

和漢医薬学総合研究所年報

富 山 大 学

第 46 卷 2019 年



Annual Report
Institute of Natural Medicine
University of Toyama
Vol. 46, 2019

和漢医薬学総合研究所年報

富 山 大 学

第 46 卷 2019 年

Annual Report of Institute of Natural Medicine
University of Toyama Vol. 46, 2019

富 山 大 学

和漢医薬学総合研究所

表紙の写真

リンドウ科の *Gentiana lutea* Linné, ゲンチアナ, gentiopicroside, gentisin

(フランスの中央高地にて, 2014 年 7 月 26 日, 小松かつ子撮影)

この植物はヨーロッパで最も古くから知られている薬草で、『マテリア・メディカ (ギリシャ本草)』に, 根には暖め収斂する効果があり, 肝臓病や胃病の患者を救うと記されている。根及び根茎を多少発効させて乾燥したものがゲンチアナで, 日本薬局方にも収載され, 胃腸薬の配合剤として繁用される。同類生薬には, *G. scabra* Bunge などに由来する竜胆, *G. crassicaulis* Duthie ex Burkill, *G. macrophylla* Pallas などに由来する秦艽があり, ともに苦味健胃薬として応用され, セコイリド配糖体の gentiopicroside を主成分とするが, ゲンチアナは gentisin などのキサントンを比較的多く含有することで特徴付けられる。ヨーロッパでは食欲増進や消化不良などの治療に内服するほか, リキュールの原料にもされる。

目次

巻頭言	1
総 説	
研究開発部門「複雑系解析分野」	
中川 嘉	2
各研究部門・附属センターの活動と業績	
資源開発研究部門 生薬資源科学分野	10
天然物化学分野	16
病態制御研究部門 複合薬物薬理学分野	22
病態生化学分野	24
消化管生理学分野	28
神経機能学分野	33
栄養代謝学分野	39
臨床科学研究部門 漢方診断学分野	41
トランスレーショナルリサーチ推進研究部門	
漢方トランスレーショナルリサーチ分野	47
天然薬物開発分野	52
情報科学分野	62
附属民族薬物研究センター	
国際共同研究分野	64
民族薬物資料館	66
2019 年度の活動記録	68

2019 年度 共同利用・共同研究活動

【特定研究】

軸索修復の血漿バイオマーカーの研究	70
軽度認知障害およびアルツハイマー病の認知機能を 評価する認知機能試験の研究	72
がん免疫療法における補剤の有用性に関する基礎研究	74
ラマン顕微鏡を用いた未病検出技術の開発	78
植物二次代謝酵素の潜在的触媒活性を基盤とする カンナビノイド関連化合物の生合成工学.....	82
高齢者疾患または予防先制医療に有効な和漢薬の網羅的精密分析	86

伝統医学は人類が自然の摂理と天然の恵みを巧みに利用し、疾病の予防、治療にあたってきた経験知の集積です。和漢医薬学総合研究所は、現代の先端科学技術を駆使して、和漢薬をはじめとする伝統医学や伝統薬物を科学的に研究し、東洋医薬学と西洋医薬学の融合を図り、新しい医薬学体系の構築と自然環境の保全を含めた全人的医療の確立に貢献することを使命として、①天然薬物資源の確保と保全、②和漢医薬学の基礎研究の推進と東西医薬学の融合、③漢方医学における診断治療体系の客観化と人材の育成、④伝統医薬学研究の中核的情報発信拠点の形成 の重点課題を設けて、研究を推進してきました。

近年、世界的に問題になっている高齢化の進行、多因子性疾患の増加、及び天然資源の枯渇に鑑み、本研究所は新たに重点研究プロジェクト（高齢者疾患対策研究、未病・予防先制医療研究及び資源開発研究）を定め、推進し、その成果を社会実装するための組織へと、令和2年4月に改組しました。研究開発部門では5分野（資源開発、病態制御、複雑系解析、未病、国際共同研究）を設置し、それらが連携して、臨床研究への橋渡しを目指した、新規メカニズムに基づく創薬基盤の構築などに関する基礎研究を行います。さらに、臨床応用、産官学連携の2部門では、本学附属病院や企業と協力して臨床試験や医薬品候補の発掘を推進します。加えて、漢方医学教育を実践できる教員の育成とその教育研修システムの確立を目的とした和漢医薬教育研修センターを立ち上げました。これらの3部門1センターが互いに連携し、東西医薬学の融合を基盤とした次世代型医療科学を創生して、健康長寿社会の形成に貢献することを目指します。

新組織体制での活動報告は次回の年報からになりますが、令和元年度はこれに関連して、重点研究課題に係る公募型共同研究を実施しました。この成果についても、本年報の後にまとめて収載しました。

現在、新型コロナウイルス感染症が世界的に広がり、早急な予防・治療薬の開発が求められています。漢方医学でバイブルとされる医学書の『傷寒論』は急性熱性病に効果があった処方を収載したとされており、現在でも流行性感冒等の初期に用いられる麻黄湯や葛根湯が初収載されました。また、病態の診断に基づいた漢方薬の投与も考えられ、中国で行われたように伝統医学からのアプローチも考えられます。感染症への対策を含め、健康長寿社会を形成するためには、先端の生命科学・自然科学や科学技術を駆使しながら伝統医薬学をも応用することを念頭に、和漢医薬学領域と異分野領域との融合型共同研究を行うことが重要です。この方針の下、教育研究を進める所存ですので、皆様方の一層のご支援とご協力を、よろしくお願い申し上げます。

令和2年4月1日

和漢医薬学総合研究所 所長 小松かつ子

総説

栄養代謝を制御する新規転写調節機構の解明

富山大学和漢医薬学総合研究所 研究開発部門 複雑系解析分野

中川 嘉

はじめに

肝臓は脂質を脂肪酸に、糖質をブドウ糖に分解し、中性脂肪へと変化させる。摂取エネルギーと消費エネルギーのバランスがよければ問題はないが、脂質や糖質を過剰摂取、なおかつ運動不足などでバランスが崩れてしまうと脂肪酸やブドウ糖が中性脂肪やグリコーゲンとして肝臓に蓄積される。またアルコールは分解するときに中性脂肪に合成されやすい。現在、アルコールの飲み過ぎだけでなく、食生活のアンバランスが発端となる肝臓での脂質異常蓄積(脂肪肝)の急増が大きな社会問題となっている。さらに、脂肪肝が悪化すると肝炎を惹起し、最終的に肝がんを発症する。最近まで肝がんの原因の多くはウイルス感染症であったが、有効な治療薬の開発から、生活習慣病(糖尿病や肥満など)を原因とするものにシフトしてきている。そのため、食生活の乱れによる脂肪肝、非アルコール性脂肪肝の発症を予防、治療することは肝がんを予防するためにも必要である。

脂質代謝に基づく生活習慣病は長い間の異常が原因である。そのため、遺伝子の転写レベルでの制御が重要である。特に脂質合成を司る転写因子は SREBP が、逆に脂質分解を司る因子は PPAR α が中心として機能することが明らかとなっている。我々は新たな脂質代謝調節転写制御因子として CREBH を同定し、その機能を解析してきた。CREBH は脂肪酸酸化を促進し、脂質合成抑制に機能する。これまでに、我々が明らかにしてきた CREBH の生活習慣病に関わる生理的機能について概説する。

CREBH とは

Cyclic AMP Response Element-binding Protein H (CREBH)は転写因子であり、cyclic AMP Response Element (CRE)および Box B と呼ばれる DNA 配列に結合する(Omori *et al*, 2001)。また、その構造および CRE に結合することから転写因子 CREB (cAMP response element binding protein)のファミリー分子に属する。CREBH は膜貫通領域を持つ転写因子であり、小胞体に存在する。活性化される際にはゴルジ体へ移行し、そこで膜貫通領域が切断され、N 末端領域の転写活性を有する領域が核へ移行し転写因子として機能する。このような活性化機構を有する転写因子には SREBP や、小胞体ストレスに応答する ATF6 が

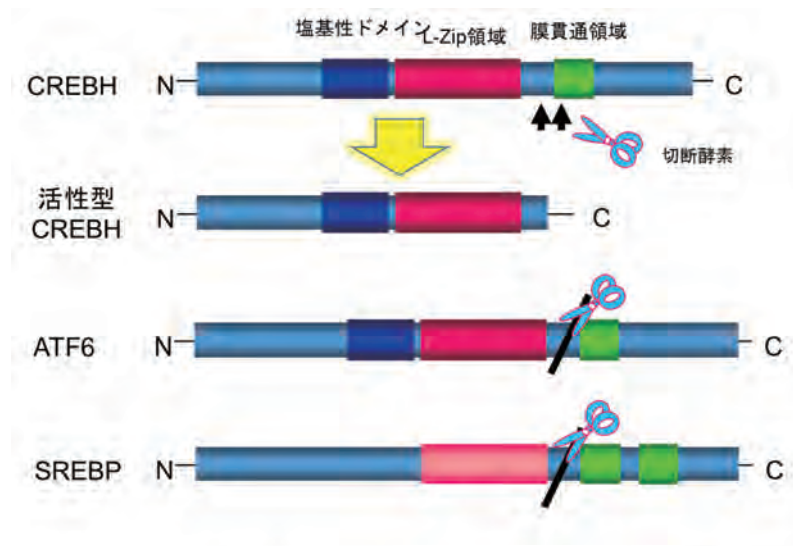


図1 膜貫通型転写因子の構造

このような活性化機構を有する転写因子には SREBP や、小胞体ストレスに応答する ATF6 が

存在する。当初、CREBH は小胞体ストレスにより活性化され、炎症を惹起すると報告された(Zhang *et al*, 2006)。しかしながら、現在、我々を含めたいくつかのグループから逆に炎症を抑制する可能性が報告されている(Nakagawa *et al*, 2014; Xu *et al*, 2014)。CREBH は小胞体ストレス、糖・脂質代謝、鉄代謝、ウイルス感染などに関与することが現在までに報告されている(Nakagawa & Shimano, 2018)。注目すべき報告として、CREBH に機能欠損を引き起こすヒトでの変異が見つかっており、その変異を持つヒトは高トリグリセライド血症を呈することも報告されている(Lee *et al*, 2011)。したがって、CREBH は脂質代謝調節の重要な因子であることは間違いない。

PPAR α

PPAR ファミリーは PPAR α 、PPAR γ 、PPAR δ の 3 つの分子が含まれる。PPAR α は肝臓に多く発現し、脂肪酸燃焼、エネルギー消費などに関与し、フィブラート剤や長鎖脂肪酸などによって刺激される。1930 年代に臨床応用されたフィブラートであったが、1990 年代に PPARs (特に PPAR α) を活性化することが発見されるまでは、その作用機序は永らく不明のままであった。PPAR α は炭水化物代謝および脂質代謝ならびに脂肪細胞分化を制御する細胞内受容体である。PPAR α がフィブラート系薬剤により活性化されると、PPAR α は標的遺伝子のプロモーター部位に結合して脂質代謝が活性化するように各種遺伝子の転写を促進、または、抑制し、結果として、血中トリグリセライドは低下する。フィブラートは 1969 年クロフィブラートが発売され、1981 年クリノフィブラート、1991 年ベザフィブラート、1999 年フェノフィブラートと開発、発売されてきた。2018 年日本から新たな PPAR α を標的とした新薬ピマフィブラートが発売された。ピマフィブレートは既存の活性化薬とは一線を画しており、より選択的で効果が強いことから selective PPAR α modulator (SPPARM α)と表されている (Fruchart, 2013)。実際、ペマフィブレートはフェノフィブラートの 1/1000 の量で同等の作用を示す(Raza-Iqbal *et al*, 2015; Takei *et al*, 2017)。

FGF ファミリーの中の FGF21

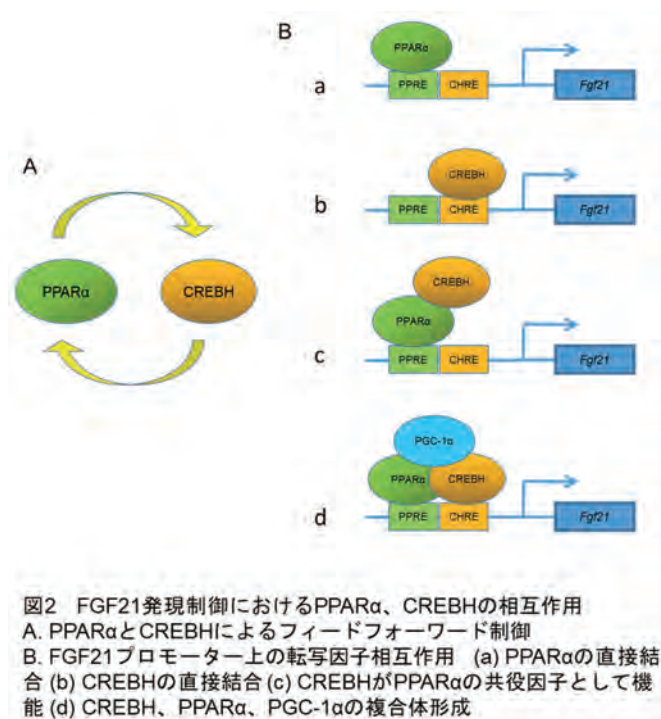
Fibroblast growth factor (FGF21)の発見は 2000 年であり、京都大学薬学部の伊藤教授グループが同定し、報告したのが最初であった(Nishimura *et al*, 2000)。その論文では FGF ファミリーの一つとして肝臓で発現することが示されている。しかしながら、FGF21 は他の FGFs と 10-30%の相同性を持つてはいるが、成長を促進する作用はなかった。その後、FGF21 の生理的な機能について報告がなかったが、2005 年に突然、FGF21 には肥満、糖尿病を改善する効果があるという報告が Kharitononkov A らのグループから報告された(Kharitononkov *et al*, 2005)。FGF21 過剰発現マウスの解析や肥満動物への FGF21 投与実験などから、FGF21 にインスリン感受性の改善や、血中トリグリセリドの低下作用や体重増加の抑制などの作用があることを報告した(Kharitononkov *et al*, 2005)。その後、特に FGF21 の生活習慣病に関連した機能については研究報告が爆発的に増え、その機能が報告されている。

古典的な FGF ファミリーは細胞から分泌されても、近傍の細胞にしか作用しないのに対し、FGF21 は血中に放出され血液循環で全身に運ばれ、抹消組織で作用する特異な FGF である。その後、FGF21 と同様に血中を循環する FGF ファミリーとして FGF15/19、FGF23 が同定されている。このサブグループは内分泌作用を示し、それぞれが糖・脂質代謝 (FGF21) やコレステロール・胆汁酸合成 (FGF19)、リン・vitamin D 調節 (FGF23) に関与する。

FGF21 の細胞内シグナル伝達は古典的な FGFs と違って、FGF 受容体 (FGFR) と直接結合せず、FGF21 の作用には膜貫通型 β Klotho (KLB)が必要である。FGF21 の受容体は FGFR と KLB から成り、KLB は FGF が FGFR と結合するために必要なアダプタータンパクの役割を果たしている。FGFR には 4 種類があるが、FGFR1 が FGF21 の受容体を構成する。これら分子が発現する組織でのみ、FGF21 が機能する。そのため、FGF21 が機能する組織は脳、脂肪組織など限定的である。

肝臓における FGF21 の発現制御機構 (図 2)

FGF21 は当初はマウスの肝でクローニングされ発現は肝臓のみと考えられていた。その後、脂肪や筋肉、膵臓 (外分泌腺と β 細胞) でも強く発現することが明らかになっているが、肝臓が主要な分泌組織である。肝臓の FGF21 は絶食やケトン食低炭水化物、高タンパク食負荷時に PPAR α によって、その発現が誘導される (Badman *et al*, 2007; Inagaki *et al*, 2007)。絶食時には CREBH も FGF21 を制御する (Kim *et al*, 2014; Nakagawa *et al.*, 2014)。この 2 つの転写因子はオートループを形成し、お互いの発現を上昇させあう。その結果、FGF21 は効果的に発現が誘導される。それゆえ、PPAR α アゴニストは CREBH の発現を上昇させる薬剤の一つでもある。さらに CREBH は PPAR α の共役因子となって PPAR α の転写活性を上昇させる。CREBH 自身も直接 FGF21 プロモーターに結合し発現を上昇させる。PPAR α の共役因子 PGC-1 α と CREBH は結合し、PPAR α へと誘導する。PPAR α 、CREBH、PGC-1 α は 3 者で複合体を形成する。様々な形式を取り、PPAR α と CREBH は FGF21 の発現を上昇させる (Nakagawa & Shimano, 2018)。



PPAR α -FGF21 経路による脂質代謝改善機構

PPAR α -FGF21 による脂質代謝への影響を直接的に検証した解析は京都大学の河田教授グループから報告されている (Goto *et al*, 2017)。フェノフィブラートを正常マウスに投与し、高脂肪食を負荷すると体重増加は抑制される。血中トリグリセライドは低下し、血中 FGF21 は上昇する。高脂肪高ショ糖食により誘導された肥満マウスの肝臓や白色脂肪組織で FGF21 の発現が上昇し、FGF21 の血中量が増加する。このマウスでは FGF21 標的組織で受容体である FGFR1 とその共役因子である β klotho の発現が低下している。これは代謝異常を示すヒトやマウスで高インスリン血症および高レプチン血症が見られインスリン抵抗性、レプチン抵抗性と呼ばれるように、FGF21 でも「FGF21 抵抗性」が存在することを示している。高脂肪食負荷とともにフェノフィブラートを負荷すると体重の増加が抑制されるため、FGF21 抵抗性にならずに、体重は増加しない。さらに、高脂肪食を負荷して肥満を呈した後に、フェノフィブラ

ートを投与しても、体重は増加を抑制するというより、低下する(Araki *et al.*, 2018; Goto *et al.*, 2017)。

FGF21 KO マウスに投与しても体重増加の抑制はキャンセルされるが、血中トリグリセライドの低下は残る (Goto *et al.*, 2017)。つまり、フェノフィブラートによる肥満の抑制効果は FGF21 を介して生じることになるが、血中トリグリセライドの制御は FGF21 を介さない経路によるものである。フェノフィブラートを投与した FGF21 KO マウスの肝臓では正常マウスと同様に PPAR α の脂肪酸酸化などの標的遺伝子群の発現は上昇する(Goto *et al.*, 2017)。一方、フェノフィブラートは白脂肪組織で熱産生のキー分子である Ucp1 とその関連因子の発現を誘導し、過剰なエネルギーを消費する。この変化が食事誘導性肥満の抑制に寄与する。しかし、この変化は FGF21 KO マウスで完全にキャンセルされる (Goto *et al.*, 2017)。したがって、白脂肪組織での変化は PPAR α -FGF21 系の効果によるものと考えられる。

FGF21 による脂肪組織への効果

中枢神経系に FGF21 は発現していないが FGF21 は血液脳関門を通過することができる。中枢神経系には β Klotho が発現しており、皮下などに投与された FGF21 は、直接中枢神経系に作用する。その結果、FGF21 の投与直後に起こる糖代謝の改善には関与しないものの、FGF21 は視床下部への直接作用を介して交感神経系を活性化し、白色脂肪組織の褐色化(ベージュ化)、褐色脂肪組織の活性化などによりエネルギー消費の亢進が起こる。また、FGF21 には脂肪組織への直接的な作用である糖取り込みと β 酸化などを亢進する。これら二つの薬理作用が存在し、その二つが組み合わさり効率よくエネルギー消費が促進される。この変化は体重減少を誘導する。結果的にフェノフィブラートは食事誘導性の肥満を抑制、改善させる効果は主に FGF21 を介するものである。

これら効果はフェノフィブラートだけでなく、ピマフィブレートでも同様の結果が示されている(Araki *et al.*, 2018)。フェノフィブラートの解析では褐色脂肪組織には変化が見いだせなかったが、ピマ

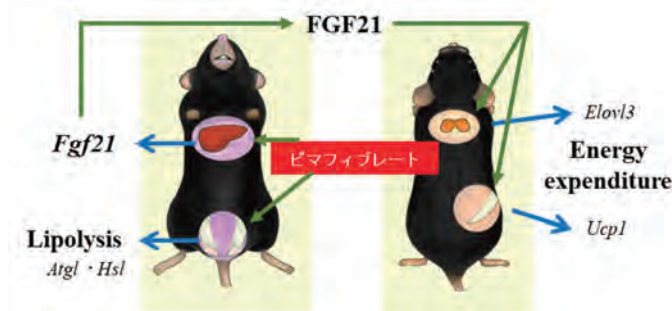


図3 PPAR α アゴニスト(ピマフィブレート)によるFGF21を介した脂質代謝改善メカニズム

フィブレートでは褐色脂肪組織の Elovl3 の発現が誘導される(Araki *et al.*, 2018)。Elovl3 の誘導はミトコンドリア機能の亢進、熱産生の亢進を示す変化であり、この変化も FGF21 KO マウスではキャンセルされる(Araki *et al.*, 2018)。褐色脂肪組織は熱産生の主要組織であり、この組織での熱産生の亢進は体重減少に大きく貢献する(図 3)。

CREBH 過剰発現マウスでは食事誘導性の肥満、糖尿病の病態発症を抑制する

肝臓 CREBH 過剰発現(CREBH Tg)マウスに高脂肪高シヨ糖 (HFHS) 食を負荷し食事誘導性肥満を惹起させると、CREBH Tg マウスは正常(WT)マウスに比べ明らかな体重増加の抑制、脂肪組織重量の抑制、血糖値・血中インスリン値上昇の抑制が見られ、肥満・糖尿病病態形成の抑制が観察される(Nakagawa *et al.*, 2014)。その際、FGF21 の肝臓での発現、および、血中レベルでの増加が CREBH Tg マウスで観察される(Nakagawa *et al.*, 2014)。FGF21 は白色脂肪組織では脂肪分解、脂肪組織重量の減少、褐色細胞化を促進させ、褐色脂肪組織では熱産生を増強させる。これら作用が結果的に体重減少を引き起こし、イン

スリン感受性をも増強させる(Fisher *et al*, 2012)。これら効果が CREBH Tg マウスで観察される。加えてメカニズムは明らかになっていないが、脂肪組織で抗炎症作用を示す(Satoh *et al*, 2020) (図 4)。CREBH Tg マウスと FGF21 KO マウスを交配した CREBH Tg FGF21 KO マウスでは、体重、脂肪組織重量の減少は観察されず、CREBH による体重減少は FGF21 が関与することが確認できている (Satoh *et al.*, 2020)。しかしながら、糖代謝の改善はこのマウスでも認められ、FGF21 以外の因子が存在する。この効果の一部は肝臓から分泌されるもう一つのホルモン Kisspeptin が関連することを新たに見出した(Satoh *et al.*, 2020) (図 4)。

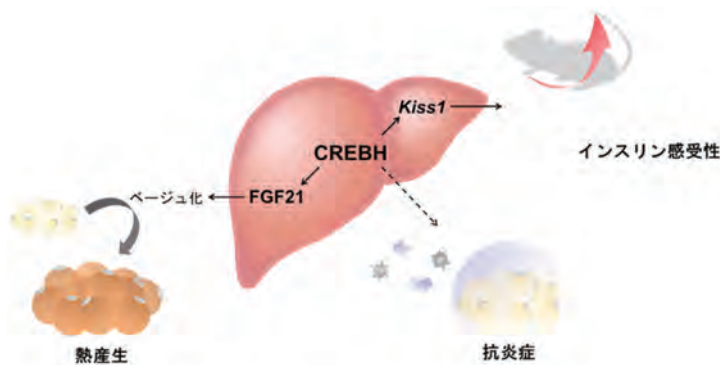


図4 CREBHによる生活習慣病メカニズム

CREBH KO マウスでは食事誘導性の非アルコール性脂肪肝の病態を悪化させる

非アルコール性脂肪肝をマウスで発症させる食餌は複数ある。そのうちの高脂肪無糖質食、いわゆる

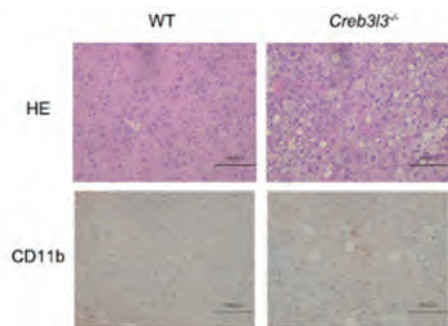


図5 ケトン食負荷によりCREBH KOマウスでは脂肪肝が惹起される。脂肪酸酸化、ケトン体合成酵素の中でCREBHが直接制御する因子。

ケトン食を CREBH KO マウスに与えると非常に短期に非アルコール性脂肪肝を示す(図 5)。肝臓中のトリグリセライド、コレステロール量が増加し、血中 ALT、AST が増加し、重篤な脂肪肝、肝炎が惹起される(Nakagawa *et al*, 2016b)。その際 CREBH KO マウスの肝臓では PPAR α を含む脂肪酸酸化を活性化する遺伝子の発現が低下し、脂質蓄積の方向に変化する。CREBH と PPAR α は相互作用するため、直接的、間接的どちらの作用であるかを判別するのが難しい。そこで、CREBH KO マウスと PPAR α KO マウス、CREBH PPAR α ダブル KO マウスを用い、CREBH が脂肪酸酸化酵素 Cpt-1a とケトン体合成酵素 Bdh1 を直接制御することを見出している (Nakagawa *et al.*, 2016b) (図 5)。CREBH、PPAR α の機能低下は FGF21 の低下も示し、脂質代謝を悪化させる。さらに、血中トリグリセライドを

手介させる LPL の活性を低下させるようなアポリポタンパクの変化も生じる。これら変化が脂肪肝、血

中脂質の上昇に寄与する。一方、肝臓での炎症状況を示す炎症、マクロファージなどのマーカー遺伝子が上昇する(Nakagawa *et al.*, 2016b)。この変化は短期間の食餌負荷で肝臓の線維化も誘導することを示しており、CREBH 欠損は脂肪肝のみならず、肝炎、肝硬変を短期間で進める。

肝臓 CREBH 欠損は非アルコール性脂肪肝を悪化させる

CREBH は肝臓、小腸に発現するため、CREBH KO マウスでの非アルコール性脂肪肝の悪化は肝臓、小腸のどちらの臓器に起因するかははっきりしない。それを明確化するには組織特異的な CREBH 欠損マウスを作成する必要があった。当時、CRISPR/Cas9 システムでのゲノム編集が進んできていたが、マウス作成の報告は少なかった。そこで我々グループは筑波大学生命科学動物資源センター・高橋智教授、水野聖哉准教授(当時助教)との共同研究で CREBH flox マウスを CRISPR/Cas9 システムを用い作成した(Nakagawa *et al.*, 2016a)。作成には one CRISPR/Cas9 システムを用い、1 回の DNA インジェクションで LoxP 配列を 2 ヶ所に挿入させる戦略を試みた。実際に CREBH flox マウスは作成できたが、得られたマウスは 1 匹であり、とてもラッキーだった(Nakagawa *et al.*, 2016a)。肝臓特異的 Cre Tg マウスと交配し、肝臓特異的 CREBH KO(LKO)マウスを作成した。このマウスに非アルコール性脂肪肝を誘導するメチオニン・コリン欠損食(MCD)を負荷すると、負荷後すぐに血中 ALT、AST 値が著しく増加し、肝障害を呈する。しかしながら、肝臓における脂質の蓄積はコントロール(flox)マウスとほぼ違いはなく、脂肪蓄積に基づかない肝炎を呈する。遺伝子発現でも線維化、炎症マーカーのみ発現の著しい上昇が観察されており(Nakagawa *et al.*, 2016a)、この食餌の負荷では CREBH LKO マウスは非アルコール性脂肪肝よりも肝炎を悪化させる。

小腸 CREBH はコレステロール吸収トランスポーターNPC1L1 の発現を抑制し、脂肪肝の発症を抑制する

小腸における CREBH の機能についても評価している。我々は小腸特異的 CREBH Tg マウスを作成し、高コレステロール・コール酸含有(LD)食を負荷し、コレステロールに依存した非アルコール性脂肪肝を評価している。LD 食では正常マウスでも非アルコール性脂肪肝とともに胆のう中の胆石形成も助長される。しかしながら、このマウスでは脂肪肝の発症の抑制とともに胆石形成も明らかに抑制される。このマウスでは血中コレステロールの低下、小腸組織内コレステロール量の低下、便中コレステロールの増加が観察でき、小腸からのコレステロール吸収が抑制される。小腸のコレステロール吸収はトランスポーターである NPC1L1 が律速である(Davis *et al.*, 2004)。この NPC1L1 が CREBH Tg マウスでは遺伝子発現、タンパク量が低下しており、それが原因である (Kikuchi *et al.*, 2016)。逆に CREBH KO マウスでは病態は悪化し、NPC1L1 の発現は上昇する。CREBH は直接的に NPC1L1 の発現を抑制することも明らかにしている(Kikuchi *et al.*, 2016)。

まとめ

CREBH は脂質代謝を制御する新たな転写因子であり、脂質合成に働く SREBP とは機能だけでなく分子としても拮抗し、脂質代謝のバランスを取っている。肥満・糖尿病の発症にも大きく関連するとともに、非アルコール性脂肪肝、これら病態が重責する動脈硬化においてもその貢献は大きく、新たな生活

習慣病治療標的として注目すべき分子である。

文献

- Araki M, Nakagawa Y, Oishi A, Han SI, Wang Y, Kumagai K, Ohno H, Mizunoe Y, Iwasaki H, Sekiya M *et al* (2018) The Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha (PPARalpha) Agonist Pemafibrate Protects against Diet-Induced Obesity in Mice. *Int J Mol Sci* 19
- Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, Koukos G, Flier JS, Maratos-Flier E (2007) Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPARalpha and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell Metab* 5: 426-437
- Davis HR, Jr., Zhu LJ, Hoos LM, Tetzloff G, Maguire M, Liu J, Yao X, Iyer SP, Lam MH, Lund EG *et al* (2004) Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of whole-body cholesterol homeostasis. *J Biol Chem* 279: 33586-33592
- Fisher FM, Kleiner S, Douris N, Fox EC, Mepani RJ, Verdeguer F, Wu J, Kharitononkov A, Flier JS, Maratos-Flier E *et al* (2012) FGF21 regulates PGC-1alpha and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes & development* 26: 271-281
- Fruchart JC (2013) Selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulators (SPPARMalpha): the next generation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha-agonists. *Cardiovascular diabetology* 12: 82
- Goto T, Hirata M, Aoki Y, Iwase M, Takahashi H, Kim M, Li Y, Jheng HF, Nomura W, Takahashi N *et al* (2017) The hepatokine FGF21 is crucial for peroxisome proliferator-activated receptor-alpha agonist-induced amelioration of metabolic disorders in obese mice. *J Biol Chem* 292: 9175-9190
- Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, Ding X, Gautron L, Parameswara V, Li Y, Goetz R, Mohammadi M, Esser V *et al* (2007) Endocrine regulation of the fasting response by PPARalpha-mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metab* 5: 415-425
- Kharitononkov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, Sandusky GE, Hammond LJ, Moyers JS, Owens RA *et al* (2005) FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest* 115: 1627-1635
- Kikuchi T, Orihara K, Oikawa F, Han SI, Kuba M, Okuda K, Satoh A, Osaki Y, Takeuchi Y, Aita Y *et al* (2016) Intestinal CREBH overexpression prevents high-cholesterol diet-induced hypercholesterolemia by reducing Npc1l1 expression. *Mol Metab* 5: 1092-1102
- Kim H, Mendez R, Zheng Z, Chang L, Cai J, Zhang R, Zhang K (2014) Liver-enriched transcription factor CREBH interacts with peroxisome proliferator-activated receptor alpha to regulate metabolic hormone FGF21. *Endocrinology* 155: 769-782
- Lee JH, Giannikopoulos P, Duncan SA, Wang J, Johansen CT, Brown JD, Plutzky J, Hegele RA, Glimcher LH, Lee AH (2011) The transcription factor cyclic AMP-responsive element-binding protein H regulates triglyceride metabolism. *Nat Med* 17: 812-815
- Nakagawa Y, Oikawa F, Mizuno S, Ohno H, Yagishita Y, Satoh A, Osaki Y, Takei K, Kikuchi T, Han SI *et al* (2016a) Hyperlipidemia and hepatitis in liver-specific CREBH3L3 knockout mice generated using a one-step CRISPR/Cas9 system. *Sci Rep* 6: 27857

Nakagawa Y, Satoh A, Tezuka H, Han SI, Takei K, Iwasaki H, Yatoh S, Yahagi N, Suzuki H, Iwasaki Y *et al* (2016b) CREB3L3 controls fatty acid oxidation and ketogenesis in synergy with PPARalpha. *Sci Rep* 6: 39182

Nakagawa Y, Satoh A, Yabe S, Furusawa M, Tokushige N, Tezuka H, Mikami M, Iwata W, Shingyouchi A, Matsuzaka T *et al* (2014) Hepatic CREB3L3 controls whole-body energy homeostasis and improves obesity and diabetes. *Endocrinology* 155: 4706-4719

Nakagawa Y, Shimano H (2018) CREBH Regulates Systemic Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci* 19

Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, Itoh N (2000) Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochim Biophys Acta* 1492: 203-206

Omori Y, Imai J, Watanabe M, Komatsu T, Suzuki Y, Kataoka K, Watanabe S, Tanigami A, Sugano S (2001) CREB-H: a novel mammalian transcription factor belonging to the CREB/ATF family and functioning via the box-B element with a liver-specific expression. *Nucleic Acids Res* 29: 2154-2162

Raza-Iqbal S, Tanaka T, Anai M, Inagaki T, Matsumura Y, Ikeda K, Taguchi A, Gonzalez FJ, Sakai J, Kodama T (2015) Transcriptome Analysis of K-877 (a Novel Selective PPARalpha Modulator (SPPARMalphalpha))-Regulated Genes in Primary Human Hepatocytes and the Mouse Liver. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 22: 754-772

Satoh A, Han SI, Araki M, Nakagawa Y, Ohno H, Mizunoe Y, Kumagai K, Murayama Y, Osaki Y, Iwasaki H *et al* (2020) CREBH Improves Diet-Induced Obesity, Insulin Resistance, and Metabolic Disturbances by FGF21-Dependent and FGF21-Independent Mechanisms. *iScience* 23: 100930

Takei K, Han SI, Murayama Y, Satoh A, Oikawa F, Ohno H, Osaki Y, Matsuzaka T, Sekiya M, Iwasaki H *et al* (2017) The selective PPARalpha modulator K-877 efficiently activates the PPARalpha pathway and improves lipid metabolism in mice. *J Diabetes Investig*

Xu X, Park JG, So JS, Hur KY, Lee AH (2014) Transcriptional regulation of apolipoprotein A-IV by the transcription factor CREBH. *J Lipid Res* 55: 850-859

Zhang K, Shen X, Wu J, Sakaki K, Saunders T, Rutkowski DT, Back SH, Kaufman RJ (2006) Endoplasmic reticulum stress activates cleavage of CREBH to induce a systemic inflammatory response. *Cell* 124: 587-599

各研究部門・附属センターの活動と業績

生薬資源科学分野

Division of Pharmacognosy

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

◇研究目的

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

◇研究概要

I) 薬用植物及び伝統薬物の調査研究

- 1) ミャンマーの Yangon Region でサラシアの資源植物の自生状況を調査した（ミャンマー保健省伝統医療局との共同研究）。
- 2) 中国海南省で *Salacia* 属植物の自生状況を調査した（成都中医薬大学との共同研究）。
- 3) モンゴルで防風の資源植物の自生と栽培状況を調査した（モンゴル国立大学との共同研究）

II) 薬用植物・生薬の多様性の解析

- 1) アジア産 *Curcuma* 属植物についてクルクミノイド生合成酵素遺伝子イントロン長多型 (ILPs) 解析を行い、同属植物の分類に ILPs 解析が有用であることを明らかにした。
- 2) 骨碎補市場品、*Drynaria fortunei* 及び関連植物の根茎について TLC 法による成分比較を行い、正品である骨碎補を判別する TLC 条件を確立し、その指標となる成分を明らかにした。
- 3) モンゴル産 *Saposhnikovia divaricata* の根・根茎について HPLC-UV 法による 13 成分の定量法を確立し、含量の地域変動を明らかにした。
- 4) LCMS を用いた神麴の配合生薬の成分化学的解析を行い、それぞれの生薬に由来すると推定される化合物を見出した。

III) 薬用植物の国内栽培の拡充を指向した研究

- 1) エゾウコギの「人工水耕－圃場ハイブリッド栽培」を実施した。作出物について地下部・茎の成分分析を行い、栽培 4 年目及び 5 年目の株の地下部が生薬「刺五加」として使用できる可能性を示唆した。
- 2) エゾウコギ葉の品質評価法としてサポニン 4 成分の簡便な HPLC 定量法を確立した後、水耕－圃場ハイブリッド栽培により得られた葉を分析し、水耕育苗中の葉が最も高含量であることを明らかにした。

IV) 伝統薬物の活性成分の探索と構造解析

- 1) 車前子の抗アロディニア活性画分から見出したイリドイド化合物の大量供給を目的に、蔓荊子からの成分探索を行い、3 種のイリドイド化合物を単離同定し、これらが抗アロディニア作用を持つことを見出した。
- 2) アフリカなどで抗マラリア作用を期待して伝承薬として用いられるコンゴボロロの葉部から 24 化合物を単離した。その内 6 種は新規フェニルプロパノイド縮合型イリドイドであることがわかり、各種スペクトルの解析によりその構造決定を行った。

◇原著論文

- 1) Asanuma M., Zhu S., Okura N., Cai S.Q., Yoshimatsu K., Komatsu K.: Genetic polymorphism of Japanese cultivated Rheum species in the internal transcribed spacer region of nuclear ribosomal DNA. J. Nat. Med., 73: 541-554, 2019. doi: 10.1007/s11418-019-01298-4.
- 2) Toume K., Hou Z. Y., Yu H. H., Kato M., Maesaka M., Bai Y. J., Hanazawa S., Ge Y. W., Andoh T., Komatsu K.: Search of anti-allodynic compounds from Plantaginis Semen, a crude drug ingredient of Kampo formula “Goshajinkigan”. J. Nat. Med., 73: 761-768, 2019. doi: 10.1007/s11418-019-01327-2.
- 3) Guo Q. Y., Ebihara K., Fujiwara H., Toume K., Awale S., Araki R., Yabe T., Dong E., Matsumoto K.: Kami-shoyo-san ameliorates sociability deficits in ovariectomized mice, a putative female model of autism spectrum disorder, via facilitating dopamine D1 and GABAA receptor functions. J. Ethnopharmacol., 236: 231-239, 2019. doi: 10.1016/j.jep.2019.03.010.
- 4) Yamauchi Y., Ge Y. W., Yoshimatsu K., Komatsu K., Kuboyama T., Yang X., Tohda C.: Memory enhancement by oral administration of extract of *Eleutherococcus senticosus* leaves and active compounds transferred in the brain. Nutrients, 11: 1142, 2019. doi: 10.3390/nu11051142.
- 5) Fukuchi M., Okuno Y., Nakayama H., Nakano A., Mori H., Mitazaki S., Nakano Y., Toume K., Jo M., Takasaki I., Watanabe K., Shibahara N., Komatsu K., Tabuchi A., Tsuda M.: Screening inducers of neuronal BDNF gene transcription using primary cortical cell cultures from BDNF-luciferase transgenic mice. Sci. Rep., 9: 11833, 2019. doi: 10.1038/s41598-019-48361-4.
- 6) Yoshitomi T., Wakana D., Uchiyama N., Tsujimoto T., Kawano N., Yokokura T., Yamamoto Y., Fuchino H., Hakamatsuka T., Komatsu K., Kawahara N., Maruyama T.: ¹H NMR-based metabolomic analysis coupled with reversed-phase solid-phase extraction for sample preparation of Saposhnikovia roots and related crude drugs. J. Nat. Med., 74: 65-75, 2020. doi: 10.1007/s11418-019-01343-2.
- 7) Batsukh Z., Toume K., Javzan B., Kazuma K., Cai S.Q., Hayashi S., Kawahara N., Maruyama T., Komatsu K.: Metabolomic profiling of Saposhnikovia Radix from Mongolia by LC-IT-TOF-MS/MS and multivariate statistical analysis. J. Nat. Med., 74: 170-188, 2020. doi: 10.1007/s11418-019-01361-0.

◇学会報告（*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等）

- 1) Yu Huanhuan, 當銘一文, 前坂末紀, 安東嗣修, 小松かつ子. Search of anti-allodynic compounds from Plantaginis Semen and Vitis Fructus. 第36回和漢医薬学会学術大会; 2019, 8, 31-9, 1, 富山.
- 2) 王子泰, 奥津果優, 二神泰基, 吉崎由美子, 玉置尚徳, 丸山卓郎, 小松かつ子, 高峯和則. 発酵時の微生物の違いが「神麴」の品質に与える影響. 第36回和漢医薬学会学術大会; 2019, 8, 31-9, 1, 富山.
- 3) 船間貴博, 榎本太一, 荒井雄樹, 安淵頤, 吾郷由希夫, 藤原博典, 當銘一文, 松本欣三, 中谷尊史, 荒木良太, 矢部武士. 加味温胆湯は細胞外セロトニン量増加作用と抗うつ様作用を示す. 第36回和漢医薬学会学術大会; 2019, 8, 31-9, 1, 富山.
- 4) 花澤志帆, 當銘一文, 奥津果優, 丸山卓郎, 白鳥 誠, 近藤誠三, 山本 豊, 横倉胤夫, 河野徳昭, 小松かつ子. 神麴の標準化を目指した LC/MS 分析法の開発. 第36回和漢医薬学会学術大会; 2019, 8, 31-9, 1, 富山.
- 5) 前坂末紀, 當銘一文, 小松かつ子, 歌 大介, 久米利明, 安東嗣修. アウクビンはアストロサイトの活性化を阻害することでオキサリプラチン誘発機械的アロディニアを抑制する. 第36回和漢医薬学会学術大会; 2019, 8, 31-9, 1, 富山.
- * 6) 小松かつ子, 東田千尋. 植物性医薬品の開発と薬用植物供給に向けた新たなアプローチ. 第36回和漢医薬学会学術大会; 2019, 8, 31-9, 1, 富山.
- 7) 劉群棟, 朱 姝, 三宅克典, 高野昭人, Viswanathan MV, Mangestuti A, 小松かつ子. Identify *Curcuma* drugs from Asia using intron length polymorphism markers in genes encoding

diketide-CoA synthase and curcumin synthase. 日本生薬学会第 66 回年会；2019, 9, 22-23；東京.

- 8) 中村賢一, 中根汐梨, 朱 姝, 小松かつ子, 服部征雄, 岩島 誠. 腸内細菌由来酵素群による C-配糖体 puerarin の代謝機構の解析. 日本生薬学会第 66 回年会；2019, 9, 22-23；東京.
- 9) 林 茂樹, Batsukh Zolboo, 當銘一文, Javzan Batkhuu, 小松かつ子, 川原信夫. 土壌および気象からみたモンゴル国東部における薬用植物の栽培適性. 日本生薬学会第 66 回年会；2019, 9, 22-23；東京.
- * 10) 小松かつ子. 伝統薬の永続的利用を目指して. 日本生薬学会第 66 回年会；2019, 9, 22-23；東京.
- 11) 高尾汐織, 朱 姝, 村上守一, 田村隆幸, 吉松嘉代, 小松かつ子. エゾウコギの人工水耕一圃場ハイブリッド栽培と作出物の品質評価 (2). 薬用植物栽培研究会第 2 回研究総会；2019, 11, 23-24；高知.
- 12) Batsukh Zolboo, 當銘一文, Javzan Batkhuu, 数馬恒平, 蔡 少青, 林 茂樹, 渥美聡孝, 吉富太一, 丸山卓郎, 内山奈穂子, 川原信夫, 小松かつ子. モンゴル産防風のクロモン類の含量と地域的特徴. 日本薬学会第 140 年会；2020, 3, 25-28；京都.
- 13) 高尾汐織, 朱 姝, 村上守一, 田村隆幸, 吉松嘉代, 小松かつ子. エゾウコギの人工水耕一圃場ハイブリッド栽培と作出物の品質評価 (3). 日本薬学会第 140 年会；2020, 3, 25-28；京都.
- 14) 劉 群棟, 朱 姝, 林 茂樹, 三宅克典, 高野昭人, 中村憲夫, Viswanathan M. V., Mangestuti A., Sukrong S., 川原信夫, 小松かつ子. クルクミノイド生合成酵素遺伝子のイントロン領域に基づくアジア産 *Curcuma* 属植物のフラグメント多型解析. 日本薬学会第 140 年会；2020, 3, 25-28；京都.
- 15) 河野徳昭, 刈野裕之, 吉富太一, 白鳥 誠, 吉田雅昭, 近藤誠三, 曾根美佳子, 松浦 匡, 山本 豊, 横倉胤夫, 小山忠一, 田辺章二, 袴塚高志, 小松かつ子, 川原信夫, 丸山卓郎. 国内外より収集された *Nuphar* 属植物の多様性解析. 日本薬学会第 140 年会；2020, 3, 25-28；京都.
- 16) 吉富太一, 河野徳昭, 刈野裕之, 曾根美佳子, 松浦 匡, 横倉胤夫, 吉田雅昭, 近藤誠三, 山本 豊, 小山忠一, 田辺章二, 袴塚高志, 小松かつ子, 川原信夫, 丸山卓郎. TLC を用いたセンコツの確認試験及び純度試験の設定とその指標成分の同定. 日本薬学会第 140 年会；2020, 3, 25-28；京都.
- * 17) 小松かつ子. 薬学におけるセルフメディケーションと品質保証に関する教育アンケート調査結果から. 日本薬学会第 140 年会；2020, 3, 25-28；京都.

◇その他

講演等

- 1) 小松かつ子. ふるさと富山の和漢薬～家庭薬の元となった生薬. 平成 31 年度富山県民生涯学習カレッジ「“薬都とやま”の恵に学ぶ」(第 1 回)；2019, 4, 23；高岡.
- 2) 小松かつ子. 現地研修：民族薬物資料館. 平成 31 年度富山県民生涯学習カレッジ「“薬都とやま”の恵に学ぶ」(第 3 回)；2019, 6, 4；富山.
- 3) 小松かつ子. 野外で薬草を観察する会. 富山県薬事総合研究開発センター；2019, 6, 30；富山市古洞の森.
- 4) 小松かつ子. 巻頭言「時代の変化に伴う漢方薬・生薬認定薬剤師の必要性」. 日本薬剤師研修センターニュース (薬事日報社)；2019, 8, 1；東京.
- 5) 小松かつ子. 和漢薬の特性と標準化. 富山大学サマースクール「創薬・製剤コース」；2019, 8, 7；富山.
- 6) 小松かつ子. 講義「和漢薬の特性と標準化」；体験実習「和漢薬鑑定に挑戦」. 第 24 回和漢医薬学総合研究所夏期セミナー；2019, 8, 7-8；富山.

- 7) 當銘一文. 牛車腎気丸の構成生薬「シャゼンシ」からの抗がん薬誘発末梢神経障害性疼痛を抑制する成分の探索研究. 富山大学和漢医薬学総合研究所 第24回夏期セミナー; 2019, 8, 7-8; 富山.
- 8) Zhu S. Toward sustainable utility of herbal drug -A case report of study on Peony root. The joint Symposium of INM, University of Toyama and Peking University; 2019, 10, 10; 富山.
- 9) 小松かつ子. 付加価値のある薬用植物の生産を考える: エゾウコギ. 加賀・能登の薬草シンポジウム 20周年記念大会; 2019, 10, 12; 金沢.
- 10) 小松かつ子. 越中富山の伝統・薬の都・医食同源を考える. 富山市医師会看護専門学校講義; 2019, 10, 30; 富山.
- 11) 小松かつ子. 和漢薬を健康に活かす. 平成31年度富山市民大学講座「生活医学薬学を学ぶ」; 2019, 11, 1; 富山.
- 12) Komatsu K. Aiming for sustainable use of herbal drugs. 上海中医薬大学薬学前沿講座; 2019, 11, 15; 上海.
- 13) 小松かつ子. 遺伝子から見た世界の薬用植物ー生薬資源の探索〜品質評価. 令和元年度漢方薬・生薬研修会; 2019, 11, 17; 東京.
- 14) Komatsu K. Quality Evaluation of Crude Drugs (Herbal Drugs). PMDA-ATC Quality Control (Herbal Medicine) Seminar 2019, 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, アジア医薬品・医療機器トレーニングセンター; 2019, 12, 10; 富山.
- 15) 當銘一文, Yansenjiang Aximu, 北見駿典, 朱 姝, 葛躍偉, 小松かつ子, 水上修作, Teklemichael Awet Alem, Nguyen Tien Huy, 平山謙二. 抗マラリア薬開発を指向した天然薬物研究 III〜Kongo Bololoからのフェニルプロパノイド縮合型イリドイド成分の探索〜. 長崎大学熱帯医学研究所・富山大学和漢医薬学総合研究所第9回交流セミナー; 2019, 12, 24; 長崎.
- 16) 小松かつ子. 第1部「美と健康に 薬膳のちから」, 市民公開講座「ひろがる健康なくらしーくすりと薬膳のまち・富山市」, 北日本新聞社; 2020, 1, 12; 富山.

受賞

- 1) 朱 姝, 小松かつ子: 平成31年度日本生薬学会 JNM・生薬学雑誌 論文賞「Impact of different post-harvest processing methods on the chemical compositions of peony root」2019, 9.

◇共同研究

学内

- 1) 安東嗣修 (大学院医学薬学研究部): 抗がん薬誘発末梢神経障害に対する漢方方剤及び生薬の効果に関する研究, 2014〜2019.
- 2) 長田拓哉, 藤井 努 (附属病院): 漢方製剤の腫瘍増殖抑制効果に関する研究, 2014〜2019.
- 3) 東田千尋 (和漢医薬学総合研究所): 漢方薬による認知症予防への取り組みと地域活性化, 2016〜
- 4) 早川芳弘 (和漢医薬学総合研究所): 抗腫瘍エフェクター細胞の機能に作用する生薬成分の探索, 2019〜
- 5) 久米 利明 (大学院医学薬学研究部): 生体内抗酸化酵素を誘導する生薬成分に関する研究, 2019〜

国内

- 1) 丸山卓郎, 袴塚高志, 合田幸広 (国立医薬品食品衛生研究所): 次世代医薬品の効率的実用化推進のための品質評価技術基盤の開発, 2017〜
- 2) 川原信夫 ((独)国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 薬用植物資源研究センター): 薬用植物の国内栽培推進を指向した基盤技術及び創薬資源の開発に関する研

- 究, 2016～
- 3) 吉松嘉代 ((独)国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 薬用植物資源研究センター) : 薬用植物種苗供給の実装化を指向した開発研究, 2018～.
 - 4) 田村隆幸 (富山県薬用植物指導センター) : 早期生薬生産・成分評価システムの構築, 2018～
 - 5) 大槻 崇 (日本大学生物資源科学部) : 和漢薬の品質評価を目指した定量 NMR に関する研究, 2014～
 - 6) 中村賢一, 岩島 誠 (鈴鹿医療科学大学薬学部) : ヒト腸内細菌による C-配糖体代謝反応に関する研究, 2013～
 - 7) 平山謙二, 水上 修作 (長崎大学熱帯医学研究所) : 伝統医薬を基盤とする抗マラリア薬の開発, 2016～
 - 8) 平山謙二, 水上 修作 (長崎大学熱帯医学研究所) : 漢方方剤・和漢薬由来新規抗トリパノソーマ薬の探索, 2017～
 - 9) 奥津果優 (鹿児島大学農学部), 丸山卓郎 (国立医薬品食品衛生研究所) : 麹菌による発酵に着目した「神麴」の品質評価法の確立, 2017～
 - 10) 丸山卓郎 (国立医薬品食品衛生研究所) : 高齢者疾患または予防先制医療に有効な和漢薬の網羅的精密分析, 2019～
 - 11) 荒木良太, 矢部武士 (摂南大学薬学部) : 精神疾患モデル動物のエピジェネティクス異常に対する和漢薬の作用の解析, 2017～
 - 12) 高野昭人 (昭和薬科大学), 三宅克典 (東京薬科大学) : 日本薬局方収載生薬の基原植物の学名に関する課題の検討, 2018～

海外

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

◇研究費取得状況

- 1) 日本学術振興会科学研究費助成事業, 基盤研究(C)(第2年度)(代表:小松かつ子, 分担: 當銘一文, 朱 姝)「グローバル社会に対応した医薬品・食品素材「ウコン属生薬」の多様性解析による標準化」
- 2) 日本学術振興会科学研究費助成事業, 基盤研究(C)(第2年度)(代表:當銘一文)「和漢薬複合成分の精密プロファイリング技術の確立」
- 3) 日本学術振興会科学研究費助成事業, 基盤研究(C)(第2年度)(代表:朱 姝)「遺伝子解析を活用したサラシアの資源探索:中国産 *Salacia* 属の多様性解析」
- 4) 平成 29 年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構, 創薬基盤推進研究事業「次世代医薬品の効率的実用化推進のための品質評価技術基盤の開発」(協力者:小松かつ子, 朱 姝, 當銘一文)「原料生薬の遺伝子解析を利用した品質標準化と理化学試験に関する研究」
- 5) 平成 28 年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構, 創薬基盤推進研究事業「薬用植物の国内栽培推進を指向した基盤技術及び創薬資源の開発に関する研究」(分担:小松かつ子) : 「国際的視野に立脚した薬用植物資源, 関連情報の集積・調査研究」
- 6) 平成 30 年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構, 創薬基盤推進研究事業「薬用植物種苗供給の実装化を指向した開発研究」(分担:小松かつ子, 協力者:當銘一文, 朱 姝) : 「早期生薬生産・成分評価システムの構築」
- 7) 2019 年度熱帯医学研究拠点一般共同研究 (代表: 當銘一文, 分担: 小松かつ子, 朱 姝)

- 「熱帯感染症に有効な薬物開発を指向した天然薬物研究」
- 8) 富山県受託研究「和漢薬・バイオテクノロジー研究」(分担：小松かつ子，當銘一文)
「車前子成分の神経障害性疼痛抑制効果と富山県産ブランド化に向けた有効成分の豊富な生薬（薬用植物）の探索」
 - 9) 一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団令和元年度「日本薬局方の試験法等に関する研究」(分担：小松かつ子)：「日本薬局方収載生薬の基原植物の学名に関する課題の検討」
 - 10) 第8回（令和元年度）公益財団法人小林財団 研究助成（代表：當銘一文，分担：小松かつ子，朱 姝）「単味生薬製剤の開発を指向した有用生薬からの活性成分探索とその定量分析法の確立」
 - 11) 富山大学運営費交付金機能強化費（分担：小松かつ子，當銘一文，朱 姝）「漢方薬による認知症予防への取り組みと地域活性化」
 - 12) 2019 年度和漢医薬学総合研究所公募型共同研究，特定研究（総括：小松かつ子，分担：當銘一文，朱 姝）「高齢者疾患または予防先制医療に有効な和漢薬の網羅的精密分析」

◇研究室在籍者

学部3年生：小菅智正

学部4年生：川崎亮平

学部6年生：花澤志帆

大学院修士1年：山本祥雅，北見駿典

大学院修士2年：高尾汐織，董 昱卓（10月入学）

大学院博士2年：Yasenjiang AXIMU（10月入学），劉 群棟（10月入学），今井美佳子

大学院博士3年：喻 歡歡（10月入学）

客員研究員：Zolboo BATSUKH（2019, 10/1～）

研究支援員：福田寛美（2019, 4/1～）

協力研究員：高橋京子（大阪大学，2019, 4/1～2020, 3/31），中村賢一（鈴鹿医療科学大学，2019, 4/1～2020, 3/31）嶋舞（2019, 7/20～2020, 3/31）

◇学位（修士）取得者

修士論文

高尾汐織：エゾウコギの人工水耕－圃場ハイブリッド栽培と作出物の品質に関する研究

天然物化学分野

Division of Natural Products
Chemistry

教 授	森田 洋行	Professor	Hiroyuki Morita (Ph.D.)
助 教	ウォン チン ピアウ	Assistant Professor	Chin Piow Wong (Ph.D.)
助 教	児玉 猛	Assistant Professor	Takeshi Kodama (Ph.D.)

◇研究目的

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

◇研究概要

Ⅰ) 天然有機化合物の生合成と酵素工学

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

Ⅱ) 和漢薬などの天然生理活性分子の単離・構造決定

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

Ⅲ) 構造生物学を基盤とした生理活性分子の薬理活性発現機構の解析

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

◇原著論文

- 1) Konno K., Kazuma K., Rangel M., de Oliveira J. S., Fontana R., Kawano M., Fuchino H., Hide I., Yasuhara T., Nakata Y.: New mastoparan peptides in the venom of the solitary eumenine wasp *Eumenes micado*. *Toxins*, 11: 155, 2019. DOI:10.3390/toxins11030155.
- 2) Wurita A., Hasegawa K., Konno K., Hashimoto K., Gonmori K., Minakata K., Nozawa H., Yamagishi L., Suzuki O., Watanabe K.: Quantitation of clitidine in stems and caps of poisonous mushroom *Paralepistopsis acromelalgia* by hydrophilic interaction liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Forensic Toxicol.*, 37: 378-386, 2019; DOI:org/10.1007/s11419-019-00470-5.
- 3) Win N. N., Kyaw M. M., Prema, Ngwe H., Ito T., Asakawa Y., Okamoto Y., Tanaka M., Abe I.,

- Morita H.: Dinorcassane diterpenoid from *Boesenbergia rotunda* rhizomes collected in Lower Myanmar. *Chem. Biodivers.*, 16: e1800657, 2019. DOI: 10.1002/cbdv.201800657.
- 4) Nguyen H. M., Ito T., Win N. N., Vo H. Q., Nguyen H. T., Morita H.: A new sterol from the Vietnamese marine sponge *Xestospongia testudinaria* and its biological activities. *Nat. Prod. Res.*, 33: 1175-1181, 2019. DOI: 10.1080/14786419.2018.1465057.
 - 5) Feng R., Satoh Y., Morita H., Ogasawara Y., Dairi T.: Amino acid residues recognizing isomeric glutamate substrates in UDP-*N*-acetylmuramic acid-L-alanine-glutamate synthetases. *ACS Chem. Biol.*, 14: 975-978, 2019. DOI: 10.1021/acscchembio.9b00159.
 - 6) Prema, Wong C. P., Nugroho A. E., Awouafack M. D., Win Y. Y., Win N. N., Ngwe H., Morita Hiroshi, Morita Hiroyuki.: Two new quassinoids and other constituents from *Picrasma javanica* wood and their biological activities. *J. Nat. Med.*, 73:589-596, 2019. DOI: 10.1007/s11418-018-01279-z.
 - 7) Tchomtchoua Bouzeko I. L., Ndontsa B. L., Mba Nguekeu Y. M., Awouafack M. D., Wong C. P., Simo Mpetga J. D., Mbouangouere R., Tane P., Morita H.: A new alkylbenzoquinone from *Embelia rowlandii* Gilg. (Myrsinaceae). *Nat. Prod. Res.*, 33: 1909-1915, 2019. DOI: 10.1080/14786419.2018.1479703.
 - 8) Hue B. T. B., Nguyen H. M., Hieu M. V., Thanh D. L. D., Son N. H., De T. Q., Morita H.: Facile sodium metabisulfite mediated synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazoles and cytotoxicity evaluation. *Heterocycles*, 98: 650-665, 2019. DOI: 10.3987/COM-19-14071.
 - 9) Nguyen H. T., Tran L. T. T., Ho D. V., Phan K. V., Raal A., Morita H.: Three new inositol derivatives from *Chisocheton paniculatus*. *Tetrahedron Lett.*, 60: 1841-1844, 2019. DOI: 10.1016/j.tetlet.2019.06.015.
 - 10) Hoshino S., Mitsuhashi T., Kikuchi T., Wong C. P., Morita H., Awakawa T., Fujita M., Abe I.: Structural elucidation of tenebrathin: Cytotoxic C5-substituted γ -pyrone with nitroaryl side chain from *Streptoalloteichus tenebrarius*. *Org. Lett.*, 21: 2330-2334, 2019. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b02443.
 - 11) Dos Santos Cabrera M. P. S., Rangel M., Ruggiero Neto J., Konno K.: Chemical and biological characteristics of antimicrobial α -helical peptides found in solitary wasp venoms and their interaction with model membranes. *Toxins*, 11, 559, 2019. DOI:10.3390/toxins11100559.
 - 12) Woo S., Wong C. P., Win N. N., Lae K. Z. W., Woo B., Elsabbagh S. A., Liu Q. Q., Ngwe H., Morita H.: Anti-melanin deposition activity and active constituents of *Jatropha multifida* stems. *J. Nat. Med.*, 73: 805-813, 2019. DOI: 10.1007/s11418-019-01314-7.
 - 13) Hernández C., Konno K., Salceda E., Vega R., Zaharenko A. J., Soto E.: The solitary wasp peptide Sa12b inhibits ASIC current in dorsal root ganglion neurons of the rat. *Toxins*, 11: 585, 2019. DOI:10.3390/toxins11100585.
 - 14) Woo S., Win N. N., Oo W. M. N., Ngwe H., Ito T., Abe I., Morita H.: Viral protein R inhibitors from *Swertia chirata* of Myanmar. *J. Biosci. Bioeng.*, 128: 445-449, 2019. DOI: 10.1016/j.jbiosc.2019.04.006.
 - 15) Suzuki S., Ito H., Ishizuka S., Nonaka R., Noike M., Kodama T., Funaki K., Taguchi M., Kagaya T., Sato S., Redler G., Yokoyama Y.: Perfect solvent-and catalyst-free syntheses of imine derivatives using the pressure reduction technique. *Green Sus. Chem.*, 9: 105-118, 2019. DOI: 10.4236/gsc.2019.94008.
 - 16) Win N.N., Hardianti B., Kasahara S., Ngwe H., Hayakawa Y., Morita H.: Anti-inflammatory activities of isopimara-8(14),15-diene diterpenoids and mode of action of kaempulchraols P and Q from *Kaempferia pulchra* rhizomes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 30: 126841, 2020. DOI: 10.1016/j.bmcl.2019.126841.
 - 17) Suzuki S., Ito H., Noike M., Ishizuka S., Nonaka R., Funaki K., Kodama T., Sakaki S., Nishino T., Ito M., Takahashi T., Yokoyama Y.: Environmentally friendly syntheses of imines applying the pressure reduction technique: reaction cases of less reactive amines and studies by computational chemistry. *Green Sus. Chem.*, 10: 1-17, 2020. DOI: 10.4236/gsc.2020.101001.
 - 18) Ki D., El-Desoky A.H., Wong C.P., Abdel-Ghani M., El-Beih A.A., Mizuguchi M., Morita H.: New cytotoxic polyacetylene alcohols from the Egyptian marine sponge *Siphonochalina siphonella*. *J. Nat. Med.*, 74: 409-414, 2020. DOI: 10.1007/s11418-019-01377-6.
 - 19) Win N.N., Hardianti B., Ngwe H., Hayakawa Y., Morita H.: Anti-inflammatory activities of isopimara-8(9),15-diene diterpenoids and mode of action of kaempulchraols B-D from *Kaempferia*

pulchra rhizomes. J. Nat. Med., 74: 487-494, 2020. DOI: 10.1007/s11418-020-01389-7.

◇総説

- 1) Morita H., Wong C. P., Abe I.: How structural subtleties lead to molecular diversity for the type III polyketide synthases. J. Biol. Chem., 294: 15121-15136, 2019. DOI: 10.1074/jbc.REV119.006129.

◇学会報告 (*: 特別講演, 招へい講演)

- * 1) 紺野勝弘: ミャンマーにおける伝統医薬品の改善, 向上. ミャンマー経済・投資セミナー; 2019 Apr 17; 東京
- * 2) Morita H.: Synthesis of unnatural compounds by enzyme engineering. 2019 International Conference of The Plant Resources Society of Korea. 2019 April 25-26; Yeosu, Korea. (Invited lecture)
- * 3) Wong C. P.: Inhibitors of AKT signaling pathway and their application. 2019 International Conference of The Plant Resources Society of Korea. 2019 April 25-26; Yeosu, Korea. (Invited lecture)
- * 4) Woo S.: Melanogenesis regulatory constituents from *Prema serratifolia* wood collected in Myanmar. 2019 International Conference of The Plant Resources Society of Korea. 2019 April 25-26; Yeosu, Korea. (Invited lecture)
- * 5) 森田洋行: 有用物質生産を目指した二次代謝酵素の酵素工学. フォーラム富山「創薬」第49回研究会; 2019 May 27; 富山 (招待講演)
- * 6) 森田洋行: ポリケタイド閉環酵素とバイヤービリガー酵素の機能改変と新規化合物の創出. 生物合成系の再設計による複雑骨格機能分子の革新的創成科学「生合成リデザイン」第6回公開シンポジウム. 2019 May 25-26; 北海道
- 7) Nguyen H. M, Nguyen H. T, Morita H.: New sesquiterpene phenols from a Vietnamese marine sponge of *Spongia* sp. and their biological activities. Asia Pharm IV; 2019 Aug 28-29; Kuala Lumpur, Malaysia.
- 8) 森田洋行.: 天然型・非天然型化合物ライブラリーの構築を目指して. 第36回和漢医薬学会学術大会; 2019 Aug 31-Sep 1; 富山
- 9) 稲垣英利, 谷直紀, 紺野勝弘: マルモンツチスガリの毒液成分に関する研究. 第66回トキシシンポジウム, 2019 Sep 12; 熊本
- 10) Morita H, El-Desoky A. H., Elshamy A. S. I, Wong C.P.: A new prenylated isoflavan from the Egyptian wild medicinal plant *Lotus creticus* L. 日本生薬学会第66回年会; 2019 Sep 22-23; 東京
- 11) 谷畑昂士郎, 黒金智文, 玉置大介, 蒲池浩之, 高尾泰昌, 黒崎文也, 田浦太志, Wong C. P., 森田洋行, 唐原一郎: 過重力環境がマメ科薬用植物の生長に与える影響. 日本宇宙生物科学会第33回大会; 2019 Sep 21-23; 千葉
- 12) Peigneur P., Tsarev A., Paramonov A., Schroeder C., Ikonopoulou M., Inagaki H., Craik D., Konno K., Shinkarev Z., Tytgat J.: The insecticidal wasp toxin γ -pompilidotoxin is a linear peptide modulating voltage-gated sodium channels. 20th World Congress of the International Society of Toxinology. 2019 Sep; Buenos Aires, Argentina
- 13) 森田洋行: Synthesis of unnatural compounds by enzyme engineering. 北京大学薬学院-富山大学和漢医薬学総合研究所ジョイントセミナー. 2019 Oct 10; 富山
- 14) Morita H.: Synthesis of unnatural compounds by enzyme engineering. Sminar on University of Yangon; 2019 Oct 24; Yangon, Myanmar
- 15) Morita H.: Synthesis of unnatural compounds by enzyme engineering. 2nd Joint Egyptian-Japanese Symposium; 2019 Nov 25; Cairo, Egypt
- 16) 森田洋行: 植物と医薬品. 日本学術振興会カイロ研究連絡センター定例談話会; 2019 Nov 26; カイロ, エジプト
- 17) 紺野勝弘: 身の回りに潜む毒を持つ生き物たち. 放送大学富山学習センターオープンセミナー; 2019 Dec 1; 富山
- * 18) Morita H.: Synthesis of unnatural compounds by enzyme engineering. The 80th Anniversary of

- The Natural Products Research Institute at Seoul National University; 2019 Dec 12; Seoul, Korea (Invited lecture)
- * 19) Morita H.: Engineering of olivetolic cyclase to generate new compounds. JST-CRSC 「日中分野別ハイレベル研究者交流会 2019」～医薬・健康編～; 2019 Dec21-22; Guangzhou, China

◇その他

- 1) 森田洋行: 植物成分の生合成. 漢方薬・生薬研修会. 2019, Jun 16; 東京 (講義)
- 2) 紺野勝弘: 動物性生薬と動物由来の医薬品. 漢方薬・生薬研修会, 2019, Aug18; 東京 (講義)
- 3) さくらサイエンスプラン「ミャンマー産天然資源からの有用化合物の発掘に関する研究交流」2019 Oct 11-20; 富山
- 4) 紺野勝弘: JICA 草の根技術協力事業「ミャンマーにおける伝統医薬品の製造管理及び品質改善を通じた保健衛生向上事業」研究打合せ, 2019, 9/14-21, ミャンマー (ヤンゴン, ネピドー, マンダレー)
- 5) 紺野勝弘: JICA 草の根技術協力事業「ミャンマーにおける伝統医薬品の製造管理及び品質改善を通じた保健衛生向上事業」研究打合せ, 専門家派遣, 2019, 12/7-14, ミャンマー(ヤンゴン, ネピドー, マンダレー)

◇共同研究

国内

- 1) 大利 徹: 北海道大学大学院工学研究院, 「新規ラセマーゼの触媒機構の解析」
- 2) 尾仲宏康: 東京大学大学院農学生命科学科, 「ゴドスポリン耐性作用メカニズムの構造学的解析」
- 3) 荒川 賢治: 広島大学大学院先端物質科学研究科, 「新規マクロライド環化酵素の触媒機構の解析」
- 4) 稲垣英利: 産業技術総合研究所, 「アリおよびハチに由来する生理活性物質の作用機序に関する研究」

海外

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

◇研究費取得状況

- 1) 基盤研究（B）（代表：森田洋行）「DABB ファミリー酵素を素材とした新規ポリケタイド閉環酵素の創出」
- 2) 新学術領域（研究領域提案型）（代表：森田洋行）「ポリケタイド閉環酵素とバイヤービリガー酵素の機能改変と新規化合物の創出」
- 3) 基盤研究（A）（分担：森田洋行）「新規ペプチドエピメラーゼ類の反応基盤解明」
- 4) 若手研究（代表：ウォン チン ピアウ）「酸性雲霧林及びアルカリ性湖微生物からの新規シデロフォアの探索と生合成の解明」
- 5) 高橋産業経済研究財団 研究助成（代表：森田洋行）「ミャンマーの創薬力向上を目指したミャンマー産天然生理活性物質の共同研究」
- 6) 小林国際奨学財団 研究助成（代表：ウォン チン ピアウ）「マレーシア酸性雲霧林からの放線菌及びグラム陰性桿菌の採集とそれらの化学成分の解析」
- 7) 日本化学研究会 化学研究連絡助成金（代表：児玉 猛）「天然資源由来複合成分の直接分子変換法による分子多様性天然物類縁体の創出」

◇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」，2019, 4-9, 射水
- 2) 紺野勝弘：放送大学客員教授 2019, 4-2020, 3, 富山学習センター，富山
- 3) 紺野勝弘：放送大学面接授業「富山のくすりと和漢薬」，2019, 5.11-12, 富山学習センター，富山

◇研究室在籍者

学 部 3年生：三宅弘士
大学院修士1年：邊 揮庸
大学院修士1年：Hoang Nam Nhat
大学院修士2年：劉 倩倩（9月修了）
大学院修士2年：Sherif Adel Arafa Aly Mohamed ElSabbagh（9月修了）
大学院修士2年：Battsengel Nomin-Erdene（10月入学）
大学院修士2年：陳 昕蕊（10月入学）
大学院博士1年：Yuan-E Lee
大学院博士1年：Sherif Ahmed Muhammed Ahmed Hamdy
大学院博士1年：Sherif Adel Arafa Aly Mohamed ElSabbagh（10月退学）
大学院博士1年：劉 倩倩（10月入学）
大学院博士2年：Prema
大学院博士3年：奇 大源
研 究 員：紺野 勝弘（JICA）
研 究 員：Nwet Nwet Win
研 究 員：包 保全（中国政府奨学金）（4月～1月）
研 究 員：Ahmed Hamed ElDesoky（エジプト政府奨学金）（4月～9月）
研 究 員：Rahmat Kurniawan（インドネシア・サンドイッチプログラム）（4月～5月）
研 究 員：Yan Dan（日中笹川医学奨学金）（8月～10月）
研 究 生：Hoang Nam Nhat（7月～9月）
研 究 生：Keip Minh Do（10月～3月）
事 務 補 佐 員：佐丸 裕子

◇学位（修士，博士）取得者

修士論文：

劉 倩倩：X-ray crystal structure analysis of phenylethylchromone precursor synthase

趙 洋：X-Ray Crystal Structure Analysis of Glycopeptidyl-Glutamate Epimerase SmltE

Sherif Adel Arafa Aly Mohamed ElSabbagh：Structural basis of AlmCII, a 3'-O-Methyltransferase from TyIF family

複合薬物薬理学分野

Division of Medicinal Pharmacology

准教授	東田 道久	Associate Professor	Michihisa Tohda (Ph.D.)
助 教	藤原 博典(5月まで)	Assistant Professor	Hironori Fujiwara (Ph.D.)

◇研究目的

和漢薬には独特な個性と独自の理論基盤がある。生体反応を抑制するのではなく、それに寄り添った作用であることや、生薬を組み合わせることで標的に対する特異性を引き出し、治療効果をもたらしていることなどがあげられる。それらの和漢薬の独創性を一義的に考え、生薬の組み合わせによる作用変化の解明、和漢薬に純薬西洋薬を付加することによる和漢薬効果の先鋭化、ならびにそれらの作用機序としての生体分子と作用微量成分の解明を目的とした研究を行っている。

◇研究概要

現在の主な研究テーマ

1. 和漢薬理論に対するエビデンスの提供とそれを基盤にした新たな研究戦略の提供
2. 生体反応に寄り添った和漢薬独自の作用の解明とそれに基づく計量薬理学を打破する超低濃度作用薬の開発
3. 和漢薬理論に立脚したうつ病の分類、発症機序の解明と、新規抗うつ薬の開発
4. 「抗がん薬副作用による心不全」および「致死性再発心筋梗塞」を予防する新規和漢薬処方の開発

◇原著論文

- 1) Pham H. T. N., Phan S. V., Tran H. N., Phi X. T., Le X. T., Nguyen K. M., Fujiwara H., Yoneyama M., Ogita K., Yamaguchi T., Matsumoto K.: Bacopa monnieri (L.) Ameliorates Cognitive Deficits Caused in a Trimethyltin-Induced Neurotoxicity Model Mice. Biol. Pharm. Bull., 42(8):1384-1393, 2019. doi: 10.1248/bpb.b19-00288.
- 2) Tantipongpiradet A., Monthakantirat O., Vipatpakpaiboon O., Khampukdee C., Umehara K., Noguchi H., Fujiwara H., Matsumoto K., Sekeroglu N., Kijjoa A., Chulikhit Y.: Effects of Puerarin on the Ovariectomy-Induced Depressive-Like Behavior in ICR Mice and Its Possible Mechanism of Action. Molecules, 24(24). pii:E4569, 2019. doi: 10.3390/molecules24244569.

◇総説

- 1) Ueoka I., Pham H. T. N., Matsumoto K., Yamaguchi M.: Autism Spectrum Disorder-Related Syndromes: Modeling with *Drosophila* and Rodents. Int. J. Mol. Sci., 21;20(17), 2019. pii: E4071. doi: 10.3390/ijms20174071.
- 2) Matsumoto K., Fujiwara H., Araki R., Yabe T.: Post-weaning social isolation of mice: a putative animal model of developmental disorders. J. Pharmacol. Sci., 141(3):111-118, 2019. pii: S1347-8613(19)35719-6. doi:10.1016/j.jphs.2019.10.002.

◇学会報告 (*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) 東田道久、細貝春香：生体内抗うつ関連候補因子 BNIP-3 の mRNA 発現に及ぼす各種生薬エキスの効果。第 36 回和漢医薬学会学術大会, 2019, 8.31-9.1, 富山。
- 2) 趙慶峰、東田道久：抗がん剤ドキソルビシン誘発性遺伝子発現変化に及ぼす人参附子湯

- の効果：心疾患予防薬を目指した研究(1). 第 36 回和漢医薬学会学術大会, 2019, 8.31-9.1, 富山.
- 3) 鈴木玲奈、東田道久：大黃に含まれるリグニンの薬理活性に及ぼす作用に関する考察. 第 36 回和漢医薬学会学術大会, 2019, 8.31-9.1, 富山.

◇その他

- 1) 東田道久：和漢薬知統合学. 富山のくすし・漢方医学と生薬講座, 2019, Sep 14, 富山.

◇共同研究

研究所内

- 1) 東田千尋: 神経機能学, 「機能強化プロジェクト：漢方薬による認知症予防への取り組みと地域活性化」, 2017～

◇研究費取得状況

- 1) 平成 31 年度学長裁量経費, 重点配分・機能強化（東田道久）50 万円

◇研究室在籍者

薬学部 3 年生：鈴木玲奈
薬学部 4 年生：細貝春香
薬学部 5 年生：安藤慶顕
薬学部 6 年生：小濱寛之
大学院修士 2 年：李林煜
大学院博士 1 年：趙慶峰 (生命融合所属)
研究生：下平隆文

◇研究目的

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

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

◇研究概要

Ⅰ) がん免疫応答の役割解明と創薬への応用

- 1) ナチュラルキラー（NK）細胞のバイオロジーとがん免疫応答における役割の研究
- 2) 炎症性免疫応答とがん進展に関する研究
- 3) がん特異的免疫応答とがん進展に関する研究

Ⅱ) がんの増殖・転移機構の解明とその制御

- 1) がんの増殖・転移のバイオロジーに関する研究
- 2) がんモデルにおける in vivo リアルタイムイメージングに関する研究
- 3) がん転移・悪性化進展制御に関する研究

Ⅲ) 和漢薬・漢方薬と免疫に関する研究

- 1) 和漢薬による免疫疾患（アレルギー・炎症）の制御に関する研究
- 2) 和漢薬成分によるがん転移制御・免疫制御に関する研究

◇原著論文

- 1) Win N. N., Hardianti B., Ngwe H., Hayakawa Y., Morita H.: Anti-inflammatory activities of isopimara-8(9), 15-diene diterpenoids and mode of action of kaempulchraols B-D from *Kaempferia pulchra* rhizomes. *Nat. Med.*, 74(2):487-494, 2020.
- 2) Nwet Win N., Hardianti B., Kasahara S., Ngwe H., Hayakawa Y., Morita H.: Anti-inflammatory activities of isopimara-8(14),-15-diene diterpenoids and mode of action of kaempulchraols P and Q from *Kaempferia pulchra* rhizomes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 30(2):126841, 2020.
- 3) Xu X., Eshima S., Kato S., Fisher D. E., Sakurai H., Hayakawa Y., Yokoyama S.: Rational combination therapy for melanoma with dinaciclib by targeting BAK-dependent cell death. *Mol. Cancer Ther.*, 19(2):627-636, 2020.
- 4) Takikawa A., Usui I., Fujisaka S., Tsuneyama K., Okabe K., Nakagawa T., Nawaz A., Kado T., Jojima T., Aso Y., Hayakawa Y., Yagi K., Tobe K.: Macrophage-specific hypoxia-inducible factor-1 α deletion suppresses the development of liver tumors in high-fat diet-fed obese and diabetic mice. *J. Diabetes Investig.*, 10(6):1411-1418, 2019.

◇総説

- 1) Wattanathamsan O., Hayakawa Y., Pongrakhananon V.: Molecular mechanisms of natural compounds in cell death induction and sensitization to chemotherapeutic drugs in lung cancer. *Phytother Res.*, 33(10):2531-2547, 2019.

◇学会報告 (*: 特別講演, 招へい講演)

- 1) Rin Umeyama, Yoshihiro Hayakawa. Anti-inflammatory effect of *Morus alba* L. bark by suppressing inflammatory signaling pathway in RAW264.7 macrophages. The 26th International Symposium on Molecular Cell Biology & Macrophages ; 2019 Jun 6-7 ; 東京.
- 2) 宮里紀穂、早川芳弘. NK 細胞を介した IMiDs の免疫調節作用と抗転移効果. 第 28 回日本がん転移学術集会・総会 ; 2019 Jul 25-26 ; 鹿児島.
- 3) 藤原俊幸、宮里紀穂、早川芳弘. NK 細胞のがん転移制御における臓器特異性. 第 28 回日本がん転移学術集会・総会 ; 2019 Jul 25-26 ; 鹿児島.
- 4) 宮里紀穂、田原秀晃、早川芳弘. IMiDs の NK 細胞を介した抗腫瘍効果. 第 23 回日本がん免疫学会総会 ; 2019 Aug 21-22; 高知.
- 5) 梅山凜、横山悟、早川芳弘. IMQ 誘発乾癬モデルに対する桑白皮抽出エキスの有用性. 第 36 回和漢医薬学会学術大会 ; 2019 Aug 31- Sep 1 ; 富山.
- 6) Shin, MinKyoung, Sasaki Fumito, Hayakawa Yoshihiro, Identification of effective Cordyceps by targeting NF κ B-STAT3-IL-6 inflammatory pathway. 第 36 回和漢医薬学会学術大会 ; 2019 Aug 31- Sep 1 ; 富山.
- 7) Abdellatef Amira, Shinguryo Yu-ki, Yokoyama Satoru, Meselhy Meselhy R., Hayakawa Yoshihiro. Anti-metastatic activity of gugulipid extract by targeting cell intrinsic inflammatory pathways. 第 36 回和漢医薬学会学術大会 ; 2019 Aug 31- Sep 1 ; 富山.
- 8) 関戸景子、Mojic Marija、早川芳弘. 十全大補湯の免疫チェックポイント阻害剤との併用効果の解析. 第 36 回和漢医薬学会学術大会 ; 2019 Aug 31- Sep 1 ; 富山.
- 9) Gorreputu Dani Susmitha, Miyazato Kiho, Hayakawa Yoshihiro, Anti-metastatic effect of baicalein through STAT3 inhibition in breast cancer cell. 第 36 回和漢医薬学会学術大会 ; 2019 Aug 31- Sep 1 ; 富山.
- 10) Rin Umeyama, Satoru Yokoyama, Yoshihiro Hayakawa. T Anti-inflammatory effect of *Morus alba* L. bark by suppressing NF-kB signaling pathway. 第 78 回日本癌学会学術総会 ; 2019 Sep 26-28 ; 京都.
- 11) Xiaou Xu, Satoru Yokoyama, Yoshihiro Hayakawa, T BAK 依存性細胞死を標的とした CDK2/9 阻害による悪性黒色腫の合理的併用療法. 第 78 回日本癌学会学術総会 ; 2019 Sep 26-28 ; 京都.
- 12) Amira, A. Abdellatef, Satoru Yokoyama, Yoshihiro Hayakawa. Anti-tumor effect of guggul extract by targeting breast cancer cell-intrinsic inflammatory pathways. 第 78 回日本癌学会学術総会 ; 2019 Sep 26-28 ; 京都.
- * 13) Yoshihiro Hayakawa. Role of NK cells in controlling cancer growth and metastasis. 第 78 回日本癌学会学術総会 ; 2019 Sep 26-28 ; 京都.
- 14) Sisca Uche, Marija Mojic, Kiyomi Shitaoka, Hiroyuki Kishi, Atsushi Muraguchi, Hideaki Tahara, Yoshihiro Hayakawa. NKG2D as a marker of active tumor antigen specific CD8⁺ cells during antitumor immune response. 第 48 回日本免疫学会学術集会 ; 2019 Dec 11-13 ; 浜松.
- * 15) 早川芳弘. NK 細胞の多様性とがん免疫応答における役割. 第 105 回日本消化器病学会総会. 2019 May 9-11; 金沢.
- 16) Yui YAMAMAE, Yuki SHINGURYO, Kiho MIYAZATO, Yoshihiro HAYAKAWA. Identification of novel NK cell activation agent by targeting T-bet. 1st International Symposium on Inflammation Cellular Sociology. 2019 Nov 26-27 ; Tokyo.
- 17) Yuki SHINGURYO, Kazufumi TOUME, Kiho MIYAZATO, Yui YAMAMAE, Katsuko KOMATSU, Yoshihiro HAYAKAWA. Establishment of T-bet reporter system to identify NK cell

- activating agents. 1st International Symposium on Inflammation Cellular Sociology. 2019 Nov 26-27 ; Tokyo.
- 18) 横山悟、早川芳弘、櫻井宏明. CDK2/9 阻害剤 Dinaciclib による BAK を介した抗悪性黒色腫効果と新規併用効果. 第 23 回がん分子標的治療学会学術集会. 2019 Jun 12-14 ; 大阪.
 - * 19) Yoshihiro Hayakawa. Role of NK cells in controlling cancer growth and metastasis. The 6th ICPAPS and The 3rd ASEAN PharmNET 2019. 2019 Nov 14-15 ; Yogyakarta, Indonesia.
 - * 20) Yoshihiro Hayakawa. Pre-clinical animal models for studying cancer immunology. 1st Preclinical Toxicity and Efficacy Assessment of Medicines and Chemicals Symposium. 2019 Jun 3-4 ; Bangkok Thailand.

◇共同研究

国内

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

◇講義

- 1) 早川芳弘：富山大学薬学部「免疫学」
- 2) 早川芳弘：富山大学薬学部「東西医薬学」
- 3) 早川芳弘：富山大学薬学部「和漢医薬学入門」
- 4) 早川芳弘：富山大学医学薬学部博士後期課程薬科学専攻「国際医薬学特論」
- 5) 早川芳弘：東京大学薬学部「がん細胞生物学」
- 6) 早川芳弘：富山県立いずみ高等学校看護学科講義
- 7) 早川芳弘：富山市民大学「生活医学薬学を学ぶ」
- 8) 早川芳弘：富山市民大学「特別講義:からだを守る免疫のしくみ」

◇研究費取得状況

- 1) 平成 31 年度 文部科学省科学研究費 新学術領域 「予防を科学する炎症細胞社会学」(分担：早川芳弘)「ケミカルバイオロジーを用いた炎症性疾患に対する分子標的予防研究」(2017. 08. 01～ 2022. 03. 31)

◇研究室在籍者

学 部 4 年 生：山前結, 山口翼

大学院修士 1 年：関戸景子, 平田卓也, 菅原美紗, 大島佳代子

大学院修士 2 年：新宮領勇輝, Sisca Uche, Gorreputu Dani Susmitha

大学院博士 2 年：藤原俊幸, Shin Min Kyoung, Amira Abdellatef Ahmed (10 月入学)

大学院博士 3 年：徐小鷗/Xu Xiao'ou (10 月入学), 梅山凜, 宮里紀穂

事 務 補 佐 員：浅里かおる

協 力 研 究 員：Marija Mojic

済木育夫

佐々木史

網のぞみ

外国人客員研究員：Besse Harianti (Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar)

Sutthaorn Pothongsrisit (Chulalongkorn University)

◇学位（修士，博士）取得者

博士論文：令和元年 3 月

徐小鷗/Xu Xiao'ou：

修士論文：令和元年 3 月

新宮領勇輝：がん転移に関わる転写因子を制御する脱ユビキチン化酵素の同定

Sisca Ucce：がん転移に関わる転写因子を制御する脱ユビキチン化酵素の同定

Gorrepotu Dani Susmitha：がん転移に関わる転写因子を制御する脱ユビキチン化酵素の同定

消化管生理学分野

Division of Gastrointestinal
Pathophysiology

教 授	門 脇 真	Professor	Makoto Kadowaki (Ph.D.)
助 教	山 本 武	Assistant Professor	Takeshi Yamamoto (Ph.D.)
助 教	林 周 作	Assistant Professor	Shusaku Hayashi (Ph.D.)

◇研究目的

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

◇研究概要

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

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

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

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

◇原著論文

- 1) Koizumi K., Oku M., Hayashi S., Inujima A., Shibahara N., Chen L., Igarashi Y., Tobe K., Saito S., Kadowaki M., Aihara K.: Identifying pre-disease signals before metabolic syndrome in mice by dynamical network biomarkers. *Sci. Rep.*, 9: 8767, 2019. doi: 10.1038/s41598-019-45119-w.
- 2) Kuramoto H., Yoshimura R., Sakamoto H., Kadowaki M.: Regional variations in the number distribution of intrinsic myenteric neurons and coinnervated motor endplates on the striated muscles in the rat esophagus. *Auton. Neurosci.*, 219: 25-32, 2019. doi: 10.1016/j.autneu.2019.03.004.
- 3) Yamamoto T., Matsunami E., Komori K., Hayashi S., Kadowaki M.: The isoflavone puerarin induces Foxp3⁺ regulatory T cells by augmenting retinoic acid production, thereby inducing mucosal immune tolerance in a murine food allergy model. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 516: 626-631, 2019. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.06.051.

◇総説

- 1) Fujimura T., Lum SZC., Nagata Y., Kawamoto S., Oyoshi MK.: Influences of Maternal Factors Over Offspring Allergies and the Application for Food Allergy. *Front. Immunol.*, 10: 1933, 2019. doi: 10.3389/fimmu.2019.01933.
- 2) 門脇 真.: 漢方薬のドラッグ・リポジショニングのための生命科学ビッグデータを活用したアルゴリズム/データベース KampoDB の開発. *Progress in Medicine* 39: 1084-1084, 2019.
- 3) Hayashi S.: Unraveling the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Search for New Therapeutic Medicines. *Yakugaku Zasshi*. 140: 123-128, 2020. doi: 10.1248/yakushi.19-00164.

◇学会報告 (*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) 長田夕佳, 山本 武, 門脇 真.: 生姜によるレチノイン酸合成酵素の発現誘導-ヒト 腸管上皮培養細胞 Caco-2 を用いた検討-. 第 74 回日本栄養・食糧学会大会, 2019, 5, 17-19, 静岡.
- 2) Zhang Y., Yamamoto T., Kadowaki M.: Suppression of plasmacytoid dendritic cell migrating to isolated lymphoid follicles in colon exert protective effects against a murine experimental colitis. *Digestive Disease Week 2019*, 2019, 5, 18-21, San Diego.
- 3) Hertati A., Hayashi S., Yamamoto T., Kadowaki M.: Interleukin 4 receptor α deficiency alleviates murine intestinal inflammation through the enhancement of lipocalin 2 expression in the intestinal epithelial cells. *Digestive Disease Week 2019*, 2019, 5, 18-21, San Diego.
- * 4) 門脇 真.: 漢方薬による食物アレルギーの治療-葛根湯を用いた新規治療法の開発-. 学校法人兵庫医科大学中医薬孔子学院 第 7 回学術シンポジウム・兵庫医療大学薬学部東洋医薬部門 第 3 回国際シンポジウム「東西医学の融合」, 2019, 6, 11, 神戸. (招待講演)
- 5) 山本 武, 林美智慧, 長田夕佳, 門脇 真.: 葛根湯と経口免疫療法の併用療法による粘膜型マスト細胞の活性化抑制を介した脱感作誘導率の向上. 第 68 回日本アレルギー学会学術大会, 2019, 6, 14-16, 東京.
- 6) 門脇 真.: 形質細胞様樹状細胞の遊走を抑制する和漢薬含有化合物の探索とその炎症性腸疾患病態モデルに対する効果. 第 9 回 オルソオルガノジェネシス検討会, 2019, 7, 5, 加賀.
- 7) Yamamoto T., Gou Q., Kadowaki M.: AhR agonist combined with oral immunotherapy can alleviate food allergy by induction of CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells in the colon of food allergy model mice. 19th International Congress of Mucosal Immunology, 2019, 7, 16-20, Brisbane.
- * 8) 門脇 真.: 創薬としての和漢医薬学. 第 36 回 和漢医薬学会学術大会 大会長講演, 2019, 8, 31-9. 1, 富山.
- 9) 緒方 華子, 門脇 真.: 消化管における神経系と免疫系のクロストーク. 第 36 回 和漢医薬学会学術大会 ジョイント・シンポジウム, 2019, 8, 31-9. 1, 富山.

- 10) 張 珣, 山本 武, 門脇 真.: Therapeutic effects of inhibitors of plasmacytoid dendritic cell migration in a murine colitis model. 第 36 回 和漢医薬学会学術大会, 2019, 8, 31-9. 1, 富山.
- 11) 山本 武, 氣賀澤 愛, 門脇 真.: 形質細胞様樹状細胞の遊走を抑制する白虎加人参湯のアトピー性耳介浮腫モデルマウスに対する治療効果. 第 36 回 和漢医薬学会学術大会, 2019, 8, 31-9. 1, 富山.
- 12) 小川 雄大, 若林 ののか, 林 周作, 山本 武, 門脇 真.: 腸管マクロファージでの IL-10 産生亢進作用を有するベルベリンの新規炎症性腸疾患治療薬としての可能性. 第 36 回 和漢医薬学会学術大会, 2019, 8, 31-9. 1, 富山.
- 13) Song M., Yamamoto T., Nagata Y., Kadowaki M.: Induction of desensitization by combined therapy with oral immunotherapy and kakkonto in food allergy. 第 36 回 和漢医薬学会学術大会, 2019, 8, 31-9. 1, 富山.
- * 14) 門脇 真.: 腸管における神経系と免疫系のクロストーク. 第 31 回 KIT ライフサイエンスセミナー, 2019, 10, 11, 京都(招待講演)
- 15) 長田 夕佳, 山本 武, 門脇 真.: 生姜 (ショウキョウ) による腸管上皮培養細胞のレチノイン酸合成酵素発現の誘導. 第 42 回 日本分子生物学会年会, 2019, 12, 3-6, 福岡.

◇その他

講演

- 1) 山本 武.: 経口免疫療法と葛根湯の併用による食物アレルギー疾患に対する根本的治療法の創出. 富山大学和漢医薬学総合研究所 第 24 回 夏期セミナー, 2019, 8, 7-8, 富山.
- 2) 山本 武.: 腸管の免疫系と漢方薬. 富山のくすし 第 8 回 漢方医学と生薬講座, 2019, 12, 14, 富山.

受賞

- 1) 小川 雄大.: 第 36 回 和漢医薬学会学術大会優秀発表賞「腸管マクロファージでの IL-10 産生亢進作用を有するベルベリンの新規炎症性腸疾患治療薬としての可能性」, 第 36 回 和漢医薬学会学術大会, 2019, 8. 31-9. 1, 富山.

学術大会主催

- 1) 第 36 回和漢薬学会学術集会「和漢医薬学研究の新地平を拓く Beyond the WAKAN-YAKU」主催, 2019, 8, 31-9. 1, 富山.

新聞記事

- 1) 門脇 真.: 富山大学で推進している未病研究. 薬事日報, 2020, 1, 1.

◇共同研究

国内

- 1) 藏本博史: 京都工芸繊維大学大学院工芸科学研究科応用生物学部門細胞機能学分野
「逆流性食道炎の病態生理学的及び形態学的研究」
「腸管免疫性疾患における腸管神経系の役割に関する研究」
2004, 5-
- 2) 門脇 孝: 東京大学大学院 医学系研究科 代謝栄養病態学 (糖尿病・代謝内科)
小安重夫: 理化学研究所 統合生命医科学研究センター
「PI3 キナーゼ欠損マウスを用いた免疫学的研究」
2004, 7-
- 3) 加藤伸一: 京都薬科大学 病態薬科学系 薬物治療学分野

- 「抗がん剤起因性腸炎に対する大建中湯、紫苓湯および関連方剤の効果に関する研究」
(和漢医薬学総合研究所 2012-2013 年度, 2015 年度公募型共同研究 採択課題)
2012, 4-
- 4) 合原一幸: 東京大学 生産技術研究所
「漢方医薬学と数理情報科学の融合による未病の科学的予測に基づく創薬研究」
(和漢医薬学総合研究所 2014-2015 年度公募型共同研究 採択課題)
2013, 11-
- 5) 山西芳宏: 九州工業大学大学院情報工学研究院生命情報工学研究系
「和漢薬のターゲットタンパク質のインシリコ探索によるドラッグ・リポジショニング」
(和漢医薬学総合研究所 2014-2015 年度公募型共同研究 採択課題)
2014, 4-
- 6) 安達貴弘: 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 免疫疾患分野
「腸管神経系と腸管粘膜免疫系の相互作用の解明」
2016, 12-

◇研究費取得状況

- 1) 平成 31 年度 日本学術振興会科学研究費 基盤研究 (C) 代表: 山本 武
研究課題: 漢方薬併用経口免疫療法による食物抗原耐性獲得の検討と治療評価血液マーカーの探索
- 2) 平成 31 年度 日本学術振興会科学研究費 基盤研究 (C) 代表: 林 周作
研究課題: 腸管マクロファージの IL-10 産生亢進作用をもつ炎症性腸疾患の新たな治療薬の開発
- 3) 平成 31 年度 日本学術振興会科学研究費 国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化)
代表: 林 周作
研究課題: 炎症性腸疾患において腸管マクロファージが腸管粘膜の損傷を修復するメカニズムの解明
- 4) 平成 31 年度 和漢薬・バイオテクノロジー委託研究 代表: 門脇 真 分担: 山本 武
研究課題: 急速経口免疫療法と葛根湯の併用による食物アレルギー疾患に対する根本的治療法の創出ー東西医薬学の融合によるトランスレーショナルリサーチー
- 5) 平成 28~31 年度 (第 5 回) 公益財団法人 小林国際奨学財団 研究助成 代表: 門脇 真 分担: 林 周作
研究課題: 漢方医薬学と数理工学の融合による「未病」の科学的予測と新規医療戦略の構築ー腸管免疫性疾患への新たなアプローチー
- 6) 平成 29~32 年度 (第 6 回) 公益財団法人 小林国際奨学財団 研究助成 代表: 林 周作
研究課題: 炎症によって傷害された腸管粘膜の修復促進作用を有する、炎症性腸疾患の新たな治療薬の開発研究
- 7) 平成 31 年度 公益財団法人 喫煙科学研究財団 特定研究 代表: 門脇 真 分担: 林 周作, 山本 武
研究課題: 炎症性腸疾患における腸内細菌叢のゲノムワイド解析と喫煙による変化ー炎症関連大腸発がんにおける腸内細菌叢の病的変化 dysbiosis に対するニコチン及びニコチン受容体活性化の影響ー
- 8) 平成 30~31 年度 公益財団法人 ロッテ財団 奨励研究助成 代表: 長田 夕佳 分担: 山本 武
研究課題: レチノイン酸代謝を制御する食品成分による食物アレルギー体質の改善
- 9) 平成 31 年度 日本メディカルハーブ協会 研究助成 代表: 門脇 真
研究課題: メディカルハーブによる食物アレルギー体質の改善効果

◇研究室在籍者

薬学部4年生：後藤由佳
大学院修士1年：小川雄大
大学院修士1年：加藤 諒
大学院修士2年：宮田佳奈
大学院修士2年：宋 夢婷
大学院博士3年：緒方華子
大学院博士3年：Hertati Ai
大学院博士3年：張 玥
大学院博士3年：金内優也

◇学位（修士，博士）取得者

修士論文

宋 夢婷：Long-term therapeutic effect of combined treatment of oral immunotherapy and kakkonto in a murine food allergic model.

宮田佳奈：炎症性腸疾患における腸管神経系での神経変性および神経新生の検討.

神経機能学分野

Division of Neuromedical Science

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

◇研究目的

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

①和漢薬研究による「Unmet medical needs を克服する新しい治療薬の開発」を加速させ、成果をヒトに届ける

②和漢薬研究による、新しい生理機能の発見および新しいカテゴリーの治療薬の提示

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

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

◇研究概要

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

◇原著論文

- 1) Kimbara Y., Shimada Y., Kuboyama T., Tohda C.: *Cistanche tubulosa* (Schenk) Wight extract enhances hindlimb performance and attenuates myosin heavy chain IId/IIX expression in cast-immobilized mice. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2019: 9283171, 2019. doi: 10.1155/2019/9283171.
- 2) Watari H., Shimada Y., Matsui M., Tohda C.: Kihito, a Traditional Japanese Kampo Medicine, Improves Cognitive Function in Alzheimer's Disease Patients. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2019: 4086749, 2019. doi: 10.1155/2019/4086749.
- 3) Yamauchi A., Tone T., Sugimoto K., Seok Lim H., Kaku T., Tohda C., Shindo T., Tamada K.,

- Mizukami Y., Hirano E.: Porcine placental extract facilitates memory and learning in aged mice. *Food Sci. Nutr.*, 7(9): 2995-3005, 2019. doi: 10.1002/fsn3.1156.
- 4) Yamauchi Y., Ge Y.W., Yoshimatsu K., Komastu K., Kuboyama T., Yang X., Tohda C.: Memory Enhancement by Oral Administration of Extract of *Eleutherococcus senticosus* Leaves and Active Compounds Transferred in the Brain. *Nutrients*, 11(5), 2019. pii: E1142, 2019. doi: 10.3390/nu11051142.
 - 5) Tohda C., Matsui M., Inada Y., Yang X., Kuboyama T., Kimbara Y., Watari H.: Combined Treatment with Two Water Extracts of *Eleutherococcus senticosus* Leaf and Rhizome of *Drynaria fortunei* Enhances Cognitive Function: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind Study in Healthy Adults. *Nutrients*, 12(2), 2020. pii: E303, 2020. doi: 10.3390/nu12020303.

◇総説

- 1) 東田千尋, 楊熙蒙. 認知機能を制御するファイトケミカル. *医学のあゆみ*, 270(8): 605-609, 2019.
- 2) 久保山友晴. 軸索伸長を基盤とした神経変性疾患治療法の開発. *Yakugaku-Zasshi*, 139(11): 1385-1390, 2019.
- 3) 東田千尋. ジオスゲニンによる認知機能の向上. *Food STYLE* 21, 24(2): 34-37, 2020.

◇学会報告 (*: 特別講演, 招へい講演)

- 1) 久保山友晴, 東田千尋. アルツハイマー病モデルマウスにおいて、HDAC3 阻害はマイクログリアの M2 化を介して変性軸索を正常化させ、記憶回復作用を示す. 第 93 回日本薬理学会年会 2020. 3. 16-18 (横浜)
- 2) Kuboyama T, Iseki R, Hosokawa H, Tohda C. Axonal growth may lead to recovery from anxiety. Toyama Forum for Academic Summit on “Dynamic Brain”. 2019. 12. 16-17 (富山)
- 3) Farid M. Mai, Yang X, Kuboyama T, Tohda C. Trigonelline: A promising compound for the treatment of Alzheimer’s Disease. Toyama Forum for Academic Summit on “Dynamic Brain”. 2019. 12. 16-17 (富山)
- 4) Yang X, Tohda C. Diosgenin promotes proper axonal regrowth in the brain and recovers memory deficits in a mouse model of Alzheimer’s disease. Toyama Forum for Academic Summit on “Dynamic Brain”. 2019. 12. 16-17 (富山)
- 5) 長瀬綸沙、東田千尋. 認知症発症を加速する骨格筋分泌性因子. 日本薬学会北陸支部第 131 回例会 2019. 11. 17 (金沢)
- 6) Tohda C, Kodani A, Kikuchi T, New myokine-mediated improvement of motor function and muscle atrophy in chronic spinal cord injury. Society for Neuroscience 49th Annual Meeting (Neuroscience 2019) 2019. 10. 19-23 (Chicago, USA)
- 7) Nagase T, Tohda C. A new unbeneficial myokine secreted from atrophied skeletal muscle accelerates the onset of Alzheimer’s disease. Society for Neuroscience 49th Annual Meeting (Neuroscience 2019) 2019. 10. 19-23 (Chicago, USA)
- 8) Yang X, Tohda C. Diosgenin improve memory deficits in a mouse model of Alzheimer’s disease by promoting axonal regrowth in the brain. Society for Neuroscience 49th Annual Meeting (Neuroscience 2019) 2019. 10. 19-23 (Chicago, USA)
- 9) Kuboyama T, Tohda C. HDAC3 inhibition ameliorates memory function via M2 microglia in a transgenic mouse model of Alzheimer’s disease. Society for Neuroscience 49th Annual Meeting (Neuroscience 2019) 2019. 10. 19-23 (Chicago, USA)
- 10) Yang Z, Kuboyama T, Tohda C. Naringenin promotes $\alpha\beta$ clearance and ameliorates cognitive deficiency in Alzheimer’s disease and underlying mechanisms. Society for Neuroscience 49th Annual Meeting (Neuroscience 2019) 2019. 10. 19-23 (Chicago, USA)
- 11) 東田千尋. 和漢薬創薬に向けた基礎研究と臨床研究. 第 36 回 和漢医薬学会学術大会 シンポジウム「和漢薬の高齢者疾患に対する可能性と新たな研究アプローチ」 2019. 8. 31 - 9. 1 (富山)

- 12) 小松かつ子, 東田千尋. 植物性医薬品の開発と薬用植物供給に向けた新たなアプローチ. 第 36 回 和漢医薬学会学術大会 シンポジウム「天然薬物の安定供給と開発・応用に向けた新たなアプローチ」2019. 8. 31 - 9. 1 (富山)
- 13) 楊 熙蒙, 東田 千尋. 山薬エキシによる記憶力亢進作用の検討. 第 36 回 和漢医薬学会学術大会 2019. 8. 31 - 9. 1 (富山)
- 14) 久保山友晴, 田辺紀生, 東田千尋. 苦参成分 *matrine* は神経伝導路再構築により慢性期脊髄損傷マウスの運動機能を回復させる. 第 36 回 和漢医薬学会学術大会 2019. 8. 31 - 9. 1 (富山)
- 15) Yang X, Tohda C. Diosgenin elicits axonal regrowth in the brain and improves memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. NEURO2019 (第 62 回日本神経化学学会大会・第 42 回日本神経科学大会) 2019. 7. 25-28 (新潟)
- 16) Nakano A, Tohda C. Effects of diosgenin on motor function and axonal outgrowth in chronic phase of spinal cord injury. NEURO2019 (第 62 回日本神経化学学会大会・第 42 回日本神経科学大会) 2019. 7. 25-28 (新潟)
- 17) Kuboyama T, Tohda C. HDAC3 inhibition ameliorates memory function via M2 skewing of microglia in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. NEURO2019 (第 62 回日本神経化学学会大会・第 42 回日本神経科学大会) 2019. 7. 25-28 (新潟)
- 18) Kikuchi T, Kodani A, Tohda C. The molecular mechanism in the brain, as a New myokine PKM2 in chronic spinal cord injury. NEURO2019 (第 62 回日本神経化学学会大会・第 42 回日本神経科学大会) 2019. 7. 25-28 (新潟)
- 19) Tohda C, Kodani A, Kikuchi T. Acteoside improves muscle atrophy and motor function by inducing new myokine secretion in chronic spinal cord injury. NEURO2019 (第 62 回日本神経化学学会大会・第 42 回日本神経科学大会) 2019. 7. 25-28 (新潟)
- 20) Tanie Y, Tanabe N, Kuboyama T, Tohda C. Neuroleukin enhances neuroleukin secretion from astrocytes and promotes axonal growth. NEURO2019 (第 62 回日本神経化学学会大会・第 42 回日本神経科学大会) 2019. 7. 25-28 (新潟)
- 21) 細井徹, 今田理裕, 俵明里, 矢澤恭介, 東田千尋, 野村靖幸, 小澤光一郎. アルカニンのアミロイドβ凝集に対する抑制作用の検討. 日本薬学会 第 139 年会 2019. 3. 20-23 (千葉) (前年度未掲載)
- 22) 内山奈穂子, 増本直子, 丸山卓郎, 合田幸広, 袴塚高志, 伊藤雅文, 若林健一, 武田修己, 小栗志織, 佐々木隆宏, 岡秀樹, 白鳥誠, 秋田幸子, 植村清美, 塩本秀己, 浅野年紀, 日向野太郎, 須藤慶一, 近藤誠三, 西川加奈子, 中田孝之, 山田修嗣, 山本豊, 玉木智生, 木内文之, 東田千尋, 竹林憲司, 中村高敏, 西尾雅世, 中川和也, 横倉胤夫, 神本敏弘, 田辺章二, 土屋久美, 高尾正樹, 高橋喜久美, 松本和弘, 嶋田康男, 佐々木博, 川原信夫. 局外生規 2018 に新規収載された単味生薬エキシ等について. 日本薬学会 第 139 年会 2019. 3. 20-23 (千葉) (前年度未掲載)

◇招待講演

- 1) Tohda C. Forefront of Herbal Medicines in Modern Medical Care. PMDA-ATC Quality Control (Herbal Medicine) Seminar 2019 2019, 12, 12 (富山)
- 2) 東田千尋. 認知機能改善を目指した和漢薬からのアプローチ. 国立大学附置研究所・センター会議 第 2 部会シンポジウム 2019. 11. 9 (富山)
- 3) 東田千尋. 一若々しい脳年齢・より長い健康寿命をー (和漢薬の恐るべきパワー). グランクレール馬事公苑講演会 認知症予防セミナー 2019. 9. 29 (東京)
- 4) 久保山友晴. 神経変性疾患の根本治療を目指した和漢薬研究. 第 36 回和漢医薬学会学術大会 2019. 8. 31 - 9. 1 (富山)
- 5) 楊 熙蒙. 和漢薬成分 *diosgenin* の基礎研究により見出されたアルツハイマー病の根本的治療への展望. 第 36 回和漢医薬学会学術大会 若手シンポジウム 2019. 8. 31 - 9. 1

- (富山)
- 6) 東田千尋. 和漢薬を基盤とした神経疾患治療薬開発. 日本学術会議 in 富山「富山から発信する学術研究とSDGs対応」2019. 6. 28 (富山)
 - 7) 東田千尋. 和漢薬研究による認知症治療への挑戦 (Development of promising therapeutic drugs for dementia). 富山・ミャンマー・医薬品・プライマリーヘルスケアシンポジウム 2019 2019. 6. 24 (富山)
 - 8) 東田千尋. 認知機能を高める和漢薬. 富山薬草同好会記念講演会 2019. 5. 26 (富山)
 - 9) Tohda C, Development of promising therapeutic drugs for cognitive function. 北京大学薬学院富山大学和漢医薬学総合研究所学術交流会 2019. 3. 27 (北京) (前年度未掲載)
 - 10) Tohda C. Forefront of Herbal Medicine in Modern Medical Care Development of Memory Enhancer from Natural medicine: from Basic Research to Translational Research. PMDA-ATC Quality Control (Herbal Medicine) Seminar 2018 2018, 10, 22 (富山) (前年度未掲載)

◇その他

その他の講演

- 1) 楊 熙蒙. 認知症の新規治療戦略開発を目指した和漢薬研究. 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9回交流セミナー 2019. 12. 25 (長崎)
- 2) 久保山友晴. 神経変性疾患の根治を目指した和漢薬研究. 平成31年度 第6回 漢方医学と生薬講座 2019. 10. 5 (富山)
- 3) 東田千尋. 脳と筋肉を元気にする和漢薬. 平成31年度富山市民大学「生活医薬学を学ぶ」 2019. 9. 20 (富山)
- 4) 東田千尋. JBP172T (GPPGPAG) の脳機能に与える作用について. 令和元年第8回 JBP研究会 2019. 9. 10-11 (久留米)
- 5) 東田千尋. アルツハイマー病に有効な漢方処方：帰脾湯・加味帰脾湯. 漢方薬・生薬薬剤師講座 2019. 9. 8 (東京)
- 6) 楊 熙蒙. 認知症に対する新規治療法の開発を目指した和漢薬研究と臨床応用への可能性. 富山大学和漢医薬学総合研究所 第24回夏期セミナー 2019. 8. 7-8 (富山)
- 7) 久保山友晴. 神経変性疾患の予防と治療を目指した和漢薬研究. 第26回日本東洋医学会北陸支部夏季講習会 2019. 7. 21 (金沢)
- 8) 東田千尋. 神経疾患に有効な和漢薬の研究. 中日友好医院富山大学和漢医薬学総合研究所ジョイントセミナー 2019. 6. 27 (富山)
- 9) 楊 熙蒙. Diosgenin による脳内での軸索再伸長を介したアルツハイマー病改善作用. 平成31年度富山大学杉谷地区 第1回基礎研究発表会 2019. 6. 27 (富山)
- 10) 東田千尋. 認知症に挑む和漢薬研究. 平成31年度 高岡地区県民カレッジ学び活かし講座「薬都とやま」の恵みに学ぶ」 2019. 5. 14 (高岡)

受賞

- 1) 楊 熙蒙. 平成30年度富山大学杉谷地区 第1回若手向け研究発表会 奨励賞「脳内の軸索再伸長によるアルツハイマー病の新規治療法の開発」2019. 3. 8 (富山) (前年度未掲載)
- 2) 楊 熙蒙. 平成31年度富山大学杉谷地区 第1回基礎研究発表会 優秀賞「Diosgenin による脳内での軸索再伸長を介したアルツハイマー病改善作用」2019. 6. 27 (富山)
- 3) 楊 熙蒙. NEURO2019 (第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会合同学会) 若手道場 優秀発表賞「Diosgenin elicits axonal regrowth in the brain and improves memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease.」2019. 7. 25-28 (新潟)

- 4) 谷江良崇. NEURO2019 (第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会合同学会) 若手道場 優秀発表賞「Neuroleukin enhances neuroleukin secretion from astrocytes and promotes axonal growth.」2019. 7. 25-28 (新潟)
- 5) 久保山友晴. 2019年度 和漢医薬学会学術貢献賞「神経変性疾患の根本治療を目指した和漢薬研究」2019. 8. 31 - 9. 1 (富山)

◇新聞記事, 雑誌など

- 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」

◇特許

- 1) 東田千尋, 松谷裕二, 杉本健士, inventors ; レジリオ株式会社, assignee. アルツハイマー病の治療剤を含む、神経細胞の軸索の機能不全が関与する疾患の治療剤. 特許: 第6165323号 登録日: 2019 July 18.

◇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) 上山健彦: 神戸大学バイオシグナル研究センター, 「活性酸素過剰 NADPH oxidase 4 (Nox4) トランスジェニックマウスを用いた脊髄損傷修復に関する研究」「アストロサイトを介し神経修復を促進する化合物のスクリーニングと新薬開発」
- 3) Hongyang Zou : Icahn School of Medicine at Mount Sinai, 「遺伝子発現を介した軸索再生の研究」
- 4) 日本生物製剤: 「胎盤抽出物の中樞神経機能における効果の検討」
- 5) 小松かつ子, 久保山友晴, 田渕明子, 渡り英俊, 東田道久: 富山大学, 「漢方薬による認知症予防への取り組みと地域活性化」
- 6) 松井三枝: 金沢大学, 「軽度認知障害およびアルツハイマー病の認知機能を評価する認知機能試験の研究」
- 7) 徳田隆彦: 京都府立医科大学「軸索修復の血漿バイオマーカーの研究」
- 8) ロート製薬: 「生薬「遠志」に関する研究」
- 9) 戸邊一之: 富山大学, 「マイクログリアを介した脊髄損傷治療法の開発」

◇研究費取得状況

- 1) 文部科学省研究費補助金 基盤研究B (代表: 東田千尋, 連携: 久保山友晴)「慢性期脊髄損傷の薬物治療; 骨格筋萎縮と軸索断裂を改善する生薬医薬品の開発研究」
- 2) AMED 創薬基盤推進研究事業 (分担: 東田千尋)「次世代医薬品の効率的実用化推進のための品質評価技術基盤の開発」
- 3) 富山大学運営費交付金機能強化費 (代表: 東田千尋, 分担: 久保山友晴)「漢方薬による認知症予防への取り組みと地域活性化」
- 4) 文部科学省研究費補助金 基盤研究C (代表: 久保山友晴, 分担: 東田千尋)「マイクログリアのM2化によるアルツハイマー病根本的治療法の開発」
- 5) 武田科学振興財団 薬学系研究奨励 (代表: 久保山友晴)「M2マイクログリアによる軸索伸長作用を介した新規脊髄損傷治療法の開発」
- 6) 文部科学省研究費補助金 若手研究 (代表: 楊熙蒙)「脳内の軸索再伸長をターゲットとしたアルツハイマー病の根本的治療法の開発」

- 7) 平成 31 年度 ほくぎん若手研究者助成金（代表：楊 熙蒙）「脳内の軸索再伸長を標的としたアルツハイマー病の根本的治療法の開発」
- 8) 2019 年度 富山大学 重点研究領域の推進に係る研究員雇用経費支援のための研究課題（代表：楊 熙蒙）「アルツハイマー病の脳内で再伸長する軸索の投射先を制御する分子機序の解明」
- 9) 一般財団法人 鷹野学術振興財団 2019 年度研究助成（代表：楊 熙蒙）「運動機能に対する“末梢神経—器官”双方の修復を介した新規機能性表示食品の開発」

◇研究室在籍者

学部 3 年生：須山真聡, 真継理子

学部 4 年生：近藤麻布

学部 6 年生：井関隆介

大学院修士 1 年：長瀬綸沙

大学院修士 2 年：小湊誠也, 細川治起, 菊池高弘, 中野葵

大学院博士 3 年：谷江良崇

客員支援員：野本かおり

研究員：Mai Farad, アンドレイア デトレド（2019 年 3 月より）

◇研究目的

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

◇活動概要

1) 腸管内胆汁酸を介した和漢薬の新規作用機構の解明

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

2) エゴマの有効活用法の開発をととした地域貢献

エゴマの葉ならびに種子由来油脂の新規利用法の開発を目指した研究を展開し、近隣の地域産業の促進や住民の健康維持への啓発に寄与することを目指す。

◇著書

- 1) 大原直樹、小林哲幸、浜 六郎、内野 元、岩本晃明、橋本道男、籠橋有紀子、渡辺志朗、坂井恵子、橋本洋子、立松憲次郎、市川祐子、大西浩之、日比野英彦. 日本人は絶滅危惧民族 一誤った脂質栄養が拍車一. 奥山治美編集. 名古屋：中日出版

◇原著論文

- 1) Watanabe S., Chen Z., Fujita K.: Boiogito prevents dietary lithocholic acid (LCA)-induced cholestatic liver injury through the suppression of intestinal LCA absorption. *Tradit. Kampo Med.*, 6: 71-78, 2019.
- 2) Alexander B. E., Sun S., Palframan M. J., Kociok-Köhn G., Dibwe D. F., Watanabe S., Caggiano L., Awale S., Lewis S.E.: Sidechain diversification of Grandifloracin allows identification of analogues with enhanced anti-austerity activity against human PANC-1 pancreatic cancer cells. *ChemMedChem*, 15: 125-135, 2020. doi: 10.1002/cmdc.201900549.

◇学会報告 (*: 特別講演, 招へい講演)

- 1) 陳 卓爾、加賀谷元太、渡辺志朗. Boiogito modifies bile acid profiles in feces but not liver and cecum in mice. 和漢医薬学会学術大会; 2019, Aug, 31-Sep, 1; 富山.
- 2) 藤田恭輔、濱田和花、茶谷大輝、渡辺志朗. エゴマ (*Perilla frutescence*) の葉の摂取ががん悪液質モデルに与える効果. 和漢医薬学会学術大会; 2019, Aug, 31-Sep, 1; 富山.
- 3) 渡辺志朗、馬 青苗、陳 卓爾. マウスにおける糞便中への脂質排泄に及ぼす五苓散と猪苓湯の影響. 日本薬学会第 140 年会, 2020, 3, 25-28, 京都.
- 4) 藤田恭輔、茶谷大輝、濱田 和花、渡辺 志朗. がん悪液質モデルマウスに対するオレアノール酸の効果. 日本薬学会第 140 年会, 2020, 3, 25-28, 京都.
- 5) 道志 勝、渡辺志朗、名取雄人、細山田 真、赤江 豊. 甲状腺ホルモンがマウス脳虚血再灌流後の神経細胞死の発生に及ぼす影響. 日本薬学会第 140 年会, 2020, 3, 25-28, 京都.
- 6) 吉住志萌、清水貴浩、藤田恭輔、藤井拓人、渡辺志朗、酒井秀紀. アラキドン酸による

容積感受性外向き整流性 Cl⁻チャネルの制御 日本薬学会北陸支部 第 131 回例会,
2019,11, 17,金沢.

◇共同研究

- 1) 古澤之裕：富山県立大学，「漢方薬による腸管内胆汁酸構成の改変における腸内細菌叢の役割の解明」
- 2) 能勢充彦：名城大学薬学部，「消化管に作用する漢方方剤の腸管内胆汁酸構成ならびに粘液分泌に及ぼす影響の解析」
- 3) 道志 勝：帝京大学薬，「動物胆構成胆汁酸による実験的脳虚血一再灌流後の神経細胞死の軽減効果の評価」
- 4) 和田 努、笹岡利安：富山大学大学院医学薬学研究部(薬学)「脂肪肝形成におけるペルオキシゾーム ABCD1 の役割の解明」
- 5) 藤田恭輔：富山短期大学，「悪液質モデルマウスに対するエゴマ由来の油脂ならびに薬の効果に関する研究」
- 6) Suresh Awale：富山大学和漢医薬学総合研究所，「エゴマ葉の成分分析とその新規活用法に関する研究」
- 7) 酒徳昭宏：富山大学大学院理工学研究部（理学）「炭化水素分解活性を有する環境微生物の検索とその応用」
- 8) 守田雅志：富山大学大学院医学薬学研究部(薬学)，「副腎白質ジストロフィーにおけるペルオキシゾーム極長鎖脂肪酸代謝の異常の機構解明に関する研究」

◇研究費取得状況

- 1) 文部科学省科学研究費，基盤研究(C)（代表：渡辺志朗）「腸管内胆汁酸を介する漢方薬の新しいメタボリックシンドローム改善作用の実証」
- 2) 小林国際奨学財団研究助成（代表：渡辺志朗）「生活習慣病治療に用いられる漢方薬の腸管内の胆汁酸濃度ならびに糖・脂質代謝異常に及ぼす影響の評価」

◇研究室在籍者

大学院医学薬学教育部博士後期課程 3 年生：陳卓爾
大学院医学薬学教育部博士前期課程 2 年生：馬青苗
薬学部薬学科 6 年生：加賀谷元太
薬学部薬学科 5 年生：保岡漠
薬学部薬学科 5 年生：藤原大地
薬学部薬学科 4 年生：杉村美愛
協力研究員：藤田恭輔（富山短期大学 食物栄養学科）

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.)
研 究 員	犬 嶋 明子	Postdoctoral Fellow	Akiko Inujima

◇研究目的

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

◇研究概要

I) 漢方方剤・生薬の薬理効果の基礎的研究

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

II) 証の科学的翻訳に関する臨床的研究

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

III) 漢方医薬学教育に関する研究

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

◇著 書

- 1) Shibahara N. Traditional and Indigenous Knowledge for the Modern Era. Katerere DR, Applequist W, Aboyade OM, Togo CA, editors. Boca Raton: Taylor & Francis Group, Kampo Medicine: A Different Model for Integrating Health Care Practices; p. 129-47, 2019.
- 2) 柴原直利: 専門医のための漢方処方の原典と条文の手引き 第2版. 一般社団法人日本東洋医学会専門医制度委員会『専門医のための漢方処方の原典と条文の手引き』作成小委員会編. 東京: 葛友印刷株式会社, 2019.

◇原著論文

- 1) Nogami T., Fujimoto M., Shimada Y., Watari H., Kitahara H., Kimbara Y., Nakagawa H., Shibahara N.: Incidence of kampo medicine - induced interstitial pneumonia: 10 year retrospective study at a university hospital kampo medicine department. *Tradit. Kampo Med.*, 6(1): 26-31, 2019.
- 2) Koizumi K., Oku M., Hayashi S., Inujima A., Shibahara N., Chen L., Igarashi Y., Tobe K., Saito S., Kadowaki M., Aihara K.: Identifying pre-disease signals before metabolic syndrome in mice by dynamical network biomarkers. *Sci. Rep.*, 9(1): 8767, 2019. doi: 10.1038/s41598-019-45119-w.
- 3) Fukuchi M., Okuno Y., Nakayama H., Nakano A., Mori H., Mitazaki S., Nakano Y., Toume K., Jo M., Takasaki I., Watanabe K., Shibahara N., Komatsu K., Tabuchi A., Tsuda M.: Screening inducers of neuronal BDNF gene transcription using primary cortical cell cultures from BDNF-luciferase transgenic mice. *Sci. Rep.*, 9(1): 11833, 2019. doi: 10.1038/s41598-019-48361-4.
- 4) Jo M., Trujillo A.N., Yang Y., Breslin J.W.: Evidence of functional ryanodine receptors in rat mesenteric collecting lymphatic vessels. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 317(3): H561-H574, 2019. doi: 10.1152/ajpheart.00564.2018.
- 5) 道原成和, 韓立坤, 藤田日奈, 柴原直利, 高橋隆二.: 拘束ストレスマウスの尿中カテコラミンの変動に及ぼす抑肝散加陳皮半夏エキスの影響. *薬学雑誌*, 139(10): 1305-1312, 2019. doi: 10.1248/yakushi.19-00013.
- 6) Kaneko Y., Coats A.B., Tuazon J.P., Jo M., Borlongan C.V.: Rhynchophylline promotes stem cell autonomous metabolic homeostasis. *Cytotherapy*. 22(2): 106-113, 2020. doi: 10.1016/j.jcyt.2019.12.008.
- 7) Nogami T., Fujimoto M., Watari H., Takamura A., Mihara H., Kimbara Y., Shibahara N., Shimada Y.: Development of a Self-Assessment Questionnaire for Kampo Medical Knowledge and Skills: An Evaluation of Medical Students before and after Clinical Clerkship. *Int. Med. J.*, 27(1): 83-87, 2020.

◇症例報告

- 1) Nogami T., Fujimoto M., Watari H., Kimbara Y., Shibahara N., Shimada Y.: Kampo medicine resolves a case of polypharmacy with improvement sustained for 10 years. *Tradit. Kampo Med.*, 6(2): 109-112, 2019.
- 2) Nogami T., Fujimoto M., Watari H., Kimbara Y., Shibahara N., Shimada Y.: Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder in two patients with rheumatoid arthritis whose treatment included Kampo medicine. *Ann. Clin. Case Rep.*, 5: 1783, 2020.

◇学会報告 (*: 特別講演, 招へい講演)

- * 1) Shibahara N. Kampo Side Effects: Drug-induced Liver Injury, Interstitial Pneumonia & Mesenteric Phleboscrosis. The 8th World Federation of Chinese Medicine Societies (WFCMS) International Academic Conference of Hepatology; 2019 Aug 1-3; Guiyang, China.
- * 2) Shibahara N. Transition of Kampo Medicine Educational System in Japan and Development of Kampo Medical and Pharmaceutical Training Program. 2019 CAP Sikchi symposium, The Relationship between Medicinal Food and Nutrition in Health Care; 2019 Nov 30; Soul, Korea.
- 3) 小泉桂一, 飯塚紘史, 犬嶋明子, 水野祐介, 竹下佳輝, 大塚義起, 深田一剛, 津田智博, 小倉千晶, 森和也, 鈴木亮, 丸山一雄, 柴原直利. 漢方薬から見出された新規ナノ粒子とその特性 (第二報). 日本薬剤学会第34年会; 2019 May 16-18; 富山.
- 4) 柴原直利. 指導医講習会. 第70回日本東洋医学会学術総会; 2019 Jun 28-30; 東京.
- 5) 柴原直利. 専攻医のための説明会. 第70回日本東洋医学会学術総会; 2019 Jun 28-30; 東京.
- 6) 柴原直利. 医療倫理・医療安全講習会. 第70回日本東洋医学会学術総会; 2019 Jun 28-30; 東京.
- 7) 渡り英俊, 野上達也, 藤本誠, 金原嘉之, 北原英幸, 柴原直利, 嶋田豊. 慢性前立腺炎／慢性骨

- 盤痛症候群に漢方治療を行った3例. 第70回日本東洋医学会学術総会; 2019 Jun 28-30; 東京.
- 8) 北原英幸, 渡り英俊, 金原嘉之, 野上達也, 藤本誠, 柴原直利, 嶋田豊. 加味温胆湯の使用経験. 第70回日本東洋医学会学術総会; 2019 Jun 28-30; 東京.
 - 9) 野上達也, 渡り英俊, 藤本誠, 金原嘉之, 北原英幸, 柴原直利, 嶋田豊. 関節リウマチに対してメトトレキサートと漢方薬併用中にメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患を発症した2例. 第70回日本東洋医学会学術総会; 2019 Jun 28-30; 東京.
 - * 10) 小田口浩, 新井信, 柴原直利, 嶋田豊, 並木隆雄, 花輪壽彦, 三瀧忠道, 村松慎一. 標準化シンポジウム 漢方診察法の標準化について. 第70回日本東洋医学会学術総会; 2019 Jun 28-30; 東京.
 - * 11) 柴原直利. 【日本神経消化器病学会ジョイント・シンポジウム】機能性消化管障害に対する治療戦略 機能性消化管障害に対する漢方治療. 第36回和漢医薬学会大会; 2019 Aug 31-Sep 1; 富山.
 - 12) 柴原直利. 【市民公開講座】健康と漢方. 第36回和漢医薬学会大会; 2019 Aug 31-Sep 1; 富山.
 - 13) 江藤武志, 竹下佳輝, 大河原優, 酒井玲菜, 木村真梨, 条美智子, 小泉桂一, 柴原直利. 制酸薬併用が芍薬甘草湯の薬物動態及び小腸蠕動運動に与える影響. 第36回和漢医薬学会大会; 2019 Aug 31-Sep 1; 富山.
 - * 14) 柴原直利. 身体と食物の陰陽について. 第66回日本栄養改善学会学術総会; 2019 Sep 5-7; 富山.
 - 15) 金原嘉之, 渡辺哲郎, 三澤広貴, 渡り英俊, 野上達也, 藤本 誠, 引網宏彰, 藤永 洋, 柴原直利, 嶋田 豊. 建中湯類にて消化器症状の改善を認めた短腸症候群、S状結腸切除後の1例. 第45回日本東洋医学会北陸支部例会; 2019 Oct 20; 富山.
 - 16) 野上達也, 藤本誠, 渡り英俊, 金原嘉之, 柴原直利, 嶋田豊. 漢方薬の副作用についての学習に学生同士でのロールプレーを用いる試みについて. 第45回日本東洋医学会北陸支部例会; 2019 Oct 20; 富山.

◇その他

- 1) Shibahara N. The current state of Japanese Traditional Medicine (Kampo Medicine). PMDA-ATC Quality Control (Herbal Medicine) Seminar 2019; 2019 Dec 10; Toyama.
- 2) 柴原直利. 症例検討. 第47回漢方診断研究会; 2019 Apr 11; 富山.
- 3) 柴原直利. 不眠症の漢方治療. 富山のくすし 2019年度第1回漢方医学と生薬講座; 2019 Apr 20; 富山.
- 4) 柴原直利. 風邪に使用される漢方薬. 第1回疾患別漢方ショートレクチャー; 2019 May 9; 富山.
- 5) 柴原直利. 未病と養生. 2019年度富山市民大学 生活医学薬学を学ぶ; 2019 May 10; 富山.
- 6) 柴原直利. 漢方医学の基本的概念. 富山のくすし 2019年度第2回漢方医学と生薬講座; 2019 May 18; 富山.
- 7) 柴原直利. 症例検討. 第81回富山漢方談話会; 2019 May 21; 富山.
- 8) 柴原直利. 気血水診断. 2019年度富山市民大学 生活医学薬学を学ぶ; 2019 May 24; 富山.
- 9) 柴原直利. 四診について. 富山大学赅鞭会; 2019 Jun 6; 富山.
- 10) 柴原直利. 神経疾患の漢方治療. 富山のくすし 2019年度第3回漢方医学と生薬講座; 2019 Jun 15; 富山.
- 11) 柴原直利. きょうの健康 漢方薬で症状改善 (1) ほかの薬とどこが違う? NHK Eテレ; 2019 Jun 17, 20:30-20:45
- 12) 柴原直利. ごごナマ 知ッTok! らいふ. NHK総合; 2019 Jun 18, 14:05-14:55
- 13) 柴原直利. きょうの健康 漢方薬で症状改善 (2) 皮膚のトラブル, NHK Eテレ; 2019 Jun 18, 20:30-20:45

- 14) 柴原直利. きょうの健康 漢方薬で症状改善 (3) 胃腸のトラブル, NHK Eテレ; 2019 Jun 19, 20:30-20:45
- 15) 柴原直利. 症例検討. 第48回漢方診断研究会; 2019 Jun 20; 富山.
- 16) 柴原直利. きょうの健康 漢方薬で症状改善 (4) ひざ・腰のトラブル, NHK Eテレ; 2019 Jun 20, 20:30-20:45
- 17) 柴原直利. 漢方講座 不眠症の漢方治療. 登録販売者生涯学習研修A講座; 2019 Jul 11; 富山.
- 18) 柴原直利. 症例検討. 第82回富山漢方談話会; 2019 Jul 16; 富山.
- 19) 柴原直利. 癌治療における漢方治療. 富山のくすし 2019年度第4回漢方医学と生薬講座; 2019 Jul 20; 富山.
- 20) 柴原直利. 漢方医学の基本的概念. 第24回富山大学和漢医薬学総合研究所夏期セミナー; 2019 Aug 7-8; 富山.
- 21) 柴原直利, 条美智子. 気血水診断法. 第24回富山大学和漢医薬学総合研究所夏期セミナー; 2019 Aug 7-8; 富山.
- 22) 柴原直利. 症例検討. 第49回漢方診断研究会; 2019 Aug 22; 富山.
- 23) 柴原直利. 明日からの診療に役立つ漢方薬. 全日本鍼灸学会地域連携東洋療法生涯学習会; 2019 Sep 8; 岐阜.
- 24) 柴原直利. 消化器疾患の漢方治療. 富山のくすし 2019年度第5回漢方医学と生薬講座; 2019 Sep 14; 富山.
- 25) 柴原直利. 症例検討. 第83回富山漢方談話会; 2019 Sep 17; 富山.
- 26) 柴原直利. 心の病の漢方治療. 富山のくすし 2019年度第6回漢方医学と生薬講座; 2019 Oct 5; 富山.
- 27) 柴原直利. 不眠症の漢方治療. 第5回疾患別漢方ショートレクチャー; 2019 Oct 10; 富山.
- 28) 柴原直利. 症例検討. 第50回漢方診断研究会; 2019 Oct 10; 富山.
- 29) 野上達也, 藤本誠, 渡り英俊, 金原嘉之, 柴原直利, 嶋田豊. 漢方薬の副作用についての学習に学生同士でのロールプレーを用いる試みについて. 第23回和漢診療学シンポジウム; 2019 Nov 10; 富山.
- 30) 金原嘉之, 渡辺哲郎, 三澤広貴, 渡り英俊, 野上達也, 藤本 誠, 引網宏彰, 藤永 洋, 柴原直利, 嶋田 豊. 建中湯類にて消化器症状の改善を認めた短腸症候群、S 状結腸切除後の1 例. 第23回和漢診療学シンポジウム; 2019 Nov 10; 富山.
- 31) 柴原直利. 五苓散の効果発現における腸管アクアポリンの関与. 第40回富山大学和漢医薬学総合研究所特別セミナー; 2019 Nov 13; 富山.
- 32) 柴原直利. 漢方講座 耳鼻咽喉科疾患の漢方治療. 登録販売者生涯学習研修A講座; 2019 Nov 14; 富山.
- 33) 柴原直利. 漢方薬の副作用. 富山のくすし 2019年度第7回漢方医学と生薬講座; 2019 Nov 16; 富山.
- 34) 柴原直利. 症例検討. 第84回富山漢方談話会; 2019 Nov 19; 富山.
- 35) 柴原直利. 認知症の漢方治療. 専門看護セミナー (認知症看護); 2019 Dec 5; 富山.
- 36) 柴原直利. 風邪の漢方治療. 富山のくすし 2019年度第8回漢方医学と生薬講座; 2019 Dec 14; 富山.
- 37) 柴原直利. 症例検討. 第51回漢方診断研究会; 2019 Dec 19; 富山.
- 38) 柴原直利. 高齢者疾患の漢方治療. 富山のくすし 2019年度第9回漢方医学と生薬講座; 2020 Jan 18; 富山.
- 39) 柴原直利. 症例検討. 第52回漢方診断研究会; 2020 Feb 20; 富山.
- 40) 柴原直利. 癌治療における漢方治療の役割. 第9回疾患別漢方ショートレクチャー; 2020 Mar 12; 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) 齋藤滋（富山大学大学院医学薬学研究部（医学）産科婦人科学教授）,林周作（富山大学和漢医学総合研究所消化管生理学助教）,櫻井宏明（富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）がん細胞生物学教授）,藤秀人（富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）医療薬学教授）,梅寄雅人（富山大学和漢医学総合研究所情報科学准教授）,春木孝之（富山大学工学部知能情報工学講師）,笹野一洋（富山大学大学院医学薬学研究部（医学）数学教室教授）,中川肇（富山大学附属病院経営企画情報部教授）,戸邊一之（富山大学大学院医学薬学研究部（医学）第一内科学教授）,関根道和（富山大学大学院医学薬学研究部（医学）疫学健康政策学教授）,笹岡利安（富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）臨床薬理学教授）,杉山敏郎（富山大学大学院医学薬学研究部（医学）第三内科学教授）,北島勲（富山大学大学院医学薬学研究部（医学）臨床分子病態検査学教授）,山城清二（富山大学附属病院総合診療部教授）,鈴木道雄（富山大学大学院医学薬学研究部（医学）神経精神医学教授）,嶋田豊（富山大学大学院医学薬学研究部（医学）和漢診療学教授）,竹内登美子（富山大学大学院医学薬学研究部（医学）老年看護学教授）,高崎一郎（富山大学工学部生体情報薬理学准教授）,「医薬学と情報数学からの挑戦 ～「未病」および「時間治療」の規定因子の検出からの新たな医療戦略の構築～」,2015,4,1～

国内

- 1) 花輪壽彦(北里大学東洋医学総合研究所所長),小田口浩(北里大学東洋医学総合研究所副所長),三瀦忠道(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～
- 3) クラシエ製薬株式会社:「瘀血における漢方処方有用性の薬理的検討」,2014,12～
- 4) 医療法人社団フラインメッド:「五苓散の経口投与と経直腸投与による血中成分濃度の相違に関する研究」,2016,12～
- 5) 株式会社ツムラ:「不眠を訴える患者の漢方治療と症状スケールの応答性の調査」,2019,7～
- 6) ロート製薬:「植物中に含まれる新規核酸の機能研究」,2014,10～
- 7) 小林製薬:「メタボリックシンドロームにおける新規漢方処方の有効性研究」,2017,8～

海外

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

◇非常勤講師

- 1) 柴原直利: 富山大学医学薬学教育部, 「和漢医薬学入門」, 2019, 4, 19.
- 2) 柴原直利: 富山福祉短期大学看護学部, 「東洋医学概論」, 2019, 9, 5～9, 19.
- 3) 柴原直利: 富山大学医学薬学教育部 (薬学), 2年次「東洋医学概論」, 2019, 10, 8～2020, 1, 28.
- 4) 柴原直利: 富山大学医学薬学教育部 (薬学), 3年次「東洋医学概論」, 2019, 10, 3～2020, 1, 30.
- 5) 柴原直利: 富山大学医学薬学教育部 (薬学), 「病院実務実習」, 2019, 10, 7～2019, 11, 8.
- 6) 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」, 2019, 12, 11.

◇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: 小泉桂一, 継続) 「漢方医薬学と複雑系数理科学の挑戦 ～未病の検出から始まる新たな医療戦略の構築へ～」 340万
- 2) 文部科学省科学研究費, 若手 (B) (代表: 条美智子, 継続) 「ラット腸間膜リンパ管を用いた五苓散の浮腫改善機序の解明」 90万
- 3) 富山大学運営費交付金機能強化費, 齋藤 滋 (富山大学大学院医学薬学研究部 (医学) 産科婦人科学) (分担: 小泉桂一, 柴原直利) 「医薬学と情報数理学のからの挑戦 ～「未病」および「時間治療」の規定因子の検出からの新たな医療戦略の構築～」 350 万

◇研究室在籍者

1. 薬学部薬学科6年: 大河原優, 大塚義起
2. 薬学部薬学科5年: 酒井玲奈, 島田涼
- 3 薬学部薬学科4年: 鈴木瑞帆, 竹内すずか
- 4 大学院 前期1年: 李一帆 (秋入学), 宋迦楠 (秋入学)
5. 薬学部薬学科3年: 榎並魁人, 山崎萌絵
6. 薬学部創薬学科3年: 町田雄大

◇研究目的

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

◇研究概要

I) 漢方方剤・生薬の治療効果に関する基礎的研究

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

II) 漢方方剤・生薬の治療効果に関する臨床的研究

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

◇著 書

- 1) Shibahara N. Traditional and Indigenous Knowledge for the Modern Era. Katerere DR, Applequist W, Aboyade OM, Togo CA, editors. Boca Raton: Taylor & Francis Group, Kampo Medicine: A Different Model for Integrating Health Care Practices; p. 129-47, 2019.
- 2) 柴原直利: 専門医のための漢方処方の原典と条文の手引き 第2版. 一般社団法人日本東洋医学会専門医制度委員会『専門医のための漢方処方の原典と条文の手引き』作成小委員会編. 東京: 蔦友印刷株式会社, 2019.

◇原著論文

- 1) Nogami T., Fujimoto M., Shimada Y., Watari H., Kitahara H., Kimbara Y., Nakagawa H., Shibahara N.: Incidence of kampo medicine - induced interstitial pneumonia: 10 year retrospective study at a university hospital kampo medicine department. Tradit. Kampo Med., 6(1): 26-31, 2019.
- 2) Koizumi K., Oku M., Hayashi S., Inujima A., Shibahara N., Chen L., Igarashi Y., Tobe K., Saito S., Kadowaki M., Aihara K.: Identifying pre-disease signals before metabolic syndrome in mice by dynamical network biomarkers. Sci. Rep., 9(1): 8767, 2019. doi: 10.1038/s41598-019-45119-w.
- 3) Fukuchi M., Okuno Y., Nakayama H., Nakano A., Mori H., Mitazaki S., Nakano Y., Toume K., Jo M., Takasaki I., Watanabe K., Shibahara N., Komatsu K., Tabuchi A., Tsuda M.: Screening

- inducers of neuronal BDNF gene transcription using primary cortical cell cultures from BDNF-luciferase transgenic mice. *Sci. Rep.*, 9(1): 11833, 2019.
doi: 10.1038/s41598-019-48361-4.
- 4) 道原成和, 韓立坤, 藤田日奈, 柴原直利, 高橋隆二.: 拘束ストレスマウスの尿中カテコラミンの変動に及ぼす抑肝散加陳皮半夏エキスの影響. *薬学雑誌*, 139(10): 1305-1312, 2019.
doi: 10.1248/yakushi.19-00013.
 - 5) Nogami T., Fujimoto M., Watari H., Takamura A., Mihara H., Kimbara Y., Shibahara N., Shimada Y.: Development of a Self-Assessment Questionnaire for Kampo Medical Knowledge and Skills: An Evaluation of Medical Students before and after Clinical Clerkship. *Int. Med. J.*, 27(1): 83-87, 2020.

◇症例報告

- 1) Nogami T., Fujimoto M., Watari H., Kimbara Y., Shibahara N., Shimada Y.: Kampo medicine resolves a case of polypharmacy with improvement sustained for 10 years. *Tradit. Kampo Med.*, 6(2): 109-112, 2019.
- 2) Nogami T., Fujimoto M., Watari H., Kimbara Y., Shibahara N., Shimada Y.: Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder in two patients with rheumatoid arthritis whose treatment included Kampo medicine. *Ann. Clin. Case Rep.*, 5: 1783, 2020.

◇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. Kampo Side Effects: Drug-induced Liver Injury, Interstitial Pneumonia & Mesenteric Phleboscrosis. The 8th World Federation of Chinese Medicine Societies (WFCMS) International Academic Conference of Hepatology; 2019 Aug 1-3; Guiyang, China.
- * 2) Shibahara N. Transition of Kampo Medicine Educational System in Japan and Development of Kampo Medical and Pharmaceutical Training Program. 2019 CAP Sikchi symposium, The Relationship between Medicinal Food and Nutrition in Health Care; 2019 Nov 30; Seoul, Korea.
- 3) 小泉桂一, 飯塚紘史, 犬寫明子, 水野祐介, 竹下佳輝, 大塚義起, 深田一剛, 津田智博, 小倉千晶, 森和也, 鈴木亮, 丸山一雄, 柴原直利. 漢方薬から見出された新規ナノ粒子とその特性 (第二報). *日本薬剤学会第34年会*; 2019 May 16-18; 富山.
- 4) 柴原直利. 指導医講習会. 第70回日本東洋医学会学術総会; 2019 Jun 28-30; 東京.
- 5) 柴原直利. 専攻医のための説明会. 第70回日本東洋医学会学術総会; 2019 Jun 28-30; 東京.
- 6) 柴原直利. 医療倫理・医療安全講習会. 第70回日本東洋医学会学術総会; 2019 Jun 28-30; 東京.
- 7) 渡り英俊, 野上達也, 藤本誠, 金原嘉之, 北原英幸, 柴原直利, 嶋田豊. 慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群に漢方治療を行った3例. 第70回日本東洋医学会学術総会; 2019 Jun 28-30; 東京.
- 8) 北原英幸, 渡り英俊, 金原嘉之, 野上達也, 藤本誠, 柴原直利, 嶋田豊. 加味温胆湯の使用経験. 第70回日本東洋医学会学術総会; 2019 Jun 28-30; 東京.
- 9) 野上達也, 渡り英俊, 藤本誠, 金原嘉之, 北原英幸, 柴原直利, 嶋田豊. 関節リウマチに対してメトトレキサートと漢方薬併用中にメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患を発症した2例. 第70回日本東洋医学会学術総会; 2019 Jun 28-30; 東京.
- * 10) 小田口浩, 新井信, 柴原直利, 嶋田豊, 並木隆雄, 花輪壽彦, 三瀧忠道, 村松慎一. 標準化シンポジウム 漢方診察法の標準化について. 第70回日本東洋医学会学術総会; 2019 Jun 28-30; 東京.
- * 11) 柴原直利. 【日本神経消化器病学会ジョイント・シンポジウム】機能性消化管障害に対する治療戦略 機能性消化管障害に対する漢方治療. 第36回和漢医薬学会大会; 2019 Aug 31-Sep 1; 富山.
- 12) 柴原直利. 【市民公開講座】健康と漢方. 第36回和漢医薬学会大会; 2019 Aug 31-Sep 1; 富山.

- 13) 江藤武志, 竹下佳輝, 大河原優, 酒井玲菜, 木村真梨, 条美智子, 小泉桂一, 柴原直利. 制酸薬併用が芍薬甘草湯の薬物動態及び小腸蠕動運動に与える影響. 第36回和漢医薬学会大会; 2019 Aug 31-Sep 1; 富山.
- * 14) 柴原直利. 身体と食物の陰陽について. 第66回日本栄養改善学会学術総会; 2019 Sep 5-7; 富山.
- 15) 金原嘉之, 渡辺哲郎, 三澤広貴, 渡り英俊, 野上達也, 藤本 誠, 引網宏彰, 藤永 洋, 柴原直利, 嶋田 豊. 建中湯類にて消化器症状の改善を認めた短腸症候群、S状結腸切除後の1例. 第45回日本東洋医学会北陸支部例会; 2019 Oct 20; 富山.
- 16) 野上達也, 藤本誠, 渡り英俊, 金原嘉之, 柴原直利, 嶋田豊. 漢方薬の副作用についての学習に学生同士でのロールプレーを用いる試みについて. 第45回日本東洋医学会北陸支部例会; 2019 Oct 20; 富山.

◇その他

- 1) Shibahara N. The current state of Japanese Traditional Medicine (Kampo Medicine). PMDA-ATC Quality Control (Herbal Medicine) Seminar 2019; 2019 Dec 10; Toyama.
- 2) 柴原直利. 症例検討. 第47回漢方診断研究会; 2019 Apr 11; 富山.
- 3) 柴原直利. 不眠症の漢方治療. 富山のくすし 2019年度第1回漢方医学と生薬講座; 2019 Apr 20; 富山.
- 4) 柴原直利. 風邪に使用される漢方薬. 第1回疾患別漢方ショートレクチャー; 2019 May 9; 富山.
- 5) 柴原直利. 未病と養生. 2019年度富山市民大学 生活医学薬学を学ぶ; 2019 May 10; 富山.
- 6) 柴原直利. 漢方医学の基本的概念. 富山のくすし 2019年度第2回漢方医学と生薬講座; 2019 May 18; 富山.
- 7) 柴原直利. 症例検討. 第81回富山漢方談話会; 2019 May 21; 富山.
- 8) 柴原直利. 気血水診断. 2019年度富山市民大学 生活医学薬学を学ぶ; 2019 May 24; 富山.
- 9) 柴原直利. 四診について. 富山大学赅鞭会; 2019 Jun 6; 富山.
- 10) 柴原直利. 神経疾患の漢方治療. 富山のくすし 2019年度第3回漢方医学と生薬講座; 2019 Jun 15; 富山.
- 11) 柴原直利. きょうの健康 漢方薬で症状改善 (1) ほかの薬とどこが違う? NHK Eテレ; 2019 Jun 17, 20:30-20:45
- 12) 柴原直利. ごごナマ 知ッtok! らいふ. NHK総合; 2019 Jun 18, 14:05-14:55
- 13) 柴原直利. きょうの健康 漢方薬で症状改善 (2) 皮膚のトラブル, NHK Eテレ; 2019 Jun 18, 20:30-20:45
- 14) 柴原直利. きょうの健康 漢方薬で症状改善 (3) 胃腸のトラブル, NHK Eテレ; 2019 Jun 19, 20:30-20:45
- 15) 柴原直利. 症例検討. 第48回漢方診断研究会; 2019 Jun 20; 富山.
- 16) 柴原直利. きょうの健康 漢方薬で症状改善 (4) ひざ・腰のトラブル. NHK Eテレ; 2019 Jun 20, 20:30-20:45
- 17) 柴原直利. 漢方講座 不眠症の漢方治療. 登録販売者生涯学習研修A講座; 2019 Jul 11; 富山.
- 18) 柴原直利. 症例検討. 第82回富山漢方談話会; 2019 Jul 16; 富山.
- 19) 柴原直利. 癌治療における漢方治療. 富山のくすし 2019年度第4回漢方医学と生薬講座; 2019 Jul 20; 富山.
- 20) 柴原直利. 漢方医学の基本的概念. 第24回富山大学和漢医薬学総合研究所夏期セミナー; 2019 Aug 7-8; 富山.
- 21) 柴原直利, 条美智子. 気血水診断法. 第24回富山大学和漢医薬学総合研究所夏期セミナー; 2019 Aug 7-8; 富山.
- 22) 柴原直利. 症例検討. 第49回漢方診断研究会; 2019 Aug 22; 富山.
- 23) 柴原直利. 明日からの診療に役立つ漢方薬. 全日本鍼灸学会地域連携東洋療法生涯学習会;

- 2019 Sep 8; 岐阜.
- 24) 柴原直利. 消化器疾患の漢方治療. 富山のくすし 2019年度第5回漢方医学と生薬講座; 2019 Sep 14; 富山.
 - 25) 柴原直利. 症例検討. 第83回富山漢方談話会; 2019 Sep 17; 富山.
 - 26) 柴原直利. 心の病の漢方治療. 富山のくすし 2019年度第6回漢方医学と生薬講座; 2019 Oct 5; 富山.
 - 27) 柴原直利. 不眠症の漢方治療. 第5回疾患別漢方ショートレクチャー; 2019 Oct 10; 富山.
 - 28) 柴原直利. 症例検討. 第50回漢方診断研究会; 2019 Oct 10; 富山.
 - 29) 野上達也, 藤本誠, 渡り英俊, 金原嘉之, 柴原直利, 嶋田豊. 漢方薬の副作用についての学習に学生同士でのロールプレーを用いる試みについて. 第23回和漢診療学シンポジウム; 2019 Nov 10; 富山.
 - 30) 金原嘉之, 渡辺哲郎, 三澤広貴, 渡り英俊, 野上達也, 藤本 誠, 引網宏彰, 藤永 洋, 柴原直利, 嶋田 豊. 建中湯類にて消化器症状の改善を認めた短腸症候群、S 状結腸切除後の1 例. 第23回和漢診療学シンポジウム; 2019 Nov 10; 富山.
 - 31) 柴原直利. 五苓散の効果発現における腸管アクアポリンの関与. 第40回富山大学和漢医薬学総合研究所特別セミナー; 2019 Nov 13; 富山.
 - 32) 柴原直利. 漢方講座 耳鼻咽喉科疾患の漢方治療. 登録販売者生涯学習研修A講座; 2019 Nov 14; 富山.
 - 33) 柴原直利. 漢方薬の副作用. 富山のくすし 2019年度第7回漢方医学と生薬講座; 2019 Nov 16; 富山.
 - 34) 柴原直利. 症例検討. 第84回富山漢方談話会; 2019 Nov 19; 富山.
 - 35) 柴原直利. 認知症の漢方治療. 専門看護セミナー (認知症看護); 2019 Dec 5; 富山.
 - 36) 柴原直利. 風邪の漢方治療. 富山のくすし 2019年度第8回漢方医学と生薬講座; 2019 Dec 14; 富山.
 - 37) 柴原直利. 症例検討. 第51回漢方診断研究会; 2019 Dec 19; 富山.
 - 38) 柴原直利. 高齢者疾患の漢方治療. 富山のくすし 2019年度第9回漢方医学と生薬講座; 2020 Jan 18; 富山.
 - 39) 柴原直利. 症例検討. 第52回漢方診断研究会; 2020 Feb 20; 富山.
 - 40) 柴原直利. 癌治療における漢方治療の役割. 第9回疾患別漢方ショートレクチャー; 2020 Mar 12; 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) 齋藤滋 (富山大学大学院医学薬学研究部 (医学) 産科婦人科学教授), 林周作 (富山大学和漢医薬学総合研究所消化管生理学助教), 櫻井宏明 (富山大学大学院医学薬学研究部 (薬学) がん細胞生物学教授), 藤秀人 (富山大学大学院医学薬学研究部 (薬学) 医療薬学教授), 梅寄雅人 (富山大学和漢医薬学総合研究所情報科学准教授), 春木孝之 (富山大学工学部知能情報工学講師), 笹野一洋 (富山大学大学院医学薬学研究部 (医学) 数学教室教授), 中川肇 (富山大学附属病院経営企画情報部教授), 戸邊一之 (富山大学大学院医学薬学研究部 (医学) 第一内科学教授), 関根道和 (富山大学大学院医学薬学研究部 (医学) 疫学健康政策学教授), 笹岡利安 (富山大学大学院医学薬学研究部 (薬学) 臨床薬理学教授), 杉山敏郎 (富山大学大学院医学薬学研究部 (医学) 第三内科学教授), 北島勲 (富山大学大学院医学薬学研究部 (医学) 臨床分子病態検査学教授), 山城清二 (富山大学附属病院総合診療部教授), 鈴木道雄 (富山大学大学院医学薬学研究部 (医学) 神経精神医学教授), 嶋田豊 (富山大学大学院医学薬学研究部 (医学) 和漢診療学教授), 竹内

登美子（富山大学大学院医学薬学研究部（医学）老年看護学教授），高崎一朗（富山大学工学部生体情報薬理学准教授），「医薬学と情報数理学のからの挑戦 ～「未病」および「時間治療」の規定因子の検出からの新たな医療戦略の構築～」，2015，4，1～

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)，三瀦忠道(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) クラシエ製薬株式会社：「瘀血における漢方処方有用性の薬理的検討」，2014，12～
- 3) 医療法人社団ファインメッド：「五苓散の経口投与と経直腸投与による血中成分濃度の相違に関する研究」，2016，12～
- 4) 株式会社ツムラ：「不眠を訴える患者の漢方治療と症状スケールの応答性の調査」，2019，7～

海外

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

◇非常勤講師

- 1) 柴原直利: 富山大学医学薬学教育部，「和漢医薬学入門」，2019，4，19.
- 2) 柴原直利: 富山福祉短期大学看護学部，「東洋医学概論」，2019，9，5～9，19.
- 3) 柴原直利: 富山大学医学薬学教育部（薬学），2年次「東洋医学概論」，2019，10，8～2020，1，28.
- 4) 柴原直利: 富山大学医学薬学教育部（薬学），3年次「東洋医学概論」，2019，10，3～2020，1，30.
- 5) 柴原直利: 富山大学医学薬学教育部（薬学），「病院実務実習」，2019，10，7～2019，11，8.
- 6) 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」，2019，12，11.

◇研究費取得状況

- 1) 富山大学運営費交付金機能強化費，齋藤 滋（富山大学大学院医学薬学研究部（医学）産科婦人科学）（分担：柴原直利）「医薬学と情報数理学のからの挑戦 ～「未病」および「時間治療」の規定因子の検出からの新たな医療戦略の構築～」20万

天然薬物開発分野

Division of Natural Drug Discovery

准教授	アワレ スレス	Associate Professor	Suresh Awale (Ph.D.)
研究員	キム ミンジョ	Postdoctoral Fellow	Kim Min Jo (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) Alilou M., Dibwe D.F., Schwaiger S., Khodami M., Troppmair J., Awale S., Stuppner H.: Antiausterity Activity of Secondary Metabolites from the Roots of *Ferula hezarlehazarica* against the PANC-1 Human Pancreatic Cancer Cell Line. *J. Nat. Prod.*, 83, 1099–1106, 2020. doi: 10.1021/acs.jnatprod.9b01109
- 2) Shaimaa Favez S., Bruhn T., Feineis D., Assi L.A., Awale S., Bringmann G.: Ancistrosecolines A–F, Unprecedented *seco*-Naphthylisoquinoline Alkaloids from the Roots of *Ancistrocladus abbreviatus*, with Apoptosis-Inducing Potential against HeLa Cancer Cells. *J. Nat. Prod.*, 83, 1139–1151, 2020. doi: 10.1021/acs.jnatprod.9b01168.
- 3) Nguyen M.T.T., Khang D.H. Nguyen, Dang P.H., Nguyen H.X., Awale S., Nguyen N.T.: Calosides A–F, Cardenolides from *Calotropis gigantea* and Their Cytotoxic Activity. *J. Nat. Prod.*, 83: 385–391, 2020. doi: 10.1021/acs.jnatprod.9b00875. Epub 2020 Jan 22.
- 4) Kohyama A., Yokoyama R., Dibwe D.F., El-Mekawy S., Meselhy M.R., Awale S., Matsuya Y.: Synthesis of guggulsterone derivatives as potential anti-austerity agents against PANC-1 human pancreatic cancer cells. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 30:126964, 2020. doi: 10.1016/j.bmcl.2020.126964.
- 5) Alexander B.E., Sun S., Palframan M.J., Kociok-Köhn G., Dibwe D.F., Watanabe S., Caggiano L., Awale S., Lewis S.E.: Sidechain diversification of grandifloracin allows identification of analogues with enhanced anti-austerity activity against human PANC-1 pancreatic cancer cells. *ChemMedChem*, 15: 125–135, 2020. DOI: 10.1002/cmdc.201900549.
- 6) Maneenet J., Daodee S., Monthakantirat O., Boonyarat C., Khamphukdee C., Kwankhao P., Pitiporn S., Awale S., Chulikhit Y., Kijjoa A.: Kleeb Bua Daeng, a Thai Traditional Herbal Formula, Ameliorated Unpredictable Chronic Mild Stress-Induced Cognitive Impairment in ICR Mice. *Molecules*, 24: 4587, 2019. DOI: 10.3390/molecules24244587.
- 7) Omar A.M., Dibwe D.F., Tawila A.M., Sun S., Kim M.J., Phrutivorapongkul A., Awale S.: Chemical constituents from *Artemisia vulgaris* and their antiausterity activities against the PANC-1 human pancreatic cancer cell line. *Nat. Prod. Res.*, 7: 1–7, 2019. DOI:10.1080/14786419.2019.1700246.
- 8) Hang P.T.N., Ha D.T., Duyen N.T., Matsumoto K., Awale S.: Cytotoxic Activity of Extracts and Compounds from *Paris polyphylla* var. *chinensis* Franchet on PANC-1 Human Pancreatic Cancer Cells. *J. Med. Materials*, 24: 158–163, 2019.
- 9) Omar A.M., Dibwe D.F., Tawila A.M., Sun S., Phrutivorapongkul A., Awale S.: Chemical Constituents of *Anneslea fragrans* and Their Antiausterity Activity against the PANC-1 Human Pancreatic Cancer Cell Line. *J. Nat. Prod.*, 82:3133–3139, 2019. DOI:10.1021/acs.jnatprod.9b00735.
- 10) Tshitenge D.T., Bruhn T., Feineis D., Schmidt D., Mudogo V., Kaiser M., Brun R., Würthner F., Awale S., Bringmann G.: Ealamines A–H, a Series of Naphthylisoquinolines with the Rare 7,8'-Coupling Site, from the Congolese Liana *Ancistrocladus ealaensis*, Targeting Pancreatic Cancer Cells. *J. Nat. Prod.*, 82: 3150–3164, 2019. doi: 10.1021/acs.jnatprod.9b00755.
- 11) Awale S., Okada T., Dibwe D.F., Maruyama T., Takahara S., Okada T., Endo S., Toyooka N.: Design and synthesis of functionalized coumarins as potential anti-austerity agents that eliminates cancer cells' tolerance to nutrition starvation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 29:1779–1784, 2019. DOI:10.1016/j.bmcl.2019.05.010

- 12) Guo Q.Y., Ebihara K., Fujiwara H., Toume K., Awale S., Araki R., Yabe T., Dong E., Matsumoto K. : Kami-shoyo-san ameliorates sociability deficits in ovariectomized mice, a putative female model of autism spectrum disorder, via facilitating dopamine D1 and GABAA receptor function. *J. Ethnopharmacol.*, 236: 231–239, 2019. DOI:10.1016/j.jep.2019.03.010.

◇学会報告 (*: 特別講演, 招へい講演)

- 1) Yuki Fujihashi, Sijia Sun, Ahmed M. Tawila, Dya Fita Dibwe, Ashraf M. Omar, Besse Hardianti, Subehan Lallo, Min Jo Kim, Suresh Awale. Chemical constituents of *Boesenbergia pandurata* from Indonesia and their antiausterity activity against PANC-1 human pancreatic cancer cells. 日本薬学会第 140 年会; 2020 Mar 25-28; 京都.
- 2) Ashraf M. Omar, Dia Fita Dibwe, Sijia Sun, Ahmed M. Tawila, Min Jo Kim, Jitharak Paowattanasuk, Champakul Pathidta, Ampai Phrutivorapongkul, Suresh Awale. Chemical constituents of *Piper wallichii* and their antiausterity activity against the PANC-1 human pancreatic cancer cell line. 日本薬学会第 140 年会; 2020 Mar 25-28; 京都.
- 3) Juthamart Maneenet, Supawadee Daodee, Orawan Monthakantirat, Chantana Boonyarat, Charinya Khamphukdee, Supaporn Pitiporn, Anake Kijjoa, Yaowared Chulikhit, Suresh Awale. Kleeb Bua Daeng, a Thai Traditional Herbal Formula, Ameliorates Unpredictable Chronic Mild Stress-Induced Cognitive Impairment in ICR Mice. Toyama Forum for Academic Summit on "Dynamic Brain" ; 2019 Dec16-17, Toyama.
- 4) Sijia Sun, Dya Fita Dibwe, Ahmed M. Tawila, Ashraf M. Omar, Sirivan Athikomkulchai, Suresh Awale. Discovery of potential antiausterity agents from Thai *Kaempferia parviflora*. 日本生薬学会第 66 回年会; 2019 Sept 22-23; 東京.
- 5) Ahmed M. Tawila, Dya Fita Dibwe, Ashraf M. Omar, Sijia Sun, Suresh Awale. Antiausterity constituents from *Callistemon citrinus*. 日本生薬学会第 66 回年会; 2019 Sept 22-23; 東京.
- 6) Ashraf M. Omar, Dya Fita Dibwe, Ahmed M. Tawila, Sijia Sun, Ampai Phrutivorapongkul, Suresh Awale. Chemical Constituents from *Anneslea fragrans* and Their Antiausterity Activity against the PANC-1 Pancreatic Cancer Cell Line. 日本生薬学会第 66 回年会; 2019 Sept 22-23; 東京.
- 7) Vinesh Maharaj, Séverin Muyisa Kavatsurwa, William Shamburger, Phanankosi Moyo, Raina Seupel, Lyn-Marie Birkholtz, Gerhard Bringmann, Blaise Kimbadi Lombe, Suresh Awale. Antiausterity activity against pancreatic cancer cells and antiplasmodial properties of naphthylisoquinoline alkaloids and their analogues. 67th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research (GA); 2019 Sept1-5; Innsbruck, Austria.
- 8) 高山亜紀, 横山玲, 志内玲彩, 周越, 櫻井宏明, Suresh Awale, Meselhy R. M. Zayed, 松谷裕二. ステロイド系天然物 Guggulsterone の類縁体合成と抗癌性医薬シーズ探索に向けた 薬理活性評価. 第 45 回反応と合成の進歩シンポジウム; 2019 Oct 28-29; 倉敷.
- 9) 西川裕也, 乾貴信, 岡田卓哉, Dya F. Dibwe, Suresh Awale, 豊岡尚樹. 栄養飢餓耐性解除に基づく新規膵臓がん治療薬の開発研究. 2019 年度有機合成化学北陸セミナー 2019 Sept 27-28; 金沢.

◇ その他

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

- 1) Tropical flower offers potential new route for treating pancreatic cancer. <https://www.sciencedaily.com/> *Science Daily*, United States, Dec 11, 2019.
- 2) Chemical found in tropical flower could help to treat deadly pancreatic cancer. <https://www.news-medical.net/news/> *The Medical News*, Australia, Dec 11, 2019.
- 3) Tropical flower offers potential new route for treating pancreatic cancer. <https://medicalxpress.com/news/> *Medical Xpress*, United Kingdom, Dec 11, 2019.
- 4) Tropical flower offers potential new route for treating pancreatic cancer. <https://www.eurekalert.org/> *EurekaAlert!*, United States, Dec 11, 2019.

- 5) Tropical flower offers potential new route for treating pancreatic cancer. <https://scienmag.com/> *Scienmag*, United Kingdom, Dec 11, 2019.
- 6) Tropical flower offers potential new route for treating pancreatic cancer. <https://www.brightsurf.com/news/Bright-Surf>, United Kingdom, Dec 11, 2019.
- 7) Tropical flower offers potential new route for treating pancreatic cancer. <https://www.sciencecodex.com/> Dec 11, 2019.
- 8) В тропическом цветке обнаружено вещество, убивающее раковые клетки. <https://ria.ru/> РИА Новости, Russia, Dec 12, 2019.
- 9) Исследователи обнаружили антираковое вещество в тропическом цветке. <https://dni24.com/exclusive> *Dni24.com*, Russia, Dec 12, 2019.
- 10) Tropical Flower Offers Hope in Pancreatic Cancer Treatment. <https://www.medindia.net/news/> *Medindia*, India, Dec 12, 2019.
- 11) Tropical Flower Could Help Treat Pancreatic Cancer. <https://www.technologynetworks.com/tn/news/> *Technology Networks*, United Kingdom, Dec 12, 2019.
- 12) زهرة استوائية تمنح الأمل في علاج سرطان البنكرياس <https://www.zamanalwsl.net/news/article/> *Zaman Al-Wsl Newspaer*, Syrian Arab Republic, Dec 12, 2019.
- 13) زهرة استوائية في جنوب شرق آسيا تمنح الأمل لعلاج سرطان البنكرياس الإذاعة <http://www.radioalgerie.dz/news/> *Radio Algeria*, Algeria, Dec 12, 2019.
- 14) 热带花卉为治疗胰腺癌提供了潜在的新途径. <http://www.bio1000.com/> 生物帮生命科学网, China, Dec 12, 2019.
- 15) Tropical flower offers potential new route for treating pancreatic cancer. <https://www.bathecho.co.uk/news/> *Bath Echo*, United Kingdom, Dec 12, 2019.
- 16) زهرة استوائية تمنح الأمل في علاج سرطان البنكرياس <https://ar.haberler.com/> *Haberler.com*, Turkey, Dec 12, 2019.
- 17) В тропическом цветке обнаружили вещество, убивающее раковые клетки. <https://news2world.net/> *News2World.net*, Russia, Dec 12, 2019.
- 18) Scientists From The University Of Bath, London Discover Chemical In Flowers Of Thai Plant (*Uvaria Grandiflora*) That Could Treat Pancreatic Cancer. <https://www.thailandmedical.news/news/> *Thailand Medical News*, Thailand, Dec 12, 2019.
- 19) Tropical flower offers potential new route for treating pancreatic cancer. <https://www.bath.ac.uk/announcements/> *Universiy of Bath*, United Kingdom, Dec 12, 2019.
- 20) Tropical flower offers potential new route for treating pancreatic cancer. <https://australianonlinenews.com.au/> *Australian Online News*, Australia, Dec 12, 2019.
- 21) با استفاده از یک ماده در ترکیب گل "اوواریا" که در مناطق گرمسیر می‌روید، دانشمندان <https://af.sputniknews.com/world/> Afganistan, Dec 12, 2019.
- 22) Тропический цветок убивает раковые клетки. <https://haqqin.az/news/> Azerbaijan, Dec 12, 2019.
- 23) substanță care combate cancerul găsită într-o floare tropicală. <https://ro.sputnik.md/International/> Moldova, Dec 12, 2019.
- 24) Учёные обнаружили антиканцерогенное вещество в тропическом цветке. <https://ru.al-ain.com/article/> Russia, Dec 12, 2019.
- 25) Tropische bloem biedt hoop mbt behandeling van pancreaskanker. <https://www.leefbewust.com/> United States, Dec. 12, 2019.
- 26) 热带花卉为治疗胰腺癌提供了潜在的新途径. <http://yixue.cnjiyin.com/> China, Dec. 12, 2019.
- 27) Тропический цветок убивает раковые клетки. <https://aqreqator.az/> Azerbaijan, Dec 12, 2019.
- 28) Tropical flower offers potential new route for treating pancreatic cancer. <http://hospitalhealthcare.com/> *Hospital Healthcare Europe*, Dec 12, 2019.

- 29) Тропический цветок убивает раковые клетки. <https://theworldnews.net/> Azerbaijan, Dec 12, 2019.
- 30) Tropical flower offers potential new route for treating pancreatic cancer. <https://longroom.com/> China, Dec 12, 2019.
- 31) مادة في زهرة استوائية تقتل الخلايا السرطانية <https://arabic.rt.com/> RT Arabic, Russia, Dec 13, 2019.
- 32) زهرة استوائية تمنح الأمل لعلاج سرطان البنكرياس <https://www.aljazeera.net/news/healthmedicine> Al Jazeera - الجزيرة نت, Qatar, Dec 13, 2019.
- 33) زهور استوائية لعلاج السرطان <https://gulf365.co/world-news/> الخليج 365 - Gulf365, Saudi Arabia, Dec 13, 2019.
- 34) مادة في زهرة استوائية تقتل الخلايا السرطانية <https://akhbarak.net/news/> إخبارك نت - Akhbarak, Egypt, Dec 13, 2019.
- 35) Una sustancia química de un flor tropical abre el camino al desarrollo de nuevos tratamientos para el cáncer de páncreas. <https://www.infosalus.com/> Infosalus.com, Spain, Dec 13, 2019.
- 36) 熱帯に咲く花に含まれる物質がガン細胞を栄養不足で死滅させる . <https://jp.sputniknews.com/science/> Sputnik 日本, Japan, Dec 13, 2019.
- 37) ابتكار دواء أساسه مادة في زهرة استوائية تقتل الخلايا السرطانية في البنكرياس <https://www.mtv.com.lb/News/> MTV Lebanon, Lebanon, Dec 13, 2019.
- 38) Bath researchers create drug-like molecules that can bust pancreatic cancer cells. <https://www.ibtimes.sg/> International Business Times Singapore, Singapore, Dec 13, 2019.
- 39) Тропическое растение подарит революционные лекарства против агрессивного рака. <http://meddaily.ru/article/> MEDdaily.ru, Russia, Dec 13, 2019.
- 40) مادة في زهرة استوائية تقتل الخلايا السرطانية <https://nabd.com/> nabd, Egypt, Dec 13, 2019.
- 41) زهور استوائية لعلاج السرطان <https://www.albidda.net/world/> صحيفة البدع الإلكتروني, Qatar, Dec 13, 2019.
- 42) مادة في زهرة استوائية تقتل الخلايا السرطانية <https://www.albidda.net/world/> صحيفة البدع الإلكتروني, Qatar, Dec 13, 2019.
- 43) زهرة استوائية تمنح الأمل لعلاج سرطان البنكرياس <https://www.shasha.ps/news/> شاشة نيوز - Shasha, Palestine, Dec 13, 2019.
- 44) Тропическое растение подарит революционные лекарства против агрессивного рака. <https://newsmir.info/> NewsMir.info, Ukraine, Dec 13, 2019.
- 45) Tropical flower offers potential new route for treating pancreatic cancer. <https://www.technology.org/> Technology, United States, Dec 13, 2019.
- 46) أبو ظبي الإخبارية - <https://abudhabi-news.com/world/> زهور استوائية لعلاج السرطان Abu Dhabi News, United Arab Emirates, Dec 13, 2019.
- 47) أبو ظبي - <https://abudhabi-news.com/world/> أبو ظبي الإخبارية - Abu Dhabi News, United Arab Emirates, Dec 13, 2019.
- 48) وكالة الصحافة الفلسطينية - صفا <http://safa.ps/post/> زهرة استوائية تمنح الأمل لعلاج سرطان البنكرياس, Palestine, Dec 13, 2019.
- 49) Una sustancia química de un flor tropical abre el camino al desarrollo de nuevos tratamientos para el cáncer de páncreas. <http://www.diariosigloxxi.com/> SIGLO XXI, Spain, Dec 13, 2019.
- 50) Tropical flower offers potential new route for treating pancreatic cancer. <https://www.longroom.com/> Long Room, United States, Dec 13, 2019.
- 51) Therapie für Bauchspeicheldrüsenkrebs in Sicht. <https://www.presstext.com/news/> Presstext Austria, Germany, Dec 13, 2019.
- 52) This tropical flower kills cancer cells in the pancreas. <https://www.mbs.news/> Mbs, United States, Dec 13, 2019.
- 53) مادة في زهرة استوائية تقتل الخلايا السرطانية <https://uk-arabicnews.com/world/> Arabic News, UK, United Kingdom, Dec 13, 2019.

- 54) La flor tropical ofrece una nueva ruta potencial para tratar el cáncer de páncreas. <https://medicinaysaludpublica.com/> *Medicina y Salud Pública*, Puerto Rico, Dec 13, 2019.
- 55) مادة في زهرة استوائية تقتل الخلايا السرطانية <http://hamsnews.com/> *HamsNews*, Belgium, Dec 13, 2019.
- 56) Tropical flower offers potential new route for treating pancreatic cancer. <http://healthmedicinet.com/> *Health Medicine Network*, United States, Dec 13, 2019.
- 57) زهرة استوائية تحمل قاتل سرطان البنكرياس <https://businessclass.today/> *Business Class*, Qatar, Dec 13, 2019.
- 58) Bath researchers create drug-like molecules that can bust pancreatic cancer cells. <https://www.ibtimes.sg/> *International Business Times*, Singapore, Dec 13, 2019.
- 59) Chất diệt tế bào ung thư được tìm thấy trong hoa nhiệt đới. <https://vn.sputniknews.com/science/> Vietnam, Dec 13, 2019.
- 60) Tropical Flower Offers Hope in Pancreatic Cancer Treatment. <https://www.medindia.net/news/> India, Dec 13, 2019.
- 61) Tropical flower offers potential new route for treating pancreatic cancer. <https://pharmajobs.co/> Dec 13, 2019.
- 62) Therapie für Bauchspeicheldrüsenkrebs in Sicht. <https://www.presettext.com/news/> Germany, Dec 13, 2019.
- 63) Tropical flower offers potential new route for treating pancreatic cancer. <https://www.technology.org/> Dec 13, 2019.
- 64) Cette fleur tropicale permet de tuer les cellules cancéreuses du pancréas. <https://fr.sputniknews.com/> France, Dec 13, 2019.
- 65) Ученые обнаружили в тропическом цветке вещество, убивающее раковые клетки. <http://newsru.md/> Russia, Dec 13, 2019.
- 66) This tropical flower kills cancer cells in the pancreas. <https://www.mbs.news/> Dec 13, 2019.
- 67) La flor tropical ofrece una nueva ruta potencial para tratar el cáncer de páncreas. <https://medicinaysaludpublica.com/> *Medicina y Salud Pública*, France, Dec 13, 2019.
- 68) زهرة استوائية تمنح الأمل لعلاج سرطان البنكرياس <https://www.aljazeera.net/news/> *Aljazeera*, Qatar, Dec 13, 2019.
- 69) Una sustancia química de un flor tropical abre el camino al desarrollo de nuevos tratamientos para el cáncer de páncreas. <https://noticias.medicinatv.com/> Spain, Dec 13, 2019.
- 70) زهرة إستوائية تمنح الأمل في علاج سرطان البنكرياس <https://wakalanews.com/> Dec 13, 2019.
- 71) Una sustancia química de un flor tropical abre el camino al desarrollo de nuevos tratamientos para el cáncer de páncreas. <https://www.infosalus.com/> *Europa Press* Dec 13, 2019.
- 72) 科学家发现了治疗胰腺癌的药物. <http://cn.dailyeconomic.com/> China, Dec 13, 2019.
- 73) زهرة إستوائية تمنح الأمل في علاج سرطان البنكرياس <https://www.shasha.ps/news/> Dec 13, 2019.
- 74) Una sustancia química de un flor tropical abre el camino al desarrollo de nuevos tratamientos para el cáncer de páncreas. <https://www.bolsamania.com/> Spain, Dec 14, 2019.
- 75) مادة في هذه الزهرة تقتل الخلايا السرطانية <https://www.alwakeelnews.com/> *Alwakeelnews.com*, Jordan, Dec 14, 2019.
- 76) زهرة استوائية تمنح الأمل في علاج سرطان البنكرياس <https://alqabas.com/article/> *Al Qabas - جريدة القيس* الإلكتروني, Kuwait, Dec 14, 2019.
- 77) زهرة استوائية تمنح الأمل لعلاج سرطان البنكرياس <https://www.sarayanews.com/article/> *Saraya News - وكالة* الإخبارية, Jordan, Dec 14, 2019.
- 78) زهرة استوائية تمنح الأمل في علاج #سرطان البنكرياس -- دراسة: سرطان البنكرياس قد يصبح ثاني أكثر الأمراض فتكاً في 2030 <https://nabd.com/> *nabd*, Egypt, Dec 14, 2019.
- 79) مادة في هذه الزهرة تقتل الخلايا السرطانية <https://nabd.com/> *nabd*, Egypt, Dec 14, 2019.
- 80) زهرة استوائية تمنح الأمل لعلاج سرطان البنكرياس <https://nabd.com/> *nabd*, Egypt, Dec 14, 2019.
- 81) بتكار دواء من زهرة استوائية لقتل الخلايا السرطانية <https://www.egypt-today.com/> *Egypt Today - مصر اليوم*,

- Egypt, Dec 14, 2019.
- 82) مصر اليوم / <https://www.masrallyoum.net/> ابتكار دواء من زهرة استوائية لقتل الخلايا السرطانية Egypt, Dec 14, 2019.
 - 83) البيان نيوز / <https://www.elbayan-news.com/> ابتكار دواء من زهرة استوائية لقتل الخلايا السرطانية Egypt, Dec 14, 2019.
 - 84) أبو ظبي - *Abu Dhabi News* / <https://abudhabi-news.com/arab/> مادة في هذه الزهرة تقتل الخلايا السرطانية United Arab Emirates, Dec 14, 2019.
 - 85) أبو - *Abu Dhabi News* / <https://abudhabi-news.com/health/> ابتكار دواء من زهرة استوائية لقتل الخلايا السرطانية United Arab Emirates, Dec 14, 2019.
 - 86) *Akhbar Ten*, Iraq, <https://news.akhbarten.com/health/> ابتكار دواء من زهرة استوائية لقتل الخلايا السرطانية Dec 14, 2019.
 - 87) *ALAAN Online Newspaper*, Kuwait, Dec 14, 2019. <https://alaan.cc/article/> زهرة استوائية تمنح الأمل في علاج سرطان البنكرياس
 - 88) В тропическом цветке увария обнаружили вещество, убивающее раковые клетки. *Азербайджанское государственное информационное агентство*, Azerbaijan, Dec.14, 2019. <https://azertag.az/>
 - 89) *Arabic News UK*, United Kingdom, Dec 14, 2019. <https://uk-arabicnews.com/health/> ابتكار دواء من زهرة استوائية لقتل الخلايا السرطانية
 - 90) *alhtoon*, Saudi Arabia. Dec 14, 2019. <https://www.alhtoon.com/> ابتكار دواء من زهرة استوائية لقتل الخلايا السرطانية
 - 91) إن ليبنون - إخبارية يومية / <http://www.innlebanon.com/news/> ابتكار دواء من زهرة استوائية لقتل الخلايا السرطانية Lebanon, Dec 14, 2019. شاملة مستقلة
 - 92) صحافتي - *Sahafaty* / <http://www.sahafaty.net/> زهرة استوائية تمنح الأمل لعلاج سرطان البنكرياس | صحافتي Saudi Arabia, Dec 14, 2019.
 - 93) رادار نيوز / <https://radaarnews.com/> ابتكار دواء من زهرة "أوفاريا الاستوائية" تقتل الخلايا السرطانية United Arab Emirates, Dec 14, 2019.
 - 94) Bào chế được loại thuốc hiệu quả điều trị ung thư tụy. <https://baomoi.com/> Vietnam, Dec 14, 2019.
 - 95) Bào chế được loại thuốc hiệu quả điều trị ung thư tụy. <https://hatgiongtamhon.vn/> Vietnam, Dec 14, 2019.
 - 96) Cette fleur tropicale permet de tuer les cellules cancéreuses du pancréas. <https://afriquematin.net/> Dec 14, 2019.
 - 97) Tropical flower offers potential new route for treating pancreatic cancer. <https://tinyurl.com/> Greece, Dec 14, 2019.
 - 98) Bào chế được loại thuốc hiệu quả điều trị ung thư tụy. <https://motthegioi.vn/> Vietnam, Dec 14, 2019.
 - 99) زهرة استوائية تمنح الأمل في علاج سرطان البنكرياس <https://alqabas.com/> Dec 14, 2019.
 - 100) زهرة إستوائية تمنح الأمل في علاج سرطان البنكرياس <https://www.aljournhouria.com/ar/news/> Lebnon, Dec 14, 2019.
 - 101) Bào chế được loại thuốc hiệu quả điều trị ung thư tụy. <https://hoidapungthu.vn/> Vietnam. Dec 14, 2019.
 - 102) زهرة إستوائية تمنح الأمل في علاج سرطان البنكرياس <https://m3lomatik.com/> Dec 14, 2019.
 - 103) زهرة إستوائية تمنح الأمل في علاج سرطان البنكرياس <https://hayahsehia.com/> Dec 14, 2019.
 - 104) التي تقتل الخلايا السرطانية في البنكرياس (Uvaria) تمكن العلماء من ابتكار دواء أساسه مادة في زهرة أوفاريا الاستوائية <https://cedarnews.net/> Dec 14, 2019.
 - 105) تطوير علاج لسرطان البنكرياس من زهرة استوائية <https://foodprotection.news/> Dec 14, 2019.
 - 106) Тропическое растение подарит революционные лекарства против агрессивного рака. <http://www.medlinks.ru/> MedLinks, Russia, Dec 15, 2019.
 - 107) *Supertalk Mississippi* . <https://app.meltwater.com/> *Supertalk Mississippi*, United States, Dec 15,

- 2019.
- 108) Καρκίνος παγκρέατος: Ελπίδες για τη θεραπεία μέσω ενός λουλουδιού; <https://www.liberal.gr/news/> Dec 15, 2019.
 - 109) В тропическом цветке обнаружили вещество, убивающее раковые клетки. <http://chekhovdelo.ru/> Dec 16, 2019.
 - 110) زهرة استوائية تحمل مادة تقتل الخلايا السرطانية <https://elaph.com/Web/health-science/> Elaph - إيلاف, Saudi Arabia, Dec 16, 2019.
 - 111) اكتشاف ثوري.. زهرة تعالج أشد أنواع السرطان فتكا <https://www.alalamtv.net/news/> Al Alam, Iran, Dec 16, 2019.
 - 112) Da un fiore tropicale potrebbe arrivare la cura per il cancro al pancreas. <https://www.quotidianpost.it/> Italy, Dec 16, 2019.
 - 113) 热带花卉可能带来胰腺癌新药，研究人员拍下癌细胞死亡过程 - 健康界. <https://www.cn-healthcare.com/> China, Dec 16, 2019.
 - 114) 热带花卉可能带来胰腺癌新药，研究人员拍下癌细胞死亡过程. <https://posts.careerengine.us/> United State. Dec 16, 2019.
 - 115) 热带花卉可能带来胰腺癌新药，研究人员拍下癌细胞死亡过程. <https://new.qq.com/> China, Dec. 16, 2019.
 - 116) زهرة إستوائية تمنح الأمل في علاج سرطان البنكرياس <https://elaph.com/> London, Dec 16, 2019.
 - 117) Tropical plant to be base of revolutionary drug against aggressive cancer. <https://medicine.news.am/> Dec 16, 2019.
 - 118) Καρκίνος Παγκρέατος: Το φυτό που ανοίγει το δρόμο για τη θεραπεία. <https://www.giatros-in.gr/> Greece, Dec 16, 2019.
 - 119) ابتكار دواء أساسه مادة في زهرة استوائية تقتل الخلايا السرطانية في البنكرياس <https://www.mtv.com.lb/News/> Lebanon, Dec 16, 2019.
 - 120) 热带紫玉盘属花卉所含的活性物质“Grandifloracin”能够杀死胰腺癌细胞. <http://www.uux.cn/> China, Dec. 16, 2019.
 - 121) 英国和日本科学家的最新研究表明：热带花卉给胰腺癌治疗提供了治疗思路_医生在线. <https://ca.51daifu.com/> China, Dec 16, 2019.
 - 122) مادة في هذه الزهرة تقتل الخلايا السرطانية - صورة <https://menafn.com/> Jordan, Dec 16, 2019.
 - 123) ابتكار دواء أساسه مادة في زهرة أوفاريا الاستوائية لعلاج <https://m88t.com/> Dec.17, 2019.
 - 124) 热带花卉或许带来胰腺癌新药研究人员拍下癌细胞逝世进程. <https://www.jkdsd.net/> China, Dec 17, 2019.
 - 125) علماء يبتكرون دواء من زهرة استوائية لقتل الخلايا السرطانية <https://www.alyementoday.com/> Dec 17, 2019.
 - 126) Looking to this tropical plant for future pancreatic cancer treatments. <https://www.labroots.com/> Dec 18, 2019.
 - 127) Tanaman Tropis Ini Menjadi Masa Depan Pengobatan Kanker Pankreas. <https://www.kafekepo.com/> Indonesia, Dec 19, 2019.
 - 128) 热带花卉为胰腺癌的治疗提供了新的途径. <https://www.xiaoyangys.com/> China, Dec 19, 2019.
 - 129) Tropical flower offers potential new route for treating pancreatic cancer. <https://eveningstandard.podbean.com/>, Jan 2, 2020.
 - 130) Flower offers hope of new cancer treatment. <http://rss.ipcbclip.com/> i (The i Newspaper), Jan 3, 2020.
 - 131) Bloom boosts cancer fight. <http://rss.ipcbclip.com/> Daily Record (Glasgow), Jan 3, 2020.
 - 132) Tropical flower inspires cancer drug research. <http://rss.ipcbclip.com/> Irish News, Jan 3, 2020.
 - 133) Flower trial to kill pancreatic cancer cells. <http://rss.ipcbclip.com/> Western Daily Press, Bristol, Jan 3, 2020.
 - 134) Tropical flower chemical could help treat cancer. <http://rss.ipcbclip.com/> The Huddersfield Daily Examiner, Jan 3, 2020.
 - 135) Flower offers hope of new cancer treatment. <https://www.pressreader.com/>, UK. Jan 3, 2020.
 - 136) 大花紫玉盤對抗胰腺癌細胞的應用潛力. <https://agritech-foresight.atrri.org.tw/>, Jan 3, 2020.

- 137) 美容连锁店 炎带花卉也许带来胰腺癌新药, 钻研人员拍下癌细胞死亡过程 - 美容院连锁加盟. <http://www.cbnghr.com/>, Jan 3, 2020.
- 138) Tropical flower offers potential new route for treating pancreatic cancer. <https://www.podbean.com/Evening Standard Radio News>, Jan 3, 2020.
- 139) 大花紫玉盤對抗胰腺癌細胞的應用潛力. <https://kmweb.coa.gov.tw/>, Jan 3, 2020.
- 140) 热带紫玉盘属花卉所含的活性物质 “Grandifloracin” 能够杀死胰腺癌细胞. <http://www.81bz.com/>, Jan 5, 2020.
- 141) Molecule Derived from Tropical Flower Shown to Kill Pancreatic Cancer Cells. <https://www.pharmacytimes.com/news/> Pharmacy Times, United States. Jan 6, 2020.
- 142) Molecule Derived from Tropical Flower Shown to Kill Pancreatic Cancer Cell. <https://www.pharmacytimes.com/news/>, Jan 6, 2020.
- 143) . ما هي؟. زهرة تمنح الأمل لعلاج سرطان البنكرياس. <https://gulf365.co/gulf/> Gulf365, 365 الخليج - Saudi Arabia. Jan 8, 2020.
- 144) 科学家有望利用热带花卉中的特殊化合物开发新型药物. <https://www.antpedia.com/news/> 分析测试百科网, Mainland China. Jan 9, 2020.
- 145) ChemMedChem : 科学家有望は花畑の中で利用されている特殊な化合物で、腺癌を治療します。 <http://news.bioon.com/article/> 生物谷、中国。 2020 年 1 月 9 日。
- 146) ABC 6 News @ 5PM. <https://app.meltwater.com/> KAAL (ABC), United States. Jan 9, 2020.
- 147) FLOWER power. <http://rss.ipcbclip.com/> Daily Express, Jan 10, 2020.
- 148) 科学家有望开发出胰腺癌治疗新型药物. <https://med.sina.com/> 新浪医药新闻, China. Jan.13, 2020.

受賞

- 1) SIJIA SUN : 第 3 回富山大学学長賞「未知に挑む女性研究者賞」

◇共同研究

国内

- 1) 江角 浩安 : 国立がん研究センター東病院, 「栄養飢餓耐性を標的とする天然抗腫瘍物質の研究」, 2012 ～
- 2) 渡辺 志朗 : 和漢医薬学総合研究所, 富山大学, 2016 ～「エゴマ葉の成分分析とその新に関する研究その新規活用法」
- 3) 豊岡 尚樹 : 工学部・生命工学科, 富山大学, 2016 ～「天然物から着想を得た抗がん剤の合成」
- 4) 上田 純也 : 薬学部・広島国際大学, 2015 ～「天然物由来 antiausterity 化合物の検索」
- 5) 松谷 裕二 : 薬学部・富山大学, 2018 ～「合成 Guggulsterone 誘導体の antiausterity 評価」
- 6) 藤井 努, 奥村 知之 : 大学院医学薬学研究部, 富山大学, 2018 ～「選択した化合物の抗膵臓癌活性に関する研究」
- 7) 高崎 一朗 : 工学部・生命工学科, 富山大学, 2018 ～「NR4a1 拮抗薬の antiausterity 活性に関する研究」

海外

- 1) Prof. Gerhard Bringmann : Institut fuer Organische Chemie, Universitat Wuerzburg, Germany. Discovery of potential natural anticancer agents. 2016 ～
- 2) Prof. Hermann Stuppner : Institute of Pharmacy/Pharmacognosy, University of Innsbruck, Austria. Discovery of novel secondary metabolites from higher plants with anticancer activities. 2017 ～
- 3) Prof. Simon Lewis : Department of Chemistry, University of Bath, United Kingdom. Synthesis of grandifloracin analogues as the potential anticancer agents. 2017 ～
- 4) Dr. Sirivan Athikomkulchai : タイ・シーナカリンウィロート大学, 「タイ薬用植物の栄養飢餓耐性を標的とする抗がん物質の探索研究」, 2011, 4 ～

- 5) Dr. Ampai Phrutivorapongkul : タイ・チェンマイ大学, 「タイ薬用植物の栄養飢餓耐性を標的とする抗がん物質の探索研究」, 2017 ～
- 6) Dr. Surya Kant Kalauni : ネパール・トリブバン大学, 「ネパール薬用植物の栄養飢餓耐性を標的とする抗がん物質の探索研究」, 2011, 4 ～
- 7) Dr. Mai Thanh Thi Nguyen : ベトナム・国立ホーチミン市大学, 「ベトナム薬用植物の栄養飢餓耐性を標的とする抗がん物質の探索研究」, 2011, 4 ～
- 8) Dr. Bhusan Shakya : ネパール・トリブバン大学, 「栄養飢餓耐性を標的とする合成抗がん物質の探索研究」, 2012, 4 ～
- 9) Prof. Jakob Magolan : Department of Chemistry, University of Idaho, USA (Current affiliation, Chemistry & Chemical Biology, McMaster University). Synthesis of coumarin derivatives as antiausterity agents. 2012, 4 ～
- 10) Prof. Mark Coster : Eskitis Institute for Cell and Molecular Therapies, Griffith University, Australia. Total synthesis of antiausterity agents. 2015, 10 ～
- 11) Prof. Lih-Geeng Chen : Department of Microbiology, Immunology and Biopharmaceuticals, National Chiayi University, Taiwan. Screening of Taiwanese medicinal plants for antiausterity activity and discovery of natural anticancer agents. 2015, 9～
- 12) Prof. Yu-Jang Li : Department of Applied Chemistry. National Chiayi University, Taiwan. Synthesis of antiausterity strategy based anticancer agents. 2015, 9 ～

◇研究費取得状況

- 1) 年度文部科学省科学研究費補助金基盤研究 (C) (代表 : Suresh Awale)
- 2) 小林財団研究助成

◇研究室在籍者

薬学部 3 年生 : 高橋 郁衣

薬学部 3 年生 : 溝口 美生

薬学部 4 年生 : 青池 滢

薬学部 5 年生 : 藤野 春香

薬学部 6 年生 : 猪岡 響

薬学部 6 年生 : 藤橋 優希

大学院博士 2 年 : Sijia Sun

大学院博士 3 年 : Ahmed Mohammed Tawila

大学院博士 3 年 : Ashraf Mohammed Omar

研究員 : Kim Min Jo (韓国・ポストドック、2019, 7～)

インターンシップ学生 : Parichat Phongphrueksa (タイ・チェンマイ大学、2019, 8/5 ～10/25)

インターンシップ学生 : Pathidta Champakul (タイ・チェンマイ大学、2019, 8/5 ～10/25)

インターンシップ学生 : Juthamart Maneenet (タイ・コンケン大学、2019, 8/1 ～)

特命准教授 奥 牧人

Specially Appointed
Associate Professor

Makito Oku (Ph.D.)

◇研究目的

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

◇研究概要

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

◇原著論文

- 1) Koizumi K., Oku M., Hayashi S., Inujima A., Shibahara N., Chen L., Igarashi Y., Tobe K., Saito S., Kadowaki M., Aihara K.: Identifying pre-disease signals before metabolic syndrome in mice by dynamical network biomarkers. *Sci. Rep.*, 9(1):8767, 2019. doi:10. 1038/s41598-019-45119-w.
- 2) Oku M.: Network analysis of kampo formulas based on crude drug composition and indications. *Trad. Kampo Med.*, 6(3):139-147, 2019. doi:10. 1002/tkm2. 1229.

◇学会報告 (*: 特別講演, 招へい講演)

- 1) Oku M.: Bubbloid algorithm: A simple method for generating bubble-like line drawings. IIAI AAI 2019, 2019 Jul 7, Toyama. doi: 10.1109/IIAI-AAI.2019.00191.
- 2) 奥 牧人: 構成生薬および効能に基づく漢方処方のネットワーク分析. 第 36 回和漢医薬学会学術大会, 2019 Aug 31, 富山.
- 3) 奥 牧人: KampoDB の結合シミュレーション結果の概説. 第 59 回バイオ情報学研究会, 2019 Sep 8, 東京.
- 4) 村田 健哉, 春木 孝之, 吉田 泰彦, 奥 牧人, 小泉 桂一, 門脇 真: デング熱ウイルス感染経過データに対する動的ネットワークバイオマーカー解析の適用. 第 61 回バイオ情報学研究会, 2020 Mar 12, 能美. (オンライン発表)
- 5) 奥 牧人: フローサイトメトリーデータ解析のための方向制限付きアースムーバー距離の効率的な計算法. 第 61 回バイオ情報学研究会, 2020 Mar 13, 能美. (オンライン発表)
- 6) 奥 牧人: 伝統医薬データベースに登録された生物検定データの統合クラスタ解析. 日本薬学会第 140 年会, 2020 Mar 26, 京都. (開催中止だが主催者が発表は成立したとすることを決定)

◇共同研究

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

◇その他

- 1) 奥 牧人：機械学習による未病の診断に向けて．富山大学市民講座 2019，2019 Oct 26，富山．

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)
客員教授	Nguyen Minh Khoi	Professor	Nguyen Minh Khoi (Ph.D)
客員教授	Du Jinhang	Professor	Du Jinhang (Ph.D)

◇研究目的及び概要

目覚ましい発展を遂げた現代西洋医学においても治療に難渋する疾患が多く、天然物を活用した伝統医学に関する研究成果や臨床効果に期待が寄せられている。伝統医学に関わる研究を高い水準で維持・発展させるためには、最新の研究方法論や天然物に関する情報交換が必要である。和漢医薬学総合研究所は天然物の研究を発展させるために、3カ国・4機関との間に国際協力拠点（ICC）を形成するとともに、8カ国・地域16機関と部局間協定を締結している。

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

◇原著論文

- 1) Ngoc T.M., Phuong N.T.T., Khoi N.M., Park S., Kwak H.J., Nhiem N.X., Trang B.T.T., Tai B.H., Song J.H., Ko H.J., Kim S.H.: A new naphthoquinone analogue and antiviral constituents from the root of *Rhinacanthus nasutus*. *Nat. Prod. Res.*, 33(3):360-366, 2019. doi: 10.1080/14786419.2018.1452004.
- 2) Nguyen D.H., Doan H.T., Vu T.V., Pham Q.T., Khoi N.M., Huu T.N., Thuong P.T.: Oligosaccharide and glucose esters from the roots of *Polygala arillata*. *Nat. Prod. Res.*, 10:1-7, 2019. doi: 10.1080/14786419.2019.1597353.
- 3) Thinh N.S., Bich Thu N.T., Ngoc T.M., Khoi N.M., Tai B.H., Van Kiem P., Van Minh C., Nhiem N.X., Seo Y., Namkung W., Park S., Kim S.H.: Cytotoxic sesquiterpene glucosides from *Fissistigma pallens*. *Phytochemistry*, 172:112255, 2020. doi:10.1016/j.phytochem.

◇活動事業実績

国際協力拠点協定（ICC）

中国）

北京大学薬学院との共同研究拠点事業

和漢医薬学総合研究所は北京大学医学部と2005年に「薬用資源研究における国際協力拠点設置に関する協定」を結び、双方に International Cooperative Center Office (ICCO) を設けた。その後2010年及び2015年2月に再締結し、ICCOを拠点として学術交流を行っている。以下に2019年度の活動実績を列記する。

1) 学術交流

・2019年10月10日：蔡少青教授（北京大学薬学院）が富山大学長を表敬訪問した。富山大学杉谷キャンパスにて北京大学薬学院とのジョイントセミナーを開催し、蔡少青教授が講演した。また、双方の学術交流を図り、ICCを再締結することに合意した。

タイ)

チュラロンコン大学薬学部との共同研究拠点事業

和漢医薬学総合研究所はチュラロンコン大学薬学部と2010年に、双方に International Cooperative Center (ICC) を設置する覚書を締結し、ICCを拠点として学術交流を行っている。以下に2019年度の活動実績を列記する。

1) 学術交流

・2019年6月1日～6月5日：早川芳弘教授（病態生化学分野）がチュラロンコン大学を訪問し、3月に開催予定のジョイントシンポジウムの打合せを行うと共に、ダブルディグリープログラムについても協議した。

・2019年9月17日～12月6日：早川芳弘教授（病態生化学分野）の研究室にてチュラロンコン大学薬学部学生3名を受け入れ、研究の体験実習（インターンシップ）を実施した。

・2020年1月14日～3月31日：早川芳弘教授（病態生化学分野）の研究室にてチュラロンコン大学薬学部から外国人研究員1名を受け入れ、共同研究を実施した。

エジプト)

カイロ大学薬学部との共同研究拠点事業

和漢医薬学総合研究所はカイロ大学薬学部と2011年に、双方に International Cooperative Center Office (ICCO) を設置する覚書を締結した。以下に2019年度の活動実績を列記する。

1) 学術交流

・2019年11月27日：森田洋行教授（天然物化学分野）がカイロ大学を訪問し、カイロ大学薬学部 MESELHY Meselhy Ragab 教授，Essam Abdel-Sattar 教授，Ali Mahmoud El Halawany 准教授と学術交流及び共同研究に関する打ち合わせを行った。Ali Mahmoud El Halawany 准教授とは引き続き共同研究が進行中である。また，Essam Abdel-Sattar 教授と Ali Mahmoud El Halawany 准教授との共同研究成果を一報の論文として報告した。さらに，2019年4月から，Ali Mahmoud El Halawany 准教授の学生を本学大学院医学薬学教育部の博士後期課程の大学院生として受け入れた。

館長 (教授)	森田 洋行 (1月～)	Curator / Professor	Hiroyuki Morita (Ph.D.)
館長 (特命准教授)	毛利 千香 (～12月)	Curator / Specially Appointed Associate Professor	Chika Mori (Ph.D.)
技能補佐員	出口 鳴美	Research Assistant	Narumi Deguchi

◇目的

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

◇活動概要

Ⅰ) 民族薬物データベース (ETHMEDmmm) の構築

当資料館には、和漢薬、アーユルヴェーダ生薬、ユナニー生薬、タイ生薬、インドネシア生薬、チベット生薬など約 30,000 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 (以下、DB) について順次、生薬標本情報並びに学術情報を更新、整理している。

Ⅱ) 民族薬物資料館」ニュースレターの刊行

当館の活動や館内の展示物などを紹介したニュースレター (第 22, 23 号) を刊行した。

Ⅲ) 「民族薬物資料館」日本語ホームページ刷新

ホームページを刷新した。

Ⅳ) 一般公開

第 34 回民族薬物資料館一般公開：令和元年 10 月 21 日 (午前 10 時～午後 3 時)

「本草学者の系譜－矢野文庫との繋がり－」と題し、矢野宗幹氏から資料館に寄贈された本草書 (矢野文庫) に関する特別展示を行うと共に、中部大学国際関係学部の財部香枝教授を講師として招き、『Her Story: 本草学と女性』という演題で特別講演を開催した。

来館者は 67 名。

◇学会報告 (*: 特別講演, 招へい講演)

- 1) Mori C., Ogoshi S. and Ogoshi Y.: The Individual Support System for Adapting Traditional Japanese (Kampo) Medicine -what tracking patients' history show-; 2019 Dec 21; 2019 IEEE 4th Advanced Information Technology, Electronic and Automation Control Conference, Chengdu, China.
- 2) Washida A., Ogoshi S., Ogoshi Y. and Mori C.: Development of sleep support system for developmental disabilities - Investigation of the influence of emotional factors on sleep; 2019 Dec 4; The 20th Asia Pacific Industrial Engineering and Management Systems (APIEMS 2019), Kanazawa, Japan.
- 3) Mukai R., Ogoshi S., Mori C. and Ogoshi Y.: Development of emotion control support environment for children with developmental disabilities; 2019 Dec 4; The 20th Asia Pacific Industrial Engineering and Management Systems (APIEMS 2019), Kanazawa, Japan.
- 4) Akiyama H., Mori C., Ogoshi S. and Ogoshi Y.: Employment support and lifelong learning for the people with disabilities -based on SDGs-; 2019 Dec 4; The 20th Asia Pacific Industrial Engineering

and Management Systems (APIEMS 2019), Kanazawa, Japan.

- 5) Mimura A., Ogoshi S., Mori C. and Ogoshi Y.: Development of awaking support system for people with developmental disabilities and sleep disorders; 2019 Dec 4; The 20th Asia Pacific Industrial Engineering and Management Systems (APIEMS 2019), Kanazawa, Japan.
- 6) Takama K., Yamamoto T., Ogoshi S., Mori C. and Ogoshi Y.: Development of herbal tea formulation system tailored to the individual daily physical condition for developmental disabilities; 2019 Dec 4; The 20th Asia Pacific Industrial Engineering and Management Systems (APIEMS 2019), Kanazawa, Japan.
- * 7) Mori C.: How Big Data can help people with developmental disabilities: as with kampo medicine, the formula is different for different individuals; 2019 Dec 3; The 20th Asia Pacific Industrial Engineering and Management Systems (APIEMS 2019), Kanazawa, Japan.
- 8) 毛利千香, 蜂矢志保実. 遺伝的に等しいメギ根中プロトベルベリン含量の生育環境に伴う変異. 日本生薬学会第 66 会年会: 2019 Sep 22; 東京.

◇その他

- 1) 毛利千香. 文化財材料としての生薬. 平成 31 年度第 2 回漢方医学と生薬講座 ; 2019 May 18; サンシップとやま.
- 2) 小松かつ子, 毛利千香. 現地研修 (民族薬物資料館). 平成 31 年度富山県民生涯学習カレッジ「“薬都とやま”の恵みに学ぶ」第 3 回 ; 2019 Jun 4 ; 富山大学.
- 3) 毛利千香. 現地学習 (民族薬物資料館). 令和元年度富山市民大学講座「生活医学薬学を学ぶ」 ; 2019 Oct 18 ; 富山大学.

◇記録

I) 見学者 (2019 年 4 月 1 日 ~2020 年 3 月 31 日)

来館者総数 : 807 名 (日本人 733 名, 外国人 74 名)

案内総回数 : 71 回 (日本人 58 回, 外国人 13 回)

外国人の国名(人数) 中国(21), ミャンマー(21), タイ(8), 韓国(6), アメリカ(4), モンゴル(4), 東ティモール(2), アゼルバイジャン, アフガニスタン, イラク, インドネシア, ウガンダ, ジョージア, ラオス, リベリア

主な来館者の所属先 【海外】中国 (北京中医薬大学, 上海漢方医大, 広西中医薬大学, 広東財經大学他), ミャンマー (保健・スポーツ省, 製薬企業他), タイ (伝統代替医療開発局他), 韓国 (韓医学研究院他), アメリカ (南カリフォルニア大学他), モンゴル (モンゴル医科大学), 国際厚生事業団他

【国内】文部科学省, 国立衛生研究所, 国公立大学 12 校, 国内公立高校 4 校, 富山県民カレッジ講座, 富山市民大学講座, 富山市, 製薬関連企業他

II) 民族薬物データベース (2019 年 4 月 1 日 ~2020 年 3 月 31 日)

アクセス数 : 36,369 件

III) 証類本草データベース (2019 年 4 月 1 日 ~2020 年 3 月 31 日)

アクセス数 : 2,948 件

専門検索登録者数 : 45 名

活 動 記 録

2019年度 和漢医薬学総合研究所活動記録

- 6月24日 JICA 草の根技術協力事業
富山・ミャンマー
医薬品・プライマリーヘルスケアシンポジウム 2019（パレブラン高志会館）
富山・ミャンマーの保健医療の現在と未来
富山・ミャンマーの医薬品の現在と未来
- 6月27日 富山大学和漢医薬学総合研究所－中日友好病院ジョイントセミナー
（富山大学）
- 8月 第24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）
7～8日 和漢薬、その臨床可能性を求めて
- 10月10日 富山大学和漢医薬学総合研究所－北京大学薬学院ジョイントセミナー
（富山大学）
- 10月21日 第34回民族薬物資料館一般公開
- 11月9日 令和元年度 国立大学附置研究所・センター会議 第2部会シンポジウム
和漢薬サイエンスは何に貢献できるのか～現状の課題と未来像～
（ホテルグランテラス富山）
- 11月13日 第40回和漢医薬学総合研究所特別セミナー（日医工オーディトリウム）
漢方教育と漢方方剤研究
- 12月16日 和漢研セミナー
第418回和漢医薬学総合研究所セミナー
合田 幸広 博士（国立医薬品食品衛生研究所）
保健機能食品のハードル、天然物医薬品のハードル
- 12月25日 第9回 長崎大学熱帯医学研究所・富山大学和漢医薬学総合研究所交流セミナー
（長崎大学グローバルヘルス総合研究棟）
熱帯医学と和漢薬研究の新展開－新しい医療体系の構築をめざして－
- 1月8日 和漢研セミナー
第419回和漢医薬学総合研究所セミナー
福田 真嗣 博士（慶應義塾大学先端生命科学研究所）
腸内環境に基づく層別化医療・ヘルスケアがもたらす未来
- 1月17日 和漢研セミナー
第420回和漢医薬学総合研究所セミナー
川原 信夫 博士（国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 薬用植物資源研究センター）
薬用植物の国内栽培推進を目指した研究の現状と将来展望

1 月 22 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）

2 月 27 日 東西医薬学交流セミナー
第 421 回和漢医薬学総合研究所セミナー
阿部 秀晴 先生（附属病院 耳鼻咽喉科）
耳鼻咽喉科の漢方の実情
和田 暁法 博士（附属病院 血液内科）
造血器腫瘍化学療法における和漢薬を用いた支持療法
梶浦 新也 先生（医学部 臨床腫瘍学）
化学療法の副作用に対する漢方薬の使用経験

**2019年度
共同利用・共同研究活動**

種目（特定研究）

軸索修復の血漿バイオマーカーの研究

申請代表者	徳田 隆彦	京都府立医科大学	教授
所外共同研究者	建部 陽嗣	京都府立医科大学	助教
研究統括者	東田 千尋	病態制御研究部門神経機能学分野	教授
所内共同研究者	楊 熙蒙	病態制御研究部門神経機能学分野	特命助教

■背景・目的

【現状】現在開発中の、アルツハイマー病(AD)の原因物質である $A\beta$ や τ を標的にした治験薬はいずれも認知機能を改善せず、病因物質をターゲットにした AD の治療薬開発は行き詰っている。研究統括者・東田は、これまでの研究で、AD を治療する本質的な戦略として神経回路網の破綻を修復することによって記憶障害を回復させることに狙いを定め、軸索の修復・再伸展活性を有する非常に有望な化合物として Diosgenin を同定し、動物モデルにおける記憶改善効果も確認した。

【課題】しかしヒトでの証拠、すなわち Diosgenin が軸索伸展によって AD 患者の認知機能障害を改善させられるかについては未検討であった。

【目的】そこで本研究は、以下の2項目を目的とする。(1) 軸索を修復する神経回路再構築型の薬物(Diosgenin)が、アルツハイマー病の記憶障害を回復させられることをヒトで実証し、新しいAD 根本的治療薬の開発につなげる。(2) 脳内の軸索変性の程度と相関することがヒトで実証されている血漿中 neurofilament light(NF-L)量をマウスでも定量する。AD の進行と血漿 NF-L 量の変化の相関、および Diosgenin 投与による血漿 NF-L 量の変動を、AD モデルマウスの 5XFAD マウスで検討する。動物実験は、東田・楊が、NF-L の定量は徳田が実施する。以上の取り組みによって、脳機能回復に本質的に必要な、変性軸索の修復と回路再構築の分子メカニズムを解明し、新しいコンセプトの根本的 AD 治療薬を提示する。2019 年度と 2020 年度の実施内容は以下のように計画した。

	徳田	東田・楊
2019年度	血漿NF-Lを定量する	ADモデルマウスに Diosgeninを投与する MCIおよびAD患者での臨床研究の準備
2020年度	血漿NF-Lを定量する	MCIおよびAD患者での臨床研究の実施

■結果・考察

(1) 臨床研究

特定臨床研究「軽度認知障害および軽度アルツハイマー型認知症における山芋エキスの有効性を検討するランダム化二重盲検群間比較試験」の申請に係る書類一式を調べ、富山大学倫理委員会に提出した。

(2) アルツハイマー病モデルマウスでの研究

NF-L は、ミエリン化軸索に発現している中間径フィラメントで、軸索が断裂・変性すると、脳脊髄液や血中に増加し比較的長時間安定に検出される。AD の軸索変性に伴って血漿中 NF-L が増加すること、しかも発症 10 年

種目（特定研究）

前から増加が始まることが示され(Nature Med. (2019) 25;277-283)、血漿 NF-L は、ヒトでの軸索変性の程度を非侵襲で追跡できる優れたバイオマーカーと位置付けられている。このように、血漿 NF-L が AD の発症と進行に伴って増加することは多くのグループが示しているが、何らかの抗 AD 候補薬投与によって血漿 NF-L が減少することが示された例は未だない。

そこで、まずアルツハイマー病態の進行と血漿 NF-L 量の関係を調べるため、生後 3, 6, 11 か月齢の 5XFAD マウスから血漿を採取し、NF-L 量を超高感度 ELISA である Simoa で定量した。生後 6 か月齢から血漿 NF-L が増加することが示された (図 1)。また生後 6 か月齢の 5XFAD マウスに Diosgenin を 0.1 $\mu\text{mol/kg}$ の用量で 2 週間あるいは 4 週間、経口投与した後の血漿 NF-L を定量した。Diosgenin 投与によって血漿 NF-L 量は変化しなかった (図 2)。

図 1

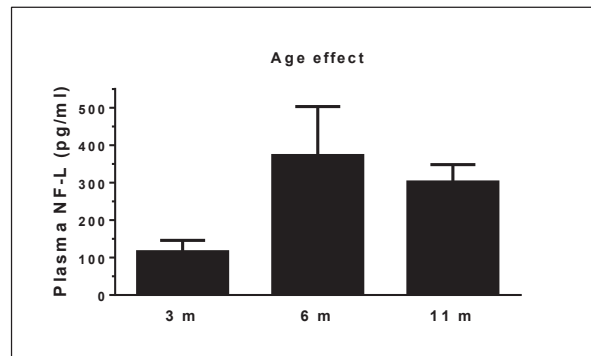
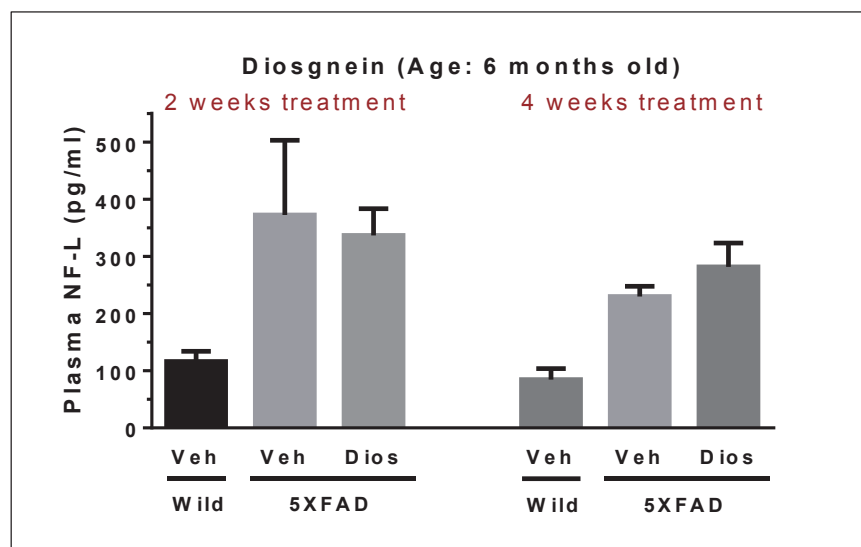


図 2



■結論

今回の実験によって、血漿 NF-L が AD の発症と進行に伴って増加する可能性が 5XFAD マウスで示された。しかし、生後 6 か月齢の 5XFAD に対して記憶障害改善作用を示す Diosgenin の投与によって、血漿 NF-L 量は減少しなかった。このことは少なくとも以下の可能性を示す。1) Diosgenin を投与しても脳内の軸索変性が進み続けている。2) AD による軸索変性の程度がすでに進行している状態では、Diosgenin によって軸索変性が修復されても血漿 NF-L 量の違いとしては表れない。

2020 年度に実施する臨床研究では、軽度認知障害および軽度アルツハイマー型認知症の患者に対して、6 か月間のジオスゲニン高濃度含有山薬エキス投与を行い、認知機能の評価並びに血漿 NF-L を定量する。動物実験で示された結果とも比較・考察することで、血漿 NF-L を定量することの意義と妥当性を検証する予定である。

種目（特定研究）

軽度認知障害およびアルツハイマー病の認知機能を評価する認知機能試験の研究

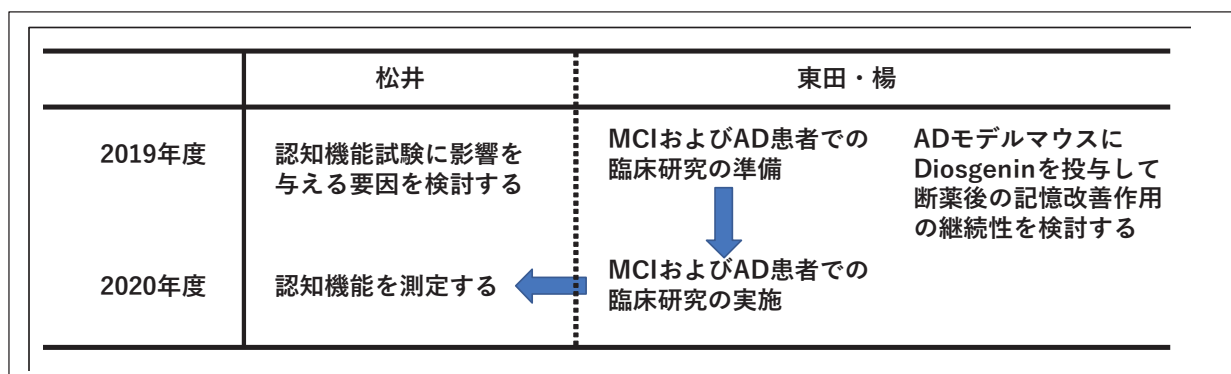
申請代表者	松井 三枝	金沢大学・国際基幹教育院	教授
所外共同研究者	稲田 祐奈	金沢大学・国際基幹教育院	研究員
研究統括者	東田 千尋	病態制御研究部門神経機能学分野	教授
所内共同研究者	楊 熙蒙	病態制御研究部門神経機能学分野	特命助教

■背景・目的

【現状】現在開発中の、アルツハイマー病(AD)の原因物質である $A\beta$ や τ を標的にした治療薬はいずれも認知機能を改善せず、病因物質をターゲットにした AD の治療薬開発は行き詰っている。研究統括者・東田は、これまでの研究で、AD を治療する本質的な戦略として神経回路網の破綻を修復することによって記憶障害を回復させることに狙いを定め、軸索の修復・再伸展活性を有する非常に有望な化合物として Diosgenin を同定し、動物モデルにおける記憶改善効果も確認した。

【課題】しかしヒトでの証拠、すなわち Diosgenin が軸索伸展によって AD 患者の認知機能障害を改善させられるかについては未検討であった。

【目的】そこで本研究は、軸索を修復する神経回路再構築型の薬物(Diosgenin)が、アルツハイマー病の記憶障害を回復させられることをヒトで実証し、新しい AD 根本的治療薬の開発につなげる。以上の取り組みによって、脳機能回復に本質的に必要な、変性軸索の修復と回路再構築の分子メカニズムを解明し、新しいコンセプトの根本的 AD 治療薬を提示する。また、東田・楊は、記憶障害を発症した AD モデルの 5XFAD マウスに Diosgenin を 2 週間投与し投薬をやめる。投薬中止後どのくらいの期間まで、記憶障害回復の状態が続くかを検討する。動物実験は、東田・楊が実施する。



■結果・考察

（1）臨床研究

特定臨床研究「軽度認知障害および軽度アルツハイマー型認知症における山芋エキスの有効性を検討するランダム化二重盲検群間比較試験」の申請に係る書類一式を調べ、富山大学倫理委員会に提出した。

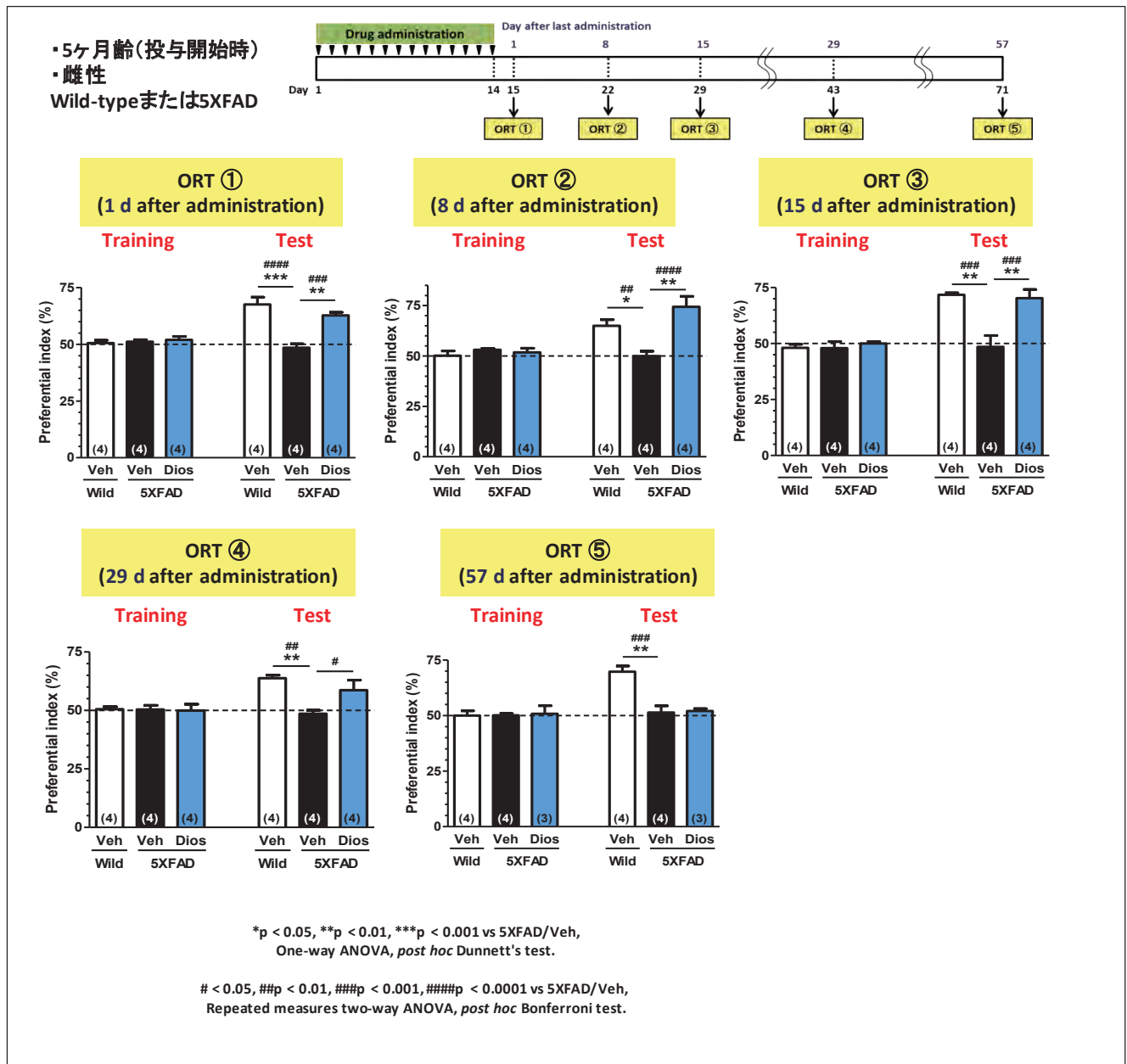
また、本共同研究チームが 2019 年度に実施した別の臨床研究「認知機能およびストレス抵抗性に対する骨碎補エキスとエゾウコギ葉エキス合剤の効果の研究」における検討の中で、松井・稲田は、認知機能の解析を行い、この共同臨床研究は論文として公開された (Nutrients (2020) 12(2) pii: E303.)。

（2）アルツハイマー病モデルマウスでの研究

種目（特定研究）

生後5か月齢の5XFADマウスにDiosgeninを0.1 $\mu\text{mol/kg}$ の用量で2週間、経口投与した。投与終了後、1日後、8日後、15日後、29日後、57日後の各時点で、インターバル時間1時間の条件で物体認知記憶試験を行った。野生型マウスに比べて、5XFADマウスの溶媒投与群では、いずれの時点でも物体認知記憶が損なわれていた。Diosgenin投与による記憶障害の有意な改善が、投与終了後1日後から29日後まで認められた（図1）。この結果は、Diosgeninによる記憶障害改善作用が弾薬後少なくとも29日間は継続していることを示している。5XFADマウスでは、月齢とともに記憶障害の悪化が進行するが、Diosgeninの断薬後も持続する記憶改善作用は、Diosgeninによって脳内の器質的回復が起きていることを示唆するものである。

図1



■結論

少なくとも5XFADマウスでは、Diosgeninによる記憶障害改善作用が器質的修復によって表れている可能性が示された。2020年度の取り組みでは、このことをヒトで検討するために、軽度認知障害および軽度アルツハイマー型認知症の患者に対して、6か月間のジオスゲニン高濃度含有山薬エキス投与を行い、認知機能の評価並びに血漿NF-Lを定量する。

がん免疫療法における補剤の有用性に関する基礎研究

申請代表者	磯濱 洋一郎	東京理科大学 薬学部	教授
所外共同研究者	堀江 一郎	山口東京理科大学 薬学部	講師
研究統括者	早川 芳弘	病態制御研究部門病態生化学分野	教授

■背景・目的

十全大補湯、補中益気湯および人參養栄湯といった補剤は、東洋医学的には「虚証」すなわち気あるいは血の不足した患者でこれらを補うことを目的に用いられる。従って、補剤の臨床的な応用は、高齢者や病気回復期の患者の体力あるいは栄養状態の向上を目的とすることが多い。一方、がん細胞を移植したがん転移モデル動物に補剤を投与すると、腫瘍免疫が活性化され抗腫瘍効果が得られることが示されるなど、免疫系を活性化させる作用は補剤のもう一つの特徴と考えられている。しかし、これら補剤による免疫活性化作用は、十全大補湯および人參養栄湯がマクロファージおよび T 細胞系を活性化するのに対し、補中益気湯は NK 活性を亢進するなど、方剤選択性があることがわかっているものの、作用機序の詳細は依然不明である。免疫活性化という、西洋薬にはほとんどない補剤の特徴的薬理作用を現代医学の中で有効に活用するためには、これらの薬物による免疫細胞への作用プロファイルや作用点を明確にすることが重要である。特に、近年ではニボルマブなどの生物学的製剤が用いられるようになり、癌治療における補剤との併用も想定される。

そこで本研究では、補剤の薬理学的機序すなわち作用点および含有される活性成分の同定を究極的目的とし、各種免疫細胞の分化および活性に対する補剤の作用をプロファイリングする。特に本年度は、NK 細胞および骨髓由来免疫抑制作用（MDSC）の分化に対する補剤の作用を *in vitro* 分化培養系を用いて検討した。

■結果・考察

まず、NK 細胞の分化に対する補剤の作用を調べるために、分化培養系を用いて検討した。C57BL/6J マウスより単離した骨髓細胞を、TSt-4 細胞をフィーダーとして共培養し、IL-15 刺激によって NK 細胞へと分化誘導した。本培養系に、十全大補湯あるいは補中益気湯（0.1 mg/ml）を加え、16 日後の NK 細胞数を FACS で解析し

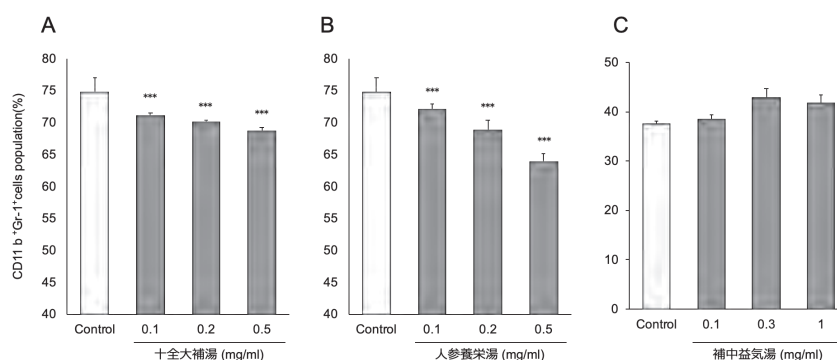


図 1. MDSC の分化に対する十全大補湯、人參養栄湯および補中益気湯の作用

マウスより単離した骨髓細胞を IL-6 および GM-CSF 存在下に 4 日間培養し、分化した MDSC は CD-11b、Gr-1 両陽性細胞として FACS にて検出した。Mean ± SE (n=4)、***: p<0.001 vs. control.

種目（特定研究）

た。その結果、いずれの方剤も著明な作用は示さず、少なくとも今回の実験条件では、補剤による NK 細胞の分化を直接誘導する作用は捉まらなかった（データは示さず）。

次に、免疫抑制系の細胞である MDSC の分化に対する補剤の作用を調べた。C57/BL6J マウスより単離した骨髓細胞を IL-6 および GM-CSF 存在下に 4 日間培養して MDSC へと分化誘導した。本培養系の培養液に補剤のエキスを添加し、4 日目の細胞を FACS にて解析し、CD11b および Gr-1 両陽性細胞を MDSC として評価した。その結果、十全大補湯および人參養榮湯を添加した培養系では処理濃度依存的（0.1～0.5 mg/ml）かつ有意な（ $p<0.001$ vs コントロール培養）分化抑制作用が認められた（図 1）。両方剤による MDSC 分化抑制が得られたエキス濃度はほぼ同じであったが、最大抑制反応を示した 0.5 mg/ml での作用を比較すると人參養榮湯の方が強い傾向にあった。一方、補中益気湯は最大で 1 mg/ml の濃度まで試したが、MDSC の分化に著明な作用はなかった。

補剤による MDSC の分化抑制作用の機能的意義を検証するために、補剤存在下に培養した MDSC の T 細胞の増殖に対する作用を調べた。C57BL/6J マウスの脾臓より単離した CD4 陽性細胞を CD3/28 で刺激して増殖を誘発した。この T 細胞と骨髓細胞より分化させた MDSC を細胞数 1 : 0.125 の比率で混合し、48 時間後に Ki-67 陽性の CD4 陽性細胞を FACS で検出し、増殖した T 細胞数として計測した。コントロール MDSC は T 細胞の増殖を約 50%まで抑制したが、人參養榮湯存在下に培養した MDSC では T 細胞の増殖抑制効果が有意に（ $p<0.05$ ）に減弱し（図 2）、本方剤が MDSC の分化を機能的にも抑制すると考えられた。なお、データは示さないが、十全大補湯存在下に培養した MDSC でも同様の機能阻害が認められた。

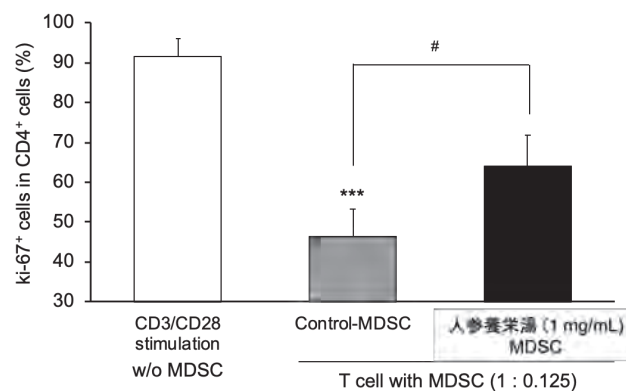


図 2. MDSC による T 細胞増殖抑制効果に対する人參養榮湯の作用

コントロール（溶媒のみ）あるいは人參養榮湯存在下に分化させた MDSC を T 細胞と共培養し、T 細胞の増殖を FACS にて解析した。

Mean \pm SE (n=3), ***: $p<0.001$ vs T cell without MDSC, #: $p<0.05$ vs control MDSC.

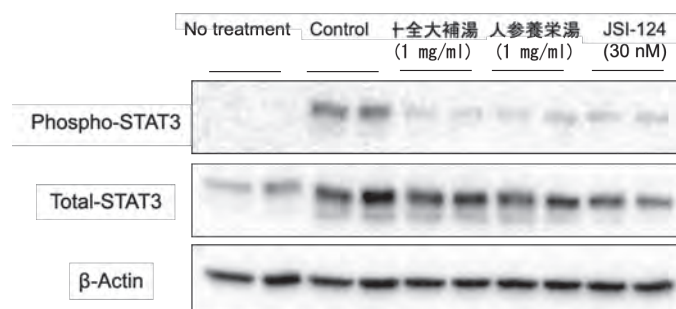


図 3. MDSC の分化培養系における STAT3 リン酸化に対する十全大補湯および人參養榮湯の作用
両方剤を IL-6 および GM-CSF 共処理し、48 時間後にリン酸化 STAT-3 を Western blot 法にて検出した。

種目（特定研究）

十全大補湯と人參養榮湯による MDSC 分化抑制作用の機序を推定するために、MDSC の分化誘導に重要なシグナルである STAT3 の活性化すなわちリン酸化状態について調べた。両方剤あるいは陽性対照薬としての STAT3 阻害薬 JSI-124 の存在下に IL-6 および GM-CSF で分化誘導した骨髓細胞を 48 時間後に可溶化し、得られたタンパク質中の STAT3 およびリン酸化 STAT3 を Western blot 法にて検出した。その結果、両方剤はともに、JSI-124 と同様に IL-6 および GM-CSF の処理によって活性化されたリン酸化 STAT3 を著明に減少させた (図 3)。すなわち、両方剤による MDSC 分化抑制作用には、少なくとも一部、この STAT3 の活性化抑制が関わると考えられた。

さらに、十全大補湯および人參養榮湯による MDSC 分化抑制に関わる構成生薬について調べた。両方剤は、人參、当歸、蒼朮、黄耆、甘草、芍薬、地黄、茯苓および桂皮と多くの生薬が共通して含まれる。これらの共通する生薬エキスの各単味での作用を調べたが、MDSC の分化に著明な作用を示すものはなかった (データは示さず)。一方、十全大補湯だけに含まれる川芎および人參養榮湯だけに含まれる遠志で、単味エキスでの分化抑制作用が認められた (図 4)。

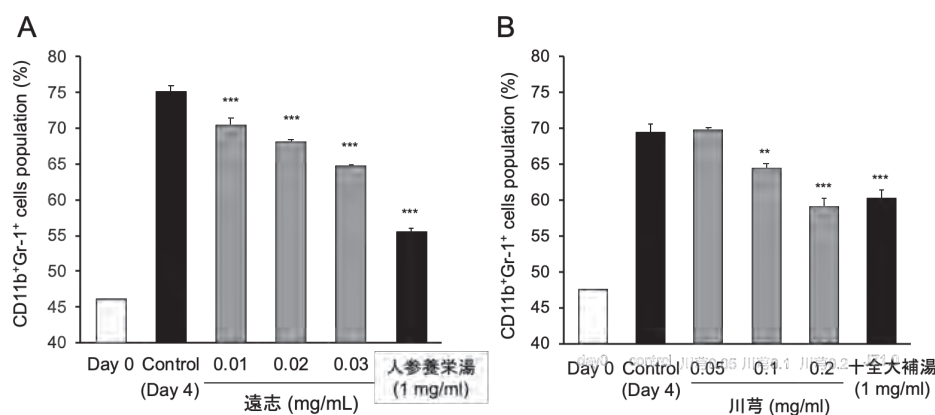


図 4. MDSC の分化に対する遠志および川芎エキスの作用
Mean \pm SE (n=4)、* and ***: p<0.01 and 0.001 vs. control.

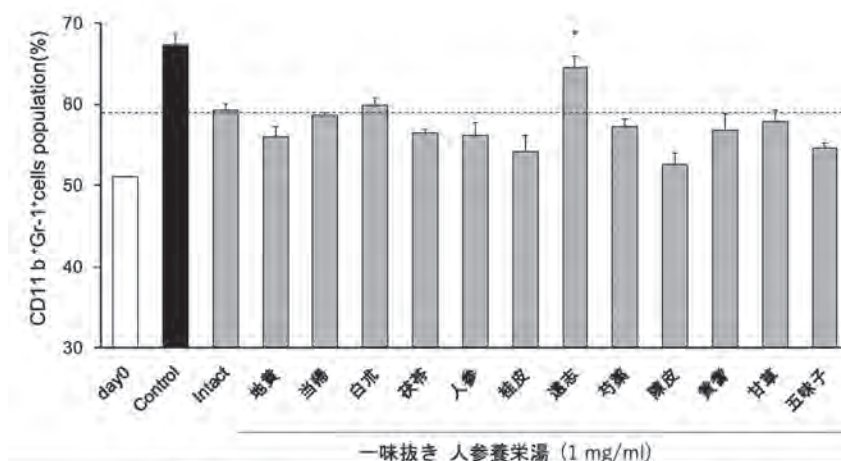


図 5. 人參養榮湯一味抜きエキスによる MDSC 分化抑制作用
Mean \pm SE (n=4)、*: p<0.05 vs intact 人參養榮湯.

種目（特定研究）

さらに、人参養栄湯については、12 種類の構成生薬の一味抜きエキスを調製し、その作用を調べたが、遠志抜きの方剤だけで、MDSC 分化抑制作用が消失した（図 5）。この結果より、人参養栄湯による MDSC 分化抑制作用の責任生薬は主に遠志であると推定された。

■結論

従来、補剤による腫瘍免疫の活性化作用は、*in vivo* の動物実験によって示されてきたが、その明確な作用点や作用機序の多くは不明であった。また、活性化される免疫細胞が方剤によって異なるなどの選択性についても、それが生じる機序は明らかでなく、臨床での適正な利用に科学的な指標を見出せずにいた。本研究では、免疫関連細胞の分化への調節作用に注目し、その手始めとして NK 細胞と MDSC の分化に対する補剤の作用を調べた。NK 細胞の分化に対する明確な調節作用は捉まらなかったが、MDSC については十全大補湯および人参養栄湯だけに著明な分化抑制作用を見出した。MDSC はがん状態でその産生が亢進することが知られており、T 細胞やマクロファージの活性化を強力に抑制するため、腫瘍細胞が免疫を回避するための機序として近年注目されている。十全大補湯および人参養栄湯が本細胞の分化を抑制したことは、これらの方剤によって T 細胞およびマクロファージの活性化が生じるという従来の知見ともよく付合する。興味深いことに、十全大補湯および人参養栄湯による MDSC 分化抑制作用は、STAT3 のリン酸化抑制という共通の機序を介すると推定されたものの、これを担う構成生薬としては、十全大補湯では川芎、人参養栄湯では遠志と、異なる生薬の重要性が示唆された。このことは、これら異なる生薬中に、MDSC 分化を抑制する作用を持つ類似の成分が含まれることを示唆している。

近年、DSC はがん時だけでなく、種々の炎症性の疾患時にも増加することが知られている。MDSC 増加の病態生理学的な意義は完全には解明されていないが、MDSC の免疫抑制機能を考えると、炎症時の本細胞の増加は、生体防御反応の一種とも考えられる。しかし、特に間質性肺炎などの線維化を伴う疾患では、MDSC が線維化を促進する増悪要因であるとの報告もなされている。十全大補湯および人参養栄湯による MDSC 分化抑制によって、線維化を伴う疾患にも一定の治療効果が得られる可能性があり興味深い。

種目（特定研究）

ラマン顕微鏡を用いた未病検出技術の開発

申請代表者	渡邊 朋信	理化学研究所生命機能科学研究センター・ 先端バイオイメージング研究チーム	チームリーダー
所外共同研究者	市村 垂生	大阪大学先導的学際研究機構・ 超次元ライフイメージング研究部門	特任准教授
所外共同研究者	春木 孝之	富山大学学術研究部都市デザイン学系	准教授
所外共同研究者	吉田 泰彦	富山大学工学部	学部生
研究統括者	門脇 真	病態制御研究部門消化管生理学分野	教授
所内共同研究者	小泉 桂一	臨床科学研究部門漢方診断学分野	准教授

■背景・目的

中国最古の医学書「黄帝内経」（こうていだいけい）の中に未病の概念が記されているが、その存在は科学的には証明されていなかった。研究統括者の門脇、小泉、奥（和漢研）ら、および東京大学生産技術研究所 合原教授らの共同研究グループは、複雑系数理学の「動的ネットワークバイオマーカー」理論（DNB 理論）を用いて¹⁾、生体の遺伝子レベルでのゆらぎを捉える事で、メタボリックシンドロームの未病の存在を世界で初めて科学的に証明した²⁾。このことにより、今後、従来の枠組みを超えた未病に対する先制医療戦略の構築が期待されている。しかしながら、この基礎研究の成果を臨床の場へ実装するには、DNB 理論によって検出される生体のゆらぎ情報を非侵襲的に計測可能な技術の開発が必須である。現在、情報処理の専門家である富山大学都市デザイン学部の春木らも参画し、これらを積極的に推進しているところである。

一方で、ラマン散乱現象がチャンドラセカール・ラマンによって初めて発見されたのは1928 年のことであり、材料科学では、物質の組成・構造の標準的な分析法の1 つとして一翼を担ってきた³⁾。現在、ラマン顕微鏡は細胞イメージングへの応用が積極的に推し進められている⁴⁾。具体的には、細胞内をラマン計測する場合、観測されるラマンスペクトルは、細胞に含まれる多種多様の生体分子のスペクトルを同時に含んでおり、ほぼすべての生体分子がラマン活性であるため、原理的には、そこにあるすべての分子の情報を内包していることになる。研究代表者の渡邊（理研）、市村（阪大）は、細胞のラマンスペクトルを「細胞の指紋」と見做し、細胞状態によってスペクトルが異なるのであれば、それらの非侵襲的な識別・同定に使用できると考え、すでに成果を報告している⁵⁾。各種細胞株や分化前後等、様々な細胞の種類や状態が、ラマン散乱スペクトルの形状により異なっており、多変量解析などを用いることで細胞毎に分離される^{5, 6)}。さらに、上記手法により細胞の状態遷移がエネルギー地形上の「アトラクター」の消失と出現として可視化される⁷⁾。アトラクターの消失と出現とはタイムラグがあり、細胞状態が遷移する際には不均一性が増加する、すなわち「細胞状態はゆらぐ」ことが確認された。細胞状態の遷移とは、細胞内で遺伝子発現の変化である。遺伝子発現の変化に伴い構成分子の種類や比率も変化し、それに伴いラマン散乱スペクトルも変化すると考えられる。渡邊らは、薬剤耐性大腸菌を研究題材とし、ラマン散乱スペクトルが遺伝子発現と相関があることを実証し⁷⁾、未知の薬剤耐性菌の遺伝子発現の推定にも挑戦している。ラマン散乱スペクトルは、代謝ネットワークに大きく依存する。ラマン散乱光スペクトルと遺伝子発現パターンとの相互関係をクラスタリングすることで、これまでの分析・分解型研究では別々に扱われていた、代謝ネットワークと遺伝子発現ネットワークと言う層の異なるネットワーク間の関連性を同時に扱える。すなわち、従来のサイエンスとは異なり、多層を交えた定義が定量的に可能になる。本手法は、従来の分析・分解型研究では別々に扱われていた代謝ネットワークと遺伝子発現ネットワークと言う層の異なるネットワーク間の関連性を同時に扱うこととなる。細胞内にある素子間の共同性が細胞の内部状態の「ゆらぎ」を抑制している。遺伝子発現が揺らぐより

種目（特定研究）

前に、かならず、相互相関の減少が確認されるはずである。DNB 理論により相互相関のゆらぎを解析することで、「遺伝子レベルでのゆらぎ」よりさらに早く細胞の状態遷移を予測できる可能性がある。

従って、本共同研究は和漢医薬学研究所で遂行されている未病検出技術の開発に関する課題を、研究代表者の渡邊（理研）らの革新的な技術で解決するのみならず、ラマン顕微鏡のデータ解析手法に DNB 理論を応用することも可能であり、和漢医薬学研究所および研究者代表者ら双方にとって Win-Win の理想的な共同研究形態である。

■方法

1. ES 細胞の分化過程および T 細胞活性化におけるラマン波長情報の集積

細胞のラマン散乱スペクトルは、倒立顕微鏡（Nikon Ti）を基盤とした、ラボラトリー製分光システムにより計測された。細胞はシリンドリカルレンズを通した線状に集光した波長 532 nm のレーザー光により照射される。発せられたラマン散乱スペクトルは、開口数 1.27 の 40 倍水浸対物レンズ（Nikon CFP Plan Apo IR）により集められ分光計（MK-300、日本分光）により取得される。通常用いられるガラスボトムディッシュでは、ガラスに含まれる不純物が意図しないラマン散乱スペクトルを発するため、細胞はシリカカバースリップ上に接着させる。細胞のラマンスペクトルは、測定された生のスペクトルからバックグラウンドスペクトルを差し引いて求められる。ES 細胞の状態遷移や T 細胞の活性化状態は、表面マーカーの発現により確認した。

2. DNB 解析

先行研究⁷⁾で取得された T 細胞活性化データに対して DNB 解析を試みた。なお、T 細胞の活性化は、定法に従って、抗 CD3 と抗 CD28 抗体の刺激により行われた。0h（naïve、活性化前）、2 h、6 h、12 h、24 h、2 d（active、活性化後）の各時点の生体分子に対応するラマンシフト（入射光と散乱光のエネルギー差）のデータを基に、ガラス基板の光の強度（背景スペクトル）を除去後（規格化1段階目）、標準化处理（規格化2段階目）を行った（図1）。これらに対して、クラスタリング、ネットワーク解析を基に DNB 解析を行なった。

- T-cell-data(raw).csv（以下、**生データ**）
- T-cell-data(standardization-1).csv（以下、**規格化1段階目**）
生データに対して、ガラス基板などのバックグラウンドスペクトルの除去
- T-cell-data(standardization-2).csv（以下、**規格化2段階目**）
規格化1段階に加えて、スペクトルの「標準化」を適用

各ラマンデータの詳細

行 → 観察の経過時間 or 分化の状態

[naïve、2h、6h、12h、24h、2d]

活性化前

活性化後

対照群 実験群

列 → ラマンシフト（従来の遺伝子、タンパク質に該当）

本研究では、振動数の数値をそのままIDとして扱う

	生データ	規格化1段階目	規格化2段階目
時間 or 状態	492	492	492
ラマンシフト数	2,048	2,048	2,048

DNB 解析

図1. 解析データの内訳と DNB 解析までの手順

■結果

DNB 解析により、T 細胞の活性化にいたる過程の 2 h において以下に示す 2 つの範囲の波長が、6 h においても 2 つの範囲の波長が、「ゆらいでいる」ラマンピークとして検出された（表 1）。

表 1. DNB 解析により検出されたラマンピーク波長

2 h	6 h
920-964 cm^{-1}	1010-1013 cm^{-1}
1613-1645 cm^{-1}	1086-1120 cm^{-1}

■考察

本年度には、主に T 細胞の活性化について試行した。このプロセスには通常 48 時間以上を要する。一方で、DNB 解析では、活性化誘導後、わずか 2 h~6 h でもっとも揺らぎが大きかった（表 1）。先行研究⁷⁾により、表面マーカー（CD69）計測においても発現量の分布はひろく、CD69 の発現ゆらぎが大きいことが確認できていることから、DNB 解析が確かにラマン散乱スペクトルから細胞の状態遷移前の「ゆらぎ」を検出できることが実証された。また、先行研究⁷⁾において、T 細胞の活性化を判定するピークとして、1000 cm^{-1} 前半、および、1600 cm^{-1} 前半を報告している（図 2）。今回の研究において「ゆらいでいる」と検出されたラマンピークも、主に 1000 cm^{-1} 前半（1010-1013 cm^{-1} ）、および、1600 cm^{-1} 前半（1613-1645 cm^{-1} ）であった。従って、主成分分析の判別では、48 h で判別可能であった T 細胞の活性化が、DNB 解析においては早期の 2 または 6 h で判別できる可能性が示唆された。また、ラマンスペクトルにおいては、トリプトファンは 1000 cm^{-1} 前半、および、1600 cm^{-1} 前半のピークに含まれる。CD69 は、L トリプトファンの細胞内取り込みを制御していることで知られており、今回の DNB 解析は、CD69 発現による L トリプトファン取り込みの開始を検出したのかも知れない。これらの因果関係の解明のために、今後、詳細な生化学的な解析が必要である。

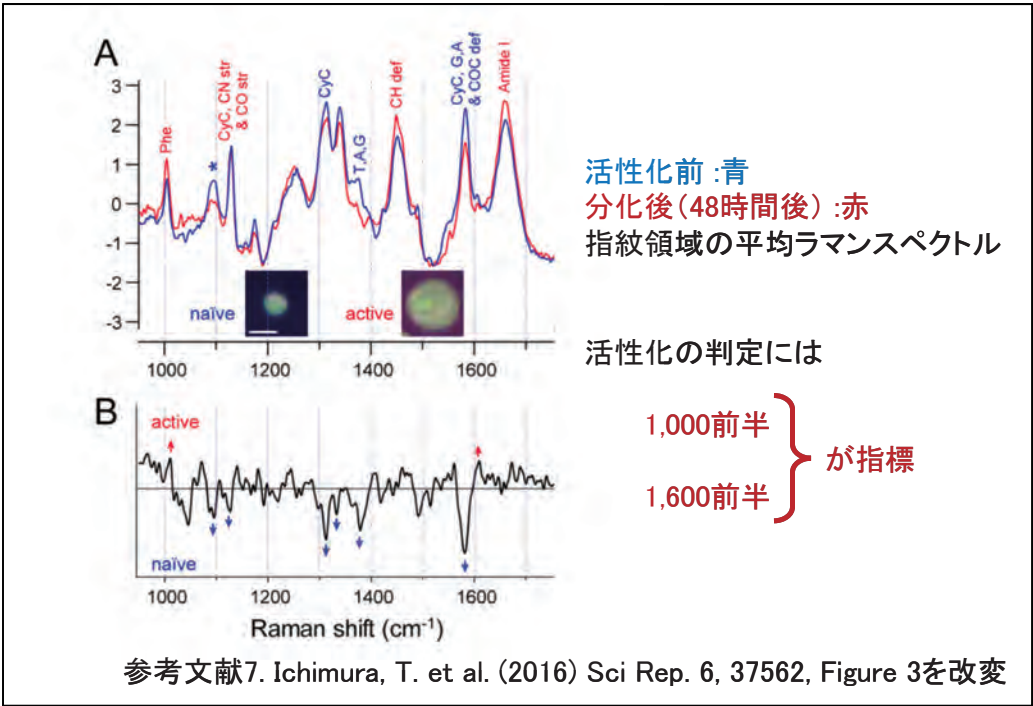


図 2. T 細胞活性化状態におけるラマンスペクトルの変化

■結論

ラマン顕微鏡のデータ解析手法に対しても、DNB 理論が適応可能であることが明らかとなった。

このラマン顕微鏡技術をヒト臨床検体、特に血液細胞に適応することで、DNB 理論によって検出される生体のゆらぎ情報を非侵襲的に計測し、未病状態を検出することが可能となると思われる。また、未病状態の検出のためには、多くの生体分子の計測を行い、生体分子とラマンシフトの対応付けが不可欠である。この対応付けによって、DNB 解析のラマン顕微鏡へのさらなる適用が可能となる。

■参考文献

- 1) Chen, L. (2012) Sci Rep. **2**, 342. doi: 10.1038/srep00342.
- 2) Koizumi, K. (2019) Sci Rep. **9**, 8767. doi: 10.1038/s41598-019-45119-w.
- 3) 市村垂生 (2014) 生物物理 **54**, 315-317. DOI: 10.2142/biophys.54.315
- 4) 市村垂生, 河田聡 (2010) 生物物理 **50**, 300-301. DOI:10.2142/biophys.50.300.
- 5) Ichimura, T. et al. (2014) PloS One **9**, e84478. DOI: 10.1371/journal.pone.0084478.
- 6) Ichimura, T. et al. (2015) Sci Rep. **5**, 11358, doi:10.1038/srep11358.
- 7) Ichimura, T. et al. (2016) Sci Rep. **6**, 37562, doi:10.1038/srep37562.
- 8) Arno, G. et al. (2018) Comm. Biol. **1**, 85, doi:10.1038/s42003-018-0093-8 (Jul. 2018).

種目（特定研究）

植物二次代謝酵素の潜在的触媒活性を基盤とするカンナビノイド関連化合物の生合成工学

申請代表者	田浦 太志	富山大学学術研究部薬学・和漢系	准教授
所外共同研究者	棚谷 綾介	富山大学大学院医学薬学教育部	博士後期課程 1 年
所外共同研究者	林 望	富山大学大学院医学薬学教育部	博士前期課程 2 年
研究統括者	森田 洋行	資源開発研究部門天然物化学分野	教授

■背景・目的

大麻 (*Cannabis sativa*) のカンナビノイドはポリケタイドとモノテルペンで構成される特異な二次代謝産物であり、中でも Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) や cannabidiol (CBD) は鎮痛、鎮吐、抗炎症及び抗痙攣など種々の興味深い薬理作用を示すことから、多発性硬化症や小児てんかんなど各種難治性疾患の治療薬として欧米を中心とした約 30 カ国で医薬品応用されている。申請者はカンナビノイドの生合成研究に取り組み、主成分である THCA や CBDA の生合成酵素を同定するなど、本研究領域をリードしてきた (Sirikantaramas and Taura, 2017)。THCA や CBDA はアルキル側鎖として直鎖状のペンチル基 (C5) を含むが、側鎖がプロピル基 (C3) のカンナビノイドも微量成分として確認されており、ペンチルカンナビノイドとは全く異なる薬理活性を示すことが知られている。例えば THCA の脱炭酸で生じる THC は大麻の幻覚活性成分であるが、側鎖がプロピル基の THCV は幻覚活性を示さない一方、II 型糖尿病患者に顕著な治療効果を示すことから英国 GW pharmaceuticals により phase 2 の臨床試験が実施されている (Welling et al., 2018)。

カンナビノイドの生合成経路は、1) ポリケタイド骨格の形成、2) プレニル基の転移、及び 3) 立体選択的酸化閉環の 3 ステップで構成される (Taura et al., 2019、図 1)。酵素と基質の関係は一般に「鍵と鍵穴」と言われるほど厳密であるが、近年我々は森田教授との共同研究により、各ステップの酵素が比較的フレキシブルに基質アナログを受容する潜在的触媒活性を有することを確認しつつある。即ち、これら生合成酵素は、新規なカンナビノイド類縁体の酵素合成や微生物生産に応用できる可能性が考えられる。今回我々は、カンナビノイドの基本炭素骨格を構築する大麻プレニル転移酵素 CsPT4 の詳細な機能解析により明らかにした潜在的触媒活性について報告する。

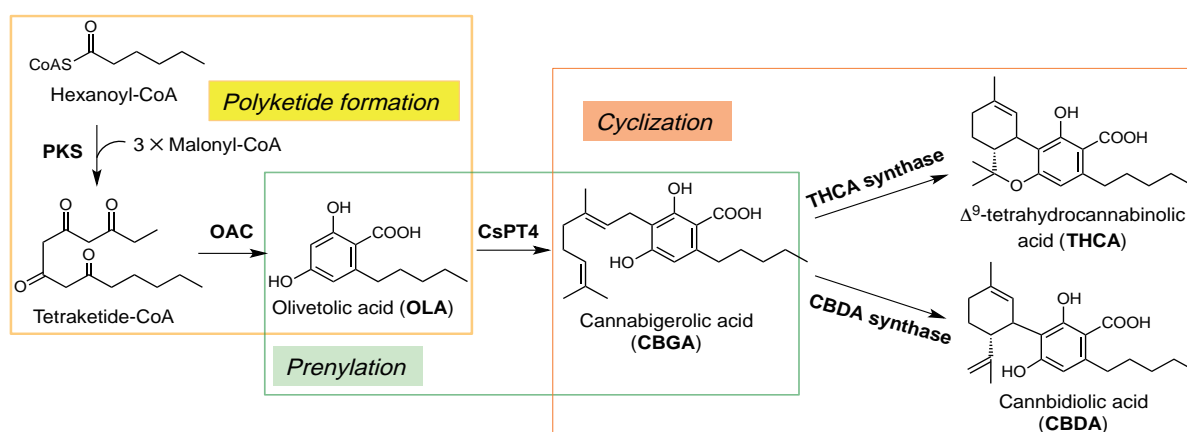


図 1. カンナビノイドの生合成経路

■結果・考察

1. 大麻プレニル転移酵素 CsPT4 の基質特異性

植物二次代謝に関与するプレニル転移酵素としてこれまでにフラボノイドやスチルベノイドなどの各種芳香族を acceptor とする酵素が報告されている (Sasaki et al., 2011, Yang et al., 2016)。また、二次代謝経路のプレニル転移酵素

種目（特定研究）

の多くはジメチルアリル二リン酸(DMAPP)に特異的であるが、我々は複数のプレニル基質と反応する酵素を同定、報告しており、プレニル転移酵素の触媒ポテンシャルには非常に興味もたれる(Saeki et al., 2018)。そこで我々は、メチロトロフ酵母 *Pichia pastoris* で発現した CsPT4 の基質特異性を検討した。はじめに芳香族基質として OLA を用い、各種プレニル基質との反応を検討した結果、本酵素は GPP に最も高い活性を示し、CBGA を生成した一方、DMAPP、FPP 及び GGPP も受容し、プレニル鎖長の異なる CBGA 類縁体を合成することを確認した。すなわち、CsPT4 はプレニルドナーの違いに例外的なほどに寛容であると言える。今回生成したセスキテルペン型及びジテルペン型の CBGA は新規化合物であり、それぞれ sesqui-CBGA および diterpeno-CBGA と命名した。また DMAPP との反応により生じた 3-dimethylallyl-OLA は市販天然物ライブラリーの一構成成分として報告されているが、大麻には確認されていない(Crystal et al., 2013)。

次いで、OLA と類似したアルキルレゾルシノール酸誘導体を用いてさらなる基質特異性の検討を行った。すなわち、図 2 に示す各種芳香族基質およびプレニル基質を用いて酵素反応を行った結果、さらに 10 種の化合物の生成を確認した。中でも、dihydropinosylvin acid に GPP が結合した 3-geranyl dihydropinosylvin acid (GDPA) はオオケビラゴケ (*Radula perrottetii*, Asakawa et al., 2013) に存在するビベンジルカンナビノイドの前駆体であり、非常に興味深い結果が得られた。カンナビノイドは、モノテルペン部の立体構造やフェノール部分の側鎖の違いにより薬理活性に大きな変化が生じることが知られており、このためビベンジルカンナビノイドの前駆体である GDPA の生物活性には興味を持たれるところであるが、本化合物は希少な苔類から得られる微量成分であることから、生物活性試験に関しては検討されていないのが現状である。本酵素の触媒能力を活用することで、GDPA の大量生産および生物活性試験の検討が可能になると考えられる。植物 PT の基質特異性は一般に厳密であり、このように多様な生成物を与える酵素は極めて異例である。

Name	Substrate Structures	DMAPP	GPP	FPP	GGPP
Olivetolic acid (OLA)		+	+	+	+
Orsellinic acid		-	-	-	-
Divarinic acid		-	+	+	+
6-Heptylresorcylic acid		-	+	+	-
Dihydropinosylvin acid		-	+	+	+
Phlorocaprophenone		-	+	+	-
Olivetol		-	-	-	-
Umbelliferone		N.D.	-	N.D.	N.D.
Homogentisic acid		N.D.	-	N.D.	N.D.
Naringenin		N.D.	-	N.D.	N.D.

図 2. CsPT4 の基質特異性

+ : Activity was detected. - : Activity was not detected.

2. 反応速度論解析

CsPT4 は OLA を基質として GPP との反応で CBGA を生成した他、DMAPP、FPP および GGPP からそれぞれプレニル側鎖の異なる CBGA 類縁体を生成することを確認した。そこで、各酵素反応の反応速度論解析を行うことにより、各基質との反応性の違いを明確にすることを試みた。なお、本酵素は膜結合型酵素であり精製することが困難であることから、酵素サンプルとしてはミクロソーム画分を使用し、得られた V_{max} を酵素活性の指標として用いることとした。

各基質に対して得られた反応速度定数を Hanes-Woolf plot により算出した結果を図 3 に示している。鎖長の異なるプレニル基質を比較すると、 K_m 値では $DMAPP \gg GPP > FPP > GGPP$ となり、ゆえに本酵素は GGPP に対して最も高い親和性を示すと言える。酵素反応において GPP が最も高い反応性を示したことから、我々は GPP の親和性が最も高くなると考えていたため、本結果は予想外のものであった。一方で、 V_{max} 値は $GPP \gg FPP > GGPP \gg DMAPP$ となり、GPP が突出して高い値を示した。また、反応効率の指標として算出した V_{max} / K_m 値の比較では、GPP を用いた反応が他の基質を用いるよりも明確に高い値を示した。したがって、本酵素は GPP を最適なプレニル基質として受容することが明らかとなった。

Substrate Structures	K_m μM	V_{max} $\mu mol \ sec^{-1} \ mg^{-1}$	V_{max} / K_m $\mu mol \ sec^{-1} \ mg^{-1} \ \mu M^{-1}$
 DMAPP	1439 \pm 506	7.46 \pm 1.15	0.0055 \pm 0.0013
 GPP	64.0 \pm 0.72	1345 \pm 16	21.0 \pm 0.012
 FPP	21.4 \pm 0.38	146 \pm 0.7	6.8 \pm 0.10
 GGPP	6.3 \pm 0.40	31 \pm 1.2	4.9 \pm 0.50

図 3. CsPT4 の反応速度定数

種目（特定研究）

3. 分子モデリング解析

CsPT4 の酵素反応における構造基盤を推察するため、結晶構造が報告されたプレニル転移酵素 ApUbiA をテンプレートとして、酵素-基質複合体の分子モデリング解析を行った。分子モデルによると、OLA は 2 つの水酸基が K175 および K293 と水素結合を形成することにより、反応点となる 3 位が活性中心を向く形で固定されていることが分かる。次に、GPP のピロリン酸部分と相互作用する形で活性部位に結合し、さらに、ゲラニル側鎖は G117、I121 および A290 などで構成される疎水性領域に近接している。また、GPP と OLA の反応点の距離は 4.06 Å と適切であり、高い V_{\max} 値を支持する結果となった。次いで、結合エネルギーから見ると、DMAPP との結合が最も不安定で、GGPP が最も安定であるという結果になった。これは、側鎖長が長いほど CsPT4 の反応ポケットに存在する疎水性アミノ酸と相互作用しやすくなり、より安定になるからであると考えられる。しかし GGPP は長い側鎖を折りたたむ形で結合しており、結果として反応点間の距離が 5.47 Å と遠くなることが示唆された(図 4)。

本モデリングの結果は上記の反応速度論解析と対応しており、両者の実験結果から GPP が最適な基質であると証明された。

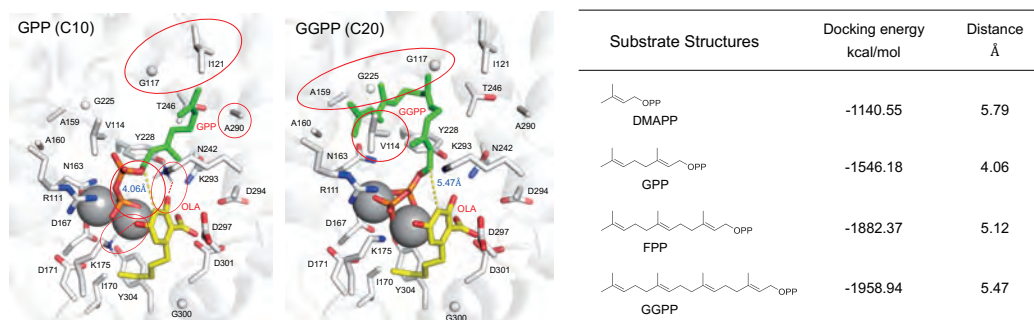


図 4. CsPT4 の分子モデルおよび各プレニル基質に対する結合パラメーター

4. カンナビノイド合成酵素の基質特異性

CsPT4 は OLA から CBGA の合成を触媒するが、今回生成した CBGA 類縁体がカンナビノイド合成酵素 (THCA synthase) によって代謝を受けるかどうか興味深いところであると考えた。そこで、sesqui-CBGA とタバコ BY-2 細胞で発現した組換え THCA synthase をインビトロで反応させ、生成物を HPLC で分析したところ、コントロールには見られない生成物のピークを確認した。本生成物を LC-ESI-MS で分析した結果、酸化生成物と予想される $m/z = 425$ の分子イオンピークを示すことを確認した。したがって、THCA synthase は少なくとも sesqui-CBGA を酸化する能力を有していると推察される。

さて、従来カンナビノイドの構造活性相関に「プレニル鎖長の違い」という概念は存在せず、このため本研究で得られた CBGA 類縁体に加え、カンナビノイド合成酵素が生成する新規カンナビノイドについても、各種生物活性試験に供して医薬資源としての可能性を検証する計画である。

■ 結論

本研究では、大麻プレニル転移酵素 CsPT4 の詳細な機能解析を行った。本酵素は GPP に最大の活性を示した一方で、DMAPP、FPP および GGPP も受容し、鎖長の異なる CBGA 類縁体を合成することを確認した。さらに本酵素は広範な芳香族基質を受容して数種の新規化合物およびビベンジルカンナビノイド前駆体を合成可能であることを確認した。本酵素が有する潜在的触媒活性を応用し、また THCA synthase などカンナビノイド合成酵素と組み合わせた反応を行うことで、これまで想像されることのなかったプレニル鎖長の異なる非天然カンナビノイドの生産が可能になると考えられる。

■ 参考文献

- 1) Sirikantaramas S, Taura F (2017) Cannabinoids: Biosynthesis and biotechnological applications. In S Chandra, H Lata, M ElSohly, eds, *Cannabis sativa* L. - Botany and Biotechnology. Springer, Cham, Switzerland, pp183–206
- 2) Welling MT, Liu L, Raymond CA, Ansari O and King GJ (2018) Developmental plasticity of the major alkyl cannabinoid chemotypes in a diverse Cannabis genetic resource collection. *Front Plant Sci* 9: 1510

種目 (特定研究)

- 3) **Taura F, Tanaya R, Sirikantaramas S** (2019) Recent advances in cannabinoid biochemistry and biotechnology. *Science Asia* **45**: 399–407
- 4) **Sasaki K, Tsurumaru Y, Yamamoto H, Yazaki K** (2011) Molecular characterization of a membrane-bound prenyltransferase specific for isoflavone from *Sophora flavescens*. *J Biol Chem* **286**: 24125–24134
- 5) **Yang T, Fang L, Rimando AM, Sobolev V, Mockaitis K, Medina-Bolivar F** (2016) A stilbenoid-specific prenyltransferase utilizes dimethylallyl pyrophosphate from the plastidic terpenoid pathway. *Plant Physiol* **171**: 2483–2498
- 6) **Saeki H, Hara R, Takahashi H, Iijima M, Munakata R, Kenmoku H, Fuku K, Sekihara A, Yasuno Y, Shinada T, Ueda T, Nishi T, Sato T, Asakawa Y, Kurosaki F, Yazaki K, Taura F** (2018) An aromatic farnesyltransferase functions in biosynthesis of the anti-HIV meroterpenoid daurichromenic acid. *Plant Physiol* **178**: 535–551
- 7) **Darby CM, Ingólfsson HI, Jiang X, Shen C, Sun M, Zhao N, Burns K, Liu G, Ehrt S, Warren JD, Anderson OS, Brickner SJ, Nathan C** (2013) Whole cell screen for inhibitors of pH homeostasis in *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS One* **8**: e68942
- 8) **Asakawa Y, Ludwiczuk A, Nagashima F** (2013) Phytochemical and biological studies of bryophytes. *Phytochemistry*. **91**: 52–80
- 9) **Taura F, Iijima M, Yamanaka E, Takahashi H, Kenmoku H, Saeki H, Morimoto S, Asakawa Y, Kurosaki F, Morita H** (2016) A novel class of plant type III polyketide synthase involved in orsellinic acid biosynthesis from *Rhododendron dauricum*. *Front Plant Sci* **7**: 1452

高齡者疾患または予防先制医療に有効な和漢薬の網羅的精密分析

申請代表者	丸山 卓郎	国立医薬品食品衛生研究所 生薬部	第一室長
所外共同研究者	後藤 佑斗	国立医薬品食品衛生研究所 生薬部	派遣研究員
所外共同研究者	内山 奈穂子	国立医薬品食品衛生研究所 生薬部	第二室長
研究統括者	小松 かつ子	資源開発研究部門生薬資源科学分野	教授
所内共同研究者	當銘 一文	資源開発研究部門生薬資源科学分野	准教授
所内共同研究者	朱 殊	資源開発研究部門生薬資源科学分野	助教

■背景・目的

超高齢化社会を迎えた我が国にとって、国民医療費の増大への対応は喫緊の課題となっており、健康寿命の延伸が求められている。従来の平均余命に着目した研究では、死因の上位を占める悪性新生物、脳血管疾患、循環器系疾患が主な研究対象となるが、健康寿命の延伸のためには、糖尿病、高血圧、高脂血症などの生活習慣病の予防・治療に加え、認知症やサルコペニア、運動器症候群（ロコモティブシンドローム）などに対する改善策が求められる。これまでの研究により、認知症に対する抑肝散や釣藤散、サルコペニアに対するニクジュヨウなど、生薬、漢方薬に、これらの疾患に対する治療効果が見出されている。これらの天然薬物は、開発コストが低い分、化学合成医薬品よりも薬価が低い場合が多いことから、国民医療費の抑制効果も高く、今後、更なる利用促進が望まれる。その一方で、天然薬物は、基原植物や品種、栽培／野生の別、産地の違いなどにより、含有成分の量や組成が異なる場合が多い。このため、各疾患の治療に適した品質（成分組成）のものを選択することが天然薬物を用いた治療の最適化につながる。

このような背景から、本研究では、高齡者疾患の治療に用いられる生薬の遺伝子型、成分組成を網羅的に解析し、各疾患に適した品質の生薬を継続的に供給するための基礎的知見を収集、蓄積することを目的とした。

対象生薬としては、ボウフウ、ニクジュヨウ及びカノコソウを取り上げ、ボウフウについては、モンゴル産の試料について、HPLC-DAD 法による指標成分の定量分析を行い、各産地由来の試料との比較分析を行った。ニクジュヨウについては、塩基配列解析による基原種鑑別の検討を、カノコソウについては、産地別試料及び類縁植物の GC/MS メタボロームによる精油プロファイルの解析を行った。

■結果・考察

1. ボウフウ

ボウフウは、JP17 においてセリ科植物である *Saposhnikovia divaricata* の根及び根茎と規定されている。先行研究において、モンゴルにて採集した *S. divaricata* の根及び根茎について LC/MS によるメタボローム解析を行ったところ、中国産ボウフウと類似する成分プロファイルを示したことから、モンゴル産 *S. divaricata* の根及び根茎は新たなボウフウの資源となることが期待された¹⁾。一方で、採集地によりクロモン類の含量及び組成の変動が認められ、クロモン類は地域差を判別するマーカー化合物として利用できる可能性が示唆された。本研究では、これまでの研究で未達成であったモンゴル産ボウフウのクロモン成分 9 種及びクマリン成分 4 種の HPLC-DAD 法による定量分析法の確立を行った。その結果、prim-O-glucosylcimifugin (1) 及び 4'-O-β-D-glucosyl-5-O-methylvisamminol (2) は、すべてのモンゴル産試料において存在することがわかった。2 は JP17 において確認試験の指標成分であることから、試験したモンゴル産試料は JP17 の規定を満たしていた。また、1 及び 2 の総含量は 0.49-2.50% であり、中国薬典の下限値 0.24% を上回っていたことから、中国薬典の規定も満たしていることがわかった。このことからモンゴル産の *S. divaricata* はボウフウの資源として有用であることがわかった。特に、北東部の Norovlin と Bayan-Uul 産においては 1 及び 2 の含量が高く、ボウフウの栽培地として期待された。

種目 (特定研究)

次に HPLC クロマトグラムのピーク面積に基づく地域間の成分の違いを多変量解析により検討した。7 地域にて採集した 39 試料について解析した結果、クロモン類の含量は地域間差に大きく寄与することが判明した。研究の過程で見出した未同定のマーカー化合物については、単離精製及び NMR などの機器分析による構造解析を行い、新規のマロニル化 hamaudol 配糖体であることがわかった。続いて、モンゴル産の 24 試料を選択し、¹H NMR 法による成分プロファイリングについても検討を行った。すでに単離しているクロモン類及びクマリン類、ショ糖、panaxynol の ¹H NMR スペクトルと、モンゴル産 *S. divaricata* の 70% メタノール抽出物を比較し、抽出物に含まれるこれら化合物シグナルを帰属した。1 及び 2 などのジヒドロピラノクロモン類に由来するシグナルは、他の化合物のシグナルとの重複が少なく比較的明瞭に観測されたことから、NMR 法による定量が可能であることが示唆された。また、中国産のものと比較してモンゴル産の試料は、ショ糖のシグナルが低いことがわかった。

2. ニクジュヨウ

ニクジュヨウは、JP17 において、ハマウツボ科に属する寄生植物、*Cistanche salsa* G. Beck, *C. deserticola* Y. C. Ma, *C. tubulosa* Wight の肉質茎と規定されており、各基原植物により成分プロファイルが異なることが知られている。ニクジュヨウの基原植物の遺伝子鑑別については、葉緑体 DNA の *rps2* 遺伝子及び *rpl16-rpl14* 遺伝子間領域の塩基配列解析による鑑別が報告されている²⁾が、*C. salsa* と *C. deserticola* については、共通の遺伝子型が見出されるなど、分子系統解析について未解決な部分がある。その要因として、1) 葉緑体 DNA が母系遺伝であるため、雑種を検出できていないこと、2) *Cistanche* 属は寄生植物であるため、光合成を行っておらず、葉緑体 DNA 上の遺伝子が機能していないことによる変異速度の著しい変化及び遺伝子の消失、3) 宿主植物由来遺伝子の水平伝播による取り込みが考えられる (2), 3) は、既に *C. deserticola* の葉緑体ゲノムの解析により示唆されている³⁾。このため、本研究では、核 DNA の ITS2 領域の塩基配列による分子系統解析を行った。本領域は、植物の DNA バーコーディングにおいて、葉緑体ゲノムの *psbA-trnH* 遺伝子間領域の補完目的での使用が推奨されている。

ニクジュヨウ試料は、Tomari ら²⁾の先行研究に用いられた 25 検体を譲り受け使用した。その内訳は、*C. salsa*, 8 検体；*C. deserticola*, 10 検体；*C. tubulosa*, 4 検体；*C. sinensis*, 3 検体で、採集地は、中国, 19 検体；カザフスタン, 4 検体；トルコ及びパキスタン, 各 1 検体である。これまでに得られている 11 検体の塩基配列から分子系統樹を作成したところ、Tomari らの報告と同様に、*C. tubulosa* 及び *C. sinensis* は、*C. salsa* 及び *C. deserticola* の配列と明確に区別された。また、*C. salsa* と *C. deserticola* は、複数のクレードに跨って分類された。内モンゴル自治区産の *C. deserticola* 1 検体 (CH-1) 及び寧夏回族自治区産の *C. salsa* 1 検体 (CH-15) では 2 種の配列の混合物と推定されたことから、サブクローニングによりそれぞれの配列に分離した上で解析を行った。その結果、CH-15 の 2 つの配列は、別々のクレードに分類され、一方は、同じ寧夏回族自治区産の *C. salsa* である CH-16, 17 の配列と一致した。他方は、トルコ由来の *C. salsa* である CH-24 と同じクレードに分類され、さらに Blast search による相同性検索では、*C. redgiwayana* の配列 10 種と最も高い相同性 (98.2-99.6%) を示し、*C. salsa* の配列とは、最も高いものでも 95.0% の相同性にとどまった。*C. salsa* 及び *C. deserticola* 由来の配列は、複数のクレードに分布しており、また、CH-24 の配列と同じクレードに分布していることから、直ちに *C. salsa* であることを否定することはできないが、雑種の可能性も含めて、今後、慎重に検討が必要である。また、カザフスタン産の *C. deserticola* 3 検体 (CH-8-10) は、ダイレクトシーケンス上、同一のパターンを示し、2 種の配列の混合物と推定されている。今後、これらのサブクローニングも含めて、未解析の試料の解析を進める予定である。また、LC/MS による成分プロファイリングと多変量解析を行う予定である。

3. カノコソウ

カノコソウは、JP17 において、カノコソウ *Valeriana fauriei* Briquet の根及び根茎と規定されている。本生薬は、元々、JP1~JP3 に収載されていた欧州産カノコソウ (ワレリアナ根；*V. officinalis* L.) の代用または併用できる本邦産生薬の収載方針に基づき、JP2 より収載されており、JP2~JP8 までは、*V. officinalis* L. var. *latifolia* Miquel を基原植物学名として記載しているが、植物分類学上の扱いの変化に伴い、JP9 以降、現在の *V. fauriei* が学名として採用されている⁴⁾。カノコソウには、これまで、いくつかの品種が栽培されてきており、以前、盛んに栽培されたカメバキソウや、現在の市場品の主流であるホッカイキソウがある。ホッカイキソウは、さらにボタン、タコの 2 品種がある⁵⁾。これらは、精油量及びセスキテルペンの組成が異なることが知られており⁶⁾、また、近年では、需要の高まりに伴い、中国産も使用されている。本研究では、これらの試料について、遺伝子型と成分型の相関を探り、より薬用価値の高いものを、再現性よく供給するための基盤整備を行う。

種目（特定研究）

試料には、各生薬メーカーより分与されたカノコソウ市場品、19 検体；セイヨウカノコソウ市場品、2 検体；蜘蛛香 (*V. jatamansii*)、3 検体；*Valeriana* 属の不明種、1 検体の計 24 検体を用いた。このものについて、ジクロロメタンエキスを調製し、GC/MS 分析を行った。日本産及び中国産カノコソウは、保持時間、約 7.9 分に、bornyl acetate のピークを検出した他、12.7 分（日本産）及び 11.7 分（中国産）に、セスキテルペンのものと推定される大きなピークを検出した。また、中国産カノコソウの中には、ピークの乏しい試料があった。セイヨウカノコソウ及び蜘蛛香は、いずれも成分量に乏しかった。7.9 分以前及び 11.7 分以降のピークを除き、8.0-11.5 分の範囲のデータを用いて主成分分析（PCA）及び階層的クラスター分析（HCA）を行った結果、大きく 3 つのグループに分離し、それぞれのグループには、1) 日本産カノコソウ、2) 中国産カノコソウ、3) ピークの乏しい中国産カノコソウ試料、セイヨウカノコソウ、蜘蛛香の試料が帰属された。また、日本産カノコソウは、さらに、2 つのグループに分かれた。この分離に寄与しているピークは、ローディングプロットから、10.5 分及び 11.3 分のピークと推定され、これらのピーク強度が高いものは、いずれも北海道産であった。また、中国産を特徴付けている成分も、11.3 分のピークと推定された。なお、日本産と中国産の 11.3 分のピークは、そのマススペクトルから、別成分であることが確認された。今後は、これらの試料の遺伝子解析を行い、種（品種）と成分型との相関を調べる。また、国内産カノコソウでは、北海道産が本州産と異なる成分組成を示していることから、検体数を増やし、この点についても継続検討する。

■ 結論

ボウフウについては、HPLC-DAD 法による 13 成分の定量法を確立し、モンゴル産 *S. divaricata* の根及び根茎について解析を行った。その結果 **1** 及び **2** はすべての試料において検出され、JP17 及び中国薬典の規格を満たしていることがわかった。多変量解析により地域差を検討したところ、クロモン類の含量は地域間差に大きく寄与することがわかった。特にモンゴルの北東部において **1** 及び **2** の含量は高いことがわかり、栽培地として期待された。

ニクジュヨウでは、核ゲノム上の配列解析を行うことにより、複数の遺伝子型からなる個体が多数存在することを見出した。また、*C. deserticola* 及び *C. salsa* は複数のクレードに分かれ、どちらも、少なくとも 2 系統の遺伝子型が存在すると推定された。今後、未解析試料の結果及び成分情報と合わせることで、ニクジュヨウの品質多様性の要因が明らかになると期待される。

カノコソウについては、GC/MS メタボローム解析により、日本産と中国産カノコソウ市場品の成分多様性が確認された。これらの違いと、カメバキソウ、ホッカイキソウなど、各品種間の違いが相関するののかも含め、検体数を増やし、検討を継続する。また、塩基配列解析により、各品種を鑑別可能な遺伝子領域を探索する。

参考文献

- 1) Z. Batsukh *et al.*, *J. Nat. Med.*, **74**, 170-188 (2020).
- 2) N. Tomari *et al.*, *Nat. Med.*, **57**, 233-237 (2003).
- 3) X. Li *et al.*, *PLOS One*, **8**, e58747 (2013).
- 4) K. Yanagisawa, *薬史学雑誌*, **48**, 63-74 (2013).
- 5) The committee of Japanese Pharmacopoeia Guide Book, ed., “The Guide Book of Japanese Pharmacopoeia 14th Ed.”, p. D208-210.
- 6) M. Takeuchi *et al.*, *Nat. Med.*, **55**, 225-230 (2001).

