院修士 2 年: 韓垚羽

博士研究員: Dibwe Dya Fitta Eddy

外国人客員研究員: Ms. Onchuma Vipatpakpaiboon (タイ・Khon Kaen 大学薬学部, 2015, 9/25～12/14)





## 病態生化学分野

## Division of Pathogenic Biochemistry

教授	済木 育夫	Professor	Ikuo Saiki (Ph.D. Med. Sci.)
准教授	早川 芳弘	Associate Professor	Yoshihiro Hayakawa (Ph.D.)
助教	横山 悟	Assistant Professor	Satoru Yokoyama (Ph.D.)
機関研究員	Marija Mojic	Postdoc	Marija Mojic (Ph.D.)
文部科学省特別研究員	加藤 真一郎 (3月まで)	Postdoc	Shinichiro Kato (Ph.D.)
研究員	Abdelhamed Sherif Mohamed Diaa Eldin (2015.4.1-9.7)	Postdoc	Abdelhamed Sherif Mohamed Diaa Eldin (Ph.D.)
事務補佐員	坂口 さゆり	Secretary	Sayuri Sakaguchi

### ◇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) 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

#### 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) 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

## ◇原著論文

- 1) Kee J-Y., Inujima A., Andoh T., Tanaka Ken., Li F., Kuraishi Y., Sakurai H., Shibahara N., Saiki I. and Koizumi K.: Inhibitory effect of *Moutan cortex* aqueous fraction on mast cell-mediated allergic inflammation. *J. Nat. Med.*, 69(2), 209-217, 2015.
- 2) Ajdžanović V., Medigović I., Zivanović J., Mojić M. and Milošević V.: Membrane steroid receptor-mediated action of soy isoflavones: Tip of the iceberg. *J. Membr. Biol.*, 248(1), 1-6, 2015.
- 3) Muhammad J.S., Zaidi S.F., Shaharyar S., Refaat A., Usmanghani K., Saiki I. and Sugiyama T.: Anti-inflammatory effect of cinnamaldehyde in *Helicobacter pylori* induced gastric inflammation. *Biol. Pharm. Bull.*, 38(1), 109-115, 2015.
- 4) Xue R., Han N., Xia M., Ye C., Hao Z., Wang L., Wang Y., Yang J., Saiki I. and Yin J.: TXA9, a cardiac glycoside from *Streptocaulon juvenas*, exerts a potent anti-tumor activity against human non-small cell lung cancer cells in vitro and in vivo. *Steroids*, 94, 51-59, 2015.
- 5) Lou C., Yokoyama S., Saiki I. and Hayakawa Y.: Selective anti-cancer activity of Hirsutine against HER2 positive breast cancer cells by inducing DNA damage, *Oncol. Rep.*, 33(4), 2072-2076, 2015.
- 6) Toge M., Yokoyama S., Kato S., Sakurai H., Senda K., Doki Y., Hayakawa Y., Yoshimura N. and Saiki I.: Critical contribution of MCL-1 in EMT-associated chemo-resistance in A549 non-small-cell lung cancer. *Int J. Oncol.*, 46(4), 1844-1848, 2015.
- 7) Gao F., Yokoyama S., Fujimoto M., Tsuneyama K., Saiki I., Shimada Y. and Hayakawa Y.: Effect of keishibukuryogan on genetic and dietary obesity models. *Evid. Based Complement Alternat. Med.*, 2015; 2015:801291. doi: 10.1155/2015/801291.
- 8) Refaat A., Aminullah, Zhou Y., Kawanishi M., Tomaru R., Abdelhamed S., Shin M-S, Koizumi K., Yokoyama Y., Saiki I. and Sakurai H.: Role of tyrosine kinase-independent phosphorylation of EGFR with activating mutation in cisplatin-treated lung cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 458, 856-861, 2015.
- 9) Zaidi S.F., Refaat A., Shin M-S., Zhou Y., Muhammad J.S., Saiki I., Sakurai H. and Sugiyama T.: *Helicobacter pylori* induces serine/threonine phosphorylation of EGFR via p38/ERK activation in gastric epithelial cells in HB-EGF-independent manner. *Helicobacter*, 20, 381-389, 2015.
- 10) Inujima A., Yamada M., Takeno N., Hoshina A., Oe M., Shinohara M., Shibahara N., Sakurai H., Saiki I. and Koizumi K.: An herbal plant derived compound, 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl- $\beta$ -D-glucose (PGG), increases cross-presentation of antigens to MHC class I molecules in dendritic cells. *Trad. Kampo Med.* 2(2), 43-49, 2015.
- 11) Wada A., Ito A., Itsuka H., Tsuneyama K., Miyazono T., Murakami J., Shibahara N., Sakurai H., Saiki I., Nakayama T., Yoshie O., Koizumi K. and Sugiyama T.: Role of chemokine CX3CL1 in progression of multiple myeloma via CX3CR1 in bone microenvironments. *Oncol. Rep.*, 33(6), 2935-2939, 2015.
- 12) Refaat A., Abdelhamed S., Saiki I. and Sakurai H.: Inhibition of p38 MAPK potentiates the apoptotic effect of berberine/TRAIL combination, *Oncol. Lett.*, 10, 1907-1911, 2015.
- 13) Gao F., Yokoyama S., Fujimoto M., Tsuneyama K., Saiki I., Shimada Y. and Hayakawa Y.: Comparison of two Kampo medicines in a diet-induced mouse obesity model. *Trad. Kampo Med.*, 2(2), 60-66, 2015.
- 14) Takahashi K., Nagai N., Tsuneyama K., Saiki I., Irimura T. and Hayakawa Y.: Mammary tissue microenvironment determines T cell-dependent breast cancer-associated inflammation. *Cancer Sci*, 106(7), 867-874, 2015.
- 15) Eshima S., Yokoyama S., Abe T., Hayakawa Y. and Saiki I.: Multi-pathway cellular analysis on crude natural drugs/herbs from Japanese Kampo formulations. *PLoS ONE*, 2015 Jun 2;10(6):e0128872. doi: 10.1371/journal.pone.0128872.
- 16) Mudjupa C., Abdelhamed S., Refaat A., Yokoyama S., Saiki I. and Vajragupta O.: Lead compound bearing caffeic scaffold induces EGFR suppression in solid tumor cancer cells. *J. Applied Biomed.*, 13(4), 305-317, 2015.
- 17) Zhou Y., Yamada N., Tanaka T., Hori T., Yokoyama S., Hayakawa Y., Yano S., Fukuoka J., Koizumi K., Saiki I. and Sakurai H.: Crucial roles of RSK in cell motility by catalyzing serine phosphorylation of EphA2, *Nature commun.*, 2015 Jul 9;6:7679. doi: 10.1038/ncomms8679.
- 18) Takeno N., Inujima A., Shinohara K., Yamada M., Shibahara N., Sakurai H., Saiki I. and Koizumi K.: Immune adjuvant effect of *Juzentaihoto*, a Japanese traditional herbal medicine, on tumor

vaccine therapy in mouse model. *Int J. Oncol.*, 47(6), 2115-2122, 2015.

## ◇総 説

- 1) 安東嗣修, 濟木育夫: 特集 I 「末梢神経障害を緩和するために」, 解説「さまざまな神経障害性疼痛と漢方薬」, パクリタキセルの末梢神経障害および抗腫瘍作用に対する牛車腎気丸の影響, 漢方医学, 39(1): 12-15, 2015.
- 2) 後藤博三, 小泉桂一, 濟木育夫: 特集「総合診療と漢方」, 急性感染症: 予防 高齢者のインフルエンザワクチンに対する漢方アジュバント効果に関する臨床研究, 漢方と最新治療, 24(2): 123-129, 2015.

## ◇学会報告 (\*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- \* 1) 濟木育夫: 漢方薬による免疫制御とがん転移の抑制, 日本学術会議・薬学委員会生物系薬学分科会・日本薬学会シンポジウム「免疫を手なずけて病を治す」, 2015, 1, 9, 東京.
- \* 2) Saiki I.: Keynote Lecture I “Natural medicines and cancer metastasis”, The JSPS-NRCT Follow-Up Seminar 2015 and 31<sup>st</sup> International Annual Meeting in Pharmaceutical Sciences (JSPS-NRCT and IAMPS) “Advanced Science and Technology in Pharmaceutical Research”, 2015, 1, 22-23, Bangkok.
- \* 3) Hayakawa Y.: Lecture VI “Targeting inflammatory microenvironment for developing new cancer treatment”, The JSPS-NRCT Follow-Up Seminar 2015 and 31<sup>st</sup> International Annual Meeting in Pharmaceutical Sciences (JSPS-NRCT and IAMPS) “Advanced Science and Technology in Pharmaceutical Research”, 2015, 1, 22-23, Bangkok.
- \* 4) 小倉圭介, 松下まりも, 田原秀晃, 濟木育夫, 早川芳弘: がん関連炎症制御におけるナチュラルキラー細胞の役割解明, 平成 26 年度「個体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ, 2015, 2, 5-6, 滋賀.
- \* 5) Hayakawa Y.: Targeting inflammatory microenvironment for developing new cancer treatment, International Seminar on “Traditional Medicines; A challenge in the drug discovery from natural resources”, 2015, 2, 21, Indonesia.
- 6) Gao F., Yokoyama S., Fujimoto M., Shimada Y., Saiki I. and Hayakawa Y.: Comparative study of Kampo medicines on diet-induced mouse obesity model. 日本薬学会第 135 年会, 2015, 3, 25-28, 神戸.
- \* 7) 濟木育夫: がん治療開発のソースとしての漢方薬-漢方薬とがん転移-, シンポジウム「異分野融合による天然物創薬 ~生理活性物質から医薬品シーズへ~, 日本農芸化学会 2015 年度大会, 2015, 3, 26-29, 岡山.
- 8) 早川芳弘, 入村達郎, 濟木育夫: V $\delta$ 1T 細胞を起点とする炎症によるがん悪性化メカニズムの理解と治療への応用, 第 19 回日本がん分子標的治療学会, 2015, 6, 10-12, 松山.
- 9) 横山悟, 早川芳弘, 濟木育夫: BAX/BAK に着目した悪性黒色腫に対する新規薬剤併用法の探索, 第 19 回日本がん分子標的治療学会, 2015, 6, 10-12, 松山.
- 10) 櫻井宏明, 小泉桂一, 濟木育夫: EphA2 チロシンキナーゼ型受容体のセリンリン酸化による細胞運動能制御, 第 19 回日本がん分子標的治療学会, 2015, 6, 10-12, 松山.
- \* 11) 濟木育夫: 教育講演 2 「漢方薬とがん転移 ~基礎からの提言~」 第 66 回日本東洋医学会総会, 2015, 6, 12-14, 富山.
- 12) Takahashi K., Irimura T., Saiki I. and Hayakawa Y.: Mammary tissue microenvironment determines T cell-dependent breast cancer-associated inflammation. ICCM 2015 (International Conference of cancer immunotherapy and Macrophages 2015), 19<sup>th</sup> JACI & 23<sup>rd</sup> MNCB. 2015, 7, 9-11, Tokyo.
- 13) 齊藤百合花, 大野伸彦, 濟木育夫, 大野伸一: 凍結技法による肺転移癌組織における血行動態と HIF-1 $\alpha$  発現の可視化解析法, 第 24 回日本がん転移学会, 2015, 7, 23-24, 大阪.
- 14) 岩上雄亮, 横山悟, 早川芳弘, 濟木育夫: メラノーマの転移抑制を目指した転写因子 SLUG に対する脱ユビキチン化酵素の探索, 第 24 回日本がん転移学会, 2015, 7, 23-24, 大阪.

- 15) 小泉桂一, 櫻井宏明, 濟木育夫: ケモカイン CX3CL1 を介した多発性骨髄腫細胞の悪性化機序, 第 24 回日本がん転移学会, 2015, 7, 23-24, 大阪.
- 16) 早川芳弘, 永井直, 濟木育夫, 入村達郎: がん悪性化進展を促す炎症性免疫応答の維持機構における IL-17 の重要性, 第 24 回日本がん転移学会, 2015, 7, 23-24, 大阪.
- 17) 横山悟, 江島静, 阿部貴志, 早川芳弘, 濟木育夫: 細胞内シグナルに及ぼす効果による生薬分類, 第 32 回和漢医薬学会総会, 2015, 8, 22-23, 富山.
- \* 18) 濟木育夫: 特別講演 I・市民公開講座「がんと漢方薬」, 日本生薬学会第 62 回年会, 2015, 9, 11-12, 岐阜.
- 19) 早川芳弘: マウス食餌誘発性肥満モデルにおける防己黄耆湯及び防風通聖散の薬理作用の比較検討, 第 14 回日本臨床中医薬学会学術大会「現代社会・高齢化社会で担う伝統医薬の役割とその近未来予測」, 2015, 9, 29, 富山.
- 20) 横山悟, 江島静, 阿部貴志, 早川芳弘, 濟木育夫: 細胞内シグナルに対する生薬・漢方方剤の効果, 第 14 回日本臨床中医薬学会学術大会「現代社会・高齢化社会で担う伝統医薬の役割とその近未来予測」, 2015, 9, 29, 富山.
- 21) 小泉桂一, 後藤博三, 濟木育夫: 十全大補湯のワクチンアジュバントとしての応用, 第 14 回日本臨床中医薬学会学術大会「現代社会・高齢化社会で担う伝統医薬の役割とその近未来予測」, 2015, 9, 29, 富山.
- 22) 小倉圭介, 佐藤(松下)まりも, 田原秀晃, 濟木育夫, 早川芳弘: がん関連炎症制御におけるナチュラルキラー細胞の役割解明, The 74<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 2015, 10, 8-10, Nagoya.
- 23) 渡辺謙介, 横山悟, 兼頭直希, 加藤真一郎, 早川芳弘, 濟木育夫: 肺がんの転移抑制を目指した転写因子 SNAIL の脱ユビキチン化酵素の探索, The 74<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 2015, 10, 8-10, Nagoya.
- 24) 周越, 山田直樹, 田中智大, 堀隆, 横山悟, 早川芳弘, 矢野聖二, 福岡順也, 小泉桂一, 濟木育夫, 櫻井宏明: RSK を介した EphA2 Ser-897 リン酸化による細胞運動の制御機構, The 74<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 2015, 10, 8-10, Nagoya.
- 25) Mojic M., Sato-Matsushita M., Tahara H., Hayakawa Y: Time-scale analysis of interplay between occult immunogenic tumor and immune response, 第 44 回日本免疫学会総会, 2015, 11, 18-20, Sapporo.
- \* 26) Saiki I.: Berberine and cancer metastasis. “New Frontiers in Natural Products for Health and longevity”, The 6<sup>th</sup> International conference on Natural Products for health and Beauty (NATPRO6), 2016, 1, 21-23, Khon Kaen, Thailand.
- \* 27) Saiki I.: *In vivo* anti-metastatic effect of ginseng saponins and their intestinal bacterial metabolites after oral administration and their molecular mechanism for the inhibition of metastasis, “Collaborative Research Meeting”, Faculty of Pharmacy, Ubon Ratchathani University, 2016, 1, 25, Ubon, Thailand.
- \* 28) 早川芳弘, 木村好孝, 永井直, 善本隆之, 岡田太, 田原秀晃, 濟木育夫: V $\delta$  1 T 細胞を起点とする炎症によるがん進展メカニズム解析, 平成 27 年度「個体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ, 2016, 2, 3-04, 滋賀.
- \* 29) 小倉圭介, 松下まりも, 田原秀晃, 濟木育夫, 早川芳弘: 炎症性微小環境制御を介したナチュラルキラー細胞による新規がん細胞増殖抑制機構の解明, 平成 27 年度「個体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ, 2016, 2, 3-4, 滋賀.
- \* 30) 宮里紀穂, 濟木育夫, 田原秀晃, 早川芳弘: Immunomodulatory Drugs(IMiDs)の自然免疫応答を介したがん転移抑制機序の解明, 平成 27 年度「個体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ, 2016, 2, 3-4, 滋賀.
- \* 31) Saiki I.: Berberine, in *Coptidis rhizoma* and *Phellodendri cortex*, inhibits cancer metastasis. “Pharmaceutical Research for Local Needs and International Collaborations”, 32<sup>nd</sup> International Annual Meeting in Pharmaceutical Sciences (Chulalongkorn University), 2016, 3, 10-11, Bangkok, Thailand.

## ◇その他

- 1) Hayakawa Y.: “Immune response against cancer”, the University of Hasanuddin, 2015, 2, 20, Indonesia.
- 2) 濟木育夫, 早川芳弘: FBRA の免疫・アレルギー疾患モデルにおける効果, 第 32 回 FBRA 全国研究会, 2015, 2, 21-22, 大阪.
- 3) 濟木育夫, Abdelhamed Sherif, 李峰, 早川芳弘: 人参のがん炎症性微小環境に対する効果, 日本紅蔘研究会, 2015, 3, 21, 大阪.
- 4) 濟木育夫: 平成 27 年度 富山市民大学講座「生活医学薬学を学ぶ」漢方薬ちゃ, がんに効くがかね～?, 2015, 6, 19, 富山.
- 5) 濟木育夫: 平成 27 年度 富山市民大学講座「生活医学薬学を学ぶ」漢方薬ちゃ, がんに効くがかね～? 覚えとるけ? 前回の話しの続やちゃ, 2015, 7, 3, 富山.
- 6) 濟木育夫: がん転移と漢方薬, 第 3 回中部地区がん医療連携学術会議, 2015, 7, 25, 名古屋.
- 7) 早川芳弘, 濟木育夫: FBRA の免疫活性に及ぼす効果と FBRA のアレルギー疾患モデルにおける効果, 第 33 回 FBRA 全国研究会, 2015, 8, 29-30, 札幌.
- 8) 濟木育夫: 漢方薬とがん転移 ～基礎からの提言～, 山梨大学サイエンス漢方研究会, 2015, 9, 4, 山梨.
- 9) 濟木育夫: 玄米酵素・FBRA との巡り合い, 玄米酵素四国ブロック 1 泊研修会, 2015, 9, 27-28, 松山.
- 10) 濟木育夫: 和漢薬とがん, 第 33 回近畿連合清心会, 2015, 10, 25-26, 大阪.
- 11) 濟木育夫: 玄米酵素・FBRA との巡り合い, 玄米酵素広島 1 泊研修会, 2015, 11, 8-9, 広島.
- 12) 早川芳弘, 濟木育夫: FBRA の抗炎症作用における作用機序の探索, 第 34 回 FBRA 全国研究会, 2016, 3, 20-21, 大阪.
- 13) 濟木育夫: 特別講演 II: 漢方薬によるがん転移抑制とその作用機序, ～薬剤師のための漢方医学研修会～漢方調剤フォーラム in 高知, 2016, 3, 6, 高知.
- 14) 濟木育夫, Abdelhamed Sherif, 李峰, 早川芳弘: 人参のがん炎症性微小環境に対する効果, 日本紅蔘研究会, 2016, 3, 27, 大阪.

## ◇共同研究

### 国内

- 1) 鹿内正孝: 玄米酵素 (株), 「FBRA の成分化学的分析評価」, 2002, 4～
- 2) 日本紅蔘研究会: 「薬用人参を用いた基礎研究研」, 2005, 4～
- 3) 高麗人参食品産業: 顧問契約, 2011, 4, 1～

## ◇非常勤講師

- 1) 早川芳弘, 濟木育夫: 富山大学医学薬学教育部博士後期課程薬科学専攻 講義「国際医薬学特論」, 2015, 2, 12, 富山.
- 2) Hayakawa Y: The University of Hasanuddin, “ Immune response against cancer ” 2015. 2. 20, Indonesia.
- 3) 早川芳弘: 東京大学大学院薬学系研究科講義「がん細胞生物学」, 2015, 5, 21, 東京.
- 4) 早川芳弘: 富山大学薬学部専門教育「東西医薬学」, 2015, 6, 26, 富山.
- 5) 早川芳弘: 富山大学薬学部専門教育 講義「和漢医薬学入門」, 2015, 7, 17, 富山.



- 6) 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」，2015, 11, 6, 富山.
- 7) 濟木育夫：弘前大学医学部講義「臨床薬理学・和漢薬学」，2015, 11, 13, 弘前.
- 8) 濟木育夫：富山大学医学薬学教育部修士過程医学領域医科学専攻 講義「東洋医学概論」，2015, 11, 18, 富山.
- 9) 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 講義「国際医薬学特論」，2015, 12, 10, 富山.

#### ◇研究費取得状況

- 1) 平成 24 年度 文部科学省科学研究費 若手研究 (B) (代表：横山悟)「新規に同定された変異型 MITF は、がん特異的機能を有しているのか？」(H24, 4, 1-H27, 3, 31)
- 2) 平成 24 年度 文部科学省科学研究費 挑戦的萌芽研究 (代表：濟木育夫)「漢方薬の作用機序を探る」(H24, 4, 1-H27, 3, 31)
- 3) 平成 24 年度 文部科学省科学研究費 挑戦的萌芽研究 (分担：横山悟)「漢方薬の作用機序を探る」(H24, 4, 01-H27, 3, 31)
- 4) 平成 24 年度 公益財団法人 武田科学振興財団 薬学系研究奨励 (代表：横山悟)「肺がん転移抑制剤の開発に向けた SNAIL 特異的脱ユビキチン化酵素の同定」(H24, 4, 1-H27, 3, 31)
- 5) 平成 25 年度 公益財団法人 山崎香辛料振興財団 研究助成金 (代表：横山悟)「香辛料成分 piperine による変異型 p53 腫瘍細胞への選択的細胞傷害活性」(H26, 4, 1-H27, 3, 31)
- 6) 平成 25 年度 公益財団法人 持田記念医学薬学振興財団 研究助成金 (代表：横山悟)「がん遺伝子非依存的ながん細胞を標的とする新規治療法の探索」(H26, 4, 01-H27, 3, 31)
- 7) 平成 25 年度 文部科学省科学研究費 特別研究員奨励費 (加藤真一郎)「がん細胞の不均一生からみた、双方向的 EMT 制御系による悪性化基盤形成機構の解明」(H25, 4, 1-H27, 3, 1)
- 8) 平成 25 年度 公益法人 田村科学技術振興財団 研究者海外派遣助成 (代表：早川芳弘)
- 9) 平成 26 年度 文部科学省科学研究費 基盤研究 (C) (代表：早川芳弘)「がん悪性化促進に関わる免疫応答の解析と治療応用」(H26, 4, 1-H29, 3, 31)
- 10) 平成 26 年度 文部科学省科学研究費 基盤研究 (C) (分担：早川芳弘)「肥満・糖尿病が肝がんの発症と腫瘍関連マクロファージの極性に与える影響に関する研究」(H26, 4, 1-H27, 3, 31)
- 11) 平成 26 年度 公益財団法人 内藤記念科学振興財団 内藤記念科学奨励金・研究助成 (代表：横山悟)「悪性黒色腫の新規治療薬の開発に向けた転写因子 SLUG の下流遺伝子の探索」(H26, 12, 1-H27, 11, 30)
- 12) 平成 26 年度 公益財団法人 東京生化学研究会 研究奨励金 (代表：早川芳弘)「炎症制御によるがん悪性化阻止をターゲットとした新規がん治療戦略の確立」(H26, 1, 1-H27, 3, 31)
- 13) 平成 26 年度 公益財団法人 上原記念生命科学財団 研究助成金 (代表：横山悟)「漢方薬の作用機序を探る」(H27, 4, 1-H28, 3, 31)
- 14) 平成 27 年度 文部科学省科学研究費 基盤研究 (C) (代表：濟木育夫)「遺伝子発現解析で漢方理論を科学する」(H27, 4, 1-H30, 3, 31)

#### ◇研究室在籍者

大学院修士 1 年：梅山凜，渡辺謙介，宮里紀穂

大学院修士 2 年：岩上雄亮，好野里美 (休学)，趙航/Zhao Hang (10 月入学)，

徐小鷗/Xu Xiao' ou (10 月入学)

大学院修士 1 年：小倉圭介，李陸暉/Li Lu-hui (10 月入学)

大学院博士2年：網のぞみ（10月社会人入学）  
事務補佐員：坂口さゆり  
学内研究生：高峰英/Gao Fengying（富山大学医学部・和漢診療科，2013, 4, 1～2015, 3, 31）  
呂曉龍/Lu Xiaolong（富山大学医学部・第二外科，2015. 10. 01～）  
特別研究学生：Sununta Panyasang（Research Student, Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, 2016, 2, 2～7, 31）  
その他研究生：新垣沙希（沖縄工業専門学校 生物資源工学科，2015, 8, 17～9, 1）  
研究員：Marija Mojic  
（Institute Postdoc, Institute of Biological Research “Sinisa Stankovic” University of Belgrade, Serbia, 2014, 4, 1～2016, 3, 31）  
Abdelhamed Sherif Mohamed Diaa Eldin（Postdoc, 2015, 4, 1～2015, 9, 7）  
加藤真一郎  
（H25 文科省特別研究員-DC2～H26 特別研究員-PhD, 2014, 4, 1～2015, 3, 31）  
外国人客員研究員：Abdelhamed Sherif Mohamed Diaa Eldin（Postdoc, 2014, 4, 1～2015, 3, 31）  
韓娜/Han Na（拠点一般研究II研究員, Department of Pharmacognosy, School of Traditional Chinese Medicines, Shenyang Pharmaceutical University, 2015, 7, 18～2015, 8, 29）  
李陸暉/Li Lu-hui（Department of Pharmacognosy, School of Traditional Chinese Medicines, Shenyang Pharmaceutical University, 2015, 8, 16～2015, 8, 20）

#### ◇学位（修士，博士）取得者

卒業論文：平成27年2月（平成26年度創薬学科4年次）  
梅山 凜：炎症性シグナルをターゲットとした天然物からの新規創薬研究  
渡辺謙介：肺がんの転移抑制を目指した転写因子 SNAIL の脱ユビキチン化酵素の探索  
修士論文：平成27年3月  
江島 静：細胞内シグナルに対する生薬・漢方方剤の効果  
小倉圭介：がん関連炎症制御におけるナチュラルキラー細胞の役割解明  
修士論文：平成28年3月  
岩上雄亮：STAM Binding protein (STAMBP) は SLUG の発現調節介して悪性黒色腫の転移を制御する  
博士論文：平成27年2月  
楼 成華/Chenghua Lou：Identification of hirsutine as a novel anti-cancer phytochemical and exploration of its anti-tumor mechanism against breast cancer

#### ◇人事異動

江島 静：中外製薬工業株式会社  
加藤真一郎：Cutaneous Biology Research Center, Massachusetts General Hospital, Boston, USA へ Research Fellow in Dermatology として留学  
楼 成華/Chenghua Lou：Zhejiang Chinese Medical University 浙江中医薬大学，講師  
高 峰英/Gao Fengying（富山大医・和漢診療科）：国立国際医療研究センター，分子代謝制御研究部，PD





## 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. 腸管粘膜免疫系と自律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，さらに漢方薬版ドラッグ・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) Kato S., Hayashi S., Kitahara Y., Nagasawa K., Aono H., Shibata J., Utsumi D., Amagase K., Kadowaki M.: Saireito (TJ-114), a Japanese traditional herbal medicine, reduces 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice by inhibiting cytokine-mediated apoptosis in intestinal crypt cells.  
PLoS One. 10: e0116213, 2015.
- 2) Takeuchi K., Ise F., Takahashi K., Aihara E., Hayashi S.: H<sub>2</sub>S-induced HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> secretion in the rat stomach— involvement of nitric oxide, prostaglandins, and capsaicin-sensitive sensory neurons.  
Nitric Oxide. 46: 157-164, 2015.
- 3) Takeuchi K., Kita K., Takahashi K., Aihara E., Hayashi S.: Muscarinic acetylcholine receptor subtype 4 is essential for cholinergic stimulation of duodenal bicarbonate secretion in mice— relationship to D cell/somatostatin.  
Journal of Physiology and Pharmacology. 66: 391-401, 2015.

## ◇総説

- 1) Zaidi SF., Aziz M., Muhammad JS., Kadowaki M.: Review: Diverse pharmacological properties of Cinnamomum cassia: A review.  
Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences. 28: 1433-1438, 2015.

## ◇学会報告 (\*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) 林周作, 濱田貴之, 門脇真: Role of PI3 kinase p85 $\alpha$  subunit on the development of acute colitis in mice.  
第 88 回日本薬理学会年会, 2015, 3, 18-20, 名古屋.
- 2) 山本武, 松並恵未, 小森宏次, 門脇真: 葛根湯の主成分プエラリンのレチノイン酸依存的制御性 T 細胞誘導による食物アレルギーモデルでの治療効果.  
第 64 回日本アレルギー学会学術大会, 2015, 5, 26-28, 東京.
- 3) 小森宏次, 山本武, 門脇真: ダイオキシシン受容体は食物アレルギーの創薬標的になりうるのか.  
フォーラム富山「創薬」第 41 回研究会, 2015, 5, 28, 富山.
- 4) 山本武, 松並恵未, 小森宏次, 門脇真: 葛根湯の制御性 T 細胞の誘導による食物アレルギーモデルでの治療効果.  
第 36 回富山免疫アレルギー研究会, 2015, 6, 25, 富山.
- 5) Yamamoto T., Matsunami E., Komori K., Kadowaki M.: Augmentation of retinoic acid production in the colonic epithelial cells ameliorates food allergy via the induction of foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells in a murine model.  
17<sup>th</sup> International Congress of Mucosal Immunology (ICMI2015), 2015, 7, 14-18, Berlin.
- 6) Hayashi S., Hamada T., Kadowaki M.: PI3 kinase p85 $\alpha$  subunit-deficient macrophages protect mice from DSS-induced acute colitis due to the enhancement of anti-inflammatory cytokine production.  
17<sup>th</sup> International Congress of Mucosal Immunology (ICMI2015), 2015, 7, 14-18, Berlin.
- 7) 林周作, 濱田貴之, 門脇真: PI3Kp85 $\alpha$ の欠損は腸管マクロファージの IL-10 産生能を増強し DSS 誘起大腸炎の発症を抑制する.  
第 52 回日本消化器免疫学会総会, 2015, 7, 30-31, 東京.
- 8) 山本武, 松並恵未, 小森宏次, 門脇真: 葛根湯の主成分プエラリンのレチノイン酸依存的な制御性 T 細胞の誘導による食物アレルギーに対する治療効果. 第 32 回和漢医薬学会学術大会, 2015, 8, 22-23, 富山.

- \* 9) 門脇真, 李在敏, 八代智江, 緒方華子, 金志法, 山本武: 食物アレルギーの病態形成における腸管神経の病態生理学的役割.  
生体機能と創薬シンポジウム 2015, 2015, 8, 27-28, 船橋.
- 10) 岡部有紀子, 後藤起江, 諸頭温奈, 松本健次郎, 天ヶ瀬紀久子, 林周作, 門脇真, 加藤伸一: マクロファージおよび大腸上皮における柴苓湯のサイトカイン発現抑制の機序.  
生体機能と創薬シンポジウム 2015, 2015, 8, 27-28, 船橋.
- 11) 後藤起江, 諸頭温奈, 松本健次郎, 林周作, 門脇真, 加藤伸一: マクロファージおよび大腸上皮細胞における柴苓湯のサイトカイン発現抑制機序の解析.  
次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2015, 2015, 8, 29, 東京.
- 12) Yashiro T., Ogata H., Yamamoto T., Kadowaki M.: Functional interaction of cultured mucosal mast cells and isolated enteric neurons in mice.  
International Society for Autonomic Neuroscience (ISAN) 2015, 2015, 9, 26-29, Stresa.
- 13) Ogata H., Yashiro T., Yamamoto T., Kadowaki M.: Morphological and functional investigation of cross-talk between enteric neuron and dendritic cell.  
International Society for Autonomic Neuroscience (ISAN) 2015, 2015, 9, 26-29, Stresa.
- 14) 小森宏次, 山本武, 門脇真: ダイオキシン受容体の活性化は制御性 T 細胞の誘導を介して食物アレルギーの発症を抑制する.  
日本薬学会北陸支部 第 127 回例会, 2015, 11, 15, 富山.
- 15) 緒方華子, 山本武, 門脇真: 腸管神経に発現する TLR4 の役割について.  
日本薬学会北陸支部 第 127 回例会, 2015, 11, 15, 富山.
- 16) 林周作, Putu Era Sandhi Kusuma Yuda, 濱田貴之, 戸邊一之, 門脇真: Role of CD206 positive macrophages in the intestinal wound healing.  
第 89 回日本薬理学会年会, 2016, 3, 9-11, 横浜.
- \* 17) 奥牧人, 小泉桂一, 林周作, 門脇真, 合原一幸: 数理科学と和漢薬研究からの挑戦: 「未病」状態の検出から新たな治療戦略の構築へ.  
日本薬学会 第 136 年会, 2016, 3, 26-29, 横浜.
- \* 18) 加藤伸一, 林周作, 松本健次郎, 天ヶ瀬紀久子, 門脇真: 抗がん剤 5-フルオロウラシル誘起腸炎に対する柴苓湯の効果.  
日本薬学会 第 136 年会, 2016, 3, 26-29, 横浜.

## ◇その他

### 講演

- 1) Hayashi S, Takayuki H, Kato S, Kadowaki M : Ameliorative Effect of Traditional Japanese Herbal Medicine on the Intestinal Inflammatory Disorders in Mice.  
The JSPS-NRCT Follow-Up Seminar 2015 and 31st International Annual Meeting in Pharmaceutical Sciences, 2015, 1, 22-23, Bangkok.
- 2) 山本武: アレルギーを抑制する免疫細胞-免疫細胞に対する漢方薬の効果を明らかにし, アレルギー疾患の治療薬の確立を目指す基礎検討-.  
NPO 富山のくすし 平成 26 年度第 9 回 漢方医学と生薬講座, 2015, 1, 24, 富山.
- 3) 門脇真: 免疫応答変化を介した潰瘍性大腸炎の発症と喫煙.  
公益財団法人 喫煙科学研究財団 特定研究「細胞ストレス・炎症と喫煙」総括検討会, 2015, 3, 23, 東京.
- 4) 門脇真: 炎症関連大腸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.  
公益財団法人 喫煙科学研究財団 特定研究「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」キックオフ会議, 2015, 5, 7, 東京.
- 5) 門脇真: 消化管疾患と漢方薬.

- 和漢研第 20 回 夏期セミナー, 2015, 8, 26-27, 富山.
- 6) 門脇真: お腹の具合が悪い時のお薬.  
富山市民大学「生活医学薬学を学ぶ」, 2015, 10, 2, 富山.
  - 7) Kadowaki M.: Exploratory studies for drug discovery against food allergy from traditional medicines.  
瀋陽薬科大学セミナー, 2015, 11, 5, Shenyang.
  - 8) 門脇真: 授乳期における母親の食物抗原摂取が子供の食物アレルギー発症に与える影響-食物アレルギー病態モデルマウスを用いた実験的解析による創薬へのヒント-.  
NPO 富山のくすし 平成 27 年度第 8 回 漢方医学と生薬講座, 2015, 12, 12, 富山.
  - 9) 山本武: 葛根湯を用いた食物アレルギーの治療-臨床応用を目指して-.  
和漢医薬学総合研究所 東西医薬学交流セミナー, 2015, 12, 22, 富山.
  - 10) 門脇真: 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の効能リポジショニング.  
生理学研究所・和漢医薬学総合研究所 研究会「最先端生理学と和漢医薬学との融合」,  
2016, 1, 14-15, 岡崎.
  - 11) 林周作: 腸管マクロファージを標的とした炎症性腸疾患に対する新規治療戦略と和漢薬の可能性.  
和漢医薬学総合研究所 東西医薬学交流セミナー, 2016, 2, 9, 富山.

## ◇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  
「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～」  
(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) 立川仁典: 横浜市立大学大学院 生命ナノシステム科学研究科  
山西芳宏: 九州大学高等研究院 生体防御医学研究所  
「和漢薬のターゲットタンパク質のインシリコ探索」  
(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) 山本寛: 滋賀医科大学 外科学講座 消化器外科  
「腹部外科手術周術期における大建中湯の効果」  
(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-

- 7) 稲垣直樹：岐阜薬科大学 機能分子学大講座 薬理学研究室  
「食物アレルギーの予防・治療における新たな可能性の探索」  
(和漢医薬学総合研究所 2015年度公募型共同研究 採択課題)  
2015, 4-

#### ◇研究費取得状況

- 1) 平成 27 年度 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (C) 代表：山本武  
研究課題：葛根湯の粘膜免疫系での制御性 T 細胞誘導による抗アレルギー効果
- 2) 平成 27 年度 日本学術振興会科学研究費補助金 若手研究 (B) 代表：林周作  
研究課題：CD206 陽性マクロファージの腸管の恒常性維持及び炎症性腸疾患における役割の解明
- 3) 平成 27 年度 厚生労働省 創薬基盤推進研究事業 分担：山本武  
研究課題：薬用植物栽培並びに関連産業振興を指向した薬用植物総合情報データベースの拡充と情報整備に関する研究 (川原班)
- 4) 平成 27 年度 学長裁量経費 戦略的経費 分担：林周作  
研究課題：医薬学と情報数理学からの挑戦 ～「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～
- 5) 平成 27 年度 学長裁量経費 部局長リーダーシップ支援経費 新規戦略的研究プロジェクト経費 代表：林周作  
研究課題：慢性炎症を背景とした発がんを抑制する和漢薬の開発  
－腸内細菌叢の病的変化 *dysbiosis* の改善－
- 6) 平成 27 年度 学長裁量経費 部局長リーダーシップ支援経費 若手研究者研究支援経費 代表：山本武
- 7) 平成 27 年度 学長裁量経費 部局長リーダーシップ支援経費 若手研究者研究支援経費 代表：林周作
- 8) 平成 27 年度 公益財団法人 喫煙科学研究財団 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  
－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－
- 9) 平成 27 年度 公益財団法人 上原記念生命科学財団 代表：林周作  
研究課題：和漢薬を応用した炎症性腸疾患に対する新規治療薬探索
- 10) 平成 27 年度 公益財団法人 田村科学技術振興財団 代表：林周作  
研究課題：腸管マクロファージの IL-10 産生を亢進させる炎症性腸疾患に対する新規治療薬の探索研究
- 11) 平成 27 年度 公益財団法人 加藤記念バイオサイエンス振興財団 国際交流助成 代表：林周作  
参加学会：17th International Congress of Mucosal Immunology (ICMI2015)
- 12) 平成 27 年度 公益財団法人 日本科学協会 海外発表促進助成 代表：山本武  
参加学会：17th International Congress of Mucosal Immunology (ICMI2015)
- 13) 平成 27 年度 和漢医薬学総合研究所 公募型共同研究 (特定研究) 分担：門脇真, 林周作  
研究課題：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～
- 14) 平成 27 年度 和漢医薬学総合研究所 公募型共同研究 (特定研究) 分担：門脇真  
研究課題：和漢薬のターゲットタンパク質のインシリコ探索
- 15) 平成 27 年度 和漢医薬学総合研究所 公募型共同研究 (一般研究) 分担：門脇真, 林周作  
研究課題：腹部外科手術周術期における大建中湯の効果
- 16) 平成 27 年度 和漢医薬学総合研究所 公募型共同研究 (一般研究) 分担：山本武



- 研究課題：食物アレルギーの予防・治療における新たな可能性の探索
- 17) 平成 27 年度 和漢医薬学総合研究所 公募型共同研究（一般研究）分担：林周作
- 研究課題：柴苓湯などの柴胡剤による JAK-STAT シグナル抑制作用の分子メカニズムの  
解明とクローン病腸管狭窄症における線維化予防への応用

#### ◇研究室在籍者

薬学部 3 年生：林 美智慧  
薬学部 4 年生：窪野孝貴  
薬学部 4 年生：野嶽 旭  
薬学部 5 年生：糸井佳奈  
薬学部 6 年生：小森宏次  
薬学部 6 年生：八代智江  
大学院修士 1 年：緒方華子  
大学院博士 1 年：Zinsou Donald  
大学院博士 2 年：長田夕佳

#### ◇学位（修士，博士）取得者

修士論文

濱田貴之：PI3Kp85 $\alpha$ の欠損は腸管マクロファージの IL-10 産生能を増強し DSS 誘起大腸炎を抑制する

Zhang Yue：Examine the effects of compounds from herb medicine on the migration of plasmacytoid dendritic cells to develop a new therapeutic target

准 教 授	東 田 千 尋	Associate Professor	Chihiro Tohda (Ph.D.)
助 教	久 保 山 友 晴	Assistant Professor	Tomoharu Kuboyama (Ph.D.)

### ◇研究目的

本分野では、神経回路網が破綻することによって機能不全が進行あるいは永続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）をターゲットとして研究を行っている。神経回路網破綻のメカニズムと、それを改善させるストラテジーの鍵となる生体の分子メカニズムを解明することで、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。

アルツハイマー病研究では、モデルマウスの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ている。脊髄損傷研究においても、モデルマウスの運動機能障害を顕著に改善する薬物を、伝統薬物の解析をもとに発見してきた。また現在、これら伝統薬物由来の低分子化合物による新たなシグナリングの解析を、神経回路網再構築の鍵を握る分子を解明する視点で進めている。伝統薬物由来の化合物や、漢方方剤の、多面的で新しい作用機序の解明に、多層的・動的実験手法で迫っている。

このように、伝統薬物研究と神経科学を融合させ、創薬と病態解析へ展開させる独創的で有益なアプローチとして「伝統薬物-based 創薬」を提案し実践している。

### ◇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) 伝統薬物-based 創薬による、アルツハイマー病および脊髄損傷に対する根本的治療薬の研究
- 3) アルツハイマー病および脊髄損傷において軸索再生不全となる分子機序の解明

### ◇原著論文

- 1) Tanabe N, Kuboyama T, Kazuma K, Konno K, Tohda C.: The Extract of roots of *Sophora flavescens* enhances the recovery of motor function by axonal growth in mice with a spinal cord injury. *Front Pharmacol.*, 6:326, 2016.
- 2) Sugimoto K., Yajima H., Hayashi Y., Minato D., Terasaki S., Tohda C., Matsuya Y.: Synthesis of Denosomin-Vitamin D3 Hybrids and Evaluation of their Anti-Alzheimer's Disease Activities. *Organic Lett.*, 17(23): 5910-5913, 2015.
- 3) Watari H., Shimada Y., Tohda C.: Cytosolic aspartate aminotransferase, a direct binding protein of kamikihito, regulates axon growth. *Traditional Kampo Medicine*, in press, 2016.
- 4) Yang Z., Kuboyama T., Kazuma K., Konno K., Tohda C.: Active constituents from *Drynaria fortunei* Rhizomes on the attenuation of A $\beta$ 25-35-induced axonal atrophy. *J Natural Products*, 78(9): 2297-2300, 2015.
- 5) Watari H., Shigyo M., Tanabe N., Tohda M., Cho K-H., Kyung P-S., Jung W-S., Shimada Y., Shibahara N., Kuboyama T., Tohda C.: Comparing the effects of kamikihito in Japan and kami-guibi-tang in Korea on memory enhancement: working toward the development of a global study. *Phytother Res.*, 29(3): 351-356, 2015.
- 6) Shigyo M., Kuboyama T., Sawai Y., Tada-Umezaki M., Tohda C.: Extracellular vimentin interacts with insulin-like growth factor 1 receptor to promote axonal growth. *Scientific Reports*, 5: 12055,

- 2015.
- 7) Kuboyama T., Lee Y-A., Nishiko H., Tohda C.: Inhibition of clathrin-mediated endocytosis prevents amyloid  $\beta$ -induced axonal damage. *Neurobiology of Aging*, 36(5): 1808-1819, 2015.

#### ◇総説

- 1) 東田千尋, 渡り英俊: アルツハイマー病の記憶障害を改善する帰脾湯・加味帰脾湯. *日本薬理学雑誌* 145: 224-228, 2015.

#### ◇学会報告 (\*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- \* 1) 東田千尋: 和漢薬による神経変性疾患の改善作用の解析—病気を治す分子を見出すアプローチ— 日本薬学会第 136 年会シンポジウム「和漢薬の科学基盤: 新たな創薬方法論と疾病治療戦略の創生を目指して」, 2016, 3, 26-29, 横浜.
- \* 2) 東田千尋: 平成 28 年度日本薬学会学術貢献賞受賞講演「和漢薬研究が拓く神経変性疾患の新しい治療戦略」, 2016, 3, 29, 横浜.
- 3) 執行美智子, 東田千尋: アストロサイトから分泌される vimentin を介した脊髄損傷作用メカニズムの解明. 第 50 回日本脊髄障害医学会, 2015, 11, 19-20, 東京.
- 4) 田辺紀生, 東田千尋: 苦参およびその含有成分 matrine は軸索伸展を促進し, 脊髄損傷マウスの運動機能不全を改善する. 第 50 回日本脊髄障害医学会, 2015, 11, 19-20, 東京.
- 5) 執行美智子, 久保山友晴, 梅崎雅人, 沢井裕佑, 東田千尋: 細胞外 vimentin による軸索伸展作用メカニズムの解明. 日本薬学会北陸支部第 127 回例会, 2015, 11, 15, 富山.
- \* 6) 東田千尋: 伝統薬物-based 創薬によるアルツハイマー病の治療戦略. 第 133 回日本薬理学会関東部会ミニシンポジウム, 2015, 10, 10, 千葉.
- 7) Yang X., Kuboyama T., Tohda C.: Diosgenin decreases the expression of HSC70 and improves memory function in Alzheimer's disease model mice. 第 58 回日本神経化学学会大会, 2015, 9, 11-13, 大宮.
- 8) Yang Z., Kuboyama T., Tohda C.: Brain-Active Herbal Metabolites for the Treatment of Alzheimer's Disease. 第 58 回日本神経化学学会大会, 2015, 9, 11-13, 大宮.
- 9) Kobayashi R., Watari H., Shimada Y., Tohda C.: Cytosolic aspartate aminotransferase relates to axonal growth control under A $\beta$  treatment. 第 58 回日本神経化学学会大会, 2015, 9, 11-13, 大宮.
- 10) Shigyo M., Kuboyama T., Sawai Y., Tada-Umezaki M., Tohda C.: Extracellular vimentin interacts with insulin-like growth factor I receptor to promote axonal growth. 第 58 回日本神経化学学会大会, 2015, 9, 11-13, 大宮.
- 11) Tanabe N., Kuboyama T., Kazuma K., Konno K., Tohda C.: Immediate or delayed administrations of matrine improve motor dysfunction in spinal cord injured mice. 第 58 回日本神経化学学会大会, 2015, 9, 11-13, 大宮.
- 12) Tanie Y., Shigyo M., Tanabe N., Kuboyama T., Tohda C.: The mechanism of Denosomin in astrocytes leading to release of axonal growth factors. 第 58 回日本神経化学学会大会, 2015, 9, 11-13, 大宮.
- 13) 楊熙蒙, 久保山友晴, 東田千尋: Diosgenin によるアルツハイマー病の記憶回復に関わるシグナル分子の探索. 第 32 回和漢医薬学会学術大会, 2015, 8, 22-23, 富山.
- 14) 小暮智里, 東田千尋: ヒト胎盤エキスによるアルツハイマー病モデルマウスの記憶障害改善作用. 第 32 回和漢医薬学会学術大会, 2015, 8, 22-23, 富山.
- 15) Yang Z., Kuboyama T., Tohda C.: Crude drug-derived brain-active constituents for improvement of Alzheimer's disease. 第 32 回和漢医薬学会学術大会, 2015, 8, 22-23, 富山.
- 16) Sugimoto K., Yajima H., Tohda C., Matsuya Y.: DESIGN, SYNTHESIS, AND BIOLOGICAL EVALUATION OF PROMISING ANTI-ALZHEIMER'S COMPOUNDS HAVING

DIHYDROPYRONE UNIT AS A KEY COMPONENT. XVI International Conference on Heterocycles in Bioorganic Chemistry (Bioheterocycles 2015), 2015, 6, 8-11, Metz, France.

- 17) 大野木宏, 速水祥子, 工藤庸子, 安井まどか, 東田千尋: アルツハイマー型認知症モデルマウスの認知機能に対するヤムズゲニン®含有トゲドコロ末の効果. 第15回日本抗加齢医学会総会, 2015, 5, 29-31, 福岡.
- 18) 村田賢信, 矢島久成, 杉本健士, 湊大志郎, 東田千尋, 松谷裕二: アルツハイマー治療薬開発を指向した Denosomin-Vitamin D3 ハイブリッドの設計と合成. フォーラム富山「創薬」, 2015, 5, 28, 富山.
- 19) Kuboyama T., Shigyo M., Tohda C.: A novel compound, denosomin, ameliorates motor function in spinal cord injured mice via axonal growth associated with astrocyte-secreted vimentin. JMSA New York Life Science Forum 2015, 2015, 4, 12, NYU Langone Medical Center, New York.

#### 招待講演

- \* 1) 東田千尋, 渡り英俊, 久保山友晴: 伝統薬物研究が拓く認知症の根本治療戦略. 医療薬学フォーラム2015 第23回クリニカルファーマシーシンポジウム, 2015, 7, 4-5, 名古屋.
- \* 2) 東田千尋: 神経変性疾患治療のイノベーションを目指した漢方研究. 第66回日本東洋医学会学術総会 シンポジウム「漢方研究の新たな展開」, 2015, 6, 12-14, 富山.

#### ◇その他

##### その他の講演

- 1) 東田千尋: 認知症に和漢薬. NPO 法人富山のくすし 漢方医学と生薬講座, 2016, 1, 23, 富山.
- 2) 東田千尋: 和漢薬による神経疾患の改善作用の解析—病気を治す分子を見出すアプローチ—. 生理研研究会「最先端生理学と和漢医薬学との融合」, 2016, 1, 14-15, 岡崎.
- 3) 東田千尋: くすりでくすりを研究しよう—神経変性疾患の治療戦略の開発—. 東京理科大学薬学部セミナー, 2015, 10, 9, 千葉.
- 4) 東田千尋: アルツハイマー病に有効な漢方処方: 帰脾湯・加味帰脾湯. 漢方薬・生薬薬剤師講座, 2015, 7, 26, 東京.
- 5) 東田千尋: 基調講演「いつも夢に向かって～自分の可能性を信じて歩き続ける～」. 第17回ユース・フォーラム2015 in とやま, 2015, 5, 23, 富山.
- 6) 久保山友晴: Study of traditional herbal medicines for treatment of neurodegenerative diseases. Japanese Mental Health Clinic Fourth Annual Benefit Dinner, 2015, 5, 18, New York.

#### 受賞

- 1) 東田千尋: 平成28年度日本薬学会学術貢献賞「和漢薬研究が拓く神経変性疾患の新しい治療戦略」, 2016, 3, 26-29, 横浜.

#### 新聞記事

- 1) 2015年12月18日 富山新聞(朝刊)(社会) 日本薬学会の貢献賞, 振興賞 富大研究者W受賞
- 2) 2015年12月18日 北日本新聞(朝刊)(社会・地域) 今中教授に学術貢献賞 東田准教授は学術振興賞 富山大
- 3) 2015年7月15日 読売新聞(朝刊)(地域33面) 神経細胞修復仕組み解明 たんぱく質「ビメンチン」
- 4) 2015年7月15日 北日本新聞(朝刊)(社会・地域27面) 富山大 東田准教授・執行さんら 脊髄損傷の新治療期待 神経修復の仕組み解明

- 5) 2015年7月15日 北陸中日新聞(朝刊)(総合1面) 神経修復の仕組み解明 運動機能まひ, 認知症 新薬開発に期待 富大和漢研
- 6) 2015年7月15日 富山新聞(朝刊)(社会28面) 神経細胞再生に効果 タンパク質「ピメンチン」 富大発表, 認知症へ応用期待
- 7) 2015年2月21日 富山新聞(朝刊)(1面) アルツハイマー治療 富大 新薬開発へ治験

#### 特許

- 1) 東田千尋, 小松かつ子: 特願 2015-161125, 2015, 8, 18.
- 2) 東田千尋: 特願 2015-150222, 2015, 7, 30.
- 3) 東田千尋, 久保山友晴, 楊志友: 特願 2015-130692, 2015, 6, 30.
- 4) 東田千尋, 松谷裕二, 杉本健士: 国際出願 PCT/JP2015/62094, 2015, 4, 21.

#### ◇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, 「withanolide 類の研究」「新規化合物の神経保護作用の研究」
- 3) 梅寄雅人: 富山大学, 「生薬成分の薬効機構の解明」
- 4) 紺野勝弘: 富山大学, 「富山県産和漢薬から開発する脊髄損傷改善薬に関する研究」
- 5) 関谷倫子, 飯島浩一: 国立長寿医療研究センター, 「和漢薬の標的分子の網羅的解析および包括的作用メカニズムの解明」
- 6) 上山健彦: 神戸大学バイオシグナル研究センター, 「各種ノックアウトマウスを用いた脊髄損傷におけるアストロサイトの機能解析」「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」
- 7) 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」
- 8) 佐藤亜希子: ワシントン大学, 「睡眠の質および断片化を改善する漢方方剤の検討」
- 9) 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」
- 10) 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」
- 11) 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」

#### ◇研究費取得状況

- 1) 文部科学省研究費補助金, 挑戦的萌芽(代表: 東田千尋, 分担: 紺野勝弘, 数馬恒平, 連携: 久保山友晴) 「伝統薬物をベースとした創薬—新しいパラダイムの創生—」
- 2) 富山大学和漢医薬学総合研究所 共同利用・共同研究拠点 特定研究(代表: 関谷倫子, 統括: 東田千尋, 分担: 久保山友晴, 飯島浩一) 「和漢薬の標的分子の網羅的解析および包括的作用メカニズムの解明」
- 3) 文部科学省研究費補助金, 基盤研究 B 海外(分担: 東田千尋) 「薬用資源植物の多様性を利用した伝統薬の永続的利用プログラムの構築」
- 4) 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」
- 5) 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」
- 6) H27年度厚生労働科学研究費補助金(創薬基盤推進研究事業)(分担: 東田千尋) 「薬用植

物栽培並びに関連産業振興を指向した薬用植物総合情報データベースの拡充と情報整備に関する研究」

- 7) 富山大学学長裁量経費戦略的経費（代表：東田千尋，分担：小松かつ子，柴原直利，松井三枝，當銘一文，朱姝，福地守）「和漢健康づくりプラットフォーム—認知症制御プロジェクト—」
- 8) 富山大学学長裁量経費若手研究者支援経費（代表：久保山友晴）「伝統薬物の包括的薬理作用の解析による新規アルツハイマー病治療戦略の確立」
- 9) ロータリー財団グローバル補助金（代表：久保山友晴）「軸索再生を司る遺伝子発現制御機構の解明」

#### ◇研究室在籍者

学部 3 年生：小湊誠也，山内唯

学部 4 年生：石川卓，小暮智里

学部 5 年生：工藤風紗，楊熙蒙

大学院修士 1 年：谷江良崇，小林諒

大学院博士 1 年：田辺紀生

大学院博士 2 年（2015, 9, 30 まで）—3 年（2015, 10, 1 より）：楊志友

大学院博士 3 年：執行美智子





准教授	渡辺 志朗	Associate Professor	Shiro Watanabe (Ph.D.)
助教	藤田 恭輔	Assistant Professor	Kyosuke Fujita (Ph.D.)

◇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) 脂質の網羅的分析を用いた和漢薬ならびに天然由来成分の生理病態に対する制御活性の解析

脂肪酸ならびに胆汁酸の網羅的分析から、動物胆およびその主成分である胆汁酸の脂質代謝ならびに炎症反応に及ぼす影響を明らかにした。これらの分子機構を胆汁酸の核内および細胞表面受容体への作用の観点から解明する。

2) 胆汁酸が関与する脂質代謝異常の制御に関する研究

防己黄耆湯が胆汁酸負荷によって誘導される肝障害を軽減することを明らかにした。この効果の分子機構を、胆汁酸の生体内濃度調節機構の観点から解明する。

3) エゴマの有効活用法の開発をとおした地域貢献

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。

◇原著論文

- 1) Morita M., Kawamichi M., Shimura Y., Kawaguchi K., Watanabe S., Imanaka T.: Brain microsomal fatty acid elongation is increased in abcd1-deficient mouse during active myelination phase. *Metab Brain Dis* 30: 1359-1367, 2015.
- 2) Niu Y., Li F., Inada C., Tanaka K., Watanabe S., Fujiwara H., Sasaki-Hamada S., Oka J., Matsumoto K.: Chemical profiling with HPLC-FTMS of exogenous and endogenous chemicals susceptible to the administration of chitosan in an animal model of type 2 diabetes-induced dementia. *J Pharm Biomed Anal.* 2015: 104:21-30.

◇学会報告 (\*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) 藤田恭輔, 渡辺志朗. ヒオデオキシコール酸の脂質低下作用. 日本薬学会第 135 年会, 2015 3, 25-28, 神戸.
- 2) 道志 勝, 渡辺志朗. n-3 系脂肪酸摂取によるアラキドン酸の減少がマウスの虚血性脳障害の発生に及ぼす影響. 日本薬学会第 135 年会, 2015 3, 25-28, 神戸.
- 3) 川口甲介, Austina Rina, 木村このみ, 渡辺志朗, 山田純司, 守田雅志, 今中常雄. ペルオキシゾーム膜 ABC タンパク質 ABCD1 の基質輸送メカニズムの解明. 日本薬学会第 135 年会, 2015 3, 25-28, 神戸.
- 4) 藤田恭輔, 常山幸一, 辻 哲也, 渡辺志朗. 豚胆主要成分ヒオデオキシコール酸が肥満モデルマウスに与える影響. 第 32 回和漢医薬学会学術大会, 2015 8, 22-23, 富山.

- 5) 渡辺志朗, 藤田恭輔. 胆汁酸負荷による肝障害に対する防己黄耆湯の軽減効果 第 14 回日本臨床中医薬学会学術大会, 2015, 9, 29, 富山.
- 6) 小西明伸, 荒 哲也, 山崎寛生, 渡辺志朗, 藤田恭輔. 大柴胡湯の抗肥満作用に関する研究 —漢方エキスの濃度依存性— 第 36 回日本肥満学会, 2015, 10, 2-3, 名古屋.
- 7) 岡崎愛理, 富田海斗, 守田雅志, 渡辺志朗, 下澤伸之, 今中常雄. 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酸化測定法の開発: 副腎白質ジストロフィー治療薬候補化合物の探索 日本薬学会北陸支部第 127 回例会, 2015, 11, 15, 富山.
- 8) 藤田恭輔, 常山幸一, 渡辺志朗. TSOD マウスの肝炎に及ぼすヒオデオキシコール酸の効果 日本薬学会北陸支部第 127 回例会, 2015, 11, 15, 富山.
- 9) 川口甲介, Austina Rina, 木村このみ, 渡辺志朗, 守田雅志, 今中常雄. Acyl-CoA thioesterase 活性をもつ ABC タンパク質 ABCD1 の基質輸送機構の解析. 第 38 回日本分子生物学会年回 第 88 回日本生化学大会合同大会, 2015, 12, 1-4, 神戸.
- 10) 藤田恭輔, 常山幸一, 渡辺志朗. ヒオデオキシコール酸は TSOD マウスにおける肝炎反応を促進する 第 38 回胆汁酸研究会, 2015, 11, 7, 横浜.
- 11) 富田海斗, 岡崎愛理, 守田雅志, 渡辺志朗, 下澤伸之, 今中常雄. ピレン修飾脂肪酸を用いた副腎白質ジストロフィー治療薬候補化合物スクリーニング系の構築 第 38 回日本分子生物学会年回 第 88 回日本生化学大会合同大会, 2015, 12, 1-4, 神戸.
- 12) 守田雅志, 富田海斗, 岡崎愛理, 渡辺志朗, 下澤伸之, 今中常雄. ペルオキシゾーム脂肪酸  $\beta$  酸化系を標的とした副腎白質ジストロフィー治療薬候補化合物スクリーニング系の構築 第 57 回日本先天代謝異常学会分子生物学会, 2015, 12, 11-14, 大阪.
- 13) 道志勝, 渡辺志朗, 藤田恭輔, 富岡直子, 細山田真. 脳虚血モデルマウスにみられる摂食障害に対する  $\omega$ 3 系脂肪酸の軽減効果. 日本薬学会第 136 年会, 2015, 3, 26-29, 横浜.
- 14) Sheuli Afroz, Teru Ikoma, Ayano Yagi, Shiro Watanabe, Akira Tokumura and Tamotsu Tanaka Effect of phosphatidic acid on NSAIDs-induced stomach ulcer and its content in cereals. 日本農芸化学会中四国支部第 44 回公演会, 2016, 1, 23, 総社市. .
- 15) 渡辺志朗, 辻哲也, 藤田恭輔. リン脂質中エイコサノイド前駆体脂肪酸含量の変動における  $\alpha$ -リノレン酸とエイ コサペンタエン酸の効力差. 日本薬学会第 136 年会, 2015, 3, 26-29, 横浜.
- 16) 守田雅志, 岡崎愛理, 富田海斗, 渡辺志朗, 湊大志郎, 松谷裕二, 下澤伸行, 今中常雄. 副腎白質ジストロフィー治療薬候補化合物スクリーニング系の構築—ピレン修飾脂肪酸を用いたペルオキシゾーム脂肪酸  $\beta$  酸化活性の測定法—日本薬学会第 136 年会, 2015, 3, 26-29, 横浜.
- 17) 藤田恭輔, 上田 浩, 渡辺志朗. デキストラン硫酸ナトリウム誘発腸炎モデルに対するヒオデオキシコール酸の腸炎抑制効果日本薬学会第 136 年会, 2015, 3, 26-29, 横浜.

#### ◇共同研究

- 1) 今中常雄: 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」
- 2) 常山幸一: 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部(医学系), 「TSOD マウスにおける脂肪肝に対する胆汁酸の影響に関する研究」
- 3) 中村省吾: 大学院理工学研究部(理学), 「富山近隣で分離された新規藻類の脂肪酸産生に関する研究」
- 4) 加藤 敦: 富山大学附属病院薬剤部, 「生薬由来希少糖の脂質代謝に及ぼす影響」
- 5) 井口裕介: 広島国際大学 薬学部, 「ファルネソイド X 受容体 (FXR) 活性評価による豚胆の肝臓脂質低下作用の機構解明」
- 6) 田中 保: 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部(薬学系) 衛生薬学分野, 「抗消化性潰瘍効果を示す漢方薬の有効成分としてのリン脂質メディエーター研究」
- 7) 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」

- 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) Gabriel Morini: イタリア食科学大学, 「エゴマ油のヒトにおける感覚試験」
- 10) Paolo Bondioli: ミラノ商工会油脂研究所, 「エゴマ油の耐酸化能の評価とその向上に関する研究」

#### ◇非常勤講師

- 1) 渡辺志朗: 富山県立大学工学部「細胞工学」2015, 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) 「防己黄耆湯は PXR を活性化することによって実験的胆汁うっ滞型肝疾患を改善するか?」120 万円
- 2) 文部科学省科学研究費, 基盤研究(C) (代表: 帝京大学薬 道志 勝) 「脳虚血モデルマウスにみられる摂食障害に対する n-3 系脂肪酸の予防効果の評価」20 万円

#### ◇研究室在籍者

薬学部薬学科3年生: 辻哲也



## 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	木村 真梨	Assistant	Mari Kimura (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・慢性腎臓病・糖尿病に対する漢方方剤・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
- 5) 漢方方剤・生薬成分の生体内動態解析
- 6) 漢方方剤の去加方に起因する効果の変化
- 7) 生薬の品質による効果発現の変化
- 8) 皮膚保湿性・保温性に対する効果

#### 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) ストレス対応漢方方剤の薬理効果
- 4) 各種疾患に対する臨床効果

#### III) 漢方医薬学研修に関する研究

- 1) 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) Refaat A., Aminullah, Zhou Y., Kawanishi M., Tomaru R., Abdelhamed S., Shin M.S., Koizumi K., Yokoyama S., Saiki I., Sakurai H.: Role of tyrosine kinase-independent phosphorylation of EGFR with activating mutation in cisplatin-treated lung cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.*



- 458(4): 856-861, 2015.
- 2) Watari H., Shigyo M., Tanabe N., Tohda M., Cho K.H., Kyung P.S., Jung W.S., Shimada Y., Shibahara N., Kuboyama T., Tohda C.: Comparing the effects of kamikihito in Japan and kami-guibi-tang in Korea on memory enhancement: working towards the development of a global study. *hytother Res.* 29(3): 351-356, 2015.
  - 3) Kee J.Y., Inujima A., Andoh T., Tanaka K., Li F., Kuraishi Y., Sakurai H., Shibahara N., Saiki I., Koizumi K.: Inhibitory effect of Moutan Cortex aqueous fraction on mast cell-mediated allergic inflammation. *J Nat Med.*, 69(2): 209-217, 2015.
  - 4) Wada A., Ito A., Iitsuka H., Tsuneyama K., Miyazono T., Murakami J., Shibahara N., Sakurai H., Saiki I., Nakayama T., Yoshie O., Koizumi K., Sugiyama T.: Role of chemokine CX3CL1 in progression of multiple myeloma via CX3CR1 in bone microenvironments. *Oncol Rep.*, 33(6): 2935-2939, 2015.
  - 5) Zhou Y., Yamada N., Tanaka T., Hori T., Yokoyama S., Hayakawa Y., Yano S., Fukuoka J., Koizumi K., Saiki I., Sakurai H.: Crucial roles of RSK in cell motility by catalysing serine phosphorylation of EphA2. *Nat Commun.*, 6: 7679, doi: 10.1038/ncomms8679, 2015.
  - 6) Takeno N., Inujima A., Shinohara K., Yamada M., Shibahara N., Sakurai H., Saiki I., Koizumi K.: Immune adjuvant effect of Juzentaihoto, a Japanese traditional herbal medicine, on tumor vaccine therapy in a mouse model. *Int J Oncol.*, 47(6): 2115-2122, 2015.
  - 7) Inujima A., Yamada M., Takeno N., Hoshina A., Oe M., Shinohara K., Shibahara N., Sakurai H., Saiki I., Koizumi K.: Herbal plant-derived compound, 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl-β-D-glucose, increases cross-presentation by dendritic cells. *Traditional & Kampo Med.*, 2(2): 43-49, 2015.

#### ◇総説

- 1) 後藤博三, 小泉桂一, 濟木育夫:【総合診療と漢方】急性感染症 予防 高齢者のインフルエンザワクチンに対する漢方薬アジュバント効果に関する臨床研究. 漢方と最新治療. 24(2): 123-129, 2015.

#### ◇学会報告 (\*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) 政田さやか, 牧野利明, 伊藤美千穂, 能勢充彦, 鄭美和, 三上正利, 柴原直利, 花輪壽彦: 一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究「安全に使うための一般用漢方処方箋の鑑別シート」の作成. 日本薬学会第 135 年会, 2015, 3, 25-28, 神戸.
- 2) 北田卓也, 松尾一彦, 小泉桂一, 義江修, 中山隆志: 和漢薬ライブラリーを利用したケモカイン受容体 CCR3 及び CCR4 のアンタゴニスト成分の探索. 日本薬学会第 135 年会, 2015, 3, 25-28, 神戸.
- 3) 木村真梨, 津田昌樹, 三島怜, 柴原直利: 慢性疲労症候群の微熱に太衝穴が有効であった一症例. 第 64 回全日本鍼灸学会学術大会, 2015, 5, 22, 郡山.
- 4) 柴原直利: 指導医講習会. 第 66 回日本東洋医学会学術総会, 2015, 6, 12-14, 富山.
- 5) 柴原直利: 専攻医のための説明会. 第 66 回日本東洋医学会学術総会, 2015, 6, 12-14, 富山.
- 6) 柴原直利: 医療倫理・医療安全講習会. 第 66 回日本東洋医学会学術総会, 2015, 6, 12-14, 富山.
- 7) 柴原直利: 編集委員会報告会 学会英文誌 TKM の発刊をめぐって. 第 66 回日本東洋医学会学術総会, 2015, 6, 12-14, 富山.
- 8) 野上達也, 三澤広貴, 北原英幸, 藤本誠, 引網宏彰, 柴原直利, 嶋田豊: これぞ!随証治療 潜証治療および自己随証治療が奏効している多彩な症状を呈する neuroinflammation の 1 症例. 第 66 回日本東洋医学会学術総会, 2015, 6, 12-14, 富山.
- 9) 渡り英俊, 野上達也, 三澤広貴, 北原英幸, 海老澤茂, 藤本誠, 引網宏彰, 柴原直利, 嶋田豊: 好きな処方・得意な処方 帰脾湯, 加味帰脾湯の神経系疾患への応用. 第 66 回日本東洋医学会学術総会, 2015, 6, 12-14, 富山.

- 10) Odaguchi H., Wakasugi A., Sekine M., Mitsuma T., Shimada Y., Shibahara N., Arai M., Namiki T., Muramatsu S., Hanawa T.: Kampo practice standardization project. 3rd International Symposium for Japanese Kampo Medicine, 2015, 6, 19, Vienna (Austria).
- 11) 柴原直利, 条美智子, 木村真梨, 野上達也, 渡り英俊, 藤本誠, 引網宏彰, 嶋田豊: 芎帰調血飲の臨床像 有効例による検討. 第32回和漢医薬学会大会, 2015, 8, 21-23, 富山.
- 12) 木村真梨, 鄭善中, 引網宏彰, 馬躍, 海老澤茂, 野上達也, 藤本誠, 柴原直利, 嶋田豊: ブレオマイシン誘導性強皮症モデルマウスにおける漢方方剤の皮膚硬化抑制効果の検討. 第32回和漢医薬学会大会, 2015, 8, 21-23, 富山.
- 13) 関根麻理子, 若杉安希乃, 小田口浩, 村松慎一, 並木隆雄, 新井信, 嶋田豊, 柴原直利, 三瀨忠道: COI 関連「漢方診療標準化プロジェクト」(第4報) 自他覚所見項目の選定. 第32回和漢医薬学会大会, 2015, 8, 21-23, 富山.
- 14) 若杉安希乃, 関根麻理子, 小田口浩, 村松慎一, 並木隆雄, 新井信, 嶋田豊, 柴原直利, 三瀨忠道, 花輪壽彦: COI 関連「漢方診療標準化プロジェクト」(第3報) 標準化基本33処方の選択. 第32回和漢医薬学会大会, 2015, 8, 21-23, 富山.
- 15) 引網宏彰, 野上達也, 藤本誠, 柴原直利, 嶋田豊: 問診票データベース解析による加味逍遙散・桂枝茯苓丸の鑑別に有用な問診項目の抽出. 第32回和漢医薬学会大会, 2015, 8, 21-23, 富山.
- 16) 久志田郁, 条美智子, 入矢美沙, 木村真梨, 柴原直利: 漢方方剤投が糖尿病性腎症モデルラットの血清カリウムへ与える影響. 第32回和漢医薬学会大会, 2015, 8, 21-23, 富山.
- 17) 条美智子, 久志田郁, 入矢美沙, 柴原直利: ピオグリタゾン誘発末梢性浮腫に対する五苓散の効果に関する基礎的検討(第5報). 第32回和漢医薬学会大会, 2015, 8, 21-23, 富山.
- 18) 小泉桂一, 飯塚紘史, 須崎美貴子, 数馬恒平, 紺野勝弘, 柴原直利: Herbal Nanosome の発見とその特性解明. 第32回和漢医薬学会大会, 2015, 8, 21-23, 富山.
- 19) 条美智子: 5/6腎摘ラットにおける五苓散の腎障害進展抑制効果およびアクアポリンタンパク質に及ぼす影響(和漢医薬学会奨励賞受賞講演). 第32回和漢医薬学会大会, 2015, 8, 21-23, 富山.
- 20) 金原嘉之, 野上達也, 渡り英俊, 堀越まゆみ, 藤本誠, 引網宏彰, 柴原直利, 嶋田豊: 桂枝甘草竜骨牡蛎湯が有効であった灼熱感の発作の一例. 第41回日本東洋医学会北陸支部例会, 2015, 10, 18, 福井.
- 21) 野上達也, 藤本誠, 渡り英俊, 金原嘉之, 堀越まゆみ, 北原英幸, 三澤広貴, 海老澤茂, 柴原直利, 嶋田豊: 麗沢通気湯が有効であった慢性副鼻腔炎の1例. 第41回日本東洋医学会北陸支部例会, 2015, 10, 18, 福井.
- 22) 柴原直利: 癌治療における漢方治療の役割. 日本東洋医学会関西支部三県合同教育講演会, 2016, 1, 21, 大阪.

## ◇その他

- 1) 柴原直利: 症例検討. 第55回富山漢方談話会, 2015, 1, 20, 富山.
- 2) Shibahara N., Kimura M., Jo M., Hikiami H., Nogami T., Fujimoto M., Shimada Y.: Kigikenchuto (Traditional Japanese Formula) accelerates Healing of Pressure-loading Skin Ulcer. The JSPS-NRCT Follow-Up Seminar 2015 and 31st International Annual Meeting in Pharmaceutical Sciences, 2015, 1, 22-23, Bangkok.
- 3) 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26年度第9回漢方医学と生薬講座, 2015, 1, 24, 富山.
- 4) 柴原直利: 看護に活かせる漢方の効果と副作用. 第5回看護学系漢方教育研究会, 2015, 2, 13, 京都.
- 5) 柴原直利: 神経疾患の漢方治療. 富山のくすし平成26年度第10回漢方医学と生薬講座, 2015, 2, 14, 富山.
- 6) 柴原直利, 条美智子: 症例検討. 第22回漢方診断研究会, 2015, 2, 15, 富山.

- 7) 柴原直利：産婦人科漢方処方 ABC. 北信産婦人科医会, 2015, 3, 23, 長野.
- 8) 柴原直利：症例検討. 第 56 回富山漢方談話会, 2015, 3, 24, 富山.
- 9) 柴原直利, 条美智子：症例検討. 第 23 回漢方診断研究会, 2015, 4, 16, 富山.
- 10) 柴原直利：八綱・六病位について. 富山のくすし平成 27 年度第 1 回漢方医学と生薬講座, 2015, 4, 25, 富山.
- 11) 柴原直利：気血水と五臓. 富山のくすし平成 27 年度第 2 回漢方医学と生薬講座, 2015, 5, 9, 富山.
- 12) 柴原直利：漢方医学と診断体験—気血水診断について—. 平成 27 年度富山市民大学 生活医学薬学を学ぶ, 2015, 5, 15, 富山.
- 13) 柴原直利, 条美智子：桂枝茯苓丸の基礎・と臨床研究. 上海中医薬大学中薬学術講座, 2015, 5, 18, 上海.
- 14) 柴原直利：症例検討. 第 57 回富山漢方談話会, 2015, 5, 19, 富山.
- 15) 柴原直利：桂枝茯苓丸の基礎・臨床研究. 富山県薬事研究会, 2015, 5, 20, 富山.
- 16) 柴原直利：四診について. 富山大学赅鞭会, 2015, 5, 27, 富山.
- 17) 柴原直利：生活習慣病と漢方. 平成 27 年度富山市民大学 生活医学薬学を学ぶ, 2015, 6, 5, 富山.
- 18) 柴原直利：臨床診療に役立つ漢方処方 ～便秘・頭痛・ストレス・疲労倦怠～. 6 月十日会, 2015, 6, 18, 鯖江.
- 19) 柴原直利, 条美智子：症例検討. 第 24 回漢方診断研究会, 2015, 6, 25, 富山.
- 20) 柴原直利：漢方医学の診察方法と漢方薬の成り立ち. 富山のくすし平成 27 年度第 3 回漢方医学と生薬講座, 2015, 6, 27, 富山.
- 21) 柴原直利：処方の捉え方と処方選択の重要性（腹診実技の前に）, 症例検討. ステップアップセミナー 腹診実技の充実と処方選択のプロセス, 2015, 7, 5, 大阪.
- 22) 柴原直利：頭痛・せん妄の漢方治療ファーストステップ. 第 22 回信州脳神経漢方研究会, 2015, 7, 11, 長野.
- 23) 柴原直利：漢方講座 認知症の漢方治療. 登録販売者生涯学習研修 A 講座, 2015, 7, 14, 富山.
- 24) 柴原直利：症例検討. 第 58 回富山漢方談話会, 2015, 7, 14, 富山.
- 25) 柴原直利：覚えておきたい漢方 10 処方. 地域連携研修会, 2015, 7, 15, 高山.
- 26) 柴原直利：癌治療における漢方治療. 富山のくすし平成 27 年度第 4 回漢方医学と生薬講座, 2015, 7, 25, 富山.
- 27) 木村真梨：四季の養生法 —経絡と経穴の運用—. 富山のくすし平成 27 年度第 4 回漢方医学と生薬講座, 2015, 7, 25, 富山.
- 28) 柴原直利, 条美智子：症例検討. 第 25 回漢方診断研究会, 2015, 8, 20, 富山.
- 29) 柴原直利：漢方医学の基本的概念. 第 20 回富山大学和漢医薬学総合研究所夏期セミナー, 2015, 8, 26-27, 富山.
- 30) 柴原直利, 海老澤茂, 条美智子：気血水診断法. 第 20 回富山大学和漢医薬学総合研究所夏期セミナー, 2015, 8, 26-27, 富山.
- 31) 柴原直利：症例検討. 第 59 回富山漢方談話会, 2015, 9, 15, 富山.
- 32) 柴原直利：心の病の漢方治療. 富山のくすし平成 27 年度第 5 回漢方医学と生薬講座, 2015, 9, 26, 富山.
- 33) 柴原直利：消化器疾患と漢方薬. 富山のくすし平成 27 年度第 6 回漢方医学と生薬講座, 2015, 10, 17, 富山.
- 34) 柴原直利, 条美智子：症例検討. 第 26 回漢方診断研究会, 2015, 10, 22, 富山.
- 35) 柴原直利：漢方講座 生活習慣病と漢方治療. 登録販売者生涯学習研修 A 講座, 2015, 11, 3, 富山.
- 36) 柴原直利：漢方薬の副作用. 富山のくすし平成 27 年度第 7 回漢方医学と生薬講座, 2015, 11, 14, 富山.
- 37) 柴原直利：症例検討. 第 60 回富山漢方談話会, 2015, 11, 17, 富山.

- 38) 野上達也, 藤本誠, 渡り英俊, 金原嘉之, 堀越まゆみ, 北原英幸, 三澤広貴, 海老澤茂, 柴原直利, 嶋田豊: 麗沢通気湯が有効であった慢性副鼻腔炎の1例. 第19回和漢診療学シンポジウム, 2015, 12, 5, 富山.
- 39) 金原嘉之, 野上達也, 渡り英俊, 堀越まゆみ, 藤本誠, 引網宏彰, 柴原直利, 嶋田豊: 桂枝甘草竜骨牡蛎湯が有効であった灼熱感の発作の一例. 第19回和漢診療学シンポジウム, 2015, 12, 5, 富山.
- 40) 柴原直利: 眼科疾患の漢方治療. 富山のくすし平成27年度第8回漢方医学と生薬講座, 2015, 12, 12, 富山.
- 41) 柴原直利, 条美智子: 症例検討. 第27回漢方診断研究会, 2015, 12, 17, 富山.
- 42) 柴原直利: 症例検討. 第61回富山漢方談話会, 2016, 1, 19, 富山.
- 43) 柴原直利: 感染症の漢方治療. WAKANKEN/NEKKEN JOINT SEMINAR 富山大学和漢医薬学総合研究所・長崎大学熱帯医学研究所第5回交流セミナー. 2016, 1, 21, 長崎.
- 44) 柴原直利: 風邪の漢方治療. 富山のくすし平成27年度第9回漢方医学と生薬講座, 2016, 1, 23, 富山.
- 45) 柴原直利, 条美智子: 症例検討. 第28回漢方診断研究会, 2016, 2, 18, 富山.
- 46) 柴原直利: 知っておきたいオススメ漢方薬. 第29回愛知東洋医学研究会, 2016, 2, 25, 名古屋.
- 47) 柴原直利: 臨床で頻用される10方剤. 富山のくすし平成27年度第10回漢方医学と生薬講座, 2016, 2, 27, 富山.
- 48) 柴原直利: 症例検討. 第62回富山漢方談話会, 2016, 3, 15, 富山.
- 49) 柴原直利: 漢方医学の考え方と治療薬剤. 富山県医薬品小売商業組合第4回研修会, 2016, 3, 27, 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) 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), 藤本誠 (富山大学医学薬学研究部 (医学) 和漢診療学講座講師), 「肝・腎線維化に対する桂枝茯苓丸の有効性に関する薬理学的研究」, 2009, 2~
- 3) 吉田淑子 (富山大学医学薬学研究部 (医学) 再生医学講座准教授), 「褥瘡に対する新規治療薬剤の開発」, 2009, 4~
- 4) 小松かつ子 (富山大学和漢医薬学総合研究所生薬資源科学分野教授), 朱姝 (富山大学和漢医薬学総合研究所生薬資源科学分野教授), 「富山県ブランド芍薬」の基盤・臨床研究, 2014, 4, 1~
- 5) 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~
- 6) 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~
- 7) 福地守 (富山大学大学院 医学薬学研究部 (薬学) 分子神経生物学研究室助教), 脳由来神経栄養因子BDNF 遺伝子発現誘導能に基づいた脳機能改善効果を有する生薬・和漢薬のスクリーニングおよびその作用機序の解明, 2015, 4, 1~
- 8) 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), 小泉桂一 (富山大学和漢医薬学総合研究所漢方診断学准教授), 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～

- 9) 小松かつ子(富山大学和漢医薬学総合研究所生薬資源科学教授), 松井三枝(富山大学大学院医学薬学研究部(医学)心理学・認知神経科学准教授), 當銘一文(富山大学和漢医薬学総合研究所生薬資源科学准教授), 朱姝(富山大学和漢医薬学総合研究所生薬資源科学助教), 福地守(富山大学大学院医学薬学研究部(薬学)分子神経生物学助教), 久保山友晴(富山大学和漢医薬学総合研究所神経機能学助教), 「和漢健康づくりプラットフォームー認知症制御プロジェクトー」, 2015, 4, 1～
- 10) 東田道久(富山大学和漢医薬学総合研究所複合薬物薬理学准教授), 安東嗣修(富山大学大学院医学薬学研究部(薬学)応用薬理学准教授), 高橋努(富山大学大学院生命融合科学教育部認知・情動脳科学専攻神経精神医学准教授), 「和漢薬と画像解析がもたらすヒト臨床知見とモデル動物実験の垣根を越えるうつ病治療の研究」, 2015, 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) 並木隆雄(千葉大学大学院医学研究院和漢診療学准教授), 中口俊哉(千葉大学工学部医療支援システム准教授), 「顔色及び舌など粘膜色の定量的測定, 解析システム開発」, 2012, 4～
- 3) 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～
- 4) 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～
- 5) 日本製薬工業株式会社: 「牛黄清心元の抗精神作用に関する研究」, 2015, 9～
- 6) 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～

#### ◇非常勤講師

- 1) 柴原直利: 富山大学医学薬学教育部(薬学), 「東洋医学概論」, 2015, 1, 8～1, 29, 2015, 10, 8～2016, 1, 28.
- 2) 条美智子: 高岡市医師会看護専門学校, 「微生物学」, 2015, 4, 13～8, 4.

- 3) 条美智子：富山医療福祉専門学校看護学科，「微生物学」，2015, 4, 13～9, 18.
- 4) 柴原直利：富山大学医学薬学教育部，「和漢医薬学入門」，2015, 4, 17.
- 5) 柴原直利：福井大学医学部，「実践臨床病態学」，2015, 7, 27.
- 6) 条美智子：富山市立看護専門学校，「感染免疫学」，2015, 6, 25～11, 5.
- 7) 柴原直利：富山福祉短期大学看護学部，「東洋医学概論」，2015, 9, 3～17.
- 8) 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」，2015, 12, 2～9.
- 8) 小泉桂一：富山病院附属看護学校，「栄養・生化学」，2015, 4, 10～7, 23.

#### ◇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：柴原直利，継続）「アクアポリンを介した五苓散の下痢改善効果に関する研究」90万
- 2) 重点配分経費教育研，合原一幸（東京大学）（分担：小泉桂一）「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～」100万
- 3) 富山県受託研究 和漢薬・バイオテクノロジー研究，「富山県ブランド芍薬」の基盤・臨床研究（代表：柴原直利，新規）「富山県産芍薬の品質評価に係る臨床研究」150万
- 4) 重点配分経費教育研，合原一幸（東京大学）（分担：小泉桂一）「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～」100万

#### ◇研究室在籍者

1. 大学院後期1年：飯塚紘史
2. 薬学部薬学科6年：久志田郁
3. 薬学部薬学科5年：入矢美沙
4. 薬学部薬学科4年：須崎美貴子，成田絢香，水野祐介
5. 薬学部薬学科3年：江藤武志，竹下佳輝
6. 研 究 生：呉伊義





### ◇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) Watari H., Shigyo M., Tanabe N., Tohda M., Cho K.H., Kyung P.S., Jung W.S., Shimada Y., Shibahara N., Kuboyama T., Tohda C.: Comparing the effects of kamikihito in Japan and kami-guibi-tang in Korea on memory enhancement: working towards the development of a global study. *hytother Res.* 29(3): 351-356, 2015.
- 2) Kee J.Y., Inujima A., Andoh T., Tanaka K., Li F., Kuraishi Y., Sakurai H., Shibahara N., Saiki I., Koizumi K.: Inhibitory effect of Moutan Cortex aqueous fraction on mast cell-mediated allergic inflammation. *J Nat Med.*, 69(2): 209-217, 2015.
- 3) Wada A., Ito A., Iitsuka H., Tsuneyama K., Miyazono T., Murakami J., Shibahara N., Sakurai H., Saiki I., Nakayama T., Yoshie O., Koizumi K., Sugiyama T.: Role of chemokine CX3CL1 in progression of multiple myeloma via CX3CR1 in bone microenvironments. *Oncol Rep.*, 33(6): 2935-2939, 2015.
- 4) Takeno N., Inujima A., Shinohara K., Yamada M., Shibahara N., Sakurai H., Saiki I., Koizumi K.: Immune adjuvant effect of Juzentaihoto, a Japanese traditional herbal medicine, on tumor vaccine therapy in a mouse model. *Int J Oncol.*, 47(6): 2115-2122, 2015.
- 5) Inujima A, Yamada M, Takeno N, Hoshina A, Oe M, Shinohara K, Shibahara N, Sakurai H, Saiki I, Koizumi K: Herbal plant-derived compound, 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl-β-D-glucose, increases cross-presentation by dendritic cells. *Traditional & Kampo Med.*, 2(2): 43-49, 2015.

## ◇学会報告（\*：特別講演，シンポジウム，ワークショップ等）

- 1) 政田さやか，牧野利明，伊藤美千穂，能勢充彦，鄭美和，三上正利，柴原直利，花輪壽彦：一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究「安全に使うための一般用漢方処方箋の鑑別シート」の作成．日本薬学会第135年会，2015, 3, 25-28，神戸．
- 2) 木村真梨，津田昌樹，三島怜，柴原直利：慢性疲労症候群の微熱に太衝穴が有効であった一症例．第64回全日本鍼灸学会学術大会，2015, 5, 22，郡山．
- 3) 柴原直利：指導医講習会．第66回日本東洋医学会学術総会，2015, 6, 12-14，富山．
- 4) 柴原直利：専攻医のための説明会．第66回日本東洋医学会学術総会，2015, 6, 12-14，富山．
- 5) 柴原直利：医療倫理・医療安全講習会．第66回日本東洋医学会学術総会，2015, 6, 12-14，富山．
- 6) 柴原直利：編集委員会報告会 学会英文誌TKMの発刊をめぐって．第66回日本東洋医学会学術総会，2015, 6, 12-14，富山．
- 7) 野上達也，三澤広貴，北原英幸，藤本誠，引網宏彰，柴原直利，嶋田豊：これぞ!随証治療 潜証治療および自己随証治療が奏効している多彩な症状を呈するneuroinflammationの1症例．第66回日本東洋医学会学術総会，2015, 6, 12-14，富山．
- 8) 渡り英俊，野上達也，三澤広貴，北原英幸，海老澤茂，藤本誠，引網宏彰，柴原直利，嶋田豊：好きな処方・得意な処方 帰脾湯，加味帰脾湯の神経系疾患への応用．第66回日本東洋医学会学術総会，2015, 6, 12-14，富山．
- 9) Odaguchi H., Wakasugi A., Sekine M., Mitsuma T., Shimada Y., Shibahara N., Arai M., Namiki T., Muramatsu S., Hanawa T.: Kampo practice standardization project. 3rd International Symposium for Japanese Kampo Medicine, 2015, 6, 19, Vienna (Austria).
- 10) 柴原直利，条美智子，木村真梨，野上達也，渡り英俊，藤本誠，引網宏彰，嶋田豊：芍婦調血飲の臨床像 有効例による検討．第32回和漢医薬学会大会，2015, 8, 21-23，富山．
- 11) 木村真梨，鄭善中，引網宏彰，馬躍，海老澤茂，野上達也，藤本誠，柴原直利，嶋田豊：ブレオマイシン誘導性強皮症モデルマウスにおける漢方方剤の皮膚硬化抑制効果の検討．第32回和漢医薬学会大会，2015, 8, 21-23，富山．
- 12) 関根麻理子，若杉安希乃，小田口浩，村松慎一，並木隆雄，新井信，嶋田豊，柴原直利，三瀧忠道：COI関連「漢方診療標準化プロジェクト」(第4報) 自己覚所見項目の選定．第32回和漢医薬学会大会，2015, 8, 21-23，富山．
- 13) 若杉安希乃，関根麻理子，小田口浩，村松慎一，並木隆雄，新井信，嶋田豊，柴原直利，三瀧忠道，花輪壽彦：COI関連「漢方診療標準化プロジェクト」(第3報) 標準化基本33処方の選択．第32回和漢医薬学会大会，2015, 8, 21-23，富山．
- 14) 引網宏彰，野上達也，藤本誠，柴原直利，嶋田豊：問診票データベース解析による加味逍遙散・桂枝茯苓丸の鑑別に有用な問診項目の抽出．第32回和漢医薬学会大会，2015, 8, 21-23，富山．
- 15) 久志田郁，条美智子，入矢美沙，木村真梨，柴原直利：漢方方剤投与が糖尿病性腎症モデルラットの血清カリウムへ与える影響．第32回和漢医薬学会大会，2015, 8, 21-23，富山．
- 16) 条美智子，久志田郁，入矢美沙，柴原直利：ピオグリタゾン誘発末梢性浮腫に対する五苓散の効果に関する基礎的検討(第5報)．第32回和漢医薬学会大会，2015, 8, 21-23，富山．
- 17) 小泉桂一，飯塚紘史，須崎美貴子，数馬恒平，紺野勝弘，柴原直利：Herbal Nanosomeの発見とその特性解明．第32回和漢医薬学会大会，2015, 8, 21-23，富山．
- 18) 金原嘉之，野上達也，渡り英俊，堀越まゆみ，藤本誠，引網宏彰，柴原直利，嶋田豊：桂枝甘草竜骨牡蛎湯が有効であった灼熱感の発作の一例．第41回日本東洋医学会北陸支部例会，2015, 10, 18，福井．
- 19) 野上達也，藤本誠，渡り英俊，金原嘉之，堀越まゆみ，北原英幸，三澤広貴，海老澤茂，柴原直利，嶋田豊：麗沢通気湯が有効であった慢性副鼻腔炎の1例．第41回日本東洋医

- 学会北陸支部例会, 2015, 10 18, 福井.
- 20) 柴原直利: 癌治療における漢方治療の役割. 日本東洋医学会関西支部三県合同教育講演会, 2016, 1, 21, 大阪.

#### ◇その他

- 1) 柴原直利: 症例検討. 第 55 回富山漢方談話会, 2015, 1, 20, 富山.
- 2) Shibahara N., Kimura M., Jo M., Hikiami H., Nogami T., Fujimoto M., Shimada Y.: Kigikenchuto (Traditional Japanese Formula) accelerates Healing of Pressure-loading Skin Ulcer. The JSPS-NRCT Follow-Up Seminar 2015 and 31st International Annual Meeting in Pharmaceutical Sciences, 2015, 1, 22-23, Bangkok.
- 3) 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 26 年度第 9 回漢方医学と生薬講座, 2015, 1, 24, 富山.
- 4) 柴原直利: 看護に活かせる漢方の効果と副作用. 第 5 回看護学系漢方教育研究会, 2015, 2, 13, 京都.
- 5) 柴原直利: 神経疾患の漢方治療. 富山のくすし平成 26 年度第 10 回漢方医学と生薬講座, 2015, 2, 14, 富山.
- 6) 柴原直利, 条美智子: 症例検討. 第 22 回漢方診断研究会, 2015, 2, 15, 富山.
- 7) 柴原直利: 産婦人科漢方処方 ABC. 北信産婦人科医会, 2015, 3, 23, 長野.
- 8) 柴原直利: 症例検討. 第 56 回富山漢方談話会, 2015, 3, 24, 富山.
- 9) 柴原直利, 条美智子: 症例検討. 第 23 回漢方診断研究会, 2015, 4, 16, 富山.
- 10) 柴原直利: 八綱・六病位について. 富山のくすし平成 27 年度第 1 回漢方医学と生薬講座, 2015, 4, 25, 富山.
- 11) 柴原直利: 気血水と五臓. 富山のくすし平成 27 年度第 2 回漢方医学と生薬講座, 2015, 5, 9, 富山.
- 12) 柴原直利: 漢方医学と診断体験—気血水診断について—. 平成 27 年度富山市民大学 生活医学薬学を学ぶ, 2015, 5, 15, 富山.
- 13) 柴原直利, 条美智子: 桂枝茯苓丸の基礎・と臨床研究. 上海中医薬大学中薬学術講座, 2015, 5, 18, 上海.
- 14) 柴原直利: 症例検討. 第 57 回富山漢方談話会, 2015, 5, 19, 富山.
- 15) 柴原直利: 桂枝茯苓丸の基礎・臨床研究. 富山県薬事研究会, 2015, 5, 20, 富山.
- 16) 柴原直利: 四診について. 富山大学赭鞭会, 2015, 5, 27, 富山.
- 17) 柴原直利: 生活習慣病と漢方. 平成 27 年度富山市民大学 生活医学薬学を学ぶ, 2015, 6, 5, 富山.
- 18) 柴原直利: 臨床診療に役立つ漢方処方 ～便秘・頭痛・ストレス・疲労倦怠～. 6 月十日会, 2015, 6, 18, 鯖江.
- 19) 柴原直利, 条美智子: 症例検討. 第 24 回漢方診断研究会, 2015, 6, 25, 富山.
- 20) 柴原直利: 漢方医学の診察方法と漢方薬の成り立ち. 富山のくすし平成 27 年度第 3 回漢方医学と生薬講座, 2015, 6, 27, 富山.
- 21) 柴原直利: 処方の捉え方と処方選択の重要性 (腹診実技の前に), 症例検討. ステップアップセミナー 腹診実技の充実と処方選択のプロセス, 2015, 7, 5, 大阪.
- 22) 柴原直利: 頭痛・せん妄の漢方治療ファーストステップ. 第 22 回信州脳神経漢方研究会, 2015, 7, 11, 長野.
- 23) 柴原直利: 漢方講座 認知症の漢方治療. 登録販売者生涯学習研修 A 講座, 2015, 7, 14, 富山.
- 24) 柴原直利: 症例検討. 第 58 回富山漢方談話会, 2015, 7, 14, 富山.
- 25) 柴原直利: 覚えておきたい漢方 10 処方. 地域連携研修会, 2015, 7, 15, 高山.
- 26) 柴原直利: 癌治療における漢方治療. 富山のくすし平成 27 年度第 4 回漢方医学と生薬講座, 2015, 7, 25, 富山.

- 27) 柴原直利, 条美智子: 症例検討. 第 25 回漢方診断研究会, 2015, 8, 20, 富山.
- 28) 柴原直利: 漢方医学の基本的概念. 第 20 回富山大学和漢医薬学総合研究所夏期セミナー, 2015, 8, 26-27, 富山.
- 29) 柴原直利, 海老澤茂, 条美智子: 気血水診断法. 第 20 回富山大学和漢医薬学総合研究所夏期セミナー, 2015, 8, 26-27, 富山.
- 30) 柴原直利: 症例検討. 第 59 回富山漢方談話会, 2015, 9, 15, 富山.
- 31) 柴原直利: 心の病の漢方治療. 富山のくすし平成 27 年度第 5 回漢方医学と生薬講座, 2015, 9, 26, 富山.
- 32) 柴原直利: 消化器疾患と漢方薬. 富山のくすし平成 27 年度第 6 回漢方医学と生薬講座, 2015, 10, 17, 富山.
- 33) 柴原直利, 条美智子: 症例検討. 第 26 回漢方診断研究会, 2015, 10, 22, 富山.
- 34) 柴原直利: 漢方講座 生活習慣病と漢方治療. 登録販売者生涯学習研修 A 講座, 2015, 11, 3, 富山.
- 35) 柴原直利: 漢方薬の副作用. 富山のくすし平成 27 年度第 7 回漢方医学と生薬講座, 2015, 11, 14, 富山.
- 36) 柴原直利: 症例検討. 第 60 回富山漢方談話会, 2015, 11, 17, 富山.
- 37) 野上達也, 藤本誠, 渡り英俊, 金原嘉之, 堀越まゆみ, 北原英幸, 三澤広貴, 海老澤茂, 柴原直利, 嶋田豊: 麗沢通気湯が有効であった慢性副鼻腔炎の 1 例. 第 19 回和漢診療学シンポジウム, 2015, 12, 5, 富山.
- 38) 金原嘉之, 野上達也, 渡り英俊, 堀越まゆみ, 藤本誠, 引網宏彰, 柴原直利, 嶋田豊: 桂枝甘草竜骨牡蛎湯が有効であった灼熱感の発作の一例. 第 19 回和漢診療学シンポジウム, 2015, 12, 5, 富山.
- 39) 柴原直利: 眼科疾患の漢方治療. 富山のくすし平成 27 年度第 8 回漢方医学と生薬講座, 2015, 12, 12, 富山.
- 40) 柴原直利, 条美智子: 症例検討. 第 27 回漢方診断研究会, 2015, 12, 17, 富山.
- 41) 柴原直利: 症例検討. 第 61 回富山漢方談話会, 2016, 1, 19, 富山.
- 42) 柴原直利: 感染症の漢方治療. WAKANKEN/NEKKEN JOINT SEMINAR 富山大学和漢医薬学総合研究所・長崎大学熱帯医学研究所第 5 回交流セミナー. 2016, 1, 21, 長崎.
- 43) 柴原直利: 風邪の漢方治療. 富山のくすし平成 27 年度第 9 回漢方医学と生薬講座, 2016, 1, 23, 富山.
- 44) 柴原直利, 条美智子: 症例検討. 第 28 回漢方診断研究会, 2016, 2, 18, 富山.
- 45) 柴原直利: 知っておきたいオススメ漢方薬. 第 29 回愛知東洋医学研究会, 2016, 2, 25, 名古屋.
- 46) 柴原直利: 臨床で頻用される 10 方剤. 富山のくすし平成 27 年度第 10 回漢方医学と生薬講座, 2016, 2, 27, 富山.
- 47) 柴原直利: 症例検討. 第 62 回富山漢方談話会, 2016, 3, 15, 富山.
- 48) 柴原直利: 漢方医学の考え方と治療薬剤. 富山県医薬品小売商業組合第 4 回研修会, 2016, 3, 27, 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), 藤本誠 (富山大学医学薬学研究部 (医学) 和漢診療学講座講師), 「肝・腎線維化に対する桂枝茯苓丸の有効性に関する薬理学的研究」, 2009, 2~
- 2) 吉田淑子 (富山大学医学薬学研究部 (医学) 再生医学講座准教授), 「褥瘡に対する新規治療薬剤の開発」, 2009, 4~
- 3) 小松かつ子 (富山大学和漢医薬学総合研究所生薬資源科学分野教授), 朱姝 (富山大学和漢医薬学総合研究所生薬資源科学分野教授), 「富山県ブランド芍薬」の基盤・臨床研究,



- 2014, 4, 1～
- 4) 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～
  - 5) 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～
  - 6) 福地守 (富山大学大学院医学薬学研究部(薬学)分子神経生物学研究室助教), 脳由来神経栄養因子BDNF 遺伝子発現誘導能に基づいた脳機能改善効果を有する生薬・和漢薬のスクリーニングおよびその作用機序の解明, 2015, 4, 1～
  - 7) 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), 小泉桂一 (富山大学和漢医薬学総合研究所漢方診断学准教授), 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～
  - 8) 小松かつ子 (富山大学和漢医薬学総合研究所生薬資源科学教授), 松井三枝 (富山大学大学院医学薬学研究部(医学)心理学・認知神経科学准教授), 當銘一文 (富山大学和漢医薬学総合研究所生薬資源科学准教授), 朱姝 (富山大学和漢医薬学総合研究所生薬資源科学助教), 福地守 (富山大学大学院医学薬学研究部(薬学)分子神経生物学助教), 久保山友晴 (富山大学和漢医薬学総合研究所神経機能学助教), 「和漢健康づくりプラットフォームー認知症制御プロジェクトー」, 2015, 4, 1～
  - 9) 東田道久 (富山大学和漢医薬学総合研究所複合薬物薬理学准教授), 安東嗣修 (富山大学大学院医学薬学研究部(薬学)応用薬理学准教授), 高橋努 (富山大学大学院生命融合科学教育部認知・情動脳科学専攻神経精神医学准教授), 「和漢薬と画像解析がもたらすヒト臨床知見とモデル動物実験の垣根を越えるうつ病治療の研究」, 2015, 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) 並木隆雄 (千葉大学大学院医学研究院和漢診療学准教授), 中口俊哉 (千葉大学工学部医療支援システム准教授), 「顔色及び舌など粘膜色の定量的測定, 解析システム開発」,



- 2012, 4～
- 3) 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～
  - 4) 日本製薬工業株式会社：「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～

#### ◇非常勤講師

- 1) 柴原直利：富山大学医学薬学教育部（薬学）、「東洋医学概論」, 2015, 1, 8～1, 29, 2015, 10, 8～12, 24.
- 2) 柴原直利：富山大学医学薬学教育部、「和漢医薬学入門」, 2015, 4, 17.
- 3) 柴原直利：福井大学医学部、「実践臨床病態学」, 2015, 7, 27.
- 4) 柴原直利：富山福祉短期大学看護学部、「東洋医学概論」, 2015, 9, 3～17.
- 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」, 2015, 12, 2～9.

#### ◇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：柴原直利，継続）「アクアポリンを介した五苓散の下痢改善効果に関する研究」 90万
- 2) 重点配分経費教育研，合原一幸（東京大学）（分担：小泉桂一）「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～」 100万
- 3) 富山県受託研究 和漢薬・バイオテクノロジー研究，「富山県ブランド芍薬」の基盤・臨床研究（代表：柴原直利，新規）「富山県産芍薬の品質評価に係る臨床研究」 150万
- 4) 重点配分経費教育研，合原一幸（東京大学）（分担：小泉桂一）「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～」 100万

## ◇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こし、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) Nguyen H.X., Nguyen N.T., Dang P.H., Thi P.H., Nguyen M.T.T., Can M. V., Dibwe D.F., Ueda J., Awale S.: Cassane diterpenes from the seed kernels of *Caesalpinia sappan*. *Phytochemistry*, 122: 286-293, 2016.
- 2) Farley C.M., Dibwe D.F., Ueda J., Hall E.A., Awale S., Magolan J.: Evaluation of Synthetic Coumarins for Antiausterity Cytotoxicity against Pancreatic Cancers. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 26: 1471-1474, 2016.
- 3) Klionsky D.J., Abdelmohsen K., Abe A. et al.: Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy*, 12: 1-222, 2016.
- 4) Nguyen M.T.T., Nguyen N.T., Awale S.: Prenylated Dihydrochalcones from *Artocarpus altilis* as Antiausterity Agents. *The Enzymes*, 37: 95-110, 2015.
- 5) Sharma K.R., Kalauni S., Awale S.: Antioxidant, Phytotoxic and Antimicrobial Activities of Methanolic Extract of *Bauhinia variegata* Barks. *J. Inst. Sci. Tech.* 20 (2): 37-41, 2015.
- 6) Dibwe D.F., Awale S., Morita H., Tezuka Y.: Anti-austeritic Constituents of the Congolese Medicinal Plant *Aframomum melegueta*. *Nat. Prod. Commun.* 16: 997-999, 2015.
- 7) Sharma K.R., Kalauni S., Awale S., Pokharel Y.R.: In Vitro Free Radical Scavenging Activity of Methanol Extracts of Some Selected Medicinal Plants of Nepal. *Austin J. Biotechnol. Bioeng.* 2: 1-5, 2015.
- 8) Sharma K.R., Kalauni S., Awale S.: Cytotoxic and Antioxidant Activities of Extract of the Leaves of *Annona reticulata*. *J. Univ. Gnt. Comm.* 4: 10-18, 2015.
- 9) Sharma K.R., Adhikari A., Choudhary K. I., Awale S., Kalauni S.: Bioassay Guided Isolation of Free Radical Scavenging Agent from the Bark of *Bridelia retusa*. *J. Inst. Sci. Tech.* 20 (1): 97-101, 2015.

#### ◇学会報告 (\*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) Suresh Awale: Discovery of Natural anti-cancer agents that Retard Cancer Cell's Tolerance to Nutrition Starvation. 富山発先端ライフサイエンス若手育成拠点シンポジウム, 2015, 3, 13, 富山.
- 2) Suresh Awale, 上田純也, Bhushan Shakya, Paras Nath Yadav: Discovery of 2-pyridineformamide thiosemicarbazones as potent antiausterity agents. 日本薬学会第 135 年会, 2015, 3, 25-28, 神戸.
- 3) Dya Fita Dibwe, 上田純也, Suresh Awale: Anti-austeritic constituents of Japanese Cypress *Chamaecyparis obtusa*. 日本薬学会第 135 年会, 2015, 3, 25-28, 神戸.
- 4) 上田純也, Ahmed M. Tawila, Sirivan Athikomkulchai, Dya Fita Dibwe, Suresh Awale: タ

- イ産植物 *Uvaria dac* 葉部由来新規 tetrahydrobenzyl benzoate 誘導体の構造. 日本薬学会第 135 年会, 2015, 3, 25-28, 神戸.
- 5) 松本欣三, 藤原博典, 韓 垚羽, Awale Suresh, 荒木良太, 矢部武士: AD/HD 様動物モデルでの病態発症機構と漢方薬作用: 隔離飼育マウスでの検討. 第 32 回和漢医薬学会学術大会 Symposium 「精神疾患の緩和・治療に向けた漢方医薬学的アプローチ」オーガナイザー, 発表者, 2015, 8, 22-23, 富山.
  - 6) 韓 垚羽, 藤原博典, 岡田亮, Awale Suresh, 荒木良太, 矢部武士, 松本 欣三: 隔離飼育マウスにおける ADHD 様行動の発現とそれに対する漢方薬・抑肝散の効果の検討. 生体機能と創薬シンポジウム, 2015, 8, 27-28, 千葉.
  - 7) Dya Fita Dibwe, Suresh Awale: Hinoki (ヒノキ, 檜) from Toyama: A potential source for the novel anti-pancreatic cancer drug discovery. 平成 27 年度富山大学若手研究者等の学術交流・発表会, 2015, 9, 8, 富山.
  - 8) Dya Fita Dibwe, 上田純也, Suresh Awale: Preferential cytotoxic activity of Brazilian green propolis and sesamin powder extracts against a panel of five human pancreatic cancer cell lines. 日本生薬学会第 62 回年会, 2015, 9, 10-11, 岐阜.
  - 9) Kinzo Matsumoto, Youu Hang, Ryo Okada, Ryohei Tsushima, Hironori Fujiwara, Suresh Awale, Ryota Araki, Takeshi Yabe: Social isolation rearing of mice, a putative animal model of ADHD, and Kampo medicines. 第 14 回日本臨床中医薬学会学術大会, 2015, 9, 29, 富山.
  - 10) Dya Fita Dibwe, 上田純也, Suresh Awale: Anti-austerity activity of Brazilian green propolis extract against human pancreatic cancer cell lines. 第 14 回日本臨床中医薬学会学術大会, 2015, 9, 29, 富山.
  - \* 11) Suresh Awale, Dya Fita Dibwe: Chemical constituents of the Japanese cypress “Hinoki” and their anti-austerity activity against human pancreatic cancer cell lines. 第 14 回日本臨床中医薬学会学術大会, 2015, 9, 29, 富山.
  - 12) Dya Fita Dibwe, Jun-ya Ueda, Suresh Awale: Drug discovery for pancreatic cancer: chemical constituents of *Uvaria dac* and their antiausterity activity against human pancreatic cancer cell lines. The 8<sup>th</sup> Takeda Science Foundation Symposium on Pharma Sciences "Biomolecule-Based Medicinal Science: Featuring Mid-Size Drugs" 2016, 1, 21-22, Osaka.
  - 13) Suresh Awale, Jun-ya Ueda, Dya Fita Dibwe, Mai Thanh Thi Nguyen: Chemical constituents of *Artocarpus altilis* from Vietnam and their antiausterity activity. 日本薬学会第 136 年会, 2016, 3/26-29, 横浜.

## ◇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, 8~
- 2) 松本欣三: 複合薬物薬理学分野, 2015, 4~
- 3) 上田純也: 広島国際大学, 2015, 4~

### 海外

- 1) 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~

- 2) 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～
- 3) 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～
- 4) 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～
- 5) Jakab Magolan: Department of Chemistry, University of Idaho, USA “Synthesis of coumarin derivatives as antiausterity agents” 2012, 4～
- 6) Mark Coster: Eskitis Institute for Cell and Molecular Therapies, Griffith University, Australia “Total synthesis of antiausterity agents”. 2015, 10～
- 7) 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～
- 8) Yu-Jang Li: Department of Applied Chemistry, National Chiayi University, Taiwan. “Synthesis of antiausterity strategy based anticancer agents” 2015, 9～

#### ◇非常勤講師

- 1) Suresh Awale: NMR workshop. National Chiayi University, 2015, 9/7, Chiayi, Taiwan
- 2) Suresh Awale: Drug Discovery for Pancreatic Cancer: Strategies and Leads from Natural Medicine. National Chiayi University, 2015, 9/8, Chiayi, Taiwan
- 3) Suresh Awale: Structure Elucidation of Natural Products: Tools and Techniques. National Chiayi University, 2015, 9/8, Chiayi, Taiwan
- 4) Suresh Awale: Basic Principals of Symmetry, Circular Dichroism and its Application in Stereochemistry. National Chiayi University, 2015, 9/12, Chiayi, Taiwan

#### ◇研究費取得状況

- 1) 2015年度文部科学省科学研究費補助金基盤研究(C) (代表: Suresh Awale・継続) 「栄養飢餓耐性を有する膵臓がん細胞の代謝学的特徴および耐性関連バイオマーカーの探索」
- 2) 2014-2015年度みつばち研究助成基金(株式会社山田養蜂場) 「健康科学・予防医学 研究助成」 (代表: Suresh Awale)

特命准教授	梅寄 雅人	Associate Professor	Masahito Umezaki (Ph.D.)
技術補佐員	池原 達郎 (3月まで)	Assistant	Tatsuro Ikehara

### ◇研究目的

トランスレーショナルリサーチ推進部門情報科学分野では、バイオ・ケモインフォマティクスを利用して和漢医薬・民族薬物について研究を進めている。特に、コンピュータシミュレーションである量子化学計算や分子動力学計算を利用して、和漢薬有効成分の解析に応用し、その分子構造と生理活性との量子化学的な相関性を明らかにしようとするものである。ほかに、ゲノム研究などのバイオインフォマティクスの成果である様々な生体物質に関する情報を利用し、和漢薬有効成分の作用機序を明らかにする研究を実施している。さらに、これらの研究成果をデータベース化し情報発信も実施していく。

### ◇研究概要

#### I) バイオ・ケモインフォマティクスを利用した和漢薬成分の解析

- 1) 和漢薬成分の量子化学計算手法を用いた解析
- 2) 和漢薬成分の立体構造データベースの構築

#### II) 和漢医薬学におけるゲノム解析の応用

- 1) 和漢薬成分とヒトタンパク質の結合解析シミュレーション
- 2) コンピュータシミュレーションによる、和漢薬成分の作用機序解析

### ◇原著論文

- 1) Minehira D., Takeda D., Miyawaki S., Kato A., Adachi I., Miyazaki A., Miyatake R., Umezaki M., Miura K., Kitahara Y., Sugimoto K., Matsuya Y., Toyooka N.: Synthesis and Evaluations of GLP-1 Secretion and Anti-Diabetic Effect in KKAY Mice of New Tricyclic Compounds. *Heterocycles*, 90: 372-404, 2015.
- 2) Shigyo M., Kuboyama T., Sawai Y., Tada-Umezaki M., Tohda C.: Extracellular vimentin interacts with insulin-like growth factor 1 receptor to promote axonal growth. *Scientific Reports*, 5: 12055, 2015.
- 3) 鈴木哲, 梅寄雅人, 沢井祐佑, 錦織広昌, 小野慎: 光合成初期過程への超分子化学からのアプローチ PDB 構造データに準拠した光合成系における励起遷移過程の計算手法の提案. *光合成研究*, 2015 Dec; 25(3): 182-186.

### ◇学会報告

- 1) 梅寄雅人, 沢井裕佑, 佐久間勉: PPAR の活性調節に対するリン酸化の影響. 日本薬学会第 135 年会, 2015 Mar 25-28, 神戸.



- 2) 鈴木哲, 梅寄雅人, 沢井祐佑, 錦織広昌, 小野慎: 光合成初期過程への超分子化学からのアプローチ 紅色光合成細菌における B800-850 周辺アンテナ系の光励起遷移の考察. 日本化学会第 95 春季年会, 2015 Mar 26-29, 千葉
- 3) 鈴木哲, 梅寄雅人, 沢井祐佑, 錦織広昌, 小野慎: 光合成初期過程への超分子化学からのアプローチ シアノバクテリアの光化学 II コアアンテナ系における光励起遷移の考察. 第 23 回「光合成セミナー2015: 反応中心と色素系の多様性」, 2015 Jul 11-12, 京都.
- 4) 梅寄雅人, 鈴木哲, 沢井祐佑, 錦織広昌, 小野慎: 光合成アンテナ系 LH2 の B850 における励起遷移に関する解析. 第 23 回「光合成セミナー2015: 反応中心と色素系の多様性」, 2015 Jul 11-12, 京都.
- 5) 梅寄雅人, 山西芳裕: 和漢薬・生薬由来化合物のターゲットタンパク質探索データベースの構築. 第 32 回和漢医薬学会大会, 2015 Aug 21-23, 富山.
- 6) Shigyo M, Kuboyama T, Sawai Y, Tada-Umezaki M, Tohda C: Extracellular vimentin interacts with insulin-like growth factor 1 receptor to promote axonal growth. 第 58 回日本神経化学学会大会, 2015 Sep 11-13, 埼玉.
- 7) 田林功至, 春木孝之, 佐藤雅弘, 紺野勝弘, 梅寄雅人, 数馬恒平: 溶媒中試薬 LC-MS データの成分差分解析, 平成 27 年度電気関係学会北陸支部連合大会, 2015 Sep 12-13, 金沢.

#### ◇共同研究

##### 国内

- 1) 立川仁典: 横浜市立大学 大学院国際総合科学研究科, 「和漢薬有効成分の量子化学的計算による解析」, 2011, 4~
- 2) 春木孝之: 富山大学工学部, 「和漢薬有効成分と標的タンパク質の分子動力的解析」, 2011, 9~
- 3) 小野慎: 金沢工業大学, 「コンピュータケミストリーによる分子設計支援」, 2011, 10~
- 4) 鈴木哲: 信州大学名誉教授, 「光合成系のエネルギー遷移に関する解析」, 2012, 1~
- 5) 阿部隆: 新潟大学 大学院自然科学研究科, 「ヒトタンパク質の立体構造予測に関する研究」, 2012, 11~
- 6) 山西芳裕: 九州大学高等研究院, 「和漢薬及び生薬含有由来化合物のターゲット候補タンパク質探索」, 2014, 4~
- 7) 五斗進: 京都大学化学研究所, 「和漢薬及び生薬含有化合物のクラスタリング解析」, 2015, 1~

#### ◇非常勤講師

- 1) 梅寄雅人: 放送大学面接授業「初歩からのパソコン」2015, 富山.

特命助教	李 峰	Assistant Professor	Feng Li (Ph.D.)
技術補佐員	沢井 裕佑	Assistant	Yusuke Sawai

### ◇研究目的

当推進室は、共同利用する実験室を管理するとともに、生薬・方剤エキスやその含有有効成分と活性の情報の提供、および生薬をはじめとする天然薬物に関する科学研究を通して、共同利用・共同研究の推進を支援することを目的とする。

### ◇活動概要

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

当推進室で作成している 120 種の生薬エキスについて、LC-MS などを利用して化学的プロファイリングを実施している。また、各生薬エキスの化学的プロファイリング結果を、研究者が閲覧できるように和漢薬データベースに掲載している。

#### 2) バーコードシステムで生薬・方剤エキスの管理

本推進室、または本研究所内で作成した生薬・方剤エキスについて、バーコードデータベースにそれらの抽出原植物名、購入先、抽出方法、保管場所など詳細な情報と共にサンプル ID を登録している。また、生薬・方剤エキスは-20 度の冷凍庫に保存し、生薬エキスのバーコードによる管理も実施している。

#### 3) 生薬エキスとその含有成分の提供

当推進室で作成した 120 種の生薬エキスとその生薬由来成分 96 種の提供をすることにより、共同利用・共同研究の推進を支援している。

### ◇原著論文

- 1) Niu Y., Li F., Inada C., Watanabe S., Fujiwara H., Tanaka K., Sasaki-Hamada S., Oka J-I., Matsumoto K.: Chemical profiling with HPLC-FTMS of exogenous and endogenous chemicals susceptible to the administration of chitosan in an animal model of type 2 diabetes. *J. Pharm. Biomed. Ana.*, 104: 21-30, 2015.
- 2) Kee J-Y., Inujima A., Andoh T., Tanaka Ken., Li F., Kuraishi Y., Sakurai H., Shibahara N., Saiki I. and Koizumi K.: Inhibitory effect of Moutan cortex aqueous fraction on mast cell-mediated allergic inflammation. *J. Nat. Med.*, 69(2), 209-217, 2015.
- 3) Lee S., Dibwe D.F., Li F., Morita H., Tezuka Y.: Preferential cytotoxicity of crude drugs used in Japanese Kampo medicines against human pancreatic cancer PANC-1 and PSN-1 cells. *Traditional & Kampo Medicine*, 2: 35-42, 2015.
- 4) Araki R., Nishida S., Hiraki Y., Li F., Matsumoto K., Yabe T.: Kamikihito Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced Sickness Behavior via Attenuating Neural Activation, but Not Inflammation, in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus and Central Nucleus of the Amygdala in Mice. *Biol. Pharm. Bull.*, 39: 289-94, 2016.
- 5) Shigyo M., Kuboyama T., Sawai Y., Tada-Umezaki M., Tohda C.: Extracellular vimentin interacts

- with insulin-like growth factor 1 receptor to promote axonal growth. *Scientific Reports*, 5: 12055, 2015.
- 6) 鈴木哲, 梅寄雅人, 沢井祐佑, 錦織広昌, 小野慎: 光合成初期過程への超分子化学からのアプローチ PDB 構造データに準拠した光合成系における励起遷移過程の計算手法の提案. *光合成研究*, 2015 Dec; 25(3): 182-186.

◇学会報告 (\*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) 李峰, Subehan, 手塚康弘, 門田重利, 済木育夫: Cytotoxic 2-(2-phenylethyl)chromone derivatives from Indonesian agarwood. 日本薬学会第135年会, 2015, 3, 25-28, 神戸.
- 2) Niu Y., Li F., Inada C., Tanaka K., Watanabe S., Fujiwara H., Sasaki-Hamada S., Oka J., Matsumoto K.: Chemical profiling with HPLC-FTMS of exogenous and endogenous chemicals susceptible to the administration of chitosan in an animal model of type 2 diabetes-induced dementia. 第14回日本臨床中医薬学会学術大会, 2015, 9, 29, 富山.
- 3) 梅寄雅人, 沢井裕佑, 佐久間勉: PPAR の活性調節に対するリン酸化の影響. 日本薬学会第135年会, 2015 Mar 25-28, 神戸.
- 4) 鈴木哲, 梅寄雅人, 沢井祐佑, 錦織広昌, 小野慎: 光合成初期過程への超分子化学からのアプローチ 紅色光合成細菌における B800-850 周辺アンテナ系の光励起遷移の考察. 日本化学会第95春季年会, 2015 Mar 26-29, 千葉.
- 5) 鈴木哲, 梅寄雅人, 沢井祐佑, 錦織広昌, 小野慎: 光合成初期過程への超分子化学からのアプローチ シアノバクテリアの光化学II コアアンテナ系における光励起遷移の考察. 第23回「光合成セミナー2015: 反応中心と色素系の多様性」, 2015 Jul 11-12, 京都.
- 6) 梅寄雅人, 鈴木哲, 沢井裕佑, 錦織広昌, 小野慎: 光合成アンテナ系 LH2 の B850 における励起遷移に関する解析. 第23回「光合成セミナー2015: 反応中心と色素系の多様性」, 2015 Jul 11-12, 京都.
- 7) Shigyo M, Kuboyama T, Sawai Y, Tada-Umezaki M, Tohda C: Extracellular vimentin interacts with insulin-like growth factor 1 receptor to promote axonal growth. 第58回日本神経化学会大会, 2015 Sep 11-13, 埼玉. .

## 国際共同研究分野

## Division of International Cooperative Researches

---

客員教授	Rungpetch C. Sakulbumrungsil	Professor	Rungpetch C. Sakulbumrungsil (Ph.D)
------	------------------------------	-----------	-------------------------------------

---

### ◇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機関との間に国際共同研究拠点（ICCO）を形成するとともに、7カ国・10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共同研究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。

### ◇原著論文

- 1) Thongprasert S., Crawford B., Sakulbumrungsil R., Chaiyakunapruk N., Petcharapiruch S., Leartsakulpanitch J., Permsuwan U.: Willingness to pay for lung cancer treatment: Patient versus general public values. *Int. J. Technol. Assess. Health Care*. 2015 Jan;31(4):264-70. doi: 10.1017/S0266462315000409. Epub 2015 Sep 10.

### ◇活動事業実績

#### 北京大学薬学院との共同研究拠点事業

和漢医薬学総合研究所は北京大学医学部と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2015年度の活動実績を列記する。

#### 1) 学術交流

- ・2015年10月1日：薬学院の蔡少青教授は富山大学3大学統合10周年記念行事に招へいされ、「世界の将来を担う人材をいかに育てるか」と題して記念講演を行った。
- ・2015年10月2日：蔡少青教授は和漢研セミナーで「中国の薬用資源とその有効利用について」と題して講演を行った。
- ・2015年4月14日～15日：和漢医薬学総合研究所生薬資源科学分野の當銘一文准教授が北京大学薬学院を訪問し、「Screening study of Bioactive Natural Products that Affect on Wnt

Signaling」と題して講演を行った。

- ・2016年3月9日～10日：和漢医薬学総合研究所天然物化学分野の伊藤卓也准教授が北京大学薬学院を訪問し、「Biologically active compounds from microorganisms: Isolation and biosynthesis」と題して講演を行った。

## 2) 合同調査

- ・2015年9月18日～22日：小松かつ子教授、當銘一文准教授（生薬資源科学分野）及び蔡少青教授（北京大学薬学院）が四川省で、秦艽の資源調査を実施した。

（文責：小松 かつ子）

## 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2015年度の活動実績を列記する。

### 1) 学術交流

- ・2015年11月27日～28日：和漢医薬学総合研究所消化管生理学分野の門脇真教授がチュラロンコン大学薬学部を訪問し、今後の学術交流についての協議を行った。
- ・2016年3月10日～11日：和漢医薬学総合研究所病態性化学分野の濟木育夫教授、天然物化学分野の森田洋行教授がチュラロンコン大学薬学部を訪問し、「32nd International Annual Meeting in Pharmaceutical Sciences」に出席及び発表を行った。

館長 (特命准教授)	伏見 裕利	Curator	Hirotooshi Fushimi (Ph.D.)
技術補佐員	林 珠央(～8月)	Associate Professor	
技能補佐員	出口 鳴美(9月～)	Research Assistant	Tamao Hayashi
		〃	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 28,000 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を順次開発し、生薬標本情報並びに学術情報を整理し、構築している。

## II) 薬草古典データベースの構築

中国薬草古典「証類本草」データベース：『証類本草』収載品で生薬 2 項目の翻訳を行った。

## III) 「民族薬物資料館」ニュースレターの刊行

民族薬物資料館内部の展示物などを紹介したニュースレター（第 11～14 号）を刊行した。

## IV) 「民族薬物資料館」目録[IV]の作成

民族薬物資料館に保存されている生薬 28,000 点の中で、日本の民間薬として使用されている生薬 75 種類 160 点について、目録[IV]を作成した。民族薬物データベースの記載内容、生薬写真、及び証類本草データベースの記載等を使用し、注釈を加えた目録とした。

## V) 「ひらめき☆ときめきサイエンス事業」の実施

日本学術振興会主催による研究成果の社会還元・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～」の一環として、平成 27 年 8 月 7 日（金）、8 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！～歴史と最先端科学が語る薬草の底力～」を実施した。参加者は 2 日間で 29 名。

## VI) 生薬標本の「二次元バーコード」化

当資料館に保存されている生薬標本の内、アーユルヴェーダ生薬 1,500 点について、保管位置情報を示す二次元バーコードのシールを添付すると共に、データベースに登録した。

## VII) 英文パネルの整備

資料館の案内で使用する日本語のパネル 16 枚について、英語のパネルを作成した。



## Ⅷ) 一般公開

第26回民族薬物資料館一般公開：平成27年5月30日（午前10時～午後4時）

1日3回各1時間，反魂丹に配合される生薬を中心に解説を行った。来館者は26名。

第27回民族薬物資料館一般公開：平成27年7月25日～31日（午前10時～午後4時）

1日3回各1時間。25日～30日は通常と同じ一般公開。31日の午前中は富山大学男女共同参画推進室による学童保育参加者を招いて同様の説明会を行った。午後は，主に小学生を対象としたクイズラリー形式の参加型説明会「夏休み薬草探検－薬草博士になろう！－」を行った。来館者合計は72名。

第28回民族薬物資料館一般公開：平成27年10月25日（午前10時～午後4時）

1日3回各1時間，資料館内を案内すると共に，チベット医学における四部医典タンカを紹介した。さらに東洋医学講座として，薬剤師でありチベット医でもある「森のくすり塾」主宰の小川康氏による「チベット医学の世界 ～遊牧民に伝わる医学のタイムカプセル」を開催した。来館者は90名。

## ◇著書

- 1) 伏見裕利：各論 61 明治期に誕生した薬学校 富山大学薬学部，「薬学史事典」，日本薬史学会編，p.250-251，薬事日報社。東京，2016，3.

## ◇原著論文

- 1) Naoko Fushimi, Naoko Anjiki, Hirotohi Fushimi, Masayuki Mikage, Yukihiro Goda and Nobuo Kawahara: Studies on the Discrimination of Kasseki Defined in the Japanese Pharmacopoeia Collected in Japanese and Chinese Markets by Use of a Spectrophotometer. *J Nat. Med.* 70, 10-16, 2016.

## ◇学会報告

- 1) 伏見裕利：民族薬物データベース作成委員会，証類本草データベース作成委員会：民族薬物資料館ポスター。国立大学博物館等協議会2015年大会（第10回博物科学会），2015，6，25-26，金沢。
- 2) 山路誠一，保本裕子，新井一郎，伏見裕利，小松かつ子：本草文献に見られる生薬の産地と性状の記載（2）～『防風』について。第32回和漢医薬学会学術大会，2015，8，22-23，富山。
- 3) 伏見裕利：高野山の賢瓶中に見出された五薬と本草書中の鬼との関係。第19回和漢診療学シンポジウム，2015，12，5，富山。
- 4) 伏見裕利，牧野利明ら：歴代成書にある生薬の効能に関する記載のデータベース化。日本薬学会第136年会，2016，3，28，横浜。

## ◇その他

- 1) 伏見裕利：繁用生薬の紹介と本草書の記載，第1回漢方医学と生薬講座，NPO法人富山のくすし，2015，4，25，富山。
- 2) 伏見裕利：賢瓶に納入されている五薬と鬼との関係（その1），霊宝館だより第115号，2015，7，1，高野山霊宝館。
- 3) 伏見裕利：丸薬づくりと資料館案内，和漢医薬学総合研究所夏期セミナー，2015，8，27，富山。
- 4) 伏見裕利：生薬として用いる動植物。富山市民大学講座，2015，9，18，富山。
- 5) 伏見裕利：賢瓶に納入されている五薬と鬼との関係（その2），霊宝館だより第116号，2015，10，1，高野山霊宝館。
- 6) 小松かつ子，伏見裕利：現地学習，富山大学和漢医薬学総合研究所民族薬物資料館の紹

- 介. 富山市民大学講座, 2015, 10, 16, 富山.
- 7) 伏見裕利: 生薬として用いる鉱物. 大阪生薬協会, 2015, 10, 26, 大阪.
  - 8) 小松かつ子, 伏見裕利: 現地学習, 富山大学和漢医薬学総合研究所民族薬物資料館の紹介, NPO 法人富山のくすし, 2015, 11, 14, 富山.
  - 9) 伏見裕利: 民族薬物資料館の紹介, 発見! 国立大学, 39号, p.12, 2015, 12, 国立大学協会.
  - 10) 伏見裕利: 賢瓶に納入されている五薬と鬼との関係 (その3), 霊宝館だより第117号, 2016, 2, 1, 高野山霊宝館.
  - 11) 伏見裕利: 薬として用いられる動物, 植物, 鉱物. ライブラリーカフェ, 2016, 2, 19, 富山市立図書館. 富山.
  - 12) 伏見裕利: 伝統医学における春の過ごし方, 金岡邸「健康講演会」, 2016, 3, 5, 富山県民会館分館金岡邸. 富山.

## ◇共同研究

### 学内

- 1) 小松かつ子, 梅寄雅人 (和漢医薬学総合研究所): 古典籍を活用した和漢薬に関する総合研究, 2015~。

### 国内

- 1) 川原信夫: 独立行政法人医薬基盤研究所, 「各種漢方処方に配合される鉱物生薬カッセキの性状, 確認試験等に関する検討」, 2007~。
- 2) 入口敦志, 岩橋清美 (国文学研究資料館): 古典籍を活用した和漢薬に関する総合研究, 2015。

## ◇研究費取得状況

- 1) 厚生労働省科学研究費補助金, 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業, 「生薬の品質確保と国際調和に関する研究」, 20万。
- 2) 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」, 36万。
- 3) 平成 28 年度富山第一銀行奨学金, 「本草通串のデータベース化と薬用植物の栽培化」, 70万。

## ◇記録

### I) 見学者 (2015年4月1日 ~ 2016年3月31日)

来館者総数: 936名 (日本人 842名, 外国人 94名)

案内総回数: 74回 (日本人 55回, 外国人 19回)

外国人の国名(人数) 中国(26), ベトナム(16), ミャンマー(13), タイ(9), 台湾(9), イタリア(8), モンゴル(5), ポーランド(4), 韓国, インドネシア, カメルーン, オーストラリア (各1)

主な来館者の所属先 【海外】中国 (北京大学, 瀋陽薬科大学, 河北医科大学他), タイ (保健省他), 台湾 (文華国際生薬研究部), インドネシア (ボゴール大学), カメルーン (Dschang 大学) オーストラリア (グリフィス大学), WHO, JETRO, 他

【国内】文部科学省, 国文学研究資料館, 国立がん研究センター, 国立保健医療科学院, 国公立大学 10 校, 日本東洋医学会, 富山県立高岡南高校, 富山市民大学講座, 富山県, 富山市, 他

**II) 民族薬物データベース** (2015年4月1日～2016年3月31日)

アクセス数 : 6,405件

専門検索アクセス数 : 1,259件 (日本語 853件, 英語 406件)

専門検索登録者数 : 33名 (日本語 30名, 英語 3名) (全1,558名)

一般検索アクセス数 : 1,207件 (日本語 847件, 英語 360件)

**III) 証類本草データベース** (2015年4月1日～2016年3月31日)

アクセス数 : 462件 (試用版 148件)

専門検索登録者数 : 28名 (全311名)

# 活動記録



## 2015年 和漢医薬学総合研究所活動記録

- 1月  
22～23日 The JSPS-NRCT Follow-Up Seminar 2015 and 31st International Annual Meeting in  
Pharmaceutical Sciences (JSPS-NRCT and IAMPS) (Chulalongkorn University)  
“Advanced Science and Technology in Pharmaceutical Research”
- 3月3日 平成26年度 公募型共同研究 研究成果報告セミナー (民族薬物資料館3階会議室)
- 5月30日 第26回民族薬物資料館一般公開
- 5月18日 第352回和漢医薬学総合研究所セミナー  
キックオフシンポジウム～医薬学と数理学の融合を目指して～  
基調講演：合原 一幸博士 (東京大学 生産技術研究所)  
複雑系数理モデル学とその応用
- 6月26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 (パレブラン高志会館)  
富山とミャンマーのプライマリーヘルスケアの現在と未来  
富山とミャンマーの伝統医薬品の現在と未来
- 7月  
27～31日 第27回民族薬物資料館一般公開
- 8月6日 第353回和漢医薬学総合研究所セミナー  
楠見武徳博士 (東京工業大学理工学研究科)  
天然物の構造決定・有機化学・NMR  
鈴木啓介博士 (東京工業大学理工学研究科)  
ハイブリッド天然物に学ぶ：天然物合成、一度やったらやめられない
- 8月  
7～8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！」  
～歴史と最先端科学が語る薬草の底力～ (民族薬物資料館)
- 8月  
26～27日 第20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)  
和漢薬にふれる：20周年を迎えて
- 10月2日 第354回和漢医薬学総合研究所セミナー  
小林淳一博士 (北海道大学名誉教授)  
生物活性天然分子のケミカルバイロジ
- 10月2日 第355回和漢医薬学総合研究所セミナー  
蔡少青博士 (北京大学薬学院)  
中国の薬用資源とその有効利用について



- 10月5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）
- 10月25日 第28回民族薬物資料館一般公開
- 11月10日 東西医薬学交流セミナー  
第356回和漢医薬学総合研究所セミナー  
早川芳弘博士（和漢医薬学総合研究所）  
がん悪性化促進に関わる免疫応答の解明と治療応用
- 11月24日 東西医薬学交流セミナー  
第357回和漢医薬学総合研究所セミナー  
村井政子博士（La Jolla Institute for Allergy & Immunology）  
How does IL-10 regulate intestinal homeostasis in health and disease?
- 11月26日 第36回和漢医薬学総合研究所特別セミナー（富山県民会館）  
最新がん免疫療法と和漢薬の可能性
- 12月4日 第358回和漢医薬学総合研究所セミナー  
上園保仁博士（国立がん研究センター研究所）  
がん患者のQOL向上に貢献する漢方薬  
—経験に支えられ、科学エビデンスに基づく作用メカニズムを通して—
- 12月8日 東西医薬学交流セミナー  
第359回和漢医薬学総合研究所セミナー  
松本欣三博士（和漢医薬学総合研究所）  
社会的コミュニケーション欠如で誘導されるエピジェネティックな精神行動障害と和漢薬
- 12月22日 東西医薬学交流セミナー  
第360回和漢医薬学総合研究所セミナー  
山本 武博士（和漢医薬学総合研究所）  
葛根湯を用いた食物アレルギーの治療 —臨床応用を目指して—
- 1月12日 東西医薬学交流セミナー  
第361回和漢医薬学総合研究所セミナー  
横田 淳博士（Institute of Predictive and Personalized Medicine of Cancer）  
肺がん全ゲノム解析：ゲノム情報の臨床への応用
- 1月14～15日 生理学研究所・和漢医薬学総合研究所研究会（大学共同利用機関法人 自然科学研究機構 生理学研究所）  
最先端生理学と和漢医薬学との融合
- 1月21日 第5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（長崎大学グローバルヘルス総合研究棟）  
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—

- 1月26日 東西医薬学交流セミナー  
第362回和漢医薬学総合研究所セミナー  
山本誠士博士（医学部 病態・病理学）  
E-EVによる血管内皮細胞とペリサイトの細胞間コミュニケーション
- 2月9日 東西医薬学交流セミナー  
第363回和漢医薬学総合研究所セミナー  
林 周作博士（和漢医薬学総合研究所）  
腸管マクロファージを標的とした炎症性腸疾患に対する新規治療戦略と和漢薬の可能性
- 2月23日 東西医薬学交流セミナー  
第364回和漢医薬学総合研究所セミナー  
薄井 勲博士（医学部 第一内科）  
脂肪組織マクロファージとインスリン抵抗性
- 3月1日 平成27年度共同研究報告セミナー（民族薬物資料館3階会議室）
- 3月8日 東西医薬学交流セミナー  
第365回和漢医薬学総合研究所セミナー  
朱 姝博士（和漢医薬学総合研究所）  
芍薬の生薬学的研究から富山県ブランド芍薬の創生に向けて
- 3月22日 東西医薬学交流セミナー  
第366回和漢医薬学総合研究所セミナー  
東田千尋博士（和漢医薬学総合研究所）  
ヒトに届く神経科学を目指して ―神経変性疾患を治療するメカニズムを教  
えてくれる伝統薬物研究―

和漢医薬学総合研究所年報

第42巻

平成28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

中央印刷株式会社

〒930-0817 富山市下奥井1-4-5  
TEL (076) 432-6572(代)