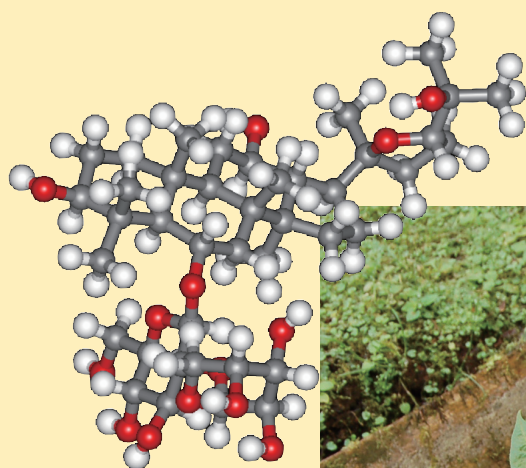


和漢医薬学総合研究所年報

富 山 大 学

第 41 卷 2014 年



Annual Report
Institute of Natural Medicine
University of Toyama
Vol. 41 2014

和漢医薬学総合研究所年報

富 山 大 学

第 **41** 卷 **2014** 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 41 巻 2014 年

Annual Report of Institute of Natural Medicine University of Toyama Vol. 41, 2014

目次

巻頭言	1
-----	---

総 説

Wnt シグナル伝達に作用する天然由来化合物の探索 當銘 一文	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	19
病態制御部門	複合薬物薬理学分野	24
	病態生化学分野	29
	消化管生理学分野	36
	神経機能学分野	42
	栄養代謝学分野	46
臨床利用部門	漢方診断学分野	48
寄附部門	和漢薬製剤開発分野	55
拠点事業推進室		60
附属民族薬物研究センター		
	国際共同研究分野	62
	民族薬物資料館	65
テニュアトラック推進特区		
	天然物創薬分野	69

2014 年の活動記録	73
-------------	----

表紙の写真

ウコギ科の *P. vietnamensis* Ha et Grushv. var. *fuscidiscus* K. Komatsu, S. Zhu & S. Q. Cai, 野三七, majonoside R₂
(中国雲南省南部にて, 2012年9月8日, 小松かつ子撮影)

1999年の学術調査で本植物を発見し, 外部形態, 遺伝子型及び成分の研究により, *P. vietnamensis* の新変種として命名した。ベトナム人蔘と同様にオコチロール系サポニンの majonoside R₂を含有することが特徴で, さらに ginsenoside Rb₁や Rg₁なども含有していた。野三七の名称で補剤(強壮薬)として市場で売られていたが, 当時から野生品の減少が危惧されており, 村人の手により栽培化が図られていた。2012年に再度訪問したときには市場には全く見られず, 栽培も細々と行われている程度であった。薬用資源植物の有用性の評価とともに, 持続可能な利用のための方策を立てることが急務である。

研究所年報 巻頭の言葉

和漢医薬学総合研究所は1963年4月に富山大学薬学部附属和漢薬研究施設として設置され、その使命は、経験知の集積である伝統医学、あるいはそこで使用される薬物について、先端科学技術を駆使して科学的に評価し和漢医薬学と西洋医薬学の融合をはかり、新しい医薬学体系の構築と自然環境の保全を含めた全人医療の確立に貢献することにあります。

本研究所はこの使命を果たすべく、特色ある学術研究プロジェクトに取り組み、2010年より和漢医薬学に特化した国内唯一の附置研究所として文部科学大臣より「和漢薬の科学基盤形成拠点」に認定されました。本事業では、他の大学や研究機関の研究者と連携して和漢医薬学に関する公募型共同研究を積極的に進め、本分野の発展に貢献する研究を実施してきました。また、2013年の拠点事業中間評価における「漢方薬の作用機序に関する西洋医学との融合」との指摘に対しては特定研究「漢方薬が有する複雑系の解析」を設定し、漢方薬や生薬の作用機序の解明をテーマとした研究を推進しております。

本研究所の組織は、3部門(8分野)と1寄附部門からなる研究部、国際共同研究部と民族薬物資料館からなる民族薬物研究センター、および拠点事業推進室により構成されています。しかし、拠点事業をさらに推進するためには、より機能的な組織体制を構築・整備する必要があり、スタッフ構成を含めた組織の見直しと再編を図っています。

民族薬物資料館は全国に誇る富山大学を代表する施設として、中高生を対象とした「ひらめき☆ときめきサイエンス」などの一般公開事業を積極的に行うとともに、ニュースレター刊行を継続するなど、より広く発信することに努めております。

このように、共同利用・共同研究拠点の組織・機能の充実を図りつつ、所員が一丸となり和漢医薬学研究の進展を図る所存ですので、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27年1月

和漢医薬学総合研究所 所長 柴原直利

総

説

Wnt シグナル伝達に作用する天然由来化合物の探索

富山大学和漢医薬学総合研究所 資源開発研究部門 生薬資源科学分野

當銘一文

1. はじめに

自然界の存在する多種多様な生物種は、その生育環境や進化に応じて様々な二次代謝産物、すなわち天然物を産生することが知られている。天然物は人知の及ばないユニークな化学構造と興味深い生物活性を示すものが多く報告されており、医薬品のリード化合物や生命現象解明のための研究用試薬(ケミカルツール)などとして応用され、各種疾患治療や生命科学研究の推進に大きく貢献してきた¹。

我々は、がん疾患に関わるシグナル伝達に作用する天然物の発見を目指し、スクリーニング研究を行っており、有用な生物活性分子の創製を目指している。本稿ではがん疾患をはじめ、様々な疾患や生命現象に関与することが知られているウイント(Wnt)シグナルに着目した生物活性天然物の探索研究について紹介する。

2. Wnt シグナルとは

Wnt シグナルは、線虫、ショウジョウバエ、ゼブラフィッシュ、マウスおよびヒトに至るまで様々な生物種に保存されているシグナル伝達経路で、初期発生における体軸形成から各種組織・器官の形態形成、細胞の分化・増殖、組織幹細胞の維持、発がんにおける様々な生命現象の過程において多彩かつ重要な役割を担っている。Wnt は分子量約4万の分泌型糖タンパクであり、哺乳類においては現在までに19種のWntファミリーが知られている。本シグナル経路は、1) β -catenin/TCF (T-cell factor) を介して標的遺伝子の発現を調節する **Wnt/ β -catenin 経路**、2) 細胞骨格系の制御に関与する **細胞内平面極性(PCP)経路**、3) 細胞の接着、運動に関与している **Wnt/ Ca^{2+} 経路**の三つが知られている。 β -catenin/TCF 経路は古典的経路とも呼ばれ β -catenin に依存するが、他の二つは β -catenin に依存しない。 β -catenin は cadherin 結合タンパクとして同定され、細胞接着において重要な役割を担っている一方で、 β -catenin/TCF 経路においてはメディエーターとして機能し、Wnt シグナルの標的遺伝子の転写調節に関わる。このうち、本稿では β -catenin/TCF 経路に着目している。

Wnt リガンドタンパクがない状態すなわち Wnt シグナルが OFF の状態において、細胞質内の β -catenin は casein kinase-1 α (CK1 α)、glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β)、Axin, adenomatous polyposis coil (APC) など複合体 (β -catenin 分解複合体) を形成し、2つのキナーゼ CK1 α , GSK3 β によるリン酸化を受け、プロテアソーム系において分解される。一方 Wnt リガンドタンパクが存在する、すなわち Wnt シグナルが ON の状態において、Wnt タンパクが

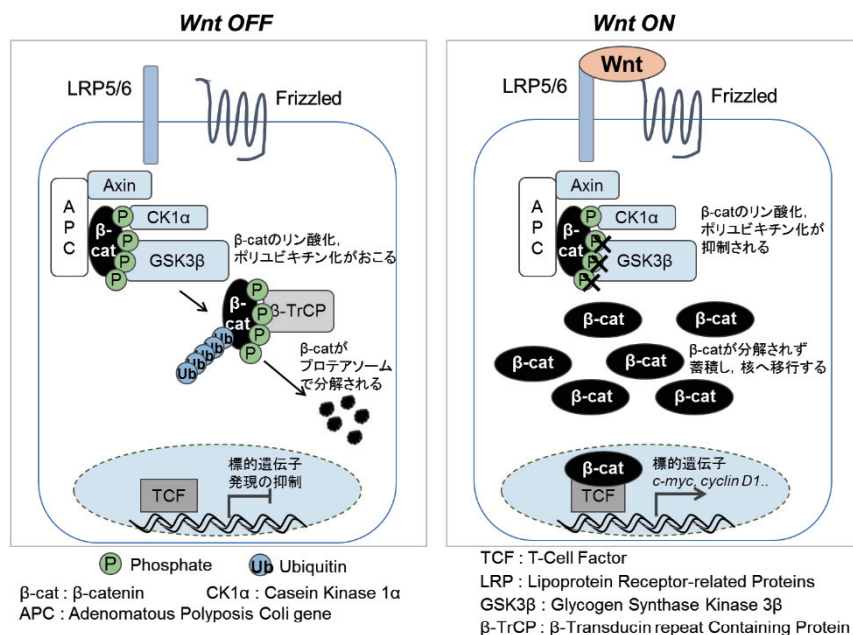


図1 Wntシグナル経路

frizzled (Fz) 受容体および共受容体である lipoprotein-related protein 5/6 (LRP5/6) に結合すると、 β -catenin のリン酸化、プロテアソーム系による分解が抑制され、細胞内に β -catenin が蓄積される。蓄積した β -catenin はその後、核内へ移行し TCF と複合体を形成し、標的遺伝子である *c-myc*, *cyclin D1*, *PPAR δ* , *COX-2* などの転写が亢進される (図 1)^{2,4}。

本シグナルは前述のように初期発生や組織・器官形成などの重要な生命現象に関わっている一方で、大腸がんをはじめとする種々のがん疾患における異常亢進が報告されている。また、糖尿病や精神疾患など各種疾患との関わりも示唆されている。このような背景から Wnt シグナルに作用する化合物は医薬品リード化合物や各種生命現象を研究する上での分子ツールとなることが期待される。

3. Wnt シグナルを標的としたスクリーニング⁵

当研究室で独自に構築した天然資源抽出物ライブラリーのうち、バングラデシュおよびタイにて採取した植物抽出物を対象として、TOPflash/FOPflash ルシフェラーゼアッセイシステム⁵を用いて Wnt シグナルを評価した。本アッセイシステムは、野生型 TCF 結合領域 (CCTTTGATC) をもつ SuperTOPflash レポーター遺伝子をヒト胎児腎細胞 HEK293 に安定導入した STF/293 細胞を用いた。試料添加によるルシフェラーゼ活性 (TOP 活性) の変化を測定することにより Wnt シグナルの最下流に位置する TCF/ β -catenin 転写活性の評価が可能である。本細胞は内在性 β -catenin 量が低いため、そのまま試験に用いると TOP 活性が小さい。そのため、試料添加の際 GSK3 β 阻害剤である LiCl をあわせて添加することにより、 β -catenin の分解を抑制し、TOP 活性を刺激した条件で試験を行った。また、細胞数の減少によりルシフェラーゼ活性が低下する可能性を除外する目的で、細胞生存率もあわせて評価した。

選別された良好な活性を示す化合物については、疑陽性を除く目的で、変異型 TCF 結合領域 (CCTTTGGCC) を

もつ SuperFOPflash を一過性導入した細胞を用いたルシフェラーゼ活性 (FOP 活性) をあわせて評価した。陽性試料であれば、FOP 活性に影響することなく TOP 活性のみを選択的に減少させると考えられる。しかし、偽陽性試料の場合、ルシフェラーゼたんぱく

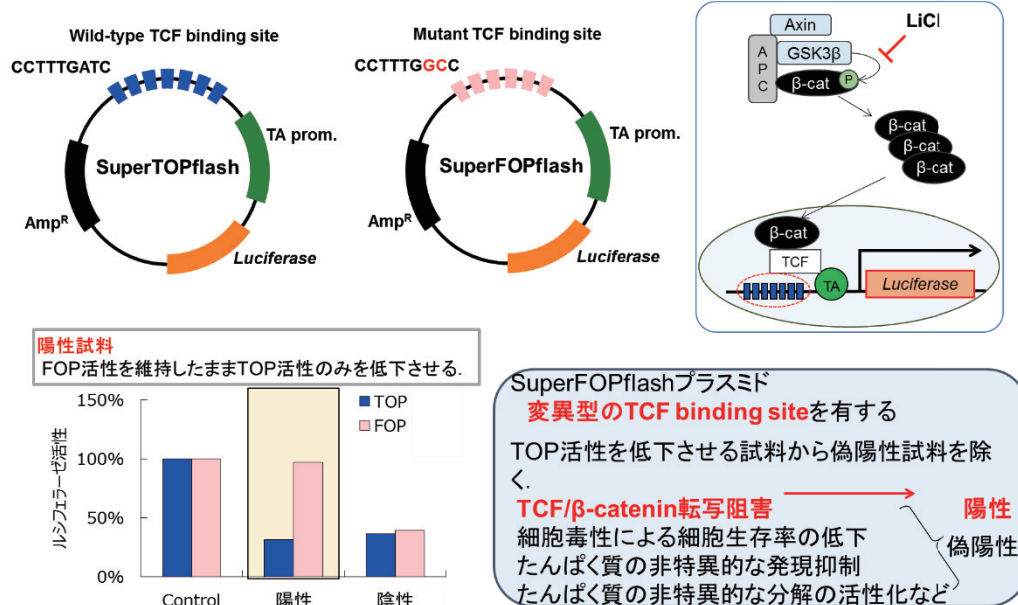


図 2 Wnt シグナル経路

影響すると考えられ、TOP 活性とともに FOP 活性も低下することが考えられる。したがって FOP 活性および細胞生存率を変化させることなく、TOP 活性のみを減少させるものが TCF/ β -catenin 転写阻害 (Wnt シグナル阻害) 活性をもつものと判断できる (図 2)。

我々は TOP 活性を指標としたスクリーニングにおいて阻害作用、または活性化作用を示す数種の植物抽出物を見出した。次にこれらの抽出物から得た活性成分とそれらの Wnt シグナル阻害活性について紹介する。

4. *Calotropis gigantea* から得られた Wnt シグナル阻害成分⁶

ガガイモ科植物 *Calotropis gigantea* (和名: カイガンタバコ) は常緑低木でアジア, アフリカの熱帯, 亜熱帯域に広く分布する. 本植物の滲出液メタノール抽出物は, スクリーニング試験において 5 $\mu\text{g/mL}$ の濃度で TOP 活性をほぼゼロに低下させたが, 細胞生存率の顕著な低下は認められなかった. 他の抽出物に比べより低濃度で TOP 阻害活性を示したことから, 強力な活性化合物の存在が期待され, その成分探索を行った. メタノール抽出物を溶媒分配して得られた酢酸エチル可溶部に活性が認められたことから, 活性試験を指標として, シリカゲル, ODS カラムによるさらなる分画を進めた. その結果, 六種のカルデノライド類 (1–6) を単離し, 核磁気共鳴 (NMR) および質量分析 (MS) などのスペクトルデータの解析および文献値との比較によりこれらの化学構造を決定した (図 3). これらは左側の 3' 位の置換基がそれぞれ異なっていたが, 10 位にアルデヒド基をもつ共通する骨格をもつ.

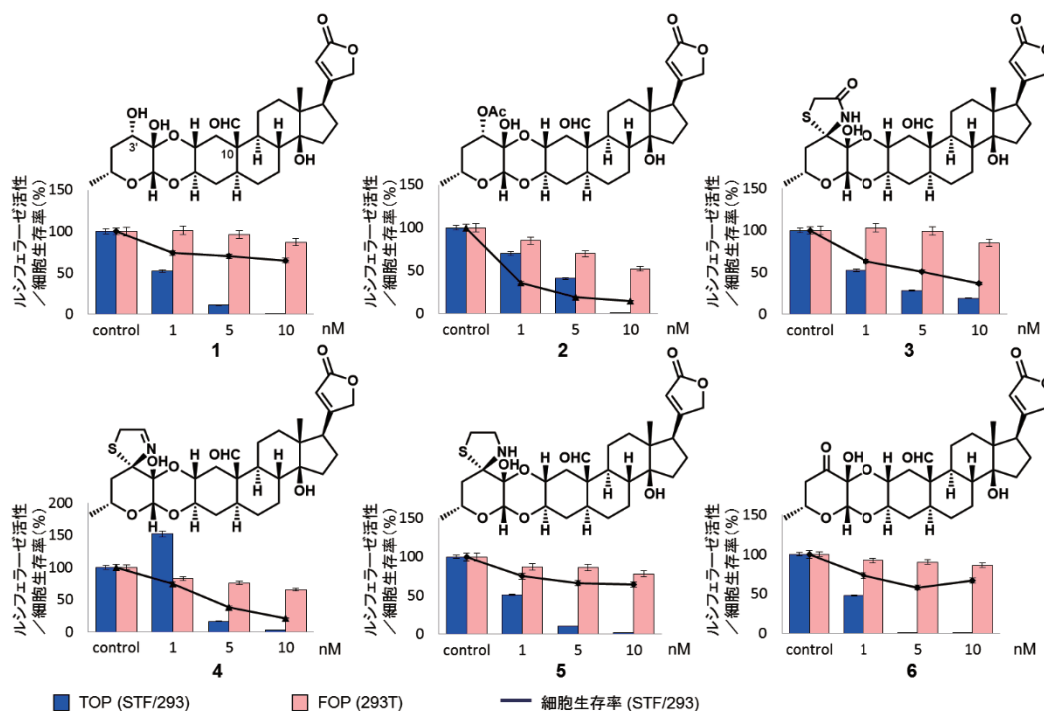


図 3 化合物 1-6 の構造式, TCF/ β -catenin 転写阻害作用

これら化合物は nM オーダーで TOP 活性を阻害し, その IC_{50} 値は 0.7–3.8 nM であったが, FOP 活性を顕著に低下させることはなかった. また, 1, 3, 5, 6 は細胞生存率を低下させることなく, TOP 活性を低下させていたことから, TCF/ β -catenin 転写阻害活性を有していると判明した (図 3). 一方, 2 と 4 については TOP 活性の IC_{50} 値付近の濃度において試験に用いた STF/293 細胞の細胞生存率の低下が認められたことから, TOP 活性の減少は, TCF/ β -catenin 転写阻害に起因するものではなく, 細胞数の減少によるもの推定した.

次に細胞増殖が Wnt シグナルに依存している大腸がん細胞に対する 1–6 の影響を調べた. ここでは, APC の欠失変異株である SW480 および DLD1 細胞と, β -catenin に変異をもつ HCT116 細胞を用いた. 比較対象として Wnt シグナル非依存性の大腸がん RKO 細胞を用いた. Wnt シグナルを阻害する化合物は Wnt 非依存性細胞には影響することなく, Wnt 依存性細胞に対してその細胞生存率を選択的に低下させると考えられる.

六種の化合物のうち, 五種 (1, 3–6) は 1–10 nM の濃度において RKO 細胞の細胞生存率を低下させることなく, Wnt 依存性の SW480, DLD1, HCT116 細胞の細胞生存率を低下させた (IC_{50} 値: 1.8–7.0 nM). この結果から, 1, 3, 5, 6 による Wnt シグナル依存性細胞の生存率の低下は, Wnt シグナルに起因するものと示唆された.

このうち calotropin (**1**)の Wnt シグナル阻害作用の分子機構の解明を目的として Wnt シグナル関連タンパクへの影響を検討した. はじめに, Wntシグナルの調節に重要な転写活性化因子 β -catenin への影響をウェスタンブロットにより調べた. その結果, SW480 細胞において **1** は濃度依存的に β -catenin を減少させており, 核内および細胞質においても減少が認められた(図 4A). β -catenin は, 前述のように細胞質内において 2 つのキナーゼ CK1 α , GSK3 β によ

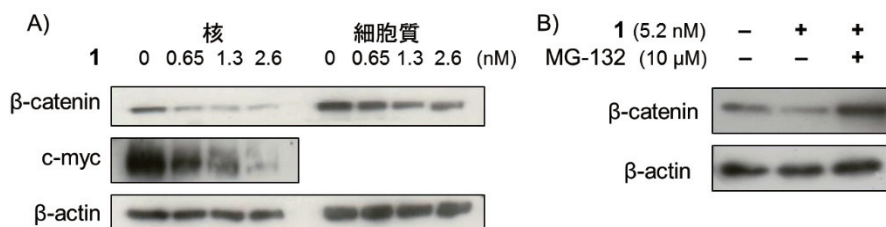


図 4 **1** はプロテアソーム系を介して β -catenin を分解する

A) SW480 細胞において **1** は濃度依存的に β -catenin および c-myc を減少させた

B) **1** の β -catenin 分解はプロテアソーム阻害剤 MG-132 により妨げられた

てリン酸化され, プロテアソーム系により分解される. 一方, 分解されない β -catenin は核内へ移行し, TCF などの分子と複合体を形成後, DNA に結合し, Wnt シグナルの標的遺伝子の転写を亢進する. もし, TCF/ β -catenin 転写阻害活性をもつ化合物が, 核

内 β -catenin のみを減少させた場合, A) β -catenin の核内蓄積の抑制が Wnt シグナル阻害 (TCF/ β -catenin 転写阻害) の作用機序と考えられる. 細胞質および核の両方で β -catenin を減少させない場合は, B) 核内において TCF などの複合体形成の阻害, もしくは標的遺伝子のプロモーター領域における転写調節領域との結合の阻害が主な作用機序と考えられる. しかし calotropin (**1**)は, 核内および細胞質の双方において β -catenin を減少させたことから, A), B) の機構ではなく, C) 細胞質内において β -catenin を減少させ, その結果として核内移行する β -catenin が減少し Wnt シグナル (TCF/ β -catenin 転写) が阻害されるものと考えられた. **1** による Wnt シグナルの阻害は, 本シグナルの標的遺伝子である c-myc タンパクレベルが, **1** の濃度に依存して低下していたことから支持された. 細胞質内で β -catenin が減少する要因として, プロテアソームシステムにおける β -catenin の分解促進が考えられることから, プロテアソーム阻害剤である MG-132 を用いて検討を行った. **1** のみの添加では β -catenin は減少したが, **1** と MG-132 とを併用すると β -catenin の減少は認められなかったことから(図 4B), **1** によりプロテアソーム系における β -catenin 分解が促進されたと考えられた.

APC 等との β -catenin 分解複体内において, プライミングキナーゼ CK1 α により β -catenin の Ser45 残基がリン酸化されると, GSK3 β は β -catenin の Thr41/Ser37/Ser33 残基を順次リン酸化する. Ser37, Ser33 のリン酸化を目印として β -transducin repeat containing protein (β -TrCP) により β -catenin はポリユビキチン化され, プロテアソーム系で分解される².

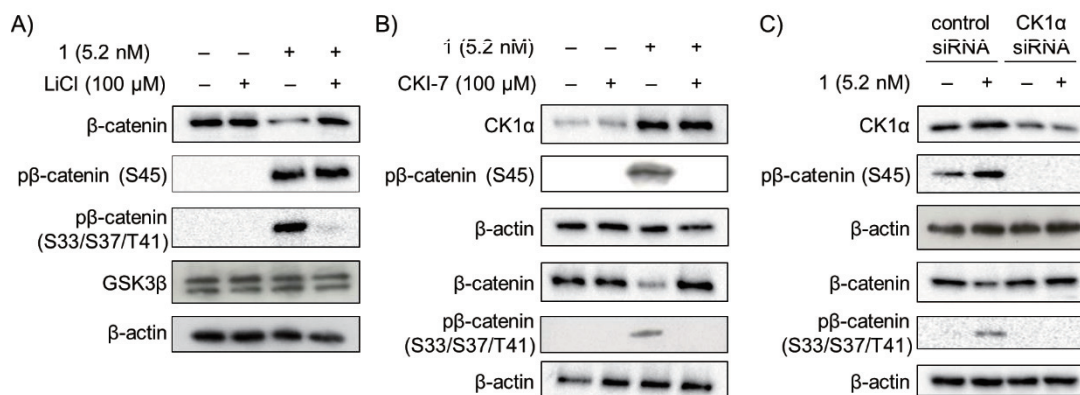


図 5 **1** の SW480 細胞における β -catenin の分解, リン酸化に対する影響

A) LiCl を用いた検討 B) CKI-7 を用いた検討 C) CK1 α siRNA を用いた検討

このことをふまえ、次に **1** の β -catenin リン酸化への影響について解析を行ったところ、**1** は β -catenin の Ser45, Ser33/Ser37/Thr41 のリン酸化を促進し、その結果 β -catenin を減少させた。GSK3 β 阻害剤である LiCl と **1** とを併用すると、 β -catenin の GSK3 β による Ser33/Ser37/Thr41 リン酸化は打ち消されたが、CK1 α による Ser45 リン酸化は増加したままであり、 β -catenin の減少は起こらなかった(図

5A)。また CK1 α 阻害剤である CKI-7 と **1** とを併用すると **1** により促進された CK1 α と GSK3 β によるリン酸化は抑制され、 β -catenin の減少も起こらなかった(図 5B)。siRNA により CK1 α をノックダウンした条件では **1** を添加しても CK1 α と GSK3 β によるリン酸化は認められず、 β -catenin の減少も起こらなかった(図 5C)。さらに **1** は GSK3 β のタンパクレベルは変化させず、CK1 α のタンパクレベルおよび mRNA を増加させることが判明した。以上のことから **1** は CK1 α を転写レベルで増加させることにより β -catenin リン酸化を促進する。これにより β -catenin のプロテアソーム系での分解を促進し、その結果、Wnt シグナルを阻害すると示唆された。

CK1 α に作用する低分子は、駆虫薬として用いられている pyrvinium⁷ やフェニルプロパノイドである honokiol⁸ が報告されている。pyrvinium は CK1 α の酵素活性を活性化し、honokiol は GSK3 β と CK1 α の両方をタンパクレベルで増加させる作用をもつ。本研究で見出した calotropin (**1**) は、pyrvinium や honokiol と異なり GSK3 β には影響を与えることなく CK1 α をタンパクレベルで増加させる作用機構をもつ。このような作用をもつ化合物はこれまでに報告がなく、calotropin (**1**) はユニークな作用機構をもつ化合物と考えられる。

5. *Xylocarpus granatum* から得られた Wnt シグナル阻害成分⁹

センダン科に属するマングローブ *X. granatum* は和名をハウガンヒルギといい、アジア、アフリカ、太平洋地域に広く分布する。スクリーニング試験の結果、強力な TCF/ β -catenin 転写阻害活性(TOP 活性阻害)を示した本植物葉部のメタノール抽出物について活性を指標に溶媒分配ならびに各種カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ODS、セファデックス LH-20 など)により分離精製を進めたところ、ヘキサン可溶部より四種のリモノイド類 (**7**–**10**) を単離した。各種二次元 NMR や MS スペクトルデータに基づく構造解析の結果、化合物 **7**, **8** は新規であり、それぞれ xylogranin A (**7**) および B (**8**) と命名した。**7** はメキシカノライド骨格、**8**, **9** はフラグマリン骨格に分類される。(図 6)

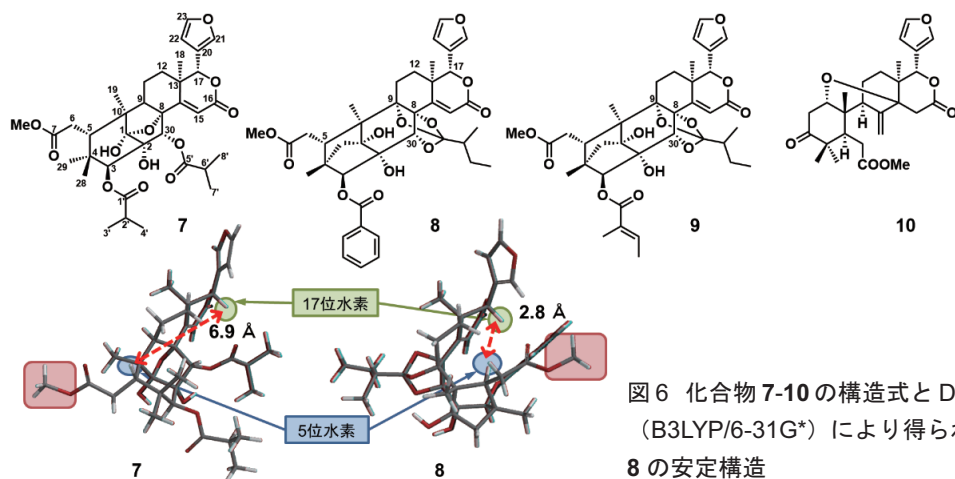


図6 化合物 **7**–**10** の構造式と DFT 計算 (B3LYP/6-31G*) により得られた **7**, **8** の安定構造

化合物 **8**, **9** の TOP 活性の IC₅₀ 値はそれぞれ 48.9, 54.2 nM であった。一方化合物 **7** は阻害活性を示さなかった。化学構造に着目すると、化合物 **8**, **9** は 8,9,30 位にオルトエステル基をもつが、**7** にはない。NOESY の解析の結果、**8** においては 5 位と 17 位間に NOE 相関が観測され、両者は空間的に近い位置関係にあることが示唆された。さらに、

DFT 計算より安定構造を検討したところ、化合物 **8** はかご状の形状をしており、H-5/H-17 間の距離は 2.8 Å と比較的近い距離にあると判明し、7 位のメキシ基は 17 位と同じ側、すなわち concave 側に存在することが示唆された。一方、**7** においては H-5/H-17 間の距離が 6.9 Å であること、および 7 位のメキシ基が 17 位とは逆側 (convex 側) に存在することが示唆され (図 6)、これらの構造的な違いが **7**, **8** の活性の違いに寄与していると推定した。

化合物 **8**, **9** について大腸がん細胞 (SW480, HCT116, DLD1) に対する細胞毒性を検討したところ、これらの化合物は比較対象としてあわせて評価したヒト胎児腎細胞 HEK293 細胞に比べ、Wnt 依存性の SW480 と HCT116 細胞に対してより強い細胞毒性を示した。

次に、化合物 **8** の作用を明らかにする目的で、SW480 細胞を用い以下の解析を行った。β-catenin のタンパクレベルを検討したところ、細胞質では顕著な変化は示さなかったが、核内においては濃度依存的に減少した (図 7A)。また、免疫染色法により β-catenin の局在を観察したところ、対照群では核内に認められた β-catenin が、**8** の添加により核から減少する傾向が認められた。以上のことから **8** は、核の β-catenin の蓄積を抑制する作用をもつと考えられた。さらに Wnt シグナルの標的遺伝子である c-myc および PPARδ に対する影響を検討したところ、**8** は 200 nM において細胞全体および核の c-myc, PPARδ をタンパクレベルで減少させた (図 7B)。また、**8** は低濃度 (50-100 nM) においては c-myc の mRNA を増加させるものの、200 nM においては、c-myc, PPARδ の mRNA を減少させた。以上のことから **8** は Wnt シグナルの転写活性化因子である β-catenin の核内での蓄積を阻害することにより Wnt シグナルの標的遺伝子の転写を抑制し、Wnt シグナルを阻害することが示唆された。

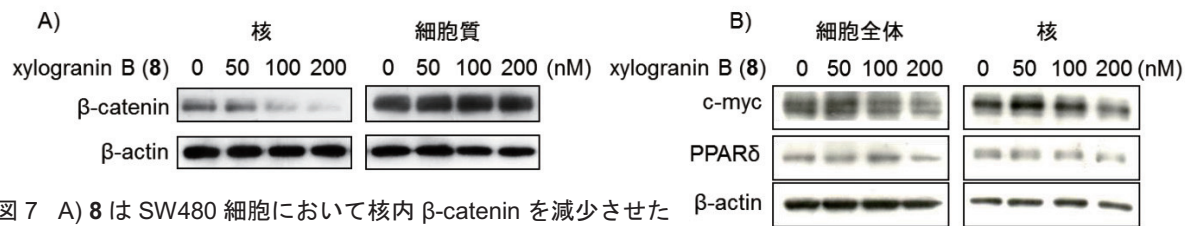


図 7 A) **8** は SW480 細胞において核内 β-catenin を減少させた
B) **8** の Wnt シグナル標的タンパクへの影響

リモノイド化合物は細胞毒性をはじめ、昆虫における摂食阻害作用など様々な生物活性をもつことが報告されているが¹⁰, Wnt シグナルの阻害作用に関する報告は今回が初めてであった。

8, **9** のようなオルトエステル基をもつフラグマリ型リモノイドは *X. granatum* およびその近縁種より数種報告されており^{10,11}, その活性構造相関に興味を持たれる。

6. *Eurycoma longifolia* から得られた Wnt シグナル阻害成分¹²

E. longifolia は、東南アジアに広く分布するニガキ科の灌木で、マレーシアではトンカットアリ (Tongkat Ali) と呼ばれ、強壮や解熱などを目的に民間薬として用いられている。スクリーニングにおいてヒットした本植物の根部メタノール抽出物について、活性を指標として分画

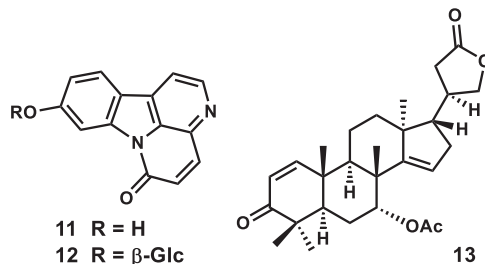


図 8 化合物 **11-13** の構造式

を進めたところ、β カルボリン型アルカロイドである 9-hydroxycanthin-6-one (**11**)、およびその配糖体である canthin-6-one 9-O-β-glucopyranoside (**12**)、リモノイドである 20,21,22,23-tetrahydro-23-oxoazadirone (**13**)を活性化化合物として単離した (図 8)。**11-13** はそれぞれ 6.8, 11.6, 3.0 μM で TCF/β-catenin 阻害活性を示した。また、これら化合物の各種細胞に対する細胞毒性を評価したところ、Wnt 依存性の大腸がん細胞に対して強い細胞毒性を示した。とくに **11** および **13** は他の Wnt 依存性大腸がん細胞に比べて SW480 細胞に対してより強い毒性を示した。

このうち **11** について、作用機序の解析を進めた。β-catenin 量への影響を検討したところ、本化合物は細胞質、核、両方において β-catenin 量を減少させた。次にリン酸化への影響を検討したところ、**11** は GSK3β によるリン酸化 (p-β-catenin (S33/S37/T41)) を増加させた。しかし CK1α によるリン酸化 (p-β-catenin (S45)) は変化しておらず、さらに GSK3β, CK1α 自体のタンパク量も変化していなかった。この結果から、**11** は、GSK3β の酵素活性を増加させることが推定された (図 9A)。この仮説は以下に示す GSK3β の siRNA によるノックダウン実験から支持された。**11** は control siRNA の存在下では β-catenin を減少させたが、GSK3β siRNA 存在下では **11** により誘導された β-catenin の減少は打ち消された。Ser 9 残基がリン酸化され不活性化された GSK3β (p-GSK3β (S9)) レベルについて調べたところ、**11** は control siRNA の存在下では減少していた。この条件では GSK3β のタンパクレベルは変化していなかったことから、**11** は GSK3β を活性化し、β-catenin のリン酸化を促進することで β-catenin の分解を促進するものと示唆された (図 9B)。前述のように β-catenin の分解には GSK3β による Ser33, Ser37, Thr41 残基のリン酸化に先立ち、プライミングキナーゼ CK1α による Ser45 残基のリン酸化が必要であると考えられている。すなわち β-catenin の分解は CK1α に依存した機構であると考えられている。しかし、**11** は p-β-catenin (S45) を増加させることなく、p-β-catenin (S33/S37/T41) を増加させていた。したがって、CK1α に依存しない β-catenin の分解機構の存在が考えられた。そこで、CK1α の siRNA を用いたノックダウン実験を行った。その結果、control siRNA 存在下に認められた **11** による p-β-catenin (S33/S37/T41) の増加と、β-catenin の減少は、CK1α siRNA 存在下においても同様に認められた (図 9C)。以上のことから **11** による β-catenin の分解促進には CK1α が関与せず、GSK3β の活性化を介して Wnt シグナルを阻害していることが示唆された。このような作用をもつ化合物は現在のところ報告されておらず、また、CK1α 非依存的に β-catenin を分解する機構についても報告がないことから、本化合物の作用は興味深いものと考えられる。

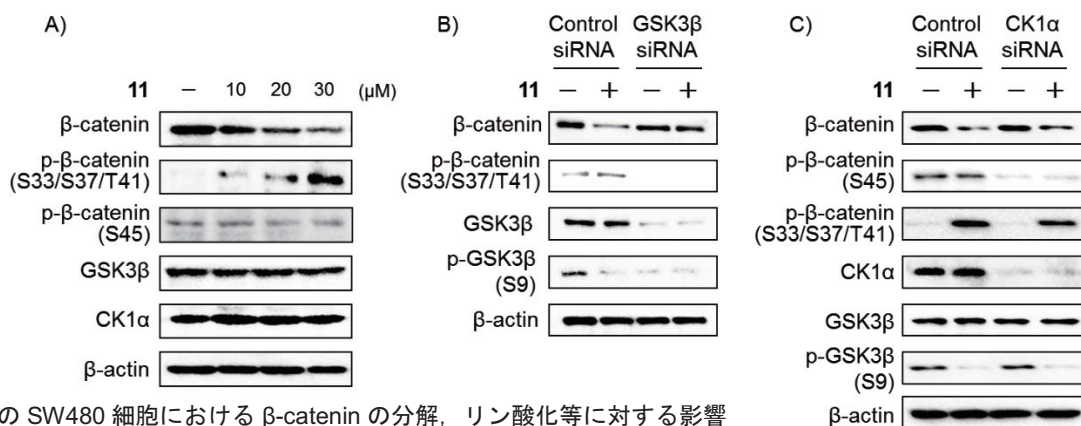


図 9 **11** の SW480 細胞における β-catenin の分解、リン酸化等に対する影響

A) リン酸化に対する検討 B) GSK3β を用いた検討 C) CK1α siRNA を用いた検討

次に本化合物の作用についてゼブラフィッシュを用いた *in vivo* 実験において検討したところ、本化合物の投与により、中脳後脳境界 (MHB: mid-hindbrain boundary) の形成不全、色素細胞の顕著な減少や、尾部の屈曲などの Wnt シグナル阻害と関連する表現型 (フェノタイプ) の変化が認められた。さらにゼブラフィッシュにおける Wnt シグナルの標的遺伝子である *zic2a* および *mitf* に対する影響を *in situ* hybridization を用いて調べたところ、これら標的遺伝子の発現の低下が確認できた。*zic2a* (zinc finger protein of the cerebellum 2a) は中脳の発達に関与しており、中脳視蓋などで発現が認められる。また、*mitf* (microphthalmia-associated transcription factor) は神経堤細胞に発現が認められ、神経堤細胞から色素細胞への分化誘導を制御することが知られている。これら標的遺伝子の低下が前述のフェノタイプの変化へ寄与していることが示唆された。前述した通り、**11** は *in vitro* 実験において GSK3β の活性化を介して Wnt シグナルを阻害していることが示唆された。そこでゼブラフィッシュにおける **11** の Wnt 阻害作用が GSK3β に関与して

いるかを検討する目的で、GSK3 β 阻害剤である BIO (6-bromo-indirubin-3'-oxime)を用い検討を行った。Wnt シグナルの活性化により認められるゼブラフィッシュのフェノタイプの変化として目の形成不全が知られている。BIO 単独処理では GSK3 β が阻害されることにより Wnt シグナルが活性化されるため、目

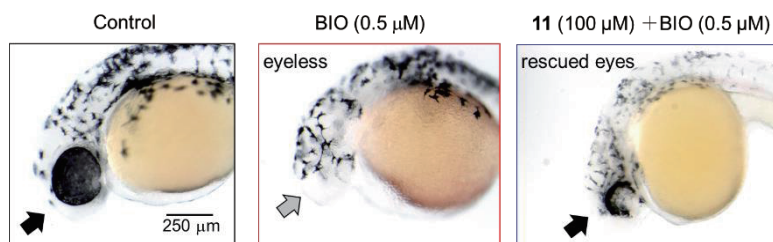


図 10 ゼブラフィッシュにおける BIO 誘発眼形成不全に対する 11 の影響

の形成不全が確認できる。しかし、BIO と 11 とを併用すると、目の形成が回復したフェノタイプが確認でき、*in vivo* においても本化合物は GSK3 β を介して Wnt シグナルを阻害していることが示唆された(図 10)。これらの結果を総合すると、本化合物は *in vivo*, *in vitro* 双方において GSK3 β の活性化を介して Wnt シグナルを阻害していると考えられた。

7. *Azadirachta excelsa* から得られた Wnt シグナル阻害作用をもつ化合物¹³

A. *excelsa* (センダン科)の果実メタノール抽出物は、10 $\mu\text{g/mL}$ において TOP 活性を約 80%阻害した。TOP 活性を指標として、溶媒分配、シリカゲルカラム、逆相 HPLC などにより本抽出物の分画を進めた。その結果、活性成分として新規化合物 14

を含む八種の化合物 (14–21) を得た(図 11)。核磁気共鳴(NMR), 質量分析(MS)などの各種スペクトルデータの解析に基づき、これら化合物の構造決定、同定を行った。

これら化合物の TOP 阻害作用は、7,14-oxetane, 15-ヒドロキシ体である 14 (IC_{50} = 33.7 μM), 15 (20 μM)および、15-

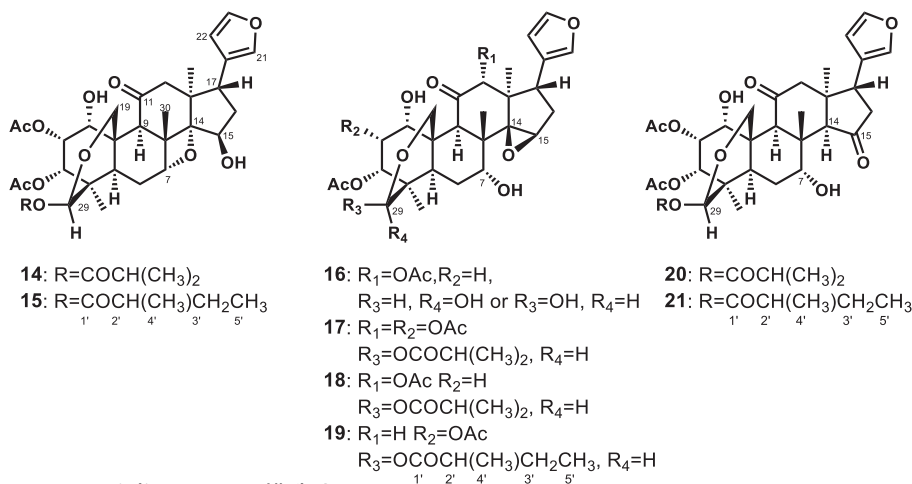


図 11 化合物 14–21 の構造式

ケット, 7-ヒドロキシ体である 20 (14.8 μM), 21 (36.7 μM)では中程度であったが、14,15-epoxy, 7-ヒドロキシ体である 16–19 では nM オーダーと強力であった (16; 127 nM, 17; 300 nM, 18; 252 nM, 19; 121 nM)。

このうち、17 について細胞増殖が Wnt シグナル依存性であるがん細胞に対する細胞毒性を検討したところ、AGS(ヒト胃がん), HCT116(ヒト大腸がん)細胞に対する IC_{50} 値はそれぞれ 239 nM, 161 nM であった。一方 Wnt シグナル依存性であるヒト大腸がん SW480 および DLD1, および Wnt 非依存性であるヒト大腸がん RKO

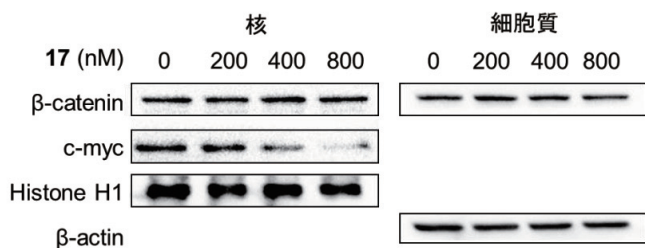


図 12 17 の β -catenin, c-myc に対する影響 (HCT116 細胞)

細胞に対する IC_{50} 値は 400 nM 以上であった。ウェスタンブロットによりさらなる解析を進めた結果、17 は Wnt シグナルの転写活性化因子 β -catenin の細胞質および核でのタンパクレベルを減少させることなく、Wnt シグナルの標的タンパクである c-myc の核内レベルを減少させることで、Wnt シグナルを阻害すると示唆された(図 12)。

8. *Ricinus communis* から得られた Wnt シグナル活性化作用をもつ化合物¹⁴

本スクリーニング研究では、Wnt 阻害を示す化合物だけではなく、活性化する化合物も見出した。*R. communis* (トウダイグサ科) の茎部メタノール抽出物は、10 µg/mL において約 80% TOP 活性を上昇させる作用を示した。TOP 活性を指標として分画を進めた結果、活性成分として ricinin (22), 7-oxo-β-sitosterol (23) を含む四種の成分を分離した(図 13)。22 および 23 はアッセイ細胞の細胞生存率を顕著に増加させることなく TOP 活性を上昇させた。また、これら化合物は FOP 活性を変化させなかったことから TCF/β-catenin 転写活性化作用をもつことが示唆された。

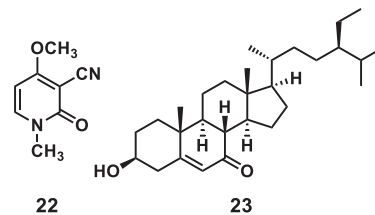


図 13 化合物 22, 23 の構造式

このうち 22 の作用についてさらに検討を進めた結果、22 は STF/293 細胞において細胞全体、細胞質、核において β-catenin のタンパク量を増加させた。次に β-catenin のリン酸化レベルを調べた結果、CK1α および GSK3β による β-catenin のリン酸化は顕著に減少していたものの、これらキナーゼのタンパクレベル

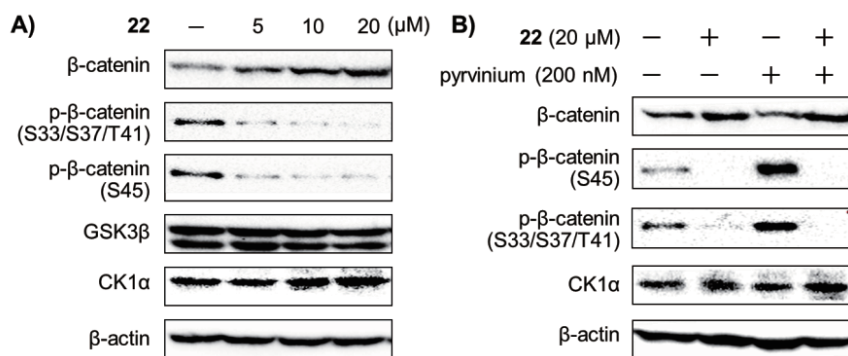


図 14 22 の STF/293 細胞における β-catenin の分解、リン酸化等に対する影響
A) リン酸化に対する検討 B) pyrvinium を用いた検討

の変化は認められなかった(図 14A)。この結果から 22 が CK1α の酵素活性を阻害している可能性が考えられたため、CK1α の活性化作用をもつ pyrvinium を用い検討した。その結果、22 と pyrvinium との併用により、pyrvinium 単独処理により引き起こされた β-catenin の減少と CK1α による β-catenin のリン酸化の増加が打ち消されたことから(図 14B)、22 は CK1α の酵素活性を阻害していることが示唆された。さらにゼブラフィッシュ胚を用いた *in vivo* での作用を検討したところ、22 は β-catenin を増加させることが判明した。

9. おわりに

以上、我々の研究で見出した Wnt シグナルに作用する生物活性天然物とそれらの活性発現機構について紹介した。得られた一部の活性天然物についてはその作用機序の一端を明らかにすることができた。その作用機序を β-catenin に対する影響に焦点を当ててまとめると以下ようになる。

1) β-catenin の分解に作用する: 1 は CK1α を転写レベルで増加させ、β-catenin のリン酸化、分解を促進し、Wnt シグナルを阻害する。11 は GSK3β の活性化により β-catenin のリン酸化、分解を促進し、Wnt シグナルを阻害する。22 は CK1α の酵素活性を阻害することにより、β-catenin のリン酸化、分解を抑制し、Wnt シグナルを活性化する。

2) β-catenin の核内蓄積に作用する: 8 は β-catenin の核内蓄積を抑制する。

3) β-catenin のタンパクレベルには影響しない: 17 は β-catenin レベルを変化させなかったが、Wnt シグナルの標的遺伝子の発現を低下させると示唆された。

このように、本研究では β-catenin に対して様々な作用点で影響し Wnt シグナルに作用する生物活性天然物を見出した。Wnt シグナルに対して作用する医薬品はいまだ上市されたものではなく、現在いくつかの薬物の臨床試験が行われている。また、Wnt シグナル経路の制御機構はいまだ不明な部分も多いとされている。Wnt シグナルに作用す

る低分子化合物の探索は精力的に行われているもののその多くが合成化合物を対象としたものであり、天然物を対象とした Wnt シグナルに作用する天然物の探索例は多くない。今回紹介した化合物やその関連化合物を活用して Wnt シグナルの未解明な部分を明らかにすることにより、生命科学研究や医薬品開発へ貢献したい。

謝辞:本研究は千葉大学大学院薬学研究院 活性構造化学研究室である。ご指導いただきました石橋正己教授、荒井緑准教授に深く感謝申し上げますとともに、研究室メンバーの努力に深く感謝いたします。本研究を遂行するにあたり、植物採取にご協力くださいましたクルナ大学(バングラデシュ) Samir K. Sadhu 教授、ダッカ大学(バングラデシュ) Firoj Ahmed 教授、テムコ・コーポレーション小谷野喬博士、コンケン大学(タイ) Thaworn Kowithayakorn 教授、STF/293 細胞をご恵与くださいましたジョンホプキンス大学 Jeremy Nathans 教授、SuperFOP-Flash プラスミドをご恵与くださいましたワシントン大学 Randall Moon 教授に心から感謝申し上げます。ゼブラフィッシュの実験に際しまして多大なご指導、ご支援をいただきました千葉大学大学院薬学研究院 生化学研究室の伊藤素行教授、溝口貴正博士に深謝いたします。本研究遂行に当たりご支援を賜りました日本学術振興会科学研究費、コスメトロジー研究振興財団、濱口生化学振興財団、武田科学振興財団に感謝いたします。

参考文献

1. Ueda, M., Chemical biology of natural products on the basis of identification of target proteins. *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 658-666.
2. Anastas, J. N.; Moon, R. T., WNT signalling pathways as therapeutic targets in cancer. *Nat. Rev. Cancer* **2013**, *13*, 11-26.
3. 菊池 章, Wnt シグナルネットワークとその異常による病態. *生化学* **2009**, *81*, 780-792.
4. Clevers, H.; Nusse, R., Wnt/ β -catenin signaling and disease. *Cell* **2012**, *149*, 1192-1205.
5. Li, X.; Ohtsuki, T.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M., New Wnt/ β -catenin signaling inhibitors isolated from *Eleutherine palmifolia*. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 540-547.
6. Park, H. Y.; Toume, K.; Arai, M. A.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M., Calotropin: A Cardenolide from *Calotropis gigantea* that Inhibits Wnt Signaling by Increasing Casein Kinase 1 α in Colon Cancer Cells. *ChemBioChem* **2014**, *15*, 872-878.
7. Thorne, C. A.; Hanson, A. J.; Schneider, J.; Tahinci, E.; Orton, D.; Cselenyi, C. S.; Jernigan, K. K.; Meyers, K. C.; Hang, B. I.; Waterson, A. G.; Kim, K.; Melancon, B.; Ghidu, V. P.; Sulikowski, G. A.; LaFleur, B.; Salic, A.; Lee, L. A.; Miller, D. M.; Lee, E., Small-molecule inhibition of Wnt signaling through activation of casein kinase 1 α . *Nat. Chem. Biol.* **2010**, *6*, 829-836.
8. Singh, T.; Katiyar, S. K., Honokiol inhibits non-small cell lung cancer cell migration by targeting PGE2-mediated activation of β -catenin signaling. *PLoS One* **2013**, *8*, e60749.
9. Toume, K.; Kamiya, K.; Arai, M. A.; Mori, N.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M., Xylogranin B: A Potent Wnt Signal Inhibitory Limonoid from *Xylocarpus granatum*. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6106-6109.
10. Tan, Q.-G.; Luo, X.-D., Meliaceous Limonoids: Chemistry and Biological Activities. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7437-7522.
11. Liao, S.-G.; Chen, H.-D.; Yue, J.-M., Plant Orthoesters. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1092-1140.
12. Ohishi, K.; Toume, K.; Arai, M. A.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Mizoguchi, T.; Itoh, M.; Ishibashi, M., 9-Hydroxycanthin-6-one, a β -Carboline Alkaloid from *Eurycoma longifolia*, Is the First Wnt Signal Inhibitor through Activation of Glycogen Synthase Kinase 3 β without Depending on Casein Kinase 1 α . *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 1139-1146.
13. 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.* **2015**, *11*, 280-285.
14. Ohishi, K.; Toume, K.; Arai, M. A.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Mizoguchi, T.; Itoh, M.; Ishibashi, M., Ricinine: A pyridone alkaloid from *Ricinus communis* that activates the Wnt signaling pathway through casein kinase 1 α . *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 4597-4601.

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 殊	Assistant Professor	Shu Zhu (Ph.D.)
研究員	葛 躍 偉	Postdoctoral Fellow	Yuewei Ge (Ph.D.)
技能補佐員	幸 雅 子	Assistant	Masako Yuki
事務補佐員	新 井 恵 子	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

イギリス、オランダ、ドイツ、フランス及びスウェーデンの植物園を訪問し、中国からヨーロッパにもたらされた *Rheum* 属植物の調査を行った。

Ⅱ) 薬用植物・生薬の多様性の解析

- 1) *Gentiana* 属植物 13 種 2 変種の核 rDNA の ITS 領域の遺伝子多型から分類上有用なマーカー配列を見出し、市場流通生薬の「竜胆」及び「秦艽」を同定した。また、*G. scabra* 由来の竜胆及び *G. crassicaulis* 由来の秦艽から、新規なセコイリド配糖体 12 成分を単離、同定した。それらに既知 21 成分を加えて、抗炎症活性を調べた。
- 2) 赤芍の抗アレルギー成分の探索研究により、モノテルペノイド 16 成分を単離、同定した。

Ⅲ) 薬用植物の国内栽培の拡充を指向した研究

- 1) シャクヤクの根の調製加工法として、掘り上げ後の低温保存と湯通しの重要性をペオニフロリン、ペンタガロイルグルコースなどの含量から明らかにした。また、イメージング質量分析により、アルビフロリンなどの二次代謝産物の組織内分布を明らかにした。
- 2) エゾウコギの養液栽培を行い、収穫された葉にカフェオイルキナ酸類など 10 成分を見出した。

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、日本で流通しているキョウカツ、及びケイガイの ITS 領域の塩基配列の解析を行い、それらの基源種を明らかにした。

◇原著論文

- 1) He J. Y., Zhu S., Komatsu K., Goda Y., Cai S. Q.: Genetic polymorphism of medicinally-used *Codonopsis* species in an internal transcribed spacer sequence of nuclear ribosomal DNA and its application to authenticate *Codonopsis Radix*. J. Nat. Med., 68: 112-24, 2014.
- 2) Wiriyakarun S., Zhu S., Komatsu K., Sukrong S.: The use of cycleave PCR for the differentiation

- of the rejuvenating herb species *Pueraria candollei* (White Kwao Khruea), *Butea superba* (Red Kwao Khruea), and *Mucuna macrocarpa* (Black Kwao Khruea), and the simultaneous detection of multiple DNA targets in a DNA admixture. Nat. Prod. Commun., 9: 111-7, 2014.
- 3) He J. Y., Zhu S., Goda Y., Cai S. Q., Komatsu K.: Quality Evaluation of Medicinally-used *Codonopsis* Species and *Codonopsis Radix* Based on the Contents of Pyrrolidine Alkaloids, Phenylpropanoids and Polyacetylenes. J. Nat. Med., 68: 326-39, 2014.
 - 4) Shimada K., Natamura Y., Kawase M., Komatsu K., Saito T., Takahashi K.: Establishment of a methodology for identifying *Paeoniae Radix* based on metallomics analysis. J. Nat. Med., 68: 407-13, 2014.
 - 5) He J. Y., Zhu S., Komatsu K.: HPLC/UV Analysis of Polyacetylenes, Phenylpropanoid and Pyrrolidine Alkaloids in Medicinally Used *Codonopsis* Species. Phytochem. Anal., 25: 213-9, 2014.
 - 6) Tsukahara K., Toume K., Ito H., Ishikawa N., Ishibashi M.: Isolation of β -indomycinone guided by cytotoxicity tests from *Streptomyces* sp. IFM11607 and revision of its double bond geometry. Nat. Prod. Commun., 9: 1327-8, 2014.
 - 7) Andoh T., Kitamura R., Fushimi H., Komatsu K., Shibahara N., Kuraishi Y.: Effects of goshajinkigan, hachimijogan, and rokumigan on mechanical allodynia induced by paclitaxel in mice. J. Tradit. Complement. Med., 4: 293-7, 2014.

◇著書

- 1) 小松かつ子, 朱姝: 生薬の多様性解析と標準化. 川原信夫監修「薬用植物・生薬の最前線—国内栽培技術から品質評価, 製品開発まで」, シーエムシー, 東京, 2014, p. 157-65.

◇総説

- 1) Kuboyama T., Tohda C., Komatsu K.: Effects of Ashwagandha (roots of *Withania somnifera*) on neurodegenerative diseases. Current Topics, Biol. Pharm. Bull., 37: 892-7, 2014.
- 2) 當銘一文: メラニン生成にかかわるウィントシグナルを調節する天然物の探索. フレグランスジャーナル, 2014, 42: 61-70.
- 3) 當銘一文, 石橋正己: ウィントシグナル調節を目指した生物活性天然物の探索. 化学と生物, 2014, 52: 731-41.

◇学会報告 (*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- * 1) Komatsu K., Zhu S., He J. Y.: Genetic and chemical polymorphism of medicinally-used *Codonopsis* species and its application to evaluate *Codonopsis Radix*. International Symposium on Herbal Medicine and Natural Resources, 2014, 2, 22-23, Kanazawa, Japan. (Invited lecture)
- 2) Zhu S., Shirakawa A., Shi Y. H., Yu X. L., Tamura T., Yoshimatsu K., Komatsu K.: Comparing the contents of main components in the roots of Bonten, a medicinal cultivar of *Paeonia lactiflora* after different post-harvest processing. The 8th JSP-CCTCNM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy, 2014, 9, 13, Fukuoka, Japan.
- 3) Fushimi H., Fushimi N., Zhu S., Komatsu K.: A list book recording the precious articles in the Museum of Material Medica, 2014, 9, 13, Fukuoka, Japan.
- 4) Nakamura K., Ryuse M., Zhu S., Komatsu K., Hattori M., Iwashima M.: Analysis of DNA fragments encoding puerarin metabolizing enzyme from a human intestinal bacterium. The 8th JSP-CCTCNM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy, 2014, 9, 13, Fukuoka, Japan.
- 5) Ge Y. W., Kazuma K., Zhu S., Yoshimatsu K., Komatsu K.: Comprehensive Analysis of Sequencing Proanthocyanidin Oligomers in Rhubarb by HPLC-ESI-MSⁿ. The 8th JSP-CCTCNM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy, 2014, 9, 13, Fukuoka, Japan.
- 6) He Y. M., Zhu S., Wu X. T., Ge Y. W., Komatsu K.: Genetic and chemical diversity of *Gentiana*

- plants and drugs (4) –Isolation of constituents with anti-inflammatory activity from *Gentianae Macrophyllae Radix*. The 8th JSP-CCTCNM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy, 2014, 9, 13, Fukuoka, Japan.
- 7) Harada K., Oda T., Sumi A., Ueno N., Kojoma M., Yamamoto Y., Zhu S., Komatsu K., Hirata K.: Application of metabolomics for quality evaluation of licorice (*Glycyrrhiza uralensis* Fisher). The 8th JSP-CCTCNM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy, 2014, 9, 13, Fukuoka, Japan.
 - 8) Fushimi H., Fushimi N., Komatsu K.: Investigation of Japanese folk medicines for enriching the contents of the Ethnomedicine Database. The 8th JSP-CCTCNM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy, 2014, 9, 13, Fukuoka, Japan.
 - 9) Zhu S., Yu X. L., Komatsu K.: Genetic and chemical characterization of white and red peony root derived from *Paeonia lactiflora*. The 28th International Symposium on the Chemistry of Natural Products and the 8th International Conference on Biodiversity (ISCNP28 & ICOB8), 2014, 10, 19-24, Shanghai, China.
 - * 10) Komatsu K.: Development of branded herbal drugs on the basis of analytical results on genetic and chemical diversity of medicinal plants. The 14th International Symposium on Traditional Medicine in Toyama (2014), 2014, 10, 27-28, Toyama, Japan.
 - * 11) Ishibashi M., Arai M. A., Toume K.: New heterocyclic natural products isolated in screening studies on disease and development pathways. The 3rd International Symposium on Chemical Biology of Natural Products: Target ID and Regulation of Bioactivity, 2014 10, 29, Osaka.
 - 12) Fuentes R. G., Toume K., Arai M. A., Ishibashi M.: Scopadulciol, isolated from *Scoparia dulcis*, overcomes TRAIL resistance in AGS human gastric adenocarcinoma cells. The Annual Meeting of the Philippine Society for Biochemistry and Molecular Biology, 2014, 12, 4-5, Cebu City, Philippine.
 - * 13) Toume K.: Search for bioactive natural products that affect on WNT signaling pathway. 2014 Joint Symposium of the Natural Products Research Institute at Seoul National University and the Institute of Natural Medicine at University of Toyama, 2014, 12, 10, Seoul, Korea.
 - 14) 何毓敏, 朱姝, 吳曉婷, 小松かつ子: *Gentiana* 属生薬の基原と品質に関する研究 (1) —New secoiridoids from *Gentianae Scabrae Radix*. 日本薬学会第 134 年会, 2014, 3, 27-30, 熊本.
 - 15) 吳曉婷, 朱姝, 于曉麗, 合田幸広, 小松かつ子: *Gentiana* 属生薬の基原と品質に関する研究 (2) —*Gentiana* 属 4 種及び竜胆の ITS 配列について. 日本薬学会第 134 年会, 2014, 3, 27-30, 熊本.
 - 16) 中村賢一, 竜瀬真衣, 渥美志保, 小松かつ子, 服部征雄, 岩島誠: プエラリン代謝反応における酵素反応中間体の同定. 日本薬学会第 134 年会, 2014, 3, 27-30, 熊本.
 - 17) 深谷晴彦, 重森源太, 一柳幸生, 朱姝, 小松かつ子, 竹谷孝一: Stemonamine C, D の絶対構造について. 日本薬学会第 134 年会, 2014, 3, 27-30, 熊本.
 - 18) 葛躍偉, 村上守一, 田村隆幸, 川本元裕, 磯田進, 朱姝, 吉松嘉代, 小松かつ子: Chemical constituents analysis of the leaf of *Eleutherococcus senticosus* cultivated in different environment. 第 31 回和漢医薬学会学術大会, 2014, 8, 31, 千葉.
 - 19) 浅沼舞, 中西正倫, 山路誠一, 伏見裕利, 小松かつ子: 本草文献にみられる『紫参』の性状記載について. 第 31 回和漢医薬学会学術大会, 2014, 8, 31, 千葉.
 - 20) 吳曉婷, 朱姝, 合田幸広, 小松かつ子: *Gentiana* 属生薬の基原と品質に関する研究 (3) —*Gentiana* 属 8 種及び秦艽の ITS 配列について. 日本生薬学会第 61 回年会, 2014, 9, 13-14, 福岡.
 - 21) 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 stemoninoamide 型アルカロイドの絶対構造について. 日本生薬学会第 61 回年会, 2014, 9, 13-14, 福岡.
 - 22) 関谷好至, 一柳幸生, 重森源太, 沓澤尚子, 朱姝, 小松かつ子, 竹谷孝一: *Stemona tuberosa* より得られた 4 級アルカロイドの構造. 日本生薬学会第 61 回年会, 2014, 9, 13-14, 福岡.
 - 23) 中村賢一, 岩島誠, 竜瀬真衣, 福原隼, 朱姝, 小松かつ子, 服部征雄: プエラリン C-配糖体代謝反応における酵素反応中間体の構造決定. 日本生薬学会第 61 回年会, 2014, 9, 13-14, 福岡.

- 24) 土生理, 當銘一文, 荒井緑, 小谷野喬, Kowithayakorn T., 石橋正己: *Artocarpus communis* 由来の TRAIL 耐性克服作用をもつプレニルフラボン成分. 第 58 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会, 2014, 9, 20-22, 和歌山.
- 25) 丸山卓郎, 河野徳昭, 朱姝, 小松かつ子, 川原信夫, 合田幸広: 薬用植物総合情報データベースの構築—カッコンの遺伝子情報—. 第 58 回日本薬学会関東支部大会, 2014, 10, 4, 東京.
- 26) 當銘一文, 朴賢英, 神谷謙太郎, 荒井緑, Sadhu S. K., Ahmed F., 石橋正己: *Calotropis gigantea* および *Xylocarpus granatum* からのウイントシグナル阻害成分の探索. 第 56 回天然有機化合物討論会, 2014, 10, 15-17, 高知.
- 27) 大石健介, 當銘一文, 荒井緑, 溝口貴正, 伊藤素行, 小谷野喬, Kowithayakorn T., 石橋正己: *Eurycoma longifolia* 等からの Wnt シグナルを阻害する天然物の探索. 第 20 回天然薬物の開発と応用シンポジウム, 2014, 11, 5-6, 東京.

◇その他

講演等

- 1) 小松かつ子: 世界の伝統医薬学. 平成 26 年度漢方医学と生薬講座 (第 2 回), NPO 法人富山のくすし, 2014, 5, 10, 富山.
- 2) 小松かつ子: 漢方医学・生薬について. 富山大学赅鞭会, 2014, 5, 21, 富山.
- 3) 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, 2013, 6, 15, 富山市八尾白木峰.
- 4) 小松かつ子: 中国の資源危機に使命感. 朝日新聞 (朝刊). 2014, 7, 2: 29.
- 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, 2014, 7, 6, 富山市猿倉山.
- 6) 小松かつ子: 講義「和漢薬／生薬 入門」. 第 19 回和漢医薬学総合研究所夏期セミナー, 2014, 8, 20-22, 富山.
- 7) 小松かつ子: 体験実習「和漢薬鑑定に挑戦」. 第 19 回和漢医薬学総合研究所夏期セミナー, 2014, 8, 20-22, 富山.
- 8) 小松かつ子: 「薬食同源」と薬膳. 平成 26 年度第 1 回「富山やくぜん」研修会, 富山市商工労働部, 2014, 8, 26, 富山.
- 9) 小松かつ子: 世界の薬用植物 (インド・チベット・モンゴルの医学と薬用植物). 平成 26 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, 2014, 10, 19, 東京.
- 10) 小松かつ子: 世界の伝統医薬学. 富山新聞 (朝刊), 2014, 10, 28: 26.
- 11) 小松かつ子: 和漢薬を健康に活かす. 平成 26 年度富山市民大学「生活医学薬学を学ぶ」, 2014, 10, 31, 富山.
- 12) 小松かつ子, 伏見裕利, 朱姝: 現地学習 (民族薬物資料館). 平成 26 年度富山市民大学「生活医学薬学を学ぶ」, 2014, 11, 1, 富山.
- 13) 小松かつ子: 身近な和漢薬の勧め. 平成 26 年度北陸 4 大学連携まちなかセミナー, 2014, 11, 8, 福井.
- 14) 小松かつ子: 民族薬物資料館の見学. 平成 26 年度漢方医学と生薬講座 (第 7 回), NPO 法人富山のくすし, 2014, 11, 15, 富山.
- 15) 小松かつ子: 食と健康: 薬膳の応用. 富山家庭裁判所《健康管理講習会》, 2014, 12, 24, 富山.

受賞

- 1) 當銘一文: 平成 26 年度日本生薬学会学術奨励賞「シグナル伝達に作用する生物活性天然物の探索研究」. 2014, 9.
- 2) 小松かつ子, 朱姝: 平成 26 年度日本生薬学会論文賞「Comparative studies of saponins in 1-3-year-old main roots, fibrous roots, and rhizomes of *Panax notoginseng*, and identification of different parts and growth-year samples」. 2014, 9.

- 3) 朱姝：The 8th JSP-CCTCNM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy ベストポスター賞
「Comparing the contents of main components in the roots of Bonten, a medicinal cultivar of *Paeonia lactiflora* after different post-harvest processing」. 2014, 9, 福岡.

◇海外調査

- 1) 小松かつ子, 数馬恒平：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, 日本学術振興会科学研究費, 基盤研究(B), 2014, 7, 16-8, 2, イギリス, オランダ, ドイツ, フランス, スウェーデン.
- 2) 小松かつ子：四川省における道地薬材の調査, 2014, 9, 20-24, 中国四川省.

◇非常勤講師

- 1) 小松かつ子：富山医療福祉専門学校看護学科治療論 I 「和漢診療」, 2014, 6, 12, 滑川.

◇共同研究

学内

- 1) 東田千尋, 門脇真, 数馬恒平 (和漢医薬学総合研究所)：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, 2012～2014.
- 2) 安東嗣修 (大学院医学薬学研究部)：抗癌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～

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)医薬基盤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)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター)：人工水耕栽培システムにより生産した甘草等漢方薬原料生薬の実用化に向けた実証的研究, 2012～2014.
- 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, 伏見裕利 (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, 2012～2014.
- 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～

海外

- 1) 蔡少青 (中国・北京大学薬学院), 魏勝利 (中国・北京中医薬大学)：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, 2012～2014.

◇研究費取得状況

- 1) 日本学術振興会科学研究費補助金，基盤研究(B)（第3年度）（代表：小松かつ子，分担：朱姝）「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」
- 2) 日本学術振興会科学研究助成基金助成金，若手研究(B)（第2年度）（代表：當銘一文）「ウィントシグナル伝達経路制御を目指した天然物ケミカルバイオロジー」
- 3) 日本学術振興会科学研究費補助金，基盤研究(C)（第1年度）（代表：朱姝）「サボニン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26年度厚生労働科学研究委託費，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）：「原料生薬の品質確保に資する評価法の戦略的開発」
- 5) 平成25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：小松かつ子，研究協力者：朱姝）「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」
- 6) 平成24年度厚生労働科学研究費補助金，創薬基盤推進研究事業「人工水耕栽培システムにより生産した甘草等漢方薬原料生薬の実用化に向けた実証的研究」（分担：小松かつ子，研究協力者：朱姝）：「地域企業との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) 濱口生化学振興財団研究助成金（代表：當銘一文）「天然低分子化合物による新規ウィントシグナル制御戦略の開拓」
- 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）「富山県ブランド芍薬の基盤・臨床研究」
- 10) 公益財団法人 日本教育公務員弘済会富山支部 平成26年度研究大会助成（小松かつ子）第14回国際伝統医薬シンポジウム・富山2014&第35回富山大学和漢医薬学総合研究所特別セミナー
- 11) 公益財団法人 田村科学技術振興財団 平成26年度下期 講演会・シンポジウム等開催助成（小松かつ子）第14回国際伝統医薬シンポジウム・富山2014「伝統薬物のサステナビリティと創薬への展開」
- 12) 富山大学杉谷（医薬系）キャンパス国際交流基金 平成26年度国際シンポジウム開催援助事業（小松かつ子）第14回国際伝統医薬シンポジウム・富山2014「伝統薬物のサステナビリティと創薬への展開」
- 13) 平成26年度和漢医薬学総合研究所公募型共同研究，研究集会（小松かつ子）第14回国際伝統医薬シンポジウム・富山2014&第35回富山大学和漢医薬学総合研究所特別セミナー
- 14) 平成26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」
- 15) 平成26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：朱姝）「ヒト腸内細菌由来ブエラリン代謝酵素の単離と遺伝子クローニング」
- 16) 平成26年度和漢医薬学総合研究所公募型共同研究，一般研究Ⅱ（分担：小松かつ子）「Genetic and metabolomics analysis of *Carthamus* species growing in Egypt and Libya」

◇研究室在籍者

学部3年：白川愛扇，堀田健一郎（2014, 12/8～），富田有紀（2014, 12/8～）
大学院修士2年：呉 曉婷（2014, 9/30 まで）

大学院博士2年：石 燕紅

大学院博士3年：何 毓敏

外国人客員研究員：楊 全（2014, 3/5～2014, 9/5），吳 曉婷（2014, 10/1～2015, 3/31），
Dalia Adel Mohamed AlMahdy (2014, 9/2～11/28)

協力研究員：高橋京子（大阪大学，2014, 4/1～2015, 3/31），中村賢一（鈴鹿医療科学大学，2014, 4/1～2015, 3/31）

◇学位（修士，博士）取得者

修士論文：

吳 曉婷：*Gentiana* 属植物を基原する漢薬「竜胆」と「秦艽」の遺伝的多様性の解析と品質評価

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、有機化学を基盤としたあらたな天然資源の開拓だけではなく、生物有機化学や構造生物学、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) 植物ポリケタイド合成酵素の X 線結晶構造を基盤とした超精密機能解析と触媒機能の拡張
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 新規有用類縁体の創製を指向した放線菌由来の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活性を有する物質の探索とそれらからの誘導体の合成

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) Noike M., Matsui T., Ooya K., Sasaki I., Ohtaki S., Hamano Y., Maruyama C., Ishikawa J., Satoh Y., Ito H., Morita H., Dairi T.: Peptide synthesis cooperatively achieved by peptide ligase and ribosomes. *Nat Chem Biol.*, 11: 71-76, 2015.
- 2) Lallo S., Lee S., Dibwe D. F., Tezuka Y., Morita H.: A new polyoxygenated cyclohexane and other constituents from *Kaempferia rotunda* and their cytotoxic activity. *Nat Prod Res.*, 28: 1754-1759, 2014.
- 3) Horikawa M., Inai M., Oguri Y., Kuroda E., Tanaka M., Suzuki S., Ito T., Takahashi S., Kaku H., Tsunoda T.: Isolation and total syntheses of cytotoxic cryptolactones A1, A2, B1, and B2: α,β -unsaturated δ -lactones from a cryptomyzus sp. Aphid. *J Nat Prod.*, 77: 2459-2464, 2014.

- 4) Yoshikawa K., Baba C., Iseki K., Ito T., Asakawa Y., Kawano S., Hashimoto T.: Phenanthrene and phenylpropanoid constituents from the roots of *Cymbidium Great Flower* 'Marylaurencin' and their antimicrobial activity. *J Nat Med.*, 68: 743-747, 2014.
- 5) Grudniewska A., Hayashi S., Shimizu M., Kato M., Suenaga M., Imagawa H., Ito T., Asakawa Y., Ban S., Kumada T., Hashimoto T., Umeyama A.: Opaliferin, a new polyketide from cultures of entomopathogenic fungus *Cordyceps* sp. NBRC 106954. *Org Lett.*, 16: 4695-4697, 2014.
- 6) Awakawa T., Zhang L., Wakimoto T., Hoshino S., Mori T., Ito T., Ishikawa J., Tanner M. E., Abe I.: A methyltransferase initiates terpene cyclization in teleocidin B biosynthesis. *J Am Chem Soc.*, 136: 9910-9903, 2014.
- 7) Wakimoto T., Egami Y., Nakashima Y., Wakimoto T., Mori T., Takayoshi T., Awakawa T., Ito T., Kenmoku H., Asakawa Y., Piel J., Abe I.: Calyculin biogenesis from a pyrophosphate protoxin produced by a sponge *Symbiont*. *Nat Chem Biol.*, 10: 648-655, 2014.
- 8) Dibwe D. F., Awale S., Kadota S., Morita H., Tezuka Y.: Muchimangins G-J, fully substituted xanthenes with a diphenylmethyl substituent, from *Securidaca longepedunculata*. *J Nat Prod.* 77: 1241-1244, 2014.
- 9) Asakawa Y., Nagashima F., Hashimoto T., Toyota M., Ludwiczuk A., Komala I., Ito T., Yagi Y.: Pungent and bitter, cytotoxic and antiviral terpenoids from some bryophytes and inedible fungi. *Nat Prod Commun.*, 9: 409-417, 2014.
- 10) Yang D., Mori T., Matsui T., Hashimoto M., Morita H., Fujii I., Abe I.: Expression, purification, and crystallization of a fungal type III polyketide synthase that produces the csypyrone. *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun.*, 70: 730-733, 2014.
- 11) Yoshikawa K., Okahuji M., Iseki K., Ito T., Asakawa Y., Kawano S., Hashimoto T.: Two novel aromatic glucosides, marylaurencinosides D and E, from the fresh flowers of *Cymbidium Great Flower* 'Marylaurencin'. *J Nat Med.*, 68: 455-458, 2014.
- 12) Dibwe D. F., Awale S., Kadota S., Morita H., Tezuka Y.: Two new diphenylmethyl-substituted xanthenes from *Securidaca longepedunculata*. *Nat Prod Comm.*, 9: 655-657, 2014.
- 13) Dibwe D. F., Awale S., Kadota S., Morita H., Tezuka Y.: Muchimangins E and F: novel diphenylmethyl-substituted xanthenes from *Securidaca longepedunculata*. *Tetrahedron Lett.*, 55: 1916-1919, 2014.
- 14) Matsui T., Han X., Yu J., Yao M., Tanaka I.: Structural change in FtsZ induced by intermolecular interactions between bound GTP and the T7 Loop. *J Biol Chem.*, 289: 3501-3509, 2014.

◇学会報告 (*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- * 1) Morita H.: Structure diversity of plant polyketide scaffolds. Scientific Workshop for Natural Products Chemistry Program, 2014, 3, 12, Hue, Vietnam (Invited lecture).
- * 2) Matsui T.: Structure analysis of bacterial cell division protein FtsZ for drug discovery. Scientific Workshop for Natural Products Chemistry Program, 2014, 3, 12, Hue, Vietnam (Invited lecture).
- 3) Subehan, Morita H.: A new polyoxygenated cyclohexane and other constituents from *Kaempferia rotunda* and their cytotoxic activity. The 8th JSP-CCTCNM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy, 2014, 9, 13, Fukuoka.
- 4) Takayoshi A., Takahiro M., Lihan Z., Toshiyuki W., Shotaro H., Takuya I., Jun I., Martin T., Ikuro A.: A methyltransferase initiates terpene cyclization in teleocidin B biosynthesis. *Natural Product Discovery & Development in the Post Genomic Era*, 2015, 1, 11-14, San diego.
- 5) 森田洋行, 楊新美, 松井崇, 阿部郁朗: アサ由来オリベトール酸閉環酵素のあらたな酵素触媒機能の開拓. 日本薬学会第 134 年会, 2014, 3, 28-30, 熊本.
- 6) 松井崇, 大瀧翔太, 孫昊, 阿部郁朗, 森田洋行: 芳香族ドデカケタイドを生産する機能改変型アロエ由来Ⅲ型ポリケタイド合成酵素の X 線結晶構造解析. 日本薬学会第 134 年会, 2014, 3, 28-30, 熊本.
- 7) 森貴裕, 張驪驛, 淡川孝義, 脇本敏幸, 森田洋行, 阿部郁朗: 放線菌由来新規インドールプレニルトランスフェラーゼ TldC と MpnD の機能解析. 日本薬学会第 134 年会, 2014, 3, 28-30, 熊本.
- 8) 児玉猛, Dibwe D. F., 松井崇, 森田洋行: ヒメハギ科植物 *Securidaca longepedunculata* より単離された Muchimangin 類の合成研究. 日本薬学会第 134 年会, 2014, 3, 28-30, 熊本.

- 9) Subehan, Morita H.: Polyoxygenated cyclohexane from *Kaempferia rotunda* and their cytotoxic activity. 日本薬学会第 134 年会, 2014, 3, 28-30, 熊本.
- 10) Dibwe D. F., Lee S., Matsui T., Tezuka Y., Morita H.: Preferential Cytotoxicity of *Citrus microcarpa* peel against Pancreatic Cancer Cell Lines in Nutrient Deprived Conditions. 日本薬学会第 134 年会, 2014, 3, 28-30, 熊本.
- 11) Dibwe D. F., Lee S., Matsui T., Tezuka Y., Morita H.: Preferential Cytotoxicity of *Citrus microcarpa* peel against Pancreatic Cancer Cell Lines in Nutrient Deprived Conditions. 日本薬学会第 134 年会, 2014, 3, 28-30, 熊本.
- 12) 長島史裕, 井上進之介, 上田淳也, 新田佳代, 仲松早希, 八木康行, 伊藤卓也, 浅川義範: 本邦産, マレーシア産およびアルゼンチン産苔類のテルペノイド. 日本薬学会第 134 年会, 2014, 3, 28-30, 熊本.
- 13) 川崎崇, 渡邊あゆみ, 伊藤卓也, 今村信孝: Oridamycin 生合成遺伝子のクローニング. 日本薬学会第 134 年会, 2014, 3, 28-30, 熊本.
- 14) 佐橋周作, 森貴裕, 森田洋行, 阿部郁朗: 放線菌由来新規 Pictet-Spengler 反応触媒酵素 McbB の構造機能解析. 第 29 回年度日本放線菌学会, 2014, 6, 19-20, 筑波.
- 15) 森貴裕, 張驪驛, 淡川孝義, 脇本敏幸, 森田洋行, 阿部郁朗: 放線菌由来新規インドールプレニルトランスフェラーゼ TldC と MpnD の X 線結晶構造解析. 第 29 回年度日本放線菌学会, 2014, 6, 19-20, 筑波.
- 16) 張驪驛, 伊藤卓也, 脇本敏幸, 淡川孝義, 浅川義範, 阿部郁朗: メディオマイシン生合成遺伝子の同定. 第 29 回年度日本放線菌学会, 2014, 6, 19-20, 筑波.
- 17) 野池基義, 松井崇, 佐藤康治, 森田洋行, 大利徹: 放線菌に見いだされた新規ペプチドライゲースは幅広い基質特異性を持つ. 第 29 回年度日本放線菌学会, 2014, 6, 19-20, 筑波.
- 18) 森田洋行: インドールプレニル基転移酵素の動的立体構造基盤の確立と酵素触媒機能の拡張. 新学術領域研究生合成マシナリー 第 7 回公開シンポジウム, 2014, 6, 21-22, 神奈川.
- 19) 森田洋行: インドールプレニル基転移酵素の動的立体構造基盤の確立と酵素触媒機能の拡張. 新学術領域研究生合成マシナリー 第 8 回公開シンポジウム, 2014, 12, 5-6, 東京.
- 20) 野池基義, 松井崇, 雄谷洸一, 笹木郁雄, 丸山千登勢, 濱野吉一, 石川淳, 佐藤康治, 伊藤肇, 森田洋行, 大利徹: リボソームと新規ペプチドライゲースによる協同的ペプチド生成機構. 第 56 回天然有機化合物討論会, 2014, 10, 15, 高知.
- 21) 吉川和子, 原田昂紀, 井関賀奈子, 伊藤卓也, 浅川義範, 橋本敏弘: ダンギクの化学成分とそれらの抗菌活性について. 日本生薬学会第 61 回年会, 2014, 9, 13-14, 福岡.
- 22) 松井崇, 大瀧翔太, 野池基義, 大利徹, 森田洋行: ペプチド系抗生物質フェガノマイシンの生合成に見いだされた新規ペプチドライゲース PGM1 の結晶構造解析. 平成 26 年度日本結晶学会年会及び総会, 2014, 11, 1-3, 東京.
- 23) 森貴裕, 淡川孝義, 張驪驛, 星野翔太郎, 脇本敏幸, 森田洋行, 伊藤卓也, 石川淳, 阿部郁朗: Teleocidin 類の生合成機構の解明. 第 56 回天然有機化合物討論会, 2014, 10, 15, 高知.
- 24) Subehan, Rifai Y, Mufidah, Ismail, Aswad M.: インドネシア産 *Caesalpinia sappan* からの骨芽細胞増殖促進活性成分の探索. 第 20 会天然薬物の開発と応用シンポジウム, 2014, 11, 5-6, 東京.
- 25) 伊藤卓也, 永井宏和, Xie P., Mahmud T., 浅川義範: 新規アスカマイシン類縁体の創製とその生産性の向上. 第 20 会天然薬物の開発と応用シンポジウム, 2014, 11, 5-6, 東京.
- 26) 張驪驛, 伊藤卓也, 脇本敏幸, 淡川孝義, 浅川義範, 阿部郁朗: メディオマイシン生合成遺伝子の同定. 第 20 会天然薬物の開発と応用シンポジウム, 2014, 11, 5-6, 東京.

◇その他

- 1) Morita H.: Crystal structure analysis of the secondary metabolite enzymes promoted the production of new compounds for drug discovery. 2014 Joint symposium of The Natural Products Research Institute at Seoul National University & The Institute of Natural Medicine at University of Toyama, 2014, 12, 10, Seoul.
- 2) 松井崇：天然薬用資源からの抗菌剤標的分子 FtsZ に対する阻害活性分子の探索．東西医薬学融合若手ネットワーク第 1 回ワークショップ，2014, 11, 28, 富山．
- 3) 松井崇：抗菌剤標的分子 FtsZ に対する天然薬用資源からの阻害活性分子の探索．NEKKEN/WAKANKEN JOINT SEMINAR 第 4 回交流セミナー，2014, 12, 8, 富山．
- 4) 松井崇：トピックス B・生薬天然物化学「アンチマイシン生合成経路を利用した誘導体ライブラリーの構築」．ファルマシア 50: 911, 2014.
- 5) 森田洋行，大利徹：ペプチド保護新酵素を発見．富山新聞（朝刊）．2014 年 11 月 26 日．
- 6) 大利徹，森田洋行：薬の効果長持ち新たな酵素発見．北日本新聞（朝刊）．2014 年 11 月 26 日．

◇共同研究

国内

- 1) 大利徹：北海道大学大学院工学研究科，「抗生物質フェガノマイシンの生合成に関与する新規ペプチドリガーゼの X 線結晶構造解析」，2013, 10～2014, 11.
- 2) 長田拓哉：富山大学付属病院，「富山産ユキノシタの成分に関する研究」，2014, 8～

◇研究費取得状況

- 1) 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」
- 2) 文部科学省科学研究費，新学術領域（研究領域提案型）（代表：森田洋行）「インドールプレニル基転移酵素の動的立体構造基盤の確立と酵素触媒機能の拡張」
- 3) 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」
- 4) 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」
- 5) 文部科学省科学研究費，若手研究(B)（代表：松井崇）「複合体結晶構造解析による細菌の Divisome 形成機構の解明」
- 6) 文部科学省科学研究費，特別研究員奨励費（代表：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」
- 7) 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」
- 8) 平成 26 年度東京生化学研究会国際共同研究助成（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」
- 9) 平成 26 年度公益財団法人日本応用酵素協会研究助成（代表：森田洋行）「植物由来ポリケタイド合成酵素と新規ポリケタイド閉環酵素を用いた新規化合物群の創出」
- 10) 2014 年度公益財団法人武田科学振興財団（代表：森田洋行）「高度な 3 環式縮環構造を有する新規生理活性アルカロイド群の創製」
- 11) 平成 26 年度上期公益財団法人田村科学技術振興財団研究助成（代表：松井崇）「多剤耐性細菌感染症を治療し得る新規作用機序を有する抗菌活性分子の伝統薬用植物からの探索」
- 12) 平成 26 年度東京生化学研究会研究奨励助成（代表：松井崇）「細菌の細胞分裂に必須な蛋白質 FtsZ をターゲットとした新規抗菌物質の伝統生薬からの探索」

◇研究室在籍者

学 部 4 年 生：小田木美保
大学院修士 1 年：Simayijiang Aimaiti
大学院修士 1 年：楊霖
大学院修士 1 年：只腰哲弘
大学院修士 2 年：孫昊（10 月入学）
大学院博士 2 年：大木貴博
大学院博士 2 年：Khoirun Nisa（10 月入学）
大学院博士 2 年：楊新美
大学院博士 3 年：李雪林
研 究 員：Subehan Ambo Lallo（4 月～6 月）
研 究 員：Abdul Rahim（4 月～10 月）
研 究 員：児玉猛
研 究 員：Nwet Nwet Win（5 月～）
研 究 員：Hoai Thi Nguyen（11 月～）
研 究 員：周曉希（9 月～3 月）

◇学位（修士，博士）取得者

博士論文：

Dibwe Dya Fita Eddy：Constituents of Congolese Medicinal Plants, *Garcinia huillensis*, *Securidaca longepedunculata*, and *Aframomum melegueta* and Their Preferential Cytotoxic Activity against Human Pancreatic Cancer Cell Lines

複合薬物薬理学分野

Division of Medicinal Pharmacology

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、神経機能修飾因子の役割に関する研究
- 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) Mizuki D., Qi Z., Tanaka K., Fujiwara H., Ishikawa T., Higuchi Y., Matsumoto K.: *Butea superba*-induced amelioration of cognitive and emotional deficits in olfactory bulbectomized mice and putative mechanisms underlying its actions. *J Pharmacol Sci.*, 124:457-467, 2014.
- 2) Thiratmatrakul S., Yenjai C., Waiwut P., Vajragupta O., Reubroycharoen P., Tohda M., Boonyarat C.: Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study of novel tacrine-carbazole hybrids as potential multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem.*, 75:21-30, 2014.
- 3) Okada R., Matsumoto K., Tsushima R., Fujiwara H., Tsuneyama K.: Social isolation

- stress-induced fear memory deficit is mediated by down-regulated neuro-signaling system and Egr-1 expression in the brain. *Neurochem Res.*, 39:875-882, 2014.
- 4) Fujiwara H., Kimura J., Sakamoto M., Yokosuka A., Mimaki Y., Murata K., Yamaguchi K., Ohizumi Y.: Nobiletin, a flavone from *Citrus depressa*, induces gene expression and increases the protein level and activity of neprilysin in SK-N-SH cells. *Can J Physiol Pharmacol.*, 92:351-355, 2014.
 - 5) Inada C., Niu Y., Matsumoto K., Le X. T., Fujiwara H.: Possible involvement of VEGF signaling system in rescuing effect of endogenous acetylcholine on NMDA-induced long-lasting hippocampal cell damage in organotypic hippocampal slice cultures. *Neurochem Int.*, 75:39-47, 2014.
 - 6) Monthakantirat O., Sukano W., Umehara K., Noguchi H., Chulikhit Y., Matsumoto K.: Effect of miroestrol on ovariectomy-induced cognitive impairment and lipid peroxidation in mouse brain. *Phytomedicine.*, 21:1249-1255, 2014.
 - 7) Mizuki D., Matsumoto K., Tanaka K., Le X. T., Fujiwara H., Ishikawa T., Higuchi Y.: Antidepressant-like effect of *Butea superba* in mice exposed to chronic mild stress and its possible mechanism of action. *J Ethnopharmacol.*, 156:16-25, 2014.
 - 8) Tohda M.: Changes in the expression of BNIP-3 and other neuronal factors during the cultivation period of primary cultured rat cerebral cortical neurons and an assessment of each factor's functions. *Cell Signalling and Trafficking*, DOI: 10.7243/2054-1481-2-1, 2014.

◇総説

- 1) Tohda M.: Serotonin 2C Receptor as a Superhero: Diversities and Talents in the RNA Universe for Editing, Variant, Small RNA and Other Expected Functional RNAs. *J Pharmacol Sci.*, 126:321-328, 2014.

◇学会報告（※: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等）

- 1) Xoan Thi Le, Hang Thi Nguyet Pham, Tai Van Nguyen, Phuong Thi Nguyen, Ken Tanaka, Kinzo Matsumoto : Neuroprotective effects of Bacosides on ischemia-induced neuronal cell damage in organotypic hippocampal slice culture (伝統薬物 *Bacopa monnieri* の虚血性海馬神経障害に対する保護作用とその機構: 海馬培養組織系を用いた検討). 第 87 回日本薬理学会年会, 2014, 3, 19-21, 仙台.
- 2) 岡田亮, 松本欣三, 水木太脩, 藤原博典 : Social isolation impairs sociability and conditional fear memory via central dopaminergic and cholinergic systems, respectively, in mice (隔離飼育ストレスによる社会性低下および恐怖記憶障害とその発症機序). 第 87 回日本薬理学会年会, 2014, 3, 19-21, 仙台.
- 3) 水木太脩, 松本欣三, 田中謙, 藤原博典, Le Thi Xoan, 樋口 義洋, 石川勉: Antidepressant-like effects of *Butea superba* in mice exposed to chronic mild stress and its possible mechanism of action (慢性ストレスモデルマウスに対するタイ民族薬 *Butea superba* の改善作用とその機序). 第 87 回日本薬理学会年会, 2014, 3, 19-21, 仙台.
- * 4) Kinzo Matsumoto, Yimin Niu, Qi Zhao, Hironori Fujiwara, Sachie Hamada, Jun-Ichiro Oka : Chotosan and cognitive deficits attributable to aging and diabetes. 第 87 回日本薬理学会年会, 2014, 3, 19-21, 仙台.
- * 5) 松本欣三: 認知症の漢方薬治療: その臨床・前臨床エビデンス. 第 13 回岡山認知症研究会, 2014, 4, 18, 岡山 (特別講演, 招待).
- * 6) Kinzo Matsumoto: Traditional Chinese and Kampo medicines targeting diabetes- and aging-induced cognitive and emotional deficits: Neuropharmacological evidence from Chotosan (Gouteng-san). IUPHAR Natural Product Session Symposium, The 17th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, 2014, 7, 13-18, Cape Town, South Africa.
- 7) Yimin Niu, Feng Li, Hironori Fujiwara, Ken Tanaka, Shiro Watanabe, Sachie Sasaki-Hamada, Jun-Ichiro Oka, Kinzo Matsumoto: Chemical profiling of endogenous and exogenous markers of

- chitosan in an animal model of diabetes. 第31回和漢医薬学会大会, 2014, 8, 30-31, 千葉.
- 8) Orawan Monthakantirat, Yaowared Chulikhit, Kinzo Matsumoto, Wichitsak Sukano, Kaoru Umehara, Hiroshi Noguchi: Effects of miroestrol on ovariectomy-induced cognitive deficit and lipid peroxidation in mouse brain. 第31回和漢医薬学会大会, 2014, 8, 30-31, 千葉.
 - 9) 東田道久, 村上孝寿, 数馬恒平: 酸棗仁の加熱修治による成分変化と薬理作用との関連性に関する検討. 第31回和漢医薬学会大会, 2014, 8, 30-31, 千葉.
 - 10) 岡田亮, 津島遼平, 韓垚羽, 趙埼, 藤原博典, 荒木良太, 矢部武士, 松本欣三: 隔離飼育マウス行動障害に対する酸棗仁湯の改善効果の検討. 第65回日本薬理学会北部会, 2014, 9, 26-27, 福島.
 - 11) 鈴木あずさ, 濱田幸恵, 恒岡弥生, 松本欣三, 岡淳一郎: 強制水泳試験を用いた釣藤散の抗うつ様作用の検討. 第131回日本薬理学会関東部会, 2014, 10, 11, 横浜.
 - 12) 水木太脩, 松本欣三: Antidepressant-like effect of *Butea superba* in mouse models of depression and its possible mechanism of action. 第2回薬食国際カンファレンス, 2014, 11, 5-6, 静岡.
 - * 13) 松本欣三, 牛一民, 稲田千香子, 藤原博典, 李峰, 田中謙, 渡辺志朗, 浜田幸恵, 岡淳一郎: 釣藤散投与により脳内に出現する生薬由来分子と生体内分子: 2型糖尿病モデルマウスでのex vivoケミカルプロファイリング解析. 第13回日本臨床中医薬学会学術大会シンポジウム, 2014, 12, 6, 大阪.

◇その他

- 1) 東田道久: 新刊紹介: 動物実験代替安全性試験プロトコル集: ファルマシア 50 (1) 33
- 2) 東田道久: 新刊紹介: くすりと健康 春夏秋冬: ファルマシア 50 (4) 304
- 3) 東田道久: 新刊紹介: ゆらぎ・ダイナミクスと生体機能: ファルマシア 50 (4) 324
- 4) 東田道久: 新刊紹介: 臨床医のための漢方薬概論: ファルマシア 50 (6) 567
- 5) 東田道久: 新刊紹介: 溺れる脳 人はなぜ依存症になるのか: ファルマシア 50 (10) 1017
- 6) 東田道久: 新刊紹介: 薬と検査2014: ファルマシア 50 (11) 1140
- 7) 東田道久: 談話室: ケロリンの桶: ファルマシア 50 (12) 1265

◇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～

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～
- 3) 安東嗣修 博士: 大学院医学薬学研究部, 西条寿夫 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, 坪見博之 博士: 人文学部, 「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」, 2014～

学外

- 1) 石川勉 博士: 千葉大学医学薬学研究院, 「認知症の予防治療に資する天然薬食物の開発」, 2012～2014
- 2) 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～

- 3) 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～
- 4) 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～
- 5) 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～
- 6) 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 Nguet 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食物の開発」，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～

◇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）「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」直接経費 70 万（3/3 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 100 万（2/4 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，教育研究活性化経費（代表：松本欣三）「認知症発症遅延に有効な天然薬物・薬用食物の開発に関する日越共同研究のスタートアップ」30 万
- 5) 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
- 6) 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，特定研究（所内代表：東田道久）「漢方薬が有する複雑系の解析」「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」50 万
- 7) 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
- 8) 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 II（所内代表：松本欣三）「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」50 万
- 9) 平成 26 年度公益財団法人田村科学技術振興財団，複合薬物薬理学分野 松本欣三 教授に対する研究者海外派遣助成「17th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2014)」20 万

◇研究室在籍者

薬学部 3 年生：海老沢健，木村恭子
 薬学部 4 年生：大竹浩紀，吉田淳
 薬学部 5 年生：星野遥

大学院修士1年：韓垚羽

大学院修士2年：水木太脩，岡田亮

大学院博士3年：牛一民

外国人客員研究員：Dr. 張寧（中国・黒龍江中医薬大学，2013, 11/30～2014, 11/29）

Ms. Ngyen Thi Phuong（ベトナム・National Institute of Medicinal Materials,

2014, 6/1～8/31）

Ariyawan Tantipongpiradet（タイ・Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen
Univeristy, 2014, 9/19～12/15）

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 (4月より)	Postdoc	Marija Mojic (Ph.D.)
文部科学省特別研究員	加藤 真一郎 (4月より)	Postdoc	Shinichiro Kato (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) Zhou Y., Tanaka T., Sugiyama N., Yokoyama S., Kawasaki Y., Sakuma T., Ishihama Y., Saiki I., and Sakurai H.: p38-mediated phosphorylation of Eps15 endocytic adaptor protein. FEBS Lett. 588(1): 131-137, 2014.
- 2) Ueda J., Athikomkulchai S., Miyatake R., Saiki I., Esumi H., and Awale S.: (+) Grandifloracin, an antiausterity agent induces autophagic PANC-1 pancreatic cancer cell death. Drug Des. Devel. Ther., 8: 39-47, 2014.
- 3) Saitoh Y., Terada N., Ohno N., Hamano A., Okumura N., Jin T., Saiki I., and Ohno S.: Imaging of thrombosis and microcirculation in mouse lungs of initial melanoma metastasis with in vivo

- cryotechnique, *Microvas. Res.*, 91: 73-83, 2014.
- 4) Kato S., Hayakawa Y., Sakurai H., Saiki I., and Yokoyama S.: Mesenchymal-transitioned cancer cells instigate epithelial cancer cells to metastasis through secretion of WNT3 and WNT5B. *Cancer Sci.*, 105(3): 281-289, 2014.
 - 5) Lei T., Ohno N., Huang Z., Wu B., Sakoh T., Saitoh Y., Saiki I., and Ohno S.: Bioimaging of fluorescence-labeled mitochondria in subcutaneously grafted murine melanoma cells by the “in vivo cryotechnique”. *J. Histochem. Cytochem.*, 62(4): 251-264, 2014.
 - 6) Abdelhamed S., Yokoyama S., Refeet A., Ogura K., Yagita H., Awale S., and Saiki I.: Piperine enhances the efficacy of TRAIL-based therapy for triple-negative breast cancer cells. *Anticancer Res.*, 34(4): 1893-1899, 2014.
 - 7) Hafiyani L., Yokoyama S., Abdelhamed S., Hayakawa Y., and Saiki I.: Bufadienolides overcome TRAIL resistance in breast cancer cells via JAK-STAT pathway. *Altern. Integ. Med.*, 3(2): ID 1000154, 2014.
 - 8) Yu L., Trujillo M., Miyanaga S., Saiki I., and Igarashi Y.: Campechic acids A and B: anti-invasive polyether polyketides from a soil-derived *Streptomyces*. *J. Nat. Prod.*, 77(4), 976-982, 2014.
 - 9) Xuyen P. T., Thuong P. T., Khoi N. M., Hang P. T. N., Hayakawa Y., Yokoyama S., and Saiki I.: Ent-18-acetoxy-7 β -hydroxykaur-16-en-15-one from *Croton tonkinensis* induces cell death and down-regulates anti-apoptotic gene XIAP through NF- κ B signaling. *J. Med. Materials-Hanoi*, 19, N1, 3-8, 2014.
 - 10) Kaneto N., Yokoyama S., Hayakawa Y., Kato S., Sakurai H., and Saiki I.: RAC1 inhibition as a therapeutic target for the gefitinib-resistant non-small cell lung cancer. *Cancer Sci*, 105(7), 788-794, 2014
 - 11) Habibie, Yokoyama S., Abdelhamed S., Awale S., Sakurai H., Hayakawa Y., and Saiki I.: Survivin suppression through STAT3/ β -catenin-survivin axis is essential for resveratrol-induced melanoma apoptosis. *Int. J. Oncol.* 45(2), 895-901, 2014.
 - 12) Lou C., Takahashi K., Irimura T., Saiki I., and Hayakawa Y.: Identification of hirsutine as an anti-metastatic phytochemical by targeting NF- κ B activation. *Int. J. Oncol.*, 45(5), 2085-2091, 2014.
 - 13) Holmes M. L., Huntington N. D., Thong R. P., Brady J., Hayakawa Y., Andoniou C. E., Fleming P., Shi W., Smyth G. K., Degli-Esposti M. A., Belz G. T., Kallies A., Carotta S., Smyth M. J., and Nutt S. L.: Peripheral natural killer cell maturation depends on the transcription factor Aiolos. *EMBO J.*, 33(22), 2721-2734, 2014.
 - 14) 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.*, PMID: 25362531, 2014.
 - 15) Kee J.-Y., Inujima A., Andoh T., Tanaka K., 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.*, DOI 10.1007/s11418-014-0880-6, 2014.
 - 16) Kee J.-Y., Ito A., Hojo S., Hashimoto I., Igarashi Y., Tsuneyama K., Tsukada K., Irimura T., Shibahara N., Takasaki I., Inujima A., Nakayama T., Yoshie O., Sakurai H., Saiki I., and Koizumi K.: CXCL16 suppresses liver metastasis of colorectal cancer by promoting TNF- α -induced apoptosis by tumor-associated macrophages. *BMC Cancer*. 14(1), 949- 2014.

◇総 説

- 1) 早川芳弘：特集Ⅰ「抗腫瘍免疫の抑制と活性化」，IL-17 産生 $\gamma\delta$ T 細胞と腫瘍の進展，臨床免疫・アレルギー科，61(6): 600-604, 2014.

◇学会報告 （*：特別講演，シンポジウム，ワークショップ等）

- * 1) 小倉圭介，松下まりも，田原秀晃，済木育夫，早川芳弘：生物発光イメージングによるマウス MCA205 細胞に対する宿主免疫応答の解析，平成 25 年度「個体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ，2014, 1, 17-18, 滋賀.

- * 2) 高橋恵生, 永井直, 常山幸一, 済木育夫, 入村達郎, 早川芳弘: がん炎症 in vivo イメージング系の確立とがん悪性化進展における免疫・組織微小環境の役割, 平成 25 年度「個体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ, 2014, 2, 17-18, 滋賀.
- * 3) Kimura Y., Nagai N., Sato-Matsushita M., Yoshimoto T., Okada F., Tahara H., Saiki I., Irimura T., Hayakawa H.: V δ 1 T cells trigger sterile inflammation leading to cancer malignant progression, 平成 25 年度「個体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ, 2014, 2, 17-18, 滋賀.
- 4) Kimura Y., Nagai N., Saiki I., Irimura T., Hayakawa Y.: V γ TM1 T cells trigger sterile inflammation leading to cancer malignant progression, Keystone Symposia “Inflammation, Infection and Cancer” and the joint meeting on “Immune Evolution in Cancer”, 2014, 3, 9-14, Canada.
- * 5) 済木育夫: Session 1: がん治療薬開発のソースとしての漢方薬～漢方薬とがん転移～, 文部省新学術領域研究・がん支援「化学療法基盤支援活動」第 3 回シンポジウム: アカデミアからの抗がん剤創薬に向けて 天然物の有効利用, 2014, 5, 12, 沖縄.
- * 6) 横山悟, Habibie, Abdelhamed S., Awale S., 櫻井宏明, 早川芳弘, 済木育夫: survivin の抑制がレスベラトロールによる悪性黒色腫のアポトーシスに必須である, 文部省新学術領域研究・がん支援「化学療法基盤支援活動」第 3 回シンポジウム: アカデミアからの抗がん剤創薬に向けて 天然物の有効利用, 2014, 5, 12, 沖縄.
- * 7) 早川芳弘: がん治療標的としての宿主免疫応答, がん分子標的治療学会治療-次の 10 年を見据えて-フォーラム富山創薬 第 39 回研究会, 2014, 5, 22, 富山.
- 8) 高橋恵生, 済木育夫, 入村達郎, 早川芳弘: TRAIL/DR5 を介した炎症性シグナルのがん病変における役割, 第 18 回日本がん分子標的治療学会, 2014, 6, 25-27, 仙台.
- 9) 早川芳弘, 高橋恵生, 入村達郎, 済木育夫: NF- κ B 経路をターゲットした天然物由来乳がん転移抑制化合物の探索, 第 18 回日本がん分子標的治療学会, 2014, 6, 25-27, 仙台.
- * 10) 済木育夫: シンポジウム 7「基礎と臨床の溝を埋める」S7-3 エビデンスによる効果の客観化～漢方薬とがん治療～, 第 65 回日本東洋医学会学術総会, 2014, 6, 27-29, 東京.
- * 11) 早川芳弘, 済木育夫, 入村達郎: シンポジウム 2「がん間質内での免疫寛容と転移」V δ 1 T 細胞を起点とする自然炎症はがん悪性化を促進する, 第 23 回日本がん転移学会, 2014, 7, 10-11, 金沢.
- 12) 齊藤百合花, 寺田信生, 大野伸彦, 済木育夫, 大野伸一: 生体内凍結技法によるマウス癌初期転移肺組織内微小血行動態のバイオイメージング, 第 23 回日本がん転移学会, 2014, 7, 10-11, 金沢.
- 13) 横山悟, 兼頭直希, 加藤真一郎, 早川芳弘, 済木育夫: 肺がんにおける SNAIL に対する脱ユビキチン化酵素の探索, 第 23 回日本がん転移学会, 2014, 7, 10-11, 金沢.
- 14) 高橋恵生, 竹田和由, 済木育夫, 入村達郎, 早川芳弘: TRAIL/DR5 を介した炎症性シグナルのがん転移における役割, 第 23 回日本がん転移学会, 2014, 7, 10-11, 金沢.
- * 15) 横山悟, 江島静, 阿部貴志, 済木育夫: シンポジウム「天然薬物研究の新地平」細胞内シグナルからみる天然薬物, 天然薬物研究方法論アカデミー第 17 回富山シンポジウム-天然薬物からの創薬- 2014, 7, 26-27, 富山.
- 16) 早川芳弘, 木村好孝, 永井直, 松下まりも, 田原秀晃, 善本隆之, 済木育夫, 入村達郎: V δ 1 T 細胞を起点とする自然炎症はがん悪性化を促進する, 第 18 回日本がん免疫学会, 2014, 7, 30-8, 1, 松山.
- 17) 江島静, 横山悟, 早川芳弘, 阿部貴志, 済木育夫: 漢方シグナルパネルの構築とその応用, 第 31 回和漢医薬学会総会, 2014, 8, 30-31, 千葉.
- 18) Ma H., Yokoyama S., Saiki I., and Hayakawa Y.: Sensitization for anti-cancer drug by Saikosaponin B2, 第 31 回和漢医薬学会総会, 2014, 8, 30-31, 千葉.
- 19) Hardianti B., Li F., Yokoyama S., Saiki I., and Hayakawa Y.: Identification of novel anti-inflammatory compounds from *Morus alba* Linne by targeting NF- κ B, 第 31 回和漢医薬学会総会, 2014, 8, 30-31, 千葉.
- * 20) Saiki I.: Plenary lecture: Curcumin and cancer metastasis, ICP2014 Nagoya XXVIIth International Conference on Polyphenols (ICP2014 Nagoya) and The 8th Tannin Conference, 2014, 9, 2-6, Nagoya.

- * 21) 横山悟, 金諒英, 村田純, 岩下淳, 加藤真一郎, 兼頭直希, 櫻井宏明, 李峰, 田中謙, 早川芳弘, 済木育夫: シンポジウム 1「和漢薬の科学的基盤: 薬効解明への挑戦」腎がん・肺がんの転移抑制活性を有する生薬の探索とその機序解析, 日本生薬学会第 61 回年会, 2014, 9, 13-14, 福岡.
- 22) Kato S., Yokoyama S., Hayakawa Y., and Saiki I.: Secretory CTGF mediates autonomous MET-like alterations in mesenchymal-transitioned A549 cells. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 2014, 9, 25-27, Yokohama.
- 23) Abdelhamed S., Yokoyama S., Refaat A., Ogura K., Awale S., and Saiki I.: Piperine enhances the efficacy of trail-based therapy for triple-negative breast cancer cells. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 2014, 9, 25-27, Yokohama.
- 24) 岩上雄亮, 横山悟, 兼頭直希, 加藤真一郎, 早川芳弘, 済木育夫: メラノーマの転移抑制を目指した SLUG に対する脱ユビキチン化酵素の探索, The 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 2014, 9, 25-27, Yokohama.
- 25) 小倉圭介, 佐藤(松下)まりも, 田原秀晃, 済木育夫, 早川芳弘: 腫瘍増殖における NK 細胞産生 IFN- γ の初期エフェクター機構としての重要性, The 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 2014, 9, 25-27, Yokohama.
- 26) Chenghua L., Takahashi K., Irimura T., Saiki I., and Hayakawa Y.: Identification of Hirsutine as an anti-metastatic phytochemical by targeting NF- κ B activation. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 2014, 9, 25-27, Yokohama.
- 27) Gao F., Yokoyama S., Fujimoto M., Shimada Y., Saiki I., and Hayakawa Y.: Effect of Keishibukuryogan on genetic and diet-induced obesity models. 17th International Conference of Oriental Medicine, 2014, 11, 1-3, Taiwan.
- 28) 小倉圭介, 佐藤(松下)まりも, 田原秀晃, 早川芳弘: 腫瘍増殖における NK 細胞産生 IFN- γ の初期エフェクター機構としての重要性, 第 43 回日本免疫学会総会, 2014, 12, 10-12, 京都.

◇その他

- 1) 堀江裕紀子, 田中謙, 済木育夫: FBRA 含有成分のがん細胞株に対するアポトーシス誘導作用/FBRA 抽出液の美肌効果への可能性～メラニン合成阻害による美白作用～, 第 30 回 FBRA 全国研究会, 2014, 2, 22-23, 大阪.
- 2) 済木育夫: 人参のがん炎症性微小環境に対する効果, 日本紅蓼研究会, 2014, 3, 22, 大阪.
- 3) 済木育夫: 漢方薬とがん転移, Tokai Kampo セミナー2014, 2014, 3, 29, 名古屋.
- 4) Saiki Ikuo: Alternative practices: "Homeopaths are more accessible to the masses", The Express Tribune, February, 2014, 4, 28, Pakistan.
- 5) 済木育夫: 平成 26 年度 県民カレッジ新川地区 ふるさと発見講座「すこやかに生きる」漢方薬ちゃ, がんに効くがかね～?—予防とワクチン効果について—, 2014, 5, 31, 富山.
- 6) 済木育夫: 平成 26 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～?, 2014, 6, 20, 富山.
- 7) 済木育夫: 平成 26 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, 2014, 7, 4, 富山.
- 8) 済木育夫, 早川芳弘: 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 31 回 FBRA 全国研究会, 2014, 8, 23-24, 東京.
- 9) 田中謙, 済木育夫, 堀江裕紀子: FBRA 機能性成分の探索, 第 31 回 FBRA 全国研究会, 2014, 8, 23-24, 東京.
- 10) 済木育夫: エビデンスによる効果の客観化～漢方薬とがん治療について～, 七尾市医師会学術講演会, 2014, 9, 11, 七尾.
- 11) 済木育夫: 特別講演「ストレスとがん転移」, In vivo イメージングフォーラム 2014, 2014, 10, 23-24, 東京.

- 12) 早川芳弘：発光イメージングを応用したがん-宿主免疫相互作用の解析，In vivo イメージングフォーラム 2014, 2014, 10, 23-24, 東京.
- 13) 済木育夫：エビデンスによる効果の客観化～漢方薬とがん治療について～，第 1 回浜松漢方 Bring Up セミナー，2014, 11, 25, 浜松.

◇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：東京大学大学院薬学系研究科講義「がん細胞生物学」2014, 4, 28, 東京.
- 2) 済木育夫：富山大学薬学部専門教育「東西医薬学」2014, 6, 13, 富山.
- 3) 済木育夫：富山大学薬学部専門教育 講義「和漢医薬学入門」2014, 7, 18, 富山.
- 4) 横山悟：富山大学医学薬学教育部博士課前期課程（薬学領域）講義「分子疾患制御学特論」2014, 6, 13, 富山.
- 5) 金子桐子：富山大学医学薬学教育部博士課前期課程（薬学領域）講義「分子疾患制御学特論」2014, 6, 20, 富山.
- 6) 済木育夫：富山県立いずみ高等学校看護学科講義「漢方薬を科学する」2014, 7, 24, 富山.
- 7) 早川芳弘：富山大学医学薬学教育部博士課前期課程（薬学領域）講義「分子疾患制御学特論」2014, 7, 25, 富山.
- 8) 済木育夫：弘前大学医学部講義「臨床薬理学・和漢薬学」2014, 10, 31, 弘前.
- 9) 済木育夫：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」2014, 11, 26, 富山.
- 10) 済木育夫：沖縄高等工業専門学校 グローバルキャリア特別講演及び特別講義，2014, 12, 10-12, 名護.

◇研究費取得状況

- 1) 平成 23 年度 加藤記念バイオサイエンス振興財団研究助成＜メディカルサイエンス分野＞（代表：横山悟）「上皮間葉転換に対する分子標的薬探索のための基礎的研究」（H24, 4, 1-H26, 3, 31）
- 2) 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）
- 3) 平成 24 年度 文部科学省科学研究費 挑戦的萌芽研究（代表：済木育夫）「漢方薬の作用機序を探索」（H24, 4, 1-H27, 3, 31）
- 4) 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索」（H24, 4, 1-H27, 3, 31）
- 5) 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）
- 6) 平成 24 年 12 月年度 上原記念生命科学財団 研究奨励金（代表：横山悟）「新規がん治療標的となる脱ユビキチン化酵素」（H25, 4, 1-H26, 3, 1）
- 7) 平成 24 年度 公益財団法人 ノバルティス科学振興財団 ノバルティス研究奨励金（代表：横山悟）「Rac1 阻害剤は“抗がん転移剤”になりうるのか？」（H25, 4, 1-H26, 3, 31）

- 8) 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)
- 9) 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, 1-H27, 3, 31)
- 10) 平成 25 年度 公益財団法人 安田記念医学財団 癌研究助成金 (代表：横山悟)「TRAIL による悪性腫瘍の MCL1 依存性への転換とその機序解析」(H26, 1, 1-H26, 12, 31)
- 11) 平成 25 年度 文部科学省科学研究費 特別研究員奨励費 (加藤信一郎)「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)
- 12) 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-H28, 3, 31)
- 13) 平成 26 年度 文部科学省科学研究費 海外特別研究員奨励費 (代表：早川芳弘)「がん悪性化に関わる炎症を制御する生理活性物質の探索」(H26, 4, 1-H28, 3, 31)
- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 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)

◇研究室在籍者

学 部 4 年 生：梅山凜，渡辺謙介

大学院修士 1 年：好野里美，岩上雄亮，趙航 (Zhao Hang・10 月入学)，
徐小鷗 (Xu Xiao' ou・10 月入学)

大学院修士 2 年：江島静，小倉圭介，馬赫遥 (Ma Heyao・10 月入学)，
Besse Hardianti (10 月入学)

大学院修士 1 年：網のぞみ (10 月社会人入学)

大学院博士 3 年：楼成華 (Chenghua Lou)

事 務 補 佐 員：坂口さゆり

学 内 研 究 生：峠正義 (富山大学医学部・第一外科，2011, 4～2014, 3, 31)

高峰英 (富山大学医学部・和漢診療科，2013, 4, 1～2015, 3, 31)

そ の 他 研 究 員：坂上唯 (富山県立大学工学部生物工学科，2013, 4, 1～2014, 3, 31)

研 究 員：Linda Kathryn Banbury

(JSPS Postdoc, Southern Cross University, Australia, 2013, 11, 26～2014, 10, 31)

Marija Mojic

(Institute Postdoc, Institute of Biological Research “Sinisa Stankovic” University of Belgrade, Serbia, 2014, 4, 1～2016, 3, 31)

加藤真一郎

(H25 文科省特別研究員-DC2～H26 特別研究員-PhD)

外国人客員研究員：Abdelhamed Sherif Mohamed Diaa Eldin (Postdoc, 2014, 4, 1～2015, 3, 31)

◇学位（修士，博士）取得者

卒業論文：

岩上雄亮：メラノーマの転移抑制を目指した転写因子 SLUG の脱ユビキチン化酵素の探索

好野里美：がん微小転移に対する漢方方剤の薬効評価にむけた In vivo イメージング系の確立

金 諒 英：桂皮由来 Procianidin C1 はヒト肺癌細胞 A549 の TGF- β 依存性上皮間葉転換を抑制する

修士論文：

馬 赫遥/Ma Heyao: Sensitization for anti-cancer drug by saikosaponin B (10 月入学)

Besse Hardianti: Identification of novel anti-inflammatory compounds from *Morus alba* Linne by targeting NF- κ B (10 月入学)

Lia Hafyani : Bufadienolides overcome TRAIL-resistance in breast cancer cells via JAK-STAT pathway

兼頭直希 : Rac1 inhibition as a therapeutic target for gefitinib-resistance non-small cell lung cancer

博士論文：

加藤真一郎：不均一ながん細胞相互作用による腫瘍悪性化機構の解明

Abdelhamed Sherif Mohamed Diaa Eldin: Exploration of natural products as potential enhancers for cancer therapy targeting TRAIL-induced cancer cell death

◇人事異動

兼頭直希：佐藤製薬株式会社 研究職

Lia Hafyani: Lecturer, Faculty of Medicine, Hassanudin University

馬赫遥：中国医科大学薬学部 薬理学 講師

Besse Hardianti: Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar: Makassar School of Pharmacy 講師

金諒英：戸田中央医科グループ 薬剤師

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) Yamamoto T., Kodama T., Lee J., Utsunomiya N., Hayashi S., Sakamoto H., Kuramoto H., Kadowaki M.: Anti-allergic role of cholinergic neuronal pathway via $\alpha 7$ nicotinic ACh receptors on mucosal mast cells in a murine food allergy model.
PLoS One. 9: e85888, 2014.
- 2) Li P., Zhao Q. L., Wu L. H., Jawaid P., Jiao Y. F., Kadowaki M., Kondo T.: Isofraxidin, a potent reactive oxygen species (ROS) scavenger, protects human leukemia cells from radiation-induced apoptosis via ROS/mitochondria pathway in p53-independent manner.
Apoptosis. 19: 1043-1053, 2014.
- 3) Hayashi S., Kurata N., Yamaguchi A., Amagase K., Takeuchi K.: Lubiprostone prevents nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage by suppressing the expression of inflammatory mediators via EP4 receptors.
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 349: 470-479, 2014.
- 4) Zaidi S. F., Kim J. H., Tomoe Y., Usmanghani K., Kadowaki M.: Effect of Pakistani medicinal plants on IgE/antigen- and ionophore-induced mucosal mast cells degranulation.
Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences. 27: 1041-1048, 2014.
- 5) Kim J. H., Yamamoto T., Lee J., Yashiro T., Hamada T., Hayashi S., Kadowaki M.: CGRP, a neurotransmitter of enteric sensory neurons, contributes to the development of food allergy due to the augmentation of microtubule reorganization in mucosal mast cells.
Biomedical Research. 35: 285-293, 2014.
- 6) Wu L. H., Li P., Zhao Q. L., Piao J. L., Jiao Y. F., Kadowaki M., Kondo T.: Arbutin, an intracellular hydroxyl radical scavenger, protects radiation-induced apoptosis in human lymphoma U937 cells.
Apoptosis. 19: 1654-1663, 2014.
- 7) Hayashi S., Hamada T., Zaidi S. F., Oshiro M., Lee J., Yamamoto T., Ishii Y., Sasahara M., Kadowaki M.: Nicotine suppresses acute colitis and colonic tumorigenesis associated with chronic colitis in mice.
American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology. 307: G968-978, 2014.
- 8) Wang X., Hayashi S., Umezaki M., Yamamoto T., Kageyama-Yahara N., Kondo T., Kadowaki M.: Shikonin, a constituent of Lithospermum erythrorhizon exhibits anti-allergic effects by suppressing orphan nuclear receptor Nr4a family gene expression as a new prototype of calcineurin inhibitors in mast cells.
Chemico-Biological Interactions. 224: 117-127, 2014.

◇総説

- 1) 山本武，門脇真：食物アレルギーに対する漢方薬治療を目指した病態モデルを用いた基礎的検討。
アレルギーの臨床. 8月号：643-646, 2014.

◇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，石井陽子，笹原正清，門脇真：Nicotine suppresses the development of colitis-associated cancer through the inhibition of IL-6/Stat3 pathway in mice.
第 87 回日本薬理学会年会，2014, 3, 19-21, 仙台.
- 2) 伏見裕利，門脇真，蔵本厚一，蔵本博史：熊本県阿蘇産リモニイトの生薬「禹余糧」としての利用の可能性。
第 135 回日本薬学会年会，2014, 3, 27-29, 熊本.

- 3) 岸本悠希, 長澤紅葉, 柴田潤一郎, 大塚凌, 林周作, 天ヶ瀬紀久子, 門脇真, 加藤伸一 : 5-フルオロウラシル (5-FU) 誘起腸炎に対する柴苓湯の効果 : 小腸腺窩におけるアポトーシス誘導の抑制.
日本薬学会第 134 年会, 2014, 3, 27-30, 熊本.
- 4) Zaidi S. F., Yashiro T., Lee J., Kim J. H., Kadowaki M.: Activation of murine isolated enteric neurons by IgE-antigen and mediators released from mucosal type bone marrow-derived mast cells. Digestive Disease Week 2014, 2014, 5, 3-6, Chicago.
- 5) Hayashi S., Hamada T., Ishii Y., Sasahara M., Kadowaki M.: Nicotine suppresses colonic tumorigenesis associated with chronic colitis through the inhibition of IL-6/STAT3 pathway in mice. Digestive Disease Week 2014, 2014, 5, 3-6, Chicago.
- 6) Hamada T., Hayashi S., Kadowaki M.: Pathogenic role of PI3K p85 α subunit in a murine colitis model through the regulation of intestinal macrophage functions. Digestive Disease Week 2014, 2014, 5, 3-6, Chicago.
- 7) 山本武, 小森宏次, 松並恵未, 門脇真 : ダイオキシン受容体アゴニストは食物アレルギー病態モデルで治療効果を発揮する.
第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2014, 5, 9-11, 京都.
- 8) Kim J. H., Yamamoto T., Kadowaki M.: CGRP can enhance activation of mucosal mast cells by augmenting microtubule organization.
第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2014, 5, 9-11, 京都.
- 9) Hamada T., Hayashi S., Kadowaki M.: PI3K p85 α subunit is involved in the development of a murine colitis through the regulation of intestinal macrophage functions.
The 22nd International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages, 2014, 6, 2-3, Kobe.
- 10) 長田夕佳, 吉久陽子, 松永憲治, 清水忠道 : 花粉誘導性眼周囲皮膚炎に及ぼすマクロファージ遊走阻害因子 (MIF) の影響.
第 35 回富山免疫アレルギー研究会, 2014, 6, 19, 富山.
- 11) 辻可菜子, 青野仁美, 西俊明, 長澤紅葉, 高月康成, 林周作, 松本健次郎, 天ヶ瀬紀久子, 門脇真, 加藤伸一 : 柴苓湯の 5-フルオロウラシルによる小腸腺窩のアポトーシス誘導阻害を介した腸炎抑制効果.
生体機能と創薬シンポジウム 2014, 2014, 8, 28-29, 大阪.
- 12) 青野仁美, 長澤紅葉, 高月康成, 林周作, 松本健次郎, 天ヶ瀬紀久子, 門脇真, 加藤伸一 : 5-フルオロウラシル誘起腸炎に対する柴苓湯 (サイレイトウ) の効果.
次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2014, 2014, 8, 30, 大阪.
- 13) 林周作, 濱田貴之, 門脇真 : 大建中湯は急性大腸炎および大腸炎関連発癌を抑制する.
第 31 回和漢医薬学会学術大会, 2014, 8, 30-31, 千葉.
- 14) 山本武, 小森宏次, 松並恵未, 門脇真 : 葛根湯成分プエラリンによる食物アレルギー抑制機序の検討.
第 31 回和漢医薬学会学術大会, 2014, 8, 30-31, 千葉.
- 15) Yuda PESK, Hayashi S., Hamada T., Tobe K., Kadowaki M.: Role of CD206 positive macrophages in the wound healing of colonic epithelial cells.
第 13 回次世代を担う若手ファーマバイオフォーラム 2014, 2014, 9, 20-21, 富山.
- 16) 八代智江, 門脇真 : 単離腸管神経細胞と粘膜型マスト細胞のクロストーク.
第 16 回日本神経消化器病学会, 2014, 11, 6-7, 東京.
- 17) 濱田貴之, 林周作, 門脇真 : PI3Kp85 α の欠損は腸管マクロファージの抗炎症能を増強し DSS 誘起大腸炎を抑制する.
日本薬学会北陸支部 第 126 回例会, 2014, 11, 16, 金沢.
- 18) 松並恵未, 山本武, 小森宏次, 門脇真 : 葛根の主成分 puerarin は腸管に制御性 T 細胞を誘導して食物アレルギー病態モデルで有効性を示す.
日本薬学会北陸支部 第 126 回例会, 2014, 11, 16, 金沢.

- 19) 緒方華子, 八代智江, 門脇真: 共培養系を用いた腸管神経と粘膜型マスト細胞の機能的相互作用の検討.
日本薬学会北陸支部 第 126 回例会, 2014, 11, 16, 金沢.

◇その他

講演

- 1) 林周作: 消化管疾患に対する和漢薬の新たな可能性.
和漢医薬学総合研究所第 19 回夏期セミナー「和漢薬について語り合おう」, 2014, 8, 20-22, 富山.
- 2) 山本武: 腸管粘膜免疫系の制御による葛根湯の食物アレルギーに対する治療効果.
WAKANKEN/NEKKEN JOINT SEMINAR 第 4 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-, 2014, 12, 8, 富山.

受賞

- 1) 八代智江: 第 16 回日本神経消化器病学会 最優秀賞. 「単離腸管神経細胞と粘膜型マスト細胞のクロストーク」, 2014, 11, 6-7, 東京.

主催

- 1) 門脇真: 天然薬物研究方法論アカデミー第 17 回シンポジウム, 2014, 7, 26-27, 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)
「PPAR γ 欠損マウスを用いた免疫学的研究」
「PI3 キナーゼ欠損マウスを用いた免疫学的研究」
2004, 7-
- 3) 小安重夫: 慶応義塾大学 医学部 免疫学
「PI3 キナーゼ欠損マウスを用いた免疫学的研究」
2004, 7-
- 4) 富永真琴: 自然科学研究機構 生理学研究所
「セルセンサー分子である TRP チャネルを制御する天然薬物の探索とその創薬プロトタイプとしての有用性の検討」
(和漢医薬学総合研究所 2009 年度, 2010 年度 公募型共同研究 採択課題; 生理学研究所 2010 年度, 2011 年度 一般共同研究 採択課題)
2009, 7-
- 5) 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 年度公募型共同研究 採択課題)
2012, 4-
- 6) 清原寛章: 北里大学 北里生命科学研究所 和漢薬物学
腸管免疫系に対する漢方薬の作用の解析・補中益気湯と葛根湯を例にして

- (和漢医薬学総合研究所 2012 年度公募型共同研究 採択課題)
2012, 4－
- 7) 福井宣規：九州大学 生体防御医学研究所 免疫遺伝学分野
免疫修飾作用を有する漢方薬の樹状細胞機能に対する作用の解明
(和漢医薬学総合研究所 2012 年度公募型共同研究 採択課題)
2012, 4－
- 8) 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 年度公募型共同研究 採択課題)
2014, 4－

◇研究費取得状況

- 1) 平成 26 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 26 年度 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (C) 代表：門脇真
研究課題：免疫修飾作用を有する漢方薬の樹状細胞機能に対する作用の解明と治療効果の科学的検証
- 3) 平成 26 年度 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (B) 分担：門脇真
研究課題：薬用資源植物の多様性を利用した伝統薬の持続的利用プログラムの構築
- 4) 平成 26 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)
- 5) 平成 26 年度 学長裁量経費若手研究者支援経費 代表：林周作
研究課題：腸管マクロファージの機能制御を介した PI3Kp85 α の炎症性腸疾患における病態生理学的役割に関する研究
- 6) 平成 26 年度 財団法人 喫煙科学研究財団 代表：門脇真 分担：林周作
研究課題：免疫応答変化を介した潰瘍性大腸炎の発症と喫煙－樹状細胞での $\alpha 7$ 型ニコチン受容体を介する抗炎症・免疫作用の分子メカニズムの解明－
- 7) 平成 26 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～
- 8) 平成 26 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

◇研究室在籍者

薬学部 3 年生：窪野孝貴
薬学部 3 年生：野嶽旭
薬学部 4 年生：糸井佳奈
薬学部 4 年生：緒方華子
薬学部 5 年生：小森宏次
薬学部 5 年生：八代智江
薬学部 6 年生：松並恵未
薬学部 6 年生：原優加
大学院修士 2 年：濱田貴之

大学院修士 2 年 : Zhang Yue
大学院博士 1 年 : 長田夕佳

◇学位（修士，博士）取得者

修士論文

Putu Era Sandhi Kusuma Yuda :Role of CD206 Positive Macrophages in the Colonic Inflammation

博士論文

金 志 洙 :Pathophysiological role of neuro-immune interaction between CGRP-containing enteric sensory neurons and mucosal mast cells in the development of food allergy and search for therapeutic agents against food allergy from Pakistani medicinal plants

神経機能学分野

Division of Neuromedical Science

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) Zhang H.-Y., Yamakawa Y., Matsuya Y., Toyooka N., Tohda C., Awale S., Li F., Kadota S., Tezuka Y.: Synthesis of long-chain fatty acid derivatives as a novel anti-Alzheimer's agent. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 24(2):604-608, 2014.
- 2) Watari H., Shimada Y., Tohda C.: New treatment for Alzheimer's disease, kamikihito, reverses amyloid- β -induced progression of tau phosphorylation and axonal atrophy. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. Volume 2014: Article ID 706487, 2014.
- 3) Shigyo M., Tanabe N., Kuboyama T., Choi S.-H., Tohda C.: New reliable scoring system, Toyama Mouse Score, to evaluate locomotor function following spinal cord injury in mice. *BMC Research Note*. 3;7:332, 2014.

◇総説

- 1) 東田千尋, 久保山友晴: 伝統薬物研究が薬理学にもたらす新しい視点. *日本薬理学雑誌*. 143, 73-77, 2014.
- 2) Kuboyama T., Tohda C., Komatsu K.: Effects of Ashwagandha (roots of *Withania somnifera*) on neurodegenerative diseases. *Biol Pharm Bul*. 37(6):892-897, 2014.
- 3) 東田千尋: 薬用植物の多彩な作用点を明らかにする—新しい薬効機序発見への糸口—. *実験医学 News & Hot Paper*. 32(3): 416-417, 2014.

◇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: Improvement of memory function by traditional medicine in Alzheimer's disease model mice. 第 87 回日本薬理学会年会, 2014, 3, 19-21, 仙台.
- * 2) 東田千尋: 伝統薬物-based 創薬~神経変性疾患の新治療戦略を導くアプローチ~. 天然薬物研究方法論アカデミー第 17 回富山シンポジウム~天然薬物からの創薬~. 2014, 7, 26-27, 富山.
- * 3) 東田千尋: 平成 26 年度和漢医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」. 2014, 8, 31-9, 1, 千葉.
- 4) 渡り英俊, 執行美智子, 田辺紀生, 東田道久, Ki-Ho Cho, 嶋田豊, 柴原直利, 久保山友晴, 東田千尋: 日本および韓国で用いられている加味帰脾湯の記憶増強作用の比較. 第 31 回和漢医薬学会学術大会, 2014, 8, 30-31, 千葉.
- 5) Tanabe N., Kuboyama T., Kazuma K., Konno K., Tohda C.: The recovery of motor function by a crude drug and its active constituent in spinal cord injured mice. 第 37 回日本神経科学大会, 2014, 9, 11-13, 横浜.
- 6) Yang Z., Kuboyama T., Tohda C.: DR improves memory impairment in Alzheimer's disease model mice, 5XFAD, and attenuates amyloid β -induced axonal atrophy. 第 37 回日本神経科学大会, 2014, 9, 11-13, 横浜.
- 7) Shigyo M., Tanabe N., Kuboyama T., Choi S.-H., Tohda C.: New reliable scoring system, Toyama Mouse Score, to evaluate locomotor function following spinal cord injury in mice. 第 37 回日本神経科学大会, 2014, 9, 11-13, 横浜.
- 8) Kuboyama T., Lee Y.-A., Nishiko H., Tohda C.: Inhibition of clathrin-mediated endocytosis prevents amyloid β -induced growth cone collapse, axonal atrophy and memory impairment. 第 37 回日本神経科学大会, 2014, 9, 11-13, 横浜.
- 9) Tohda C., Lee Y.-A., Goto Y., Nemere I.: Diosgenin-induced cognitive enhancement in normal mice is mediated by 1,25D3-MARRS. 第 37 回日本神経科学大会, 2014, 9, 11-13, 横浜.
- 10) 田辺紀生, 久保山友晴, 数馬恒平, 紺野勝弘, 東田千尋: 急性期および慢性期脊髄損傷において運動機能改善を促す生薬とその活性成分の研究. 第 13 回次世代を担う若手ファーマバイオフォーラム 2014, 2014, 9, 20-21, 富山.
- 11) Shigyo M., Kuboyama T., Tohda C.: Extracellular vimentin promotes axonal growth via IGF1R. 第 13 回次世代を担う若手ファーマバイオフォーラム 2014, 2014, 9, 20-21, 富山.
- 12) 執行美智子, 久保山友晴, 東田千尋: 細胞外 vimentin は IGF1R を介して軸索伸展を促進する. 第 36 回日本生物学的・精神医学会第 57 回日本神経化学会大会合同年会, 2014, 9, 29-10, 1, 奈良.
- 13) Watari H., Shimada Y., Tohda C.: Aspartate aminotransferase is a direct target protein of kamikihito and mediates the anti-Alzheimer's disease effect. The 17th International Congress of Oriental Medicine. 2014, 11, 1-3, Taipei, Taiwan.
- 14) Tanabe N., Kuboyama T., Kazuma K., Konno K., Tohda C.: Improvement of motor dysfunction in acute and chronic phases in spinal cord injury mice by a crude drug-derived compound. Society for Neuroscience 44th Annual Meeting (Neuroscience 2014) 2014, 11, 15-19, Washington DC, USA.
- 15) Yang Z., Kuboyama T., Tohda C.: DR-induced cognitive enhancement in Alzheimer's disease model mice, 5XFAD, and underlying mechanisms. Society for Neuroscience 44th Annual Meeting (Neuroscience 2014) 2014, 11, 15-19, Washington DC, USA.
- 16) Shigyo M., Kuboyama T., Tohda C.: Extracellular vimentin promotes axonal growth via IGF1R. Society for Neuroscience 44th Annual Meeting (Neuroscience 2014) 2014, 11, 15-19, Washington DC, USA.
- 17) Kuboyama T., Lee Y.-A., Nishiko H., Tohda C.: Clathrin-mediated endocytosis is a key target for amyloid β -induced axonal degeneration and memory impairment. Society for Neuroscience 44th Annual Meeting (Neuroscience 2014) 2014, 11, 15-19, Washington DC, USA.
- 18) Tohda C., Yang X., Lee Y.-A., Goto Y., Nemere I.: The mechanism of diosgenin-induced cognitive

enhancement in Alzheimer's disease model mice and normal mice. Society for Neuroscience 44th Annual Meeting (Neuroscience 2014) 2014, 11, 15-19, Washington DC, USA.

招待講演

- * 1) Tohda C.: Traditional Medicine-based Drug Development: our approach to new therapeutic strategies for neurodegenerative diseases. The 14th International Symposium on Traditional Medicine in Toyama 2014. 2014, 10, 27-28, Toyama.
- * 2) Tohda C.: 北京大学—富山大学拠点間交流講演会「Natural medicine study aiming to explore therapeutic strategies for neurodegenerative diseases」, 2014, 3, 10, 北京.
- * 3) 久保山友晴: アミロイドβによる軸索変性機序の解明. 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4回交流セミナー, 2014, 12, 8, 富山.

◇その他

その他の講演

- 1) 東田千尋: NPO 法人富山のくすし 漢方医学と生薬講座「脊髄損傷と和漢薬」, 2014, 2, 15, 富山.
- 2) 東田千尋: アルツハイマー病に有効な漢方処方(帰脾湯). 漢方薬・生薬薬剤師講座, 2014, 7, 27, 東京.
- 3) 久保山友晴: 神経変性疾患に有効な伝統薬物を求めて. 第19回富山大学和漢医薬学総合研究所夏期セミナー, 2014, 8, 21, 富山.
- 4) 東田千尋: 富山大学市民講座「伝統薬物研究が拓く神経変性疾患克服への希望」, 2014, 10, 4, 富山.

受賞

- 1) 東田千尋: 平成26年度和漢医薬学会学術貢献賞「和漢薬研究が拓く神経変性疾患の新しい治療戦略」, 2014, 8, 31-9, 1, 千葉.

新聞記事

- 1) 「リケジョ膨らむ夢」. 北日本新聞(朝刊); 2014, 2, 1.
- 2) 教育2014 漢方薬に生きる「アルツハイマー病完治目標」. 朝日新聞(朝刊); 2014, 6, 30.
- 3) 伝統薬物 記憶障害に希望 富山大市民講座 東田准教授が講演. 読売新聞(朝刊); 2014, 10, 5.
- 4) 富山大学市民講座第4回 認知症薬開発に希望. 読売新聞(朝刊); 2014, 10, 10.

特許

- 1) 東田千尋, 松谷裕二, 杉本健士: 特願2014-091718, 2014, 4, 25.
- 2) 東田千尋, 大野木宏: 特願2014-102633, 2014, 5, 16.
- 3) 東田千尋, 久保山友晴, 楊志友: 特願2014-136176, 2014, 7, 1.
- 4) 東田千尋, 久保山友晴, 田辺紀生: 特願2014-157268, 2014, 8, 1.

◇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」
 - 7) 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」
 - 8) 上口裕之：理化学研究所、「軸索再生不全の機序を解明するための研究」

◇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) 富山大学学長裁量経費 女性研究者リーダーシップ育成助成（代表：東田千尋）「脊髄損傷受傷後慢性期からの機能回復を実現する新規治療薬の創出」
- 4) 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」
- 5) 厚生労働科学研究事業（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」
- 6) 上原記念生命科学財団 研究奨励金（代表：久保山友晴）「複合薬物のための包括的薬理作用解析法の開発」
- 7) 文部科学省研究費補助金，新学術領域研究（連携：久保山友晴）「統合的神経機能の制御を標的とした糖鎖の作動原理解明」
- 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）「ターゲット分子の網羅的解析による漢方生薬の分子薬理学的基盤の構築」

◇研究室在籍者

学 部 3 年 生：石川卓，小暮智里

学 部 4 年 生：工藤風紗，谷江良崇，楊熙蒙

大学院修士 2 年：田辺紀生

大学院博士 2 年：執行美智子

大学院博士 1 年（2014, 9, 30 まで）—2 年（2014, 10, 1 より）：楊志友

派遣大学院博士 4 年：渡り英俊（富山大学医学部・和漢診療学，2010, 10 より）

栄養代謝学分野

Division of Nutritional Biochemistry

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

和漢薬，特に動物胆汁由来胆汁酸の新しい脂質代謝制御機能を見出し，それを疾患の予防・治療に活用することを目指す。

◇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脂質代謝制御活性の解析

脂肪酸プロファイリングから，動物胆およびその主成分である胆汁酸の脂質代謝に及ぼす影響を明らかにした。こ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

コール酸負荷によって誘導される肝障害モデルに対する防己黄耆湯の防御作用を明らかにした。この効果の分子機構を脂質代謝の観点から解明する。

◇原著論文

- 1) Yamawaki H., Mihara H., Suzuki N., Nishizono H., Uchida K., Watanabe S., Tominaga M., Sugiyama T.: Role of transient receptor potential vanilloid 4 activation in indomethacin-induced intestinal damage. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 307:G33-40, 2014.
- 2) Watanabe S., Fujita K.: Dietary hyodeoxycholic acid exerts hypolipidemic effects by reducing farnesoid X receptor antagonist bile acids in mouse enterohepatic tissues. *Lipids* 49, 963-973, 2014.

◇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, 田中謙, 渡辺志朗, 手塚康弘: Monoterpenoid Glucoindole Alkaloids from the Roots of *Dipsacus asper*. 日本薬学会第 134 年会, 2014, 3, 27-30, 熊本.
- 2) 渡辺志朗, 藤田恭輔: 脂肪酸構成の網羅的分析によるコール酸誘発性肝障害とその防己黄耆湯による軽減の機構解析. 第 31 回和漢医薬学会学術大会, 2014, 8, 30-31, 千葉.
- 3) Niu Yimin, Li Feng, Hironori Fujiwara, Ken Tanaka, Shiro Watanabe, Sachie Sasak-Hamada, Jun-ichiro Oka, Kinzo Matsumoto.: Chemical profiling of endogenous and exogenous markers of chitosan in an animal model of diabetes. 第 31 回和漢医薬学会学術大会, 2014, 8, 30-31, 千葉.
- 4) 藤田恭輔, 松川征也, 井上俊, 渡辺志朗: ヒオデオキシコール酸およびウルソデオキシコール酸の肝臓中トリグリセリド含量低下作用. 第 87 回日本生化学会大会, 2014, 10, 15-18, 京都.
- 5) 渡辺志朗, 藤田恭輔: マウスにおけるヒオデオキシコール酸とウルソデオキシコール酸の脂質低下作用の比較. 第 36 回胆汁酸研究会, 2014, 11, 29, 東京.
- 6) 松本欣三, 牛一民, 稲田千香子, 藤原博典, 李峰, 田中謙, 渡辺志朗, 浜田幸恵, 岡淳一郎: 釣藤散投与により脳内に出現する生薬由来分子と生体内分子: 2 型糖尿病モデルマウ

- スでの ex vivo ケミカルプロファイリング解析. 第 13 回日本臨床中医薬学会学術大会
- 7) 林忠紘, 荒哲也, 和田篤敬, 藤田恭輔, 渡辺志朗: 大柴胡湯の抗肥満作用の検討. 日本生薬学会第 61 年会, 2014, 9, 13-14, 福岡.

◇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) 小林製薬「大柴胡湯の抗肥満効果における脂質代謝の役割の解析」
- 3) 常山幸一: 富山大学大学院医学薬学研究部(医学), 「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」
- 4) 山本雅則: 岡山県加賀郡吉備中央町「猪由来胆汁の性能評価」

◇非常勤講師

- 1) 渡辺志朗: 富山県立大学工学部「細胞工学」2014, 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?」 140 万円

◇研究室在籍者

薬学部薬学科 3 年生: 辻哲也
薬学部薬学科 6 年生: 松川正也, 井上俊

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	犬寫 明子	Assistant	Akiko Inujima
技術補佐員	岩白 円	Assistant	Madoka Iwashiro

◇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) Andoh T., Kitamura R., Fushimi H., Komatsu K., Shibahara N., Kuraishi Y.: Effects of goshajinkigan, hachimijogan, and rokumigan on mechanical allodynia induced by Paclitaxel in

- mice. J Tradit Complement Med., 4: 293-297, 2014.
- 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., doi: 10.1002/ptr.5250, 2014.
 - 3) Kee J. Y., Ito A., Hojo S., Hashimoto I., Igarashi Y., Tsuneyama K., Tsukada K., Irimura T., Shibahara N., Takasaki I., Inujima A., Nakayama T., Yoshie O., Sakurai H., Saiki I., Koizumi K.: CXCL16 suppresses liver metastasis of colorectal cancer by promoting TNF- α -induced apoptosis by tumor-associated macrophages. BMC Cancer, 14: 949, 2014.
 - 4) 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., doi: 10.1007/s11418-014-0880-6, 2014..
 - 5) 王子剛, 並木隆雄, 三谷和男, 植田圭吾, 中口俊哉, 貝沼茂三郎, 柴原直利, 三瀨忠道, 小田口浩, 渡辺賢治, 藤井泰志, 喜多敏明, 小暮敏明, 小川恵子, 田原英一, 萩原圭祐, 矢久保修嗣, 南澤潔, 村松慎一, 和辻直, 花輪壽彦: 多施設での統一した舌診臨床診断記載の作成を目的とした日本の舌診文献調査. 日東医誌, 65: 224-230, 2014.

◇総説

- 1) 条美智子, 柴原直利: 【漢方薬理学:漢方薬適用における利益性】 5/6腎摘ラットにおける尿濃縮力とアクアポリン発現に対する五苓散の影響. 日薬理誌., 143: 65-68, 2014.

◇症例報告

- 1) 引網宏彰, 野上達也, 藤本誠, 柴原直利, 嶋田豊: 肺炎を繰り返す黄色爪症候群の漢方治療経験. 漢方の臨床, 61: 443-448, 2014.
- 2) 野上達也, 柴原直利, 藤本誠, 渡り英俊, 海老澤茂, 三澤広貴, 北原英幸, 荒井紗由梨, 引網宏彰, 嶋田豊: 急性呼吸促進症候群とショックを伴ったMRSA腸炎疑診例に対する漢方治療経験. 日東医誌, 65: 94-99, 2014.
- 3) 引網宏彰, 三澤広貴, 北原英幸, 海老澤茂, 渡り英俊, 野上達也, 藤本誠, 柴原直利, 嶋田豊: 緑膿菌, アスペルギルス感染を伴う関節リウマチに漢方治療が有効であった1例. 漢方の臨床, 61: 1099-1104, 2014.
- 4) 北原英幸, 野上達也, 三澤広貴, 荒井紗由梨, 海老澤茂, 渡り英俊, 藤本誠, 藤永洋, 引網宏彰, 高橋宏三, 柴原直利, 嶋田豊: 自己免疫性膵炎による閉塞性黄疸に茵陳蒿湯を使用した2症例. 日東医誌, 65: 202-209, 2014.

◇学会報告 (※: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) Shibahara N., Jo M., Kimura M., Kaneko M., Jono K., Nogami T., Fujimoto M., Hikiami H., Shimada Y.: Effects of different ratios of Paeoniae radix in keishito on small intestinal transit rate and marker compounds. 17th International Congress of Oriental Medicine, 2014, 11, 1-3, Taipei.
- 2) Kimura M., Hikiami H., Yoshida T., Ma Y., Jo M., Shimada Y., Shibahara N.: Effect of changed amount of Astragali Radix in kigikenchuto on acute wound rat model. 17th International Congress of Oriental Medicine, 2014, 11, 1-3, Taipei.
- 3) Jo M., Fujimoto T., Kimura M., Shibahara N.: Effect of goreisan on Urinary Concentrating Ability and Expression of Aquaporin 2 in 5/6 Nephrectomized Rats. 17th International Congress of Oriental Medicine, 2014, 11, 1-3, Taipei.
- 4) 渥美さやか, 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, 一般漢方製剤委員会, 袴塚高志, 合田幸広: 一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究 (3): 「安全に使うための漢方処方の確認票」の実用化に向けたアンケート調査. 日本薬学会第134年会, 2014, 5, 27-30, 熊本.

- 5) 柴原直利：プラセンタの伝統医学的効能。シンポジウム：プラセンタ（胎盤および胎盤周囲組織）はアンチエイジングにも再生医療にも有効。第14回日本抗加齢学会総会，2014，6，7-8，大阪。
- 6) 柴原直利：指導医講習会。第65回日本東洋医学会学術総会，2014，6，27-29，東京。
- 7) 柴原直利：論文を投稿しよう2014 Traditional & Kampo Medicine (TKM)の発刊について。第65回日本東洋医学会学術総会，2014，6，27-29，東京。
- 8) 三澤広貴，野上達也，藤本誠，引網宏彰，北原英幸，荒井紗由梨，渡り英俊，海老澤茂，柴原直利，嶋田豊：富山大学附属病院和漢診療科における漢方薬による薬剤性間質性肺炎防止の取り組み。第65回日本東洋医学会学術総会，2014，6，27-29，東京。
- 9) 柴原直利，条美智子，野上達也，藤本誠，引網宏彰，嶋田豊：桂枝茯苓丸・加味逍遙散・当帰芍薬散有効例における舌診所見の検討。第65回日本東洋医学会学術総会，2014，6，27-29，東京。
- 10) 野上達也，北原英幸，三澤広貴，荒井紗由梨，渡り英俊，海老澤茂，藤本誠，引網宏彰，柴原直利，嶋田豊：富山大学附属病院和漢診療科における漢方薬による薬剤性間質性肺炎の検討。第65回日本東洋医学会学術総会，2014，6，27-29，東京。
- 11) 藤本誠，野上達也，渡り英俊，海老澤茂，北原英幸，三澤広貴，引網宏彰，柴原直利，嶋田豊：腹部症状を目標に追加した方剤が有効であった咽喉頭異常感症の二症例。第65回日本東洋医学会学術総会，2014，6，27-29，東京。
- 12) 北原英幸，引網宏彰，荒井紗由梨，三澤広貴，海老澤茂，渡り英俊，野上達也，藤本誠，柴原直利，嶋田豊：甘草附子湯が奏効した反射性交感神経性ジストロフィーの1例。第65回日本東洋医学会学術総会，2014，6，27-29，東京。
- 13) 渥美さやか，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，袴塚高志，合田幸広，一般用漢方製剤委員会：一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究「安全に使うための漢方処方の確認票」の実用化に向けたアンケート調査。第65回日本東洋医学会学術総会，2014，6，27-29，東京。
- 14) 柴原直利，高木優，亀井貴志，渥美卓也，久志田郁，条美智子：黄連含有方剤がDPP-IV阻害活性に与える影響に関する研究。第31回和漢医薬学会大会，2014，8，30-31，千葉。
- 15) 木村真梨，三島怜，条美智子，野上達也，藤本誠，引網宏彰，嶋田豊，柴原直利：糖尿病モデルにおける活性型血小板・血小板マイクロパーティクルに対する駆瘀血薬の効果。第31回和漢医薬学会大会，2014，8，30-31，千葉。
- 16) 条美智子，渥美卓也，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4報）。第31回和漢医薬学会大会，2014，8，30-31，千葉。
- 17) 渥美卓也，高木優，条美智子，柴原直利：越婢加朮湯の石膏加減による煎液中カルシウム量変化の検討。第31回和漢医薬学会大会，2014，8，30-31，千葉。
- 18) 久志田郁，渥美卓也，久志田郁，条美智子，柴原直利：漢方方剤煎じ液中のカリウム量の測定。第31回和漢医薬学会大会，2014，8，30-31，千葉。
- 19) 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，花輪壽彦：COI-T関連「漢方診療標準化プロジェクト」自他覚所見用紙の標準化に向けて。第31回和漢医薬学会大会，2014，8，30-31，千葉。
- 20) 姫野榮志，条美智子，柴原直利：漢方煎じ薬をパック包装にした際の，成分抽出量に与える影響（第2報）。第47回日本薬剤師会学術大会，2014，10，12-13，山形。
- 21) 五十嵐喜子，戸辺一之，小泉桂一：脂肪組織の形成に対するケモカインCXCL16の関与。第35回日本肥満学会，2014，10，24-25，宮崎。
- 22) 木村真梨，三島怜，柴原直利，津田昌樹：掌蹠多汗症に対して二間，労宮，間使穴が有効であった1症例。第42回日本伝統鍼灸学会，2014，10，25-26，香川。
- 23) 引網宏彰，野上達也，藤本誠，三澤広貴，北原英幸，海老澤茂，渡り英俊，柴原直利，嶋田豊：アスペルガー症候群のイライラ感に黄連湯が奏効した一例。第40回日本東洋医学会北陸支部例会，2014，10，19，金沢。

- 24) 野上達也, 引網宏彰, 藤本誠, 柴原直利, 嶋田豊: 加味帰脾湯エキスが奏効した高齢者の音声チック(遅発性Tourette症候群)の一例. 第40回日本東洋医学会北陸支部例会, 2014, 10, 19, 金沢.

◇その他

- 1) 柴原直利: 呼吸器疾患と漢方薬. 富山のくすし 平成26年度第9回漢方医学と生薬講座, 2014, 6, 18, 富山.
- 2) 柴原直利: 症例検討. 第49回富山漢方談話会, 2014, 1, 21, 富山.
- 3) 柴原直利: 診療の幅が広がる漢方概論～気血水～. 第2回やさしい和漢診療学講座, 2014, 1, 25, 大津.
- 4) 柴原直利: 意外と面白い! 漢方治療の考え方, 私のお勧め処方ベスト10, 疾患別アプローチ 風邪・インフルエンザ, 疾患別アプローチ 冷えと痛み. すぐに役立つ! 漢方セミナー入門編, 2014, 1, 26, 京都.
- 5) 柴原直利: 脳・脊髄疾患と漢方薬. 富山のくすし 平成26年度第10回漢方医学と生薬講座, 2014, 2, 15, 富山.
- 6) 柴原直利: 葛根湯・麦門冬湯・大建中湯・芍薬甘草湯・抑肝散・加味逍遙散の関連処方について, 牛車腎気丸・防風通聖散・六君子湯・補中益気湯・十全大補湯の関連処方について. Second Step 漢方 ―困った時の次の一手―, 2014, 2, 16, 京都.
- 7) 柴原直利, 条美智子: 症例検討. 第16回漢方診断研究会, 2014, 2, 20, 富山.
- 8) 柴原直利: 看護に活かせる漢方医学の考え方①. 第3回看護学系漢方教育研究会, 2014, 2, 21, 京都.
- 9) 柴原直利: 漢方薬の使い方 症例提示から考えるFirst choiceと鑑別処方. 第3回やさしい和漢診療学講座, 2014, 3, 8, 大津.
- 10) 柴原直利: 症例検討. 第50回富山漢方談話会, 2014, 3, 18, 富山.
- 11) 柴原直利: 陰陽虚実・六病位. 富山のくすし 平成26年度第1回漢方医学と生薬講座, 2014, 4, 12, 富山.
- 12) 柴原直利, 条美智子: 症例検討. 第17回漢方診断研究会, 2014, 4, 17, 富山.
- 13) 柴原直利: 気血水と五臓. 富山のくすし 平成26年度第2回漢方医学と生薬講座, 2014, 5, 10, 富山.
- 14) 柴原直利: 四診について. 富山大学楮鞭会, 2014, 5, 14, 富山.
- 15) 柴原直利: 気血水診断. 平成26年度富山市民大学 生活医学薬学を学ぶ, 2014, 5, 16, 富山.
- 16) 柴原直利: 症例検討. 第51回富山漢方談話会, 2014, 5, 20, 富山.
- 17) 柴原直利: 生活習慣病と漢方. 平成26年度富山市民大学 生活医学薬学を学ぶ, 2014, 6, 13, 富山.
- 18) 柴原直利, 条美智子: 症例検討. 第18回漢方診断研究会, 2014, 6, 19, 富山.
- 19) 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26年度第3回漢方医学と生薬講座, 2014, 6, 21, 富山.
- 20) 木村真梨: 鍼灸治療の実際. 富山のくすし 平成26年度第3回漢方医学と生薬講座, 2014, 6, 21, 富山.
- 21) 柴原直利, 日本東洋医学会編集委員会: 論文を書こう2014 Traditional & Kampo Medicine (TKM)の発刊について. 第65回日本東洋医学会学術総会, 2014, 6, 27-29, 東京.
- 22) 柴原直利, 日本東洋医学会専門医制度委員会: 指導医講習会 ―漢方専門医のこれから―. 第65回日本東洋医学会学術総会, 2014, 6, 27-29, 東京.
- 23) 柴原直利: 漢方医学の臨床診断. 富山県健康セミナー&第4回富山のくすし市民講座夏期セミナー, 2014, 7, 5, 富山.
- 24) 柴原直利: 漢方概論 (処方選択の基本), 倦怠感・夏ばてに関する漢方処方の選択術, 冷え症に関する漢方処方の選択術. 富山漢方医学入門セミナー, 2014, 7, 12, 富山.

- 25) 柴原直利：症例検討．第52回富山漢方談話会，2014, 7, 15, 富山．
- 26) 柴原直利：耳鼻咽喉科疾患と漢方薬．富山のくすし 平成26年度第4回漢方医学と生薬講座，2014, 7, 26, 富山．
- 27) 柴原直利：健康と漢方医学．平成26年度献血運動推進富山県大会，2014, 7, 27, 富山．
- 28) 柴原直利：薬都富山の歴史と漢方．化学工学会マイクロ化学プロセス分科会，2014, 8, 2, 富山．
- 29) 柴原直利：漢方医学の基本的概念．第19回富山大学和漢医薬学総合研究所夏期セミナー，2014, 8, 20-22, 富山．
- 30) 柴原直利，渡り英俊，条美智子：気血水診断法．第19回富山大学和漢医薬学総合研究所夏期セミナー，2014, 8, 20-22, 富山．
- 31) 柴原直利，条美智子：症例検討．第19回漢方診断研究会，2014, 8, 21, 富山．
- 32) 柴原直利：看護に活かせる漢方医学の診察法．第4回看護学系漢方教育研究会，2014, 8, 22, 京都．
- 33) 柴原直利：漢方医学概論と頻用方剤．登録販売者生涯学習研修A講座，2014, 8, 26, 富山．
- 34) 柴原直利：First Step 漢方 ―これだけは知っておきたいお勧め処方―．第2回京街道漢方研究会学術講演会，2014, 8, 28, 枚方．
- 35) 柴原直利：皮膚疾患と漢方薬．富山のくすし 平成26年度第5回漢方医学と生薬講座，2014, 9, 6, 富山．
- 36) 柴原直利：症例検討．第53回富山漢方談話会，2014, 9, 9, 富山．
- 37) Shibahara N.: Recent knowledge on Paeoniae Radix. The 20th Symposium on future trends in drug discovery -Strategies for Drug Development using Natural Products-. 2014, 10, 6, Seoul.
- 38) 柴原直利，条美智子：症例検討．第20回漢方診断研究会，2014, 10, 16, 富山．
- 39) 柴原直利：生活習慣病と漢方薬．富山のくすし 平成26年度第6回漢方医学と生薬講座，2014, 10, 18, 富山．
- 40) 柴原直利：更年期障害の漢方治療．富山のくすし 平成26年度第7回漢方医学と生薬講座，2014, 11, 15, 富山．
- 41) 柴原直利：症例検討．第54回富山漢方談話会，2014, 11, 18, 富山．
- 42) 北原英幸，引網宏彰，野上達也，藤本誠，三澤広貴，海老澤茂，渡り英俊，柴原直利，嶋田豊：アスペルガー症候群のイライラ感に黄連湯が奏効した一例．第18回和漢診療学シンポジウム，2014, 11, 29, 富山．
- 43) 野上達也，引網宏彰，藤本誠，柴原直利，嶋田豊：加味帰脾湯エキスが奏効した高齢者の音声チック(遅発性Tourette症候群)の一例．第18回和漢診療学シンポジウム，2014, 11, 29, 富山．
- 44) 柴原直利：これだけは知っておきたい漢方処方，風邪・アレルギーに漢方を使ってみよう，冷え・不定愁訴に漢方を使ってみよう．漢方入門セミナー in さいたま，2014, 11, 30, 大宮．
- 45) 柴原直利：呼吸器疾患の漢方治療．富山のくすし 平成26年度第8回漢方医学と生薬講座，2014, 12, 6, 富山．
- 46) 柴原直利：富山大学和漢医薬学総合研究所について．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4回交流セミナー．2014, 12, 8, 富山．
- 47) Shibahara N.: Institute of Natural Medicine, University of Toyama. The 2nd Joint Symposium between NPRI, Seoul National University and INM, University of Toyama, 2014, 12, 10, Seoul.
- 48) Koizumi K.: Novel Evaluation system by using TR-LE cells for lymphangiogenesis in vitro. The 2nd Joint Symposium between NPRI, Seoul National University and INM, University of Toyama, 2014, 12, 10, Seoul.
- 49) 柴原直利：風邪・冷え症の漢方治療．登録販売者生涯学習研修A講座，2014, 12, 16, 富山．
- 50) 柴原直利，条美智子：症例検討．第21回漢方診断研究会，2014, 12, 18, 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）, 常山幸一（富山大学医学薬学研究部（医学）病理診断学准教授）, 「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) 引網宏彰（富山大学附属病院和漢診療科講師）, 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助教）, 「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・理学療法の確立に関する臨床的研究(急性・亜急性期頸部・腰部痛に対するトリガーポイント圧迫治療法の効果：ランダム化比較試験)」, 2009, 11, 9～
- 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・理学療法の確立に関する臨床的研究(急性・亜急性期頸部・腰部痛に対する温熱療法及び寒冷療法とトリガーポイント徒手圧迫療法との併用治療効果の検討：ランダム化比較試験)」, 2013, 4, 1～

国内

- 1) 花輪壽彦（北里大学東洋医学総合研究所所長）, 小田口浩（北里大学東洋医学総合研究所副所長）, 三瀨忠道（島県立医科大学会津医療センター漢方医学講座教授）, 並木隆雄（千葉大学大学院医学研究院和漢診療学講座准教授）, 新井信（東海大学医学部内科学系准教授）, 村松慎一（自治医科大学内科学講座神経内科学部門特命教授）, 嶋田豊（富山大学医学薬学研究部和漢診療学講座教授）, 「漢方標準化プロジェクト」, 2013, 2, 1～
- 2) 合田幸（国立医薬品食品衛生研究所薬品部/生薬部部長）, 袴塚高志（国立医薬品食品衛生研究所生薬部長）, 政田さやか（国立医薬品食品衛生研究所生薬部第二室）, 牧野利明（名古屋市立大学大学院薬学研究科生薬学分野教授）, 伊藤美千穂（京都大学大学院薬学研究科薬品資源学准教授）, 能勢充彦（名城大学薬学研究科薬学専攻教授）, 鄭美和（北里大学生命科学研究所和漢薬物学研究室特任助教）, 三上正利（ミカミ薬局）, 花輪壽彦（北里大学東洋医学総合研究所所長）, 「一般用医薬品における、化学合成品等のリスク区分の見直しと漢方製剤の安全性確保に関する研究」, 2012, 4～
- 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）, 「漢方医学的病態認識「証」を基盤とした普遍的統合医学への展開」, 2012, 10～
- 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：「牛黄清心元の作用機序に関する研究」, 2014, 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」，2014, 1, 9～1, 30, 2014, 10, 2～12, 18.
- 2) 条美智子：高岡市医師会看護専門学校，「微生物学」，2014, 4, 14～8. 5.
- 3) 条美智子：富山医療福祉専門学校看護学科，「微生物学」，2014, 4, 14～9, 19.
- 4) 柴原直利：富山大学医学薬学教育部，「和漢医薬学入門」，2013, 4, 18.
- 5) 柴原直利：富山大学医学薬学教育部（医学系）修士課程看護学専攻，「病態生理学」，2014, 7, 28.
- 6) 柴原直利：福井大学，「実践臨床病態学」，2014, 7, 28.
- 7) 柴原直利：富山福祉短期大学看護学科，「東洋医学」，2013, 9, 11～9, 25.
- 8) 条美智子：富山市立看護専門学校，「感染免疫学」，2014, 6, 26～11. 6.
- 9) 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」，2013, 12, 3.
- 10) 小泉桂一：富山病院附属看護学校，「栄養・生化学」，2014, 4, 11～7, 24.

◇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）「活性型血小板を介した糖尿病細小血管症の進展抑制効果を有する生薬の探索」110万
- 2) 文部科学省科学研究費，萌芽研究（代表：小泉桂一，継続）「移植するだけでNASHを発症させるNKT細胞の発見，その機能解析と創薬への挑戦」150万
- 3) 文部科学省科学研究費，若手研究（B）（代表：条美智子，継続）「五苓散によるアクアポリン2発現調節機序及び末梢性浮腫改善機序の解明」90万
- 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
- 5) 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

◇研究室在籍者

1. 大学院前期2年：飯塚紘史
2. 薬学部薬学科6年：渥美卓也
3. 薬学部薬学科5年：久志田郁
4. 薬学部薬学科4年：入矢美沙，須崎美貴子
5. 薬学部薬学科3年：成田絢香，水野祐介

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を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（タイ・ミャンマーなど）

◇原著論文

- 1) Hikosaka K., Ikutani M., Shito M., Kazuma K., Gulshan M., Nagai Y., Takatsu K., Konno K., Tobe K., Kanno H., Nakagawa T.: Deficiency of nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase 3 (Nmnat3) causes hemolytic anemia by altering the glycolytic flow in mature erythrocytes. *J. Biol. Chem.*, **2014**, 289, 14796-14811.

◇総説

- 1) 紺野勝弘：きのこの化学雑記帳（14）－きのこをつくらせる物質－. 菌茸, 60 (1): 22-25, 2014.
- 2) 紺野勝弘：きのこの化学雑記帳（15）－食用きのこの機能性－. 菌茸, 60 (3): 18-21, 2014.
- 3) 紺野勝弘：きのこの化学雑記帳（16）－フェアリーリング, 妖精の輪－. 菌茸, 60 (5): 11-13, 2014.
- 4) 紺野勝弘：きのこの化学雑記帳（17）－光るきのこの謎－. 菌茸, 60 (8): 13-16, 2014.
- 5) 紺野勝弘：きのこの化学雑記帳（18）－きのこは生で食べるべからず－. 菌茸, 60 (12): 9-11, 2014.

◇学会報告

- 1) 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: 日本薬学会第134年会, 2014, 3, 熊本.
- 2) 数馬恒平, 松本弘樹, 紺野勝弘, 佐竹元吉: 生薬センタイの成分: 日本薬学会第134年会, 2014, 3, 熊本.
- 3) 本郷やよい, 越野広雪, 紺野勝弘, 数馬恒平, André J. Zaharenko: 関連化合物との比較解析を用いたブラジル産イソギンチャク由来アシルアミノ酸 *bunodosine* 類のタンデム質量分析による構造解析: 第 62 回質量分析総合討論会, 2014, 5, 吹田.
- 4) Katsuhiro Konno: Bioactive peptides in solitary wasp venoms: 10th IST Asia Pacific Conference on Animal, Plants and Microbial Toxins, 2014, 6, 長沙, 中国.
- 5) 国京良仁, 平修, 数馬恒平, 紺野勝弘, 植松宏平, 高橋正和, 片野肇: ジャガイモ毒素ソラニン類の局在解析: 第 41 回 BMS コンファレンス, 2014, 7, 石川県志賀町.
- 6) 紺野勝弘, 数馬恒平, 二瓶賢一: LC-MS を用いた単独性カリバチ・キバネオオベッコウ *Cyphononyx peregrinus* 毒成分の網羅的解析: 第 41 回 BMS コンファレンス, 2013, 7, 石川県志賀町.
- 7) Hiroyuki Koshino, Yayoi Hongo, Naomi Muto, Shunya Takahashi, Kohei Kazuma, Katsuhiro Konno, André J. Zaharenko: Fragmentation on protonated *bunodosines* and IAA(indole-3-acetic acid)-amino acid conjugates by ESI-tandem mass spectrometry, 20th International Mass Spectrometry Conference, 2014, 8, Geneva, Switzerland.
- 8) 東田道久, 村上孝寿, 数馬恒平: 酸棗仁の加熱修治による成分変化と薬理作用との関連性に関する検討: 第 31 回和漢医薬学会学術大会, 2014, 8, 千葉.
- 9) Junichi Shinozaki, Hiromichi Kenmoku, Kazuo Masuda, Masaaki Noji, Katsuhiro Konno, Yoshinori Asakawa, Kohei Kazuma: Mining the genes involved in carthamin biosynthesis in safflower, *Carthamus tinctorius* L.: The XXVIIth International Conference on Polyphenols & The 8th Tannin Conference, 2014, 9, 名古屋.
- 10) Kohei Kazuma, Yuka Isobe, Haruka Asahina, Motoyoshi Satake, Katsuhiro Konno: Crataegusin A and B, two novel flavanocoumarins from the dried fruits of *Crataegus pinnatifida* var. *major*: The XXVIIth International Conference on Polyphenols & The 8th Tannin Conference, 2014, 9, 名古屋.
- 11) 紺野勝弘, 数馬恒平, 梅寄雅人, 春木孝之, 竹下真央, 二瓶賢一, Andre Zaharanko, Steve Peingneur, Jan Tytgat: 南米産イソギンチャク *Bunodosoma cangicum* より得られた新規ペプチド神経毒の構造と生物活性: 第 61 回毒素シンポジウム, 2014, 9, 鳴門.
- 12) 国京良仁, 平修, 数馬恒平, 紺野勝弘, 植松宏平, 高橋正和, 片野肇: イメージング質量分析によるジャガイモ毒素の局在解析: 日本食品工学会第 15 回 (2014 年度) 年次大会, 2014, 9, つくば.
- 13) 田辺紀生, 久保山友晴, 数馬恒平, 紺野勝弘, 東田千尋: 脊髄損傷マウスの運動機能を改善する生薬とその活性成分: 第 37 回日本神経科学大会, 2014, 9, 横浜.
- 14) Kohei Kazuma, Yuka Isobe, Haruka Asahina, Motoyoshi Satake, Katsuhiro Konno: Crataegusin A and B, novel flavanocoumarins from the dried fruits of *Crataegus pinnatifida* var. *major*: The 8th JSP-CCTCNM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy, 2014, 9, 福岡.
- 15) Yue-Wei Ge, Kohei Kazuma, Shu Zhu, Kayo Yoshimatsu, Katsuko Komatsu: Comprehensive analysis of sequencing Proanthocyanidin oligomers in rhubarb by HPLC-ESI-MSⁿ: The 8th JSP-CCTCNM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy, 2014, 9, 福岡.
- 16) 数馬恒平, 紺野勝弘, 篠崎淳一, 増田和夫, 兼目裕允, 野路征昭, 浅川義範: ベニバナ花色素キノカルコン類の MS² 解析: 日本生薬学会第 61 回年会, 2014, 9, 福岡.
- 17) 朝比奈はるか, 杉原規恵, 数馬恒平, 代田修, 貴堂としみ, 近藤和雄, 佐竹元吉: *Dendrobium okinawense* の抗酸化活性と有効成分の検討: 日本生薬学会第 61 回年会, 2014, 9, 福岡.
- 18) 渥美聡孝, 上原あかね, 林直樹, 山岸洋貴, 数馬恒平, 門田裕一, 大塚功, 垣内信子: 東北日本海側地方に「おけるトリカブト属植物調査: 日本生薬学会第 61 回年会, 2014, 9,

- 福岡.
- 19) Norio Tanabe, Tomoharu Kuboyama, Kohei Kazuma, Katsuhiro Konno, Chihiro Tohda: Improvement of motor dysfunction in acute and chronic phases in spinal cord injury mice by a crude drug-derived compound: Society for Neuroscience 44th Annual Meeting (Neuroscience 2014): 2014, 11, Washington DC, USA

◇その他

招待講演

- 1) Kohei Kazuma: Compiled LC/MS data for crude drugs and traditional medicines in TradMPD, the traditional medical & pharmaceutical database: International Symposium on Standardization of Herbal Medicines, 2014, 5/28, Seoul, Korea.
- 2) 数馬恒平：富山オリジナルブランド和漢薬「エッセン」の開発と構成生薬オオミサンザシの成分研究:第41回和BMSコンファレンス，2014, 7/8, 石川県志賀町.
- 3) 数馬恒平：動物生薬とそれらの成分—最近の研究から—：第19回和漢医薬学総合研究所夏期セミナー，2014, 8/21, 富山.
- 4) Katsuhiro Konno: “HAICHI” medicine sales system - a unique medicine sales system from “Pharmaceutical Toyama” – : 5th ASEAN Traditional Medicine Conference, 2014, 8/9, Yanogon, Myanmar
- 5) Katsuhiro Konno: Searching for drug leads in Brazilian biodiversity: The 8th International Symposium on Fermented Korean Medicines (ISOF2014) & International Conference of the Plant Resources Society of Korea, 2014, 9/25, Jecheon, Korea
- 6) 紺野勝弘：和漢薬の開発・研究における高分解能質量分析法の活用：Thermo Scientific 製薬CMCセミナー，2014, 11/20, 富山.
- 7) 紺野勝弘：単独性ハチ毒のペプチド毒素—LC-MSを用いた網羅的解析—：質量分析関西談話会，2014, 11/29, 京都.

研究会・セミナー・シンポジウム

- 1) 数馬恒平：ミャンマーの薬局方：第13回お茶の水女子大学ミャンマーフォーラム，2014, 3/6, 東京.
- 2) 紺野勝弘：ミャンマー産ハチ毒の研究：第13回お茶の水女子大学ミャンマーフォーラム，2014, 3/6, 東京.
- 3) 春木孝之，紺野勝弘，梅寄雅人，数馬恒平：質量分析データの差分解析手法：富山大学コラボフェスタ，2014, 9/19, 富山.
- 4) 春木孝之，紺野勝弘，梅寄雅人，数馬恒平：質量分析データの差分解析手法：HCSソリューションフェア，2014, 11/6, 富山.
- 5) 春木孝之，紺野勝弘，梅寄雅人，数馬恒平：質量分析データの差分解析手法：富山産学官金交流会 2014, 2014, 12/2, 富山.
- 6) 紺野勝弘：「富山のくすり」と動物生薬：NEKKEN・WALANKENN JOINT SEMINAR, 第4回交流セミナー，2014, 12/8, 富山.
- 7) オリジナルブランド医薬品・第3弾打合せ会，2013, 12/25, 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」事前調査，2014, 1/27-31, ネピドー，ミャンマー.
- 2) 数馬恒平：ヨーロッパ薬用植物調査視察，2014, 7/16-8/2, ロンドン，ユトレヒト，ライデン，チュービンゲン，ストックホルム.
- 3) 数馬恒平，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，2014, 10/3-12, ヤンゴン，ネピドー，マンドレー，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
「ケモカイン受容体発現細胞パネルを用いた和漢薬からのアレルギー疾患を標的とした新規医薬品シーズの同定」
- 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 26 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：国内侵入のおそれがある生物学的リスクに関する研究 分担：紺野勝弘
- 2) 科学研究費 挑戦的萌芽研究
研究課題：伝統薬物をベースとした創薬—新しいパラダイムの創生 分担：紺野勝弘，
数馬恒平
- 3) 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

◇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」，2014, 4-9，射水.
- 2) 紺野勝弘：放送大学 平成 26 年度（2014 年度）面接授業「生物毒の化学と文化史」，2014, 7/5-6，東京足立学習センター，東京.

◇研究室在籍者

薬学部 5 年次生：松本弘樹（薬学科）

拠点事業推進室

Research Promotion Office

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) Yamashita T., Uehara S., Udagawa N., Li F., Kadota S., Esumi H., Kobayashi Y., Takahashi N.: Arctigenin inhibits osteoclast differentiation and function by suppressing both calcineurin-dependent and osteoblastic cell-dependent NFATc1 pathways. *PLoS One*, 9(1): e85878, 2014.
- 2) Zhang H. Y., Yamakawa Y., Matsuya Y., Toyooka N., Tohda C., Awale S., Li F., Kadota S., Tezuka Y.: Synthesis of long-chain fatty acid derivatives as a novel anti-Alzheimer's agent. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24(2): 604-608, 2014.
- 3) Kato M., He Y. M., Dibwe D. F., Li F., Awale S., Kadota S., Tezuka Y.: New guaian-type sesquiterpene from *Wikstroemia indica*. *Nat. Prod. Commun.*, 9(1): 1-2, 2014.
- 4) Awale S., Kato M., Dibwe D. F., Li F., Miyoshi C., Esumi H., Kadota S., Tezuka Y.: Antiausterity activity of arctigenin enantiomers: importance of (2R,3R)-absolute configuration. *Nat. Prod. Commun.*, 9(1): 79-82, 2014.
- 5) 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.*, 104: 21-30, 2015.

◇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, 田中謙, 渡辺志朗, 手塚康弘: Monoterpenoid Glucoindole Alkaloids from the Roots of *Dipsacus asper*. 日本薬学会第134年会, 2014, 3, 27-30, 熊本.
- 2) Yamashita T., Uehara S., Udagawa N., Li F., Kadota S., Esumi H., Kobayashi Y., Takahashi N.: Arctigenin Inhibits Osteoclastogenesis by Suppressing Both Calcineurin-Dependent and Osteoblastic Cell-Dependent NFATc1 Pathways. American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) 2014 Annual Meeting, September 12-15, 2014, Houston, USA.
- 3) 山下照仁, 小林泰浩, 上原俊介, 宇田川信之, 李峰, 門田重利, 江角直之抗: 炎症作用を持つアルクチゲニンの破骨細胞抑制メカニズム. 第35回日本炎症・再生医学会, 2014, 7, 1-4, 沖縄.
- 4) Liu Y., Li F., Fujiwara H., Tanaka K., Watanabe S., Sasaki-Hamada S., Oka J.: Chemical profiling of endogenous and exogenous markers of chitosan in an animal model of diabetes. 第31回和漢医薬学会, 2014, 8, 30-31, 千葉.
- 5) ハルディアンティベッセ, 李峰, 横山悟, 済木育夫, 早川芳弘: Identification of novel anti-inflammatory compounds from *Moru alba* Linne by targeting NF- κ B. 第31回和漢医薬学会, 2014, 8, 30-31, 千葉.
- 6) 松本欣三, 牛一民, 稲田千香子, 藤原博典, 李峰, 田中謙, 渡辺志朗, 浜田幸恵, 岡淳一郎: 釣藤散投与により脳内に出現する生薬由来分子と生体内分子: 2型糖尿病モデルマウスでのex vivoケミカルプロファイリング解析. 第13回日本臨床中医薬学会, 2014, 12, 6, 大阪.

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)
特命准教授	梅 寄 雅人	Associate Professor	Masahito Umezaki (Ph.D.)
技術補佐員	池 原 達郎	Assistant	Tatsuro Ikehara

◇研究目的

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

また、伝統薬物・薬用植物に関する国際的共同研究の推進を目的に、Chulalongkorn University との共同研究拠点 (International Collaboration Center for Conservation and Efficient Utilization of Medicinal Resources) 事業を展開している。

◇研究概要

I) バイオ・ケモインフォマティクスを利用した和漢薬成分の解析

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

II) 和漢医薬学におけるゲノム解析の応用

- 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

III) 中国産生薬・薬用植物の成分、薬理作用ならびに品質評価に関する研究

- 1) 生薬・薬用植物の成分研究
- 2) 生薬・薬用植物の薬理作用研究
- 3) 生薬・薬用植物の分析研究

◇原著論文

- 1) 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) Wang X., Hayashi S., Umezaki M., Yamamoto T., Kageyama-Yahara N., Kondo T., Kadowaki M.:

Shikonin, a constituent of *Lithospermum erythrorhizon* exhibits anti-allergic effects by suppressing orphan nuclear receptor Nr4a family gene expression as a new prototype of calcineurin inhibitors in mast cells. *Chem Biol Interact.*, 224C: 117-127, 2014.

- 3) Phantipa Sakthong, Phattrapa Suksanga, Rungpetch Sakulbumrungsil, Win Winit-Watjana: Development of Patient-reported Outcomes Measure of Pharmaceutical Therapy for Quality of Life (PROMPT-QoL): A novel instrument for medication management. *Research in Social and Administrative Pharmacy, Res Social Adm Pharm.* pii: S1551-7411(14)00332-5. doi: 10.1016/j.sapharm.2014.10.002, 2014.
- 4) Tanita Thaweethamcharoen, Rungpetch Sakulbumrungsil, Cherdchai Nopmaneejumrulers, Somkiat Vasuvattakul: Cost-Utility Analysis of Erythropoietin for Anemia Treatment in Thai End-Stage Renal Disease Patients with Hemodialysis. *Value Health*, 3: 44-49, 2014.
- 5) Piyameth Dilokthornsakul, Nathorn Chaiyakunapruk, Piyarat Nimpitakpong, Napawan Jeanpeerapong, Katechan Jampachaisri, Todd A Lee: Understanding medication oversupply and its predictors in the outpatient departments in Thailand. *BMC Health Services Research* 14:408, doi: 10.1186/1472-6963-14-408, 2014.
- 6) Phantipa Sakthonga, Win Winit-Watjanab, Rungpetch Sakulbumrungsil: Understanding the medication experiences of Thai patients attending a medication therapy management clinic. *Thai J. Pharm. Sci.*, 38(1): 1-56, 2014.
- 7) Phantipa Sakthong, Rungpetch Sakulbumrungsil, Win Winit-Watjana: Development of Patient-reported Outcomes Measure of Pharmaceutical Therapy for Quality of Life (PROMPT-QoL): A novel instrument for medication management. *Res. Social Adm. Pharm.*, pii: S1551-7411(14)00332-5. doi: 10.1016/j.sapharm.2014., 2014.

◇特許

- 1) 特開 2014-134504 : 「試料解析装置, 試料解析方法, 及び試料解析プログラム」
春木 孝之, 紺野 勝弘, 梅寄 雅人

◇学会報告

- 1) 梅寄雅人, 鈴木哲, 沢井裕佑, 錦織広昌, 小野慎 : 超分子系を考慮したシアノバクテリア光化学系における励起遷移の考察, 第 5 回日本光合成学会年会, 2014, 5, 30-31, 奈良.
- 2) 鈴木哲, 梅寄雅人, 沢井裕佑, 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 PSII 型反応中心における励起エネルギー移動の考察, 第 22 回「光合成セミナー2014 : 反応中心と色素系の多様性」, 2014, 7, 12-13, 名古屋.
- 3) 沢井裕佑, 鈴木哲, 梅寄雅人, 錦織広昌, 小野慎 : 光合成系の構成要素としてのキノン類の基底及び励起電子状態の考察, 第 22 回「光合成セミナー2014 : 反応中心と色素系の多様性」, 2014, 7, 12-13, 名古屋.
- 4) 沢井裕佑 : アンテナ系色素複合体における B850 超分子系の励起状態計算, 日本化学会情報化学部会主催 第 2 回若手の会, 2014, 11, 29, 東京.
- 5) 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 回年会, 2015, 3, 25-28, 神戸.
- 6) 鈴木哲, 梅寄雅人, 沢井裕佑, 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, 3, 26-29, 千葉.

◇共同研究

国内

- 1) 立川仁典：横浜市立大学 大学院国際総合科学研究科，「和漢薬有効成分の量子化学的計算による解析」，2011, 4～
- 2) 春木孝之：富山大学工学部，「和漢薬有効成分と標的タンパク質の分子動力学的解析」，2011, 9～
- 3) 小野慎：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」2014, 5, 10-11, 富山.
- 2) 梅寄雅人：放送大学面接授業「初歩からのパソコン」2014, 10, 25-26, 富山.

◇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。次に 2014 年の活動実績を列記する。

1) 学術交流

- ・2014 年 2 月 24 日：薬学院の郭 敏杰副院長、蔡 少青教授及び王 璇教授が当研究所を訪問し，共同研究について打合せを行った。蔡 少青教授は，「中薬サイシンの鑑定研究と鼻腔投与によるサイシンの有効物質の探索」と題して講演を行った。
- ・2014 年 3 月 10 日～11 日：和漢医薬学総合研究所神経機能学分野の東田千尋准教授が北京大学薬学院を訪問し，「Natural medicine study aiming to explore therapeutic strategies for neurodegenerative disease」と題して講演を行った。

2) 合同調査

- ・2014 年 9 月 20 日～24 日：小松かつ子教授（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）

館長	伏見 裕利	Curator	Hirotooshi Fushimi (Ph.D.)
(特命准教授)		Associate Professor	
技術補佐員	林 珠央	Research Assistant	Tamao Hayashi

◇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。第 16 改正日本薬局方及び中華人民共和国薬典 2010 年版の記載内容に改変した。

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、鉱物性生薬を中心に 7 項目の翻訳を進めた。

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 7～10 号）を刊行した。

Ⅳ) 「民族薬物資料館」目録[Ⅲ]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、「傷寒論」及び「神農本草経集注」に記載のある生薬 21 種類 116 点について、目録[Ⅲ]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抜粋し、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 26 年 8 月 8 日（金）、9 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！～杉谷の里山で和漢薬体験～」を実施した。参加者は 2 日間で 22 名。

Ⅵ) 一般公開

第 23 回民族薬物資料館一般公開：平成 26 年 6 月 1 日（午前 10 時～午後 4 時）

1 日 3 回各 1 時間、葛根湯や大建中湯など、日本でよく使用されている漢方方剤を中心に解説を行った。来館者は 32 名。

第 24 回民族薬物資料館一般公開：平成 26 年 8 月 1 日（午後 1 時～4 時）

1 日 3 回各 1 時間、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。また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。来館者合計は 57 名。

第 25 回民族薬物資料館一般公開：平成 26 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「チベット医学とヒマラヤの薬草」を開催した。来館者は 80 名。

◇著書

- 1) 伏見裕利：第 5 章鉱物の毒と薬，「おもしろサイエンス 毒と薬の科学」，佐竹元吉編集，p.75-83，p.86，日刊工業新聞社，東京，2015，1.

◇原著論文

- 1) Tsugunobu A., Ryo K., Hirotohi F., Katsuko K., Naotoshi S., Yasushi K.: Effect of Goshajinkigan, Hachimijiogan, and Rokumigan on Mechanical Allodynia Induced by Paclitaxel in Mice. J Tradit. Complement. Med. 2014, 4, 293-7.

◇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 2014 年大会（第 9 回博物科学会），2014，6，19-20，松山．
- 2) 梅寄雅人，伏見裕利，春木孝之：富山大学和漢医薬学総合研究所民族薬物資料館における情報技術を応用した展示資料の見せ方，国立大学博物館等協議会 2014 年大会（第 9 回博物科学会），2014，6，19-20，松山．
- 3) 北村亮，安東嗣修，伏見裕利，小松かつ子，柴原直利，倉石泰：オキサリプラチン処置マウスにおける牛車腎気丸の抗アロディニア作用への下行性疼痛抑制系の関与，第 31 回和漢医薬学会学術大会，2014，8，30- 31，千葉．
- 4) 浅沼舞，中村正倫，山路誠一，伏見裕利：本草文献にみられる『紫参』の性状記載について．第 31 回和漢医薬学会学術大会，2014，8，30- 31，千葉．
- 5) Anjiki N., Fushimi H., Fushimi N., Kawahara N., Goda Y.: Origin of the ‘Huashi’（滑石）in Taipei markets: The 8th JSP-CCTCNM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy, 2014, 9, 13, Fukuoka.
- 6) Fushimi H., Fushimi N., Komatsu K.: Investigation of Japanese folk medicines for enriching the contents of the Ethnomedicine Database. The 8th JSP-CCTCNM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy, 2014, 9, 13, Fukuoka.
- 7) Fushimi H., Fushimi N., Zhu S., Komatsu K.: A list book recording the precious articles in the Museum of Material Medica, Institute of Natural Medicine, University of Toyama. The 8th JSP-CCTCNM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy, 2014, 9, 13, Fukuoka.

◇その他

- 1) 伏見裕利：生薬として用いる動植物，富山のくすし，第 1 回漢方医学と生薬講座，2014，4，12，富山．
- 2) 伏見裕利：繁用生薬の紹介と本草書の記載，富山のくすし，第 4 回漢方医学と生薬講座，2014，7，26，富山．
- 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，2014，8，21，富山．
- 4) 伏見裕利：月刊和漢薬 734 号，p.1.全国薬草シンポジウム 2014 in HIDA に参加して，2014，7．

- 5) 伏見裕利：生薬として用いる動植物。富山市民大学講座，2014，10，3，富山。
- 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，2014，10，17，富山。
- 7) 伏見裕利：漢方を体験する。トムズプレス 30 号 p.10-11，富山大学，2014，10，15，富山。
- 8) 伏見裕利：富山市売薬資料館，富山市民俗民芸村開村 35 周年記念 連携企画展「花と実」薬になる花・実の展示協力，2014，7，2-10. 5.
- 9) 伏見裕利：富山県中央植物園行事「くすりの植物」コーナー開園 1 周年記念「売薬版画と富山のくすり」の展示協力，2014，9，5.-10. 29.
- 10) 伏見裕利：和漢薬にふれる，富山県民生涯学習カレッジ富山地区センター・ふるさと文化探求講座，2014，11，8.
- 11) 伏見裕利：薬史レター第 73 号。p.12.日本薬史学会，2015，3.

◇共同研究

学内

- 1) 小松かつ子（和漢医薬学総合研究所）：薬用植物の多様性を基盤とする栽培拡充戦略—ブランド生薬の作出，2012～.

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) 三宅克典：金沢大学医薬保健研究域薬学系，「国内で繁用される鉱物性生薬に関する資源調査」，2012～.

◇研究費取得状況

- 1) 平成 24 年度厚生労働省科学研究費補助金，創薬基盤推進研究事業（研究協力者：伏見裕利）「薬用植物の多様性を基盤とする栽培拡充戦略—ブランド生薬の作出」20 万.
- 2) 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」，30 万.
- 3) 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」，40.3 万.

◇記録

I) 見学者（2014 年 4 月 1 日～2015 年 3 月 31 日）

来館者総数：1,009 名（日本人 913 名，外国人 96 名）

案内総回数：91 回（日本人 78 回，外国人 13 回）

外国人の国名(人数) 韓国(36)，中国(21)，ドイツ(14)，インドネシア(11)，タイ(10)，南アフリカ共和国 (2)，アメリカ，スウェーデン(各 1)

主な来館者の所属先 【海外】韓国（ソウル大学、韓国漢方産業振興院など），インドネシア（ハサヌディン大学），タイ（コンケン大学），中国（北京大学，雲南農科院など），南アフリカ共和国（南アフリカ標準局），米国（ミシシッピ大学），スウェーデン（ウプサラ大学），他

【国内】文部科学省，国文学研究資料館，国公立大学 13 校，富山県立富山いずみ高校，富山県立富山中部高校、石川県立田鶴浜高校，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（2014 年 4 月 1 日～2015 年 3 月 31 日）

アクセス数：4,817 件

専門検索アクセス数：694 件（日本語 650 件，英語 44 件）

専門検索登録者数： 32 名 （日本語 27 名，英語 5 名）（全 1,525 名）
一般検索アクセス数： 701 件 （日本語 607 件，英語 94 件）

Ⅲ）証類本草データベース（2014 年 4 月 1 日 ～ 2015 年 3 月 31 日）

ア ク セ ス 数： 865 件 （試用版 184 件）
専門検索登録者数： 19 名 （全 283 名）

天然物創薬分野

Division of Natural Drug Discovery

特命助教	Awale Suresh	Assistant Professor	Suresh Awale (Ph.D.)
研 究 員	上田 純也	Research Associate	Jun-ya Ueda (Ph.D.)
外国人客員研究員	Dibwe Dya Fita	Research Associate	Dya Fita Dibwe (Ph.D.)

◇研究目的

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

◇研究概要

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

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

I) 植物資源の膵臓がん細胞に対する抗がん活性スクリーニング

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

II) 生理活性を指標とした新規抗がん候補物質の探索

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

III) 定量的メタボロミクス解析を利用した抗がん剤の作用機構の解明

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

◇原著論文

- 1) Nguyen M. T., Nguyen N. T., Nguyen K. D., Dau H. T., Nguyen H. X., Dang P. H., Le T. M., Nguyen P. T. H., Tran A. H., Nguyen B. D., Ueda J., Awale S.: Geranyl dihydrochalcones from *Artocarpus altilis* and their antiausteric activity. *Planta Med.*, 80: 193-200, 2014.
- 2) Shakya B., Yadav P. N., Ueda J., Awale S.: Discovery of 2-pyridineformamide thiosemicarbazones as potent antiausterity agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24: 458-461, 2014.
- 3) Ueda J., Athikomkulchai S., Miyatake R., Saiki I., Esumi H., Awale S.: (+)-Grandifloracin, an antiausterity agent, induces autophagic PANC-1 pancreatic cancer cell death. *Drug Des. Devel. Ther.*, 8: 39-47, 2014.
- 4) Awale S., Kato M., Dibwe D. F., Li F., Miyoshi C., Esumi H., Kadota S., Tezuka Y.: Antiausterity activity of arctigenin enantiomers: importance of (2*R*,3*R*)-absolute configuration. *Nat. Prod. Commun.*, 9: 79-82, 2014.
- 5) Habibie, Yokoyama S., Abdelhamed S., Awale S., Sakurai H., Hayakawa Y., Saiki I.: Survivin suppression through STAT3/ β -catenin is essential for resveratrol-induced melanoma apoptosis. *Int. J. Oncol.*, 45: 895-901, 2014.
- 6) Dibwe D. F., Awale S., Kadota S., Morita H., Tezuka Y.: Muchimangins G-J, fully substituted xanthenes with a diphenylmethyl substituent, from *Securidaca longepedunculata*. *J. Nat. Prod.*, 77: 1241-1244, 2014.
- 7) Dibwe D. F., Awale S., Kadota S., Morita H., Tezuka Y.: Two new diphenylmethyl-substituted xanthenes from *Securidaca longepedunculata*. *Nat. Prod. Commun.*, 9: 655-657, 2014.
- 8) Abdelhamed S., Yokoyama S., Refaat A., Ogura K., Yagita H., Awale S., Saiki I.: Piperine enhances the efficacy of TRAIL-based therapy for triple-negative breast cancer cells. *Anticancer Res.*, 34: 1893-1899, 2014.
- 9) Dibwe D. F., Awale S., Kadota S., Morita H., Tezuka Y.: Muchimangins E and F: novel diphenylmethyl-substituted xanthenes from *Securidaca longepedunculata*. *Tetrahedron Lett.*, 55: 1916-1919, 2014.
- 10) Zhang H. Y., Yamakawa Y., Matsuya Y., Toyooka N., Tohda C., Awale S., Li F., Kadota S., Tezuka Y.: Synthesis of long-chain fatty acid derivatives as a novel anti-Alzheimer's agent. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24: 604-608, 2014.
- 11) Kato M., He Y. M., Dibwe D. F., Li F., Awale S., Kadota S., Tezuka Y.: New guaiane-type sesquiterpene from *Wikstroemia indica*. *Nat. Prod. Commun.*, 9: 1-2, 2014.

◇学会報告 (*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- * 1) Awale S.: Discovering the natural anticancer agents targeting cancer cells tolerance to nutrition starvation: Antiausterity strategy in anticancer drug discovery. The 8th International Symposium on Fermented Korean Medicines (ISOF2014) & International Conference of the Plant Resources Society of Korea, 2014, 9/24-25, Jecheon, South Korea.

- 2) Shakya B., Yadav P., Ueda J., Awale S.: Piperazine-1-carbonothiol picolinohydrazoneamides and their preferential cytotoxicity against human pancreatic cancer cell lines. Second International Conference Kathmandu Autumn School on Chemistry and Chemical Technologies (KASChem-2014 Nano and Bio), 2014, 9/7-10, Kathmandu, Nepal.
- 3) Awale S.: Revisiting traditional medicines for drug discovery against pancreatic cancer. International Conference on Advanced Material and Nanotechnology (ICAMN-2014) for Sustainable Development, 2014, 11/4-6, Kathmandu, Nepal.
- 4) Ueda J., Athikomkulchai S., Dibwe D. F., Awale S.: Drug discovery for pancreatic cancer: chemical constituents of *Uvaria dac* and their antiausterity activity against human pancreatic cancer cell lines. International Conference on Advanced Material and Nanotechnology (ICAMN-2014) for Sustainable Development, 2014, 11/4-6, Kathmandu, Nepal.
- 5) Shakya B., Yadav P. N., Ueda J., Awale S.: Discovery of 2-pyridineformamide thiosemicarbazones as potent antiausterity agents. International Conference on Advanced Material and Nanotechnology (ICAMN-2014) for Sustainable Development, 2014, 11/4-6, Kathmandu, Nepal.
- 6) Suresh Awale, 上田純也, Xuan Hai Nguyen, Trung Nhan Nguyen, Thi Thanh Mai Nguyen : Novel cleistanthane-type diterpenes from the seed of *Caesalpinia sappan* and their antiausterity against PANC-1 human pancreatic cancer cell line. 日本薬学会第 134 年会, 2014, 3/27-30, 熊本.
- 7) 手塚康弘, Dya Fita Dibwe, Suresh Awale, 森田洋行 : Preferentially cytotoxic constituents from *Aframomum melegueta* against human pancreatic cancer cell line. 日本薬学会第 134 年会, 2014, 3/27-30, 熊本.
- * 8) Suresh Awale : Drug discovery for pancreatic cancer: Strategies and leads from natural medicine. 天然薬物研究方法論アカデミー第 17 回シンポジウム, 2014, 7/26-27, 富山.
- 9) 上田純也, Ahmed M Tawila, Sirivan Athikomkulchai, Dya Fita Dibwe, Suresh Awale : *Uvaria dac* 葉部から単離した methylcyclohexane 誘導体. 日本生薬学会第 61 回年会, 2014, 9/13-14, 福岡.

◇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～

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～

◇非常勤講師

- 1) Suresh Awale: Traditions of yesterday, drugs of future: Our experiences. Central Department of Chemistry, Tribhuvan University, 2014, 11/7, Kirtipur, Kathmandu, Nepal.
- 2) Suresh Awale: Drug discovery for pancreatic cancer: Strategies and leads. Amrit Science Campus, 2014, 11/9, Lainchaur, Kathmandu, Nepal.
- 3) Suresh Awale: Drug discovery for pancreatic cancer: Strategies and leads. Trichandra Campus, 2014, 11/9, Kathmandu, Nepal.
- 4) Suresh Awale: Traditions of yesterday, drugs of future: Our experiences. School of Science, Kathmandu University, 2014, 11/10, Dhulikhel, Bhaktapur, Nepal.
- 5) Suresh Awale : Antiausterity strategy based anticancer drug discovery: Recent advances and future perspectives. 富山大学, 2014, 7/10, 富山.

◇研究費取得状況

- 1) 2014 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 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) 「Discovery of propolis induced metabolomic antiausterity biomarkers in pancreatic cancer」

◇研究室在籍者

研究員 : 上田純也

外国人客員研究員 : Dya Fita Dibwe (コンゴ民主共和国, 2014, 7～)

活 動 記 録

2014年 和漢医薬学総合研究所活動記録

- 1月28日 第348回和漢医薬学総合研究所セミナー
 広野 修一博士（北里大学薬学部）
 イン・シリコ創薬技術に基づく Structure-based drug design の実際
- 3月4日 平成25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）
- 6月1日 第23回民族薬物資料館一般公開
- 6月20日 第349回和漢医薬学総合研究所セミナー
 金子 桐子博士（東北大学医学系研究科保健学専攻 内分泌応用医科学分野）
 ヘム代謝における分子機構解析
- 8月1日 第24回民族薬物資料館一般公開
- 8月8～9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！」
 ～杉谷の里山で和漢薬体験～（民族薬物資料館）
- 8月20～22日 第19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）
 和漢薬について語り合おう
- 9月19日 第350回和漢医薬学総合研究所セミナー
 田中智之博士（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科生体応答制御学講座 薬学部免疫生物学分野）
 マスト細胞の成熟と機能発現
- 9月29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25回民族薬物資料館一般公開
- 10月27～28日 第14回国際伝統医薬シンポジウム・富山2014（富山国際会議場）
 第35回和漢医薬学総合研究所特別セミナーと合同開催
 伝統薬物のサステナビリティと創薬への展開
- 11月11日 第351回和漢医薬学総合研究所セミナー
 Lars Bohlin 博士（Uppsala 大学）
 Modern pharmacognosy-40 years of experience in natural product research
- 11月28日 東西医薬学融合若手ネットワーキングワークショップ（民族薬物資料館）
- 12月8日 第4回 長崎大学熱帯医学研究所・富山大学和漢医薬学総合研究所交流セミナー（民族薬物資料館3階会議室）
 熱帯医学と和漢薬研究の新展開 ―新しい医療体型の構築を目指して―

12 月 10 日 第 2 回 ソウル大学天然物科学研究所・富山大学和漢医薬学総合研究所ジョイントシンポジウム（ソウル大学天然物科学研究所）

和漢医薬学総合研究所年報

第41巻

平成27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)