

和漢医薬学総合研究所年報

富 山 大 学

第 50 卷 2023 年

Annual Report
Institute of Natural Medicine
University of Toyama
Vol. 50, 2023

和漢医薬学総合研究所年報

富 山 大 学

第 50 卷 2023 年

Annual Report of Institute of Natural Medicine

University of Toyama Vol. 50, 2023

富 山 大 学

和漢医薬学総合研究所

目次

巻頭言	1
総 説	
研究開発部門未病分野	
小泉 桂一	2
各部門・センターの活動と業績	
研究開発部門	
資源開発分野	
資源科学領域.....	10
天然物創薬学領域.....	13
病態制御分野	
神経機能学領域	24
生体防御学領域	32
複雑系解析分野	39
未病分野	43
国際共同研究分野	49
薬用資源管理部門	54
臨床応用部門	58
産官学連携部門	60
和漢医薬教育研修センター	63
民族薬物資料館	69
2023年度の活動記録	71

2023 年度 共同利用・共同研究活動

【探索研究】

生薬エキストライブラリーを用いた女性の身体に優しい次世代非ホルモン制御避妊薬の探索	72
JAK 非依存的 IRF1 誘導化合物の探索	73
ヒト末梢神経に作用する和漢薬ライブラリーの探索研究	74
ユビキチン-プロテアソーム系による蛋白質分解の制御に関わる和漢薬スクリーニング	75

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、研究を推進しております。

本研究所では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を鑑み、高齢者疾患対策研究、代謝・免疫疾患対策研究、未病医療・創薬研究及び資源開発研究を重点研究プロジェクトとして推進し、その成果を社会実装することを目指しています。また、これらの目標を達成するため研究開発部門の5分野（資源開発、病態制御、複雑系解析、未病、国際共同研究）が連携し、臨床研究への橋渡しを目指した基礎研究や新規メカニズムに基づく創薬基盤の構築を目指した研究を行っています。薬用資源管理部門では、和漢薬をはじめとする伝統薬物や天然薬物などの薬用資源の管理と維持、さらに天然物創薬を指向してこれらを活用した学内外との共同研究を推進しています。臨床応用部門、産官学連携部門では、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探索と社会実装研究を推進しています。和漢医薬教育研修センターでは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教育研究活動を推進しています。また2022年度に行った施設改修工事を経て、研究スペースの共有化を行い組織内での研究連携体制が大きく向上しました。本研究所は、これらの4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。

令和6年の元日に能登半島を震源に起こった地震では和漢研をはじめ富山大学でも少なからず物損などの被害がありました。研究には大きな支障はなく済みです。富山県内では西部地域が大きな被害を受け、能登半島を含めまだまだ被害が残った状況が続いております。新型感染症や震災をうけて大学での教育研究活動も新たな対応と変化が求められています。また社会的な課題として長寿高齢化社会を背景とした疾患の多様化への対応や、治療を中心とした医療から予防や悪性化・慢性化の阻止を目指した医療の必要性が挙げられます。これら健康長寿社会を実現するための課題克服には、これまでに長きにわたり我々人類が持続して保健医療に用いられてきた歴史を持つ伝統医薬学を利活用することが肝要であると考えます。さらにその実現には先端の生命科学・自然科学や科学技術を駆使して和漢医薬学領域と異分野領域との融合型共同研究を推進し、科学的エビデンスを構築することが重要です。今後とも本研究所このような目標を達成するために、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6年4月1日

和漢医薬学総合研究所 所長 早川芳弘

総説

未病研究から始まるゆらぎの生物学

富山大学和漢医薬学総合研究所 研究開発部門 未病分野

小泉 桂一

はじめに

和漢医薬学総合研究所は、(1)伝統薬学を科学するとともに、(2)伝統医学の概念(経験知)を科学的に解明する、この2つのミッションを有しています(図1)。(1)に関しては和漢研ではすでに多くの研究がなされています。一方で、(2)に関しては多くは行われていません。そこで私は、伝統医学の概念(経験知)である未病を科学的に定義化し、さらには未病医療とも言うべき新たな医療を構築すべく、2014年に未病研究への初めの一步を踏み出しました。



図1. 和漢医薬学総合研究所の2つのミッション

本総説では、1. 未病研究の初めの一步に至る経緯、2. 未病研究の現状、および3. 今後の展望、未病研究から発信する DNB 理論を基盤としたゆらぎの生物学に関して概説します。

1. 未病研究の初めの一步に至る経緯

1 回目の挑戦、伝統医学の概念(経験知)である証を科学する

最初に、未病研究への初めの一步に至るまでの経緯を述べたいと思います。現富山大学の前身の富山医科薬科大学時代に、現和漢医薬学総合研究所の前身である和漢薬研究所や医学部の和漢診療学講座を中心として富山医科薬科大学の学部横断的に、国の大型プロジェクトである 21 世紀 COE プログラム(2003年~2007年)の支援を受けて、伝統医学の概念(経験知)を科学する1回目の挑戦が行われました。研究テーマは、患者血液のプロテオミクス解析による漢方医学診断基準(証)の解明です。その当時の最先端のテクノロジーであるプロテオミクス解析とデータサイエンスを導入することによって、漢方医学における概念(経験知)である「証」(症候と体質診断)の存在を科学的に証明すること、さらに漢方薬の投与前後の血液中タンパク質の解析により薬効の評価を進め、診断および治療マーカーを特定することを目的としました。

瘀血の診断基準(瘀血スコア)					
	男	女		男	女
眼輪部の色素沈着	10	10	臍傍圧痛抵抗 左	5	5
顔面の色素沈着	2	2	臍傍圧痛抵抗 右	10	10
皮膚の甲錯(肌の荒れ)	2	5	臍傍圧痛抵抗 正中	5	5
口唇の暗赤化	2	2	回盲部圧痛・抵抗	5	2
歯肉の暗赤化	10	5	S状部圧痛・抵抗	5	5
舌の暗赤紫化	10	10	季肋部圧痛・抵抗	5	5
細絡(毛細血管の拡張)	5	5			
皮下溢血	2	10	痔疾	10	5
手掌紅斑	2	5	月経障害		10
			(科学技術庁・研究班)		
20点以下：非瘀血病態			21点以上：瘀血病態		
40点以上：重症の瘀血病態					

表1. 科学技術庁研究班 寺澤らの瘀血スコア

具体的には、関節リウマチ患者のうち瘀血(おけつ)の証を症例としました。瘀血は、生体の物質的側面を支える血(けつ)の流通に障害をきたした病態をいいます。(寺澤, 1990, Morita et al., 2022)。本臨床研究のデザインを示します。(1)関節リウマチ患者のうち瘀血と診断された16名の患者にエント

りしていただき、(2)代表的な駆瘀血剤である桂枝茯苓丸を投与前、投与後4週目、および12週目に血漿を採取、(3)CIPHERGEN社のプロテインチップシステム (SELDI-TOF MS) を用いて、血漿中のタンパク質を網羅的に解析しました。重要なポイントは、(2)の血液採取前に、漢方医師が、各々の患者の瘀血スコアを判定する点です。瘀血スコアは、和漢診療学

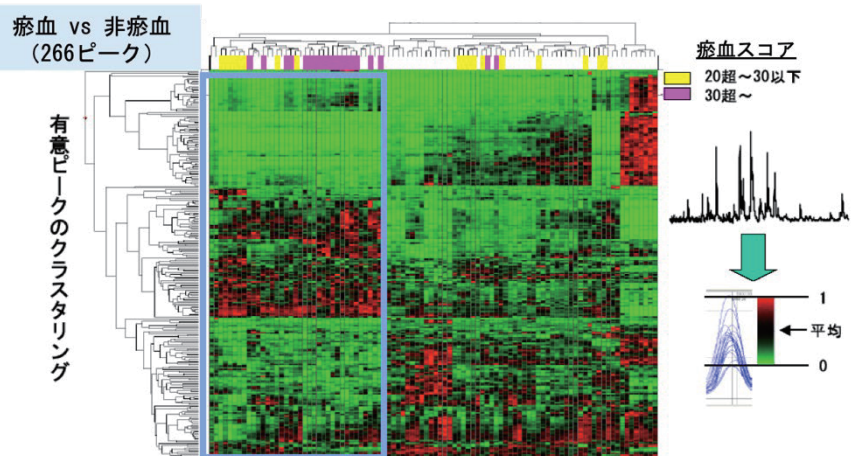


図2. 関節リウマチ患者の血漿プロテオーム解析による階層クラスタリング (Matsumoto et al., 2008の図を改変)

講座の初代教授である寺澤捷年先生らが開発したものです (表1)。瘀血スコアは、男女で点数が違います。男の場合は、眼輪部の色素沈着があれば10点、歯肉の暗赤化があれば2点というように項目ごとの点数の合計を計算します。このスコアが20点以下を非瘀血病態、21点以上を瘀血病態、および40点以上を重症の瘀血病態と分類するものです。まさに、この瘀血スコアに漢方医学の概念 (経験知) が詰まっています。最終的に、我々は SELDI-TOF MS のピークを元に階層クラスタリングを行いました (図2)。青で囲んだ検体は、明らかにほかの検体とパターンが違うことがお分かりいただけると思います。図2上部に各患者の瘀血スコアを色で示しておりますが、興味深いことに、瘀血の診断基準であるスコア20以上 (黄色)、特に30以上の人 (ピンク) がこのクラスターに多く集まっていることがわかりました。これらの結果から、我々は漢方医学の概念 (経験知) である瘀血の存在を科学的に証明することに成功しました (Matsumoto et al., 2008)。次に、先ほどの血漿中のタンパク質のピークを同定することで、桂枝茯苓丸が効果を示す人を判別するマーカーの探索いたしました。その結果、ハプトグロビン Hp2-1型が漢方薬、桂枝茯苓丸のレスポンドマーカーであることも明らかになりました (Ogawa et al., 2007)。これらの研究体験から、私は、伝統医学の概念 (経験知) は、網羅的な生体情報を収集し、(1)オミクス解析と(2)数理や情報解析を用いることで科学知に翻訳できることを学びました (Kiga et al., 2005)。また、学部の垣根を越えて大学全体で1つの研究テーマに挑戦する楽しさも知った体験でした。

2. 未病研究の現状

新たな挑戦、伝統医学の概念 (経験知) である未病を科学する

この証の存在を明らかにしてから10年後の2014年、不思議なご縁で世界的に有名な数学者である合原一幸先生 (現東京大学特別教授) にお会いしたことで、今度は、伝統医学の概念 (経験知) である未病を科学する新たな挑戦の機会を得ました。その挑戦の基盤は、合原教授らが開発した DNB 理論でした (Chen et al., 2012, Dahlem et al., 2014, Aihara et al., 2022)。2000年前にまとめられた中国最古の医学書である「黄帝内経」に、未病という言葉は遡ります。その中に「上医治未病」、未病の時期を捉えて治すことが最高の医療 (以降、未病医療と記します。) と記載されています。この未病医療は決して2000年前の古めかしい医療戦略ではありません。この医療は本邦の目指す近未来医療の一つとして位置付けら

れており、未病医療の構築は国策となっています。実際に、平成26年に閣議決定された内閣府の健康・医療戦略推進本部の健康・医療戦略に、「健康と病気を連続的に捉える未病の考え方が重要になり、新たなヘルスケア産業が創出されるなどの動きも期待される。」と記載され、閣議決定が行われています。一方で現状では、未病は伝統医学の概念（経験知）であり、未病医療を確立す

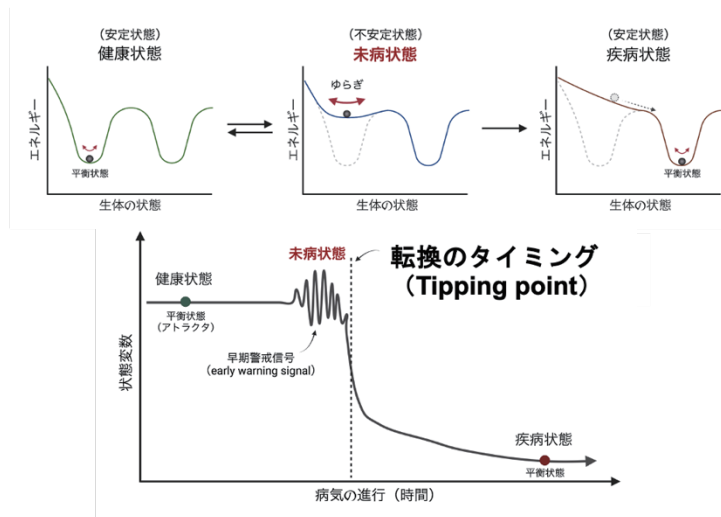


図3. DNB理論と未病状態の概念図（赤木ら、2023の図を改変）

るためには、(1)オミクス解析と数理解析に基づく未病の科学的な定義の確立、および(2)未病の検出機器の開発と臨床応用の2つを推進することが重要であると考えられます。

オミクス解析と数理学に基づく未病の科学的な定義の確立

未病の科学的な定義の理論背景は、動的ネットワークバイオマーカー理論（DNB :Dynamical Network Biomarker）に基づきます。DNB理論を用いることで、ある状態Aが次の状態Bに大きく変化する転換のタイミング（Tipping point）を捉えることが可能です。すなわち、安定状態Aを健康、安定状態Bを疾病と想定すれば、エネルギー的に不安定で転換のタイミングが未病と定義することができます。具体的には、DNB理論上は、生体情報の“ゆらぎ”が最大化するポイントを未病と定義することが可能です（図3、赤木ら、2023, Akagi et al., 2023）。現在、我々が行っている未病研究の特徴は、理論科学と実験科学の緊密な連携研究体制にあります。理論科学であるDNB理論から導き出された、生体情報の“ゆらぎ”が最大化するポイントが果たして存在するのか？メタボリックシンドロームのモデルマウスを用いて実証実験を行いました。この研究はFIRST合原最先端数理モデルプロジェクト（2014年度、内閣府）の支援の基に行われました。TSODマウスは、ヒトのメタボリックシンドロームの病態進展によく似ており、3ヶ月齢から肥満を、4ヶ月齢で高脂血症や糖尿病を、6ヶ月齢で脂肪性肝炎を順次自然発症していきます。DNB理論の実証実験としては、3から7週齢ごとにTSODマウスの脂肪組織を摘出し、マイクロアレイ法により網羅的な遺伝子発現情報を取得しました。次に、DNB解析により、この遺伝子発現情報の“ゆらぎ”が最大化する週齢の検出を行いました。その結果、TSODマウスの5週齢目の時点がDNB理論で定義される未病のタイミングであることが明らかとなり、我々は合原教授らと共同で未病の科学的な定義化に成功しました（図4、Koizumi et al., 2019）。

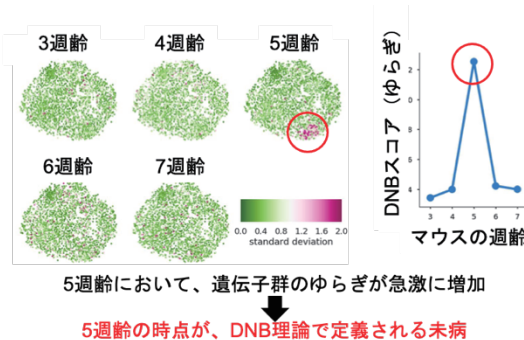


図4. 自然発症メタボリックシンドロームマウスの未病状態を検出（Koizumi et al., 2019の図を改変）

未病研究の加速、未病の検出器の開発と臨床応用（未病医療の構築）に向けて

この未病の定義化の成果を基に、現在、我々は未病の検出器の開発と臨床応用への歩みを進めています。この研究は、2021年度から、ムーンショット型研究開発事業目標2（JST、内閣府）の支援を受けて進められています。この目標は、2050年までに、臓器間の包括的ネットワークの統合的解析を通じて疾患予測・未病評価システムを確立し、疾患の発症自体の抑制および予防を目指すものです。一方で、これまでの我々の未病に関する実証実験は、TSODマウスの臓器を摘出する破壊的かつ侵襲的な方法であり、実際の臨床への応用は困難であるのが現状です。従って、DNB理論の臨床への適応には、非（低）侵襲下において大規模生体情報を入手可能な検査機器が必須です。そこで我々は、これらの条件を満たす計測機器としてラマン顕微鏡を使用することにしました。ラマン効果とは、散乱光の中に入射光と異なる波長の光が観測される現象であり、単色光を物質に照射した際に生じる散乱光の各波長の強度プロファイルは、ラマンスペクトルと呼ばれています。ラマンスペクトルは、分子構造特異的な振動エネルギーの遷移を反映していることから、物質固有なものとなります。具体的には、測定対象の試料にレーザーを照射しそこで発生する散乱光を分光計測することで取得できます。ラマン分光法最大の特徴は、気体、液体、固体を問わず、発生する散乱光を計測するだけで、試料中に含まれる分子の構造や組成を解析できる点です。多様な実験系でリアルタイム・非破壊計測が可能であること、具体的には、細胞や組織などを固定や染色などの処理を必要とせず、生きたままの状態でも継続的に解析できることから、生体試料の計測への応用研究が急激に加速しています（Ozaki *et al.*, 1987, Bot AC *et al.*, 1989, Clarke RH *et al.*, 1988）。

ラマン顕微鏡とDNB理論の融合による血液がんの未病状態の検出

生きたままの状態でも細胞の網羅的な生体情報を解析可能なラマン顕微鏡の特徴を、未病の検出機器開発に活用すべく、我々が最近試みた血液がんの未病状態の検出とその解析に関する知見を述べたいと思います（Oshima *et al.*, 2023）。正常状態においては、抗体産生細胞である形質細胞は骨髄中で休眠状態です。疾病状態では、この形質細胞が悪性化して多発性骨髄腫（Multiple Myeloma: MM）になると骨髄中で増殖します。一方で、多発性骨髄腫には、前がん状態としてMGUS（Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance）と呼ばれる状態が存在します。MGUSは、日本語で意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症と訳されます（Rajkumar *et al.*, 2014）。正常形質細胞（NL）

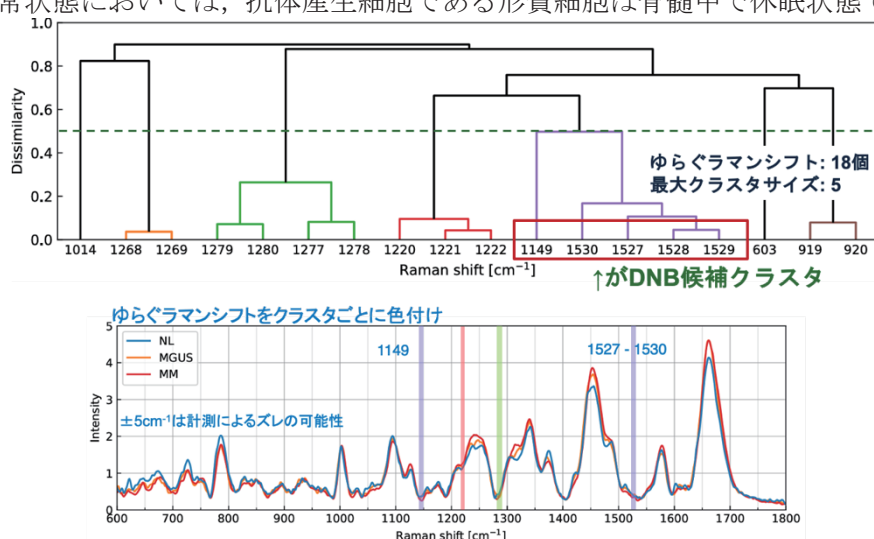


図5. 顕著にゆらぐラマンシフトの抽出とDNB候補 (Yonezawa *et al.*, 2024の図を改変)

MGUS, MM は、形態的に非常に似通っていることから、肉眼的に判断が困難なのが現状です。しかしながら現状では、主に骨髄中の染色像に基づき正常細胞比率が 10%を肉眼で判別し、その結果、抗がん剤治療の有無を判断しています。従って、新たな着想からの鑑別法の方法の開発が必要であり、我々は、DNB 理論とラマン顕微鏡を用いて新たな鑑別法の開発に挑戦しています。ラマンスペクトルのデータセットは NL, MGUS, および MM の 3 状態の患者様計 70 人、各ステージのスペクトル数は 700 以上、トータル 2500 を超える大規模な臨床検体データです。DNB 解析では MGUS を未病状態と仮定し、正常状態のデータと比較します (図 5, Yonezawa *et al.*, 2024)。ゆらぐラマンシフトは 18 個であり、それらの変数間の非類似度をもとに階層型クラスタリングしました。上段の図は 18 個のラマンシフトのデンドログラムです。一番大きなクラスタはサイズ 5 の紫で、そのピーク位置は 1149, 1527, 1528, 1529, および 1530 cm^{-1} です。紫の DNB 候補クラスタが転換のタイミング (Tipping point) を示すかどうかを確認するために DNB 解析を行いました (図 5)。図は左から DNB 候補の DNB スコア, 平均標準偏差, および平均相関強度です。DNB スコアは DNB 候補内の平均標準偏差と平均相関強度の積で、遷移状態の直前で急激に値が上昇しピークを示します。臨床的な時系列が NL, MGUS, および MM の順です。DNB スコアは MGUS で急激なピークを示した結果から、MGUS が DNB 理論で定義可能な未病状態であることが明らかとなりました。DNB ラマンシフトが明らかになったので、次に、各患者の DNB スコアを確認しました (図 6)。図は左から各患者の DNB スコア, 平均標準偏差, および平均相関強度を示し、一番右は各ステージに対応するポテンシャルです。標準偏差の分布において、NL と MM のやや密になっているグループは下の方にあり、MGUS は上の方に広がって分布しています。相関強度においても MGUS のやや密なグループが上に分布しています。各ステージをポテンシャルに対応させると図 6 右のようになります。MGUS の DNB スコアの高い患者は赤色破線のように MM 寄りで、低い患者は青色破線のように NL 寄りではないかと考えています。DNB 理論から考えると、DNB スコアの高い MGUS 患者は MM へ移行しやすいと考えられることから、今後は、DNB スコアと MM の移行の相関性を調査する予定です。なお、現在、他の血液がんの前がん状態も DNB スコアが高いことを確認しており、血液がん全般にラマンスペクトルを DNB 解析することで、未病状態を検出できると考えています。以上をまとめますと、我々は、臨床検体を計測したラマンスペクトルに DNB 理論を適用した結果、多発性骨髄腫の前がん状態である MGUS が DNB 理論で定義できる未病状態であることを同定しました。この

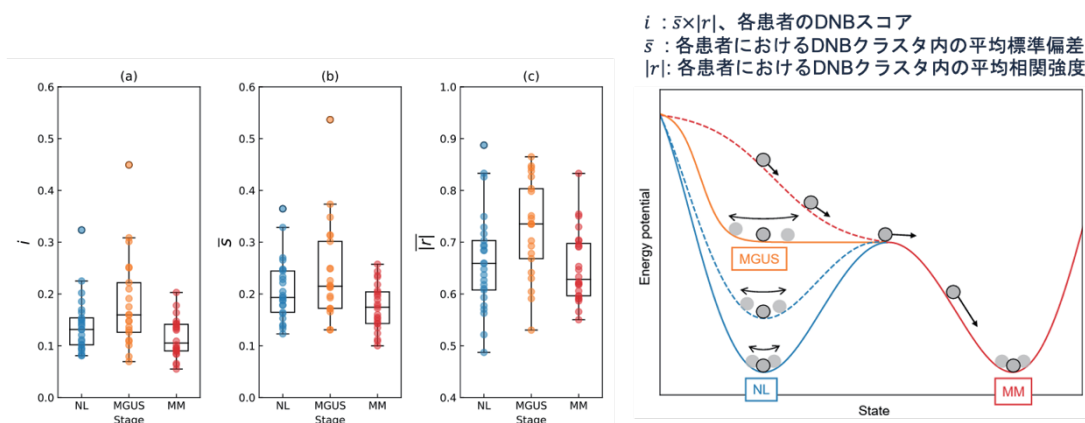


図6. 各患者の DNB スコア (Yonezawa *et al.*, 2024 の図を改変)

ことは、従来の MGUS の病理診断結果と DNB 理論の結果が合致した結果であり、DNB 理論が臨床診断のツールになり得る可能性が示唆される重要な知見であると考えられます。さらに、患者ごとの DNB スコアを求めることで、個々の Tipping point を示すことができる可能性が示唆されました。

3. 今後の展望、未病研究から発信する DNB 理論を基盤としたゆらぎの生物学

DNB 理論の適応は臨床研究のみならず、基礎研究にも適応可能です。最後に、10 年間の未病研究の歩みで見えてきた、DNB 理論の基礎研究への適応の可能性に関して述べたいと思います。具体的には、現在、我々が行っている DNB 理論を基盤としたゆらぎの生物学の研究に関しての知見を紹介します。先にも述べましたが、DNB 理論に基づく未病研究の最終目標は臨床応用です。そのために、DNB 理論による解析対象の時間軸を、健康状態、転換のタイミング (Tipping point) である未病状態、および疾病状態と仮定して、それぞれの臨床検体を用いました。しかしながら、この時間軸の仮定を免疫細胞やがん細胞の基礎的な研究に適応したらどうなるのでしょうか？一例として免疫細胞研究への DNB 理論の適応を考えてみましょう。時間軸の始まりは T 細胞の活性化前の状態、その後の活性化に向かう転換のタイミング (Tipping point)、そして終わりは活性化が終了した状態です。我々は、マウスの脾臓からナイーブ CD4+T 細胞を単離し、CD3 および CD28 に対する抗体により活性化後、ラマン顕微鏡により初期 (0 時間)、活性化開始後 2, 6, 12, 24, および 48 時間に細胞のラマンスペクトルを取得し、DNB 解析を行いました。これまでの研究から、T 細胞の活性化は 48 時間で完了することが明らかとなっています (Ichimura *et al.*, 2014)。一方で、DNB スコアは 6 時間でピークとなり、その後減少し、48 時間では最小値を示すことが確認できました (Haruki *et al.*, 2022, 図 7)。これまでに、活性化前の状態と活性化終了の状態を比較解析する研究は数多く存在します。一方で、我々は DNB 理論を用いることで、活性化の Tipping point を知ることができるようになりました。現在、がん研究

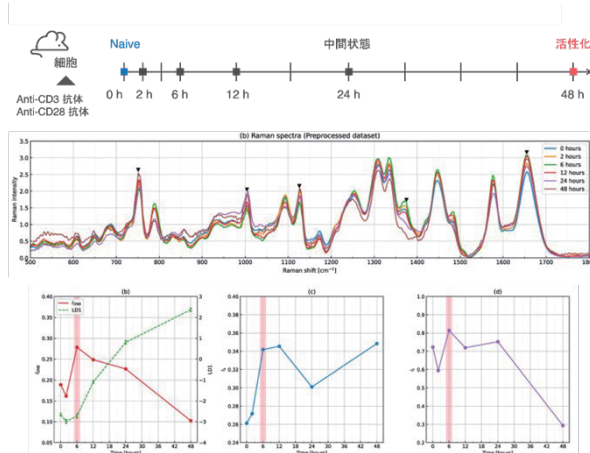


図7. T細胞の活性化の転換のタイミング (Tipping point) を検出 (Haruki *et al.*, 2022の図を改変)

においては、がん細胞の上皮間葉転換 (EMT : Epithelial-Mesenchymal Transition) の Tipping point を検出し、そのタイミングにおける生物学的な応答の解明を行っています。また、理化学研究所と共同で iPS 細胞の分化の Tipping point の検出も行っています (Fujita *et al.*, 2024, Yonezawa *et al.*, 2024)。このように、この転換のタイミング (Tipping point) でどのような生物学的な応答が起きているのか？未病研究から端を発しましたが、これを知ることが、DNB 理論を基盤としたゆらぎの生物学であり、新たな研究領域の開拓につながって行くと考えています。

おわりに

これまで述べたように、未病研究は、(1)オミクス解析と DNB 理論に基づく未病の科学的な定義の確

立を行い、次に、(2)未病の検出機器の開発と臨床応用へと少しずつですが歩を進めています。さらに、(3)未病研究から端を発して、DNB理論を基盤としたゆらぎの生物学の開拓の展望が待っていると考えます。一方で、我々は生物学的な応答のゆらぎの解釈に難渋しているのも現状です。また、そのゆらぎを精度良く捉える機器の開発、改良も必須です。これは、医薬学の一分野では手に負えるものではなく、学際的に多くの研究領域の融合が求められます。冒頭でも述べましたが、21世紀COEプログラムと同様な学部横断的な融合研究体制が未病研究でも整い、ムーンショット型研究開発事業目標2(JST, 内閣府)は、新たな学問領域を創る楽しさと厳しさを享受しつつ進行しています。我々の行っている未病研究は、ゼロから道を創る作業だと思っています。その先に、未病学という学問体系の構築があると信じています。

文献

寺澤 捷年 (1990) 症例から学ぶ和漢診療学 医学書院

Morita A, Murakami A, Noguchi K, Watanabe Y, Nakaguchi T, Ochi S, Okudaira K, Hirasaki Y, Namiki T (2022) Combination Image Analysis of Tongue Color and Sublingual Vein Improves the Diagnostic Accuracy of Oketsu (Blood Stasis) in Kampo Medicine. *Front Med (Lausanne)*. 8:790542-790548

Matsumoto C, Kojima T, Ogawa K, Kamegai S, Oyama T, Shibagaki Y, Kawasaki T, Fujinaga H, Takahashi K, Hikiami H, Goto H, Kiga C, Koizumi K, Sakurai H, Muramoto H, Shimada Y, Yamamoto M, Terasawa K, Takeda S, Saiki I (2008) Expression patterns of plasma proteins in spontaneously diabetic rats after oral administration of a Kampo medicine, Hachimi-jio-gan, using SELDI ProteinChip platform. *Evid Based Complement Alternat Med*.5:463-474

Ogawa K, Kojima T, Matsumoto C, Kamegai S, Oyama T, Shibagaki Y, Muramoto H, Kawasaki T, Fujinaga H, Takahashi K, Hikiami H, Goto H, Kiga C, Koizumi K, Sakurai H, Shimada Y, Yamamoto M, Terasawa K, Takeda S, Saiki I (2007) Identification of a predictive biomarker for the beneficial effect of a Kampo (Japanese traditional) medicine keishibukuryogan in rheumatoid arthritis patients. *Clin Biochem*. 40:1113-1121

Kiga C, Nakagawa T, Koizumi K, Sakurai H, Shibagaki Y, Ogawa K, Goto H, Saiki I (2005) Expression patterns of plasma proteins in spontaneously diabetic rats after oral administration of a Kampo medicine, Hachimi-jio-gan, using SELDI ProteinChip platform. *Biol Pharm Bull*. 28:1031-1037

Chen L, Liu R, Liu ZP, Li M, Aihara K (2012) Detecting early-warning signals for sudden deterioration of complex diseases by dynamical network biomarkers. *Sci Rep*. 2:342-349

Dahlem MA, Rode S, May A, Fujiwara N, Hirata Y, Aihara K, Kurths J (2014) Early diagnosis of complex diseases by molecular biomarkers, network biomarkers, and dynamical network biomarkers. *Med Res Rev*. 34:455-478

Aihara K, Liu R, Koizumi K, Liu X, Chen L (2022) Dynamical network biomarkers: Theory and applications. *Gene*. 15:145997-146007

赤木一考, 小泉桂一, 森下正英, 沈迅, 井村順一, 奥牧人, 笹岡利安, 戸邊一之, 門脇真, 齋藤滋 (2023) 数理学と生物実験の連携によるメタボリックシンドロームの未病遺伝子の同定. 糖尿病・内分泌

代謝科. 57:1-3

- Akagi K, Koizumi K, Kadowaki M, Kitajima I, Saito S (2023) New Possibilities for Evaluating the Development of Age-Related Pathologies Using the Dynamical Network Biomarkers Theory. *Cells*. 12:2297-2315
- Koizumi K, Oku M, Hayashi S, Inujima A, Shibahara N, Chen L, Igarashi Y, Tobe K, Saito S, Kadowaki M, Aihara K (2019) Identifying pre-disease signals before metabolic syndrome in mice by dynamical network biomarkers. *Sci Rep*. 9:8767-8778
- Ozaki Y, Mizuno A, Itoh K, Iriyama K. Inter- and intramolecular disulfide bond formation and related structural changes in the lens proteins (1987) A Raman spectroscopic study in vivo of lens aging. *J Biol Chem*. 262:15545-15551
- Bot AC, Huizinga A, de Mul FF, Vrensen GF, Greve J (1989) Raman microspectroscopy of fixed rabbit and human lenses and lens slices: new potentialities. *Exp Eye Res*. 49:161-169
- Clarke RH, Isner JM, Gauthier T, Nakagawa K, Cerio F, Hanlon E, Gaffney E, Rouse E, DeJesus S (1988) Spectroscopic characterization of cardiovascular tissue. *Lasers Surg Med*. 8:45-59
- Oshima Y, Haruki T, Koizumi K, Yonezawa S, Taketani A, Kadowaki M, Saito S (2023) Practices, Potential, and Perspectives for Detecting Predisease Using Raman Spectroscopy. *Int J Mol Sci*. 24:12170-12185
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF (2014) International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 12: e538-e548
- Yonezawa S, Haruki T, Koizumi K, Taketani A, Oshima Y, Oku M, Wada A, Sato T, Masuda N, Tahara J, Fujisawa N, Koshiyama S, Kadowaki M, Kitajima I, Saito S (2024) Establishing Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance as an Independent Pre-Disease State of Multiple Myeloma Using Raman Spectroscopy, Dynamical Network Biomarker Theory, and Energy Landscape Analysis. *Int J Mol Sci*. 25:1570-1584
- Ichimura T, Chiu LD, Fujita K, Machiyama H, Yamaguchi T, Watanabe TM, Fujita H (2016) Non-label immune cell state prediction using Raman spectroscopy. *Sci Rep*. 6:37562-37569
- Haruki T, Yonezawa S, Koizumi K, Yoshida Y, Watanabe TM, Fujita H, Oshima Y, Oku M, Taketani A, Yamazaki M, Ichimura T, Kadowaki M, Kitajima I, Saito S (2022) Application of the Dynamical Network Biomarker Theory to Raman Spectra. *Biomolecules*. 12:1730-1743
- Fujita H, Haruki T, Sudo K, Koga Y, Nakamura Y, Abe K, Yoshida Y, Koizumi K, Watanabe T (2024) Yuragi biomarker concept for evaluating human induced pluripotent stem cells using heterogeneity-based Raman finger-printing. *Biophysics and Physicobiology*. e211016_1-12
- Yonezawa S, Haruki T, Koizumi K, Watanabe TM, Abe K, Tada Y, Horita Y (2024) Effects of pseudobulk and Gaussian noise on the application of the dynamical network biomarker theory to single-cell RNA-seq data. *Journal of Advanced Simulation in Science and Engineering*. 11:147-157

各部門・センターの活動と業績

研究開発部門

Department of Research and Development

資源開発分野

Division of Medicinal Resources

資源科学領域

Section of Medicinal Resource Science

教授 庄司 翼 Prof. Tsubasa Shoji

◆研究目的

和漢薬用植物などの資源生物を材料に、分子・ゲノム・メタボロミクスなどの多面的なアプローチで、細胞、遺伝子、ゲノムレベルで代謝システムを立体的に理解し、薬用天然化合物の蓄積や代謝の質的および量的な改良を目指す。ナス科植物（タバコ、トマト、ペラドンナ など）の毒性アルカロイドを研究してきた経験に基づき、和漢医薬学や健康に資する植物資源開発を分子遺伝学および代謝工学的な手法により推進する。

- ・ ナス科薬用植物の有用アルカロイド・テルペノイド経路の分子制御
- ・ タバコ属アルカロイド経路の新規制御メカニズムの解明
- ・ 天然甘味化合物生合成・蓄積の解析
- ・ 生薬の安定供給・生産のための応用研究や産業連携

◆2023 年度研究概要

1) 転写リプログラミングによるステロイド大量合成

植物において天然化合物は、単純な構造の前駆体化合物から複数段階の酵素反応を経て合成される。多数の合成酵素遺伝子の働きを統括する司令塔役の制御因子 PhERF1 の機能を増強（過剰発現）し、100 種類以上の合成酵素遺伝子の働きを覚醒（発現誘導）させることで、園芸植物ペチュニアの葉にペチュニア属植物特有のステロイド成分の蓄積を短期間（8 日間）で飛躍的に増大させることに成功した。PhERF1 の類縁因子は、ほとんど全ての双子葉植物に存在し、それぞれの植物種で特有な植物成分の合成を統括している「万能」制御因子であると考えられる。単一の万能制御因子を用いる本手法を、さまざまな植物種に適用することで、「植物バイオものづくり」が推進されることが期待される。

◆原著論文

- 1) Wang M, Tabeta H, Ohtaka K, Kuwahara A, Nishihama R, Ishikawa T, Toyooka K, Sato M, Wakazaki H, Akashi H, Tsugawa H, Shoji T, Okazaki Y, Yoshida K, Sato R, Ferjani A, Kohchi T, Hirai MY. The phosphorylated pathway of serine biosynthesis affects sperm, embryo, and sporophyte development, and metabolism in *Marchantia polymorpha*. *Commun Biol.* 2024 Jan 24;7(1):102. doi: 10.1038/s42003-023-05746-6 .
- 2) Shoji T, Sugawara S, Mori T, Kobayashi M, Kusano M, Saito K. Induced production of specialized steroids by transcriptional reprogramming in *Petunia hybrida*. *PNAS Nexus.* 2023 Oct 31;2(10):pgad326. doi:10.1093/pnasnexus/pgad326.

◆総説

- 1) Shoji T, Hashimoto T, Saito K. Genetic regulation and manipulation of nicotine biosynthesis in tobacco: Strategies to eliminate addictive alkaloids. *J Exp Bot.* 2023 Aug 30:erad341. doi: 10.1093/jxb/erad341.

◆学会報告

(国内学会)

- 1) 庄司翼. 植物二次代謝の転写因子：代謝制御の万能因子はあるのか？ 日本植物バイオテクノロジー学会；2023 Sep 13；千葉.
- 2) 島崎智久, 大熊直生, 能勢結衣, 熊石妃恵, 庄司翼, 矢崎一史, 杉山暁史, 市橋泰範. 植物マイクロバイオータによる傷害応答シグナル伝達の干渉. 日本植物学会；2023 Sep 12；札幌.
- 3) 佐藤直樹, 神保晴彦, 吉富徹, 高野耕司, 岡咲洋三, 庄司翼, 斎藤和季, 和田元. シアノバクテリアからのトリアシルグリセロールの単離と化学的同定および蓄積条件の解明. 日本植物生理学会；2024 Mar 17；神戸.
- 4) Mengyao Wang, Hiromitsu Tabeta, Kinuka Ohtaka, Ayuko Kuwahara, Ryuichi Nishihama, Toshiki Ishikawa, Kiminori Toyooka, Mayuko Sato, Mayumi Wakazaki, Hiromichi Akashi, Hiroshi Tsugawa, Tsubasa Shoji, Okazaki Yozo, Keisuke Yoshida, Ryoichi Sato, Ali Ferjani, Takayuki Kohchi, Masami Yokota Hirai. Functions of the phosphorylated pathway of serine biosynthesis in development of *Marchantia polymorpha*. 日本植物生理学会；2024 Mar 17；神戸.
- 5) 背戸美紗代, 浜崎大輔, 高野耕司, 西澤具子, 庄司翼, 勝崎裕隆, 斎藤和季, 岡咲洋三. イネの SQDG 生合成欠損変異体のリン欠乏条件下における脂質リモデリング解析. 日本農芸化学学会；2024 Mar 24；東京.
- 6) 中村早希, 浜崎大輔, 高野耕司, 庄司翼, 勝崎裕隆, 斎藤和季, 岡咲洋三. イネに含まれるアシル化 MGDG 合成酵素活性の検出. 日本農芸化学学会；2024 Mar 24；東京.

◆その他

- 1) Shoji T. Induced production of specialized steroids by transcriptional reprogramming in plants. 浙江中医薬大学講演会. 2023 Nov 13.
- 2) 庄司翼. 遺伝子覚醒による天然物創薬：園芸植物ペチュニアにおける植物ステロイド成分蓄積の誘導. 富山大学ー熊本大学共同シンポジウム 2023 Dec 18.
- 3) 庄司翼. 植物はなぜ薬をつくるのか？ 市民公開講座. 2023 Nov 18.
- 4) 植物で有用化合物 ステロイド大量合成. 富山新聞 (朝刊). 2023 Nov 3.
- 5) 葉に遺伝子導入 有用成分大幅増. 北日本新聞 (朝刊). 2023 Nov 18.
- 6) 制御因子で葉の有用成分活性化. 北陸中日新聞 (朝刊). 2023 Nov 18.
- 7) 植物ステロイド成分蓄積 単一の制御因子使い短期間で誘導. 科学新聞. 2023 Nov 24.
- 8) 庄司翼. 植物二次代謝を制御する ERF 転写因子. 和漢医薬学総合研究所年報. 2023.4.2-8p.

◆受賞

- 1) 庄司翼：理化学研究所・環境資源科学研究センター 奨励賞 「Transcriptional regulation and metabolic genome engineering in medicinal plants」2023, 5.

◆共同研究

(国内)

- 1) 日本タバコ産業株式会社・葉タバコ研究所：*Nicotiana* 属植物におけるアルカロイド合成・輸送に関与する遺伝子に関する研究, 2023-2025.

◆研究費取得状況

- 1) 科研費基盤研究 (S) (代表：斎藤和季, 分担：庄司翼, 他名) 「薬用資源植物の化学的多様性のゲノム起源」
- 2) 科研費基盤研究 (B) (代表：斎藤和季, 分担：庄司翼, 他名) 「複合環境ストレス応答する黒米のフラボノイド生合成制御メカニズムの研究」

◆研究室在籍者

学部3年生：沢田元樹

研究開発部門

Department of Research and Development

資源開発分野

Division of Medicinal Resources

天然物創薬学領域

Section of Natural Products & Drug Discovery

【天然物化学ユニット】

教授	森田 洋行	Prof. Hiroyuki Morita
助教	児玉 猛	Assist. Prof. Takeshi Kodama
助教	中嶋 優	Assist. Prof. Yu Nakashima
研究員	ドミン キープ	Postdoctoral Fellow Do Minh Kiep

【天然薬物開発ユニット】

准教授	スレス アワレ	Assoc. Prof. Suresh Awale
-----	---------	---------------------------

◆研究目的

2つの研究ユニットがそれぞれの視点に基づき、和漢薬をはじめとする世界の天然資源から有用天然物を探索し、医薬品等開発シードを世に提供することを主たる目的とする。さらに、それぞれのユニットが異なった研究手法を用いて、さらなる有用化合物の開発と作用機序の解明を図る。

天然物化学ユニット

- ・ 天然有機化合物の生合成経路の解明
- ・ 二次代謝酵素の立体構造基盤の確立
- ・ 新規医薬品開発を目指した酵素機能の改変
- ・ 植物、微生物、海洋生物からの生理活性物質の探索
- ・ アジアにおける未利用薬用資源の探索

天然薬物開発ユニット

- ・ ヒト膵臓がん細胞（例、PANC-1, MIA Paca2, KLM-1, NOR-P1, Capan-1, PSN-1 など）を利用して、がん細胞の栄養飢餓耐性を標的とした (antiausterity strategy), 各地の伝統生薬（漢方生薬, アユルヴェーダ生薬など）の抗がん活性のスクリーニング
- ・ 活性を指標にして最先端のクロマトグラフ及び分光分析 (NMR, MS, UV, IR, CD など) 技術を活用し、成分を分離・精製ならびに同定による天然薬物資源から栄養飢餓耐性を解除する活性物質 (antiausterity agent) の探索。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行う
- ・ 活性天然化合物の構造活性相関研究ならびに栄養飢餓耐性を解除する機序の解明
- ・ Orbitrap-MS および FT-NMR 手法の活用による、活性物質 (antiausterity agent) の膵臓がん細胞の代謝に対する影響の解析

◆2023 年度研究概要

天然物化学ユニット

1. Lasso ペプチドに D-アミノ酸が導入される機構を解明

微生物から単離された機能性ペプチド MS-271 は末端に D-アミノ酸を含む唯一の Lasso ペプチドである。D-アミノ酸を含むペプチドは抗菌活性などの様々な生理活性を持つことが知られている。さらに、Lasso ペプチドは熱安定性に優れ、プロテアーゼ等の分解を受けにくいいため、ペプチド創薬の観点からも注目されている。よって、MS-271 の末端 D-アミノ酸化機構の解明は、新たな機能性ペプチドの創出に繋がるのが期待される。我々は MS-271 の末端 D-アミノ酸化に関わる奇異なエピメリ化酵素 MslH の三次元構造の取得に成功した。これにより、MslH はカルシニューリン様構造を有したこれまでに例のないエピメリ化酵素であり、その反応にはカルシウムイオンが必須であること、及び 2 セットからなる触媒残基 (His295/Asp11, His88/Asp91) を用いることで、MS-271 の生合成中間体の末端 L-アミノ酸を D-アミノ酸へと変換していることを明らかにした。また、この酵素が独自の進化によってアミノ酸のエピメリ化機構を獲得したユニークな酵素であることを示した。今回の成果は MslH の人為的な機能の改変を容易にするものである。今後は、機能を改変した MslH を用いた多様な D-アミノ酸含有 Lasso ペプチドの創出を通して、新たな機能性ペプチドの開発を目指す。

2. 植物、微生物、海洋生物からの生理活性物質の探索

ミャンマーでは、ショウガ科植物 *Curcuma comosa* の根茎が頭痛や糖尿病に対する薬として伝統的に用いられている。我々は、ミャンマー産 *C. comosa* 根茎の *n*-ヘキササン抽出物がアルギナーゼに対して阻害活性を示すことを見いだした。アルギナーゼは、心血管疾患、抗炎症性疾患、腫瘍性疾患などの創薬ターゲットと目されている酵素である。そこで、*C. comosa* 根茎の *n*-ヘキササン抽出物からアルギナーゼ阻害活性を指標として化合物の単離を進めた。その結果、3 種のグアイアン型セスキテルペノイドの取得に成功し、テルペノイド類にもアルギナーゼ阻害活性のあることを初めて明らかにした。今後、アルギナーゼ天然阻害剤のさらなる探索を進めるとともに、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性や NO 産生抑制活性などの生物活性評価を行うことで、他の疾患治療薬の開発シードの取得も目指す。

天然薬物開発ユニット

The Natural Drug Discovery Laboratory (NDDL) has made significant strides in unlocking the therapeutic potential of natural products. Through collaborative research, we've uncovered promising leads for treating diverse diseases, highlighting the immense potential hidden within nature's treasure trove.

Pancreatic Cancer:

- **Novel Compound with Unique Mechanism:** A collaboration between the University of Toyama and Nagoya University led by NDDL led to the development of a groundbreaking compound. Originally inspired by the compound plumbagin isolated from *Plumbago auriculata*, this molecule specifically targets pancreatic cancer cells in hypoxic or nutrient-starved conditions, mimicking the tumor microenvironment. It disrupts a key signaling pathway, leading to potent inhibition of tumor growth in animal models, offering hope for overcoming drug resistance. (Suresh Awale *et al.* **Journal of Medicinal Chemistry**, 2023)
- **Nicolaoidesin C:** This natural compound, isolated from *Boesenbergia pandurata*, demonstrated exceptional efficacy against pancreatic cancer cells *in vitro* and *in vivo*, highlighting its potential for novel therapeutic development. (Phan *et al.* Featured on the cover of **Journal of Natural Products**, 2023)
- **Potent Naphthoquinones:** In collaborations with international researchers from Ahmadu Bello University (Nigeria), University of Würzburg (Germany), University of Kinshasa (DR Congo), we identified two highly potent naphthoquinones exhibiting exceptional anti-austerity activity against pancreatic cancer cells. These compounds downregulated key proteins in the Akt signaling pathway, suggesting their potential to

overcome resistance mechanisms. This finding paves the way for further development of promising treatment options. (Maneenet *et al.*, **Results in Chemistry**, 2023)

- **Dioncophyllidine E:** This unique molecule, extracted from *Ancistrocladus abbreviatus*, exhibits potent antitumor activity against pancreatic cancer cells, particularly under nutrient-deprived conditions. Its intriguing "configurationally semi-stable" nature warrants further exploration. (Fayez *et al.* **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 2023)
- **Ugi Adduct 11:** In collaboration with Kyushu University, we developed a novel rapid chemobiological approach utilizing the Ugi reaction to derivatize compounds in plant extracts. This approach led to the identification of a new Ugi adduct exhibiting potent anti-austerity activity against PANC-1 cancer cells. It inhibits the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway, a crucial factor in cancer cell survival, highlighting the potential of the Ugi reaction for discovering novel anticancer agents. (Tomohara *et al.* **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, 2023)

Beyond Pancreatic Cancer:

- **Kampo Medicine:** We employed ¹H-NMR spectroscopy to elucidate the metabolic effects of the traditional formula "goreisan," providing valuable insights into its mechanism of action and paving the way for further exploration of ancient remedies. (Suresh Awale *et al.*, **Traditional & Kampo Medicine**, 2023)
- **Justicidin B:** Isolated from South African plants, this natural compound exhibits remarkable potency against HeLa cervical cancer cells, exceeding established chemotherapy drugs. It triggers cell death through multiple pathways and disrupts colony formation, offering a promising candidate for further development. (Tajuddeen *et al.* **Phytochemistry Letters**, 2023)

Neurodegenerative Diseases:

- **Alzheimer's Disease:** In collaboration with Khon Kaen University, we identified flavonoid derivatives from *Mesua ferrea* Linn flower with multi-target actions against Alzheimer's pathogenesis. These compounds inhibit enzymes linked to amyloid plaque formation and protect neurons from oxidative damage, suggesting potential therapeutic applications. (Plekratoke *et al.* **Biomedical Sciences and Clinical Medicine**, 2023)
- **Parkinson's Disease:** We developed Diacetylcurcumin Manganese Complex (DiAc-Cp-Mn), a groundbreaking compound with exceptional efficacy in protecting brain cells from Parkinson's disease models. Its mechanism of action involves combating oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and inflammation, key factors in disease progression. (Pirunkaset *et al.*, **Molecules**, 2024)
- **Depression:** An extract from *Oroxylum indicum* seeds exhibited antidepressant-like effects in a mouse model, offering a potential natural alternative to conventional antidepressants. (Chalermwongkul *et al.*, **Nutrients**, 2023)

Future Directions:

1. **Strengthening International Collaboration:** Expanding partnerships beyond current networks to leverage diverse expertise and accelerate scientific breakthroughs.
2. **Expanding the Scope of Natural Products:** Exploring the vast potential of natural products in tackling various diseases, including neurodegenerative conditions.
3. **Unveiling the Secrets of Cancer Metabolism:** Delving deeper into cancer cell metabolism to identify and understand the mechanisms of action of newly discovered compounds.

4. **Translating Research into Real-World Impact:** Focusing on preclinical and clinical evidences to ensure the safety and efficacy of our discoveries and ultimately translate them into tangible benefits for patients.

The Natural Drug Discovery Laboratory is dedicated to unlocking the full potential of nature's treasures to offer hope for a healthier future.

◆原著論文

【天然物化学ユニット】

- 1) Nakashima Y, Kawakami A, Ogasawara Y, Maeki M, Tokeshi M, Dairi T, Morita H. Structure of lasso peptide epimerase MslH reveals metal-dependent acid/base catalytic mechanism. *Nat Commun.* 2023 Aug 8;14(1):4752. doi: 10.1038/s41467-023-40232-x.
- 2) Brewitz L, Nakashima Y, Piasecka SK, Salah E, Fletcher SC, Tumber A, Corner TP, Kennedy TJ, Fiorini G, Thalhammer A, Christensen KE, Coleman ML, Schofield CJ. 5-Substituted pyridine-2,4-dicarboxylate derivatives have potential for selective inhibition of human Jumonji-C domain-containing protein 5. *J Med Chem.* 2023 Aug 10;66(15):10849-10865. doi: 10.1021/acs.jmedchem.3c01114.
- 3) Hoang NN, Kodama T, Nakashima Y, Do KM, Hnin SY, Lee YE, Prema, Ikumi N, Morita H. Arginase inhibitory activities of guaiane sesquiterpenoids from *Curcuma comosa* rhizomes. *J Nat Med.* 2023 Sep;77(4):891-897. doi:10.1007/s11418-023-01731-9.
- 4) Matchide MGT, Hnin SY, Nguekeu YMM, Matheuda EG, Nghokeng J, Tabakam GT, Djoumbissie RAD, Ngouela SA, Lee YE, Tene M, Morita H, Awouafack MD. Dryoptkirbioside, a new fructofuranoside glycerol, and other constituents from *Dryopteris kirbi* Hook et Grav Rhizomes. *Chem Biodivers.* 2023 Sep;20(9):e202301127. doi: 10.1002/cbdv.202301127.
- 5) Corner TP, Teo RZR, Wu Y, Salah E, Nakashima Y, Fiorini G, Tumber A, Brasnett A, Holt-Martyn JP, Figg Jr WD, Zhang X, Brewiz L, Schofield CJ. Structure-guided optimization of *N*-hydroxythiazole-derived inhibitors of factor inhibiting hypoxia-inducible factor- α . *Chem Sci.* 2023 Oct 27;14(43):12098-12120. doi: 10.1039/d3sc04253g.
- 6) Figg Jr. WD, Fiorini G, Chowdhury R, Nakashima Y, Tumber A, McDonough MA, Schofield CJ. Structural basis for binding of the renal carcinoma target hypoxia-inducible factor 2 α to prolyl hydroxylase domain 2. *Proteins.* 2023 Nov;91(11):1510-1524. doi: 10.1002/prot.26541.
- 7) Tanaya R, Kodama T, Lee YE, Yasuno Y, Shinada T, Takahashi H, Ito T, Morita H, Awale S, Taura F. Catalytic potential of *Cannabis* prenyltransferase to expand cannabinoid scaffold diversity. *Org Lett.* 2023 Dec 8;25(48):8601-8605. doi: 10.1021/acs.orglett.3c03410.
- 8) Do KM, Nakashima Y, Kodama T, Lee YE, Nguyen HM, Ikumi N, Morita H. Phenolic Derivatives with Anti-Acetylcholinesterase Inhibitory Activities from *Galeola nudifolia* in Vietnam. *Chem Biodivers.* 2023 Dec;20(12):e202301482. doi:10.1002/cbdv.202301482.
- 9) Kato H, Sakuta M, Tsunoda T, Nakashima Y, Morita H, Ogasawara Y, Dairi T. Peptide epimerase responsible for D-amino acid introduction in poly- γ -glutamic acid biosynthesis. *Biomacromolecules.* 2024 Jan 8;25(1)349-354. doi: 10.1021/acs.biomac.3c01000.
- 10) Tanaya R, Kodama T, Maneenet J, Yasuno Y, Nakayama A, Shinada T, Takahashi H, Ito T, Morita H, Awale S, Taura F. Substrate-dependent alteration in the C- and O-prenylation specificities of *Cannabis* prenyltransferase. *Biol Pharm Bull.* 2024 Feb;47(2): 449-453. doi: 10.1248/bpb.b23-00868.

【天然薬物開発ユニット】

- 1) Maneenet J, Tajuddeen N, Hong Nguyen H, Fujii R, Kimbadi Lombe B, Feineis D, Awale S, Bringmann G. Droserone and dioncoquinone B, and related naphthoquinones as potent antiausterity agents against human PANC-1 pancreatic cancer cells. *Results in Chemistry.* 2024; 7:

101352. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2024.101352>.
- 2) Pirunkaset E, Boonyarat C, Maneenet J, Khamphukdee C, Daodee S, Monthakantirat O, Awale S, Kijjoa A, Chulikhit Y. Effect of Diacetylcurcumin Manganese Complex on Rotenone-Induced Oxidative Stress, Mitochondria Dysfunction, and Inflammation in the SH-SY5Y Parkinson's Disease Cell Model. *Molecules*. 2024; 29(5):957. <https://doi.org/10.3390/molecules29050957>.
 - 3) Tanaya R, Kodama T, Maneenet J, Yasuno Y, Nakayama A, Shinada T, Takahashi H, Ito T, Morita H, Awale S, Taura F. Substrate-dependent alteration in the C- and O-prenylation specificities of Cannabis prenyltransferase. *Biol Pharm Bull*, 2024 Feb;47(2): 449-453. doi: 10.1248/bpb.b23-00868.
 - 4) Plekratoke K, Waiwut P, Yenjai C, Monthakantirat O, Takomthong P, Nualkaew N, Awale S, Chulikhit Y, Daodee S, Khamphukdee C, Boonyarat C. Multi-Target Actions of Flavonoid Derivatives from *Mesua ferrea* Linn Flower against Alzheimer's disease Pathogenesis. *Biomedical Sciences and Clinical Medicine*, 2023;62 (4):169-180.
 - 5) Tanaya R, Kodama T, Lee YE, Yasuno Y, Shinada T, Takahashi H, Ito T, Morita H, Awale S, Taura F. Catalytic potential of *Cannabis* prenyltransferase to expand cannabinoid scaffold diversity. *Org Lett*. 2023 Dec 8;25(48):8601-8605. doi: 10.1021/acs.orglett.3c03410.
 - 6) Nasir Tajuddeen, Séverin Muyisa, Juthamart Maneenet, Hung Hong Nguyen, Dashnie Naidoo-Maharaj, Vinesh Maharaj, Suresh Awale, Gerhard Bringmann. Justicidin B and related lignans from two South African *Monsonia* species with potent activity against HeLa cervical cancer cells. *Phytochemistry Letters*, 2023 Sep. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2023.09.007>.
 - 7) Plekratoke K, Boonyarat C, Monthakantirat O, Nualkaew N, Wangboonskul J, Awale S, Chulikhit Y, Daodee S, Khamphukdee C, Chaiwiwatrakul S, Waiwut P. The Effect of Ethanol Extract from *Mesua ferrea* Linn Flower on Alzheimer's Disease and Its Underlying Mechanism. *Curr Issues Mol Biol*. 2023 May 6;45(5):4063-4079. doi: 10.3390/cimb45050259.
 - 8) Chalermwongkul C, Khamphukdee C, Maneenet J, Daodee S, Monthakantirat O, Boonyarat C, Chotritthirong Y, Awale S, Kijjoa A, Chulikhit Y. Antidepressant-like Effect of *Oroxylum indicum* Seed Extract in Mice Model of Unpredictable Chronic Mild Stress. *Nutrients*. 2023 Nov 10;15(22):4742. doi:10.3390/nu15224742.
 - 9) Prem Narayan Paudel, Prabodh Satyal, William N. Setzer, Suresh Awale, Shiro Watanabe, Juthamart Maneenet, Rakesh Satyal, Ajaya Acharya, Milan Phuyal, and Rajendra Gyawali. Chemical-Enantiomeric Characterization and In-Vitro Biological Evaluation of the Essential Oils from *Elsholtzia strobilifera* (Benth.) Benth. And *E. blanda* (Benth.) Benth. From Nepal. *Nat Prod Commun*. 2023; Jul, 18: 1-11. doi:10.1177/1934578X231189325. doi: <https://doi.org/10.1177/1934578X23118932>.
 - 10) Fujihashi Y, Jo Kim M, Maneenet J, Awale S. Piper longum Constituents Induce PANC-1 Human Pancreatic Cancer Cell Death under Nutrition Starvation. *Chem Biodivers*. 2023 Sep;20(9):e202300280. doi: 10.1002/cbdv.202300280.
 - 11) Tomohara K, Maneenet J, Ohashi N, Nose T, Fujii R, Kim MJ, Sun S, Awale S. Ugi Adducts as Novel Anti-austerity Agents against PANC-1 Human Pancreatic Cancer Cell Line: A Rapid Synthetic Approach. *Biol Pharm Bull*. 2023;46(10):1412-1420. doi: 10.1248/bpb.b23-00224.
 - 12) Fayez S, Cacciatore A, Maneenet J, Nguyen HH, Tajuddeen N, Feineis D, Assi LA, Awale S, Bringmann G. Dioncophyllidine E: The first configurationally semi-stable, 7,3'-coupled naphthylidihydroisoquinoline alkaloid, from *Ancistrocladus* 5 abbreviates, with antiausterity activity against PANC-1 human pancreatic cancer cells. *Bioorg Med Chem Lett*. 2023; 86:129234.
 - 13) Awale S, Jo M, Watanabe S, Shibahara N, Matsumoto K. Uncovering the metabolomic effects of Kampo formulas using ¹H-NMR spectroscopy: A case study of goreisan. *Trad Kampo Med*. 2023; Aug, 10: 142-149. doi: 10.1002/tkm2.1369.
 - 14) Phan ND, Omar AM, Takahashi I, Baba H, Okumura T, Imura J, Okada T, Toyooka N, Fujii T, Awale S. Nicolaoidesin C: An Antiausterity Agent Shows Promising Antitumor Activity in a

Pancreatic Cancer Xenograft Mouse Model. *J Nat Prod.* 2023 Jun 23;86(6):1402-1410.
doi: 10.1021/acs.jnatprod.3c00019.

- 15) Awale S, Baba H, Phan ND, Kim MJ, Maneenet J, Sawaki K, Kanda M, Okumura T, Fujii T, Okada T, Maruyama T, Okada T, Toyooka N. Targeting Pancreatic Cancer with Novel Plumbagin Derivatives: Design, Synthesis, Molecular Mechanism, *In Vitro* and *In Vivo* Evaluation. *J Med Chem.* 2023 Jun 22;66(12):8054-8065. doi: 10.1021/acs.jmedchem.3c00394.

◆著書

【天然物化学ユニット】

- 1) Awouafack MD, Lee Y, Morita H. Xanthohumol: Recent advances on resources, biosynthesis, bioavailability and pharmacology in *Handbook of Dietary Flavonoids*: Springer Nature Switzerland. Jian Bo Xiao (eds). 2023. doi: 10.1007/978-3-030-94753-8_52-1.

◆総説

【天然物化学ユニット】

- 1) Morita H, Lee YE, Shi SP. Identification of a diarylpentanoid-producing polyketide synthase in the biosynthesis of 2-(2-phenylethyl)chromones in agarwood. *J Nat Med.* 2023 Sep;77(4):667-676. doi: 10.1007/s11418-023-01743-5.
- 2) Morita H. Dual engineering of olivetolic acid cyclase and tetraketide synthase for the formation of longer alkyl-chain olivetolic acid analogs and their antibacterial activities. *Chem Pharm Bull.* 2024 Jan; 72(1):1-10. doi: 10.1248/cpb.c23-00692.
- 3) Gunter NV, The SS, Jantan I, Law KP, Morita H, Mah SH. Natural xanthenes as modulators of the Nrf2/ARE signaling pathway and potential gastroprotective agents. *Phytother Res.* 2024 Feb; DOI: 10.1002/ptr.8160.

【天然薬物開発ユニット】

- 1) Hamieh Goshtasbi, Yuri B. Okolodkov, Ali Movafeghi, Suresh Awale, Azam Safary, Jaleh Barar, Yadollah Omid. Harnessing microalgae as sustainable cellular factories for biopharmaceutical production. *Algal Research*: 2023, 74, 103237. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2023.103237>.

◆学会報告

【天然物化学ユニット】

(国際学会)

- * 1) Morita H. Engineering of biosynthetic enzymes to synthesize bioactive compounds. ICSTE UNM 2023 ; 2023 Aug 10 ; マカッサル (Invited lecture).
- * 2) Morita H. Engineering of biosynthetic enzymes to synthesize bioactive compounds. Asia Pharm V ; 2023 Aug 17-18 ; Ho Chi Mihn City (Invited lecture).
- * 3) Morita H. Identification of a diarylpentanoid-producing polyketide synthase in the biosynthesis of 2-(2-phenylethyl)chromones in agarwood. 第 59 回植物化学シンポジウム ; 2023 Nov 10 ; 東京 (Invited lecture).
- * 4) Morita H. Engineering of biosynthetic enzymes to synthesize bioactive compounds. 12th CSP-KSP-JSP Joint symposium ; 2023 Nov 26 ; 広州 (Invited lecture).

(国内学会)

- 1) 近藤結美, 加藤敦, 児玉猛, 森田洋行. ダイダイ(*Citrus aurantium*)含有成分を用いた機能性化粧品の開発研究. 第 40 回和漢医薬学会学術大会 ; 2023 Aug 26-27 ; 富山.
- 2) 岡野芽依, 西浦菜摘, Rukman Muslimin, 手島愛子, Mohamed Ali Elrefaiy, Kiep Min Do, 児玉猛, 森田洋行, Ahmed T. Ayoub, 荒川賢治. 計算機予測に基づくランカサイジンのエステル化誘導体の機能評価. 第 37 回日本放線菌学会大会 ; 2023 Sep 7-8 ; 広島.
- 3) Hnin SYY, Nakashima Y, Kodama T, Morita H. Structural-based engineering of Amarylidaceae-O-methyltransferases (2nd). 日本生薬学会第 69 回年会 ; 2023 Sep 9-10 ; 仙台.

- 4) 中嶋優, 川上篤士, 小笠原泰志, 大利徹, 森田洋行. ラッソペプチド生合成を担うエピメリ化酵素 MslH の X 線結晶構造解析(第 2). 日本生薬学会第 69 回年会 ; 2023 Sep 9-10 ; 仙台.
- 5) 中嶋優, 川上篤士, 小笠原泰志, 大利徹, 森田洋行. ラッソペプチドのエピメリ化を担う MslH の結晶構造解析. 酵素工学会第 90 回講演会 ; 2023 Nov 10 ; 東京.
- * 6) 第 42 回日本トリプトファン研究会学術集会 ; 2023 Dec 2-3 ; 富山 (招待講演).
- 7) Hnin SYY, Nakashima Y, Kodama T, Morita H. The structural-guided studies for Amaryllidaceae *O*-methyltransferases. 日本農芸化学会 2024 年度大会 ; 2024 Mar 24-27 ; 東京.

【天然薬物開発ユニット】

(国内学会)

- 1) Suresh Awale, Juthamart Maneenet, Nguyen Duy Phan, Tsutomu Fujii, Takuya Okada, Naoki Toyooka. Nicolaoidesin C: A Promising Antiausterity Agent with Antitumor Efficacy in a Pancreatic Cancer Xenograft Model. 日本薬学会第 144 年会 ; 2024 Mar 28-31 ; 横浜.
- 2) Juthamart Maneenet, Rintaro Fujii, Hung Hong Nguyen, Suresh Awale. Meroterpenoids from *Callistemon subulatus* induce PANC-1 human pancreatic cancer cell death by targeting the Akt/mTOR/Autophagy pathway. 日本生薬学会第 70 回年会 ; 2023 Sep 9-10 ; 仙台.
- 3) 岡田卓哉, 丸山貴裕, 岡田貴大, Nguyen Duy Phan, Min Jo Kim, Juthamart Maneenet, 神田光郎, 奥村知之, 藤井努, Suresh Awale, 豊岡尚樹. 「がん微小環境」を標的とした既存の抗がん剤とは異なる作用機序に基づく新規膵臓がん治療薬開発の取り組み. 第 40 回 メディシナルケミストリーシンポジウム ; 2023 Nov 13-15; Nagoya.
- 4) 千野友莉, 横山慧太, Lanke Prudhvi, 岡田卓哉, Nguyen Duy Phan, Juthamart Maneenet, Suresh Awale, 豊岡尚樹. がん微小環境に焦点を当てた新規膵臓がん治療薬の開発 ~新規 piperonaline 誘導体の合成および構造—活性相関研究—. 第 40 回 メディシナルケミストリーシンポジウム ; 2023 Nov 13-15; Nagoya.

◆その他

【天然物化学ユニット】

- 1) Morita H. Engineering of biosynthetic enzymes to synthesize bioactive compounds. Seminar on KEFARMASIAN TAHUN 2023 ; 2023 Aug 9 ; マカッサル.
- 2) Hoang NN, Kodama T, Nakashima Y, Do KM, Hnin SYY, Lee Y, Morita H. Arginase inhibitory activities of guaiane sesquiterpenoids from *Curcuma comosa* rhizomes. 第 7 回富山・パーゼルジョイントシンポジウム ; 2023 Nov 10 ; 富山 (ハイブリッド).
- 3) Kodama T. Functional modification of biosynthetic enzymes to create natural product analogs. 2023 China-Japan Youth Science and Technology Cultural Exchange Program ; 2023 Nov 12 ; 杭州.
- 4) Morita H. Engineering of biosynthetic enzymes to synthesize bioactive compounds. Seminar in Jinan University ; 2023 Nov 26 ; 広州.

【天然薬物開発ユニット】

- 1) Suresh Awale. Innovate to Elevate: Optimizing Research Impact, Strategies for Academic Excellence. Faculty of Pharmaceutical Science, Ubon Rachatani University, Thailand (Invited Lecture) 2024 Feb 16.
- 2) Suresh Awale. Innovate to Elevate: Optimizing Research Impact, Strategies for Academic Excellence. Faculty of Pharmaceutical Science, Khon Kaen University, Thailand (Invited Lecture) 2024 Feb 15.
- 3) Suresh Awale. How to Find a Cure for Pancreatic Cancer? Strategies and Leads from Natural Products. Faculty of Pharmaceutical Science, Khon Kaen University, Thailand (Invited Lecture) 2024 Feb 12.

- 4) Suresh Awale. How to Find a Cure for Pancreatic Cancer? Strategies and Leads from Natural Products. Institute of Pharmacy/Pharmacognosy, University of Innsbruck (Invited Lecture, Online) 2023 May 22, Austria (Invited lecture).
- 5) Suresh Awale. 天然物からの抗がん剤開発に向け。和漢薬・漢方薬ちゃんげ？一緒に考えてみんまいけ。富山大学公開講座。2023 Oct 21.
- 6) The University of Toyama find a promising therapeutic agent for pancreatic cancer with unique mechanism of action. Science Japan. 2023年7月20日.
- 7) 富山大学等成功开发出胰腺癌治疗药物的候选化合物，作用机理不同于现有药物。JST 客観日本（中国語版）。2023年7月6日.
- 8) 膵臓がんの薬候補 植物から見つける 富山大 スレス・アワレ准教授。中日新聞電子版 2023年7月18日 11時30分 (7月18日 11時30分更新).
- 9) 膵臓がんの薬候補 植物から発見 世界の伝統薬に大きな可能性。中日新聞。2023年7月15日.
- 10) ショウガ科の植物「オオバンガジュツ」に“すい臓がん治療”に効果のある成分…治療薬開発で期待。富山テレビ。2023年6月28日.
- 11) 膵臓がん治療へ有効 ショウガ科植物から新化合物，富山大アワレ准教授ら作製。北日本新聞。2023年6月28日.
- 12) すい臓がんにショウガ成分が効果富大和漢研発表腫瘍の成長阻害。富山新聞。2023年6月28日.
- 13) Cover Page highlight “Nicolaoidesin C: An Antiausterity Agent Shows Promising Antitumor Activity in a Pancreatic Cancer Xenograft Mouse Model”, Journal of Natural Products. 2023 June, Vol 86 (6).
- 14) 新たな膵臓がん治療薬候補を創製，既存の抗がん剤とは異なる作用機序—富山大ほか。医療 News QLifePro. 2023年6月6日.
- 15) すい臓がん治療に期待新たな化合物を合成富大の研究グループ。富山新聞。2023年6月6日.
- 16) 膵臓がん治療へ新化合物 富山・名古屋大の研究グループ作製。北日本新聞。2023年6月6日.
- 17) 既存の抗がん剤とは異なる作用機序に基づく新たな膵臓がん治療薬候補化合物の創製に成功。日本の研究。2023年6月5日.

◆共同研究

【天然物化学ユニット】

(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，2016～
- 2) Prema (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，2016～
- 3) 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，2019～
- 4) 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，2019～
- 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，2016～
- 6) 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，2019～
- 7) Christopher J Schofield (英国・オックスフォード大学化学部)：2-オキシグルタル酸オキシゲナーゼ天然阻害剤の探索，2021～
- 8) Maurice D. Awouafack (カメルーン・チャング大学)：カメルーン産薬用植物からの生物活性化合物の探索，2021～

(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, 2017~
- 2) 尾仲宏康 (東京大学大学院農学生命科学科) : ゴードスポリン耐性作用メカニズムの構造学的解析, 2018~
- 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, 2019~
- 4) 濱野吉十 (福井県立大学生物資源学科生物資源学研究科) : Streptothricin 類縁体生合成酵素の X 線結晶構造解析, 2020~

(学内)

- 1) 田浦太志 (薬学部) : 大麻カンナビノイド生合成の改変, 2018~2023

【天然薬物開発ユニット】

(海外)

- 1) Prof. Gerhard Bringmann (Institut fuer Organische Chemie, Universitat Wuerzburg, Germany) : Discovery of potential natural anticancer agents, 2016~
- 2) Prof. Heiko Ihmels (Universitat Siegen, Germany): Synthesis of naphthylisoquinoline alkaloids as potential anticancer agent against pancreatic cancer, 2020~
- 3) Prof. Hermann Stuppner (Institute of Pharmacy/Pharmacognosy, University of Innsbruck, Austria): Discovery of novel secondary metabolites from higher plants with anticancer activities, 2017~
- 4) Prof. Simon Lewis (Department of Chemistry, University of Bath, United Kingdom): Synthesis of grandifloracin analogues as the potential anticancer agents, 2017~
- 5) 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~
- 6) 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~
- 7) 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~
- 8) 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~
- 9) 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~
- 10) Prof. Yu-Jang Li (Department of Applied Chemistry, National Chiayi University, Taiwan): Synthesis of antiausterity strategy based anticancer agents, 2015, 9~
- 11) Prof. Yaowared Chulikhit (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kane University). Isolation and identification of bioactive constituents from *Jatropha multifida*. 2022~
- 12) Prof. Chantana Boonyarat (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kane University). Isolation and identification of bioactive constituents from *Mesua ferrea* Linn. 2022~

(国内)

- 1) 上田純也 (広島国際大学薬学部) : 天然物由来 antiausterity 化合物の検索, 2015~
- 2) 友原啓介 (基幹教育院 九州大学) : Ugi 反応を利用した新規抗がん剤の創製, 2022~
- 3) 田浦太志 (岩手医科大学) : 生合成された CBGA 誘導体の抗膵臓癌活性, 2023~

(学内)

- 1) 藤井努 (医学部), 奥村知之 (附属病院) : 選択した化合物の抗膵臓癌活性に関する研究, 2018~
- 2) 豊岡尚樹 (工学部・生命工学科) : 天然物から着想を得た抗がん剤の合成, 2016 ~
- 3) 渡辺志朗 (和漢医薬学総合研究所) : 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, 2016~
- 4) 松谷裕二 (薬学部) : 合成 Guggulsterone 誘導体の antiausterity 評価, 2018~

- 5) 高崎一朗 (工学部・生命工学科) : NR4a1 拮抗薬の antiausterity 活性に関する研究, 2018
～

◆研究費取得状況

【天然物化学ユニット】

- 1) 基盤(B) (代表: 森田洋行) 「AchE 阻害活性アルカロイドの骨格生合成酵素の機能解析と改変」
- 2) 基盤(S) (代表: 大利徹, 分担: 森田洋行) 「天然ペプチド系化合物に構造・機能多様性をもたらす新規酵素・生合成機構の解明と応用」
- 3) AMED (代表: 尾仲宏康, 分担: 森田洋行) 「SRP (シグナル認識粒子) に作用する抗生剤の探索」
- 4) 若手研究 (代表: 中嶋優) 「ヒト由来 2-オキソグルタル酸依存性酸化酵素の天然阻害剤の探索とその誘導体合成」
- 5) 基盤(C) (代表: 児玉猛) 「カンナビノイド類の構造多様性拡大に寄与する機能改変酵素の創出」
- 6) 小林国際奨学金財団研究助成 (代表: 中嶋優) 「難治性癌に高発現している AspH の阻害物質を探索し, 癌治療薬リード化合物の開発に資する」
- 7) 武田科学振興財団 (代表: 中嶋優) 「難治性癌に高発現する AspH を標的とした抗癌剤リード化合物の探索」
- 8) 日本予防医学研究所共同研究費 (代表: 森田洋行, 分担: 児玉猛) 「新たな薬用資源の探索」

【天然薬物開発ユニット】

- 1) 2023 年 基盤研究(B) (代表: Awale Suresh) 「Investigation on naphthylisoquinoline alkaloids as potential antiausterity chemotherapy for pancreatic cancer」

◆研究室在籍者

【天然物化学ユニット】

学部 4 年生: 岩井晴太
学部 4 年生: 山口達也
学部 6 年生: 日江井 花菜
大学院修士 1 年: Ginsha Zakatina Rahman
大学院修士 1 年: Yochidami Akhsanitaqwin (10 月入学)
大学院修士 1 年: 李 金沢 (10 月入学)
大学院修士 2 年: 銭 荘
大学院博士 1 年: Saw Yu Yu Hnin
大学院博士 1 年: Zin Paing Htoo
大学院博士 3 年: 棚谷綾介
大学院博士 3 年: 邊 輝庸
大学院博士 3 年: 高 準徽
大学院博士 3 年: Hoang Nam Nhat (10 月入学)
外国人客員研究員: Yves Martial Mba Nguekeu (6 月～)
外国人客員研究員: Yuan-E Lee (4 月～8 月)

【天然薬物開発ユニット】

学部 3 年生: 村下彩乃
学部 3 年生: 大沼愛奈
学部 5 年生: 尾島智遥
学部 5 年生: 黒田雅浩
学部 6 年生: 佐藤真央
大学院修士 1 年: 藤井麟太郎

外国人客員研究員：Juthamart Mannenet

外国人客員研究員：Rawiwun Kaewamatawong (タイ・ウボンラチャタニ大学, 2023, 5/1
～5/31)

◆学位（修士，博士）取得者

【天然物化学ユニット】

修士論文

銭 荘：Domain swapping between glutamate ligases MurD2 and MurD involved in peptidoglycan biosynthesis

博士論文

棚谷綾介：大麻プレニル基転移酵素の機能解析およびカンナビノイド関連化合物の生物活性に関する研究

研究開発部門

Department of Research and Development

病態制御分野

Division of Bioscience

神経機能学領域

Section of Neuromedical Science

【神経機能学ユニット】

教授	東田 千尋	Prof. Chihiro Tohda
助教	楊 熙蒙	Assist. Prof. Ximeng Yang
助教	稲田 祐奈	Assist. Prof. Yuna Inada
研究員	小松 かつ子	Postdoctoral Fellow Katsuko Komatsu

【和漢薬知統合学ユニット】

准教授	東田 道久	Assoc. Prof. Michihisa Tohda
-----	-------	------------------------------

◆研究目的

神経機能学ユニット

- ・神経機能の維持・亢進に関わる神経回路形成機序
- ・アルツハイマー病，脊髄損傷，頸椎症，サルコペニア，緑内障に対する根本的治療を目指した和漢薬研究
- ・神経機能を制御する，中枢神経と末梢臓器のクロストークの分子基盤
- ・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臨床研究
- ・ヒトの心身の健康状態に影響する要因分析とバイオマーカーの探索

和漢薬知統合学ユニット

- ・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
- ・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超低濃度作働性治療薬の開発
- ・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
- ・「抗がん薬副作用による心不全」「致死性再発心筋梗塞」を予防する和漢薬処方の開発
- ・各種遺伝子導入培養細胞を利用した「“糖尿病治療”と“認知症状緩和”のための漢方処方の開発」を目指した基礎的研究

◆2023 年度研究概要

1) 認知症に関する研究

アルツハイマー病モデルマウスの記憶障害の改善に軸索修復・再伸展が重要であることを示し，その現象を担う分子として SPARC と Collagen-I の相互作用メカニズムを見出した(原著論文2)。Amyloid β 凝集を抑制する化合物として和漢薬ライブラリーのスクリーニングにより Alkannin を見出した(原著論文1)。天然 triterpenoid saponin の抗アルツハイマー病活性についても網羅的に調べた(総説2)。

2) 生薬の品質研究

芍薬(原著論文3)，骨碎補(原著論文4)，大黄(原著論文5)に関してそれぞれ成分分析を行った。成分プロファイルを明らかにし，また大黄に関してはマイクログリアに対する活性を種ごとに比較した。様々なアジアの薬用植物について持続的利用を目指した標準化研究についてまとめた(総説3)。

3) 基礎研究を植物性医薬品開発に繋げるための臨床研究

これまで、ジオスゲニンやジオスゲニン高濃度ヤマイモエキスに関して、アルツハイマー病モデルマウスでの記憶障害改善作用や正常マウスでの記憶亢進作用（基礎研究）と、健常人での認知機能亢進作用（臨床研究）を示してきた。ジオスゲニン高濃度ヤマイモエキスに関して、軽度認知障害および軽度アルツハイマー型認知症への効果を検討する特定臨床研究を実施・終了し、結果の解析に入った。またこれまで、脊髄損傷モデルマウスでの運動機能障害改善作用（基礎研究）、ロコモティブシンドロームでの歩行機能改善作用（臨床研究）を示したニクジュヨウエキスに関して、現在は頸椎症性脊髄症の機能改善効果を検討するマウスモデル実験と特定臨床研究を実施中であり、これらの取り組みについてまとめた（総説1）。

4) ヒトの心身の健康状態に影響する要因分析とバイオマーカーの探索

昨年度の臨床研究で見出した、幸福度向上に関連する可能性のある分子について、その体内動態や機能を調べるために動物実験を行っている。

5) 緑内障治療薬の開発研究

正常眼圧緑内障のマウスモデルを用いて、視神経伸展、視野回復をもたらす薬物を和漢薬から探索している。

6) 骨格筋萎縮誘発の記憶障害に対する予防研究

廃用性の骨格筋萎縮マウスに誘発される記憶障害の発症を予防する戦略を、薬物投与及び myokine 制御の観点から進めている。

7) 和漢薬作用の独自性に関する研究（和漢薬知統合学ユニット）

和漢薬・漢方薬効果の独自性として a) 生体に作働薬として作用（純薬のほとんどが抑制薬）、b) 生薬の組み合わせ効果（対薬）、c) 超微量成分の有効性、が考えられる。これらを明らかにすることにより、和漢薬に関する新しい研究戦略の提供とそれに基づく治療戦略の構築を目指した研究を、2020年度までに構築した120種生薬個々の成分プロファイルと細胞作用の基礎的検討（形態変化観察と発現遺伝子ライブラリーの構築）を出発点として推進している。

本年度は抗うつ効果との関連性を示唆している BNIP-3 の mRNA 発現に及ぼす各種生薬の効果についての知見を得て、その増減と気の上下との関連性についての考察に歩を進めている。また補中益気湯に関する作用解析はこれまでも継続してすすめているが、その構成生薬である黄耆に関して、上記 BNIP-3 上昇に加えて、small RNA 発現変化も見出している。今後は、黄耆を軸にした生薬の組み合わせによる効果の変化と作用の分子的機序に関する検討を進めるとともに、network pharmacology 的な机上解析と実験結果を対比することで、各種うつ病態における関連生体内因子の分類と和漢薬・漢方薬の作用・使い分けについての検討を推進する。

◆原著論文

【神経機能学ユニット】

- 1) Hosoi T, Yazawa K, Imada M, Tawara A, Tohda C, Nomura Y, Ozawa K. Alkannin Attenuates Amyloid β Aggregation and Alzheimer's Disease Pathology. *Mol Pharmacol.* 2023 May;103(5):266-273. doi: 10.1124/molpharm.121.000468.
- 2) Yang X, Tohda C. Diosgenin restores memory function via SPARC-driven axonal growth from the hippocampus to the PFC in Alzheimer's disease model mice. *Mol Psychiatry.* 2023 Jun;28(6):2398-2411. doi: 10.1038/s41380-023-02052-9.
- 3) Dong Y, Toume K, Zhu S, Shi Y, Tamura T, Yoshimatsu K, Komatsu K. Metabolomics analysis of peony root using NMR spectroscopy and impact of the preprocessing method for NMR data in multivariate analysis. *J Nat Med.* 2023 Sep;77(4):792-816. doi: 10.1007/s11418-023-01721-x.
- 4) Dong Y, Toume K, Kimijima S, Zhang H, Zhu S, He Y, Cai S, Maruyama T, Komatsu K. Metabolite profiling of *Drynariae Rhizoma* using ^1H NMR and HPLC coupled with multivariate statistical analysis. *J Nat Med.* 2023 Sep;77(4):839-857. doi: 10.1007/s11418-023-01726-6.

- 5) Kuboyama T, Hotta K, Asanuma M, Ge YW, Toume K, Yamazaki T, Komatsu K. Quality assessment of *Rheum* species cultivated in Japan by focusing on M2 polarization of microglia. *J Nat Med*. 2023 Sep;77(4):699-711. doi:10.1007/s11418-023-01710-0.

◆著書

【神経機能学ユニット】

- 1) 小松かつ子. パートナー生薬学 改訂第4版増補. 木内文之, 小松かつ子, 三卷祥浩編. 東京; 南江堂; 2023 Mar. 第2章生薬の歴史, 第3章生薬の基原植物の形態と分類; p.15-29, 31-50.

◆総説

【神経機能学ユニット】

- 1) 東田千尋, 楊熙蒙, 稲田祐奈. 富山から発信する食薬区分を生かした和漢薬研究. 2023 Dec; 月刊フードケミカル 12月号 通巻 464号.
- 2) Zhou JC, Li HL, Zhou Y, Li XT, Yang ZY, Tohda C, Komatsu K, Piao XH, Ge YW. The roles of natural triterpenoid saponins against Alzheimer's disease. *Phytother Res*. 2023 Nov;37(11):5017-5040.
- 3) Komatsu K. Comprehensive study on genetic and chemical diversity of Asian medicinal plants, aimed at sustainable use and standardization of traditional crude drugs. *J Nat Med*. 2023 Dec; (online). doi:10.1007/s11418-023-01770-2.

◆学会報告

【神経機能学ユニット】

(国際学会)

- * 1) Yang X, Tohda C. Long-distance axonal regeneration in the brain recovers memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. 17th Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry (APSN2023), Young Investigator Colloquium; 2023 Jun 19-21; Singapore. (口頭, 査読有)
- * 2) Tohda C. Social implementation taking advantage of Borderline of Pharmaceuticals to Non-pharmaceuticals -Diosgenin improves cognition in Alzheimer's disease model mice and humans-. The 10th International Congress of Asian Society of Toxicology (ASIATOX-X); 2023 Jul 17-20; Taipei. (口頭, 査読有)
- 3) Inada Y, Tohda C. Factors related to subjective well-being and responsible molecules interacting the brain and the locomotor system. *Neuroscience 2023*; 2023 Nov 11-15; Washington D.C. USA. (ポスター, 査読有)
- 4) Iki T, Tohda C. Skeletal muscle atrophy reduces cognitive function in young normal mice. *Neuroscience 2023*; 2023 Nov 11-15; Washington D.C. USA. (ポスター, 査読有)
- 5) Izuo N, Ikejima D, Chino K, Kuboyama T, Tohda C, Muramatsu S, Nitta A. Shati/Nat8l modulates hippocampal neuronal transmission for healthy cognition; toward therapeutics for dementia. 62nd Annual Meeting of ACNP; 2023 Dec 3-6; Tampa, USA.

(国内学会)

- * 1) 東田千尋. 食素材生薬による神経機能の活性化—基礎研究から臨床研究まで—. *Ifia2023/HFE2023*; 2023 May 17-19; 東京. (招待講演, 査読なし)
- * 2) 東田千尋. 食薬区分を生かした和漢薬研究の社会実装. 日本食品化学学会第29回総会・学術大会; 2023 Jun 8-9; 富山. (招待講演・基調講演, 査読なし)
- 3) 金田みづほ, 井城綾沙, 野本かおり, 東田千尋. 骨格筋萎縮により誘発される記憶障害に対する水溶化 Rutin の作用. 日本食品化学学会第29回総会・学術大会; 2023 Jun 8-9; 富山. (口頭, 査読有)
- 4) 羽柴圭悟, 須山真聡, 東田千尋. 頸椎症性脊髄症モデルマウスに対するニクジュヨウエキスおよびアクテオサイドの効果. 日本食品化学学会第29回総会・学術大会; 2023 Jun

- 8-9 ; 富山. (口頭, 査読有)
- * 5) 東田千尋. プラセンタエキスによる記憶障害改善作用. 第 65 回日本老年医学会学術集會ランチョンセミナー ; 2023 Jun 18 ; 横浜. (招待講演, 査読なし)
- 6) 東田千尋, 楊熙蒙, 稲田祐奈. Diosgenin によるアルツハイマー病の記憶改善～軸索再投射メカニズムの解明と臨床研究での検証～. 第 50 回日本毒性学会学術年会 ; 2023 Jun 19-21 ; 横浜. (口頭, 査読有)
- 7) Tohda C. Diosgenin improves memory in Alzheimer's disease - Axonal reprojection mechanism and validation in clinical studies. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会/第 66 回日本神経化学会大会合同大会 ISN/JSN ジョイントシンポジウム “Alzheimer’s disease research in Neurochemistry led by woman scientists”; 2023 Jul 6-8 ; 神戸. (口頭, 査読有)
- 8) 楊熙蒙, 東田千尋. Galectin-1 contributes to axonal regeneration in the brain and memory recovery in Alzheimer’s disease model mice. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会/第 66 回日本神経化学会大会合同大会 ; 2023 Jun 6-8 ; 神戸. (口頭, 査読有)
- 9) 稲田祐奈, 東田千尋. Investigation of molecules responsible for controlling happiness, physical function, and cognitive function in humans. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会/第 66 回日本神経化学会大会合同大会 ; 2023 Jun 6-8 ; 神戸. (口頭, 査読有)
- 10) 井城綸沙, 東田千尋. Skeletal muscle atrophy-derived hemopexin induced memory impairment in normal mice. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会/第 66 回日本神経化学会大会合同大会 ; 2023 Jun 6-8 ; 神戸. (口頭, 査読有)
- 11) 渋谷省吾, 東田千尋. Effects of diosgenin on optic nerve growth in an optic nerve crush model mouse. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会/第 66 回日本神経化学会大会合同大会 ; 2023 Jun 6-8 ; 神戸. (口頭, 査読有)
- 12) 永田朋也, 楊熙蒙, 東田千尋. Exploration of key transcription factors for diosgenin-induced axonal regeneration in the brain. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会/第 66 回日本神経化学会大会合同大会 ; 2023 Jun 6-8 ; 神戸. (口頭, 査読有)
- 13) 羽柴圭悟, 東田千尋. Effects of acteoside on neurological disabilities in the mouse model of cervical spondylotic myelopathy. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会/第 66 回日本神経化学会大会合同大会 ; 2023 Jun 6-8 ; 神戸. (口頭, 査読有)
- 14) 久保山友晴, 荒毛優太, 塘健太, 南雲美咲, 小湊誠也, 東田千尋. Mechanism of sibiricoside A5, a constituent of Polygala Radix, for recovery of memory in the mouse model of Alzheimer’s disease. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会/第 66 回日本神経化学会大会合同大会 ; 2023 Jun 6-8 ; 神戸. (ポスター, 査読有)
- 15) 東田千尋. ニクジュヨウエキスによる運動機能の改善 : 社会実装を目指した基礎研究と臨床研究. 指定シンポジウム「社会実装を目指した和漢薬研究」第 40 回和漢医薬学会学術大会 ; 2023 Aug 26-27 ; 富山. (口頭, 査読有)
- 16) 楊熙蒙, 東田千尋. Diosgenin による脳での軸索再伸長と記憶回復には Galectin-1 の増加が関与する. 第 40 回和漢医薬学会学術大会 ; 2023 Aug 26-27 ; 富山. (口頭, 査読有)
- 17) 久保山友晴, 荒毛優太, 塘健太, 南雲美咲, 小湊誠也, 東田千尋. 遠志成分 sibiricoside A5 の抗アルツハイマー病作用とその作用機序の解明. 日本生薬学会第 69 回年会 ; 2023 Sep 9-10 ; 仙台. (口頭発表, 査読有)
- 18) 丸山卓郎, 河野徳昭, 横倉胤夫, 山本豊, 吉田雅昭, 白鳥誠, 山田修嗣, 川原信夫, 小松かつ子, 伊藤美千穂. トシシ (菟絲子) の局外生規収載の検討について. 日本生薬学会第 69 回年会 ; 2023 Sep 9-10 ; 仙台.
- * 19) 東田千尋, 井城綸沙. 骨格筋萎縮が誘発する認知機能障害のメカニズムとその予防薬. 第 65 回歯科基礎医学会学術大会 ; 2023 Sep 16-18 ; 東京. (招待講演, 査読有)
- 20) 丸山卓郎, 小栗一輝, 清水聖子, 鈴木淳子, 小松かつ子, 川原信夫, 河野徳昭, 高野昭人, 酒井英二, 木谷友紀, 吉田雅昭, 近藤誠三, 政田さやか, 中嶋順一, 山口茂治, 徳本廣子, 伊藤美千穂. 日本薬局方における生薬の基原及び性状記載の改正について. 第 9 回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム ; 2023 Sep 16 ; 東

京.

- 21) 田村重浩, 荒毛優太, 塘健太, 南雲美咲, 小湊誠也, 東田千尋, 久保山友晴. 遠志中の抗アルツハイマー病作用を示す活性成分の同定とその作用機序の解明. 第40回日本薬学会九州山口支部大会; 2023 Nov 18-19; 福岡.
- 22) 泉尾直孝, 池嶋大樹, 千野翔, 浅野昂志, 久保山友晴, 東田千尋, 村松慎一, 新田淳美. 海馬 Shati/Nat81 の認知機能における役割とその過剰発現によるアルツハイマー病モデルマウスの認知機能障害に対する抑制効果. 日本薬学会北陸支部第135回例会; 2023 Nov 26; 金沢. (口頭, 査読有)
- * 23) Tohda C. Axonal repairing approach to the treatment of Alzheimer's disease: from basic study to clinical study for realizing new botanical medicines. 日中ハイレベル研究者交流会～日中における天然薬物研究の現状および最新の進歩～; 2023 Nov 30; 東京. (招待講演)
- 24) 楊熙蒙, 東田千尋. Diosgenin はアルツハイマー病脳内の軸索を再伸長させ記憶障害を回復する. 第46回日本神経組織培養研究会; 2023 Dec 2-3; 三浦. (口頭, 査読有)
- 25) 丸山卓郎, 河野徳昭, 横倉胤夫, 山本豊, 吉田雅昭, 白鳥誠, 山田修嗣, 川原信夫, 小松かつ子, 伊藤美千穂. トシシ(菟絲子)の局外生規収載の検討について(2), 第51回生薬分析シンポジウム; 2023 Dec 8; 神戸.
- 26) 永田朋也, 楊熙蒙, 東田千尋. Diosgenin による脳内での軸索再伸長のための鍵となる分子の探索. 第97回日本薬理学会年会; 2023 Dec 14-16; 神戸. (口頭, 査読有)
- 27) 石井雄翔, 東田千尋. 生活不活発病による記憶障害に対する五味子エキスの作用. 第97回日本薬理学会年会; 2023 Dec 14-16; 神戸. (口頭, 査読有)
- 28) 東山綾花, 稲田祐奈, 東田千尋. 主観的 well-being 制御に関わる分子を血液中から探索する. 第97回日本薬理学会年会; 2023 Dec 14-16; 神戸. (口頭, 査読有)
- 29) 楊熙蒙, 東田千尋. Galectin-1 によるアルツハイマー病モデルマウス脳内での軸索再伸長及び記憶改善作用. 第97回日本薬理学会年会; 2023 Dec 14-16; 神戸. (口頭, 査読有)
- * 30) 楊熙蒙. 脳内での軸索再伸長に基づいたアルツハイマー病の記憶回復作用とその分子メカニズムの解明. 第2回神経化学会若手 KYOUEIN; 2024 Jan 27; 金沢.
- 31) 楊熙蒙, 東田千尋. SPARC はアルツハイマー病モデルマウス脳内で軸索を正しく再伸長させ記憶障害を回復する. 日本薬学会 第144年会; 2024 Mar 28-31; 横浜. (口頭, 査読有)

◆特許

【神経機能学ユニット】

- 1) 東田千尋, 渋江省吾. inventors; 富山大学, assignee. 視神経障害の予防または治療のための医薬または飲食品組成物. PCT/JP2023/024440. 2023 Jun 3.
- 2) 東田千尋, 小谷篤. inventors; 富山大学, assignee. ペリオスチン及びPKM2の分泌促進剤. 特許: 第7356710号(日本) 2023 Sep 27.

◆その他

【神経機能学ユニット】

- 1) アルツハイマー断裂神経細胞再生 ヤマイモ成分働き解明 富山大東田教授ら 根本治療へ臨床研究. 北日本新聞; 2023 Apr 23.
- 2) ヤマイモ成分で脳修復 富大・東田教授ら研究グループ 神経回路を正しくマウス実験で確認 認知症根本治療へ. 富山新聞; 2023 Apr 23.
- 3) 東田千尋. 次世代スーパーエンジニア養成コース 医薬品としての和漢薬—今後の和漢薬の展開; 2023 May 27; 富山.
- 4) 小松かつ子. 次世代スーパーエンジニア養成コース 医薬品としての和漢薬—和漢薬の特徴, 医薬品としてのレギュレーションと持続的利用; 2023 May 27; 富山.
- 5) 小松かつ子. くすりと薬学研究の最前線(29) 民族薬物資料館の貴重生薬標本⑤. 北日本新聞; 2023 Jul 11; 10面.

- 6) 小松かつ子. くすりと薬学研究の最前線(30) 民族薬物資料館の貴重生薬標本⑤. 北日本新聞; 2023 Jul 25; 11 面.
- 7) 東田千尋. 食薬区分を活かした和漢薬研究. 飛騨市民講座; 2023 Jul 29; 飛騨.
- 8) 稲田祐奈, 東田千尋. Web メディア「Wellulu」. 高齢者の Well-being は日々の身体活動から! ; 2023 Jul 31; online.
- 9) 東田千尋. 認知症に有効な漢方薬・生薬. 漢方薬・生薬認定薬剤師研修会; 2023 Aug 6; 東京.
- 10) 東田千尋. くすりと薬学研究の最前線(31) 和漢薬の社会実装. 北日本新聞; 2023 Aug 8.
- 11) Tohda C. New approaches to the treatment of neurodegenerative diseases: Realizing the development of botanical medicines. 広東海洋大学食品科学院セミナー; 2023 Aug 11; 湛江・中国.
- 12) Yang X. Diosgenin is a candidate drug to promote axonal regeneration in the brain and recover memory deficits in Alzheimer's disease model mice. 広東海洋大学食品科学院セミナー; 2023 Aug 11; 湛江・中国.
- 13) 東田千尋. Diosgenin によるアルツハイマー病脳内での軸索修復作用と臨床研究への展開. 第7回富山・バーゼルジョイントシンポジウム; 2023 Aug 29-30; 富山. (招待講演, 査読なし)
- 14) Komatsu Katsuko. Quality Evaluation of Crude Drugs (Herbal Drugs). PMDA-ATC Quality Control (Herbal Medicine) Seminar 2023. 2023 Aug 22. 富山.
- 15) 東田千尋. 健康寿命延長と和漢薬. 令和5年度富山市民大学「生活医学薬学を学ぶ」; 2023 Sep 1; 富山.
- 16) 小松かつ子. 和漢医薬学総合研究所附属民族薬物資料館の紹介. 富山大学ネクスト・ファーマ・エンジニア養成コース 2023 on WEB; 2023 Sep 4-Oct 31; 富山.
- 17) 東田千尋. 「和漢薬と創薬」和漢薬からの創薬を目指した基礎研究と臨床研究. 富山大学ネクスト・ファーマ・エンジニア養成コース 2023 on WEB; 2023 Sep 4-Oct 31; 富山.
- 18) 東田千尋. 認知機能の維持・改善に有効な生薬・漢方薬について. 京都漢方研究会; 2023 Oct 8; 京都.
- 19) 東田千尋. 和漢薬の創薬研究・臨床試験. フォーラム富山「創薬」第58回研究会; 2023 Oct 26; 富山.
- 20) 小松かつ子. 民族薬物資料館現地学習. 令和5年度富山市民大学「生活医学薬学を学ぶ」; 2023 Oct 27; 富山.
- 21) 東田千尋. 健康長寿を支える和漢薬. 富山大学公開講座; 2023 Oct 28; 富山.
- 22) 小松かつ子. 民族薬物資料館の生薬について. NPO 法人富山のくすし, 令和5年度漢方医学と生薬講座(第7回); 2023 Nov 11; 富山.
- 23) 楊熙蒙. 令和5年度富山大学杉谷キャンパス高大連携企画「第4回かけがえのない「いのち」を守る座談会」(県内高校生対象・講師); 2023 Nov 12; 富山.
- 24) 楊熙蒙. 令和5年度富山大学杉谷キャンパス中大連携企画「第3回富山大学医薬系キャンパス 親子で将来をみつめよう! みんなの未来は∞無限大!」(県内中学生対象・講師); 2023 Dec 10; 富山.
- 25) 小松かつ子. 遺伝子から見た世界の薬用植物ートピックス生薬. 漢方薬・生薬認定薬剤師研修会; 2023 Dec 10; 東京.
- 26) 小松かつ子. 民族薬物資料館の概要, 人参類生薬および大黄に関する調査と品質について. 日本漢方生薬ソムリエ協会第4回富山講習会; 2023 Dec 16; 富山.

【和漢薬知統合学ユニット】

- 1) 東田道久. 和漢薬は目覚まし時計: さぼっている生体機能を生薬チームが呼び覚ます. 令和5年度富山市民大学「生活医学薬学を学ぶ」; 2023 Sep 29; 富山.
- 2) 東田道久. 漢方の独自理論に基づく薬局市販薬の正しい利用法考. 富山大学公開講座「和漢薬・漢方薬ちゃんんけ? 一緒に考えてみんまいけ」; 2023 Oct 14; 富山.
- * 3) 東田道久. 日本漢方と中国中医学の知の統合による全地球規模での健康科学への貢献.

重慶中医薬学院. 2023 Dec 21; Chongqing, China.

◆受賞

【神経機能学ユニット】

- 1) 神経機能学領域神経機能学研究室（東田千尋，楊熙蒙，稲田祐奈）：薬学・和漢系部将来構想等懇談会 2023年度富山大学和漢医薬学総合研究所長賞（学術論文業績・研究室の部）2023, 4, 25.
- 2) 楊熙蒙：薬学・和漢系部将来構想等懇談会 2023年度富山大学和漢医薬学総合研究所長賞（学術論文業績・教員の部）2023, 4, 25.
- 3) Yang X: 17th Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry (APSN2023) Young Investigator Colloquium (YIC), Invited Young Investigator. 「Long-distance axonal regeneration in the brain recovers memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease.」2023, 6, 21.
- 4) 楊熙蒙：2023年度日本神経化学会奨励賞「軸索再伸長を基盤としたアルツハイマー病の根本的治療戦略の開発」2023, 7, 8.
- 5) 井城綾沙：第7回富山・パーゼルジョイントシンポジウム口頭発表賞「骨格筋萎縮により正常マウスの認知機能は低下する」2023, 8.
- 6) 小松かつ子：令和4年度日本生薬学会 JNM・生薬学雑誌 論文賞「Discrimination of *Curcuma* species from Asia using intron length polymorphism markers in genes encoding diketide-CoA synthase and curcumin synthase.」2023, 9.
- 7) 楊熙蒙：富山大学学長賞 第7回「未知に挑む女性研究者賞 女性研究者部門」(Female Researcher of the Year 2023 Researcher Division) 2023, 12, 12.
- 8) 井城綾沙：富山大学学長賞 第7回「未知に挑む女性研究者賞 女子学生部門」(Female Researcher of the Year 2023 Graduate Student Division) 2023, 12, 12.

◆共同研究

【神経機能学ユニット】

(国内)

- 1) 日本生物製剤：中枢神経基礎研究および開発支援に関する学術指導，2021～
- 2) アルプス薬品工業：可溶化フラボノイドの骨格筋萎縮に対する効果，2021～
- 3) 第一工業製薬株式会社，バイオコクーン研究所：カイコハナサナギタケ成分等の神経疾患に対する薬理作用に関する共同研究，2023～
- 4) 橘高敦史：ビタミンD誘導体の中枢神経系への作用，2023～

(学内)

- 1) 鈴木道雄（神経精神科），川口善治（整形外科），林龍二（臨床腫瘍部），貝沼茂三郎（和漢診療科），當銘一文：富山大学学長裁量経費「和漢薬による健康長寿創薬プロジェクト」，2022～
- 2) 鈴木道雄（神経精神科）：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，2020～
- 3) 川口善治（整形外科）：特定臨床研究「頸椎症性脊髄症に対するニクジュヨウ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，2021～
- 4) 林龍二（臨床腫瘍部）：特定臨床研究「慢性閉塞性肺疾患 (COPD)患者に対するニクジュヨウエキスの忍容性試験，2021～

◆研究費取得状況

【神経機能学ユニット】

- 1) 科学研究費 挑戦的研究萌芽（代表：東田千尋）サルコペニアや生活不活発病による認知症発症を予防する抗ヘモペキシン戦略
- 2) 科学研究費 基盤研究(B)（代表：東田千尋，分担：稲田祐奈，楊熙蒙）頸椎症性脊髄症の機能を軸索修復により根本的に回復する新しい植物性医薬品の開発

- 3) 富山大学運営費交付金機能強化費（代表：東田千尋，分担：楊熙蒙，稲田祐奈）和漢薬による健康寿命創薬プロジェクト
- 4) 2023-2027年 AMED 創薬基盤推進研究事業「薬用植物国産化・利活用の実装化に向けた産地形成に資する研究」持続可能な薬用植物の生産基盤技術及び産地形成に関する研究開発」（代表：河野徳昭，分担：東田千尋）
- 5) 科学研究費 挑戦的研究萌芽（代表：甲斐田大輔，分担：東田千尋）「ユビキチン-プロテアソーム系によるタンパク質分解を活性化して健康寿命を伸ばす」
- 6) 令和5年度学長裁量経費（若手・女性研究者支援経費）（代表：楊熙蒙）「アルツハイマー病の根本的治療につながる“神経回路の正確な復元”のための分子機構解明」
- 7) 富山大学学長賞 第7回「未知に挑む女性研究者賞」（代表：楊熙蒙）「脳内での軸索再伸長に基づいたアルツハイマー病の新規治療戦略の開発」
- 8) 公益財団法人富山第一銀行令和5年度研究助成（代表：稲田祐奈）「高齢者の幸福と認知機能・身体機能促進に寄与する要因の解明」
- 9) 公益財団法人興和生命科学振興財団令和五年度研究助成（代表：稲田祐奈）「日常活動促進による幸福亢進メカニズムの解明」

【和漢薬知統合学ユニット】

- 1) (株)旭飛産業（代表：東田道久）「インシュリン分泌に対する M3 ポジティブアロステリックモジュレーター(PAM)の作用」
- 2) (株)旭飛産業（代表：東田道久）「皮膚バリア機能に対する漢方または天然化合物の評価」

◆研究室在籍者

【神経機能学ユニット】

大学院博士3年：井城綾沙
 大学院修士2年：渋江省吾
 大学院修士1年：永田朋也
 大学院修士1年：陳 巧恩
 学部5年：羽柴圭悟
 学部5年：金田みづほ
 学部4年：東山綾花
 学部4年：石井雄翔
 学部4年：末上亜理沙
 研究生：鄭 在媛
 研究支援員：福田寛美

◆学位（修士，博士）取得者

【神経機能学ユニット】

修士論文

渋江省吾：緑内障性視神経症に対する diosgenin の効果に関する研究

研究開発部門

Department of Research and Development

病態制御分野

Division of Bioscience

生体防御学領域

Section of Host Defences

【がん・免疫ユニット】

教授	早川 芳弘	Prof. Yoshihiro Hayakawa
助教	薄田 健史	Assist. Prof. Takeshi Susukida
助教	佐々木 宗一郎	Assist. Prof. So-ichiro Sasaki
研究員	サソニー シーファン	Postdoctoral Fellow Suthasinee Seephan (7月～)

【脂質代謝ユニット】

准教授	渡辺 志朗	Assoc. Prof. Shiro Watanabe
-----	-------	-----------------------------

◆研究目的

【がん・免疫ユニット】

がん・免疫ユニットでは病態における生体防御機構の役割に関する研究、和漢薬の生体防御機構に及ぼす効果に関する研究について、特に免疫システムに着目して研究することを目的とする。生体防御システムを制御して疾患の発症予防や疾患の悪性化進展を阻止しうる薬効を生薬エキス、漢方方剤、天然物由来化合物、食物由来成分等から探索し、それらを活用して予防先制医療へと応用することを目指す。特に免疫疾患（がん・炎症・アレルギー病態）の制御について、生体防御に重要な自然免疫細胞に着目し、なかでもナチュラルキラー（Natural Killer: NK）細胞のバイオロジーや疾患制御における重要性について研究を進める。また、がん細胞の免疫逃避機構や免疫原性の制御によってがん免疫応答を強化する方法を見出すための研究を行う。さらに遠隔転移に代表されるがん進展における免疫応答や組織微小環境の役割について、病態モデルや *in vivo* イメージングを用いた解析に加え、和漢薬による免疫疾患の制御に関する研究を行う。

【脂質代謝ユニット】

脂質代謝ユニットの研究目的は、和漢薬ならびにその主要成分が有する病態生理制御効果を、脂肪酸と胆汁酸の網羅的分析をとおして、それらの新しい作用機構の概念を提唱することである。

◆2023年度研究概要

【がん・免疫ユニット】

がん・免疫ユニットの2023年度の研究成果の概要

1. がん免疫応答の強化法の開発に関する研究

HLA分子と薬物の相互作用（HLA-薬物相互作用）により、がん細胞に提示される抗原を変化させることで、がん細胞に対する細胞傷害性T細胞が活性化され、抗腫瘍免疫応答を誘導できることを明らかにした。また個体の栄養状態が抗腫瘍免疫応答に及ぼす影響、ならびにCD26分子を標的にしたCAR-T細胞療法の開発に関する研究成果を報告した。

2. 生体防御システムをターゲットとした疾患制御に関する研究

がん悪性化進展や慢性炎症病態に関わる炎症性シグナルをターゲットとして天然物由来化合物の薬効について明らかにした。また肺がん悪性化に関わる分子としてCAMSAP3の重要性について報告した。

【脂質代謝ユニット】

漢方方剤である五苓散が、ラットやマウスにおいて、宿主ならびに腸内細菌叢に作用することで、生体内の様々な代謝物のレベルを変化させることを見出した。その中の胆汁酸に着目して、漢方薬の新しい

い作用機序の解明を目指している。

◆原著論文

【がん・免疫ユニット】

- 1) Kikuchi S, Wada A, Kamihara Y, Okazaki K, Jawaid P, Rehman MU, Kobayashi E, Susukida T, Minemura T, Nabe Y, Iwao N, Ozawa T, Hatano R, Yamada M, Kishi H, Matsuya Y, Mizuguchi M, Hayakawa Y, Dang NH, Sakamoto Y, Morimoto C, Sato T. DPP8 Selective Inhibitor Tominostat as a Novel and Broad-Spectrum Anticancer Agent against Hematological Malignancies. *Cells*. 2023 Apr 6;12(7):1100. doi:10.3390/cells12071100.
- 2) Seephan S, Sasaki SI, Wattanathamsan O, Singharajkomron N, He K, Ucche S, Kungsukool S, Petchjorm S, Chantaravisoot N, Wongkongkathep P, Hayakawa Y, Pongrakhananon V. CAMSAP3 negatively regulates lung cancer cell invasion and angiogenesis through nucleolin/HIF-1 α mRNA complex stabilization. *Life Sci*. 2023 Jun 1;322:121655. doi: 10.1016/j.lfs.2023.121655.
- 3) Kobayashi E, Kamihara Y, Arai M, Wada A, Kikuchi S, Hatano R, Iwao N, Susukida T, Ozawa T, Adachi Y, Kishi H, Dang NH, Yamada T, Hayakawa Y, Morimoto C, Sato T. Development of a Novel CD26-Targeted Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for CD26-Expressing T-Cell Malignancies. *Cells*. 2023 Aug 14;12(16):2059. doi: 10.3390/cells12162059.
- 4) Dung NT, Susukida T, Ucche S, He K, Sasaki SI, Hayashi R, Hayakawa Y. Calorie Restriction Impairs Anti-Tumor Immune Responses in an Immunogenic Preclinical Cancer Model. *Nutrients*. 2023 Aug 18;15(16):3638. doi: 10.3390/nu15163638.
- 5) Lallo S, Hardianti B, Djabir YY, Ismail I, Indrisari M, Aswad M, Hertati A, Habibie H, Hayakawa Y. *Piper retrofractum* ameliorates imiquimod-induced skin inflammation via modulation of TLR4 axis and suppression of NF- κ B activity. *Heliyon*. 2023 Sep 14;9(9):e20151. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e20151.
- 6) Susukida T, Sasaki SI, Shirayanagi T, Aoki S, Ito K, Hayakawa Y. Drug-induced altered self-presentation increases tumor immunogenicity. *Biomed Pharmacother*. 2023 Sep;165:115241. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115241.

【脂質代謝ユニット】

- 1) Watanabe Y, Fujisaka S, Morinaga Y, Watanabe S, Nawaz A, Hatta H, Kado T, Nishimura A, Bilal M, Aslam MR, Honda K, Nakagawa Y, Softic S, Hirabayashi K, Nakagawa T, Nagai Y, Tobe K. Isoxanthohumol improves obesity and glucose metabolism via inhibiting intestinal lipid absorption with a bloom of *Akkermansia muciniphila* in mice. *Mol Metab*. 2023 Nov;77:101797. doi:10.1016/j.molmet.2023.101797.
- 2) Awale S, Jo M, Watanabe S, Shibahara N, Matsumoto K. Uncovering the metabolomic effects of Kampo formulas using ¹H-NMR spectroscopy: A case study of goreisan. *Trad Kampo Med*. 2023; Aug, 10: 142–149. doi: 10.1002/tkm2.1369.
- 3) Paudel PN, Satyal P, Setzer WN, et al. Chemical-Enantiomeric Characterization and In-Vitro Biological Evaluation of the Essential Oils from *Elsholtzia strobilifera* (Benth.) Benth. and *E. blanda* (Benth.) Benth. from Nepal. *Nat Prod Commun*. 2023; Jul, 18: 1-11. doi:10.1177/1934578X231189325
- 4) Doshi M, Natori Y, Ishii A, Saigusa D, Watanabe S, Hosoyamada M, Hirashima-Akae Y. Hypothermia increases adenosine monophosphate and xanthosine monophosphate levels in the mouse hippocampus, preventing their reduction by global cerebral ischemia. *Sci Rep*. 2024 Feb 7;14 ; 3187. doi: 10.1038/s41598-024-53530-1.

◆総説

【がん・免疫ユニット】

- 1) 早川芳弘. 新規代謝制御分子によるがん免疫制御. *生体の科学*. 2023年10月 ; 74(5):p476-477.

◆学会報告

【がん・免疫ユニット】

(国際学会)

- 1) Takeshi Susukida, So-Ichiro Sasaki, Tomohiro Shirayanagi, Shigeki Aoki, Kousei Ito, Yoshihiro Hayakawa. Development of a novel strategy for cancer immunotherapy based on tumor immunogenicity improvement by HLA-drug interaction. AACR Annual Meeting 2023; 2023 Apr 14-19; Florida (USA).
- 2) Takeshi Susukida, Shigeki Aoki, Yoshihiro Hayakawa. Glycolysis in CD8⁺ T cells plays a major role in the onset of HLA-mediated idiosyncratic drug toxicity. 2023 International Joint Meeting of the 23rd International Conference on Cytochrome P450 and the 38th Annual Meeting of the Japanese Society for the Study of Xenobiotic; 2023 Sep 25-29; Shizuoka (Japan).
- * 3) Yoshihiro Hayakawa. Acquired resistance mechanism of cancer cells to anti-tumor immunity. The 6th International Conference and Exhibition on Pharmaceutical Sciences and Technology 2023; 2023 Jun 15-16; Phitsanulok(Thailand).
- 4) He Ka, Yui Yamamae, So-Ichiro Sasaki, Yoshihiro Hayakawa. Therapeutic targeting of NK cell anti-tumor effector function through the blockade of homeostatic self-MHC-I recognition. 2nd JCA-AACR Precision Cancer Medicine International Conference; 2023 Jun 28-30; Kyoto (Japan).
- 5) Yui Yamamae, Daisuke Hara, Manabu Kawada, Yoshihiro Hayakawa. P2A negatively regulates NK cell T-bet expression and effector function. The 20th Meeting of the Society for Natural Immunity; 2023 Sep 26-29; Oslo (Norway).
- 6) 山本祥雅, 早川芳弘. Identification of the origin of Amomi semen species with NK cell immunomodulatory activities. The 1st International Symposium on Cancer Immunology and Immunotherapy; 2024 Mar 22-24; 札幌.

(国内学会)

- * 1) 早川芳弘. NK 細胞の抗腫瘍エフェクター機能の制御メカニズム. 第 20 回日本免疫治療学会学術集会; 2023 Jun 10; 東京. (招聘講演)
- 2) 薄田健史, 青木重樹, 早川芳弘. カロリー制限が HLA 多型の関与する薬物毒性発症に及ぼす影響. 第 50 回日本毒性学会学術年会; 2023 Jun 19-21; 横浜.
- 3) 早川芳弘, 横山悟. メラノーマの免疫抵抗性因子としての GSTA4 の役割. 第 27 回日本がん分子標的治療学会学術集会; 2023 Jun 21-23; 佐賀.
- 4) 佐々木宗一郎, 早川芳弘. マウス骨転移過程における骨内での腫瘍増殖に対する骨微小環境の関与の解明. 第 32 回日本がん転移学会学術集会・総会; 2023 Jul 21-23; 仙台.
- 5) 山前結, 原大輔, 川田学, 早川芳弘. PP2A は mTOR-T-bet 経路を介して NK 細胞の抗転移エフェクター機能を制御する. 第 32 回日本がん転移学会学術集会・総会; 2023 Jul 20-21; 仙台.
- 6) 原大輔, 山本奨也, 山前結, 佐々木宗一郎, 早川芳弘. がん転移標的臓器間での NK 細胞の抗腫瘍エフェクター機能の比較解析. 第 32 回日本がん転移学会学術集会・総会; 2023 Jul 20-21; 仙台.
- 7) He Ka, 山前結, 佐々木宗一郎, 早川芳弘. NK 細胞の抗転移エフェクター機能における恒常的 MHC-I 認識の役割. 第 32 回日本がん転移学会学術総会・総会; 2023 Jul 20-21; 仙台.
- * 8) 早川芳弘. がん免疫療法の現状と展望～漢方薬の可能性～. 第 40 回和漢医薬学会学術大会; 2023 Aug 28; 富山.
- 9) 山口叶大, 関戸景子, 薄田健史, 佐々木宗一郎, 早川芳弘. 免疫チェックポイント阻害剤の抗腫瘍効果に対する十全大補湯の併用効果の解析. 第 40 回和漢医薬学会学術大会; 2023 Aug 26-27; 富山.
- 10) 山本祥雅, 平田卓也, 新宮領勇輝, 曾根美佳子, 當銘一文, 小松かつ子, 早川芳弘. シュクシャによるナチュラルキラー細胞の活性化作用の検討. 第 40 回和漢医薬学会学術大会; 2023 Aug 26-27; 富山.

- 11) 薄田健史, 青木重樹, 孫雨晨, 早川芳弘. HLA 多型の関与する薬物過敏症の発症における解糖系代謝の重要性. 第 30 回日本免疫毒性学会学術年会; 2023 Sep 11-13; 川崎.
- 12) Ka He, Yui Yamamae, Soichiro Sasaki, Yoshihiro Hayakawa. Role of homeostatic MHC Class I recognition in regulating anti-tumor effector function of mature NK cell. 第 82 回日本癌学会学術総会; 2023 Sep 21-23; 横浜.
- 13) 原大輔, 山本奨也, 山前結, 佐々木宗一郎, 早川芳弘. NK 細胞によるがん転移の組織別制御機構. 第 82 回日本癌学会学術総会; 2023 Sep 21-23; 横浜.
- 14) 山前結, 原大輔, 川田学, 早川芳弘. PP2A は NK 細胞の抗腫瘍エフェクター機能を抑制的に制御する NK 細胞によるがん転移の組織別制御機構. 第 82 回日本癌学会学術総会; 2023 Sep 21-23; 横浜.
- 15) 山口叶大, 薄田健史, 佐々木宗一郎, 早川芳弘. 十全大補湯の免疫調節作用による抗 PD-1 抗体の抗腫瘍効果の増強. 第 82 回日本癌学会学術総会; 2023 Sep 21-23; 横浜.
- 16) 魚住茉紘, Sisca Ucche, 佐々木宗一郎, 北村寛, 早川芳弘. ヒト腎細胞癌における G6PD 発現はフェルトーシス耐性と関連する. 第 82 回日本癌学会学術総会; 2023 Sep 21-23; 横浜.
- 17) 佐々木宗一郎, 薄田健史, 早川芳弘. 骨転移したマウス乳がん細胞の腫瘍増殖に対する骨微小環境の寄与. 第 82 回日本癌学会学術総会; 2023 Sep 20-23; 横浜.
- 18) 薄田健史, 熊詩若, 白柳智弘, 青木重樹, 伊藤晃成, 早川芳弘. 薬物-HLA 相互作用による腫瘍免疫原性の改善を志向とした新規がん免疫治療戦略の開発 -カルバマゼピンと HLA-B*15:02 多型の組み合わせでの検討-. 日本薬学会北陸支部第 135 回例会; 2023 Nov 26; 金沢.
- 19) Takeshi Susukida, Shigeki Aoki, Yuchen Sun, Yoshihiro Hayakawa. Glycolysis in CD8⁺ T cells plays a major role in the onset of HLA-mediated idiosyncratic drug-induced autoimmune toxicity mouse model. 第 52 回日本免疫学会学術集会; 2024 Jan 17-19; 千葉.
- 20) 熊詩若, 薄田健史, 白柳智弘, 青木重樹, 伊藤晃成, 早川芳弘. カルバマゼピンと HLA-B*15:02 分子との相互作用による腫瘍免疫原性の改善を志向とした新規がん免疫薬物療法の開発. 日本薬学会第 144 年会; 2024 Mar 28-31; 横浜.
- 21) 薄田健史, 孫雨晨, 青木重樹, 伊藤晃成, 早川芳弘. 薬物過敏症発症における CD8⁺ T 細胞の解糖系代謝の重要性. 日本薬学会第 144 年会; 2024 Mar 28-31; 横浜.
- * 22) 山口叶大, 関戸景子, 薄田健史, 佐々木宗一郎, 早川芳弘. 免疫チェックポイント阻害剤の抗腫瘍効果に対する十全大補湯の併用効果の解析. 第 42 回産婦人科漢方研究会ワークショップ; 2023 Sep 3; 鹿児島. (招聘講演)
- * 23) 早川芳弘. がん免疫療法の現状と漢方薬の可能性. 第 29 回日本東洋医学会北陸支部夏季講演会; 2023 Jul 23; 富山. (招聘講演)

【脂質代謝ユニット】

(国内学会)

- 1) 渡辺志朗, 高橋杏佳, 古澤之裕, 田渕圭章. 五苓散の投与がマウスにおける糞便中胆汁酸濃度と腸内細菌叢の構成に及ぼす影響. 日本薬学会 144 年会; 2024 Mar 28-31; 横浜.
- 2) 道志勝, 名取雄人, 石井晃, 三枝大輔, 渡辺志朗, 細山田真, 赤江豊. 低体温が脳虚血によるマウス海馬の代謝物の変動に及ぼす影響. 日本薬学会 144 年会; 2024 Mar 28-31; 横浜.

◆その他

【がん・免疫ユニット】

- 1) 薄田健史. くすりと薬学研究の最前線 (24) <副作用>. 北日本新聞(朝刊). 2023 May 2: 11.
- 2) Takeshi Susukida. Cancer immunotherapy based on tumor immunogenicity improvement by HLA-drug interaction. 2023 China-Japan Youth Exchange Program in Science, Technology and Humanities; 2023 Nov 13; Zhejiang Chinese Medical University (China).

- 3) 薄田健史. 薬物-HLA 相互作用による免疫活性化が生体にもたらす影響～薬物過敏症発症メカニズム研究からがん免疫治療戦略への応用展開～. 第 13 回 ナノバイオ若手ネットワークシンポジウム. 2024 Feb 16; 東京.
- 4) 山前結, 新宮領勇輝, Sureeporn Wademongkolgorn, Amaya Choonhapan, 原大輔, 佐々木宗一郎, 川田学, 早川芳弘. 転写因子 Eomes および T-bet を標的とした新規 NK 細胞活性化剤の同定. 2023 年度文部科学省学術変革領域研究支援基盤形成 (先端モデル動物支援プラットフォーム) 成果発表会. 2024 Feb 8-9; 滋賀.

◆受賞

【がん・免疫ユニット】

- 1) 早川芳弘: 令和 5 年度和漢医薬学会学術貢献賞「炎症性シグナルを標的とした和漢薬によるがん・免疫関連疾患の病態制御研究」2023,8.
- 2) 山前結: 第 7 回富山・バーゼルジョイントシンポジウムポスター賞「脱リン酸化酵素 PP2A はナチュラルキラー細胞のエフェクター機能を負に制御する」2023,8.
- 3) 薄田健史: 第 30 回日本免疫毒性学会学術年会年会賞「HLA 多型の関与する薬物過敏症の発症における解糖系代謝の重要性」2023,9.
- 4) 山前結: Toyama academic GALA 2023 大学院生部門優秀賞「NK 細胞の組織恒常性制御における PP2A 分子の機能解明」2023,11.
- 5) 早川芳弘: 令和 5 年度日本生薬学会 論文賞 (Highly Cited Article Award for JONM) 「Inhibition of cell-intrinsic NF-κB activity and metastatic abilities of breast cancer by aloemodin and emodic-acid isolated from *Asphodelus microcarpus*」2023, 9.

◆共同研究

【がん・免疫ユニット】

(海外)

- 1) Varisa Pongrakhananon (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Thailand) : Collaboration in cancer metastasis research. 2018～
- 2) Pornthip Waiwut (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University, Thailand) : Collaboration in cancer metastasis research. 2017～
- 3) Meselhy Ragab M. Zayed (Faculty of Pharmacy, Cairo University, Egypt) : Collaboration in cancer metastasis research. 2017～
- 4) Adnan A. Bekhit (Faculty of Pharmacy, Alexandria University, Egypt) : Collaboration in cancer metastasis research. 2018～
- 5) Moustafa Fathy (Faculty of Pharmacy, Minia University, Egypt) : Collaboration in cancer metastasis research. 2019～
- 6) Subehan Lallo (Faculty of Pharmacy, Hasanuddin University, Indonesia) : Collaboration in cancer drug discovery research. 2020～

(国内)

- 1) 昆俊亮 (東京理科大学生命医科学研究所) : de novo 発がんマウスモデルを用いたがん臨界点の同定と予防先制医療への応用, 2021～
- 2) 田原秀晃 (東京大学医科学研究所) : がん免疫応答に関する研究, 2012～
- 3) 佐々木史 (富山県農林水産総合技術センター森林研究所) : 薬用・食用菌類の抗腫瘍活性に関する研究, 2017～
- 4) 一條秀憲 (東京大学薬学部) : がん転移制御に関する研究, 2012～
- 5) 磯濱洋一郎 (東京理科大学薬学部), 堀江一郎 (山口東京理科大学薬学部) : がん免疫療法における補剤の有用性に関する基礎研究, 2019～
- 6) 竹田和由 (順天堂大学医学部) : がん免疫逃避メカニズムに関する研究, 2017～
- 7) 伊藤晃成, 青木重樹 (千葉大学大学院薬学研究院) : 薬物-HLA 相互作用を利用した低免疫原性腫瘍に対する新規治療法に関する研究, 2020～

- 8) 孫雨晨 (国立医薬品食品衛生研究所), 伊藤晃成, 青木重樹 (千葉大学大学院薬学研究院): 薬物過敏症発症を制御する細胞内代謝機構に関する研究, 2023～
- 9) 城村由和 (金沢大学がん進展制御研究所): がん転移巣で増加する老化した線維芽細胞を介した, 乳がん骨転移促進機構の解明, 2023～

(学内)

- 1) 岸裕幸 (医学部免疫学): 腫瘍浸潤リンパ球の解析に関する共同研究, がん抗原得的 T 細胞療法に関する共同研究, 2017～
- 2) 佐藤勉 (医学部血液内科教授): CAR-T 細胞療法の開発に関する共同研究, 2019～
- 3) 野口誠 (医学部歯科口腔外科教授): 口腔がんに対する免疫応答に関する共同研究, 2020～
- 4) 林龍二 (附属病院臨床腫瘍部教授): がん免疫療法に関する共同研究, 2020～
- 5) 横山悟 (薬学部がん細胞生物学准教授): がん免疫原性の制御メカニズムに関する共同研究, 2018～

【脂質代謝ユニット】

(国内)

- 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, 2019～
- 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, 2017～
- 3) 道志勝 (帝京大学薬): 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, 2018～
- 4) 田中謙 (立命館大学薬学部): 生薬の外界刺激に対する防御機構における脂質代謝産物の関与に関する研究, 2021～
- 5) 長井良憲 (富山県立大学医薬品工学科): マウスにおける脂肪性肝炎形成における胆汁酸と腸内細菌の役割に関する研究, 2021～

(学内)

- 1) Suresh Awale (富山大学和漢医薬学総合研究所): すい臓がん細胞移植マウスに対する天然化合物の効果に関する研究, 2019～
- 2) 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, 2015～
- 3) 藤坂志帆, 戸邊一之 (富山大学大学院医学薬学研究部(医学)): 腸内細菌を介したフラボノイドの脂質代謝改善効果に関する研究, 2021～
- 4) 田渕圭章 (富山大学大学院医学薬学研究部(薬学)): 腸管上皮細胞の機能制御における胆汁酸の役割, 2021～

◆研究費取得状況

【がん・免疫ユニット】

- 1) 公益財団法人 日本応用酵素協会 2023 年度酵素研究助成 (代表: 早川芳弘)「糖代謝関連酵素が制御する新たながん細胞の免疫回避機構の解明」(R5.5.1～R6.9.30)
- 2) 公益財団法人 中富健康科学振興財団 令和 4 年度(第 35 回)研究助成 (代表: 薄田健史)「HLA 多型の関与する薬物過敏症発症の個人差をもたらす環境因子の探索」
- 3) 令和 5 年度産学連携研究費 共同研究費 共同研究 早川 (塩野義製薬) (代表: 早川芳弘)「抗腫瘍 effector 細胞をターゲットとする創薬プロジェクトに関する学術指導」(R5.5.24～R6.5.30)
- 4) 令和 5 年度産学連携研究費 共同研究費 共同研究 早川 (ユースキン製薬) (代表: 早川芳弘)「青シソ抽出物を化粧品素材として活用するための皮膚に対する有用性に関する研究」(R5.4.25～R6.4.30)
- 5) 令和 5 年度産学連携研究費 共同研究費 共同研究 早川 (野田食菌工業) (代表: 早川芳弘)「LEM (シイタケ菌糸体培養培地抽出物) の抗がん作用に関する研究」(R5.4.19～R7.3.31)

- 6) 令和5年度産学連携研究費 共同研究費 共同研究 早川（池田模範堂）（代表：早川芳弘）「皮膚疾患に対する和漢薬の薬効解析」（R5.12.1～R7.3.31）
- 7) 令和5年度産学連携研究費 受託事業費 学術指導 早川（テルモ）（代表：早川芳弘）「癌研究に関する学術指導」（R5.4.1～R.3.31）

◆研究室在籍者

【がん・免疫ユニット】

学部3年生：長田卓也，小林聖弥，坂下孔明

学部4年生：大河原克己，坂野上拓

学部5年生：関夢乃

学部6年生：魚住茉紘，山口叶大

大学院修士1年：吉富萌，村越魁吏

大学院修士1年：RAHAJENG FITRIA WAHYUNIPUTRI，LUCKMAN BAGAS DWIYANA
（10月入学）

大学院修士2年：原大輔

大学院修士2年：孫英喆（10月入学）

大学院博士1年：JABBAR SANA，FAROOQ MUHAMMAD IRSHAD

大学院博士2年：山前結

大学院博士3年：賀卡（10月入学）

大学院博士3年：山本祥雅

特別研究学生：熊詩若

外国人客員研究員：NUTJAKORN SAMAR，NOUR MOHAMED HESHAM FATOUH
KAOUD

協力研究員：佐々木史（富山県森林研究所）

【脂質代謝ユニット】

学部4年生：小邑卓

学部5年生：高橋杏佳

学部6年生：坂本来那

学部6年生：武田沙也香

◆学位（修士，博士）取得者

【がん・免疫ユニット】

修士論文

原大輔：がん転移標的臓器間でのNK細胞の抗腫瘍エフェクター機能の比較解析

研究開発部門

Department of Research and Development

複雑系解析分野

Division of Complex Biosystem Research

教授	中川 嘉	Prof. Yoshimi Nakagawa
准教授	金 俊達	Assoc. Prof. Jundal Kim
特命助教	荒木 雅弥	Spec. App. Assist. Prof. Masaya Araki
研究員	室井 慎一	Postdoctoral Fellow Shin-ichi Muroi
研究員	齋藤 穂高	Postdoctoral Fellow Hodaka Saito

◆研究目的

生活習慣病の発症に係る分子メカニズムを解明するとともに、その知見を基に和漢薬による生活習慣病の改善作用を分子レベルで解明することを目的とし研究を行う。

◆2023 年度研究概要

SREBP-1 の新規切断酵素 RHBDL4 の同定とその機能解析

SREBP-1 は脂質合成に関わる代謝酵素の遺伝子発現を誘導する転写因子であり、SREBP-1 の活性化は脂質代謝異常を発端とする生活習慣病を発症・増悪化する。SREBP-1 タンパクには膜貫通領域があり、合成されたタンパクは小胞体膜中に存在する。この段階ではまだ未成熟型であるが、活性化の際はゴルジ体へ移行し、膜貫通領域が S1P, S2P により切断される。切断された N 末断片が活性型として、核へ移行し、転写因子として機能する。このプロセスが一般的であるが、長い間、ゴルジ体へ移行せずとも、小胞体膜上で切断されると想定されていたが、証明されてこなかった。今回、SREBP-1 を小胞体膜上で切断する酵素として、RHBDL4 を同定し、新規活性化機構を明らかにした。SREBP-1 を切断しうる切断酵素で小胞体に局在するものを中心に探索し、RHBDL4 を同定した。RHBDL4 による SREBP-1 の切断は飽和脂肪酸により活性化されるのに対し、不飽和脂肪酸により抑制された。マウス個体での解析のため、RHBDL4 をマウス肝臓で過剰発現させるとともに、CRISPR/Cas9 システムを用い、RHBDL4 を欠損させ、その効果を確認した。加えて、ウェスタンブロットによる脂肪肝誘導モデルの肝臓では SREBP-1 は切断・活性化されるが、RHBDL4 欠損マウスでは抑制され、病態は改善した。RHBDL4 が SREBP-1 の活性化に重要な役割を演じていることを新たに明らかにした。

◆原著論文

- 1) Kawano T, Kashiwagi M, Kanuka M, Chen CK, Yasugaki S, Hatori S, Miyazaki S, Tanaka K, Fujita H, Nakajima T, Yanagisawa M, Nakagawa Y, Hayashi Y. ER proteostasis regulators cell-non-autonomously control sleep. *Cell Rep.* 2023 Mar 28;42(3):112267. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112267.
- 2) Kodama S, Fujihara K, Ishiguro H, Matsubayashi Y, Kitazawa M, Iwanaga M, Yamada T, Kato K, Nakagawa Y, Tanaka S, Shimano H, Sone H. Network meta-analysis of glucose-lowering drug treatment regimens with the potential risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus in terms of glycemic control and severe hypoglycemia. *J Investig Med.* 2023 Apr;71(4):400-410. doi:10.1177/10815589221149188.
- 3) Motomura K, Matsuzaka T, Shichino S, Ogawa T, Pan H, Nakajima T, Asano Y, Okayama T, Takeuchi T, Ohno H, Han SI, Miyamoto T, Takeuchi Y, Sekiya M, Sone H, Yahagi N, Nakagawa Y, Oda T, Ueha S, Ikeo K, Ogura A, Matsushima K, Shimano H. Single-cell transcriptome profiling of pancreatic islets from early diabetic mice identifies Anxa10 for Ca²⁺ allostasis toward β -cell failure. *Diabetes.* 2023 Oct 23;db230212. doi: 10.2337/db23-0212.

- 4) Kim JD, Kwon C, Nakamura K, Muromachi N, Mori H, Muroi SI, Yamada Y, Saito H, Nakagawa Y, Fukamizu A. Increased angiotensin II coupled with decreased Adrala expression enhances cardiac hypertrophy in pregnancy-associated hypertensive mice. *J Biol Chem.* 2023 Mar;299(3):102964. doi: 10.1016/j.jbc.2023.102964.
- 5) Han SI, Nakakuki M, Nakagawa Y, Wang Y, Araki M, Yamamoto Y, Tokiwa H, Takeda H, Mizunoe Y, Motomura K, Ohno H, Kainoh K, Murayama Y, Aita Y, Takeuchi Y, Osaki Y, Miyamoto T, Sekiya M, Matsuzaka T, Yahagi N, Sone H, Daitoku H, Sato R, Kawano H, Shimano H. Rhomboid protease RHBDL4/RHBDD1 cleaves SREBP-1c at endoplasmic reticulum monitoring and regulating fatty acids. *PNAS Nexus.* 2023 Nov 8;2(11):pgad351. doi: 10.1093/pnasnexus/pgad351.
- 6) Watanabe Y, Fujisaka S, Morinaga Y, Watanabe S, Nawaz A, Hatta H, Kado T, Nishimura A, Bilal M, Aslam MR, Honda K, Nakagawa Y, Softic S, Hirabayashi K, Nakagawa T, Nagai Y, Tobe K. Isoxanthohumol improves obesity and glucose metabolism via inhibiting intestinal lipid absorption with a bloom of *Akkermansia muciniphila* in mice. *Mol Metab.* 2023 Sep 12:101797. doi: 10.1016/j.molmet.2023.101797.
- 7) Kainuma M, Kawakatsu S, Kim JD, Ouma S, Iritani O, Yamashita KI, Ohara T, Hirano S, Suda S, Hamano T, Hieda S, Yasui M, Yoshiwa A, Shiota S, Hironishi M, Wada-Isue K, Sasabayashi D, Yamasaki S, Murata M, Funakoshi K, Hayashi K, Shirafuji N, Sasaki H, Kajimoto Y, Mori Y, Suzuki M, Ito H, Ono K, Tsuboi Y. Metabolic changes in the plasma of mild Alzheimer's disease patients treated with Hachimijiogan. *Front. Pharmacol.* 2023 Jun 14:123349. doi: 10.3389/fphar.2023.1203349.
- 8) Oishi Y, Koike H, Kumagami N, Nakagawa Y, Araki M, Taketomi Y, Miki Y, Matsuda S, Matsuzaka T, Ozawa H, Shimano H, Murakami M, Manabe I. Macrophage SREBP1 regulates skeletal muscle regeneration. *Front Immunol.* 2024 Jan 8;14:1251784. doi: 10.3389/fimmu.2023.1251784.
- 9) Iyoda T, Ohishi A, Wang Y, Yokoyama MS, Kazama M, Okita N, Inouye S, Nakagawa Y, Shimano H, Fukai F. Bioactive TNIII2 Sequence in Tenascin-C Is Responsible for Macrophage Foam Cell Transformation; Potential of FNIII14 Peptide Derived from Fibronectin in Suppression of Atherosclerotic Plaque Formation. *Int J Mol Sci.* 2024 Feb 2;25(3):1825. doi: 10.3390/ijms25031825.

◆学会報告

(国内学会)

- 1) 山田泰成, 齋藤穂高, 荒木雅弥, 槌本侑平, 室井慎一, 鈴木恭平, 金俊達, 中川嘉. Wogonin-ATF4 による Fgf21 の発現制御機構. 第 77 回 日本栄養・食糧学会大会 ; 2023 May 13 ; 札幌.
- 2) 荒木雅弥, 槌本侑平, 鈴木恭平, 山田泰成, 齋藤穂高, 室井慎一, 金俊達, 島野仁, 中川嘉. 肝細胞・マクロファージにおける SREBP-1a の生理機能解析. 日本生化学会北陸支部第 41 回大会 ; 2023 Jun 3 ; 富山.
- 3) 槌本侑平, 荒木雅弥, 鈴木恭平, 山田泰成, 齋藤穂高, 中川嘉. 糖鎖修飾による CREBH の活性化機構. 日本生化学会北陸支部第 41 回大会 ; 2023 Jun 3 ; 富山.
- 4) 荒木雅弥, 韓松伊, 大崎芳典, 松坂賢, 矢作直也, 関谷元博, 宮本崇史, 中川嘉, 島野仁. SREBP-1a による脂質合成の制御と食餌誘導性脂肪肝炎の病態. 第 55 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 ; 2023 July 9 ; 宇都宮.
- 5) 藤間祥子, 川本晃大, 廣瀬未果, 葛原美和, 池上暁子, 大徳浩照, 加香孝一郎, 金俊達, 内山進, 加藤貴之, 清水敏之, 上久保裕生, 深水昭吉. 蛋白質アルギニンメチル基転移酵素 1 とコファクターSAH 複合体の Cryo-EM 構造解析. 第 96 回日本生化学会大会 ; 2023 Oct 31 ; 福岡.
- 6) 姚遠, 加香孝一郎, 本村香織, 金俊達, 深水昭吉. 理論と実験から読み解くヒト・マウス PRMT1 の一アミノ酸の相違性. 第 96 回日本生化学会大会 ; 2023 Oct 31 ; 福岡.

- 7) 室井慎一, 金俊達, 三澤智子, 粕谷善俊, 中川嘉. 肺線維症モデルマウスの肺では酸化還元バランスの破綻によって aquaporin-1 量が調節される. 第 96 回日本生化学会大会; 2023 Oct 31; 福岡.
- 8) 甲田愛奈, 加藤かざし, 柳下玲奈, 宇田川里奈, 林優樹, 村谷匡史, 金俊達, 木村圭志. SNRNP200 は姉妹染色分体の接着と中心体周期の制御に機能する. 第 46 回日本分子生物学会年会; 2023 Dec 6; 神戸.
- 9) 久保田美結, 金俊達, 柏原真一, 兼森芳紀. マウス卵巣における RNA 結合タンパク質 TB-RBP の分子機能解析. 第 46 回日本分子生物学会年会; 2023 Dec 6; 神戸.
- 10) Irukayama Y, Jin H, Taiji S, Nemoto T, Kim JD, Hamamura T, Ogata Y, Misawa T, Kanbayashi T, Nishino T, Isono S, Kasuya Y, Tatsumi K. The regulatory effects of sleep-related neuropeptide on the upper airway muscle contraction. 第 97 回日本薬理学会年会; 2023 Dec 14; 神戸.

◆受賞

- 1) 荒木雅弥: 第 55 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 ポスター優秀賞「SREBP-1a による脂質合成の制御と食餌誘導性脂肪肝炎の病態」2023.7.9.

◆共同研究

(国内)

- 1) 大矢修生 (宇部興産株式会社 ライフサイエンス研究室): 部材を用いる細胞培養研究の応用展開, 2021~

◆研究費取得状況

- 1) 2021-2024 科研費 基盤研究(A)(代表: 中川嘉)「腸肝連関における脂質代謝異常が誘導する肝がん発症メカニズムの解明」
- 2) 2022-2023 科研費 挑戦的研究(萌芽)(代表: 中川嘉)「小腸構成細胞連関による小腸構造と腸内環境の維持を介した全身性栄養代謝の制御機構」
- 3) 2023-2026 科研費 基盤研究(A)(代表: 藤井宣晴, 分担: 中川嘉)「骨格筋の質を決定するマイオカイン・ネットワーク」
- 4) 2023-2024 科研費 研究活動スタート支援 (代表: 荒木雅弥)「肝がんの発症に対する腸管内における脂質制御の重要性の解明」
- 5) 2023-2025 科研費 若手研究 (代表: 室井慎一)「過酸化水素透過チャネル AQP1 を介した心筋組織の酸化還元バランス調節機構の解明」
- 6) 2022-2023 科研費 研究活動スタート支援 (代表: 室井慎一)「AQP1 を起点とする妊娠高血圧症候群における胎盤機能不全の理解と治療戦略の創出」
- 7) 2023-2027 科研費 若手研究(代表: 齋藤穂高)「CREBH による ChREBP 活性制御を介した非アルコール性脂肪肝の増悪抑制機構の解明」
- 8) 2022-2023 科研費 研究活動スタート支援 (代表: 齋藤穂高)「CREBH による小胞体恒常性維持機能を介した肝がん発症抑制機構の解明」
- 9) 2023 年度 小野医学研究財団 32 回(2023 年度)研究奨励助成 (代表: 荒木雅弥)「肝がんの発症に対する腸管内における脂質制御の重要性の解明」
- 10) 2023 年度 帝人ファーマ奨学寄附金(代表: 中川嘉)「腸肝連関を介した栄養調節から細胞老化・肝がんを発症する新規メカニズムの解明」
- 11) 2023 年度 小林財団 第 12 回 (令和 5 年度) 研究助成(代表: 中川嘉)「中鎖脂肪酸と脂質代謝制御因子が形成する新機軸による生活習慣病改善の分子メカニズム」

◆研究室在籍者

学部 3 年生: 寺尾樹
 学部 3 年生: 田口瑛士
 学部 3 年生: 山下智也

学部4年生：伊藤衣理
学部4年生：深山怜華
学部5年生：鈴木恭平
学部5年生：槌本侑平
大学院修士2年：山田泰成

研究開発部門

Department of Research and Development

未病分野

Division of Presymptomatic Disease

【未病創薬ユニット】

教授 小泉 桂一

Prof. Keiichi Koizumi

助教 赤木 一考

Assist. Prof. Kazutaka Akagi (11月～)

【情報科学ユニット】

特命准教授 奥 牧人

Spec. App. Assoc. Prof. Makito Oku (～9月)

【腸管疾患ユニット】

助教 林 周作

Assist. Prof. Shusaku Hayashi (～9月)

◆研究目的

日本の伝統医学（漢方医学）で未病として知られている疾病前状態は、東洋医学の概念であり、いまだ科学的に理解されていない。当分野では、発症過程における遺伝子、タンパク質、行動などの生体情報のゆらぎや発現変化を解析し、未病の状態を科学的に検出し、その生物学的意味を明らかにする研究を、富山大学未病研究センターと共同で行っている。メタボリックシンドロームなどの複合疾患の著しい増加に基づいて、現代の医薬品だけを使用してそれらを治療することは困難な状況である。一方で、疾病状態を標的とする現代の医薬品による治療とは対照的に、未病を標的とする医薬品は、予防および先制医療における大きな潜在的利点を持っている可能性がある。そのため、未病に対する医薬品の開発、ひいては新たな医療戦略を目指している。なお、本分野の研究は、富山大学未病研究センターと連携をとることで、効率的かつ迅速に遂行される仕組みとなっている。

<https://www.u-toyama.ac.jp/academics/rcpds/rcpds-center/>

◆2023年度研究概要

1. 未病創薬ユニット

当該ユニットでは、未病を理解することは生体情報のゆらぎを理解することと位置付けている。本研究に関しては、昨年度までに、ラマン顕微鏡による測定波長に DNB 解析を行うことで、T細胞の活性化におけるゆらぎを検出することができ、今年度は、詳細なデータを取得後に論文化を行なった。この研究を基盤に、現在、正常骨髄細胞、前がん状態の骨髄細胞および骨髄腫に対してラマンスペクトルを測定し、これら3種類の状態の細胞のなかで、前がん状態の骨髄細胞がゆらぎの状態（未病）であることが判明し、論文化した。

2. 情報科学ユニット

当該ユニットでは、和漢薬や未病に関する研究と和漢研のデータベース管理をしていた。当該ユニットは2023年9月に担当教員の異動により廃止された。2023年度の主な成果を列挙する。(A) 和漢薬に関する研究：漢方処方エネルギー地形解析を行い国内学会で発表した。(B) 未病に関する研究：(B-1) 妊娠高血圧および妊娠高血圧腎症の発症予測に関する臨床研究（整理番号R2021021）では昨年に続きデータ収集を行った。(B-2) 未病と関連する異常ゆらぎを検出するための理論および手法の研究を進め、原著論文3報と和文解説論文1報を発表し、国際学会発表2件を行った。(B-3) 未病と関連する異常揺らぎに着目し、高脂肪食負荷 C57BL/6 マウスの多臓器の経時的な遺伝子発現量データを解析した。また、小腸における de novo 発がんモデルの単一細胞遺伝子発現量データのうち線維芽細胞50個の部分解析した。(C) 和漢研のデータベース管理：状態監視をした。(D) その他：(D-1) 糖尿病などの生活習慣病に関する臨床研究（整

理番号 R2021070) を進めて国内学会発表 2 件を行った。(D-2) 生活習慣病に関する別の臨床研究 (整理番号 R2020059, ただし奥は研究分担者ではない) で国際学会発表 1 件を行った。

3. 腸管疾患ユニット

当該ユニットでは、生体防御の最前線で働く消化管において高度に発達した腸管粘膜免疫系および腸管神経系に着目し、これらのバランス異常が大きく関与する腸管免疫系疾患、特に炎症性腸疾患と食物アレルギーの病態解明研究、それに基づいた有用な治療戦略の創出を目指す研究を行っている。2023 年度 9 月までに、私たちは、上記研究内容の成果について国際学会で発表を行った。今後、これらの基礎研究から見出した知見を臨床応用に繋げる研究を進めると共に、腸管免疫系疾患での未病の解明に取り組む予定である。

◆原著論文

【未病創薬ユニット】

- 1) Jo M, Koizumi K, Suzuki M, Kanayama D, Watanabe Y, Gouda H, Mori H, Mizuguchi M, Obita T, Nabeshima Y, Toyooka N, Okada T. Design, synthesis, structure-activity relationship studies, and evaluation of novel GLS1 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2023 May 1;87:129266. doi: 10.1016/j.bmcl.2023.129266.
- 2) Okada T, Yamabe K, Jo M, Sakajiri Y, Shibata T, Sawada R, Yamanishi Y, Kanayama D, Mori H, Mizuguchi M, Obita T, Nabeshima Y, Koizumi K, Toyooka N. Design and structural optimization of thiaziazole derivatives with potent GLS1 inhibitory activity. *Bioorg Med Chem Lett*. 2023 Sep 1;93:129438. doi:10.1016/j.bmcl.2023.129438.
- 3) Yonezawa S, Haruki T, Koizumi K, Taketani A, Oshima Y, Oku M, Wada A, Sato T, Masuda N, Tahara J, Fujisawa N, Koshiyama S, Kadowaki M, Kitajima I, Saito S. Establishing Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance as an Independent Pre-Disease State of Multiple Myeloma Using Raman Spectroscopy, Dynamical Network Biomarker Theory, and Energy Landscape Analysis. *Int J Mol Sci*. 2024 Jan 26;25(3):1570. doi: 10.3390/ijms25031570.PMID: 38338848

【情報科学ユニット】

- 1) Oku M. Estimation of the critical transition probability using quadratic polynomial approximation with skewness-based reject option. *NOLTA*. 2023 Apr 1;14(2):242-253. doi:10.1587/nolta.14.242.
- 2) Yasukata H, Shen X, Sasahara H, Imura J, Oku M, Aihara K. Design of input assignment and feedback gain for re-stabilizing undirected networks with high-dimension low-sample-size data. *Int J Robust Nonlinear Control*. 2023 Apr 25;33(12):6734-6753. doi:10.1002/rnc.6720.
- 3) Shen X, Sasahara H, Morishita M, Imura J, Oku M, Aihara K. Model-free dominant pole placement for restabilizing high-dimensional network systems via small-sample-size data. *IEEE Access*. 2023 May 9;11:45572-45585. doi:10.1109/ACCESS.2023.3274530.

◆著書

【未病創薬ユニット】

- 1) 赤木一考, 小泉桂一, 森下正英, 沈迅, 井村順一, 奥牧人, 笹岡利安, 戸邊一之, 門脇真, 齋藤滋, 東京: 科学評論社; 2023 Sep. 数理学と生物実験の連携によるメタボリックシンドロームの未病遺伝子の同定; p.352

◆総説

【未病創薬ユニット】

- 1) Oshima Y, Haruki T, Koizumi K, Yonezawa S, Taketani A, Kadowaki M, Saito S. Practices, Potential, and Perspectives for Detecting Predisease Using Raman Spectroscopy. *Int J Mol Sci*. 2023 Jul 29;24(15):12170. doi:10.3390/ijms241512170.
- 2) Akagi K, Koizumi K, Kadowaki M, Kitajima I, Saito S. New Possibilities for Evaluating the

Development of Age-Related Pathologies Using the Dynamical Network Biomarkers Theory. *Cells*. 2023 Sep 17;12(18):2297. doi:10.3390/cells12182297.

【情報科学ユニット】

- 1) 奥牧人, 山下洋史, 岡本有司, 合原一幸. DNB 理論とその応用. *生体の科学*. 2023 Apr 15;74(2):96-101. doi:10.11477/mf.2425201651.

◆学会報告

【未病創薬ユニット】

(国際学会)

- 1) Shota Yonezawa, Takayuki Haruki, Keiichi Koizumi, Tomonobu M. Watanabe, Kuniya Abe, Yuhki Tada, Yuukou Horita. Effects of Gaussian noise for applying the dynamic network biomarker theory to single-cell RNA-seq data. The 42nd JSST Annual International Conference on Simulation Technology; 2023 Aug 30; Nigata.
- 2) Noritaka Fujisawa, Akinori Taketani, Akinori Wada, Tsutomu Sato, Keiichi Koizumi, Takashi Katagiri, Yusuke Oshima. Classification of Myeloma Cell on Raman Spectroscopy with Machine Learning. APLS2023; 2023 Sep. 5; Hakodate.
- 3) Akinori Taketani, Jun Tahara, Shota Koshiyama, Keiichi Koizumi, Makoto Kadowaki, Yusuke Oshima, Shota Yonezawa, Takayuki Haruki, Akinori Wada, Tsutomu Sato. Detection of transition state in living cells using Raman Spectroscopy and Dynamical Network Biomarker Theory. APLS2023; 2023 Sep. 5; Hakodate.

(国内学会)

- 1) 竹谷皓規, 小泉桂一, 大嶋佑介, 田原旬, 藤澤典隆, 越山翔太, 春木孝之, 米澤翔汰, 和田暁法, 佐藤勉. ラマン顕微鏡による造血器腫瘍の前がん状態の判別. 第 32 回日本がん転移学会学術集会; 2023 July 20 ; 仙台市.
- * 2) 赤木一考. 未病・老化研究におけるキイロショウジョウバエの活用. 第 38 回老化促進モデルマウス (SAM) 学会学術大会; 2023 Aug 31 ; 船橋市. (招待講演)
- 3) 木曾田千咲, 赤木一考, 小泉桂一. アミノ酸飢餓応答における脂肪組織での GLS1 の役割. 第 46 回日本分子生物学会年会; 2023 Dec 7 ; 神戸市.
- 4) 藤澤典隆, 竹谷皓規, 和田暁法, 佐藤勉, 小泉桂一, 片桐崇史, 大嶋佑介. ラマン分光法と機械学習によるヒト骨髄腫細胞の分類. レーザー学会第 577 回研究会; 2023 Sep 11 ; 大阪.
- * 5) 赤木一考, 小泉桂一. 組織恒常性および老化におけるグルタミン代謝の寄与. 第 96 回日本生化学会大会; 2023 Nov 2 ; 横浜市. (招待講演)
- 6) 金英杰, 赤木一考, 小泉桂一. メタボリックシンドロームの発症に関わる未病遺伝子同定への試み. 第 46 回日本分子生物学会年会; 2023 Dec 8 ; 神戸市.
- 7) 深津日向子, 赤木一考, 小泉桂一. ショウジョウバエの脂質代謝における栄養依存的な変化と性差及び老化の影響. 第 46 回日本分子生物学会年会; 2023 Dec 8 ; 神戸市.
- 8) 竹谷皓規, 越山翔太, 田原旬, 小泉桂一, 門脇真, 大嶋佑介, 春木孝之, 米澤翔汰, 國本航平, 桐ヶ谷大樹, 和田暁法, 佐藤勉. ラマン分光法と DNB 解析を用いた生細胞分岐点探索. レーザー学会第 44 回年次大会; 2024 Jan 17 ; 東京国際交流会館プラザ平成.
- 9) 平石亞希, 青山音哉, 犬寫明子, 江崎祥大, 野口直人, 菅野敏博, 小泉桂一. クロレラ水煎じ液より作成したナノ粒子の免疫活性化作用. 日本薬学会第 144 年会; 2024 Mar 28 ; 横浜市.
- 10) 青山音哉, 犬寫明子, 小泉桂一. シアノバクテリア由来 RNA のワクチンアジュバントとしての利用に向けた免疫応答性の評価. 日本薬学会第 144 年会; 2024 Mar 28 ; 横浜市.

【情報科学ユニット】

(国際学会)

- 1) Honoki H, Fujisaka S, Watanabe Y, Oku M, Kondo Y, Nishimura A, Kado T, Bilal M, Enkaku A, Takikawa A, Chujo D, Morinaga Y, Tobe K. Identification of gut microbes that prevents metabolic

- syndrome in healthy Japanese adults. ADA 2023;2023 Jun 23-26;San Diego.
- 2) Saito Y, Sasahara H, Shen X, Pena-Ramirez J, Imura J, Oku M, Aihara K. Pre-disease detection using dynamical network biomarkers in gene regulatory networks with cell-to-cell interaction. IFAC 2023;2023 Jul 12;Yokohama.
 - 3) Shen X, Sasahara H, Imura J, Oku M, Aihara K. Data-driven re-stabilization of gene regulatory network towards early medical treatment. IFAC 2023;2023 Jul 12;Yokohama.

(国内学会)

- 1) 四方雅隆, 奥牧人, 福原志音, 伊藤遼, 春木孝之, 上田肇一, 木村巖, 寺元剛, 中條大輔, 山上孝司, 永田義毅, 門脇真, 戸邊一之. 体重が減少して発症する 2 型糖尿病の特徴: 特定健診データを用いて. 第 66 回日本糖尿病学会年次学術集会; 2023 May 12; 鹿児島.
- 2) 奥牧人. 漢方処方エネルギー地形解析. 第 40 回和漢医薬学会学術大会; 2023 Aug 27; 富山.
- 3) 伊藤遼, 上田肇一, 木村巖, 奥牧人, 春木孝之, 永田義毅, 山上孝司, 戸邊一之. エネルギー地形法を用いた健康診断データ解析. 2023 年度電気・情報関係学会北陸支部連合大会; 2023 Sep 2; オンライン.

【腸管疾患ユニット】

(国際学会)

- 1) Hayashi S, Ogawa Y, Yamamoto T, Kadowaki M. Berberine, a fatty acid synthase activator, enhances IL-10 production in macrophages and suppresses relapse in murine colitis model. Digestive Disease Week 2023; May 06-09: Chicago.
- 2) Miyata K, Yamamoto T, Hayashi S, Kadowaki M. Preferential neurogenesis of nitrergic neurons in the myenteric plexus of DSS colitis mouse colon causes the colonic dysmotility in the colitis. Digestive Disease Week 2023; May 06-09: Chicago.
- * 3) Hayashi S, Oku M, Akagi K, Taketani A, Oshima Y, Koizumi K, Kadowaki M, Saito S. Comprehensive mathematical understanding of the complex control system between organs, and challenge for ultra-early precision medicine. Japan-U.S. Research Collaboration Week: Tracking our health trajectories; 2023;Jul 20: Stanford.

◆特許

【未病創薬ユニット】

- 1) 多田敬典, 赤木一考, 徳永暁憲, 安田光佑, 中綾香, 鈴木健吾, inventor; 多田敬典, assignee. 寿命延伸用食品組成物. 特許第 7258990 号. 2023 Apr 7.

◆その他

【情報科学ユニット】

- 1) 奥牧人. それ, 未病じゃないですか? 妊婦に見られる未病について. 安全衛生のひろば. 2023 Jul 1; 64(7):44.

◆共同研究

【未病創薬ユニット】

(海外)

- 1) Luonan Chen (Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, China, Professor): Medical applications in DNB theory, 2014~
- 2) Naoki Masuda (Institute for Artificial Intelligence and Data Science, State University of New York at Buffalo, Buffalo, New York 14260-2200, USA) : Medical applications in EL theory, 2023~

(国内)

- 1) 合原一幸 (東京大学 特別教授) : DNB 理論に基づく未病の検出と近未来医療への応用, 2014~

- 2) 井村順一（東京工業大学 教授）：制御理論に基づく未病の検出と近未来医療への応用，2023～

（学内）

- 1) 春木孝之（都市デザイン学部），大嶋佑介（工学部）：DNB 解析による未病の検出，2020～
- 2) 森寿（医学部），中川崇（医学部），高雄啓三（研究推進総合支援センター），笹岡利安（薬学部），戸邊一之（医学部），豊岡尚樹（工学部）：種々の疾患に対する GLS1 の役割の解明と医薬品開発，2020～

【情報科学ユニット】

（国内）

- 1) 塩崎有宏，中島彰俊，米田哲，米田徳子，伊藤実香，津田さやか，小泉桂一，奥牧人，新居絵理ノエル，齋藤滋（富山大学）／目時弘仁（東北医科薬科大学）／谷川原真吾，星和彦，田中耕平，山田雅明（スズキ記念病院）：家庭血圧測定による妊娠高血圧/妊娠高血圧腎症の発症予測—多施設共同，前方視的，数理科学的未病研究—（R2021021），2021年4月22日～2024年5月31日。
- 2) 戸邊一之，門脇真，上田肇一，木村巖，春木孝之，奥牧人，四方雅隆，伊藤遼，小久保茉由，岩田実，中條大輔，寺元剛（富山大学）／山上孝司，永田義毅（北陸予防医学協会）：生活習慣病および関連する疾患の発症を予測する手法の開発（R2021070），2021年8月19日～2028年3月31日。

【腸管疾患ユニット】

（海外）

- 1) Asma Nusrat（アメリカ合衆国・ミシガン大学）：腸管免疫性疾患における腸管上皮の役割に関する研究，2019, 1～

（国内）

- 1) 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～
- 2) 合原一幸（東京大学 国際高等研究所 ニューロインテリジェンス国際研究機構）：
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～
- 3) 山西芳宏（九州工業大学大学院 情報工学研究院 生命化学情報工学研究系）：
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～
- 4) 天ヶ瀬紀久子（立命館大学 大学院薬学研究科 病態薬理学研究室）：
難治性消化管疾患の病態薬理学的解析および治療ターゲット分子の探索研究，2022, 2～

◆研究費取得状況

【未病創薬ユニット】

- 1) JST, ムーンショット（課題参加者：小泉桂一，継続）「複雑臓器制御系の未病科学的研究」
- 2) AMED 創薬基盤推進研究事業（代表：内山奈穂子，分担：小泉桂一）「ナノソーム技術に基づく生薬漢方等の製剤学的なリポジショニングの検討」
- 3) 第一工業製薬，共同研究（代表：小泉桂一，継続）「植物由来ナノソームの細胞評価」
- 4) ロート製薬，共同研究（代表：小泉桂一）「腸管の栄養吸収から紐解く食餌制限の作用機序」
- 5) JSPS, 基盤研究(C)（代表：赤木一考，継続）「腸管の栄養吸収から紐解く食餌制限の作用機序」

【腸管疾患ユニット】

- 1) 日本学術振興会科学研究費基盤研究(C) (代表：林周作)「粘膜バリアの再構築に基づく再燃予防を目指す炎症性腸疾患に対する治療戦略の創出」
- 2) 公益財団法人喫煙科学研究財団若手研究 (代表：林周作)「腸管の粘膜治癒におけるニコチン受容体の病態生理学的意義」
- 3) 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)「腸内細菌による腸管神経系を介した脳腸関連の制御機構の解明と喫煙の影響」

◆研究室在籍者

【未病創薬ユニット】

学部3年生：高橋悠河，山極章太郎，伊藤魁星，平石鈴

学部4年生：越山翔太，青山音哉，木曾田千咲

学部6年生：田原旬

大学院修士1年：深津日向子，平石亞希

大学院修士2年：金英杰 (10月入学)

研究開発部門

Department of Research and Development

国際共同研究分野

Division of International Cooperative Research

教授（兼） 早川 芳弘 Prof. Yoshihiro Hayakawa
 客員教授, Visiting Prof. Pornanong Aramwit
 客員教授, Visiting Prof. Meselhy Ragab Meselhy Zayed
 客員教授, Visiting Prof. Subehan Lallo
 客員教授 合田 幸広 Visiting Prof. Yukihiro Goda
 客員教授 福田 真嗣 Visiting Prof. Shinji Fukuda
 客員准教授, Visiting Assoc. Prof. Waiwut Pornthip
 客員准教授, Visiting Assoc. Prof. Chulikhit Yaowared

◆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・3機関との間に国際協力拠点（ICC）を形成するとともに、9カ国・16機関と部局間協定を締結している。

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エジプト・カイロ大学薬学部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) Reddy N, Reddy R, Guna V, Nagananda GS, Aramwit P. Epidermis of *Cereus hildmannianus* as a biomimetic scaffold for tissue engineering. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2023 Nov 25. doi: 10.1002/jbm.b.35343.
- 2) Aramwit P, Fongsodsri K, Tuentam K, Reamtong O, Thiangtrongjit T, Kanjanapruthipong T, Yadavalli VK, Ampawong S. Sericin coated thin polymeric films reduce keratinocyte proliferation via the mTOR pathway and epidermal inflammation through IL17 signaling in psoriasis rat model. *Sci Rep*. 2023 Jul 26;13(1):12133. doi: 10.1038/s41598-023-39218-y.
- 3) Ampawong S, Tirawanchai N, Kanjanapruthipong T, Fongsodsri K, Tuentam K, Isarangkul D, Aramwit P. Sericin enhances ammonia detoxification by promotes urea cycle enzyme genes and activates hepatic autophagy in relation to CARD-9/MAPK pathway. *Heliyon*. 2023 Nov 1;9(11):e21563. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e21563.
- 4) Napavichayanun S, Sujarit AS, Pienpinijtham P, Sarikaphuti A, Aramwit P. Effect of *Lavandula angustifolia* and *Cananga odorata* on decrease of blood pressure in high blood pressure volunteers: A randomized controlled trial. *Explore (NY)*. 2023 Nov 29:S1550-8307(23)00271-9. doi:10.1016/j.explore.2023.11.013.
- 5) Jantaravinid J, Tirawanchai N, Ampawong S, Kengkoom K, Somkasetrin A, Nakhonsri V, Aramwit P. Transcriptomic screening of novel targets of sericin in human hepatocellular carcinoma cells. *Sci Rep*. 2024 Mar 5;14(1):5455. doi: 10.1038/s41598-024-56179-y.
- 6) Ratanabunyong S, Siriwaseree J, Wanaragthai P, Krobthong S, Yingchutrakul Y, Kuaprasert B, Choowongkamon K, Aramwit P. Exploring the apoptotic effects of sericin on HCT116 cells

- through comprehensive nanostring transcriptomics and proteomics analysis. *Sci Rep.* 2024 Jan 29;14(1):2366. doi:10.1038/s41598-024-52789-8.
- 7) Ali DE, Gedaily RAE, Ezzat SM, Sawy MAE, Meselhy MR, Abdel-Sattar E. In silico and in vitro anti-inflammatory study of phenolic compounds isolated from *Eucalyptus maculata* resin. *Sci Rep.* 2023 Feb 6;13(1):2093. doi:10.1038/s41598-023-28221-y. (前年度未掲載)
 - 8) Abdel-Sattar OE, Allam RM, Al-Abd AM, Avula B, Katragunta K, Khan IA, El-Desoky AM, Mohamed SO, El-Halawany A, Abdel-Sattar E, Meselhy MR. Cytotoxic and chemomodulatory effects of *Phyllanthus niruri* in MCF-7 and MCF-7^{ADR} breast cancer cells. *Sci Rep.* 2023 Feb 15;13(1):2683. doi:10.1038/s41598-023-29566-0. (前年度未掲載)
 - 9) Abdel-Sattar OE, Allam RM, Al-Abd AM, El-Halawany AM, El-Desoky AM, Mohamed SO, Sweilam SH, Khalid M, Abdel-Sattar E, Meselhy MR. Hypophyllanthin and Phyllanthin from *Phyllanthus niruri* Synergize Doxorubicin Anticancer Properties against Resistant Breast Cancer Cells. *ACS Omega.* 2023 Jul 28;8(31):28563-28576. doi: 10.1021/acsomega.3c02953.
 - 10) Eloutify YT, El-Shiekh RA, Ibrahim KM, Elshimy R, Avula B, Katragunta K, Khan IA, Meselhy MR. Bioassay-Guided Isolation of Antimicrobial Components and LC/QToF Profile of *Plumeria obtusa*: Potential for the Treatment of Antimicrobial Resistance. *ACS Omega.* 2023 Feb 8;8(7):6476-6491. doi:10.1021/acsomega.2c06803. (前年度未掲載)
 - 11) Bakry SM, Aboul Naser AF, El Negoumy SIM, Kassem MES, Meselhy MR, Abdel-Sattar E. Comparative LC-MS/MS-based molecular networking, DNA fingerprinting, and in vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of three Egyptian *Ficus* cultivars. *J Pharm Biomed Anal.* 2023 Oct 25;235:115620. doi:10.1016/j.jpba.2023.115620.
 - 12) Bakry SM, Naser AFA, Negoumy SIE, Kassem MES, Abdel-Sattar E, Meselhy MR. Phenolic acids-rich fraction from *Ficus drupacea* leaves for the prevention and treatment of ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *Inflammopharmacology.* 2023 Jun;31(3):1423-1436. doi: 10.1007/s10787-023-01158-4.
 - 13) Eloutify YT, El-Shiekh RA, Ibrahim KM, Hamed AR, Al-Karmalawy AA, Shokry AA, Ahmed YH, Avula B, Katragunta K, Khan IA, Meselhy MR. Bioactive fraction from *Plumeria obtusa* L. attenuates LPS-induced acute lung injury in mice and inflammation in RAW 264.7 macrophages: LC/QToF-MS and molecular docking. *Inflammopharmacology.* 2023 Apr;31(2):859-875. doi: 10.1007/s10787-023-01144-w.
 - 14) Yasir B, Rahim A, Lallo S, Saito Y, Goto KN, Rohman A, Alam G. Cytotoxicity Activity, Metabolite Profiling, and Isolation Compound from Crude Hexane Extract of *Cleome rutidosperma*. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2023 Oct 1;24(10):3345-3352. doi: 10.31557/APJCP.2023.24.10.3345.
 - 15) Lallo S, Hardianti B, Djabir YY, Ismail I, Indrisari M, Aswad M, Hertati A, Habibie H, Hayakawa Y. *Piper retrofractum* ameliorates imiquimod-induced skin inflammation via modulation of TLR4 axis and suppression of NF- κ B activity. *Heliyon.* 2023 Sep 14;9(9):e20151. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e20151.
 - 16) Arsito PN, Waiwut P, Yenjai C, Arthan S, Monthakantirat O, Nualkaew N, Takomthong P, Boonyarat C. Multifunctional effect of flavonoids from *Millettia brandisiana* against Alzheimer's disease pathogenesis. *Heliyon.* 2023 Nov 8;9(11):e21894. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e21894.
 - 17) Boonyarat C, Yenjai C, Reubroycharoen P, Chaiwiwatrakul S, Takomthong P, Pimsa P, Waiwut P. 7-Methoxyheptaphylline Enhances TRAIL-Induced Apoptosis of Colorectal Adenocarcinoma Cell via JNK-Mediated DR5 Expression. *Biol Pharm Bull.* 2023 Aug 1;46(8):1072-1078. doi: 10.1248/bpb.b23-00036.
 - 18) Plekratoke K, Boonyarat C, Monthakantirat O, Nualkaew N, Wangboonskul J, Awale S, Chulikhit Y, Daodee S, Khamphukdee C, Chaiwiwatrakul S, Waiwut P. The Effect of Ethanol Extract from *Mesua ferrea* Linn Flower on Alzheimer's Disease and Its Underlying Mechanism. *Curr Issues Mol Biol.* 2023 May 6;45(5):4063-4079. doi: 10.3390/cimb45050259.

- 19) Plekratoke K, Waiwut P, Yenjai C, Monthakantirat O, Takomthong P, Nualkaew N, Awale S, Chulikhit Y, Daodee S, Khamphukdee C, Boonyarat C. Multi-Target Actions of Flavonoid Derivatives from *Mesua ferrea* Linn Flower against Alzheimer's disease Pathogenesis. *Biomedical Sciences and Clinical Medicine*, 2023;62 (4):169-180.
- 20) Ngamkhae N, Monthakantirat O, Chulikhit Y, Maneenet J, Khamphukdee C, Chotritthirong Y, Limsakul S, Boonyarat C, Pitiporn S, Kwankhao P, Kijjoa A, Daodee S. Approach of Supercritical Carbon Dioxide for the Extraction of Kleeb Bua Daeng Formula. *Molecules*. 2023 Sep 29;28(19):6873. doi:10.3390/molecules28196873.
- 21) Chalermwongkul C, Khamphukdee C, Maneenet J, Daodee S, Monthakantirat O, Boonyarat C, Chotritthirong Y, Awale S, Kijjoa A, Chulikhit Y. Antidepressant-like Effect of *Oroxylum indicum* Seed Extract in Mice Model of Unpredictable Chronic Mild Stress. *Nutrients*. 2023 Nov 10;15(22):4742. doi:10.3390/nu15224742.
- 22) Pirunkaset E, Boonyarat C, Maneenet J, Khamphukdee C, Daodee S, Monthakantirat O, Awale S, Kijjoa A, Chulikhit Y. Effect of Diacetylcurcumin Manganese Complex on Rotenone-Induced Oxidative Stress, Mitochondria Dysfunction, and Inflammation in the SH-SY5Y Parkinson's Disease Cell Model. *Molecules*. 2024 Feb 22;29(5):957. doi: 10.3390/molecules29050957.
- 23) Aon-Im P, Monthakantirat O, Daodee S, Chulikhit Y, Sriya N, Boonyarat C, Chumwangwapee T, Khamphukdee C, Kijjoa A. Evaluation of the Impact of *Alternanthera philoxeroides* (Mart.) Griseb. Extract on Memory Impairment in D-Galactose-Induced Brain Aging in Mice through Its Effects on Antioxidant Enzymes, Neuroinflammation, and Telomere Shortening. *Molecules*. 2024 Jan 19;29(2):503. doi: 10.3390/molecules29020503.
- 24) Uema M, Hyuga M, Yonemitsu K, Hyuga S, Amakura Y, Uchiyama N, Mizoguchi K, Odaguchi H, Goda Y. Antiviral Effect of Ephedrine Alkaloids-Free Ephedra Herb Extract against SARS-CoV-2 In Vitro. *Microorganisms*. 2023 Feb 20;11(2):534. doi:10.3390/microorganisms11020534.
(前年度未掲載)
- 25) Uchiyama N, Hosoe J, Ishizuki K, Arai R, Sugimoto N, Suzuki A, Asano R, Igarashi Y, Miura T, Muto Y, Suematsu T, Komatsu T, Higano T, Furukawa T, Shimada N, Goda Y. [Quantitative Determination Method of Aconitum Monoester Alkaloids Using Relative Molar Sensitivity (RMS) for the Assay in the Japanese Pharmacopoeia]. *Yakugaku Zasshi*. 2023 Nov 1;143(11):951-962. Japanese. doi:10.1248/yakushi.23-00122.
- 26) Tsuji G, Ito T, Uchiyama N, Hosoe J, Demizu Y, Goda Y. [Changes in Test Methods for Internationalization in the Japanese Pharmacopoeia (Part 3):Establishment of a Quantitative Method for Sodium Cromoglicate and Trihexyphenidyl Hydrochloride Using HPLC Analysis]. *Yakugaku Zasshi*. 2023;143(3):297-307. Japanese. doi: 10.1248/yakushi.22-00188.
- 27) Uchiyama N, Hosoe J, Komatsu T, Sugimoto N, Ishizuki K, Koide T, Murabayashi M, Shinozaki T, Kobayashi K, Fujimine Y, Ofuji K, Shimizu H, Hasebe T, Asai Y, Ena E, Kiyota K, Fujita K, Makino Y, Miura T, Muto Y, Asakura K, Suematsu T, Muto H, Kohama A, Goto T, Yasuda M, Ueda T, Goda Y. Quantitative ³¹P-NMR for the Purity Determination of the Organophosphorus Compound Brigatinib and Its Method Validation. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2024 Jan 1;72(1):36-40. doi: 10.1248/cpb.c23-00635.
- 28) Shota Y, Zhang H, Horii C, Takahashi R, Kamakura H, Hakamatsuka T, Goda Y. Search for bioequivalence marker compounds in Kampo extract formulations. *Shoyakugaku Zasshi*. 2023; 77: 69-75. In Japanese.
- 29) Zhu X, Sakamoto S, Ishii C, Smith MD, Ito K, Obayashi M, Unger L, Hasegawa Y, Kurokawa S, Kishimoto T, Li H, Hatano S, Wang TH, Yoshikai Y, Kano SI, Fukuda S, Sanada K, Calabresi PA, Kamiya A. Dectin-1 signaling on colonic $\gamma\delta$ T cells promotes psychosocial stress responses. *Nat Immunol*. 2023 Apr;24(4):625-636. doi: 10.1038/s41590-023-01447-8.
- 30) Kawamoto S, Uemura K, Hori N, Takayasu L, Konishi Y, Katoh K, Matsumoto T, Suzuki M, Sakai Y, Matsudaira T, Adachi T, Ohtani N, Standley DM, Suda W, Fukuda S, Hara E. Bacterial induction

- of B cell senescence promotes age-related changes in the gut microbiota. *Nat Cell Biol.* 2023 Jun;25(6):865-876. doi:10.1038/s41556-023-01145-5.
- 31) Morita H, Kano C, Ishii C, Kagata N, Ishikawa T, Hirayama A, Uchiyama Y, Hara S, Nakamura T, Fukuda S. *Bacteroides uniformis* and its preferred substrate, α -cyclodextrin, enhance endurance exercise performance in mice and human males. *Sci Adv.* 2023 Jan 25;9(4):eadd2120. doi: 10.1126/sciadv.add2120.
 - 32) Fujita H, Ushio M, Suzuki K, Abe MS, Yamamichi M, Iwayama K, Canarini A, Hayashi I, Fukushima K, Fukuda S, Kiers ET, Toju H. Alternative stable states, nonlinear behavior, and predictability of microbiome dynamics. *Microbiome.* 2023 Mar 29;11(1):63. doi: 10.1186/s40168-023-01474-5. (前年度未掲載)
 - 33) Wang Y, Morishima T, Sezaki M, Sato R, Nakato G, Fukuda S, Kobiyama K, Ishii KJ, Li Y, Takizawa H. *Akkermansia muciniphila* induces slow extramedullary hematopoiesis via cooperative IL-1R/TLR signals. *EMBO Rep.* 2023 Dec 6;24(12):e57485. doi: 10.15252/embr.202357485.
 - 34) Nishimoto Y, Salim F, Yama K, Kumagai K, Jo R, Harada M, Maruyama Y, Aita Y, Fujii N, Inokuchi T, Kawamata R, Sako M, Ichiba Y, Tsutsumi K, Kimura M, Mori Y, Murakami S, Kakizawa Y, Kumagai T, Fukuda S. Integrated analysis of the oral and intestinal microbiome and metabolome of elderly people with more than 26 original teeth: a pilot study. *Front Microbiol.* 2023 Oct 12;14:1233460. doi:10.3389/fmicb.2023.1233460.
 - 35) Nishimoto Y, Fujisawa K, Ukawa Y, Kudoh M, Funahashi K, Kishimoto Y, Fukuda S. Effect of urolithin A on the improvement of vascular endothelial function depends on the gut microbiota. *Front Nutr.* 2023 Jan 5;9:1077534. doi:10.3389/fnut.2022.1077534. (前年度未掲載)
 - 36) Fujita H, Ushio M, Suzuki K, Abe MS, Yamamichi M, Okazaki Y, Canarini A, Hayashi I, Fukushima K, Fukuda S, Kiers ET, Toju H. Facilitative interaction networks in experimental microbial community dynamics. *Front Microbiol.* 2023 Apr 11;14:1153952. doi: 10.3389/fmicb.2023.1153952.
 - 37) Nagai M, Moriyama M, Ishii C, Mori H, Watanabe H, Nakahara T, Yamada T, Ishikawa D, Ishikawa T, Hirayama A, Kimura I, Nagahara A, Naito T, Fukuda S, Ichinohe T. High body temperature increases gut microbiota-dependent host resistance to influenza A virus and SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2023 Jun 30;14(1):3863. doi: 10.1038/s41467-023-39569-0.
 - 38) Kawamata T, Wakimoto A, Nishikawa T, Ikezawa M, Hamada M, Inoue Y, Kulathunga K, Salim FN, Kanai M, Nishino T, Gentleman K, Liu C, Mathis BJ, Obana N, Fukuda S, Takahashi S, Taya Y, Sakai S, Hiramatsu Y. Natto consumption suppresses atherosclerotic plaque progression in LDL receptor-deficient mice transplanted with iRFP-expressing hematopoietic cells. *Sci Rep.* 2023 Dec 18;13(1):22469. doi:10.1038/s41598-023-48562-y.
 - 39) Nishimoto Y, Salim F, Yamauchi Y, Mori Y, Murakami S, Suzuki A, Fukuda S, Yamada T. Kale improves bowel movements in constipated women and affects some intestinal microbes and metabolites: a pilot study. *Front Nutr.* 2023 Nov 29;10:1247683. doi: 10.3389/fnut.2023.1247683.
 - 40) Tanaka K, Tanigawa N, Song I, Komatsu T, Kuriki Y, Tanaka Y, Fukudo S, Urano Y, Fukuda S. A protease activity-based machine-learning approach as a complementary tool for conventional diagnosis of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Front Microbiol.* 2023 Jul 7;14:1179534. doi:10.3389/fmicb.2023.1179534.
 - 41) Nishimoto Y, Kawai J, Mori K, Hartanto T, Komatsu K, Kudo T, Fukuda S. Dietary supplement of mushrooms promotes SCFA production and moderately associates with IgA production: A pilot clinical study. *Front Nutr.* 2023 Jan 9;9:1078060. doi: 10.3389/fnut.2022.1078060.
 - 42) Fujita H, Ushio M, Suzuki K, Abe MS, Yamamichi M, Okazaki Y, Canarini A, Hayashi I, Fukushima K, Fukuda S, Kiers ET, Toju H. Metagenomic analysis of ecological niche overlap and community collapse in microbiome dynamics. *Front Microbiol.* 2023 Nov 15;14:1261137. doi: 10.3389/fmicb.2023.1261137.

- 43) Yama K, Nishimoto Y, Kumagai K, Jo R, Harada M, Maruyama Y, Aita Y, Fujii N, Inokuchi T, Kawamata R, Sako M, Ichiba Y, Tsutsumi K, Kimura M, Murakami S, Kakizawa Y, Kumagai T, Yamada T, Fukuda S. Dysbiosis of oral microbiome persists after dental treatment-induced remission of periodontal disease and dental caries. *mSystems*. 2023 Oct 26;8(5):e0068323. doi: 10.1128/msystems.00683-23.
- 44) Oshibuchi K, Yang J, Obana N, Fukuda S, Arakawa K. Complete genome sequence of *Solobacterium moorei* JCM 10645^T isolated from a human stool sample. *Microbiol Resour Announc*. 2023 Nov 29:e0096523. doi:10.1128/MRA.00965-23.
- 45) Tanaka A, Sanada K, Miyaho K, Tachibana T, Kurokawa S, Ishii C, Noda Y, Nakajima S, Fukuda S, Mimura M, Kishimoto T, Iwanami A. The relationship between sleep, gut microbiota, and metabolome in patients with depression and anxiety: A secondary analysis of the observational study. *PLoS One*. 2023 Dec 20;18(12):e0296047. doi: 10.1371/journal.pone.0296047.
- 46) Tanaka Y, Yamashita R, Kawashima J, Mori H, Kurokawa K, Fukuda S, Gotoh Y, Nakamura K, Hayashi T, Kasahara Y, Sato Y, Fukudo S. Further notice of omics profiles of fecal and oral microbiota change in irritable bowel syndrome patients with diarrhea and symptom exacerbation. *J Gastroenterol*. 2023 Apr;58(4):427-428. doi: 10.1007/s00535-022-01951-y.

薬用資源管理部門

Department of Medicinal Resources Management

教授 (兼)	早川 芳弘	Prof. Yoshihiro Hayakawa
准教授	當銘 一文	Assoc. Prof. Kazufumi Toume
助教	条 美智子	Assist. Prof. Michiko Jo

◆研究目的

本部門は和漢薬をはじめとする伝統薬物や天然薬物などの薬用資源の管理と維持、さらにこれらを用いた学内外との共同研究を推進する。特に本研究所が目指す和漢薬研究の中核的共同研究拠点としての機能を強化するため、薬用資源ライブラリーの作成、遺伝学的、成分科学的、薬理学的解析と評価とそれらの情報管理、さらに薬用資源を活用した共同研究推進のサポートを目的としている。

◆2023 年度研究概要

1. 和漢薬ライブラリーの調製, 提供

和漢薬を用いた共同研究を推進すべく、生薬エキス 119 種 (123 サンプル)、漢方方剤エキス 49 種、生薬由来化合物 96 種で構成される和漢薬ライブラリーを調製し、当研究所で公募している共同研究「探索研究」の採択者に対して配布した (学内 3 件、学外 2 件)。また、探索研究の進展により必要となったサンプルの追加配布を行うとともに和漢薬ライブラリーを活用した共同研究を推進した。(原著論文 6)

2. 和漢薬の成分プロファイリング研究

ニクジュヨウエキスは骨格筋機能の改善作用が期待でき、その活性成分としてフェニルエタノイド類が報告されている。基原種、産地の異なるニクジュヨウおよびその基原植物の肉質茎の成分多様性を明らかにし、同生薬の標準化に寄与することを指向し HPLC および $^1\text{H NMR}$ 法による成分プロファイリング研究を進めた。Echinacoside などのフェニルエタノイド類の含量は、個体差が大きかったが、その原因として薬用部位である肉質茎の切り出し箇所で含量が異なること、内部よりも外部の含量が高いことが影響していると示唆された。

3. 和漢薬の NMR メタボローム解析

和漢薬の新たな品質評価法の開発を目指し、重要な生薬の一つである芍薬を題材に NMR 法を用いたメタボローム研究を行った。解析手法の比較を行ったところ、内標準物質を使用し、かつ定量 $^1\text{H NMR}$ 法の条件で取得したデータを多変量解析する方法が、最適な結果を得ることができ、芍薬の基原や産地の違いを明確にとらえていた。すでに解析を行っていた HPLC 法の結果とも矛盾しないことが確認でき、本手法の妥当性が確認できた。(原著論文 3)

芍薬で確立した NMR メタボローム法を骨碎補に応用したところ、正品の *Drynaria roosii* を基原とする骨碎補の特徴的な成分である naringin や neoeriocitrin などを明らかにした。また修治品の多くに 5-hydroxymethyl-2-furaldehyde が検出されることを見出した。さらに多変量解析の結果、骨碎補市場品は基原植物と修治法の違いにより正しく区別されることが確認できた。本成果は骨碎補の適正使用に資する成分化学的エビデンスであり、骨碎補の日本薬局方外生薬規格 (局外生規) 2022 に収載の際、基礎的なデータとなったことから、研究成果が社会実装に繋がった例の一つと言える。(原著論文 2)

4. 和漢薬ライブラリーを用いた活性試験

近年では加齢性疾患やがんの標的として注目され、いくつかの腫瘍では GLS1 が過剰発現することが知られており、CB-839 などのグルタミンナーゼ阻害剤の研究開発が盛んに行われている。生薬由来化合物 96 種で構成される和漢薬ライブラリーを用い GLS1 阻害活性を検討したところ、 $100\mu\text{M}$ の濃度では 22 種の化合物に 90%以上の阻害活性が認められた。これらの結果は GLS1 をターゲットとしたより強力な阻害活性を有する新たな抗がん剤の開発に貢献できる。

5. 漢方方剤による二次性リンパ浮腫改善機序の解明

リンパ浮腫とは、リンパ輸送システムの機能不全によって間質腔にリンパが蓄積した状態である。その治療として様々な対症療法が用いられているが有効性が明らかではない。またリンパ管は内皮細胞で構成されており、その細胞間の結合に重要な因子が細胞間質への組織液の漏れを防ぐ役割を果たしている。五苓散はヒト臍帯静脈内皮細胞の細胞間の膜電位に影響を与えなかったが、猪苓はコントロールと比べて細胞間の膜電位が上昇し細胞間の接着を増強した。また白朮は膜電位を低下させた細胞の細胞間の接着を増強し、バリア機能を回復することが認められた。さらに五苓散を投与したヒト皮膚リンパ管内皮細胞のプロテオーム解析を行ったところ特定のタンパク質の発現変化を確認した。現在はそのタンパク質発現量について検討をしている。

6. アクアポリン1遺伝子改変マウスの作製と表現型解析

水チャンネルであるアクアポリンが様々な病態やその治療、あるいは水分代謝において重要な役割を果たしていることが明らかとなっている。AQP1は様々な組織に発現し、多様なヒトの疾患に対する発症機構の理解や予防・治療法の開発するための標的として注目されている。そこで我々は新たにアクアポリン1遺伝子改変マウスを作製した。今後は、表現型の解析を行い、多様なヒトの疾患に対する発症機構の理解や予防・治療法の開発に取り組む。

◆原著論文

- 1) Patel NA, Lui A, Trujillo AN, Motawe ZY, Bader D, Schuster J, Burgess A, Alves NG, Jo M, Breslin JW. Female and male obese Zucker rats display differential inflammatory mediator and long non-coding RNA profiles. *Life Sci.* 2023 Dec 15;335:122285. doi: 10.1016/j.lfs.2023.122285.
- 2) Dong Y, Toume K, Kimijima S, Zhang H, Zhu S, He Y, Cai S, Maruyama T, Komatsu K. Metabolite profiling of *Drynariae Rhizoma* using ¹H NMR and HPLC coupled with multivariate statistical analysis. *J Nat Med.* 2023 Sep;77(4):839-857. doi: 10.1007/s11418-023-01726-6.
- 3) Dong Y, Toume K, Zhu S, Shi Y, Tamura T, Yoshimatsu K, Komatsu K. Metabolomics analysis of peony root using NMR spectroscopy and impact of the preprocessing method for NMR data in multivariate analysis. *J Nat Med.* 2023 Sep;77(4):792-816. doi: 10.1007/s11418-023-01721-x.
- 4) Kuboyama T, Hotta K, Asanuma M, Ge YW, Toume K, Yamazaki T, Komatsu K. Quality assessment of *Rheum* species cultivated in Japan by focusing on M2 polarization of microglia. *J Nat Med.* 2023 Sep;77(4):699-711. doi:10.1007/s11418-023-01710-0.
- 5) Okada T, Yamabe K, Jo M, Sakajiri Y, Shibata T, Sawada R, Yamanishi Y, Kanayama D, Mori H, Mizuguchi M, Obita T, Nabeshima Y, Koizumi K, Toyooka N. Design and structural optimization of thiadiazole derivatives with potent GLS1 inhibitory activity. *Bioorg Med Chem Lett.* 2023 Sep 1;93:129438. doi:10.1016/j.bmcl.2023.129438.
- 6) Nakayama H, Ihara D, Fukuchi M, Toume K, Yuri C, Tsuda M, Shibahara N, Tabuchi A. The extract based on the Kampo formula daikenchuto (Da Jian Zhong Tang) induces Bdnf expression and has neurotrophic effects in cultured cortical neurons. *J Nat Med.* 2023 Jun;77(3):584-595. doi: 10.1007/s11418-023-01703-z.
- 7) Jo M, Koizumi K, Suzuki M, Kanayama D, Watanabe Y, Gouda H, Mori H, Mizuguchi M, Obita T, Nabeshima Y, Toyooka N, Okada T. Design, synthesis, structure-activity relationship studies, and evaluation of novel GLS1 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2023 May 1;87:129266. doi: 10.1016/j.bmcl.2023.129266.
- 8) Awale S, Jo M, Watanabe S, Shibahara N, Matsumoto K. Uncovering the metabolomic effects of Kampo formulas using ¹H - NMR spectroscopy: A case study of goreisan. *Trad Kampo Med.* 2023; Aug, 10: 142-149. doi: 10.1002/tkm2.1369.

◆学会報告

(国内学会)

- * 1) 条美智子. 漢方方剤のリンパ管および内皮細胞に及ぼす影響について. 第40回和漢医薬

- 学会学術大会；2023 Aug 26-27；富山。（招待講演）
- 2) 山本祥雅，平田卓也，新宮領勇輝，曾根美佳子，當銘一文，小松かつ子，早川芳弘．シクシャによるナチュラルキラー細胞の活性化作用の研究．第40回和漢医薬学会学術大会；2023 Aug 26-27；富山．
 - 3) 久保山友晴，堀田健一郎，浅沼舞，當銘一文，山崎琢磨，小松かつ子．長野県栽培 *Rheum* 属植物由来根茎のマイクログリア M2 化に着目した品質評価．第40回和漢医薬学会学術大会；2023 Aug 26-27；富山．

◆その他

- 1) 當銘一文．「和漢薬・漢方薬の基本と，今後の展望」同志社女子大学薬学部 第13回卒業後教育講演会．2024年3月17日．京都．
- 2) 条美智子．「漢方薬の水分代謝への影響」NPO 法人富山のくすし，令和5年度漢方医学と生薬講座．2023 Dec 9．富山．
- 3) 當銘一文．「伝統薬物の活性成分探索と成分プロファイリング研究」千葉大学大学院医学薬学府（薬学領域）大学院講義「活性構造化学特論」．2023 Nov 29．千葉．（オンデマンド，非常勤講師）
- 4) 當銘一文．「くすり・毒になる天然の成分」富山大学公開講座2023年度後期「和漢薬・漢方薬ちゃんなんけ？一緒に考えてみんまいけ」．2023 Nov 25．富山．
- 5) 當銘一文．「和漢薬に含まれる化学成分」岐阜県飛騨市 市民健康講座～和漢薬と健康～．2023 Nov 18．岐阜．
- 6) 當銘一文．「伝統薬の成分プロファイリング研究と活性成分探索」NPO 法人富山のくすし，令和5年度漢方医学と生薬講座（第6回）．2023 Oct 14．富山．
- 7) 當銘一文．「生薬・和漢薬をめぐる最近の話題と研究例の紹介」富山県薬業連合会研修センター 専門課程研修．2023 Aug 23．富山．
- 8) 當銘一文．「くすり・毒になる天然の成分」令和5年度富山市民大学「生活医学薬学を学ぶ」．2023 Jun 16．富山．
- 9) 条美智子．「漢方薬の水分代謝への影響」とやま薬草同好会総会．2023 May 14．富山．

◆共同研究

（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～

（国内）

- 1) 秋山信彦（東海大学海洋学部），上田徹（シーシーティー・ジャパン）：養殖タツノオトシゴの品質評価を指向した成分研究，2022～
- 2) 久保山友晴（第一薬科大学）：神経回路網再構築による難治性不安障害の治療法の開発，2022～
- 3) 森田公一，Mya Myat Ngwe Tun，平山謙二，水上修作（長崎大学熱帯医学研究所）：COVID-19 感染症に有効な漢方方剤・和漢薬の探索，2020～
- 4) 丸山卓郎（国立医薬品食品衛生研究所）：植物性医薬品開発のための和漢薬の網羅的精密分析，2019～
- 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～

（学内）

- 1) 高雄啓三（研究推進総合支援センター），藤井一希（研究推進総合支援センター）：アクアポリン1 遺伝子改変マウスの作製と表現型解析，2020～
- 2) 東田千尋（和漢医薬学総合研究所）：高齢者疾患を制する和漢薬研究：製品化に向けた臨床研究と品質研究，2020～
- 3) 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～
- 4) 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～

◆研究費取得状況

- 1) 文部科学省科学研究費, 基盤研究(C) (第3年度) (代表: 當銘一文) 「和漢薬の品質評価を指向した網羅的成分プロファイリング」
- 2) 文部科学省科学研究費, 基盤研究(C) (代表: 条美智子, 継続) 「漢方方剤による二次性リンパ浮腫改善機序の解明」
- 3) 文部科学省科学研究費, 基盤研究(C) (第2年度) (代表: 久保山友晴, 分担: 當銘一文) 「神経回路網再構築による難治性不安障害の治療法の開発」
- 4) 富山大学運営費交付金機能強化費 (代表: 東田千尋, 分担: 當銘一文) 「和漢薬による健康長寿創薬プロジェクト」

◆研究室在籍者

学部6年生: 小菅智正, 木本花音, 堀田知里

大学院博士3年: 董昱卓 (10月入学)

博士論文

董昱卓: NMR メタボローム法の確立と応用: 芍薬と骨碎補の品質標準化を目指した成分分析

臨床応用部門

Department of Clinical Application

教授（兼）	貝沼 茂三郎	Prof. Mosaburo Kainuma
准教授（兼）	藤本 誠	Assoc. Prof. Makoto Fujimoto
助教（兼）	渡り 英俊	Assist. Prof. Hidetoshi Watari
客員教授（兼）	田原 英一	Visiting Prof. Eiichi Tahara

◆研究目的

本部門は、医療用漢方製剤の新たな応用を目指した臨床試験、植物性医薬品の開発を目指した臨床試験を推進する。即ち、和漢医薬学総合研究所における基礎研究から得られたシーズを基に、附属病院の臨床研究管理センターと連携し、トランスレーショナルリサーチの推進を図る。また、診療における疑問点を和漢医薬学総合研究所にフィードバックし、リバーstransレーショナルリサーチへの橋渡しを図る。

◆2023 年度研究概要

- ・医療用漢方製剤の新たな応用を目指した臨床試験
 - (1) 特定臨床研究「軽度アルツハイマー型認知症を対象とする八味地黄丸の認知機能に対する有効性と安全性を確認する探索的オープン標準治療対照無作為化割付多施設共同試験」のメタボローム解析を終了し、結果を学会及び論文として発表した。（和漢診療科 貝沼茂三郎教授）
 - (2) 特定臨床研究「メニエール病に対する苓桂朮甘湯のプラセボ対照無作為化二重盲検試験」の症例登録を進めた。（耳鼻咽喉科 將積日出夫教授）
 - (3) 医師主導治験「パクリタキセル（Tri-weekly）誘発性の筋肉痛・関節痛に対する芍薬甘草湯の緩和作用を検討するプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験」の症例登録が終了し、現在解析中である。（産科婦人科 中島彰俊教授）
- ・植物性医薬品の開発を目指した臨床試験
 - (1) 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」に関して解析を終了し、論文を投稿した。（和漢研 東田千尋教授）
 - (2) 特定臨床研究「頸椎症性脊髄症に対するニクジュヨウ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」の症例登録を終了した。（和漢研 東田千尋教授、整形外科 川口善治教授）
 - (3) 特定臨床研究「COPD 患者に対するニクジュヨウエキスの忍容性試験」の症例登録が終了し、現在解析中である。（和漢研 東田千尋教授、臨床腫瘍部 林 龍二教授）

◆原著論文

- 1) Kainuma M, Kawakatsu S, Kim JD, Ouma S, Iritani O, Yamashita KI, Ohara T, Hirano S, Suda S, Hamano T, Hieda S, Yasui M, Yoshiiwa A, Shiota S, Hironishi M, Wada-Isue K, Sasabayashi D, Yamasaki S, Murata M, Funakoshi K, Hayashi K, Shirafuji N, Sasaki H, Kajimoto Y, Mori Y, Suzuki M, Ito H, Ono K, Tsuboi Y. Metabolic changes in the plasma of mild Alzheimer's disease patients treated with Hachimijogan. *Front Pharmacol.* 2023 Jun 12;14:1203349. doi:10.3389/fphar.2023.1203349.
- 2) 山田理絵, 高倉恭子, 藤本誠. 医師と患者とのアイコンタクトと臨床関連アウトカムの関係に関する文献レビュー. *日本健康医学会雑誌.* 2023 Jan 30;31, 400-413. (前年度未掲載)
- 3) Kainuma M, Nakahara T, Tsuji G. Responder analysis of *keishibukuryogan* for the symptoms of *Yusho* certified patients. *Traditional and Kampo medicine.* 2024. <https://doi.org/10.1002/tkm2.1400>.

◆症例報告

- 1) Mukaino A, Fujimoto M, Kainuma M, Nakane S, Shimada Y. Combination of immunotherapy and Kampo medicines for a patient with autoimmune autonomic ganglionopathy. *Traditional & Kampo Medicine*. 2023;74:69-71.
- 2) 原田直之, 吉村彰人, 牧俊允, 吉永亮, 井上博喜, 矢野博美, 貝沼茂三郎, 田原英一. 抗菌薬アレルギーにより治療が困難であった胸痛を伴う細菌性肺炎に柴陥湯が奏効した1例. *日本東洋医学雑誌*. 2023;74, 25-30.
- 3) 椛島浩明, 貝沼茂三郎. 抑肝散が著効した睡眠時歯ぎしりの2例. *日本東洋医学雑誌*. 2023;74: 134-138.
- 4) 向野晃弘, 藤本誠, 貝沼茂三郎, 渡り英俊, 柴原直利, 嶋田豊. 重度の体感幻覚症, アパシーに抑肝散加陳皮半夏が有効であったパーキンソン症候群の1例. *日本東洋医学雑誌*. 2023;74: 233-242.
- 5) 原田直之, 牧俊允, 吉永亮, 井上博喜, 矢野博美, 田原英一. 胸中の灼熱感と強い倦怠感に梔子乾姜湯加減が奏功した1例. *日本東洋医学雑誌*. 2023; 74 (2) :139-144.

産官学連携部門

Department of Academia-Industry-Government Collaboration

教授（兼） 小泉 桂一 Prof. Keiichi Koizumi

◆目的

当研究所の使命の1つは、新薬の発見と開発であり、これには産業、政府、学際領域の協力が必要である。産官学連携部門は、医薬品開発を促進するために研究室の医薬品候補を発掘し、他の企業や公的機関にその候補を紹介し、さらに、これら医薬品候補を基盤に、起業を希望する当研究所の職員に対してのサポートを行う。なお、本部門の業務は、富山大学学術研究・産学連携本部と連携をとることで、効率的かつ迅速に遂行される仕組みとなっている。

<https://www.u-toyama.ac.jp/collaboration/cooperation/about/>

◆2023 年度活動概要

本年度は、以下を実施した。

- (1) 企業から所長へ打診→産官学連携部門が窓口となり研究所所員が協調した企業との共同研究を開始した。また、企業から所長へ打診→産官学連携部門が窓口となり企業との包括協定を調整中である。
- (2) 和漢医薬学総合研究所の研究者が中核となるムーンショット型研究開発制度（内閣府，JST）の管理運営の補助業務をコーディネートした。

今後は、上記の業務を発展させることで、和漢医薬学総合研究所の産官学連携に貢献する。

◆原著論文

- 1) Jo M, Koizumi K, Suzuki M, Kanayama D, Watanabe Y, Gouda H, Mori H, Mizuguchi M, Obita T, Nabeshima Y, Toyooka N, Okada T. Design, synthesis, structure-activity relationship studies, and evaluation of novel GLS1 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2023 May 1;87:129266. doi: 10.1016/j.bmcl.2023.129266.
- 2) Okada T, Yamabe K, Jo M, Sakajiri Y, Shibata T, Sawada R, Yamanishi Y, Kanayama D, Mori H, Mizuguchi M, Obita T, Nabeshima Y, Koizumi K, Toyooka N. Design and structural optimization of thiadiazole derivatives with potent GLS1 inhibitory activity. *Bioorg Med Chem Lett*. 2023 Sep 1;93:129438. doi:10.1016/j.bmcl.2023.129438.
- 3) Yonezawa S, Haruki T, Koizumi K, Taketani A, Oshima Y, Oku M, Wada A, Sato T, Masuda N, Tahara J, Fujisawa N, Koshiyama S, Kadowaki M, Kitajima I, Saito S. Establishing Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance as an Independent Pre-Disease State of Multiple Myeloma Using Raman Spectroscopy, Dynamical Network Biomarker Theory, and Energy Landscape Analysis. *Int J Mol Sci*. 2024 Jan 26;25(3):1570. doi: 10.3390/ijms25031570.PMID: 38338848

◆著書

- 1) 赤木一考, 小泉桂一, 森下正英, 沈迅, 井村順一, 奥牧人, 笹岡利安, 戸邊一之, 門脇真, 齋藤滋, 東京: 科学評論社; 2023 Sep. 数理学と生物実験の連携によるメタボリックシンドロームの未病遺伝子の同定; p.352

◆総説

- 1) Oshima Y, Haruki T, Koizumi K, Yonezawa S, Taketani A, Kadowaki M, Saito S. Practices, Potential, and Perspectives for Detecting Predisease Using Raman Spectroscopy. *Int J Mol Sci*. 2023 Jul 29;24(15):12170. doi:10.3390/ijms241512170.
- 2) Akagi K, Koizumi K, Kadowaki M, Kitajima I, Saito S. New Possibilities for Evaluating the

◆学会報告

(国際学会)

- 1) Shota Yonezawa, Takayuki Haruki, Keiichi Koizumi, Tomonobu M. Watanabe, Kuniya Abe, Yuhki Tada, Yuukou Horita. Effects of Gaussian noise for applying the dynamic network biomarker theory to single-cell RNA-seq data. The 42nd JSST Annual International Conference on Simulation Technology; 2023 Aug 30; Nigata.
- 2) Noritaka Fujisawa, Akinori Taketani, Akinori Wada, Tsutomu Sato, Keiichi Koizumi, Takashi Katagiri, Yusuke Oshima. Classification of Myeloma Cell on Raman Spectroscopy with Machine Learning. APLS2023; 2023 Sep. 5; Hakodate.
- 3) Akinori Taketani, Jun Tahara, Shota Koshiyama, Keiichi Koizumi, Makoto Kadowaki, Yusuke Oshima, Shota Yonezawa, Takayuki Haruki, Akinori Wada, Tsutomu Sato. Detection of transition state in living cells using Raman Spectroscopy and Dynamical Network Biomarker Theory. APLS2023; 2023 Sep. 5; Hakodate.

(国内学会)

- 1) 竹谷皓規, 小泉桂一, 大嶋佑介, 田原旬, 藤澤典隆, 越山翔太, 春木孝之, 米澤翔汰, 和田暁法, 佐藤勉. ラマン顕微鏡による造血器腫瘍の前がん状態の判別. 第 32 回日本がん転移学会学術集会; 2023 July 20 ; 仙台市.
- 3) 木曾田千咲, 赤木一考, 小泉桂一. アミノ酸飢餓応答における脂肪組織での GLS1 の役割. 第 46 回日本分子生物学会年会 ; 2023 Dec 7 ; 神戸市.
- 4) 藤澤典隆, 竹谷皓規, 和田暁法, 佐藤勉, 小泉桂一, 片桐崇史, 大嶋佑介. ラマン分光法と機械学習によるヒト骨髄腫細胞の分類. レーザー学会第 577 回研究会 ; 2023 Sep 11 ; 大阪.
- * 5) 赤木一考, 小泉桂一. 組織恒常性および老化におけるグルタミン代謝の寄与. 第 96 回日本生化学会大会 ; 2023 Nov 2 ; 横浜市. (招待講演)
- 6) 金英杰, 赤木一考, 小泉桂一. メタボリックシンドロームの発症に関わる未病遺伝子同定への試み. 第 46 回日本分子生物学会年会 ; 2023 Dec 8 ; 神戸市.
- 7) 深津日向子, 赤木一考, 小泉桂一. ショウジョウバエの脂質代謝における栄養依存的な変化と性差及び老化の影響. 第 46 回日本分子生物学会年会 ; 2023 Dec 8 ; 神戸市.
- 8) 竹谷皓規, 越山翔太, 田原旬, 小泉桂一, 門脇真, 大嶋佑介, 春木孝之, 米澤翔汰, 國本航平, 桐ヶ谷大樹, 和田暁法, 佐藤勉. ラマン分光法と DNB 解析を用いた生細胞分岐点探索, レーザー学会第 44 回年次大会 ; 2024 Jan 17 ; 東京国際交流会館プラザ平成.
- 9) 平石亞希, 青山音哉, 犬寫明子, 江崎祥大, 野口直人, 菅野敏博, 小泉桂一. クロレラ水煎じ液より作成したナノ粒子の免疫活性化作用. 日本薬学会第 144 年会 ; 2024 Mar 28 ; 横浜市.
- 10) 青山音哉, 犬寫明子, 小泉桂一. シアノバクテリア由来 RNA のワクチンアジュバントとしての利用に向けた免疫応答性の評価. 日本薬学会第 144 年会 ; 2024 Mar 28 ; 横浜市.

◆共同研究

(海外)

- 1) Luonan Chen (Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, China, Professor): Medical applications in DNB theory, 2014~
- 2) Naoki Masuda (Institute for Artificial Intelligence and Data Science, State University of New York at Buffalo, Buffalo, New York 14260-2200, USA) : Medical applications in EL theory, 2023~

(国内)

- 1) 合原一幸 (東京大学 特別教授) : DNB 理論に基づく未病の検出と近未来医療への応用, 2014~

- 2) 井村順一（東京工業大学 教授）：制御理論に基づく未病の検出と近未来医療への応用, 2023～

(学内)

- 1) 春木孝之（都市デザイン学部），大嶋佑介（工学部）：DNB 解析による未病の検出，2020～
- 2) 森寿（医学部），中川崇（医学部），高雄啓三（研究推進総合支援センター），笹岡利安（薬学部），戸邊一之（医学部），豊岡尚樹（工学部）：種々の疾患に対する GLS1 の役割の解明と医薬品開発，2020～

◆研究費取得状況

- 1) JST, ムーンショット（課題参加者：小泉桂一，継続）「複雑臓器制御系の未病科学的研究」
- 2) AMED 創薬基盤推進研究事業（代表：内山奈穂子，分担：小泉桂一）「ナノソーム技術に基づく生薬漢方等の製剤学的なリポジショニングの検討」
- 3) 第一工業製薬，共同研究（代表：小泉桂一，継続）「植物由来ナノソームの細胞評価」
- 4) ロート製薬，共同研究（代表：小泉桂一）「腸管の栄養吸収から紐解く食餌制限の作用機序」

和漢医薬教育研修センター

Kampo Education and Training Center

教授	柴原 直利	Prof. Naotoshi Shibahara
教授（兼）	加藤 敦	Prof. Atsushi Kato
教授（兼）	貝沼 茂三郎	Prof. Mosaburo Kainuma
准教授（兼）	藤本 誠	Assoc. Prof. Makoto Fujimoto
助教（兼）	渡り 英俊	Assist. Prof. Hidetoshi Watari

◆研究目的

文部科学省は医学・薬学・看護教育のモデルコアカリキュラムにおいて漢方教育について記載しており、医学教育モデルコアカリキュラムには「漢方医学の特徴、主な和漢薬(漢方薬)の適応、薬理作用について概要を理解している」とあり、薬学教育モデルコアカリキュラムには「漢方医学の考え方、漢方医学における疾患の概念、西洋医学と漢方医学の考え方の違い、及び代表的な漢方薬の適応、有害反応（副作用）、使用上の注意事項など、漢方療法に関する基本的事項を把握し、疾患へ適用する根拠を理解する」とあり、看護学教育モデルコアカリキュラムには「主な和漢薬（漢方薬）の作用、機序、適応、有害事象及び看護援助を説明できる」とある。このモデルコアカリキュラムに基づき、多くの医療系学部が漢方教育に取り組んでいるが、漢方医学的概念を理解して漢方医学教育を実践できる教員はほとんどいない。したがって、漢方教育が可能な教員の育成が必要である。そこで本センターは、(1) 漢方医学教育における研修システムを確立すること、(2) 医師および薬剤師に漢方臨床研修を提供することを目的としている。

◆2023 年度研究概要

(1) 漢方医学教育

① 和漢医薬学入門

医学部医学科、看護学科、薬学部薬学科、創薬学科の2年次の全学生を対象として和漢医薬学について講義するもので、2023年度は対面形式で「人を診る・漢方診断学 漢方医学総論」とのテーマで講義を行った。

② 東洋医学概論

薬学部薬学科及び創薬学科の2年次の学生を対象にグループ学習により和漢薬に関わる基礎力、実践力および総合力を習得するもので、2023年度は10月より1月にかけて対面形式で行った。

③ 東西医薬学II

薬学部薬学科及び創薬学科の3年次の和漢薬コースを選択した学生を対象に様々な疾患に対して行われている漢方治療について講義するもので、2023年度は10月より1月にかけて対面形式で行った。

④ 和漢医薬学演習

薬学部薬学科及び創薬学科の4年次の和漢薬コースを選択した学生を対象に東洋医学の基本的概念や診断・治療法について講義するもので、2023年度は4月より7月にかけて対面形式で症例検討、発表準備と発表会を行った。

⑤ 和漢医薬学実習

薬学部薬学科及び創薬学科の4年次の和漢薬コースを選択した学生を対象に外来見学および漢方調剤・漢方煎剤作製を体験するもので、2023年度は4月より8月にかけて対面形式で行った。

⑥ 薬学実務実習

薬学部薬学科の5年次の学生を対象に、漢方専門外来に陪席して症例を通して診療の実際や薬剤について学習するもので、2023年度は9月より11月にかけて対面で実習を行った。

2024年度も①～⑥を継続する予定である。

(2) 漢方医学研修

① 疾患別漢方ショートレクチャー

学内初期研修医と後期研修医及び医師、薬剤師、学生を対象とし、疾患毎の漢方方剤のエビデンスおよび頻用漢方薬を解説するもので、「浮腫の漢方治療」、「不明熱に対する漢方治療」、「全身倦怠感に対する漢方治療」、「頭痛に対する漢方」、「女性の多愁訴に対する漢方」、「メンタルヘルスと漢方」、「冷えに対する漢方」、「痒みの漢方治療」のテーマで開催した。

② 和漢医薬研修プログラム

医師・薬剤師・鍼灸師の資格を有する医学部及び薬学部の教員を対象に、漢方医学関連講義や症例検討会、外来陪席による研修プログラムを実施するものだが、今年度は参加希望者がみられなかった。

③ 漢方診療研修

漢方に興味のある医師・薬剤師・鍼灸師を対象に、漢方専門外来に陪席して症例を通した漢方診療を研修するものであり、今年度は参加希望者がみられなかった。

④ 漢方専門医臨床研修

漢方専門医の取得を希望する医師を対象とし、基本領域専門医取得後より週1回以上の外来及び入院診療を通した3年間の臨床研修を実施するものだが、今年度は参加希望者がみられなかった。

⑤ 漢方診断研修

漢方を扱う富山県内の医師・薬剤師・鍼灸師を対象とし、提示した症例について追加質問事項を含めて漢方医学的診断に基づいた治療を研修するものである。偶数月に開催した。

⑥ 漢方薬剤師研修

富山県内の漢方薬を扱う薬剤師に対し、附属病院薬剤部の協力の下、生薬や漢方調剤・服薬指導を研修するもので、富山大学公開講座「薬局調剤のための漢方実践講座」として、①漢方診断体験、②漢方薬（煎剤）の調剤及び煎出、③桂枝茯苓丸（丸剤）及び当帰芍薬散（散剤）の作製の内容で予定していたが、参加希望者が少なく、2023年度は中止となった。

2024年度は①及び⑤を継続するとともに、②③④⑥の研修を開催したいと考えている。

◆原著論文

- 1) Nakayama H, Ihara D, Fukuchi M, Toume K, Yuri C, Tsuda M, Shibahara N, Tabuchi A. The extract based on the Kampo formula daikenchuto (Da Jian Zhong Tang) induces Bdnf expression and has neurotrophic effects in cultured cortical neurons. *J Nat Med.* 2023 Jun;77(3):584-595. doi: 10.1007/s11418-023-01703-z.
- 2) Awale S, Jo M, Watanabe S, Shibahara N, Matsumoto K. Uncovering the metabolomic effects of Kampo formulas using ¹H-NMR spectroscopy: A case study of goreisan. *Trad Kampo Med.* 2023; Aug, 10: 142–149. doi: 10.1002/tkm2.1369.
- 3) Byatt BJ, Kato A, Pyne SG. Synthesis of the Purported Structure of Glyphaeaside C and Proposed Revisions to the Structures of the Glyphaeaside Alkaloids. *J Nat Prod.* 2023 May 26;86(5):1261-1273. doi:10.1021/acs.jnatprod.3c00046.
- 4) Kato A, Nakagome I, Kise M, Yoshimura K, Tanaka N, Nash RJ, Fleet GWJ, Kobayashi Y, Ikeda H, Okada T, Toyooka N. Design and Pharmacological Chaperone Effects of *N*-(4'-Phenylbutyl)-DAB Derivatives Targeting the Lipophilic Pocket of Lysosomal Acid α -Glucosidase. *J Med Chem.* 2023 Jul 13;66(13):9023-9039. doi: 10.1021/acs.jmedchem.3c00637.
- 5) Yang LF, Zhang M, Shimadate Y, Kato A, Hou TL, Li YX, Jia YM, Fleet GWJ, Yu CY. Design and synthesis of iso-*allo*-DNJ and L-isoDALDP derivatives: pursuit of potent and selective inhibitors of α -glucosidase. *Org Biomol Chem.* 2023 Apr 26;21(16):3453-3464. doi: 10.1039/d3ob00404j.
- 6) Zi D, Shimadate Y, Wang JZ, Kato A, Li YX, Jia YM, Fleet GWJ, Yu CY. Design, synthesis and glycosidase inhibition of DAB derivatives with C-4 peptide and dipeptide branches. *Org Biomol Chem.* 2023 Mar 29;21(13):2729-2741. doi:10.1039/d3ob00097d. (前年度未掲載)
- 7) Désiré J, Debbah Z, Gueyrard D, Marrot J, Blériot Y, Kato A. Evaluation of nonnatural L-imosugar C,C-glycosides, a new class of C-branched iminosugars, as glycosidase inhibitors. *Carbohydr Res.* 2023 Oct;532:108903. doi:10.1016/j.carres.2023.108903.

- 8) Manmode S, Hussain N, Marin OJG, Kato A, Veytia-Bucheli JI, Vincent SP, Gauthier C. Thioarylation of 6-Amino-2,3,6-trideoxy-d-manno-oct-2-ulonic Acid (IminoKdo): Access to 3,6-Disubstituted Picolinates and Mechanistic Insights. *Chemistry*. 2023 Dec 20:e202303904. doi: 10.1002/chem.202303904.
- 9) Kainuma M, Kawakatsu S, Kim JD, Ouma S, Iritani O, Yamashita KI, Ohara T, Hirano S, Suda S, Hamano T, Hieda S, Yasui M, Yoshiiwa A, Shiota S, Hironishi M, Wada-Isue K, Sasabayashi D, Yamasaki S, Murata M, Funakoshi K, Hayashi K, Shirafuji N, Sasaki H, Kajimoto Y, Mori Y, Suzuki M, Ito H, Ono K, Tsuboi Y. Metabolic changes in the plasma of mild Alzheimer's disease patients treated with Hachimijogan. *Front Pharmacol*. 2023 Jun 12;14:1203349. doi:10.3389/fphar.2023.1203349.
- 10) 山田理絵, 高倉恭子, 藤本誠. 医師と患者とのアイコンタクトと臨床関連アウトカムの関係に関する文献レビュー. *日本健康医学会雑誌*. 2023 Jan 30;31, 400-413. (前年度未掲載)

◆症例報告

- 1) Mukaino A, Fujimoto M, Kainuma M, Nakane S, Shimada Y. Combination of immunotherapy and Kampo medicines for a patient with autoimmune autonomic ganglionopathy. *Traditional & Kampo Medicine*. 2023;74:69-71.
- 2) 原田直之, 吉村彰人, 牧俊允, 吉永亮, 井上博喜, 矢野博美, 貝沼茂三郎, 田原英一. 抗菌薬アレルギーにより治療が困難であった胸痛を伴う細菌性肺炎に柴陥湯が奏効した1例. *日本東洋医学雑誌*. 2023;74, 25-30.
- 3) 梶島浩明, 貝沼茂三郎. 抑肝散が著効した睡眠時歯ぎしりの2例. *日本東洋医学雑誌*. 2023;74: 134-138.
- 4) 向野晃弘, 藤本誠, 貝沼茂三郎, 渡り英俊, 柴原直利, 嶋田豊. 重度の体感幻覚症, アパシーに抑肝散加陳皮半夏が有効であったパーキンソン症候群の1例. *日本東洋医学雑誌*. 2023;74: 233-242.

◆学会報告

(国内学会)

- 1) 向野晃弘, 藤本誠, 貝沼茂三郎, 渡り英俊, 柴原直利, 嶋田豊. 重度の体感幻覚症, アパシーに抑肝散加陳皮半夏が有効であったパーキンソン症候群の1例. 第73回日本東洋医学会学術総会; 2023 Jun 16-18; 福岡.
- 2) 藤本誠, 渡り英俊, 向野晃弘, 貝沼茂三郎, 柴原直利, 嶋田豊. そこに流派の壁はあるのか?~倦怠感を例に~富山大学附属病院和漢診療科における漢方診療. 第73回日本東洋医学会学術総会; 2023 Jun 16-18; 福岡.
- 3) 西村望夢, 加藤敦, 柴原直利. セラミダーゼ阻害活性を指標とした肌バリア機能改善効果が期待される漢方薬の探索. 第40回和漢医薬学会学術大会; 2023 Aug 26-27; 富山.
- 4) 柴原直利. 去加方は元の漢方薬に影響しないのか. 第40回和漢医薬学会学術大会; 2023 Aug 26-27; 富山.
- 5) 渡り英俊, 藤川未季, 松山圭, 向野晃弘, 藤本誠, 柴原直利, 貝沼茂三郎. 釣藤散が有効であった感覚過敏と思われる2例. 第48回日本東洋医学会北陸支部例会; 2023 Oct 15; 金沢.
- 6) 松山圭, 藤川未季, 向野晃弘, 渡り英俊, 藤本誠, 柴原直利, 貝沼茂三郎. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対して東西医学の併用治療を行った1例. 第48回日本東洋医学会北陸支部例会; 2023 Oct 15; 金沢.
- 7) 藤川未季, 松山圭, 向野晃弘, 渡り英俊, 藤本誠, 柴原直利, 貝沼茂三郎. 背部の疼痛緩和に柴胡剤が有効であった2例. 第48回日本東洋医学会北陸支部例会; 2023 Oct 15; 金沢.

◆その他

- 1) 柴原直利. 浮腫の漢方治療. 第35回疾患別漢方ショートレクチャー ; 2023 Apr 13 ; 富山 (オンライン).
- 2) 柴原直利. 症例検討. 第68回漢方診断研究会 ; 2023 Apr 20 ; 富山.
- 3) 柴原直利. 肝・胆道系疾患の漢方治療. 2023年度第1回漢方医学と生薬講座 ; 2023 Apr 23 ; 富山.
- 4) 柴原直利. 漢方医学の基本的な考え方. 富山大学公開講座 健康と漢方医学 ; 2023 Apr 23 ; 富山.
- 5) 柴原直利. 感染症の漢方治療. 富山大学公開講座 健康と漢方医学 ; 2023 May 14 ; 富山.
- 6) 柴原直利. 症例検討. 第95回富山漢方談話会 ; 2023 May 16 ; 富山.
- 7) 柴原直利. 漢方医学の基本的な考え方. 令和5年度富山市民大学 生活医学薬学を学ぶ ; 2023 May 19 ; 富山.
- 8) 柴原直利. 疲労・倦怠感の漢方治療. 2023年度第2回漢方医学と生薬講座 ; 2023 May 27 ; 富山.
- 9) 柴原直利. 不眠症の漢方治療. 富山大学公開講座 健康と漢方医学 ; 2023 May 28 ; 富山.
- 10) 柴原直利. 四診について. 富山大学赭鞭会 ; 2023 Jun 1 ; 富山.
- 11) 柴原直利. 認知症の漢方治療. 富山大学公開講座 健康と漢方医学 ; 2023 Jun 11 ; 富山.
- 12) 柴原直利. 症例検討. 第69回漢方診断研究会 ; 2023 Jun 22 ; 富山.
- 13) 柴原直利. 不眠の漢方治療. 2023年度第3回漢方医学と生薬講座 ; 2023 Jun 24 ; 富山.
- 14) 柴原直利. 頻用される漢方薬と漢方薬の副作用. 富山大学公開講座 健康と漢方医学 ; 2023 Jun 25 ; 富山.
- 15) 柴原直利. 第40回和漢医薬学会学術大会の開催. 漢方の臨床. 2023 Jul;70(7):703.
- 16) 柴原直利. 症例検討. 第96回富山漢方談話会 ; 2023 Jul 11 ; 富山.
- 17) 柴原直利. 頭痛に対する漢方治療. 第38回疾患別漢方ショートレクチャー ; 2023 Jul 20 ; 富山 (オンライン).
- 18) 柴原直利. 感染症の漢方治療. 令和5年度富山市民大学 生活医学薬学を学ぶ ; 2023 Jul 21 ; 富山.
- 19) 柴原直利. 浮腫・頭痛の漢方治療. 2023年度第4回漢方医学と生薬講座 ; 2023 Jul 22 ; 富山.
- 20) 柴原直利. Current state of Japanese traditional Medicine (Kampo medicine). International medical Association Seminar 2023; 2023 Aug 10; Toyama.
- 21) 柴原直利. 症例検討. 第70回漢方診断研究会 ; 2023 Aug 17 ; 富山.
- 22) 柴原直利. 痒み・湿疹の漢方治療. 2023年度第5回漢方医学と生薬講座 ; 2023 Sep 16 ; 富山.
- 23) 柴原直利. 症例検討. 第97回富山漢方談話会 ; 2023 Sep 19 ; 富山.
- 24) 柴原直利. 漢方医学の基本的な考え方. 第3回市民健康講座～和漢薬と健康～ ; 2023 Sep 30 ; 飛騨.
- 25) 柴原直利. 食欲不振・胃もたれの漢方治療. 2023年度第6回漢方医学と生薬講座 ; 2023 Oct 14 ; 富山.
- 26) 柴原直利. 症例検討. 第71回漢方診断研究会 ; 2023 Oct 19 ; 富山.
- 27) 柴原直利. 漢方講座 疲労・倦怠感の漢方治療. 登録販売者生涯学習研修A講座 ; 2023 Nov 9 ; 富山.
- 28) 柴原直利. 丸薬 桂枝茯苓丸の作製について. 2023年度第7回漢方医学と生薬講座 ; 2023 Nov 11 ; 富山.
- 29) 柴原直利. 症例検討. 第98回富山漢方談話会 ; 2023 Nov 21 ; 富山.
- 30) 松山圭, 藤川未季, 向野晃弘, 渡り英俊, 藤本誠, 柴原直利, 貝沼茂三郎. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対して東西医学の併用治療を行った1例. 第26回和漢診療学シンポジウム ; 2023 Dec 2 ; 富山.
- 31) 藤川未季, 松山圭, 向野晃弘, 渡り英俊, 藤本誠, 柴原直利, 貝沼茂三郎. 背部の疼痛

- 緩和に柴胡剤が有効であった2例. 第26回和漢診療学シンポジウム ; 2023 Dec 2 ; 富山.
- 32) 渡り英俊, 藤川未季, 松山圭, 向野晃弘, 藤本誠, 柴原直利, 貝沼茂三郎. 釣藤散が有効であった感覚過敏と思われる2例. 第26回和漢診療学シンポジウム ; 2023 Dec 2 ; 富山.
- 33) 柴原直利. 認知症の漢方治療. 2023年度第8回漢方医学と生薬講座 ; 2023 Dec 9 ; 富山.
- 34) 柴原直利. 症例検討. 第72回漢方診断研究会 ; 2023 Dec 21 ; 富山.
- 35) 柴原直利. 症例検討. 第99回富山漢方談話会 ; 2024 Jan 21 ; 富山.
- 36) 柴原直利. 痒みの漢方治療. 第42回疾患別漢方ショートレクチャー ; 2024 Jan 25 ; 富山 (オンライン).
- 37) 柴原直利. 症例検討. 第73回漢方診断研究会 ; 2024 Feb 15 ; 富山.
- 38) 柴原直利. 症例検討. 第100回富山漢方談話会 ; 2024 Mar 19 ; 富山.

◆共同研究

(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~
- 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~

(国内)

- 1) 花輪壽彦 (北里大学東洋医学総合研究所所長), 小田口浩 (北里大学東洋医学総合研究所副所長), 三瀨忠道 (島県立医科大学会津医療センター漢方医学講座教授), 並木隆雄 (千葉大学大学院医学研究院和漢診療学講座准教授), 新井信 (東海大学医学部内科学系准教授), 村松慎一 (自治医科大学内科学講座神経内科学部門特命教授), 貝沼茂三郎 (富山大学学術研究部医学系和漢診療学講座教授) : 漢方標準化プロジェクト, 2013~
- 2) 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~
- 3) 小田口浩 (北里大学東洋医学総合研究所副所長), 五野由佳理 (北里大学病院 漢方外来), 松田隆秀 (聖マリアンナ医科大学総合診療内科), 並木隆雄 (千葉大学医学部附属病院和漢診療科), 新井信 (東海大学医学部附属病院東洋医学科), 石上友章 (横浜市立大学附属病院循環器内科、血液・リウマチ・感染症内科), 平畑光一 (医療法人社団創友会ヒラハタクリニック), 村松慎一 (自治医科大学附属病院脳神経センター内科部門漢方外来), 高山真 (東北大学病院総合診療科漢方内科), 貝沼茂三郎 (富山大学学術研究部医学系和漢診療学講座教授), 三瀨忠道 (福島県立医科大学会津医療センター漢方内科), 及川哲郎 (東京医科大学病院 漢方医学センター), 伊藤隆 (証クリニック神田) : 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 罹患後の後遺症症状(Long COVID)に対する漢方薬治療の効果と安全性についての実態調査, 2021~
- 4) ロート製薬株式会社 : 漢方診断のデジタル化, 2021~
- 5) 源平製薬 : 漢方薬問診プログラムにおける学術指導, 2022~

(学内)

- 1) 貝沼茂三郎 (富山大学学術研究部医学系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~
- 2) 中島彰俊, 島友子, 伊東雅美, 安田一平, 竹村京子 (富山大学附属病院産科婦人科), 林龍二, 梶浦新也 (富山大学附属病院臨床腫瘍部), 藤井努, 松井恒志 (富山大学附属病院消化器・腫瘍・総合外科), 野口誠, 富原圭 (富山大学附属病院歯科口腔外科), 北村寛, 西山直隆, 坪井康真 (富山大学附属病院腎泌尿器科), 将積日出男, 石田正幸, 阿部秀晴 (富山大学附属病院耳鼻咽喉科) : パクリタキセル投与に伴う筋肉痛・関節痛に対する芍薬甘草湯の有効性を検討する第Ⅲ相臨床試験, 2020~
- 3) 齋藤滋 (学長), 北島勲 (理事・副学長), 門脇真 (学長補佐), 小泉桂一 (薬学・和漢系教授), 赤木一考 (薬学・和漢系助教), 犬寫明子 (教育研究推進系特命助教), 上田肇一 (理学系教授), 大嶋佑介 (工学系准教授), 奥牧人 (未病研究センター特命准教授), 小

野木康弘（教育研究推進系特命助教），甲斐田大輔（医学系准教授），木村巖（理学系准教授），久米利明（薬学・和漢系教授），櫻井宏明（薬学・和漢系教授），笹岡利安（薬学・和漢系教授），佐藤勉（医学系教授），澤聡美（教育学系講師），柴原直利（薬学・和漢系教授），鈴木道雄（医学系教授），関根道和（医学系教授），高雄啓三（医学系教授），高崎一郎（工学系准教授），竹谷皓規（教育研究推進系特命助教），藤秀人（薬学・和漢系教授），戸邊一之（医学系教授），豊岡尚樹（工学系教授），中川崇（医学系教授），中島彰俊（医学系教授），成行泰裕（教育学系准教授），仁井見英樹（医学系准教授），長谷川英之（工学系教授），春木孝之（都市デザイン学系准教授），藤本孝子（教育学系准教授），堀田裕弘（都市デザイン学系教授），望月貴年（理学系教授），森寿（医学系教授），山本武（薬学・和漢系助教），米澤翔汰（未病研究センター研究支援員），米田真美（未病研究センター事務補佐員），和田暁法（医学系講師）：ムーンショット研究，2020～

- 4) 山田理絵（富山大学学術研究部医学系成人看護学講座I），貝沼茂三郎（富山大学学術研究部医学系和漢診療学講座），藤本誠（富山大学学術研究部医学系和漢診療学講座），渡り英俊（富山大学学術研究部医学系和漢診療学講座）：視線計測に基づく漢方専門医の経験知の解明，2021～
- 5) 加藤敦（富山大学附属病院薬剤部）：漢方方剤のセラミド分解抑制効果・保湿効果に関する研究，2021～
- 6) 高岡裕（富山大学附属病院医療情報・経営戦略部教授），大田美香（富山大学附属病院医療情報・経営戦略部特命助教），菅野亜紀（富山大学附属病院臨床研究管理センター特命助教），貝沼茂三郎（富山大学学術研究部医学系和漢診療学講座），篠原正和（神戸大学大学院医学研究科准教授），若山友彦（熊本大学大学院生命科学研究部教授），渡邊高志（熊本大学大学院薬学教育部教授），鈴木雅雄（福島県立医科大学会津医療センター附属研究所教授）：科学的エビデンスを取り入れた鍼灸に関する医学教育のアンケート調査，2022～

◆研究室在籍者

学部4年生：植村文哉
学部5年生：小西真央
学部6年生：鳥山花甫
学部6年生：小藪未歩
大学院博士3年：宋迦楠（10月入学）

民族薬物資料館

Museum of Materia Medica

館長（教授） 森田 洋行 Curator / Prof. Hiroyuki Morita
技能補佐員 出口 鳴美 Research Assist. 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

1) 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 31,500 点の生薬標本が保存されている。これらに関するデータベース（以下、DB）について順次、生薬標本情報並びに学術情報を更新、整理している。

◆原著論文

- 1) Hoang NN, Kodama T, Nakashima Y, Do KM, Hnin SYY, Lee YE, Prema, Ikumi N, Morita H. Arginase inhibitory activities of guaiane sesquiterpenoids from *Curcuma comosa* rhizomes. J Nat Med. 2023 Sep;77(4):891-897. doi:10.1007/s11418-023-01731-9.
- 2) Do KM, Nakashima Y, Kodama T, Lee YE, Nguyen HM, Ikumi N, Morita H. Phenolic Derivatives with Anti-Acetylcholinesterase Inhibitory Activities from *Galeola nudifolia* in Vietnam. Chem Biodivers. 2023 Oct 29:e202301482. doi:10.1002/cbdv.202301482.
- 3) Kuboyama T, Hotta K, Asanuma M, Ge YW, Toume K, Yamazaki T, Komatsu K. Quality assessment of *Rheum* species cultivated in Japan by focusing on M2 polarization of microglia. J Nat Med. 2023 Sep;77(4):699-711. doi:10.1007/s11418-023-01710-0.
- 4) Dong Y, Toume K, Zhu S, Shi Y, Tamura T, Yoshimatsu K, Komatsu K. Metabolomics analysis of peony root using NMR spectroscopy and impact of the preprocessing method for NMR data in multivariate analysis. J Nat Med. 2023 Sep;77(4):792-816. doi: 10.1007/s11418-023-01721-x.
- 5) Dong Y, Toume K, Kimijima S, Zhang H, Zhu S, He Y, Cai S, Maruyama T, Komatsu K. Metabolite profiling of *Drynariae Rhizoma* using ¹H NMR and HPLC coupled with multivariate statistical analysis. J Nat Med. 2023 Sep;77(4):839-857. doi: 10.1007/s11418-023-01726-6.

◆総説

- 1) Morita H, Lee Y, Shi S-P. Identification of a diarylpentanoid-producing polyketide synthase in the biosynthesis of 2-(2-phenylethyl)chromones in agarwood. J Nat Med. 2023 Sep;77(4):667-676. doi: 10.1007/s11418-023-01743-5.

◆学会報告

(国際学会)

- * 1) Hiroyuki Morita. Identification of a diarylpentanoid-producing polyketide synthase in the biosynthesis of 2-(2-phenylethyl)chromones in agarwood. 第 59 回 植物化学シンポジウム ; 2023 Nov 10 ; 東京 (招待講演).

◆その他

- 1) Hoang NN, Kodama T, Nakashima Y, Do KM, Hnin SYY, Lee Y, Morita H. Arginase inhibitory

activities of guaiane sesquiterpenoids from *Curcuma comosa* rhizomes. 第7回富山・バーゼル
ジョイントシンポジウム；2023 Nov 10. 富山（ハイブリッド）.

- 2) 森田洋行. 植物成分の生合成, 漢方薬成分の多様性. 漢方薬・生薬薬剤師講座. 2023 Nov 15. 東京.
- 3) 森田洋行. 天然物生合成酵素の機能改変と新規化合物の創出. 第43回富山大学和漢医薬学総合研究所特別セミナー. 2023 Dec 18. 富山.
- 4) 小松かつ子. くすりと薬学研究の最前線(29)民族薬物資料館の貴重生薬標本(上). 北日本新聞(朝刊). 2023 Jul 11: 10面.
- 5) 小松かつ子. くすりと薬学研究の最前線(30)民族薬物資料館の貴重生薬標本(下). 北日本新聞(朝刊). 2023 Jul 25: 11面.
- 6) 小松かつ子, 出口鳴美. 令和5年度富山市民大学講座「生活医学薬学を学ぶ」現地学習. 2023 Oct 27. 富山.
- 7) 小松かつ子, 出口鳴美. 日本漢方生薬ソムリエ協会. 第4回富山講習会. 2023 Dec 16. 富山.

◆記録

I) 見学者 (2023年4月1日 ~2024年3月31日)

来館者総数：502名 (日本人 435名, 外国人 67名)

案内総回数：48回 (日本人 34回, 外国人 14回)

【国内】 宮内庁正倉院事務所, 日本漢方生薬製剤協会, 和漢医薬学会若手研究者フォーラム, 国公私立大学14校, 公立高校1校他.

【海外】 国立中医学工学研究センター, 中日友好医院, 駐日欧州連合代表部, マヒドン大学他.

II) 民族薬物データベース (2023年4月1日 ~2024年3月31日)

アクセス数：68,557件

III) 証類本草データベース (2023年4月1日 ~2024年3月31日)

アクセス数：14,381件

専門検索登録者数：53名

活動記録

2023 年度 和漢医薬学総合研究所活動記録

- 5月18日 第436回和漢医薬学総合研究所セミナー
一條 秀憲 博士（東京大学大学院薬学系研究科 教授）
細胞がストレスを感じる仕組みと疾患～液液相分離による浸透圧感知メカニズムと液滴内分子流動性の意義～
- 7月13日 第437回和漢医薬学総合研究所セミナー
鈴木 亮 博士（帝京大学薬学部，帝京大学先端総合研究機構 教授）
多角的アプローチによる新規がん治療戦略の研究開発～超音波がん治療システムおよび天然物由来ナノ粒子を利用したがん免疫療法の開発～
- 9月5日 令和4年度共同研究報告セミナー（民族薬物資料館3階会議室）
- 9月15日 第438回和漢医薬学総合研究所セミナー
Varisa Pongrakhananon 博士（チュラロンコン大学薬学部 准教授）
Unraveling the Role of CAMSAP3 in Regulating Lung Cancer Cell Metastasis
- 10月21日 第36回民族薬物資料館一般公開
- 12月18日 第43回和漢医薬学総合研究所特別セミナー（富山大学杉谷キャンパス 日医工オーデトリウム）
富山大学－熊本大学連携による持続可能なグローバルヘルスケア研究拠点の形成
- 12月21日 第439回和漢医薬学総合研究所セミナー
中島 秀典 博士（小野薬品工業株式会社・創薬テクノロジー研究部）
自然の知恵に学ぶ創薬
- 2月5日 和漢医薬学総合研究所運営協議会（民族薬物資料館3階会議室）

**2023年度
共同利用・共同研究活動**

生薬エキスをライブラリーを用いた女性の身体に優しい次世代非ホルモン制御避妊薬の探索

申請代表者 西園 啓文

金沢医科大学総合医学研究所

講師

■背景・目的

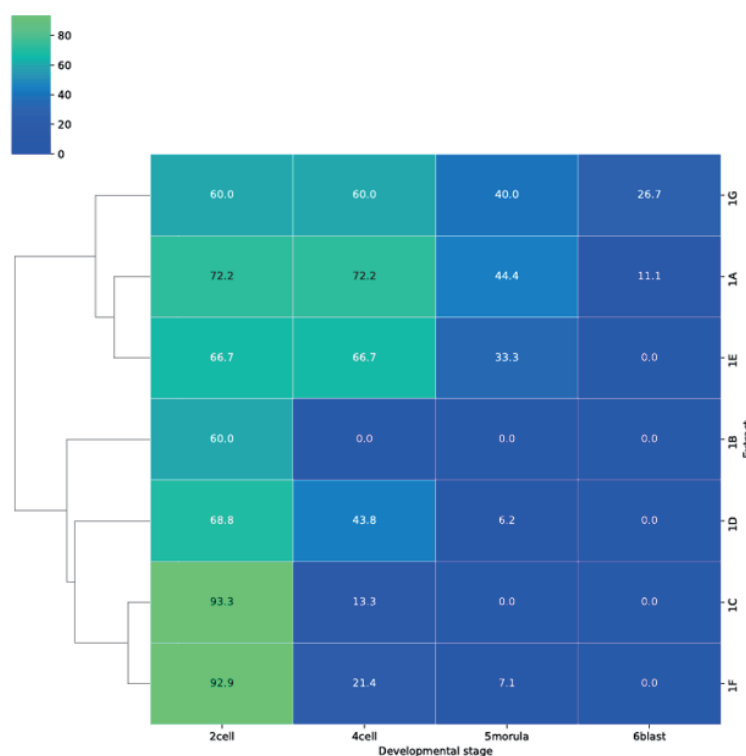
日本でも、緊急避妊薬の薬局販売の議論が始まるなど、これまでの避妊薬のあり方が大きく見直されようとしている。60年前に開発され現在も市販されているエストロゲンとプロゲステロンを主要成分とするホルモン剤避妊薬は比較的安全な薬剤であるものの、アメリカなどの諸外国ではさらに一歩進んだ取り組みとして、より身体的負担の少なく、効果が早く得られるような非ホルモン制御避妊薬や、男性が使用する男性避妊薬などの開発が進められている。本研究では、これらの次世代避妊薬の新しい候補化合物を生薬エキスをライブラリーから探索することを目的とする。

■結果・考察

マウスの超過排卵技術と凍結保存技術を組み合わせ、同一品質のマウス受精卵を用いて迅速にスクリーニングすることができる独自の方法を用いて、生薬エキスの哺乳類受精卵、特に初期発生に与える影響を調べた。その結果、多くの生薬エキスにおいて、哺乳類の初期発生を阻害する効果が確認できた。その一例を図1に示す。また1例のみ、受精卵の培養効率を向上する可能性のある生薬エキスを見出すことができた。

これらの結果は、新しい非ホルモン制御型避妊薬の開発につながるだけと考えられる。また、従来まで妊娠のごく初期においては和漢薬の影響が不明瞭であったが、本研究により、妊娠の初期においても和漢薬が影響を及ぼすことを示唆しており、妊婦への安全性については十分考慮することが重要であると考えられる。

図1. 生薬エキスをライブラリーを用いたマウス受精卵培養結果のヒートマップ



■結論

和漢薬生薬エキスをライブラリーからいくつかの非ホルモン性制御避妊薬候補を見出すことができた。

JAK 非依存的 IRF1 誘導化合物の探索

申請代表者 横山 悟

富山大学・薬学部・がん細胞生物学研究室

准教授

■背景・目的

近年、免疫チェックポイント阻害剤 (ICIs) が臨床で用いられ、がん患者の予後の改善に重要な役割を担っている。一方、ICIs への感受性が低い患者が約 6 割存在することや、獲得耐性による再発が臨床上の問題となっている。がん細胞の免疫チェックポイント阻害剤への初期耐性や獲得耐性の機序はいくつか報告されており、その中の一つに JAK1/2 の変異がある。最近、申請者らは JAK 非依存的に誘導される IRF1 が腫瘍細胞の免疫原性を増強し、免疫チェックポイント阻害剤への感受性を増強することを明らかにした (Yokoyama et al, Cancer Res2021)。そこで免疫チェックポイント阻害剤への感受性を増強する目的で、JAK 非依存的に IRF1 を誘導する化合物の探索を行う。

■結果・考察

1) 化合物ライブラリーを用いた IRF1 誘導化合物の探索

IRF1 応答配列 (interferon stimulated response element) を含むレポーターベクターを安定発現させたヒト悪性黒色腫細胞 A2058/ISRE-Luc を用いて、JAK 非依存的に IRF1 を誘導する化合物の探索を行った。A2058/ISRE-Luc 細胞を化合物 (final: 100 μ M) で刺激し、24 時間後のルシフェラーゼ活性を測定した。その結果、IRF1 による転写活性を 2 倍以上誘導する化合物は同定されなかった。

2) 化合物ライブラリーを用いた IFN- γ 誘導性の IRF1 転写活性を抑制する化合物の探索

1)と同様に、A2058/ISRE-Luc 細胞を用いて、IFN- γ 誘導性の IRF1 転写活性を抑制する化合物の探索を行った。A2058/ISRE-Luc 細胞をそれぞれの化合物 (final: 100 μ M) で処理し、30 分後に IFN- γ で刺激を行い、24 時間後のルシフェラーゼ活性を測定した。IFN- γ 単独では、IRF1 転写活性が 3.9 倍に上昇した。また、化合物処理した細胞においては、96 種の化合物中、IFN- γ による誘導が、2 倍以下に減少した化合物は 25 種あった。その中で、化合物単独で細胞毒性を示すと考えられる (IFN- γ 非存在下で 0.5 倍以上 IRF1 転写活性を抑制しなかったもの) を除外した結果、5 種の化合物 (塩化コプチシン、(-)-没食子酸エピガロカテキン、センノシド A、センノシド B、(E)-2-メトキシシナムアルデヒド) が、IFN- γ 誘導性の IRF1 転写活性を抑制することが明らかとなった。

■結論

JAK 非依存的に IRF1 を誘導する化合物は同定できなかったが、IFN- γ 誘導性の IRF1 転写活性を抑制する化合物 5 種を同定した。

種目（特定研究）

ヒト末梢神経に作用する和漢薬ライブラリーの探索研究

申請代表者	木田 泰之	国立研究開発法人産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門	研究 グループ長
所外共同研究者	高山 祐三	国立研究開発法人産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門	主任研究員
所外共同研究者	森川 久未	国立研究開発法人産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門	研究員
所外共同研究者	赤木 祐香	国立研究開発法人産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門	研究員
所外共同研究者	二橋 佑磨	国立研究開発法人産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門	研究員

■背景・目的

末梢神経系、特に自律神経系は生体恒常性維持の機能を担っており、その機能破綻は不整脈、高血圧、呼吸不全等の全身疾患に繋がることが知られている。一方で末梢神経機能の解析は皮膚コンダクタンスや瞳孔径の変化といった間接的な手法が主であり、直接的な解析は困難であった。我々の研究グループはヒト多能性幹細胞より自律神経系を主に末梢神経系の作製に関して先駆的な技術を有しており、末梢神経系に対する生理学的なアッセイ・機能解析を行う研究環境の基盤整備を進めてきた。本研究では、末梢神経の機能調節を可能とする物質を和漢薬ライブラリーより探索することを目的とし、ヒト末梢神経の成熟や活動に対して増強・抑制作用を持つ候補物質の探索を行った。

■結果・考察

我々の独自技術により作製したヒト iPS 細胞由来の迷走神経を 24-well plate に播種し 3 週間以上培養を行った。上記の 24-well plate サンプルより酵素処理により単離した神経細胞を 96-well plate に再播種を行い、漢方方剤エキス(42 種)を 25, 50 mg/ml を添加した状態で 3 日間培養を行ったサンプルを用いて実験・解析を行った。解析にあたっては、細胞固定後に細胞核 (Hoechst)、末梢神経線維 (PRPH)、神経線維 (MAP2) に対する抗体を用いた免疫染色を行い、Thermo CELLINSIGHT CX5 を用い測定を行った。

その結果、ヒト迷走神経の神経線維伸展等の成熟について抑制作用が示唆されるエキスを 5 種以上、増強作用が示唆されるエキスを 10 種以上選定することができた。これらのエキスはヒト迷走神経の神経線維伸展等の成熟過程に影響を与えることより、迷走神経活動等の機能面にも作用を及ぼすことが期待でき、現在その解析を進めている。

■結論

漢方方剤エキスより、ヒト迷走神経の成熟に関わる可能性があるエキスを複数種選定することができた。今後は、選定したエキスによるヒト迷走神経の機能調節に関わる効果判定を、カルシウムイメージングや電気活動測定により行う予定である。その後にはマウスモデルを用いた in vivo 実験や、生薬ライブラリーへの横展開も検討したいと考えている。

種目（特定研究）

ユビキチン-プロテアソーム系による蛋白質分解の制御に関わる和漢薬スクリーニング

申請代表者	伊野部 智由	富山大学・学術研究部工学系	准教授
所外共同研究者	坂井 佑気	富山大学・学術研究部工学系	大学院生
所内共同研究者	東田 千尋	富山大学・学術研究部薬学・和漢系	教授

■背景・目的

ユビキチン-プロテアソーム系 (UPS) は、真核生物における主要なタンパク質分解系の一つであり、様々な生体システムに関係している。UPS はガンや神経変性疾患などにも関与していることから、創薬ターゲットとして注目されている。これまで分解を担うプロテアソームを直接阻害する薬剤が多く開発され、多発性骨髄腫などのガンの治療薬として用いられているものもある。しかしながらそれらプロテアソーム阻害剤は末梢神経障害や肝機能障害などの副作用が大きいことが問題となっている。そのため、これまでのプロテアソーム阻害剤と比較して副作用の少ない化合物が求められている。そこで本研究では、比較的安全性の高い和漢薬ライブラリーから、*in vitro* スクリーニングとタンパク質分解細胞評価系を用いて、新たなプロテアソーム阻害剤候補を探索することを目標とした。

■結果・考察

和漢薬ライブラリーから、プロテアソームに作用する和漢薬を探索するために、まず精製酵母プロテアソームと蛍光ペプチド基質 Suc-LLVY-Amc を使用した *in vitro* スクリーニングを行った。スクリーニングの結果、プロテアソームのペプチド分解活性を阻害する和漢薬が複数得られた。特に 生薬由来化合物である (-)-没食子酸とチョウトウコウ、生薬・漢方方剤エキスであるビンロウジ、ボクソク、マオウ、麻黄湯の 6 種類が強いプロテアソームの分解活性阻害作用を示した。さらにこれら 6 種類について、UPS により特異的に分解されるタンパク質基質を安定発現する細胞株を用いて、細胞内におけるタンパク質分解阻害活性を評価した。その結果、ビンロウジ、チョウトウコウ、麻黄湯が、既存のプロテアソーム阻害剤である MG132 と同等のタンパク質分解阻害効果を示し、細胞内で直接プロテアソームに作用する可能性が示唆された。*in vitro* スクリーニングで得られた 6 種は抗炎症作用などの薬理作用があることが知られており、プロテアソームの機能とも関連があると考えられる。今後、これら 6 種にガン細胞株 (多発性骨髄腫細胞株など) に特異的な細胞増殖抑制作用があるのか調べたうえで、それらのプロテアソーム阻害や抗腫瘍作用のメカニズムの解明に取り組む。

■結論

和漢薬ライブラリーからプロテアソーム阻害活性を示す 6 種類の化合物・エキスを見出した。これらは抗腫瘍作用を示すと期待され、臨床応用に向けて今後さらに研究を進める必要がある。

和漢医薬学総合研究所年報

第50巻

令和6年4月

編集
発行所

富山大学和漢医薬学総合研究所
〒930-0194 富山市杉谷2630番地
TEL (076) 434-2281(代)

印刷所

(株) なかたに印刷
〒939-2741 富山市婦中町中名1554-23
TEL (076) 465-2341(代)

リサイクル適性 

この印刷物は、印刷用の紙へ
リサイクルできます。