

和漢薬製剤開発部門 Department of Kampo-pharmaceutics

教授 谿 忠人 Professor Tadato Tani (Ph.D.)

助手 何 菊秀 Assistant Professor Ju-Xiu He (Ph. D.)

研究目的 Aims of the research projects

和漢薬製剤開発部門は、富山県と県内の薬業界からの寄付部門として2004年7月に開設された。本部門は富山県の薬業（とくに配置薬産業）を支援する実用研究（Kampo-pharmaceutics）と人材育成を目指している。さらに漢方医療の経験知を継承検証しこれに現代科学の客観知を加味して漢方医療情報研究（Kampo-informatics）を行い、県民の健康福祉にも貢献する。

これらの研究と教育は富山医科薬科大学21世紀 COE プログラム「東洋の知に立脚した個の医療の創生」の基盤研究と連携して遂行される。

研究概要 Research projects

I) 新和漢薬製剤（とくに配置薬）の開発支援研究（Kampo-pharmaceutics）

1) 漢方薬材研究：

和漢薬製剤原料生薬の資源科学研究 【原著論文：2, 6；総説：1】

2) 漢方薬剤研究：

新和漢薬製剤の開発と評価研究 【原著論文：3, 4, 7, 8】

新和漢薬処方を考案する医薬史的基礎研究 【原著論文：1】

II) 既存の漢方製剤の評価研究 【原著論文：5】

III) 漢方医療情報研究（Kampo-informatics）

1) 漢方医療情報の蒐集と評価と公表 【著書：1, 2；その他論説：3】

2) 漢方医薬学の教育啓蒙活動 【その他講演：10-24】

なお、2004年1月から6月までの谿と何の研究業績は、以前の所属（漢方薬学分野）で実施されたものであるが、この和漢薬製剤開発部門の項に記載する。

◇著書 Books

- 1) (分担執筆) 谿 忠人：漢方薬総論：薬局・薬店における漢方製剤の使い方。「OTCハンドブック」堀美智子（監修）学術情報流通センター，東京，2004年，pp.1035-1039.
- 2) 谿 忠人（著）：「漢方処方ガイドー疾患別漢方処方の使い分けー」。（改訂第3版），株式会社マディソン，東京，2004.

◇原著論文 Original papers

- 1) 府和隆子，片貝真寿美，小曾戸 洋，谿 忠人：『内外傷弁惑論』における内傷治療の用薬規範。和漢医薬学雑誌，21 (2) : 100-106 (2004).

Abstract: Nei-Wai-Shang-Bian-Huo-Lun (Naigaisho-benwaku-ron in Japanese) written in the 13 th century is a traditional Chinese medical formulary discussing differentiation on endogenous and exogenous diseases. The endogenous diseases (Nei-Shang in Chinese and Naisho in Japanese) manifested as dyspepsia, anorexia, short breath and fatigue are morbid conditions of deficiency of *pi*- and *wei qi* (Hi-I-Ki-Kyo in Japanese), which is correspondent to decline in digestive function. For curing the deficiency of *pi*- and *wei*-*qi* caused by intemperance in eating and drinking, overwork, and excessive emotional changes, the formulary was recommended Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang Hochu-Ekki-To in Japanese), in which 4 drugs (Astragali, Glycyrrhizae and Ginseng Radices, and Atractilodes Rhizome) act as a principle drugs replenishing *qi*, which means the functions (vital energy) of various organs of the body. The use of two drugs (Cimicifugae and Bupleuri Radices) in the formulation, which is used for morbid condition of muscle and loosening organs as prolapsed uterus, is a noteworthy theory in the formulary. Furthermore, the use of the drugs with sweet in taste and cold in nature used in the formulation Shang-Mai-San (Sho-Myaku-San in Japanese), which is used for syndrome of dry cough with short breath and palpitation to improve the heat syndrome induced by deficiency of *yin* (In-Kyo in Japanese), is also characteristic of the formulary.

- 2) Majima T., Yamada T., Tega E., Sakurai H., Saiki I., Tani T.: **Pharmaceutical evaluation of liquorice before and after roasting. *J. Pharm. Pharmacol.*, 56 (5): 589-595 (2004)**

Abstract: Liquorice has been used for allergic-inflammatory and liver disorders in both traditional Chinese and modern medicine. In traditional Chinese formulations, roasted liquorice has been mainly used than un-roasted liquorice. In the present study, pharmaceutical characteristics of liquorice before and after roasting were compared to clarify the pharmaceutical significance of the roasting. Although roasted liquorice contained less glycyrrhizin (GL, an anti-allergic component) than un-roasted liquorice, the inhibitory potency of roasted liquorice extract (200 mg kg⁻¹) on IgE-mediated triphasic ear swelling in mice was much greater than that of un-roasted liquorice. In order to search for additional active ingredients, roasted liquorice extract was subjected to gel-chromatography to give an anti-allergic fraction (Fa) of molecular weight ranging from 15,000 to 200,000 or more, in which GL was not detected. By testing the activity of the various fractions, it was proved that the anti-allergic effect of roasted liquorice was due to GL, its metabolite glycyrrhetic acid (GA), and the Fa fraction. The inhibitory potency of the Fa fraction (15 and 75 mg kg⁻¹) prepared from roasted liquorice was stronger than that prepared from un-roasted liquorice. Therefore, a pharmaceutical implication of the roasting of liquorice seems to be associated with increased anti-allergic property of the Fa fraction. It is also notable that oral administration of the high molecular mass fraction (Fa) significantly inhibited IgE-mediated ear swelling 6 days after challenge at doses as low as 3, 15 or 75 mg kg⁻¹.

- 3) Baba T., Nishino T., Tani T.: **Citri Unshiu Pericarpium prolongs mean residence time of guaiacol after oral administration of wood creosote pill to rats. *J. Trad. Med.*, 21(3):137-142 (2004)**

Abstract: In Japan, wood creosote pills containing four herbal drugs have been used to treat food poisoning and

diarrhea. It was previously reported that among the four herbal drugs used, Citri Unshiu Pericarpium (CUP2, Chinpi in Japanese) plays an important role in sustaining the dissolution of the active constituents of wood creosote (guaiacol) from the pill. To clarify the pharmaceutical role of CUP2 in this pill, pharmacokinetic interactions between CUP2 and guaiacol were examined after oral administration of a wood creosote pill containing four herbal drugs (P4R) to rats. The mean residence time (*MRT*) of guaiacol in the P4R-treated rats was significantly longer than that of the rats treated with a variant pill (P4R with a reduced amount or without CUP2). There were no significant differences in the area under the mean concentration versus time curve from zero to 5 h (*AUC*_{0-5h}) between the two groups. The prolongation effect of CUP2 on the *MRT* of guaiacol was thought to be partly due to the mean dissolution time (*MDT*) of guaiacol from the pill. Since a long *MRT* and *MDT* are indexes of the duration effects of drugs, CUP2 might be a good adjuvant for prolonging anti-diarrhea effects after oral administrations of wood creosote pills.

- 4) 後藤博三, 嶋田 豊, 谿 忠人, 関矢信康, 引網宏彰, 酒井伸也, 柴原直利, 寺澤捷年: 富山オリジナルブランド配置薬の生活習慣病モデル動物に対する効果. 和漢医薬学雑誌, 21 (4): 199-204 (2004).

Abstract: A new original formulation containing crude drugs used for self-medication was developed by the joint project of the Federation of Pharmaceutical Industries Association in Toyama, Toyama Prefecture (Toyama Prefectural Institute for Pharmaceutical Research) and Toyama Medical and Pharmaceutical University. This formulation consists of 11 crude drugs. In this study, the effect of the formulation on the model animals of life-style related disease was studied. Spontaneously hypertensive rats added to hypercholesterol diet were given this formulation in chow for 8 weeks. The results indicated that this formulation caused a decrease in vasoconstriction induced by phospholipase A2. Plasma triglyceride and lipid peroxide were significantly decreased, but blood pressure was not changed. Furthermore spontaneously diabetic rats were given this formulation in chow for 4 weeks. The results indicated that this formulation caused a decrease in plasma triglyceride, lipid peroxide and fibrinogen significantly, but blood glucose was not changed. From these results, it was supposed that this formulation exerted the suppression effect of vasoconstriction, improvement effect of fatty metabolism and decrease effect of fibrinogen. And this formulation is thought to be useful drug to prevent the vasocomplication based on life-style related disease.

- 5) Chung H.-J., Maruyama I., Tani T.: Inhibition of vascular smooth muscle cell migration by serum from rats treated orally with Saiko-ka-Ryukotsu-Borei-To, a traditional Chinese formulation. *J. Pharm. Pharmacol.*, 56 (10): 1323-1326 (2004)

Abstract: Oral administration of Saiko-ka-Ryukotsu-Borei-To (SRB: a traditional Chinese formulation) has been found to prevent intimal thickening of the carotid artery after balloon endothelial denudation in cholesterol-fed rats. To clarify the mechanism of this effect, the present study investigated whether SRB inhibits vascular smooth muscle cell (VSMC) migration, which plays an important role in the development of intimal thickening after endothelial injury. The serum (SRB-serum) sampled from cholesterol-fed rats treated orally with SRB for 3 days before and 4 days after the injury dose-dependently inhibited the migration of cultured VSMCs. On the other hand, SRB extract added directly to cultured VSMCs did not inhibit the migration. It is remarkable that SRB-serum, which might contain a much lower concentration of SRB ingredients compared with SRB-extract, inhibited the cultured VSMCs migration.

The present testing system-using serum obtained from animals treated orally with traditional Chinese formulations could be a useful tool for clarifying the pharmacological efficacy of such drugs including many non-absorbable components. Furthermore, it should be useful for searching for new active compounds in serum after oral administration of traditional Chinese formulations whose active metabolites have not been identified.

6) Yokota Y., Suzuki H., Tani T.: Discrimination of genuine and alternative bear bile preparations by principal component analysis. *J. Trad. Med.*, 21(5): 231-236 (2004).

Abstract: Bear bile preparations (Fel Ursi and Yu-tan in Japanese) has been traditionally prepared from gallbladder bile of wild bear and used for the treatment of gastric and hepatobiliary disorders. Due to the decline of wild bear resources, bear bile preparations might be adulterated with cattle or pig bile to fulfill the market demand. In order to define and confirm the quality of bear bile preparations we established the principal component analysis (PCA) based on eight HPLC-peak area data for the discrimination of genuine bear bile preparations from alternative (false and mixed) ones. By the present PCA method, the genuine bear bile was clearly discriminated from cattle, pig and/or bile mixture. Furthermore out of 173 samples of commercial bear bile preparations collected from 1975 to 2002 in Japan, 48 samples of false and mixed bile preparations were found. The present PCA method based on eight HPLC-peak area data made it possible to discriminate between genuine bear bile preparations and alternative ones

7) Chung H.-J., Shirasaki S., Tani T.: Inhibitory effects of a newly devised crude drug-formulation on intimal thickening after endothelial injury in rats. *J. Trad. Med.*, 21 (6): 278-280 (2004)

Abstract: A new preparation (PanaWang) containing eleven crude drugs was devised for self-medication to relieve subjective symptoms attendant to life-style diseases. The inhibitory effects of oral administration of PanaWang on the "accelerated atherosclerosis model" in intimal formation in rat carotid arteries after balloon endothelial denudation was examined. Administration of PanaWang 3 days before and 7 days after denudation dose-dependently suppressed the increased intimal thickening. In immunohistochemical analysis performed using a monoclonal anti-proliferating cell nuclear antigen (PCNA) antibody to stain vascular smooth muscle cells (VSMCs) in the intimal area, administration of PanaWang for 10 days reduced the proliferation of VSMCs. The inhibitory potency of PanaWang on VSMC proliferation partly contributes to its preventive effect on intimal thickening. These results indicated that, PanaWang might be useful for preventing atherosclerosis after endothelial injury resulting from long-term inappropriate life-styles.

8) 関矢信康、後藤博三、谿 忠人、嶋田 豊：新開発の富山オリジナルブランド配置薬処方の活性酸素種消去活性および神経細胞保護作用の検討。和漢医薬学雑誌, 21 (6) : 287-293 (2004).

Abstract: The present study was performed to evaluate Toyama original brand formulation A and B about the scavenging activity for superoxide anion and hydroxyl radical by using electron spin resonance method and protective activity against nitric oxide (NO) donor-induced neuronal death in cultured cerebellar granule cells. As a result, both formulation A and B showed strong radical scavenging effects. It appeared that *Corydalis turtschaninovii* Besser forma yanhuso Y.H.Chou et C.C.Hsu and *Magnolia obovata* Thunberg which were not contained in prescription B, had strong scavenging activities for superoxide anion and hydroxyl radical with the analysis for constituents of the formulations. Furthermore, both formulation A and B had protective effects against NO donor-induced neuronal death in cultured cerebellar granule cells. The protective effect of formulation A was somewhat stronger than that of formulation B. *Corydalis turtschaninovii* and *Magnolia obovata* also had protective activities against NO-mediated neuronal death. From these findings, Toyama original brand formulation A may be more useful than formulation B for maintaining and improving health.

◇総説 Review articles

- 1) 谿 忠人：中国で栽培した *Glycyrrhiza uralensis* 根の評価～薬用甘草資源の確保と中国の砂漠化防止を目指して～*Minophagen Medical Review*, 49(2): 49-60 (2004).

◇学会報告 Scientific presentation

1. 特別講演, 国際学会, シンポジストなど

- 1) 谿 忠人: (特別講演) 芍薬甘草湯と西洋薬の相互作用—腸内細菌の代謝活性と活性代謝物の吸収動態変動を中心にして—. 日本東洋医学会北陸支部, 2004.7.11. 福井.
- 2) He J-X., Goto E., Akao T., Tani T.: Alterations of intestinal metabolism of paeoniflorin and pharmacokinetics of its metabolite paeonimetabolin-I from Shaoyao-Gancao-Tang by some co-administered synthetic drugs. 5th International Congress on Natural Medicine, 2004. 9,4-5. Shenyang (China).
- 3) 谿 忠人: (シンポジウム: 薬学・医学教育改革における生薬学の将来) 漢方医療薬学からみた生薬学の研究と教育. 日本生薬学会第51回年会, 2004.9.9, 神戸.
- 4) 谿 忠人: (シンポジウム: 予防薬学—食と健康—) 飽食の時代に適した予防的漢薬製剤の開発. 第6回地域研究交流フォーラム「21世紀の薬箱」, 2004.10.8, 大阪.

2. 一般報告

- 5) Rauchensteiner F., Matsumura Y., Yamamoto Y., Yamaji S., Tani T.: Development of environmental friendly analysis of *Glycyrrhiza* species from Europe and China by capillary zone electrophoresis (CZE) The 124th Annual Meeting of Pharmaceutical Society of Japan. 2004.3.29-31, Osaka.
- 6) 佐藤祐司, 何 菊秀, 谿 忠人, 赤尾光昭: 芍薬甘草湯の鎮痛鎮痙作用—甘草成分グリシクマリンによる腸管収縮抑制—. 日本薬学会第124回年会, 2004.3.29-31, 大阪.
- 7) 佐藤祐司, 後藤博三, 嶋田 豊, 谿 忠人, 井上正浩, 赤尾光昭: 甘草成分グリシクマリンのラット血管収縮抑制作用: 内皮異存性, 非依存性弛緩. 第21回和漢医薬学会大会, 2004.8.21-22, 富山.
- 8) 永井秀昌, 山本 豊, Rauchensteiner F., 佐藤祐司, 赤尾光昭, 谿 忠人: 中国内蒙古で栽培した *Glycyrrhiza uralensis* 根と薬用甘草との腸管収縮抑制作用の比較. 第21回和漢医薬学会大会, 2004.8.21-22, 富山. 【若手優秀発表賞受賞】
- 9) 後藤恵美, 何 菊秀, 赤尾光昭, 谿 忠人: 下痢病態における芍薬甘草湯成分の腸内細菌による代謝および血中動態変動. 第21回和漢医薬学会大会, 2004.8.21-22, 富山.
- 10) 片貝真寿美, 谿 忠人: 『千金方』傷寒方(第九・十巻)における用法. 第21回和漢医薬学会大会, 2004.8.21-22, 富山.
- 11) 大野賢二, 鄭 和珍, 谿 忠人: 防風通聖散の血管内皮細胞擦過傷害後の内膜肥厚抑制作用. 第21回和漢医薬学会大会, 2004.8.21-22, 富山.
- 12) Chung H-J., Liu Y., Maruyama I., Tani T.: Serum obtained from cholesterol-fed rats orally treated with Oren-gedoku-to inhibits migration of vascular smooth muscle cells. 第21回和漢医薬学会大会, 2004.8.21-22, 富山.
- 13) 谿 忠人, 白崎聖子, 鄭 和珍: 富山オリジナルブランド配置薬の創案と血管内皮細胞擦過傷害後の内膜肥厚と血管平滑筋細胞の増殖抑制作用. 第21回和漢医薬学会大会, 2004.8.21-22, 富山.
- 14) 後藤博三, 嶋田 豊, 谿 忠人, 関矢信康, 引網宏彰, 酒井伸也, 柴原直利, 寺澤捷年: 富山オリジナルブランド配置薬の生活習慣病モデル動物に対する効果. 第21回和漢医薬学会大会, 2004.8.21-22, 富山.
- 15) 関矢信康, 嶋田 豊, 後藤博三, 古田一史, 谿 忠人: 富山オリジナルブランド処方A, Bの活性酸素種除去活性および神経細胞保護作用の検討. 第21回和漢医薬学会大会, 2004.8.21-22, 富山.
- 16) 所 崇, 谿 忠人, 北島 勲: 関節リウマチに薬効を示す漢方方剤の探索と転写因子活性調節機能の解明. 第21回和漢医薬学会大会, 2004.8.21-22, 富山.
- 17) 谿 忠人: 漢方医療薬学の諸問題—腸内細菌の配糖体代謝に着目した薬物相互作用を中心にして—. 平成16年度科学技術振興調整費「漢方有効性の検証方法の確立と応用展開」報告会(主催: 鹿児島大学医学部臨床検査医学), 2004.12.17. 鹿児島.

◇その他（漢方医薬の Health and Medical Information 活動）：

1. 論説

- 1) 谿 忠人：漢方医療薬学（漢方薬材学と漢方薬剤学）。和漢薬, No.615:1-2 (2004).
- 2) 谿 忠人：巻頭言－言葉の限界と有用性－。漢方の臨床, 51(7):873 (2004).
- 3) 谿 忠人, 国重敦子, 山形和子, 大石蒔子, 堀美智子：実践的問題解決塾23. 配糖体の吸収（1.「アグリコン」て、何？ 2. この抗生物質、漢方薬と一緒にのんでもいいですか？）。調剤と情報, 10 (8):1089-1098 (2004)
- 4) Rauchensteiner Florian: Kampo—How the Japanese update traditional medicine. *Viennese Ethnomedicine Newsletter*, 7(1): 24-30 (2004).

2. 新聞など

- 5) 谿 忠人：富山オリジナルブランド配置薬（パナワン）開発の経過（記事）。薬日新聞, 2004.1.14.
- 6) 谿 忠人：産官学で配置用の滋養薬（記事）。北陸中日新聞, 2004.2.16.
- 7) 谿 忠人：富山オリジナルブランド配置薬開発研究（富山県薬業配置部会連合会定例部会長会の講演記録）。薬日新聞, 2004.3.3, 3.10
- 8) 谿 忠人：配置向け和漢薬の開発（記事）。北日本新聞, 2004.4.26.
- 9) 谿 忠人：貝原益軒『養生訓』に学ぶ。CiC 市民健康講座（主催：財団法人富山県観光物産センター）（記事）。北日本新聞, 2004.5.16.

3. 講義・講演・ラジオ

1) 配置販売員研修と富山オリジナルブランド配置薬の広報

- 10) 谿 忠人：富山オリジナルブランド配置薬開発研究の概要。富山県薬業配置部会連合会記念講演会（主催：富山県薬業連合会）。2004.1.9. 富山.
- 11) 谿 忠人：富山オリジナルブランド配置薬の狙い。富山県薬業配置部会連合会幹部会及び青年配置員の合同研修会（主催 富山市商工労働部薬業物産課）。2004.1.13. 富山.
- 12) 谿 忠人：富山オリジナルブランド医薬品「パナワン」について。第38回富山県医薬品配置業者大会（主催：富山県薬業連合会）。2004.8.18. 富山.
- 13) 富山医科薬科大学：富山オリジナルブランド配置薬開発（ポスター展示）。NEAR2004・中国（主催：富山県／ジェトロ／NEAR2004中国実行委員会）。2004.9.7-8. 富山.
- 14) 富山医科薬科大学：富山オリジナルブランド配置薬開発（ポスター展示）。ほくほくFGビジネスフォーラム（主催：ほくほくFG）。2004.9.13. 富山.
- 15) 谿 忠人：富山オリジナルブランド医薬品「パナワン」について。水橋薬業会10周年記念講演会（主催：富山県水橋薬業会）。2004.10.15. 富山.
- 16) 富山医科薬科大学：富山県の産官学が連携した富山オリジナルブランド配置薬開発（ポスター展示）。産官学ビジネスショウ（主催：名古屋大学研究協力・国際部）。2004.11.17-19. 名古屋.
- 17) 谿 忠人：富山オリジナルブランド配置薬（PanaWang）研究の概要と寄付部門「和漢薬製剤開発研究部門」の開設経緯。和漢薬・バイオテクノロジー成果発表会（主催：富山県厚生部）。2004.12.2. 富山.

2) 健康福祉啓蒙活動

- 18) 谿 忠人：漢方薬文化を知り感じる。放送大学面接授業。2004.4.17-18. 富山県立大学・富山医科薬科大学
- 19) 谿 忠人：貝原益軒『養生訓』に学ぶ。CiC 市民健康講座（主催：財団法人富山県観光物産センター）。2004.5.15. 富山.
- 20) 谿 忠人：配糖体について。ラジオ NIKKEI. 2004.6.19.
- 21) 谿 忠人：縄文人が飽食すると……？（二毛作で人生を過ごす漢方医療の知恵）。富山県民生涯学習カレッジ（主催：富山地区生涯学習団体協議会）。2004.10.1. 富山.
- 22) 谿 忠人：二毛作人生を過ごすための養生と漢方医療の知恵。（主催：年をとらないための生活講

座), 2004.11.11 富山.

- 23) 谿 忠人: 美しく健やかに過ごす漢方医療の知恵: 飽食時代の漢方薬. 大阪大学公開講座 (主催: 大阪大学薬学部), 2004.11.20 大阪.
- 24) 谿 忠人: 冷えと痛みと漢方薬. 市民公開講座 (主催: 大阪漢方医学振興財団), 2004.12.4. 大阪.

◇共同研究

1. 学内

- 1) 済木育夫博士: 和漢薬研究所・病態生化学分野教授「富山オリジナルブランド配置薬開発研究」2001.4～
- 2) 嶋田 豊博士: 医学部・和漢診療学講座教授「富山オリジナルブランド配置薬開発研究」2001.4～
- 3) 北島 勲博士: 医学部・臨床検査医学教授「冷えと痛みを軽減する漢方方剤の評価研究」2002.4～
- 4) 赤尾光昭博士: 薬学部・助教授「漢方方剤と西洋薬剤の併用療法の生物薬剤学的解析」1999.4～

2. 国内

- 1) 西野隆雄博士: 大阪薬科大学・附属調剤薬局講師「漢方方剤や生薬製剤の生物薬剤学的研究」1998.3～
- 2) 丸山征郎博士: 鹿児島大学医学部・臨床検査医学教授「動脈硬化を予防する漢方方剤の研究」1999.4～
- 3) 小曾戸洋博士: 北里研究所東洋医学総合研究所・医史学研究部部長「漢方用薬の医薬史学的研究」2000.4～
- 4) 鈴木英世博士: 富山県薬事研究所・所長「動物生薬の規格評価研究」2002.4～

3. 海外

- 1) 蔡 少青博士, 王 旋博士: 北京大学药学院教授 (中国)「栽培生薬と野生生薬の判別と同質性」1999.6～
- 2) 鄭 和珍博士: 梨花女子大学校薬学部生薬学教室 (韓国)・博士研究員「血管平滑筋細胞に及ぼす漢方薬の研究」2003.4～

◇学外活動・非常勤講師等

- 1) 谿 忠人: (財)大阪漢方医学振興財団 (理事) (1998.3～現在に至る)
- 2) 谿 忠人: 放送大学学園非常勤講師 (2004.4.1～2005.3.31)

◇学会役員等

- 1) 谿 忠人: 和漢医薬学会 理事 (2000.4～2004.3) (J. Trad. Med. 編集委員長: 2004.4.～現在に至る)
- 2) 谿 忠人: 日本生薬学会 評議員 (2002.4～2004.3)
- 3) 谿 忠人: 東亜医学協会 評議員 (2003.4～現在に至る)

◇研究費取得状況

- 1) 平成16年度21世紀 COE プログラム「東洋の知に立脚した個の医療の創生」(分担: 谿 忠人)「基盤研究: 地球環境に配慮した薬用資源の開発と漢方薬学的評価」
- 2) 富山県薬業連合会共同研究 (代表: 谿 忠人)「平成16年度富山オリジナルブランド配置薬開発研究」
- 3) 平成16年度富山県受託研究「和漢薬・バイオテクノロジー研究」(分担: 谿 忠人)「冷えと痛みに対する和漢薬の探索」

◇研究室在籍者（2004年7月発足時点：職員2名＋院生3名＋学生2名＋JSPSポスドク1名）

大学院薬学研究科前期2年：大野賢二，後藤恵美，永井秀昌

薬学部4年生：岡崎瑞希 卒業論文：Capillary electrophoresis法を用いた日本産防己と中国産青風藤の比較

真々田和矢 卒業論文：『傷寒論』から特定生薬の用薬規範を探る～和漢薬製剤の創案を目指した医薬史学的研究～

3年生（2004/10から）長澤美佳，行政貴裕

外国人客員研究員：Florian Rauchensteiner（日本学術振興会特別研究員）（2002.7～2004.7）

：何 菊秀（2004.4～2004.6）

受託研究員：馬場達也（大幸薬品）（2003.10～2004.3）

協力研究員：横田洋一，村上守一（富山県薬事研究所）（2004.8.1～2005.3.31）森元康夫，範本文哲（カネボウ漢方ヘルスケア研究所）（2004.8.1～2005.3.31）

◇学位（修士・博士）取得者

2004.3 課程博士（薬学）

何 菊秀 Influences of co-administered synthetic drugs on bioavailability of glycyrrhizin and paeoniflorin from Shaoyao-Gancao-Tang and proposal of an appropriate medication regimen to alleviate the problems

2004.3 修士（薬学）

金子真利亜 挿し木栽培したコガネバナ根の capillary electrophoresis 法による評価

並木香奈 潰瘍性大腸炎モデルラットに有用な漢方方剤の探索

庭野友理 牛黄の評価と代替品の開発：血管平滑筋細胞への作用を中心に

劉 穎 Oren-Gedoku-To inhibits intimal thickening of carotid artery in cholesterol-fed rats: The role of its crude drugs in expression of the efficacy

◇研究室来訪者

- 1) 2004.5.14：丸山征郎教授（鹿児島大学医学部・臨床検査医学）「動脈硬化を予防する漢方方剤の研究」打ち合わせ
- 2) 2004.8.20-25：鄭 和珍博士（梨花女子大学薬学部，韓国）「血管平滑筋細胞機能に及ぼす漢方方剤の研究」打ち合わせ

和漢薬製剤開発部門 Department of Kampo-pharmaceutics

教授	谿 忠人	Professor	Tadato Tani (Ph.D.)
技術補佐員	何 菊秀	Research Assistant	JuXiu He (PhD)
技術補佐員	兜山 貴子	Research Assistant	Takako Kabutoyama

◇研究目的

和漢薬製剤開発部門は、富山県と県内の薬業界からの寄付部門として2004年7月に開設された。本部門は富山県の薬業（とくに配置薬業）を支援する実用研究（Kampo-pharmaceutics）を行う。また漢方医療情報研究（Kampo-informatics）を踏まえて医療人（とくに配置薬販売員）の研修や県民の生涯学習にも貢献することを目指している。

なお Kampo-pharmaceutics 研究の一部は21世紀 COE プログラム「東洋の知に立脚した個の医療の創生」の基盤研究と連携して遂行される。

◇研究概要

I) 新和漢薬製剤（とくに配置薬）の開発支援研究（Kampo-pharmaceutics）

1) 漢方薬材研究：

a) 和漢薬製剤原料生薬の資源科学研究【原著論文：2), 9), 10)；総説：1)】

【原著論文2)と総説1)はCOEプログラムの分担課題成果である】

2) 漢方薬剤研究：

a) 和漢薬製剤原料生薬の評価研究【原著論文：3)】

b) 新和漢薬製剤の開発と評価研究【原著論文：4)；総説：2), 3)；その他：13)】

c) 新和漢薬処方考案する医薬史的根拠を考証する基礎研究【原著論文：1)】

II) 既存の漢方製剤や生薬製剤の評価研究

1) 薬効薬理研究：【原著論文：6), 7), 8), 11)】

2) 生物薬剤学研究：【原著論文：5)；その他：6)】

III) 漢方医療情報研究（Kampo-informatics）

1) 配置販売員や薬剤師の研修活動【その他：1), 3), 14)】

2) 県民の生涯学習支援活動【その他：4)】

◇著書

- 1) (分担執筆) 谿 忠人：薬食同源—過去・現在・未来—。「食品薬学ハンドブック」、北川勲、吉川雅之(編著), 講談社, 東京, pp. 7-21, 2005.
- 2) (分担執筆) 谿 忠人：薬用植物の渡来と御薬園(補追：人参と六君子湯の薬能と薬理)。「漢方薬・生薬薬剤師講座テキストV」第2版、(財)日本薬剤師研修センター(編), (財)日本薬剤師研修センター, 東京, pp. 51-61, 2005.

◇原著論文

- 1) 府和隆子, 小曾戸洋, 谿 忠人：『脾胃論』における生薬の用法と『内外傷并惑論』との関係。薬史学雑誌, 40 (1): 13-21, 2005.

Abstract: PiWeiLun (Hi-i-ron in Japanese) is a traditional Chinese medical formulary written in the 13th century discussing on endogenous disease (Naisho). For curing endogenous diseases caused by functional deficiency of *pi*- and *wei qi* (Hi-I-Ki-Kyo), PiWeiLun was recommended QingShuYiQi-Tang (Seish-ekki-to), BanXiaBaiZhuTianMa^Tang (Hange-byakujutsu-tenma-to) as well as BuZhongYiQi-Tang (Hochu-ekki-to), which is described in Nei-Wai-Shang-Bian-Huo-Lun (Naigaisho-benwaku-ron). It is characteristic that PiWeiLun discusses the combining uses of Phellodendri Cortex with sweet Q-tonics (HokiOyaku) as Ginseng and Atractylodis macrocephalae Rhizome for improving false heart syndrome (Kyo-netsu-sho) due to yin-deficiency (In-kyo sho), In PiWeiLun, Cimicifugae Rhizome, Angericae Radix and Atractylodes Rhizome are more frequently used than in Nei-Wai-Shang-Bian-Huo-Lun. These uses of drugs presented in PiWeiLun may be useful to devise new crude drug formulation good for modern deficiency syndrome attendant on person of postoperative complications.

- 2) Rauchensteiner F., Matsumura Y., Yamamoto Y., Yamaji S., and Tani T.: Analysis and comparison of Radix Glycyrrhizae (licorice) from Europe and China by capillary-zone electrophoresis (CZE). *J. Pharm. Biomed. Analysis*, 38(4): 594-600, 2005.

Abstract: A simple and fast capillary-zone electrophoresis (CZE) method for the analysis of plant specimens, *Glycyrrhiza glabra* L., *G. uralensis* FISCH (cultivated) and *G. inflata* BAT. (Leguminosae) as well as commercial licorices from Europe and China was developed. Contents of glycyrrhizin (GL), glycyrrhetic acid (GA), glabridin (GLAB), liquiritin (LQ) and licochalcone A (LC_A) in 50% aqueous ethanolic extracts were investigated. Optimum separation was achieved with sodium tetraborate buffer (pH 9.22; 70 mM); fused silica capillary, 57(50: effective length) cm × 50 μm I.D.; voltage, 25 kV. Recovery rate for GL was found to be 101.90 ± 2.54 %. The adequate correlation was observed between GL contents measured by CZE and HPLC (r = 0.977). Advantages to conventional HPLC analysis of *Glycyrrhiza* species are short analysis time (<15 min), simple running buffer preparation and the none-use of organic solvents. GL contents were in average higher in Chinese commercial licorices. Relatively high LC_A contents were detected especially in a Chinese commercial licorice (Xinjiang-Gancao, origin estimated as *G. inflata*). Liquiritin apioside was found in all samples. By the present CZE method, it was proved that 1) *G. glabra* was distinguished from *G. uralensis* especially by phenolic compounds GLAB (only in *G. glabra*, 0.19 ± 0.11 %; n=53) and LQ (major contents in *G. uralensis*, 1.34 ± 0.34 %, n=10); 2) The same *Glycyrrhiza* species were also distinguished by applying PCA on the basis of CZE peak area data of GL, GLAB, GA, LQ and LC_A; and 3) The roots cultivated in eastern Nei-Menggu of China are comparable to medicinal Radix Glycyrrhizae originating from *G. uralensis* used in Japan.

- 3) Mizuno M., Chung H.J., Maruyama I., and Tani T.: Inhibitory effects of Bezoar Bovis on intimal formation and vascular smooth muscle cell proliferation in rat. *Am. J. Chin. Med.*, 33 (3): 439-447, 2005.

Abstract: Intimal formation of animal carotid arteries induced by balloon endothelial denudation has been considered to be an "accelerated atherosclerosis" model and used in primary screening methods to evaluate natural drugs and chemical candidates. The aim of the present study was to examine whether intimal formation is prevented by Bezoar Bovis (dried cattle gallbladder stones: Niuhuang in Chinese and Go-o in Japanese), which has been used to prevent heart palpitation in patients with hypertension. The intimal-to-medial area ratio in rat carotid arteries 7 days after balloon endothelial denudation was significantly reduced by oral administration of Bezoar Bovis. Bezoar Bovis also suppressed vascular smooth muscle cells (VSMCs) proliferation, which is thought to play important roles in the intimal formation after endothelial damage and also atherosclerosis resulting from long-term inappropriate life-style. The present findings suggest that Bezoar Bovis may be useful for preventing atherosclerosis and for protection against restenosis after percutaneous coronary intervention, for which effective reduction method is not currently available.

- 4) Tega E., Kiga C., Chino A., Sakurai H., Koizumi K., Tani T., and Saiki I.: A newly devised formulation for self-medication enhances interferon- γ production and proliferation of splenic lymphocytes. *Biol. Pharm. Bull.*, 28 (10): 1869-1872, 2005.

Abstract: A newly devised formulation for self-medication in Toyama, PanaWang, is a new herbal medicine (so called Toyama original brand formulation) developed based on traditional philosophy and scientific evidence. We here tried to examine the effect of oral administration of PanaWang on the balance of type I helper T cells (Th1) and Th2 cells. Splenic lymphocytes from normal mice were stimulated with concanavalin A (Con A) in vitro and the secretion of Th1- and Th2-type cytokines, interferon- γ (IFN- γ) and interleukin-4 (IL-4) respectively, was investigated. Con A-induced production of IFN- γ from spleen cells, but not IL-4, was enhanced by the administration of PanaWang. Increase production of IFN- γ was also detected in splenic lymphocytes from Th2- predominant BALB/c mice after DNP-immunization, without a change in antigen-specific IgE levels in vivo. Antigen-specific proliferative responses were also increased in lymphocytes from PanaWang-treated mice. These findings raise the possibility that PanaWang has Th1-stimulating activity and induces Th1-predominant immunity.

- 5) Goto, E., He, J.X., Akao T., and Tani T.: Bioavailability of glycyrrhizin from Shaoyao-Gancao-Tang in laxative treated rats. *J. Pharm. Pharmacol.*, 57 (10): 1359-1363, 2005.

Abstract: Shaoyao-Gancao-Tang (SGT), a traditional Chinese formulation composed of Shaoyao (*Paeoniae Radix*) and Gancao (*Glycyrrhizae Radix*), is frequently used in conjunction with laxatives such as sodium picosulfate (Pico) in colonoscopy to relieve abdominal pains. The present study aimed to investigate the alterations of the bioavailability of glycyrrhizin when SGT was co-administered with Pico and to identify a regimen that may minimize the alterations. Glycyrrhizin is one of the active glycosides in Gancao and SGT and is hydrolyzed into the bioactive metabolite, 18 β -glycyrrhetic acid (GA) by intestinal bacteria following oral administration.

We found that the maximum plasma concentration (C_{max}) and the area under the mean concentration vs time curve from zero to 24 h (AUC_{0-24h}) of GA from a single dose of SGT administered 5 h after a single Pico pre-treatment were significantly reduced to 15% and 20% of the control level in rats, respectively. These reductions were still significant 4 days after Pico pre-treatment, but were restored by repetitive administration of SGT following Pico pre-treatment. Similar reductions and recovery were also observed for the glycyrrhizin-metabolizing activity of intestinal bacteria in rat faeces. The present findings warrant clinical studies for co-administration of laxatives such as Pico and SGT.

- 6) **Chung H.J., Liu Y., Maruyama I., and Tani T.: Orengekuto inhibits neointimal formation, proliferation and migration of rat vascular smooth muscle cells in vivo and in vitro. *J. Trad. Med.*, 23 (5):278-283, 2005.**

Abstract: Orengekuto (OGT), a traditional Chinese formulation containing four crude drugs (Scutellariae Radix, Coptidis Rhizoma, Phellodendri Cortex and Gardeniae Fructus), has been used for various conditions accompanied with atherosclerotic-related disorders. Oral administration of OGT for 3 days before and 7 days after balloon injury resulted in a dose-dependent attenuation of neointimal formation and vascular smooth muscle cell (VSMC) proliferation in balloon-injured carotid arteries in cholesterol-fed rats. Furthermore, the serum collected from cholesterol-fed rats orally treated with OGT significantly reduced the migration of cultured VSMC. Thus, OGT may attenuate carotid artery neointimal formation following balloon endothelial denudation via inhibition of VSMC proliferation and migration. The inhibitory effects of OGT on neointimal formation were mediated primarily by Scutellariae Radix and Coptidis Rhizoma composed of OGT. The present results suggest that OGT may be promising candidates as preventive agents for atherosclerosis in humans.

- 7) **Baba T., Nishino T., and Tani T.: Anti-diarrheal effects of wood creosote pill preparation compounded with four crude drugs on castor oil-induced diarrhea in rats and the role of crude drugs in the expression of the efficacy. *J. Trad. Med.*, 23 (5): 284-289, 2005.**

Abstract: Wood creosote pill preparation, in which 4 crude drug powders, Gambir, Phellodendri Cortex, Glycyrrhizae Radix, and Citri Unshiu Pericarpium are compounded, has been used as a therapeutic drug for diarrhea. In the present study, the significance of compounding of these crude drug powders was examined in castor oil-induced diarrhea model in rats.

Oral administration of small wood creosote pill (P4Rx5) exerted anti-diarrheal action for up to 3 hours and intestinal peristaltic motility-suppressive action, which was assessed by charcoal meal test. These suppressive actions were not noted in the groups of the rats receiving wood creosote alone at a dose level (11 mg/kg) that is contained in P4Rx5. From these findings, it was revealed that crude drugs compounded were responsible for the anti-diarrheal and intestinal peristaltic motility-suppressive actions of P4Rx5.

Pharmacological actions were examined for variant pills (without one of the crude drug powders), revealing that Citri Unshiu Pericarpium was responsible for retention of the anti-diarrheal effects and the suppression of castor oil-induced intestinal peristaltic motility by P4Rx5. Furthermore, it was found that the crude drug powders compounded increased absorption of guaiacol (a major anti-diarrheal component of wood creosote), being involved in the intestinal peristaltic motility-suppressive action of P4Rx5. The results obtained in the present study may provide evidence supporting the usefulness of compounding of the crude drugs in traditional wood creosote pills such as "Seiro-gan", and give a rationale for development of new preparations compounding wood creosote with crude drug powders.

- 8) **Ohno K., Chung H.J., Maruyama I., and Tani T.: Bofutsushosan, a traditional Chinese formulation, prevents intimal thickening and vascular smooth muscle cell proliferation induced by balloon endothelial denudation in rats. *Biol. Pharm. Bull.*, 28 (11): 2162-2165, 2005.**

Abstract: Bofutsushosan (BOF), a traditional Chinese formulation (Kampo-formulation in Japanese), is used widely for patients with obesity and hyperlipidemia resulting from long-term inappropriate life-styles. Since atherosclerosis, a life-style related disease, is accompanied by an abnormal accumulation of vascular smooth muscle cell (VSMC) in intimal area of the artery, we investigated the preventive effect of BOF on intimal thickening.

Oral administrations of BOF extract 3 days before and 7 days after balloon endothelial denudation dose-dependently suppressed the intimal thickening and proliferation of vascular smooth muscle cell (VSMC) in the intimal area in rat carotid arteries. This model has a similar pathological process to atherosclerosis and is considered to be an "accelerated atherosclerosis" model. BOF extract also

dose-dependently inhibited the migration of cultured VSMC. BOF extract suppressed the serum lipids, which is the major risk factor of atherosclerosis. These findings clarified the usefulness of BOF in cardiovascular risk reduction therapy.

- 9) Xie H., Wang T., Matsuda H., Morikawa T., Yoshikawa M., and Tani T.: Bioactive constituents from Chinese natural medicines. XV. Inhibitory effects on aldose reductase and structures of saussureosides A and B from *Saussurea medusa*. *Chem. Pharm. Bull.*, 53 (11): 1416-1422, 2005.

Abstract: The 80% aqueous acetone extract from the whole plant of *Saussurea medusa* Maxim. Was found to inhibit rat lens aldose reductase ($IC_{50} = 1.4 \mu\text{g/ml}$). From the aqueous acetone extract, flavonoids, lignans, and quinic acid derivatives were isolated together with two new ionone glycosides, saussureosides A and B. Their absolute stereostructure were elucidated on the basis of chemical and physicochemical evidence including the application of modified Mosher's method. In addition, some isolated were found to show inhibitory effect on aldose reductase.

- 10) 楊冬野、蔡少青、王 璇、楊文蓮、谿忠人、山路誠一、難波恒雄：不同生長年限野生与栽培黄芩的药材鑑定研究。中国中药雜誌, 30 (22): 1728-1735, 2005.

Abstract: Objective: To identify *Radix Scutellariae* (Huangqin) of different growth years, to distinguish whether it is wild or cultivated and to provide useful information for the quality control of Huangqin crude drug. Method: By using morphological and histological methods, we studied 87 individuals of 45 specimens from 12 habitats of 5 provinces of China, which grew wild or were cultivated in different growing years. Moreover, 22 commercial samples of Huangqin from 7 provinces were also investigated. Results: The identification was performed base on morphological and histological characteristics, such as the shape, color, cork, remaining stems, decayed central xylem, and vessels arrangement, xylem cork ring, growing rings, etc. Conclusion: We established an identification method for distinguishing Huangqin wild or cultivated in different growing years. Furthermore, the structure of annual rings in the transaction of *Radix Scutellariae* has been discovered for the first time.

- 11) Saito, M., Hamazaki, T., Tani, T., and Watanabe, S.: Bofutsusyosan, a traditional Chinese formulation, inhibits pancreatic lipase activity in vitro and suppresses the elevation of plasma triglycerols after oral administration of lipid emulsion. *J. Trad. Med.*, 23 (6): 308-313, 2005.

Abstract: pancreatic lipase activity measured as fatty acid liberation from lipid emulsion was shown to be inhibited by the addition of Bofutsusyosan (BOF) or Daijoukito (DJT) extracts at $> 30 \text{ mg/ml}$. The extracts of Orengeokuto (OGT), Chotosan (CTS), Boiogito (BOT) or Shinbuto (SBT) was ineffective in inhibiting pancreatic lipase activity up to 60 mg/ml . Mice were orally administered with lipid emulsion in the presence of BOF extracts at 750 and 2250 mg/kg and subsequent elevation of plasma triacylglycerols (TAG) was significantly suppressed as compared that in the mice received lipid emulsion alone. However, the addition of DJT extracts did not suppress the elevation of plasma TAG after oral administration of lipid emulsion. Our results suggest that BOF suppresses the absorption of ingested fats and this effect could account for the reported anti-obese effects of BOF.

◇総 説

- 1) Yamamoto, Y., Tani, T.: Field study and pharmaceutical evaluation of *Glycyrrhiza uralensis* roots cultivated in China. *J. Trad. Med.*, 22 (Suppl. 1): 86-97, 2005.
- 2) 谿 忠人：富山県内の産官学連携で開発された新配置家庭薬：和漢薬研究所の寄付部門和漢薬製剤開発部門の地域連携活動の成果。MEDCHEM. NWES, 15(4): 15-19, 2005.

- 3) 谿 忠人：富山県の産官学連携研究で考案された新しい配置薬。漢方の臨床, 52(11): 1783-1791, 2005.

◇学会報告 (*: 特別講演、シンポジウム、ワークショップ等)

- 1) 齊藤正隆、浜崎智仁、谿 忠人、渡辺志朗：防風通聖散の血中中性脂肪濃度上昇抑制およびリパーゼ活性阻害作用。日本薬学会第 125 回年会, 2005.3.29-31, 東京.
- 2) Yang D. Y., Cai S. Q., Wang X., Yang W. L., Tani T., Yamaji S., Namba T.: Growth ring and abnormal structure in Radix Scutellariae and identification of its habitat, growth years and different producing areas. 2005' Internal Symposium in Beijing on Pharmacognosy. 2005, 5. 13-14, Beijing, China.
- * 3) 何 菊秀、谿 忠人：(シンポジウム) 漢方製剤(芍薬甘草湯)と西洋薬剤との相互作用の検証と対策—腸内細菌の代謝活性と活性代謝物の血漿動態の変動を指標にして—。第 26 回和漢薬研究所特別セミナー, 2005, 7.13, 富山.
- * 4) 谿 忠人、丸山征郎：(シンポジウム) 擦過傷害後の動脈内膜肥厚を抑制する漢方方剤～柴胡加竜骨牡蛎湯と血管平滑筋細胞を中心にして～。第 22 回和漢医薬学会大会, 2005, 8.22, 東京.
- 5) 永井秀昌、何 菊秀、山本 豊、赤尾光昭、谿 忠人：新疆甘草の腸管収縮抑制作用と成分。第 22 回和漢医薬学会大会, 2005, 8.21-22, 東京.
- 6) 片貝真寿美、真々田和矢、谿 忠人：『傷寒論』の加減の指示における用薬法。第 22 回和漢医薬学会大会, 2005, 8.21-22, 東京.
- 7) 大野賢二、何 菊秀、赤尾光昭、谿 忠人：漢方製剤と nifedipine の小腸における相互作用。第 22 回和漢医薬学会大会, 2005, 8.21-22, 東京.

◇その他

- 1) 谿 忠人：富山オリジナルブランド配置薬(パナワン)開発と配置薬業界の今後(新春インタビュー)。家庭薬新聞, 2005, 1.1.
- 2) 谿 忠人：漢方製剤の服薬指導に必要な漢方医療の知識と応用。北陸大学薬学部卒後研修会(主催：北陸大学薬学部), 2005, 1.16, 富山.
- 3) 谿 忠人：オリジナルブランド医薬品「パナワン」の開発経緯と販売指針。富山県薬業配置北海道部会研修会(主催：富山県薬業連合会), 2005, 1.19, 富山.
- 4) 谿 忠人：飽食時代のエコノミークラス症候群を予防する漢方医療の知恵。第 6 回国際伝統医学センター公開研究報告会(主催：富山県国際伝統医学センター), 2005, 3.13, 富山.
- 5) 谿 忠人：飽食時代のエコノミークラス症候群を予防する漢方医療の知恵。富山県国際伝統医学センター公開研究報告会における講演内容(記事)。薬日新聞, 2005, 4.6
- 6) 谿 忠人：甘草～腸内細菌代謝の関与する薬物相互作用～。漢方調剤研究, 13(2): 15-18, 2005.
- 7) 谿 忠人：漢方医薬基礎講義(gender specific medicine を中心に)。和漢薬研究所夏期セミナー(主催：和漢薬研究所), 2005, 8.24, 富山.
- 8) 谿 忠人：富山オリジナルブランド配置薬(パナワン)の開発経緯。富山 TV, 2005, 8.31.
- 9) 谿 忠人：富山の産官学：独自ブランド薬、来年 1 月に発売(製造承認取得の知事記者会見記事)。日本経済新聞, 2005, 9.1
- 10) 谿 忠人：富山ブランド薬販売へ(製造承認取得の知事記者会見記事)。富山新聞, 2005, 9.1
- 11) 谿 忠人：富山オリジナルブランド配置薬(パナワン)の開発経緯。NHK-TV, 2005, 9.6

- 12) 谿 忠人：パナワンに製造承認（製造承認取得の知事記者会見記事）。薬日新聞。2005, 9.7.
- 13) 谿 忠人：漢方医療薬学からみた「いわゆる健康食品」の功過と今後。技術交流サロン（主催：富山大学地域共同研究センター），2005, 10.7. 富山.
- 14) 谿 忠人：オリジナルブランド医薬品「パナワン」の開発経緯と特徴。富山県薬事講習会（主催：富山県薬事研修センター），2005, 10.14. 富山.

◇共同研究

国内

- 1) 西野隆雄：大阪薬科大学・附属調剤薬局、「漢方方剤や生薬製剤の生物薬剤学的研究」1998, 3～
- 2) 丸山征郎：鹿児島大学医学部・臨床検査医学、「動脈硬化を予防する漢方方剤の研究」1999, 4～
- 3) 赤尾光昭：富山大学薬学部・薬品生理学、「漢方方剤と西洋薬剤の併用療法の生物薬剤学的解析」、1999, 4～
- 4) 小曾戸洋：北里研究所東洋医学総合研究所・医史学研究部、「漢方用薬の医薬史学的研究」2000, 4～
- 5) 済木育夫：富山大学和漢医薬学総合研究所・病態生化学分野、「富山オリジナルブランド配置薬開発研究」、2001, 4～
- 6) 島田 豊：富山大学医学部・和漢診療学、「富山オリジナルブランド配置薬開発研究」、2001.4～
- 7) 北島 勲：富山大学医学部・臨床検査医学、「冷えと痛みを軽減する漢方方剤の評価研究」2002, 4～
- 8) 鈴木英世：富山県薬事研究所、「動物生薬の規格評価研究」、2002, 4～
- 9) 吉川雅之：京都薬科大学・生薬学、「中国産薬用資源の研究」、2004, 4～

海外

- 1) 蔡 少青、王 璇：北京大学药学院・生药学（中国）、「栽培生薬と野生生薬の判別と同質性」、1999, 6～
- 2) 鄭 和珍：梨花女子大学薬学部・生薬学（韓国）、「血管平滑筋細胞に及ぼす漢方薬の研究」、2003, 4～

◇非常勤講師、学外活動

- 1) 谿 忠人：(財)大阪漢方医学振興財団（理事）、1998, 3～現在に至る

◇研究費取得状況

- 1) 平成 17 年度 21 世紀 COE プログラム「東洋の知に立脚した個の医療の創生」（分担：谿 忠人）「基盤研究：地球環境に配慮した薬用資源の開発と漢方薬学的評価」

◇研究室在籍者

薬学部 4 年生：長澤美佳、行政貴裕

大学院後期 1 年：永井秀昌

協力研究員：横田洋一（富山県薬事研究所, 2004, 10～）

：村上守一（富山県薬事研究所, 2004.10～）

: 森元康夫 (カネボウ漢方ヘルスケア研究所, 2004, 10~)

: 範本文哲 (カネボウ漢方ヘルスケア研究所, 2004, 10~)

◇学位 (修士、博士) 取得者

薬学士:

岡崎瑞希: Capillary electrophoresis 法を用いた日本産防己と中国産青風藤の比較.

真々田和矢: 『傷寒論』から特定生薬の用薬規範を探る~和漢薬製剤の創案を目指した
医薬史学的研究~.

修士(薬学):

大野賢二: 高血圧随伴症状に用いる漢方製剤と Ca 拮抗剤との相互作用の検証: ラット
小腸における薬物代謝を中心にして.

後藤恵美: 大腸内視鏡検査時における芍薬甘草湯と緩下剤との相互作用の検証: ラット
腸内細菌の代謝活性および代謝物の血中動態変動を中心にして.

永井秀昌: 中国で栽培した *Glycyrrhiza uralensis* 根と薬用甘草の比較: マウス腸管収縮抑
制作用と作用成分含量を中心にして.

◇人事移動

何 菊秀: 助手 (2005, 03.31 退職)

和漢薬製剤開発部門 Department of Kampo-pharmaceutics

教授 鹿野 美弘 Professor Yoshihiro Kano (Ph.D.)

◇研究目的

和漢薬製剤開発研究部門は富山県、富山県薬業界および富山大学の三者による産官学の共同研究寄付部門として2004年7月に開設された。

本部門の研究目的、課題は次のように定められている。

1. 富山県薬業界の発展に寄与する新和漢薬製剤の開発研究
2. 富山県の伝統的医薬品の製剤原料となる生薬の品質、供給などに関する研究
3. 健康と和漢薬に関する情報発信と啓蒙、普及、教育活動など
4. 富山県内企業の発展に結びつく委受託生産等の協力企業の開発、紹介

◇研究概要

I) 富山県薬業界の発展に寄与する新和漢薬製剤の開発研究

本研究課題の研究を行っているが、新製剤開発の詳細は新製剤発売時まで基本的にマル秘事項で具体的な研究の内容や結果を公表することは出来ない。

当部門は県と富山県薬業団体の寄付部門であるため、関係する企業は数十社であり、それぞれのサイズとニーズによって研究対象となる開発品目の分野は千差万別である。現在は開発を志向する企業と個別に秘密保持契約を締結し、開発会議への参加や任意の討議により助言、提案を行っている。

市場調査、製剤企画、製剤設計、実験室的試作品、小規模試作品、品質規格設定と試験法、薬効解析、実生産でのバリエーションなど要求に応じて多方面で対応している。

II) 富山の伝統的医薬品製剤の原料の品質、供給などに関する研究

伝統薬の原料の代表である熊胆の基原はグマであるが、CITESの制限、野生動物保護の点からわが国においては熊胆を自由に入手することは出来ず、製造原料の現在の備蓄も少なくなった。一方、中国では飼育熊(熊牧場)から熊胆を採取している。

そこで中国の熊胆に関する国家プロジェクトの一員である黒竜江中医薬大学(王喜軍教授・副学長)と共同で研究し、CITES制限をクリアし、富山伝統薬の維持に大きな支えとして、さらには発展すら視野に入れて研究を展開している。

III) 健康と和漢薬に関する情報発信と啓蒙、普及、教育活動

専門家、あるいは市民団体、一般大衆など広く各層に応じた講演会、勉強会の講師を依頼に応じて担当している。

一方、寺子屋形式(小人数制)の講座(薬証会)を解説し、2ヶ月に3回から1ヶ月に1回位の割合で系統的に漢方臨床を教育する場を設け運営している。

◇原著論文

- 1) Kawashima K., Fujimura Y., Makino Y., and Kano Y.: Pharmacological Properties of Traditional Medicines(XXXII) Protective Effects of Hangeshashinto and the Combinations of its Major Constituents on Gastric Lesions in Rats. *Biol. Pharm. Bull.* 29: 1973-1975 2006.

Abstract: The protective effect of Hangeshashinto(HST) and its major constituents, baicaline(BA), berberine(BE), saponin fraction(GS) and glycyrrhizin(GL) on rat gastric lesion induced by ethanol was examined to clarify its active ingredients and action mechanism. Oral treatment with HST at the doses of 125 and 250mg/kg suppressed ethanol-induced gastric lesions. The mixture of BA, BE, GL and GS(4M), each of BE, GL and GS at the dosage corresponded to HST(125mg) also suppressed the ethanol-induced gastric lesion in rats, but BA did not. Treatment of ethanol augmented the activity of myeloperoxidase(MPO) in the stomach, which was significantly suppressed by the administration of HST, BE, GL and GS. These results suggest that the protective effect of HST on ethanol-induced gastric lesion was dependent on BE, GL and GS, by, in part, the reduction of MPO activity in stomach.

- 2) Kong L., Yuan D., Chen Y., Tin J., Makino T., Uno T., Zhang S., and Kano Y.: Quality Evaluation of *Echinaceae* Species Cultivated in China. *Asean J. Trad. Chin. Med.*, 1: 25-30 2006.

Abstract: For the quality evaluation of the raw materials of *Echinaceae* species in China, the contents of 5 marker compounds in 31 samples botanically identified as *E. purpurea* (L.) MOENCH, *E. angustifolia* DC. or *E. pallida* (NUTT.) NUTT. were determined by HPLC; these were 3 caffeoyl conjugates, i.e. eichoric acid, echinacoside and chlorogenic acid, and two stereo-isomers of alkamide, i.e. dodeca-2E, 4E, 8Z, 10E/Z-tetraenoic acid isobutylamide. The samples from three *Echinaceae* species showed a great difference in the chemical composition of the caffeoyl phenols. The contents of 5 marker compounds in 7 samples of *E. purpurea* were lower in comparison with those from German or Australian sources described in previous reports. A detailed analysis on the distribution of the 5 marker compounds in different parts of *E. purpurea* as well as their variations during flowering demonstrated that the capitula accumulated high concentrations of the caffeoyl phenols and alkamides, and that the content of caffeoyl phenols varied markedly with the different seasons. These results may be helpful not only for the standardization of the raw materials of *E. purpurea* as well as other two *E.* species from Chinese markets, but also in helping with their selection and cultivation in China.

- 3) Bing W., Dan Y., Bin M., Yuan-yuan X., Jun Y., and Kano Y.: Studies on chemical constituents of the leaves of *Uncaria rhynchophylla* (Miq.) Jacks. *Chinese J. of Med. Chem.* 16: 369-372, 2006.

Abstract: For the quality evaluation of the raw materials of *Echinacea* species cultivated in China, the contents of 5 marker compounds in 31 samples botanically identified as *E. purpurea* (L.) MOENCH, *E. angustifolia* DC. or *E. pallida* (NUTT.) NUTT. were determined by HPLC; these were 3 caffeoyl conjugates, i.e. eichoric acid, echinacoside and chlorogenic acid, and two stereo-isomers of alkamide, i.e. dodeca-2E, 4E, 8Z, 10E/Z-tetraenoic acid isobutylamide. The samples from three *Echinacea* species showed a great difference in the chemical composition of the caffeoyl phenols. The contents of 5 marker compounds in 7 samples of *E. purpurea* were lower in comparison with those from German or Australian sources described in previous reports. A detailed analysis on the distribution of the 5 marker compounds in different parts of *E. purpurea* as well as their variations during flowering demonstrated that the capitula accumulated high concentrations of the caffeoyl phenols and alkamides, and that the content of caffeoyl phenols varied markedly with the different seasons. These results may be helpful not only for the standardization of the raw materials of *E. purpurea* as well as other two *E.* species from Chinese markets, but also in helping with their selection and cultivation in China.

◇共同研究

海外

- 1) 沈陽薬科大学・中成薬分析研究室(袁丹教授・中薬系主任)
- 2) 黒竜江中医薬大学・生薬学研究室(王喜軍教授・副学長)

◇その他

- 1) 鹿野義弘：水の病態と漢方治療。中日本漢方研究会，2006，4/15，名古屋。
 - 2) 鹿野義弘：漢方薬物の薬学的諸問題。札幌漢方研究会，2006，5/16，札幌。
 - 3) 鹿野義弘：私の研究。県薬事研究会，2006，5/23，富山。
 - 4) 鹿野義弘：研究紹介。研究所セミナー，研究所大会議室，2006，5/23，富山。
 - 5) 鹿野義弘：開発に関する基本方針，富山オリジナルブランド研究会，2006，7/5，富山。
 - 6) 鹿野義弘：四獣神と漢方。富山漢方会講演会，2006，7/7，富山。
 - 7) 鹿野義弘：水の病態と漢方治療。函館東洋医学研究会，2006，7/8，函館。
 - 8) 鹿野義弘：健康とは。医薬品配置販売者大会，2006，8/18，富山。
 - 9) 鹿野義弘：肺の病態と漢方治療。中日本漢方研究会，2006，8/19，名古屋。
 - 10) 鹿野義弘：漢方薬に期待される効果とは。和漢医薬学総合研究所夏期セミナー，2006，8/29-31，富山。
 - 11) 鹿野義弘：肺の病態と漢方治療。函館東洋医学研究会，2006，9/9，函館。
 - 12) 鹿野義弘：脾胃の病態と漢方治療-1。中日本漢方研究会，2006，10/21，名古屋。
 - 13) 鹿野義弘：製品開発の方針。薬事講演会，2006，11/2，富山。
 - 14) 鹿野義弘：漢方医学総論-1。第1回漢方寺子屋・薬証会，2006，11/8，富山。
 - 15) 鹿野義弘：漢方医薬学総論。石川漢方研究会，2006，11/18，金沢。
 - 16) 鹿野義弘：漢方医学総論-2。第2回漢方寺子屋・薬証会，2006，11/30，富山。
 - 17) 鹿野義弘：脾胃の病態と漢方治療-2。中日本漢方研究会，2006，12/16，名古屋。
 - 18) 鹿野義弘：漢方医学総論-2。第2回漢方寺子屋・薬証会，2006，12/21，富山。
- 以上の他、富山県製薬企業での開発会議に参加（日時、回数、内容などは非公開）

和漢薬製剤開発部門

Department of Kampo-pharmaceutics

教授	鹿野 美弘	Professor	Yoshihiro Kano (Ph.D.)
助教	白雪	Assistant Professor	Bai Xue

◇研究目的

和漢薬製剤開発研究部門は富山県、富山県薬業界および富山大学の三者による産官学の共同研究寄付部門として2004年7月に開設された。

本部門の研究目的、課題は次のように定められている。

1. 富山県薬業界の発展に寄与する新和漢薬製剤の開発研究
2. 富山県の伝統的医薬品の製剤原料となる生薬の品質、供給などに関する研究
3. 健康と和漢薬に関する情報発信と啓蒙、普及、教育活動など
4. 富山県内企業の発展に結びつく委受託生産等の協力企業の開発、紹介

◇研究概要

I) 富山県薬業界の発展に寄与する新和漢薬製剤の開発研究

本研究課題の研究を行っているが、新製剤開発の詳細は新製剤発売時まで基本的にマル秘事項で具体的な研究の内容や結果を公表することは出来ない。

当部門は県と富山県薬業団体の寄付部門であるため、関係する企業は数十社であり、それぞれのサイズとニーズによって研究対象となる開発品目の分野は千差万別である。現在は開発を志向する企業と個別に秘密保持契約を締結し、開発会議への参加や任意の討議により助言、提案を行っている。

市場調査、製剤企画、製剤設計、実験室的試作品、小規模試作品、品質規格設定と試験法、薬効解析、実生産でのバリエーションなど要求に応じて多方面で対応している。

II) 富山の伝統的医薬品製剤の原料の品質、供給などに関する研究

伝統薬の原料の代表である熊胆の基原はクマであるが、CITESの制限、野生動物保護の点からわが国においては熊胆を自由に入手することは出来ず、製造原料の現在の備蓄も少なくなった。一方、中国では飼育熊(熊牧場)から熊胆を採取している。

そこで中国の熊胆に関する国家プロジェクトの一員である黒竜江中医薬大学(王喜軍教授・副学長)と共同で研究し、CITES制限をクリアし、富山伝統薬の維持に大きな支えとして、さらには発展すら視野に入れて研究を展開している。

III) 健康と和漢薬に関する情報発信と啓蒙、普及、教育活動

専門家、あるいは市民団体、一般大衆など広く各層に応じた講演会、勉強会の講師を依頼に応じて担当している。

一方、寺子屋形式(小人数制)の講座(薬証会)を解説し、2ヶ月に3回から1ヶ月に1回位の割合で系統的に漢方臨床を教育する場を設け運営している。

◇原著論文

- 1) Dan Yuan, Yan Chen, Xue Bai, Yingni Pan, Yoshihiro Kano, TLC and HPLC Analysis of Soy Isoflavones in Semen Sojæ Praeparatum, *Asia J. of Trad. Med.*, 1, 166-172 (2007)

Abstract: For herbal medicines, it is necessary to carry out the chemical analysis of marker compounds for quality control purposes and their effective application. Semen Sojæ Praeparatum is a traditional Chinese medicine derived from fermented seed of *Glycine max* (L.) Merr. with the traditional properties of getting rid of "vexation" and expelling "exogenous evils" from the body surface. In the present study, the qualitative and quantitative analyses of soy isoflavones in Semen Sojæ Praeparatum were carried out by TLC and HPLC. The TLC chromatograms of Semen sojæ praeparatum and a Chinese patent medicine containing it were obtained exhibiting a good separation with a system consisting of toluene-ethyl acetate-acetone-formic acid (20:4:2:1), with daidzein being used as a reference substance. Basic and acid hydrolytic procedures for the HPLC analysis of soy isoflavones of Semen Sojæ Praeparatum, including daidzin, glycitin, genistin, malonyl daidzin, malonyl glycitin, malonyl genistin, daidzein, glycitein and genistein, were investigated. The results indicated that both hydrolytic procedures are suitable for the determination of malonylglucosides, and their content in the test samples varied markedly.

- 2) Ying-ni Pan, Dan Yuan, Cheng Zheng, Bing Wang, Kai-shun Bi, Yoshihiro Kano, Studies on Systematical Quality Evaluation of *Salvia miltiorrhiza* planted in China, *Chinese Pharm. J.*, 42, 1368~ 1371 (2007)

Abstract: **OBJECTIVE** To systematically evaluate the quality of *Salvia miltiorrhiza* planted in China. **METHODS** The contents of 7 marker compounds in 30 samples of *Salvia miltiorrhiza* collected from different cultivated farms and markets were analysed by HPLC method. Some physical and chemical tests (H₂O extract, EtOH extract, Et₂O extract, total ash and acid-insoluble ash) were done to investigate their quality. **RESULTS** Salvianolic acid B was a predominant phenolic constituent and tanshinone II A was the main lipophilic constituent in the crude drug material. There were significant differences in contents of 7 marker compounds as well as some physical and chemical parameters. And the contents of phenolic constituents were affected by different processing method. **CONCLUSION** The study provided theory and experimental data in order to systematically evaluate the quality of *Salvia miltiorrhiza* planted in China.

- 3) Dan Yuan, Yingni Pan, Yan Chen, Toshio Uno, Shaohui Zhang, and Yoshihiro Kano, An Improved Method for Basic Hydrolysis of Isoflavone Malonylglucosides and Quality Evaluation of Chinese Soy Materials. *Chem. Pharm. Bull.*, 56 (1) 1-6 2007,

Abstract: Basic hydrolysis procedure is often included in the sample preparation in order to quantify malonylglucosides or acetylglucosides of soy materials. However, it is preferable not to use NaOH as a hydrolytic reagent considering the effect of its alkalinity on the successive injection to HPLC and low acidity of soy isoflavones. This paper presents an improved method for basic hydrolysis using ammonia as a hydrolytic reagent without the additional neutralization step. Moreover, by means of HPLC and LC-MS methods, a systematic quality evaluation natural soy materials from Chinese markets were established and discussed, inclusive of soybeans, black soybeans, defatted soy flours, as well as the distribution of isoflavones in the seed coat, hypocotyl and cotyledon. The results indicate that HPLC profiling patterns of originating various isoflavone constituents of Chinese soybeans was similar to those of Japanese ones, and those of Chinese black soybeans was similar to those of American ones. The average content level of total soy isoflavones of Chinese soybeans and black soybeans were a little lower than that of American and Japanese ones. Additionally, the thorough analysis for Semen Sojæ Praeparatum, Chinese herbal medicine made from fermented black soybeans or soybeans was done for the first time and characteristic of its HPLC profiling patterns shows the higher content of isoflavone glucosides and aglycones than those of natural soy materials.

◇学会発表

- 1) 袁丹, 謝媛媛, 王啓隆, 松田久司, 吉川雅之, 宇野敏夫, 鹿野美弘: 薬用菊花の HPLC-Fingerprint 分析及び抗アレルギー活性成分について. 日本薬学会総会, (30P1-am126)
- 2) 鹿野美弘, 白雪, 安東嗣修, 袁丹, 倉石泰 マウスにおける compound48/80 および substance P 誘発痒み関連動作への野菊花および金銀花抽出物の影響 和漢医薬学会 (P-60)
- 3) 呉修紅, 馬超美, 服部征雄, 王喜軍, 王萍, 鹿野美弘: C型肝炎ウイルスプロテアーゼに対する熊胆の活性について 日本薬学会総会 (26 P E- p m201)

◇共同研究

海外

- 1) 沈陽薬科大学・中成薬分析研究室(袁丹教授・中薬系主任)
- 2) 黒竜江中医薬大学・生薬学研究室(王喜軍教授・副学長)

◇その他 (社会活動他)

- 1) 鹿野義弘: 肺-表の水滯としての関節痛脾胃の病証と漢方治療. 函館東洋医学研究会, 2007, 1/13, 函館.
 - 2) 鹿野義弘: 気証を中心とした治療. 石川東洋医学研究会 2007, 1/20, 金沢.
 - 3) 鹿野義弘: 血証を中心とした治療. 札幌東洋医学研究会 2007, 1/26, 札幌.
 - 4) 鹿野義弘: 腎証を中心とした治療. 中日本東洋医学研究会 2007, 2/17, 名古屋.
 - 5) 鹿野義弘: 肝の病態と漢方治療. 函館東洋医学研究会, 2007, 3/10, 函館.
 - 6) 鹿野義弘: 血証を中心とした治療. 石川東洋医学研究会 2007, 3/17, 金沢.
 - 7) 鹿野義弘: 水証を中心とした治療. 札幌東洋医学研究会 2007, 3/28, 札幌.
 - 8) 鹿野義弘: 肝証を中心とした治療. 中日本東洋医学研究会 2007, 4/21, 名古屋.
 - 9) 鹿野義弘: 心の病態と漢方治療. 函館東洋医学研究会, 2007, 5/12, 函館.
 - 10) 鹿野義弘: 水証を中心とした治療. 石川東洋医学研究会 2007, 5/19, 金沢.
 - 11) 鹿野義弘: 肺を中心とした治療. 札幌東洋医学研究会 2007, 5/23, 札幌.
 - 12) 鹿野義弘: 心証を中心とした治療. 中日本東洋医学研究会 2007, 6/9, 名古屋.
 - 13) 鹿野義弘: 肺証を中心とした治療. 石川東洋医学研究会 2007, 7/21, 金沢.
 - 14) 鹿野義弘: 脾を中心とした治療. 札幌東洋医学研究会 2007, 7/25, 札幌.
 - 15) 鹿野義弘: 薬学的諸問題. 中日本東洋医学研究会 2007, 8/18, 名古屋.
 - 16) 鹿野義弘: 今なぜ漢方か 一漢方を学ぶ意義と学び方. 和漢医薬学総合研究所夏期セミナー, 2007, 8/28-30, 富山.
 - 17) 鹿野義弘: 脾胃を中心とした治療. 石川東洋医学研究会 2007, 9/22, 金沢.
 - 18) 鹿野義弘: 腎を中心とした治療. 札幌東洋医学研究会 2007, 9/26, 札幌.
 - 19) 鹿野義弘: 漢方の薬学的諸問題-1. 函館東洋医学研究会, 2007, 9/29, 函館.
 - 20) 鹿野義弘: 漢方の薬学的諸問題-2. 函館東洋医学研究会, 2007, 11/10, 函館.
 - 21) 鹿野義弘: 漢方の薬学的諸問題-2. 石川東洋医学研究会, 2007, 11/17, 金沢.
 - 22) 鹿野義弘: 四獣神と薬草. 富山薬草の会, 2007, 11/18, 富山.
 - 23) 鹿野義弘: 肝を中心とした治療. 札幌東洋医学研究会, 2007, 11/28, 札幌.
 - 24) 鹿野義弘: 漢方の薬学的諸問題-2. 中日本東洋医学研究会, 2007, 12/15, 名古屋.
 - 25) 鹿野義弘: 腎を中心とした治療. 石川東洋医学研究会 2007, 1/26, 金沢.
 - 26) 鹿野義弘: 薬学的諸問題. 中日本東洋医学研究会, 2007, 12/15, 名古屋.
- 以上の他, 富山県製薬企業での開発会議に参加 (日時, 回数, 内容などは非公開)

◇研究室在籍者

外国人客員研究員：袁 丹 (YUAN DAN 沈陽薬科大学, China)
2007,7,28~2008,12,22
董迎旭 (DONG YINGXU 沈陽薬科大学, China)
2007,7,28~2008,3,31
吳修紅 (WU XIUHONG 黒竜江中医薬大学, China)
2007,7,28~2008,3,31
朴成玉 (PIAO CHENGYU 黒竜江中医薬大学, China)
2007,1,19~2008,3,30
孫文軍 (SUN WENJUN 黒竜江中医薬大学, China)
2007,7,28~2008,3,30
王 萍 (WANG PING 黒竜江中医薬大学, China)
2007,7,28~2008,3,31
協力研究員：森元康夫 (クラシエ製薬 漢方研究所)
範本文哲 (クラシエ製薬 漢方研究所)

◇人事異動

白雪：助教 (2007, 4, 1~)

客員教授	佐竹元吉	Professor	Motoyoshi Satake (Ph.D.)
客員准教授	紺野勝弘	Associate Professor	Katsuhiro Konno (Ph.D.)

◇研究目的

本寄附研究部門は、富山大学と地域との連携を深め、富山県ブランドの和漢薬製剤等の開発を支援し、薬業の振興を図ることを目的として2004年7月に設置され、今年度（2008年4月）から第Ⅱ期に入った。

第Ⅰ期には、県内の産学官連携による研究開発の成果として、富山オリジナルブランド医薬品「パナワン」を発売した。今後引き続き、新しいブランド医薬品の開発を通じて県内薬業界の活性化を図るとともに、国際的協力・支援を通じて、世界各地の伝統医療の発展に貢献する。

◇研究概要

Ⅰ) 富山県薬業界の発展に寄与する新和漢薬製剤の開発研究

1. 新たな富山オリジナルブランド配置薬の開発を目指し、高齢化社会に対応して、消化機能が衰えた高齢者の消化・吸収を穏やかに助ける新しいタイプの胃腸薬処方を、県内製薬企業三社と共同で検討している。
2. 産官学に呼びかけて配置薬に関する検討会を開催し、問題点と今後の展望を検討した。

Ⅱ) 漢方医療情報に関する研究及び教育

1. 個別企業に赴き、講演会・会議を通じて情報提供（新210処方など）及び和漢薬処方（足湯、認知症など）に関する助言・指導を行った。
2. 厚労科研の支援の下、植物毒のリスクプロファイル作成を進めている。全国から植物の専門家を組織し、研究会を発足した。

Ⅲ) 国際的貢献・支援

1. ミャンマーでの麻薬代替植物としてベニバナの試験栽培を指導し、その成分・品質検討もを行っている。
2. ミャンマー産薬用植物の情報をまとめ、単行本として出版することを、地元研究者とともに進めている。
3. ミャンマーの自然保護活動を支援するため、動植物調査を行った。
4. 伝統医療の普及と配置薬実施を支援するため、モンゴル・タイ・ミャンマー・カンボジアを数度訪れ、現地での指導を続けている。

◇原著論文

- 1) Konno K., Picolo G., Gutierrez V.P., Brigatte P., Zambelli V.O., Camargo A.C.M., Cury Y.: Crotalphine, a novel and potent analgesic peptide from the venom of the South American rattlesnake *Crotalus durissus terrificus*. *Peptides*, 29, 1293-1304 (2008).

Abstract: We have shown that the venom of the South American rattlesnake *Crotalus durissus terrificus* induces a long-lasting antinociceptive effect mediated by activation of κ - and δ -opioid receptors. Despite

being mediated by opioid receptors, prolonged treatment with the crotalid venom does not cause the development of peripheral tolerance or symptoms of abstinence syndrome. In the present study, we have isolated and chemically characterized a novel and potent antinociceptive peptide responsible for the antinociceptive effect from this crotalid venom. The amino acid sequence of this peptide, designated crotalphine, was determined by mass spectrometry and corroborated by solid-phase synthesis to be <EFSPEHCQGESQPC, where <E is pyroglutamic acid and the two cysteine residues forming a disulfide bond. This 14 amino acid residue sequence is identical to the g-chain sequence of crotapotin, a non-toxic component of this snake venom. Crotalphine, when orally administered in low doses, shows a long-lasting antinociceptive effect in the prostaglandin E₂- and carrageenin-induced mechanical hyperalgesia models in rats. D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Pen-Thr amide (CTOP) and N,N-diallyl-Tyr-Aib-Aib-Phe-Leu (ICI 174,864), antagonists of μ - and δ -opioid receptors, respectively, did not alter the antinociceptive effect of the peptide, whereas nor-binaltorphimine, an antagonist of κ -opioid receptors, blocked this effect. These results indicate that crotalphine induces antinociception mediated by activation of κ -opioid receptors and may contribute to the antinociceptive effect of the crotalid venom.

- 2) Gutierrez V., Konno K., Chacur M., Sampaio S.C., Picolo G., Brigatte P., Zambelli V.O., Cury Y.: Crotalphine induces potent antinociception in neuropathic pain by acting at peripheral opioid receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 594, 84-92 (2008).

Abstract: Neuropathic pain is an important clinical problem and it is usually resistant to the current therapy. We have recently characterized a novel analgesic peptide, crotalphine, from the venom of the South American rattlesnake *Crotalus durissus terrificus*. In the present work, the antinociceptive effect of crotalphine was evaluated in an experimental model of neuropathic pain induced in rats by chronic constriction of sciatic nerve. The effect of the peptide was compared to that induced by the crude venom, which confirmed that crotalphine is responsible for the antinociceptive effect of the crotalid venom on neuropathic pain. For characterization of neuropathic pain, the presence of hyperalgesia, allodynia and spontaneous pain was assessed at different times after nerve constriction. These phenomena were detected 24 h after surgery and persisted at least for 14 days. The pharmacological treatments were performed on day 14 after surgery. Crotalphine (0.2–5 μ g/kg) and the crude venom (400–1600 μ g/kg) administered p.o. inhibited hyperalgesia, allodynia and spontaneous pain induced by nerve constriction. The antinociceptive effect of the peptide and crude venom was long lasting, since it was detected up to 3 days after treatment. Intraplantar injection of naloxone (1 μ g/paw) blocked the antinociceptive effect, indicating the involvement of opioid receptors in this phenomenon. Gabapentin (200 mg/kg, p.o.), and morphine (5 mg/kg, s.c.), used as positive controls, blocked hyperalgesia and partially inhibited allodynia induced by nerve constriction. These data indicate that crotalphine induces a potent and long lasting opioid antinociceptive effect in neuropathic pain that surpasses that observed with standard analgesic drugs.

◇学会発表

- 1) 佐久間克也, 長野真砂, 作田圭亮, 佐竹元吉: 四物湯を起源としたエキス剤の血流増加作用に関する研究(3) 足湯測定系の構築と血流増加作用の検討: 日本生薬学会第55回年会, 2008, 9, 長崎.
- 2) 紺野勝弘, Picolo G., Gutierrez P., Brigatte P., Zambelli V., Camargo A.C.M., Cury Y.: 南米産ガラガラヘビ *Crotalus durissus terrificus* 毒より得られた強力な鎮痛ペプチド crotalphine: 第50回天然有機化合物討論会, 2008, 9, 福岡.
- 3) Konno K., Picolo G., Gutierrez P., Brigatte P., Zambelli V., Camargo A.C.M., Cury Y.: Crotalphine, a highly potent analgesic peptide from the venom of the south American rattlesnake *Crotalus durissus terrificus*: 第45回ペプチド討論会, 2008, 10, 東京.

◇共同研究

海外

- 1) ラモン・フェレラ教授: サン・マルコス大学, ペルー

- 「リーシュマニア症治療薬の開発研究」
2) ヤラ・キュリー博士：ブタンタン研究所，ブラジル
「南米産ヘビ毒鎮痛ペプチド crotalphine の構造活性相関」

◇その他

招待講演

- 1) 佐竹元吉：世界の薬用植物とサプリメント，平成20年度漢方薬・生薬研修会，2008，5/18，東京。
- 2) 佐竹元吉：生薬の品質に関わって40年，平成20年度富山薬事研究会総会，2008，5/19，富山。
- 3) 佐竹元吉：新たな和漢薬製剤の研究開発について，平成20年度富山県製薬工業組合総会，2008，5/23，富山。
- 4) 佐竹元吉：薬用植物の安全性問題，北陸ライフケアクラスター研究会セミナー，2008，6/25，金沢。
- 5) 佐竹元吉：四国の薬用植物について，徳島文理大学香川薬学部薬用植物講演会，2008，6/7，高松。
- 6) 紺野勝弘：ブラジル生物資源に薬を求めて，第11回天然薬物研究方法論アカデミー，2008，8/2，富山。
- 7) 佐竹元吉：植物毒の解明とその医薬品としての規格，第13回富山大和漢研夏期セミナー，2008，8/6，富山。

セミナー・講演会

- 1) 佐竹元吉：薬用植物の利用と安全性，富山大和漢研セミナー，2008，4/15，富山。
- 2) 紺野勝弘：ブラジル生物資源からの医薬開発の試み，富山大和漢研セミナー，2008，4/15，富山。
- 3) 佐竹元吉：現在使われている生薬について-薬用植物に関する話題，第1回廣貫堂講演会，2008，8/28，富山。
- 4) 佐竹元吉：漢方薬の発展のための新しい動き，第2回廣貫堂講演会，2008，9/25，富山。
- 5) 紺野勝弘：生物毒のペプチド毒素-南米産ヘビ毒，日本産ハチ毒を中心に-。ペプチド研究所特別セミナー，2008，10/3，茨木。
- 6) 佐竹元吉：生薬の品質に関わって40年，クラシエ製薬講演会，2008，10/22，高岡。
- 7) 紺野勝弘：南米産ガラガラヘビ毒より得られた強力な鎮痛ペプチド crotalphine，クラシエ製薬講演会，2008，10/22，高岡。
- 8) 佐竹元吉：アンデスとアマゾンの薬用植物，第3回廣貫堂講演会，2008，10/23，富山。
- 9) 紺野勝弘：ブラジル生物資源に薬を求めて，第3回廣貫堂講演会，2008，10/23，富山。
- 10) 佐竹元吉：薬用植物・生薬・漢方薬のまとめ，第4回廣貫堂講演会，2008，11/27，富山。
- 11) 紺野勝弘：生物由来生理活性ペプチド，味の素アミノサイエンス研究所講演会，2009，1/16，川崎。
- 12) 紺野勝弘：ブラジル天然物に薬を求めて，関西学院大学有機化学セミナー，2009，1/24，三田。

研究会

- 1) 配置薬に関する検討会，2008，7/10，富山
- 2) 富山オリジナルブランド医薬品開発研究会打合せ会，2008，7/29，富山
- 3) 富山オリジナルブランド医薬品開発研究会打合せ会，2008，8/27，富山
- 4) 富山オリジナルブランド医薬品開発研究会打合せ会，2008，10/22，富山
- 5) 第1回オリジナルブランド実務者ワーキンググループ，2008，12/17，富山
- 6) 第2回オリジナルブランド実務者ワーキンググループ，2009，1/14，富山
- 7) 植物毒中毒に関する研究会，2009，1/15，富山
- 8) 第3回オリジナルブランド実務者ワーキンググループ，2009，1/28，富山

海外調査

- 1) 紺野勝弘：ミャンマー薬用植物調査視察, 2008, 11/5-15, ヤンゴン, マンダレー, ミッチーナ, インドジー湖

新聞

- 1) 「パナワン」に続け, 富山大寄付講座第2期開始, 北日本新聞, 2008, 4/18.
- 2) ガラガラヘビ毒から鎮痛物質, 富山大チーム合成, 効果モルヒネの数百倍, 朝日新聞, 2008, 11/30
- 3) 動物生薬は富山の特長, 富山大学和漢医薬学総合研究所第II期和漢薬製剤開発研究部門佐竹元吉客員教授と紺野勝弘客員准教授に聴く, 薬日新聞, 2009, 1/1

◇研究費取得状況

- 1) 平成20年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安心・安全確保推進研究事業)
研究課題: 自然毒のリスクプロファイル作成を目指した調査研究 分担: 佐竹元吉

◇非常勤講師

- 1) 紺野勝弘: お茶の水女子大学公開講座「生物総合評価管理学特論2」2008, 5/14, 東京

◇人事異動

- 佐竹元吉：客員教授（2008, 4, 1～）
紺野勝弘：客員准教授（2008, 4, 1～）

和漢薬製剤開発部門

Department of Kampo-pharmaceutics

客員教授	佐竹元吉	Professor	Motoyoshi Satake (Ph.D.)
客員准教授	紺野勝弘	Associate Professor	Katsuhiro Konno (Ph.D.)
客員助教	数馬恒平	Assistant Professor	Kohei Kazuma (Ph.D.)

◇研究目的

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

◇研究概要

I) 富山県薬業界の発展に寄与する新和漢薬製剤の開発研究

1. 新たな富山オリジナルブランド配置薬の開発を目指し、高齢化社会に対応して、消化機能が衰えた高齢者の消化・吸収を穏やかに助ける新しいタイプの胃腸薬処方を、県内製薬企業三社と共同で検討している。

II) 漢方医療情報に関する研究及び教育

1. 個別企業に赴き、講演会・会議を通じて情報提供（新210処方など）及び和漢薬処方（足湯、認知症など）に関する助言・指導を行った。
2. 厚労科研の支援の下、全国から植物の専門家を組織して研究会を行いながら、植物毒のリスクプロファイル作成を進めている。

III) 国際的貢献・支援

1. ミャンマー産薬用植物の情報を地元研究者とともにまとめ、単行本として出版した。
2. ミャンマーの自然保護活動を支援するため、動植物調査を行った。
3. 伝統医療の普及と配置薬実施を支援するため、モンゴル・タイ・ミャンマー・カンボジアを数度訪れ、現地での指導を続けている。
4. 「配置薬の国際展開と今後の発展のためのフォーラム」を開催し、タイ配置薬研修団と県内配置薬企業との交流・情報交換を推進した。

◇原著論文

- 1) Yokote S., Setoguchi R., Shimizu E., Mishima N., Kawahara K., Kuniyasu A., Shirasaki T., Takahama K., Konno K., Kawai N., Yamaoka K., Kinoshita E., Nakayama H.: A synthetic approach to develop peptide inhibitors selective for brain-type sodium channels on the basis of pompilidotoxin structure. *Heterocycles*, 79, 925-933 (2009).

Abstract: To develop inhibitors that are selective for brain-type sodium channels, several peptides were synthesized on the basis of pompilidotoxin structure. A peptide having N-terminal 7 amino acids and its homologs in which Phe⁷ is substituted into more hydrophobic amino acids, selectively inhibit sodium current of brain-type sodium channels.

- 2) Sousa J. C., Berto R. F., Gois E. A., Fontenele-Cardi N. C., Honório-Júnior J. E. R., Konno K., Richardson M., Rocha M. F. G., Camargo A. C. M., Pimenta D. C., Cardi B. A., Carvalho K. M.: Leptoglycin: a new Glycine/Leucine-rich antimicrobial peptide isolated from the skin secretion of the South American frog *Leptodactylus pentadactylus* (Leptodactylidae). *Toxicon*, 54, 23-32 (2009).

Abstract: Antimicrobial peptides are components of innate immunity that is the first-line defense against invading pathogens for a wide range of organisms. Here, we describe the isolation, biological characterization and amino acid sequencing of a novel neutral Glycine/Leucine rich antimicrobial peptide from skin secretion of *Leptodactylus pentadactylus* named leptoglycin. The amino acid sequence of the peptide purified by RP-HPLC (C18 column) was deduced by mass spectrometric de novo sequencing and confirmed by Edman degradation: GLLGGLLGPLLGGGGGGGGGLL. Leptoglycin was able to inhibit the growth of Gram-negative bacteria *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Citrobacter freundii* with minimal inhibitory concentrations (MICs) of 8 μ M, 50 μ M, and 75 μ M respectively, but it did not show antimicrobial activity against Gram-positive bacteria (*Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus* and *Enterococcus faecalis*), yeasts (*Candida albicans* and *Candida tropicalis*) and dermatophytes fungi (*Microsporum canis* and *Trichophyton rubrum*). No hemolytic activity was observed at the 2–200 μ M range concentration. The amino acid sequence of leptoglycin with high level of glycine (59.1%) and leucine(36.4%) containing an unusual central proline suggests the existence of a new class of Gly/Leu-rich antimicrobial peptides. Taken together, these results suggest that this natural antimicrobial peptide could be a tool to develop new antibiotics.

- 3) Yamasaki K., Tagami T., Kawaguchi M., Okihashi M., Takatori S., Sakagami Y., Sekita S., Satake M.: Simple and rapid analysis of aristolochic acid contained in crude drugs and Kampo formulations with solid-phase extraction and HPLC photodiode-array detection. *J. Nat. Med.*, 63, 451-458 (2009).

Abstract: Simple and rapid analysis of aristolochic acid (AA) in crude drugs and Kampo extracts using a solid-phase extraction method and HPLC-PDA analysis was investigated. Extraction of AA from samples was accomplished by adding methanol containing 1% ammonia. The addition of ammonia ionized the AA of acidic substances so that they adhered to an acrylamide copolymer of a strong anion exchange resin (Sep-Pak QMA) coupled to diol silica easily. Furthermore, a mixture of acetonitrile–water–phosphoric acid (75:25:2, v/v) was effective in isolating AA from its carrier. Since almost all interfering peaks originating from contaminants in crude drugs and Kampo extract formulations could be removed, a satisfactory HPLC chromatogram of AA was obtained. A good result was also obtained when Aristolochiaceae and crude drugs containing AA were tested. Particularly in the case of the medicinal parts of Asarum, several interfering peaks and a ghost peak detected near the AA peak were eliminated. The AA contents of two Kampo extract formulations, tokishigyakukagoshuyushokyo and ryutanshakanto, were calculated by HPLC analysis. The AA content (the sum of AA-I and AA-II) was 1.25–6.13 mg per daily dose. From an additional recovery experiment for Kampo formulations, high recovery rates of AA were obtained. Neither LC/MS nor special instrumentation was necessary. Our results suggest that this simple, quick, and sensitive analytical method to detect AA in crude drugs and Kampo extract formulations would be valuable in safety inspections of AA in crude drugs and their products.

◇学会発表

- 1) Konno K., Picolo G., Machado M., Sciani J. M., Conceição I. M., Oliveira V., Melo R. L., Cury Y., Hayashi M. A. F.: Bradykinin-related peptides from the venom of the solitary wasp *Cyphononyx fulvognathus*: XVI World Congress of the International Society on Toxinology, 2009, 3, Recife, Brazil.
- 2) Kazuma K., Noda N.: The roll of UDP-glucose:anthocyanin 3',5'-O-glucosyltransferase in polyacylated anthocyanin biosynthesis in the blur petals of butterfly pea: 5th International Workshop on Anthocyanins, 2009 in Japan, 2009, 9, 名古屋.
- 3) 安元加奈未, 関田節子, 淵野裕之, 我妻豊, 佐竹元吉: 抗リーシュマニア活性を有する薬用植物の探索(その17)–ミャンマー産植物 *Dyospyros burmanica* の成分について 2–: 日本生薬学会

- 第 56 回年会, 2009, 10, 京都.
- 4) 淵野裕之, 木内文之, 川原信夫, 大部晃弘, 山中 梓, 和田浩志, 佐竹元吉, 安元加奈未, 関田節子: 抗リーシュマニア活性を有する薬用植物の探索(その18)-ペルー産生薬Barbascoの成分について-: 日本生薬学会第56回年会, 2009, 10, 京都.
 - 5) Konno K., Schiavon E., Stevens M., Zaharenko A. J., Tytgat J., Wanke E., Kawai N.: Pompilidotoxins, peptide neurotoxins in solitary wasp venom blocking sodium channel inactivation: 第 46 回ペプチド討論会, 2009, 11, 北九州.

◇共同研究

国内

- 1) 今中常雄教授: 富山大学薬学部
「リーシュマニア症治療薬の開発研究」
- 2) 関田節子教授: 徳島文理大学香川薬学部
「リーシュマニア症治療薬の開発研究」
- 3) 淵野裕之博士: 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター
「リーシュマニア症治療薬の開発研究」
- 4) 水村和枝教授: 名古屋大学環境医学研究所
「南米産ヘビ毒鎮痛ペプチド crotalphine の作用機構に関する研究」
- 5) 久保 泰博士: 産業技術総合研究所
「ヘビおよびイソギンチャク由来の生理活性ペプチドの作用機構に関する研究」

海外

- 1) Dr. Yara Cury: Butantan Institute, Sao Paulo, Brazil
“Structure-activity relationship studies of crotalphine, an analgesic peptide from South American rattlesnake”
- 2) Dr. Andre Junqueira Zaharenko: University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil
“Low molecular weight bioactive compounds in sea anemone venom”
- 3) Prof. Enzo Wanke: University of Milan-Bicocca, Milan, Italy
“Electrophysiological studies of pompilidotoxins, peptide neurotoxins in solitary wasp venoms”
- 4) Prof. Jan Tytgat: University of Leuven, Leuven, Belgium
“Electrophysiological studies of peptide neurotoxins from venomous animals”

◇その他

招待講演

- 1) 佐竹元吉: 最近の漢方薬に関する話題など, 第 28 回家庭薬開発研究シンポジウム, 2009, 2/18, 富山.
- 2) 佐竹元吉: 薬用植物資源の保存と利用, 平成21年度富山県薬業連合会総会記念講演会, 2009, 5/29, 富山.
- 3) 佐竹元吉: 世界の伝統医薬の大いなる可能性, 第14回富山大和漢研夏期セミナー, 2009, 8/19 富山.
- 4) 紺野勝弘: ブラジル天然物に薬を求めて, 富山医薬化学研究会 (TOMECS), 2009, 8/31, 富山.
- 5) 佐竹元吉: ASEANにおける伝統医療の活用について, 配置薬の国際展開と今後の発展のためのフォーラム, 2009, 10/7, 富山.
- 6) 佐竹元吉: 漢方薬の新たな展開とASEANの伝統薬の振興, 薬と健康の週間講演会, 2009, 10/24, 富山.

セミナー・講演会

- 1) 紺野勝弘: 生物由来生理活性ペプチドーヘビ毒, ハチ毒を中心に, 産業技術総合研究所, 2009, 1/30, 筑波.
- 2) 紺野勝弘: 痛みをめぐる天然毒ーヘビ毒, キノコ毒, ハチ毒などー, 丸石製薬, 2009, 6/25, 大阪.
- 3) 紺野勝弘: Looking for drug leads in Brazilian biodiversity, School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, 2009, 9/24, Jinan, China.
- 4) 佐竹元吉: Medicinal plants in Myanmar comparing with surrounding countries and ist new activities, Mynamar & Japan Joint Forum for Natural Resources in National Kandawgyi Garden, 2009, 11/16, Pyin Oo Lwin, Myanmar.
- 5) 紺野勝弘: Natural poisonous compounds in snake and arthropods (spider, bee and wasp), Mynamar & Japan Joint Forum for Natural Resources in National Kandawgyi Garden, 2009, 11/16, Pyin Oo Lwin, Myanmar.

研究会

- 1) 第4回オリジナルブランド実務者ワーキンググループ, 2009, 4/30, 富山
- 2) 第5回オリジナルブランド実務者ワーキンググループ, 2009, 5/28, 富山
- 3) 第1回オリジナルブランド分析ワーキンググループ, 2009, 6/4, 富山
- 4) 第6回オリジナルブランド実務者ワーキンググループ, 2009, 6/18, 富山
- 5) 第2回オリジナルブランド分析ワーキンググループ, 2009, 7/9, 富山
- 6) 植物観察会, 2009, 7/16, 立山
- 7) オリジナルブランド中間報告会, 2009, 7/29, 富山
- 8) 第3回オリジナルブランド分析ワーキンググループ, 2009, 7/29, 富山
- 9) 第4回オリジナルブランド分析ワーキンググループ, 2009, 8/27, 富山
- 10) 第7回オリジナルブランド実務者ワーキンググループ, 2009, 10/1, 富山
- 11) 配置薬の国際展開と今後の発展のためのフォーラム, 2009, 10/7, 富山
- 12) 第8回オリジナルブランド実務者ワーキンググループ, 2009, 10/14, 富山
- 13) 第5回オリジナルブランド分析ワーキンググループ, 2009, 10/23, 富山
- 14) 第6回オリジナルブランド分析ワーキンググループ, 2009, 12/3, 富山
- 15) 第1回オリジナルブランド販売ワーキンググループ, 2009, 12/14, 富山
- 16) 植物毒中毒に関する研究会, 2010, 1/13, 富山
- 17) 第2回オリジナルブランド販売ワーキンググループ, 2010, 1/27, 富山

海外調査

- 1) 磯部優佳, 紺野勝弘: ミャンマー薬用動植物調査視察, 2009, 11/7-17, ヤンゴン, プタオ, ミッチーナ, ピンウーリン

新聞

- 1) 憂楽帳, 続・富山の置き薬, 毎日新聞 (夕刊), 2009, 10/29

◇研究費取得状況

- 1) 平成21年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安心・安全確保推進研究事業)
研究課題: 自然毒のリスクプロファイル作成を目指した調査研究 分担: 佐竹元吉

◇非常勤講師

- 1) 紺野勝弘: 富山県立大学生物工学科「天然物有機化学」, 2009, 4-9, 射水

◇人事異動

数馬恒平：助教（2009，4/1～）

磯部優佳：創薬科学科4年（2009，1/5～）

安藤賢司：薬学科4年（2009，1/5～）

Gerado Corzo：外国人客員研究員（2009，7/1～7/31）

和漢薬製剤開発部門

Department of Kampo-pharmaceutics

客員教授	佐竹 元吉	Professor	Motoyoshi Satake (Ph.D.)
客員准教授	紺野 勝弘	Associate Professor	Katsuhiko Konno (Ph.D.)
客員助教	数馬 恒平	Assistant Professor	Kohei Kazuma (Ph.D.)

◇研究目的

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

◇研究概要

I) 富山県薬業界の発展に寄与する新和漢薬製剤の開発研究

1. 富山オリジナルブランド医薬品第2弾として新しいタイプの胃腸薬処方を産官学共同で検討し、医薬品医療機器総合機構に承認申請した。新処方薬は、現在医療用漢方薬として最も繁用される大建中湯をベースにし、サンザシと烏梅を加えたものである。いずれも、消化吸収を促す働きのある生薬で、消化機能の弱った高齢者の消化吸収を穏やかに助ける効果が期待される。

II) 漢方医療情報に関する研究及び教育

1. 個別企業に赴き、講演会・会議を通じて情報提供（新210処方など）及び和漢薬処方（足湯、認知症など）に関する助言・指導を行った。
2. 厚生科研の支援の下、全国から植物の専門家を組織して研究会を行いながら、植物毒のリスクプロファイルを作成し、厚生省ホームページに掲載した。

III) 国際的貢献・支援

1. ミャンマー伝統薬の薬局方作成を支援するため現地に赴き、現地研究者と共に、確認試験などの検討を開始した。
2. ミャンマーの自然保護活動を支援するため、動植物調査を行った。
3. 伝統医療の普及と配置薬実施を支援するため、モンゴル・タイ・ミャンマー・カンボジアを数度訪れ、現地での指導を続けている。
4. 厚生科研の支援の下、「伝統医療の国際標準化シンポジウム」を共催し、世界各国の伝統薬の標準化・栽培・資源保存について情報交換・交流を推進した。

◇著書

- 1) 佐竹元吉監修、パット・トーマス著、中小路佳代子、小野寺春香訳：身の回りの有害物質徹底ガイド。武田ランダムハウスジャパン、2010。

◇原著論文

- 1) Picolo G., Hisada M., Sciani J. M., Conceição I. M., Machado M., Oliveira V., de Melo R. L., Cury Y., Konno K., Hayashi M. A. F.: Bradykinin-related peptides from the venom of the solitary wasp *Cyphononyx fulvognathus*, *Biochem. Pharmacol.*, 79, 478-486 (2010).

Abstract: Bradykinin (BK) and its related peptides are widely distributed in venomous animals, including wasps. In fact, we have previously purified a novel BK-related peptide (BRP) named Cd-146 and the threonine⁶-bradykinin (Thr⁶-BK) from the venom of the solitary wasp *Cyphononyx fulvognathus*. Further survey of this same wasp venom extract allowed the structural characterization of two other novel BRPs, named here as fulvonin and cyphokinin. Biochemical characterization performed here showed that although the high primary structure similarity observed with BK, these wasp peptides are not good substrates for angiotensin I-converting enzyme (ACE) acting more likely as inhibitors of this enzyme. In pharmacological assays, only those more structurally similar to BK, namely cyphokinin and Thr⁶-BK, were able to promote the contraction of guinea-pig ileum smooth muscle preparations, which was completely blocked by the B₂ receptors antagonist HOE-140 in the same way as observed for BK. Only fulvonin was shown to potentiate BK-elicited smooth muscle contraction. Moreover, the 2 new wasp BRPs, namely fulvonin and cyphokinin, as well as Cd-146 and Thr⁶-BK, showed hyperalgesic effect in the rat paw pressure test after intraplantar injection. This effect was shown here to be due to the action of these peptides on BK receptors, since the hyperalgesia induced by both Cd-146 and fulvonin was blocked by B₁ receptor antagonist, while the effect of both cyphokinin and Thr⁶-BK was reversed by B₂ antagonist. This data give support to a better understanding of the function and targets of the kinin-related peptides widely found in several insect venoms.

- 2) Schiavon E., Stevens M., Zaharenko A. J., Konno K., Tytgat J., Wanke E.: Voltage-gated sodium channels isoform-specific effects of pompilidotoxins, *FEBS J.*, 277, 918-930 (2010).

Abstract: Pompilidotoxins (PMTXs, α and β) are small peptides consisting of 13 amino acids purified from the venom of the solitary wasps *Anoplius samariensis* (α -PMTX) and *Batozonellus maculifrons* (β -PMTX). They are known to facilitate synaptic transmission in the lobster neuromuscular junction, and to slow sodium channel inactivation. By using β -PMTX, α -PMTX and four synthetic analogs with amino acid changes, we conducted a thorough study of the effects of PMTXs on sodium current inactivation in seven mammalian voltage-gated sodium channel (VGSC) isoforms and one insect VGSC (DmNav1). By evaluating three components of which the inactivating current is composed (fast, slow and steady-state components), we could distinguish three distinct groups of PMTX effects. The first group concerned the insect and Nav1.6 channels, which showed a large increase in the steady state current component without any increase in the slow component. Moreover, the dose-dependent increase in this steady-state component was correlated with the dose-dependent decrease in the fast component. A second group of effects concerned the Nav1.1, Nav1.2, Nav1.3 and Nav1.7 isoforms, which responded with a large increase in the slow component, and showed only a small steady-state component. As with the first group of effects, the slow component was dose-dependent and correlated with the decrease in the fast component. Finally, a third group of effects concerned Nav1.4 and Nav1.5, which did not show any change in the slow or steady-state component. These data shed light on the complex and intriguing behavior of VGSCs in response to PMTXs, helping us to better understand the molecular determinants explaining isoform-specific effects.

- 3) Asahina H., Shinozaki J., Masuda K., Morimitsu Y., Satake M.: Identification of medicinal *Dendrobium* species by phylogenetic analyses using *matK* and *rbcl* sequences, *J. Nat. Med.*, 64, 133-138 (2010).

Abstract: Species identification of five *Dendrobium* plants was conducted using phylogenetic analysis and the validity of the method was verified. Some *Dendrobium* plants (Orchidaceae) have been used as herbal medicines but the difficulty in identifying their botanical origin by traditional methods prevented their full modern utilization. Based on the emerging field of molecular systematics as a powerful classification tool, a phylogenetic analysis was conducted using sequences of two plastid genes, the maturase-coding gene (*matK*) and the large subunit of ribulose 1,5-bisphosphate carboxylase-coding gene (*rbcl*), as DNA barcodes for species identification of *Dendrobium* plants. We investigated five medicinal *Dendrobium* species, *Dendrobium fimbriatum*, *D. moniliforme*, *D. nobile*, *D. pulchellum*, and *D. tosaense*. The phylogenetic trees constructed from *matK* data successfully distinguished each species from each other. On the other hand, *rbcl*, as a single-locus barcode, offered less species discriminating power than

matK, possibly due to its being present with little variation. When results using *matK* sequences of combined, *D. officinale* and *D. tosaense* showed a close genetic relationship, which brought us closer to resolving the question of their taxonomic identity. Identification of the plant source as well as the uniformity of the chemical components is critical for the quality control of herbal medicines and it is important that the processed materials be validated. The methods presented here could be applied to the analysis of processed *Dendrobium* plants and be a promising tool.

- 4) Fuchino H., Kawano M., Mori-Yasumoto K., Sekita S., Satake M., Ishikawa T., Kikuchi F., Kawahara N.: *In Vitro* leishmanicidal activity of benzophenanthridine alkaloids from *Bocconia pearcei* and related compounds. *Chem. Pharm. Bull.*, 58, 1047-1050 (2010).

Abstract: Leishmanicidal activities of benzophenanthridine alkaloids isolated from fruits of *Bocconia pearcei* and their derivatives were examined. Seven benzophenanthridine compounds were isolated from the methanolic extracts of *B. pearcei*. Among them, dihydrosanguinarine showed the most potent leishmanicidal activities (IC₅₀ value: 0.014 g/ml, respectively). To examine the structure-activity relationship of the benzophenanthridine skeleton, the leishmanicidal activities for 32 synthetic samples were examined. The existence of bulky groups at the C7-C8 position was found to enhance the activity. On the other hand, the bulkiness at the C2-C3 position on the D-ring, a carbonyl group at C-6, substitution at C-6 and cleavage or saturation of the C5-C6 bond reduced activity. A methyl group on nitrogen of the C-ring was thought to be necessary for significant activity.

◇総説

- 1) 紺野勝弘：南米産ガラガラヘビ毒より得られた強力な鎮痛ペプチド。化学と生物, 48: 2-4, 2010.
- 2) 数馬恒平, 紺野勝弘：地竜とミミズの分類。月刊和漢薬, No. 681: 3-4, 2010.
- 3) 紺野勝弘, 佐竹元吉：アジサイによる中毒と原因毒。食品衛生学雑誌, 51 (1): J-6-9, 2010.
- 4) 紺野勝弘：毒を持つ動物とその毒素。漢方薬・生薬認定薬剤師テキスト, 第3版 (3): 105-124, 2010.
- 5) 佐竹元吉：インドシナ半島のケシ代替植物プロジェクト。ファルマシア, 46 (9): 845-850, 2010.

◇学会報告

- 1) 紺野勝弘, 数馬恒平, 佐竹元吉, 村上貴宣, 橋本勝, Zaharenko A., Ferreira W., Freitas J., Picolo G., Cury Y.：南米産イソギンチャク *Bunodosoma cangicum* より得られた新規アシルアミノ酸 Bunodosine 391 の構造と生物活性：日本薬学会第130年会, 2010, 3, 岡山.
- 2) 朝比奈はるか, 篠崎純一, 増田和夫, 森光康二郎, 佐竹元吉：漢方生薬セッコクの基源植物に関する科学的研究 (1) *matK* および *rbcL* 配列を用いた *Dendrobium* 属植物 (石斛) の系統樹解析：日本薬学会第130年会, 2010, 3, 岡山.
- 3) 朝比奈はるか, 森光康二郎, 佐竹元吉, 代田修, 関田節子：漢方生薬セッコクの基源植物に関する科学的研究 (2) ケモタキノミー的手法による類縁関係解明の検討：日本薬学会第130年会, 2010, 3, 岡山.
- 4) 瀧野裕之, 川原信夫, 安元加奈未, 関田節子, 佐竹元吉：抗リーシュマニア活性を有する薬用植物の探索 (その19) -ペルー生薬 Barbasco 枝の成分について-：日本薬学会第130年会, 2010, 3, 岡山.
- 5) 安元(森)加奈未, 瀧野裕之, 我妻豊, 佐竹元吉, 関田節子：抗リーシュマニア活性を有する薬用植物の探索 (その20) -ミャンマー産植物 *Kyun Tectona grandis* Linn. f. の成分について-：日本薬学会第130年会, 2010, 3, 岡山.
- 6) 安元(森)加奈未, 瀧野裕之, 我妻豊, 佐竹元吉, 関田節子：抗リーシュマニア活性を有する薬用植物の探索 (その20) -ミャンマー産植物 *Kyun Tectona grandis* Linn. f. の成分について-：日本薬学会第130年会, 2010, 3, 岡山.

- 7) 佐久間克也, 作田圭亮, 佐竹元吉: 四物湯を起源としたエキス剤の血流増加作用に関する研究 (4) 血流量の増加を抑制する四物湯去熟地黄: 日本薬学会第 130 年会, 2010, 3, 岡山.
- 8) 紺野勝弘: 単独性カリバチ毒のペプチド毒素: 第 57 回毒素シンポジウム, 2010, 7, 長浜.
- 9) 佐竹元吉: 薬学での漢方薬講義のあり方: 日本生薬学会第 57 回年会, 2010, 9, 徳島.
- 10) 朝比奈はるか, 佐竹元吉, 森光康二朗, 関田節子, Li Heng, Yang Chong-Ren, Zhang Ying-Jun, Wang Dong: 漢方生薬セッコク (石斛) の基源植物に関する科学的研究—基源種および修治と流通の現状—: 日本生薬学会第 57 回年会, 2010, 9, 徳島.
- 11) 数馬恒平, 紺野勝弘, 佐竹元吉: ミャンマー生薬局方作成支援の現状: 日本生薬学会第 57 回年会, 2010, 9, 徳島.
- 12) 菊池博之, 淵野裕之, 杉村康司, 飯田修, 川原信夫, 渡邊高志, 岡田稔, 小山鐵夫, 佐竹元吉, 安元加奈未, 関田節子: 抗リーシュマニア活性を有する薬用植物の探索 (その 21) —ペルー産, ソロモン諸島産植物の活性評価, 及び *Muticia acuminata* の活性成分について—: 日本生薬学会第 57 回年会, 2010, 9, 徳島.
- 13) 宮永賢, 数馬恒平, 紺野勝弘, 佐竹元吉: アジサイ属植物由来食中毒成分の検討: 日本生薬学会第 57 回年会, 2010, 9, 徳島.
- 14) 磯部優佳, 宮永賢, 数馬恒平, 紺野勝弘, 佐竹元吉: オオミサンザシの成分解析とそのサンザシエキス確認試験への応用: 日本生薬学会第 57 回年会, 2010, 9, 徳島.
- 15) 紺野勝弘, 数馬恒平, 安藤賢司, 佐竹元吉, 安元加奈未, 関田節子, 二瓶賢一, 加藤学, Marisa Rangel, Marcia Cabrera: 単独性カリバチ毒から得られた新規抗菌性ペプチドの構造と生物活性: 日本生薬学会第 57 回年会, 2010, 9, 徳島.
- 16) 安藤賢司, 宮永賢, 数馬恒平, 紺野勝弘, 佐竹元吉: キムネクマバチのペプチド性毒成分 xylocopin の構造決定: 日本生薬学会第 57 回年会, 2010, 9, 徳島.
- 17) 淵野裕之, 川原信夫, 河野真理衣, 石川勉, 小林正規, 竹内勤, 佐竹元吉, 安元加奈未, 黒柳正典, 関田節子, Fernando Cabieses molina, Zuño Burstein Alva: 薬用植物における抗リーシュマニア活性化合物の探索研究: 第 52 回天然物有機化合物討論会, 2010, 9, 静岡.

◇共同研究

国内

- 1) 今中常雄教授: 富山大学薬学部
「リーシュマニア症治療薬の開発研究」
- 2) 関田節子教授: 徳島文理大学香川薬学部
「リーシュマニア症治療薬の開発研究」
- 3) 淵野裕之博士: 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター
「リーシュマニア症治療薬の開発研究」
- 4) 水村和枝教授: 名古屋大学環境医学研究所
「南米産ヘビ毒鎮痛ペプチド crotalphine の作用機構に関する研究」
- 5) 久保泰博士: 産業技術総合研究所
「ヘビおよびイソギンチャク由来の生理活性ペプチドの作用機構に関する研究」

海外

- 1) Dr. Yara Cury: Butantan Institute, São Paulo, Brazil
“Structure-activity relationship studies of crotalphine, an analgesic peptide from South American rattlesnake”
- 2) Dr. Andre Junqueira Zaharenko: University of São Paulo, São Paulo, Brazil
“Low molecular weight bioactive compounds in sea anemone venom”
- 3) Prof. Jan Tytgat: University of Leuven, Leuven, Belgium

- “Electrophysiological studies of peptide neurotoxins from venomous animals”
- 4) Dr. Gerardo Corzo: National Autonomous University of Mexico, Cuernavaca, Mexico
“Polyamines and peptides from spider venoms”
 - 5) Dr. Noemia Kazue Ishikawa: National Institute of Amazonia, Manaus, Brazil
“Functional molecules in edible mushrooms”
 - 6) Prof. Ming-Yuen Lee: University of Macau, Macau, China
“Biological evaluation of traditional herbal medicine by using zebrafish”

◇その他

招待講演

- 1) 数馬恒平：フラボノイド生合成研究とその農学及び薬学への応用，第15回富山大和漢研夏期セミナー，2010, 8/23, 富山.
- 2) 佐竹元吉：International Symposium on Standardization of Traditional Medicine, Cultivation and conservation of medicinal plants in Asean countries and Japan, 2010, 11/18, 富山.

講演会

- 1) 紺野勝弘：へび毒変じて薬となす—ブラジル産ガラガラヘビからモルヒネより強力な痛み止めを開発する物語—，イブニング技術交流サロン，2010, 2/5, 富山.
- 2) 紺野勝弘：ミャンマーのハチとその毒成分，第9回お茶の水女子大学ミャンマーフォーラム，2010, 3/11, 東京.
- 3) 数馬恒平：Chemistry and biochemistry of flavonoids, and its application to biotechnology, University of Macau, 2010, 4/22, Macau, China.
- 4) 佐竹元吉：最近の漢方薬の話題，富山薬草同好会講演会，2010, 5/20, 富山.
- 5) 紺野勝弘：動物由来の和漢薬，富山市民大学，2010, 10/22, 富山.

研究会・セミナー・シンポジウム

- 1) オリジナルブランド分析・販売ワーキンググループ合同打合せ，2010, 5/13, 富山.
- 2) 富山配置薬の国際展開と今後の発展のためのシンポジウム，2010, 6/5, 富山.
- 3) 第9回オリジナルブランド実務者ワーキンググループ，2010, 6/24, 富山.
- 4) オリジナルブランド包装デザイン選考委員会，2010, 7/7, 富山.
- 5) 和漢研セミナー（李銘源教授），2010, 7/20, 富山.
- 6) 植物毒中毒に関する研究会，2010, 9/9, 東京.
- 7) 第10回オリジナルブランド実務者ワーキンググループ，2009, 9/13, 富山.
- 8) 第65回生命科学先端研究センター学術セミナー（板垣又丞），2010, 10/20, 富山.
- 9) International Symposium on Standardization of Traditional Medicine, Global standards reflecting GACP (Good Agricultural and Collection Practice) for the sustainable production and supply of medicinal plants used in KAMPO and herbal medicine, 2010, 11/18, 富山.
- 10) 植物毒中毒に関する研究会，2011, 1/19, 東京.

海外調査

- 1) 磯部優佳，数馬恒平：ミャンマー薬用動植物調査視察，2010, 12/4-12, ヤンゴン，プタオ，ピンウーリン.

新聞

- 1) 口内で溶かす胃腸薬，富山新聞，2010, 5/28
- 2) 「タペラール」「六胃撰」で申請，北日本新聞，2010, 5/28
- 3) 富山オリジナルブランド医薬品第2弾新胃腸薬処方設計の経緯と狙い，家庭薬新聞，2011,

◇研究費取得状況

- 1) 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）
研究課題：食品中の自然毒のリスク管理に関する研究 分担:佐竹元吉
- 2) 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）
研究課題：食品中の自然毒のリスク管理に関する研究 分担:紺野勝弘
- 3) 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）
研究課題：漢方処方配合生薬の安定供給及び持続的品質保持における国際標準化に関する研究 分担：佐竹元吉
- 4) 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）
研究課題：漢方処方配合生薬の安定供給及び持続的品質保持における国際標準化に関する研究 分担：紺野勝弘

◇非常勤講師

- 1) 紺野勝弘：富山県立大学生物工学科「天然物有機化学」， 2010， 4-9， 射水.

◇研究室在籍者

学部 5 年生：安藤賢司
大学院修士 1 年：磯部優佳
博士研究員：宮永 賢
協力研究員：関田節子
外国人客員研究員：Yara Cury (Butantan Insitute, Brazil, 2010, 10/31~11/15)
王 曉華 (桂林医学院, 中国, 2010, 11/1~2011, 10/31)

- 2) 数馬恒平：ミャンマー薬用植物調査視察，2016，11/26-12/10，ヤンゴン，ネピドー，タウンジー
- 3) 紺野勝弘：JICA 草の根技術協力事業「ミャンマーにおける伝統医薬品の品質改善を通じたプライマリーヘルスケア向上事業」研究打合せ，専門家派遣，2016，12/03-11，ヤンゴン，ネピドー，マンダレー，ミャンマー。
- 4) 紺野勝弘：JICA 草の根技術協力事業「ミャンマーにおける伝統医薬品の品質改善を通じたプライマリーヘルスケア向上事業」研究打合せ，2017，2/12-18，ヤンゴン，ネピドー，マンダレー，ミャンマー。

◇共同研究

国内

- 1) 稲垣英利博士：産業技術総合研究所
「ヘビおよびイソギンチャク由来の生理活性ペプチドの作用機構に関する研究」
- 2) 浅川義範教授，兼目裕允助教：徳島文理大学薬学部
「ベニバナ花色素の生合成関連酵素遺伝子の検索」
- 3) 篠崎淳一助教：昭和薬科大学天然物化学研究室
「有毒植物の迅速・簡便な遺伝子鑑別法の開発」

海外

- 1) Dr. Andre Junqueira Zaharenko: Butantan Institute, São Paulo, Brazil
“Bioactive components in sea anemone venom”
- 2) Dr. Marisa Rangel: University of Brasilia, Brasilia, Brazil
“Cytolytic peptides in solitary wasp venom”
- 3) Dr. Daniel Calvalho Pimenta: Butantan Institute, São Paulo, Brazil
“Chemical characterization of bioactive compounds from Brazilian venomous animals”
- 4) Dr. Pedro Ismael da Silva Jr.: Butantan, São Paulo, Brazil
“Novel acylpolyamine toxins in tarantula venom”
- 5) Prof. Jan Tytgat: University of Leuven, Leuven, Belgium
“Electrophysiological studies of peptide neurotoxins from venomous animals”
- 6) Dr. Gerardo Corzo: National Autonomous University of Mexico, Cuernavaca, Mexico
“Polyamines and peptides from spider venoms”
- 7) Prof. Ming-Yuen Lee: University of Macau, Macau, China
“Biological evaluation of traditional herbal medicine by using zebrafish”

◇研究費取得状況

- 1) 平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）
研究課題：我が国で優先すべき生物学的ハザードの特定と管理措置に関する研究 分担：
紺野勝弘
- 2) 科学研究費 基盤研究 (C)
研究課題：ベニバナの花の加工に伴う成分変化の機序と変化後の成分の化学構造の解明
代表：数馬恒平
- 3) 科学研究費 基盤研究 (B)
研究課題：伝統薬のサステイナビリティと現地還元を嗜好したアジアの薬用植物の調査
研究 分担：数馬恒平
- 4) 科学研究費 基盤研究 (C)
研究課題：狭食・狩猟性アリ類の神経毒の餌動物ナトリウムチャンネルに対する適応変化
の検証 分担：紺野勝弘、数馬恒平

◇非常勤講師

- 1) 紺野勝弘：富山県立大学生物工学科「天然物有機化学」，2016, 4-9, 射水
- 2) 紺野勝弘：放送大学 平成 28 年度（2016 年度）面接授業「生物毒の化学と文化史」，2016, 6/4-5, 東京足立学習センター，東京
- 3) 紺野勝弘：放送大学 平成 28 年度（2016 年度）面接授業「生物毒の化学と文化史」，2016, 10/22-23, 富山学習センター，射水

◇研究室在籍者

外国人客員研究員：ソウ・サンダー・ピョウ（ミャンマー保健省、ミャンマー、2016, 5/11～8/5）
外国人客員研究員：トゥン・アウン・チョウ（ミャンマー保健省、ミャンマー、2016, 5/11～8/5）
技術補佐員：室井真奈

和漢薬製剤開発部門

Department of Kampo-pharmaceutics

客員教授	佐竹 元吉	Professor	Motoyoshi Satake (Ph.D.)
客員准教授	紺野 勝弘	Associate Professor	Katsuhiro Konno (Ph.D.)
客員助教	数馬 恒平	Assistant Professor	Kohei Kazuma (Ph.D.)
研究員	宮永 賢	Postdoctoral Fellow	Satoshi Miyanaga (Ph.D.)

◇研究目的

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

◇研究概要

I) 富山県薬業界の発展に寄与する新和漢薬製剤の開発研究

1. 富山オリジナルブランド医薬品第2弾として新しいタイプの胃腸薬処方を産官学共同で検討し、「エッセン（越撰）」として承認され販売を開始した。新処方では、現在医療用漢方薬として最も繁用される大建中湯をベースにし、サンザシと烏梅を加えたものである。いずれも、消化吸収を促す働きのある生薬で、消化機能の弱った高齢者の消化吸収を穏やかに助ける効果が期待される。

II) 漢方医療情報に関する研究及び教育

1. 個別企業に赴き、講演会・会議を通じて情報提供（新210処方など）及び和漢薬処方（足湯、認知症など）に関する助言・指導を行った。
2. 厚生科研の支援の下、全国から植物の専門家を組織して研究会を行いながら、「日本の有毒植物」の編集を進めた（2012年4月学研より発刊予定）。

III) 国際的貢献・支援

1. ミャンマー伝統薬の薬局方作成を支援するため、現地研究者を受入れ、確認試験などの技術指導を行った。
2. 伝統医療の普及と配置薬実施を支援するため、モンゴル・タイ・ミャンマー・カンボジアを数度訪れ、現地での指導を続けている。
3. 厚生科研の支援の下、「薬用植物の保護に関するWHO会議」を開催、事務局を担当した。

◇原著論文

- 1) Sant'Anna C. L., de Carvalho L. R., Fiore M. F., Silva-Stenico M. E., Lorenzi A. S., Rios F. R., Konno K., Garcia C., Lagos N.: Highly toxic *Microcystis aeruginosa* strain, isolated from São Paulo-Brazil, produce hepatotoxins and paralytic shellfish poison neurotoxins, *Neurotox. Res.*, 19, 389-402 (2011).

Abstract: While evaluating several laboratory-cultured cyanobacteria strains for the presence of paralytic shellfish poison neurotoxins, the hydrophilic extract of *Microcystis aeruginosa* strain SPC777—isolated from Billings's reservoir, São Paulo, Brazil—was found to exhibit lethal neurotoxic effect in mouse

bioassay. The in vivo test showed symptoms that unambiguously were those produced by PSP. In order to identify the presence of neurotoxins, cells were lyophilized, and the extracts were analyzed by HPLC–FLD and HPLC–MS. HPLC–FLD analysis revealed four main Gonyautoxins: GTX4(47.6%), GTX2(29.5%), GTX1(21.9%), and GTX3(1.0%). HPLC–MS analysis, on other hand, confirmed both epimers, with positive Zwitterions M^+ 395.9 m/z for GTX3/GTX2 and M^+ 411 m/z for GTX4/GTX1 epimers. The hepatotoxins (Microcystins) were also evaluated by ELISA and HPLC–MS analyses. Positive immunoreaction was observed by ELISA assay. Alongside, the HPLC–MS analyses revealed the presence of [L-ser7] MCYST-RR. The N-methyltransferase (NMT) domain of the microcystin synthetase gene *mcyA* was chosen as the target sequence to detect the presence of the *mcy* gene cluster. PCR amplification of the NMT domain, using the genomic DNA of the SPC777 strain and the MSF/MSR primer set, resulted in the expected 1,369 bp product. The phylogenetic analyses grouped the NMT sequence with the NMT sequences of other known *Microcystis* with high bootstrap support. The taxonomical position of *M. aeruginosa* SPC777 was confirmed by a detailed morphological description and a phylogenetic analysis of 16S rRNA gene sequence. Therefore, co-production of PSP neurotoxins and microcystins by an isolated *M. aeruginosa* strain is hereby reported for the first time.

- 2) Flores M. P. A., Furlin D., Ramos O. H. P., Balan A., Konno K., Chudzinski-Tavassi A. M.: **LOSAC: the first hemolin that exhibits procogulant activity through selective factor X proteolytic activation**, *J. Biol. Chem.*, 286, 6918-6928 (2011).

Abstract: Envenoming by the contact of human skin with *Lonomia obliqua* caterpillars promotes a hemorrhagic syndrome characterized by a consumptive coagulopathy. Losac (*Lonomia obliqua* Stuart factor activator) is a component of the bristle of *L. obliqua* that is probably partially responsible for the observed syndrome because it activates factor X and is recognized by an effective antilonomic serum. Here we unveil the proteolytic activity of Losac and demonstrate the feasibility of its recombinant production. On the other hand, Losac has no homology to known proteases, but it can be inhibited by PMSF, a serine protease inhibitor. Instead, it shows closer homology to members of the hemolin family of proteins, a group of cell adhesion molecules. The recombinant protein (rLosac) shortened the coagulation time of normal and deficient plasmas, whereas it was ineffective in factor X-deficient plasma unless reconstituted with this protein. rLosac was able to activate factor X in a dose- and time-dependent manner but not γ -carboxyglutamic acid domainless factor X. Moreover, phospholipids and calcium ions increased rLosac activity. Also, rLosac had no effect on fibrin or fibrinogen, indicating its specificity for blood coagulation activation. Linear double reciprocal plots indicate that rLosac follows a Michaelis-Menten kinetics. Cleavage of factor X by rLosac resulted in fragments that are compatible with those generated by RVV-X (a well known factor X activator). Together, our results validate Losac as the first protein from the hemolin family exhibiting procoagulant activity through selective proteolysis on coagulation factor X.

- 3) Zaharenko A. J., Picolo G., Ferreira Jr. W. A., Murakami T., Kazuma K., Hashimoto M., Cury Y., de Freitas J. C., Satake M., Konno K.: **Bunodosine 391, an analgesic acylamino acid from the venom of the sea anemone *Bunodosoma cangicum***, *J. Nat. Prod.*, 74, 378-382 (2011).

Abstract: A new acylamino acid, bunodosine 391 (BDS 391), was isolated from the venom of the sea anemone *Bunodosoma cangicum*. The structure was elucidated by spectroscopic analyses (2D NMR, ESIMS/MS) and verified by its synthesis. Intraplantar injection of BDS 391 into the hind paw of a rat induced a potent analgesic effect. This effect was not altered by naloxone (an opioid receptor antagonist), but was completely reversed by methysergide (a serotonin receptor antagonist), indicating that the effect is mediated by activation of serotonin receptors

- 4) Shirota O., Oriello J. M., Sekita S., Satake M.: **Sesquiterpenes from *Blumea balsamifera***, *J. Nat. Prod.*, 74, 470-476 (2011).

Abstract: Five new guaiane sesquiterpenes, blumeaenes E1 (1), E2 (2), K (3), L (4), and M (5), and one new eudesmane sesquiterpene, samboginone (6), along with three known compounds, cryptomeridiol, 3,30,5,7-tetrahydroxy-40-methoxyflavanone, and austroinulin, were isolated from the leaves of the Philippine medicinal herb sambong, *Blumea balsamifera*. The absolute configuration of the new guaiane core was determined as 1S,7S,9S,10R by employing the modified Mosher's method. In the structure of 1, the absolute configuration of the epoxyangelic acid moiety was identified as 2S,3S using (R)-PGME as a chiral anisotropic auxiliary.

- 5) Rangel M., Cabrera M. P. S., Kazuma K., Ando K., Wang X., Kato M., Nihei K., Hirata I. Y., Cross T., Garcia A. N., Lima-Mauro E. F., Franzolin M. R., Fuchino H., Mori-Yasumoto K., Sekita S., Kadowaki M., Satake M., Konno K.: Chemical and biological characterization of four new antimicrobial and α -helical peptides from the venoms of two solitary eumenine wasps, *Toxicon*, 57, 1081-1092 (2011).

Abstract: Four novel peptides were isolated from the venoms of the solitary eumenine wasps *Eumenes rubrofemoratus* and *Eumenes fraternus*. Their sequences were determined by MALDI-TOF/TOF (matrix assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry) analysis, Edman degradation and solid-phase synthesis. Two of them, eumenitin-R (LNLKGLIKKVASLLN) and eumenitin-F (LNLKGLFKKVASLLT), are highly homologous to eumenitin, an antimicrobial peptide from a solitary eumenine wasp, whereas the other two, EMP-ER (FDIMGLIKKVVAGAL-NH₂) and EMP-EF (FDVMGIKKIAGAL-NH₂), are similar to eumenine mastoparan-AF (EMP-AF), a mast cell degranulating peptide from a solitary eumenine wasp. These sequences have the characteristic features of linear cationic cytolytic peptides; rich in hydrophobic and basic amino acids with no disulfide bond, and accordingly, they can be predicted to adopt an amphipathic α -helix secondary structure. In fact, the CD (circular dichroism) spectra of these peptides showed significant α -helical conformation content in the presence of TFE (trifluoroethanol), SDS (sodium dodecylsulfate) and azolectin vesicles. In the biological evaluation, all the peptides exhibited a significant broad-spectrum antimicrobial activity, and moderate mast cell degranulation and leishmanicidal activities, but showed virtually no hemolytic activity.

◇総説

- 1) 紺野勝弘：きのこの化学雑記帳 (1) —ドクササコ有毒成分の研究—。菌茸, 57(6): 18-21, 2011.
- 2) 紺野勝弘：きのこの化学雑記帳 (2) —シイタケをめぐる化学—。菌茸, 57(8): 23-25, 2011.
- 3) 紺野勝弘：きのこの化学雑記帳 (3) —きのこ中毒御三家—。菌茸, 57(10): 14-17, 2011.
- 4) 紺野勝弘：きのこの化学雑記帳 (4) —生命科学に貢献するきのこ毒—。菌茸, 57(12): xx-xx, 2011.
- 5) 佐竹元吉：日本のハーブ 7, ハトムギと筑波薬草園。Medical Herb, Vol. 15: 22-23, 2011.
- 6) 佐竹元吉：日本のハーブ 8, ウメとサンザシ (烏梅と山査子)。Medical Herb, Vol. 16: 20-21, 2011.
- 7) 佐竹元吉：遠志の思い出と将来の漢方薬。漢方研究, 2011(8): 39-41.

◇学会報告

- 1) Katsuhiko Konno: Neuropeptides in solitary wasp venom: Invertebrate Neuropeptide Conference 2011, 2011, 2, Kota Kinabalu, Sabah, Malaysia.
- 2) 宮永賢, 数馬恒平, 紺野勝弘, Ishikawa K. N., 長沢栄次, 佐竹元吉：アラゲカワキタケ由来の新規phenanthrene化合物の単離と構造決定：日本薬学会第131年会, 2011, 3, 静岡.
- 3) 紺野勝弘, 数馬恒平, 安藤賢司, 佐竹元吉：単独性カリバチ・アナバチ類毒囊より得られた新規ペプチド：日本薬学会第131年会, 2011, 3, 静岡.
- 4) 安元加奈未, 淵野裕之, 我妻豊, 佐竹元吉, 関田節子：抗リーシュマニア活性を有する薬用植物の探索 (その22) —ミャンマー産植物 *Kyung Tectona grandis* Linn. f. の成分について3：日本薬学会第131年会, 2011, 3, 静岡.
- 5) 佐久間克也, 鈴木克誠, 作田圭亮, 佐竹元吉：四物湯を起源としたエキス剤の血流増加作用に関する研究 (5) 生姜を加えた処方の香粧品的作用性：日本薬学会第131年会, 2011, 3, 静岡.
- 6) 本間美保, 野口翔悟, 田中和明, 紺野勝弘, 橋本勝：抗菌性デブシペプチドの単離と構造決定：日本農芸化学会2011年度 (平成23年度) 大会, 2011, 3, 京都.
- 7) 磯部優佳, 宮永賢, 数馬恒平, 紺野勝弘, 佐竹元吉：オオミサンザシの成分解析とそのサン

- ザシエキス確認試験への応用：第 28 回和漢医薬学会学術大会，2011，8，富山。
- 8) 王晓華，久保山友晴，宮永賢，数馬恒平，紺野勝弘，佐竹元吉，東田千尋：Searching for natural medicines that improve spinal cord injury：第 28 回和漢医薬学会学術大会，2011，8，富山。
 - 9) 紺野勝弘，宮永賢，数馬恒平，佐竹元吉：地竜のペプチド成分：第 28 回和漢医薬学会学術大会，2011，8，富山。
 - 10) 安藤賢司，数馬恒平，紺野勝弘，佐竹元吉：タケバチ(竹蜂)のペプチド成分：第 28 回和漢医薬学会学術大会，2011，8，富山。
 - 11) 柴原直利，東田千尋，Zhu Shu，櫻井宏明，数馬恒平，山本武，小泉桂一，紺野勝弘，門脇真，小松かつ子：「伝統医薬データベース」の構築：第 28 回和漢医薬学会学術大会，2011，8，富山。
 - 12) 数馬恒平，紺野勝弘，佐竹元吉：ミャンマー生薬局法作成支援の現状：第 28 回和漢医薬学会学術大会：2011，8，富山。
 - 13) 篠崎淳一，高野昭人，中根孝久，増田和夫，代田修，関田節子，佐竹元吉：オウレン属植物の分子系統学的検討：日本生薬学会第 58 回年会，2010，9，東京。
 - 14) 安元加奈未，関田節子，淵野裕之，我妻豊，佐竹元吉：抗リーシュマニア活性を有する薬用植物のを探索(その 23)-ミャンマー産植物 *Kyun Tectona grandis* の成分について：日本生薬学会第 58 回年会，2010，9，東京。
 - 15) 代田修，豊田佳奈，我妻豊，関田節子，数馬恒平，佐竹元吉：ミャンマー産オウレンの現地調査および成分分析：日本生薬学会第 58 回年会，2010，9，東京。
 - 16) 紺野勝弘，数馬恒平，佐竹元吉，村上貴宣，橋本勝，André Zaharenko, Wilson Ferreira, Gisele Picolo, Yara Cury, José Freitas：南米産イソギンチャク *Bunodosoma cangicum* より得られた新規アシルアミノ酸 Bunodosine 391 の構造と生物活性：第 32 回天然物有機化合物討論会，2011，9，大阪。

◇共同研究

国内

- 1) 今中常雄教授：富山大学薬学部
「リーシュマニア症治療薬の開発研究」
- 2) 関田節子教授：徳島文理大学香川薬学部
「リーシュマニア症治療薬の開発研究」
- 3) 淵野裕之博士：医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター
「リーシュマニア症治療薬の開発研究」
- 4) 水村和枝教授：中京大学生命健康科学部
「南米産ヘビ毒鎮痛ペプチド crotalphine の作用機構に関する研究」
- 5) 久保泰博士：産業技術総合研究所
「ヘビおよびイソギンチャク由来の生理活性ペプチドの作用機構に関する研究」
- 6) 小山なつ教授：滋賀医科大学
「有毒きのこドクササコの中毒原因物質の解明」
- 7) 東田千尋准教授：富山大学和漢医薬学総合研究所
「和漢薬から開発する脊髄損傷改善薬」

海外

- 1) Dr. Yara Cury: Butantan Institute, São Paulo, Brazil
“Structure-activity relationship studies of crotalphine, an analgesic peptide from South American rattlesnake”
- 2) Dr. Andre Junqueira Zaharenko: Butantan Institute, São Paulo, Brazil
“Bioactive components in sea anemone venom”

- 3) Dr. Marisa Rangel: Butantan Institute, São Paulo, Brazil
“Cytolytic peptides in solitary wasp venom”
- 4) Prof. Sirlei Daffre: University of São Paulo, São Paulo, Brazil
“Biological characterization of mygalin, a new polyamine from tarantula hemocyte”
- 5) Prof. Jan Tytgat: University of Leuven, Leuven, Belgium
“Electrophysiological studies of peptide neurotoxins from venomous animals”
- 6) Dr. Gerardo Corzo: National Autonomous University of Mexico, Cuernavaca, Mexico
“Polyamines and peptides from spider venoms”
- 7) Dr. Noemia Kazue Ishikawa: National Institute of Amazonia, Manaus, Brazil
“Functional molecules in edible mushrooms”
- 8) Prof. Ming-Yuen Lee: University of Macau, Macau, China
“Biological evaluation of traditional herbal medicine by using zebrafish”
- 9) Dr. Daniel Calvalho Pimenta: Butantan Institute, São Paulo, Brazil
“Chemical characterization of bioactive compounds from Brazilian venomous animals”

◇その他

招待講演

- 1) 佐竹元吉：薬局方に収載された漢方処方と新 210 処方：第 28 回和漢医薬学会学術大会ランチョンセミナー，2011, 8/28, 富山.
- 2) 紺野勝弘：ブラジル産イソギンチャクの毒成分-タンパクから小分子まで-：天然物分子科学研究の最前線，2011, 9/30, 大阪.
- 3) 紺野勝弘：単独性カリバチ毒中の膜作動性ペプチドおよび神経ペプチド：アレルギーと神経ペプチド，2011, 11/12, 東京.
- 4) 佐竹元吉：エッセンと配置薬，富山のくすり公開講座，2012, 1/11, 富山.

講演会

- 1) 佐竹元吉：オリジナルブランドエッセン(越撰)について，ニシイチドラッグ，2011, 6/15, 尼崎.
- 2) 紺野勝弘：The research situation of Kampo medicine, 2011, 6/16, Guangzhou, China.
- 3) 紺野勝弘：毒を持つ生き物と和漢薬，富山市民大学，2011, 10/7, 富山.
- 4) 佐竹元吉：身近な薬用植物：薬用植物の保護に関するWHO会議県民公開講座，2011, 10/15, 富山.
- 5) 紺野勝弘：Inside venom peptides from rattlesnakes, sea anemones and solitary wasps: Are they Potential Drugs?, 2011, 11/14, Cuernavaca, Mexico.
- 6) 紺野勝弘：Inside venom peptides from rattlesnakes, sea anemones and solitary wasps: Are they Potential Drugs?, 2011, 11/25, Puebla, Mexico.
- 7) 紺野勝弘：Drug discovery from natural products: plants and mushrooms, 2011, 12/2, Cuernavaca, Mexico.

研究会・セミナー・シンポジウム

- 1) オリジナルブランド医薬品「エッセン」に関する打合せ，2011, 7/7, 富山.
- 2) オリジナルブランド医薬品「エッセン II」に関する打合せ，2011, 8/23, 富山.
- 3) 第 1 回薬用植物の保護に関する WHO 会議実行委員会，2011, 4/22, 富山.
- 4) 第 2 回薬用植物の保護に関する WHO 会議実行委員会，2011, 8/4, 富山.
- 5) 第 3 回薬用植物の保護に関する WHO 会議実行委員会，2011, 10/4, 富山.
- 6) 植物毒中毒に関する研究会，2011, 7/11, 東京.
- 7) 薬用植物の保護に関する WHO 会議県民公開講座，2011, 10/15, 富山.
- 8) WHO consultation on conservation of medicinal plants, 2011, 10/15-18, 富山.

新聞

- 1) 産学官が共同開発 富山オリジナル胃腸薬 きょうから発売, 北日本新聞, 2011, 4/1
- 2) 「越撰」で富山ブランド推進 県で報告 胃腸薬きょうから販売, 富山新聞, 2011, 4/1
- 3) 胃腸に効く「越撰」 産学官連携第2弾 新薬お披露目, 朝日新聞, 2011, 4/1
- 4) 富山オリジナル医薬品 きょう胃腸薬発売, 中日新聞, 2011, 4/1
- 5) WHO 伝統薬部門担当者ら県庁表敬「知識共有を」, 朝日新聞, 2011, 10/15
- 6) 「薬用植物保護に力」WHO 担当者ら知事表敬訪問, 毎日新聞, 2011, 10/15
- 7) 薬用植物保護の指針改定へ-富山で WHO 専門家会議, 北日本新聞, 2011, 10/15
- 8) 薬用植物保護で結束-富山で WHO 専門家会議開会, 富山新聞, 2011, 10/15
- 9) 薬用植物の保護議論-富山 WHO 専門家会議開幕, 北陸中日新聞, 2011, 10/15
- 10) 県内で WHO 会議-公開講座も, 読売新聞, 2011, 10/16
- 11) 薬用植物を理解-県民公開講座, 北日本新聞, 2011, 10/16
- 12) 薬用植物の効能学ぶ-WHO 会議実行委 富山で開催, 富山新聞, 2011, 10/16
- 13) 被害者を元気づけたい-食欲取り戻す薬を開発, 毎日新聞, 2011, 11/17
- 14) 薬局方の作成学ぶ-ミャンマーの技術者 2 人, 北日本新聞, 2011, 12/24
- 15) ミャンマー技官, 富大で研修-女性 2 人 生薬の薬局方作り学ぶ, 読売新聞, 2011, 1/12

テレビ

- 1) 富山の胃腸薬 いっちゃんメディコ, KNB テレビ, 2011, 8/29
- 2) 富山産学「知の連携」 富山テレビ, 2011, 12/16
- 3) 富山産学「知の連携」 富山テレビ, 2011, 12/30

◇研究費取得状況

- 1) 平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金 (食品の安心・安全確保推進研究事業)
研究課題: 食品中の自然毒のリスク管理に関する研究 分担: 佐竹元吉
- 2) 平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金 (食品の安心・安全確保推進研究事業)
研究課題: 食品中の自然毒のリスク管理に関する研究 分担: 紺野勝弘
- 3) 平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金 (地域医療基盤開発推進研究事業)
研究課題: 漢方処方配合生薬の安定供給及び持続的品質保持における国際標準化に関する研究 分担: 佐竹元吉
- 4) 平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金 (地域医療基盤開発推進研究事業)
研究課題: 漢方処方配合生薬の安定供給及び持続的品質保持における国際標準化に関する研究 分担: 紺野勝弘
- 5) ほくりく健康創造クラスター (知的クラスター創成事業, 広域化プログラム)
研究課題: 天然薬物の遺伝子解析等に基づく標準化 分担: 紺野勝弘
- 6) 和漢薬・バイオテクノロジー研究
研究課題: 富山県産和漢薬から開発する脊髄損傷改善薬に関する研究 分担: 紺野勝弘

◇非常勤講師

- 1) 紺野勝弘: 富山県立大学生物工学科「天然物有機化学」, 2011, 4-9, 射水.
- 2) 佐竹元吉: 平成 23 年度 漢方薬・生薬研修会, 2011, 4-12, 東京.
- 3) 紺野勝弘: 平成 23 年度 漢方薬・生薬研修会, 2011, 7, 東京.

◇研究室在籍者

学部 6 年生：安藤賢司

大学院修士 2 年：磯部優佳

博士 研究員：宮永 賢

協力 研究員：関田節子

外国人客員研究員：王 曉華（桂林医学院，中国，2010, 11/1～2011, 10/31）

外国人客員研究員：キンサンリン（ミャンマー保健省，ミャンマー，2011, 12/1～2012, 2/21）

外国人客員研究員：ヌヌ ウイン（ミャンマー保健省，ミャンマー，2011, 12/1～2012, 2/21）

和漢薬製剤開発分野

Department of Kampo-Pharmaceutics

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

◇研究目的

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

◇研究概要

I) 新たな富山オリジナルブランド医薬品の開発

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

II) 和漢薬の基礎的研究

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

III) 国際的貢献・支援

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

◇著書

- 1) 佐竹元吉監修，紺野勝弘，数馬恒平共著：日本の有毒植物。学研教育出版，2012，5。

◇原著論文

- 1) Gutierrez V. P., Zambelli V. O., Picolo G., Chacur M., Sampaio S. C., Brigatte P., Konno K., Cury Y.: The peripheral L-arginine-nitric oxide-cyclic GMP pathway and ATP-sensitive K⁺ channels are involved in the antinociceptive effect of crotoalphine on neuropathic pain in rats. *Behav. Pharmacol.*, **23**, 14-24 (2012).
- 2) Rodriguez A. A., Cassoli J., Sa F., Dong Z. O., de Freitas J. C., Konno K., Lee S. M. Y., Garateix A., Zaharenko A. J.: Peptide fingerprinting of the neurotoxic fractions isolated from the sea anemones *Bunodosoma granulifera* and *Stichodactyla helianthus*. New members of the APETx-like family identified by a 454 pyrosequencing approach. *Peptides*, **34**, 26-38 (2012).
- 3) Honma M., Tanaka K., Konno K., Tsuge K., Okuno T., Hashimoto M.: Termination of the structural confusion between plipastatin A1 and fengycin IX. *Bioorg. Med. Chem.*, **20**, 3793-3798 (2012).
- 4) Wang X., Zhu H., Konno K., Tohda C., Kazuma K., Kuboyama T., Miyanaga S.: Screening on fractions from some Chinese herbs for spinal cord injury. *Chin. J. Exp. Trad. Med. Form.* **18**, 246-248 (2012).

- 5) Yamada, M., Tokumitsu, N., Saikawa, Y., Asano J., Miyairi K., Okuno T., Konno K., Hashimoto K., Nakata M.: Molybdophyllysin, a toxic metalloendopeptidase from a tropical toadstool, *Chlorophyllum molybdites*. *Bioorg. Med. Chem.*, 20, 6583-6588 (2012).

◇総説

- 1) 紺野勝弘：単独性カリバチ毒中の膜作動性ペプチドおよび神経ペプチド。アレルギーと神経毒，8: 4-9, 2012.
- 2) 紺野勝弘：きのこの化学雑記帳 (5) - 漢方薬としてのきのこー。菌葦，58 (2): 20-23, 2012.
- 3) 紺野勝弘：きのこの化学雑記帳 (6) - フライキノコとマジックマッシュルームー。菌葦，58 (4): 20-23, 2012.
- 4) 紺野勝弘：きのこの化学雑記帳 (7) - 悪酔いするきのこー。菌葦，58 (6): 11-13, 2012.
- 5) 紺野勝弘：きのこの化学雑記帳 (8) - スギヒラタケの謎ー。菌葦，58 (9): 28-30, 2012.
- 6) 紺野勝弘：きのこの化学雑記帳 (9) - 新発見された猛毒きのこー。菌葦，58 (11): 24-27, 2012.

◇学会報告

- 1) 紺野勝弘，安藤賢司，数馬恒平，佐竹元吉，二瓶賢一：単独性カリバチ・アナバチ類毒囊より得られた新規神経ペプチドの構造と生物活性：日本薬学会第132年会，2012，3，札幌。
- 2) 磯部優佳，数馬恒平，紺野勝弘，佐竹元吉：生薬オオミサンザシ由来の新規エピカテキン誘導体の構造：日本薬学会第132年会，2012，3，札幌。
- 3) 本間美保，田中和明，紺野勝弘，柘植謙爾，奥野智旦，橋本勝：PlipastatinとFengycinの構造混乱終結(2)：日本農芸化学会2012年度(平成24年度)大会，2012，3，京都。
- 4) 本間美保，田中和明，紺野勝弘，柘植謙爾，奥野智旦，橋本勝：確実なペプチド解析を目指したESI-MS/MSにおけるイオン系列分離法の開発研究：日本農芸化学会2012年度(平成24年度)大会，2012，3，京都。
- 5) Ken-ichi Nihei, Kohei Kazuma, Kenji Ando, Katsuhiko Konno: Chemical and biological characterization of a novel neuropeptide in the solitary digger wasp venom: 17th World Congress of the International Society on Toxinology, 2012, 7, Honolulu, USA.
- 6) André J. Zaharenko, Gisele Picolo, Wilson A. Ferreira Jr., Taknoru Murakami, Kohei Kazuma, Masaru Hashimoto, Yara Cury, José C. de Freitas, Katsuhiko Konno: Bunodosines: novel analgesic acylamino acids from the venom of the sea anemone *Bunodosoma cangicum*: International Congress on Natural Products Research, 2012, 7, New York, USA.
- 7) Miho Honma, Kazuaki Tanaka, Katsuhiko Konno, Masaru Hashimoto: Termination of the structural confusion between plipastatin A1 and fengycin IX: International Congress on Natural Products Research, 2012, 7: New York, USA.
- 8) 紺野勝弘，安藤賢司，数馬恒平，二瓶賢一：単独性カリバチ・アナバチ類毒囊より得られた新規神経ペプチドの構造と生物活性：第59回毒素シンポジウム，2012，8，帯広。
- 9) 宮永賢，数馬恒平，杉本佳奈子，春木孝之，梅寄雅人，紺野勝弘：LC-MSデータに基づいた漢方方剤と構成生薬の成分差解析：第29回和漢医薬学会学術大会，2012，9，東京。
- 10) 紺野勝弘，数馬恒平，磯部優佳，宮永賢，佐竹元吉：地竜のペプチド成分：第29回和漢医薬学会学術大会，2012，9，東京。
- 11) 数馬恒平，紺野勝弘，佐竹元吉：ミャンマー生薬局法作成に関連したミャンマー保健省技官の技術研修：第29回和漢医薬学会学術大会，2012，9，東京。
- 12) 柴原直利，小松かつ子，Zhu Shu，山本武，門脇真，松永智子，東田千尋，宮永賢，数馬恒平，紺野勝弘：「伝統医薬データベース」の構築(2)：第29回和漢医薬学会学術大会，2012，9，東京。
- 13) 数馬恒平，紺野勝弘，兼目裕允，野路征昭，浅川義範，篠崎淳一：ベニバナ花色素の生

- 合成関連酵素遺伝子の検索：日本生薬学会第 59 回年会，2012，9，木更津。
- 14) 宮永賢，数馬恒平，井口紗由美，春木孝之，梅寄雅人，柴原直利，紺野勝弘：漢方方剤と構成生薬の LC-MS データによる成分差解析：日本生薬学会第 59 回年会，2012，9，木更津。
 - 15) 紺野勝弘，数馬恒平，安藤賢司，Xiaoyu Wang，Marisa Rangel，Marcia R. Franzolin，Benson Lei，Simon M.-Y. Lee，安元加奈未，関田節子，門脇真，佐竹元吉：単独性ハナバチ毒液から得られた新規ペプチド成分の構造と生物活性，第 54 回天然有機化合物討論会，2012，9，東京。
 - 16) 橋本勝，本間美保，田中和明，紺野勝弘，柘植謙爾，奥野智且：Plipastatin と Fengycin の構造混乱の終結：第 54 回天然有機化合物討論会，2012，9，東京。

◇共同研究

国内

- 1) 今中常雄教授：富山大学薬学部
「リーシュマニア症治療薬の開発研究」
- 2) 関田節子教授：徳島文理大学香川薬学部
「リーシュマニア症治療薬の開発研究」
- 3) 久保泰博士：産業技術総合研究所
「ヘビおよびイソギンチャク由来の生理活性ペプチドの作用機構に関する研究」
- 4) 東田千尋准教授：富山大学和漢医薬学総合研究所
「和漢薬から開発する脊髄損傷改善薬」
- 5) 小泉桂一准教授：富山大学和漢医薬学総合研究所
「ケモカイン受容体発現細胞パネルを用いた和漢薬からのアレルギー疾患を標的とした新規医薬品シーズの同定」

海外

- 1) Dr. Yara Cury: Butantan Institute, São Paulo, Brazil
“Structure-activity relationship studies of crotalphine, an analgesic peptide from South American rattlesnake”
- 2) Dr. Andre Junqueira Zaharenko: Butantan Institute, São Paulo, Brazil
“Bioactive components in sea anemone venom”
- 3) Dr. Marisa Rangel: Butantan Institute, São Paulo, Brazil
“Cytolytic peptides in solitary wasp venom”
- 4) Prof. Sirlei Daffre: University of São Paulo, São Paulo, Brazil
“Biological characterization of mygalin, a new polyamine from tarantula hemocyte”
- 5) Prof. Jan Tytgat: University of Leuven, Leuven, Belgium
“Electrophysiological studies of peptide neurotoxins from venomous animals”
- 6) Dr. Gerardo Corzo: National Autonomous University of Mexico, Cuernavaca, Mexico
“Polyamines and peptides from spider venoms”
- 7) Dr. Noemia Kazue Ishikawa: National Institute of Amazonia, Manaus, Brazil
“Functional molecules in edible mushrooms”
- 8) Prof. Ming-Yuen Lee: University of Macau, Macau, China
“Biological evaluation of traditional herbal medicine by using zebrafish”
- 9) Dr. Daniel Calvalho Pimenta: Butantan Institute, São Paulo, Brazil
“Chemical characterization of bioactive compounds from Brazilian venomous animals”

◇その他

招待講演

- 1) 数馬恒平：The LC-MS dataset for the Traditional Medicine Database; its reliance and advanced

application : 5th International Symposium on Scientific Research of Traditional Medicine, 2012, 10/13, 富山.

- 2) 紺野勝弘：ブラジル生物資源に薬を求めて：理研シンポジウム，2012, 12/12, 和光.

講演会

- 1) 紺野勝弘：動物たちの「毒を変じて薬となす」を目指して，2012, 10/1, 日本薬科大学，大宮.
- 2) 紺野勝弘：生き物たちの毒を変じて薬となすー生物毒から開発された医薬品ー：千里ライフサイエンスフォーラム，2012, 10/18, 大阪.

研究会・セミナー・シンポジウム

- 1) オリジナルブランド医薬品・第3弾打合せ会，2012, 9/6, 富山.
- 2) オリジナルブランド医薬品・第3弾打合せ会，2012, 11/8, 富山.
- 3) 宮永賢，数馬恒平，井口紗由美，春木孝之，梅寄雅人，柴原直利，紺野勝弘：LC-MS データによる漢方薬とその構成生薬の成分差解析：北陸バイオシンポジウム，2012, 11/2-3, 福井.

海外学術調査

- 1) 数馬恒平：ミャンマー薬用動植物調査視察，2012, 12/2-11, ヤンゴン，ピンウーリン，カレイミョウ.

新聞

- 1) 薬との挑戦9 目指せ1兆円産業，北日本新聞，2012, 6/2

◇研究費取得状況

- 1) 平成24年度厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）
研究課題：国内侵入のおそれがある生物学的リスクに関する研究 分担：紺野勝弘
- 2) ほくりく健康創造クラスター（知的クラスター創成事業，広域化プログラム）
研究課題：天然薬物の遺伝子解析等に基づく標準化 分担：紺野勝弘
- 3) 和漢薬・バイオテクノロジー研究
研究課題：富山県産和漢薬から開発する脊髄損傷改善薬に関する研究 分担：紺野勝弘

◇非常勤講師

- 1) 紺野勝弘：富山県立大学生物工学科「天然物有機化学」，2012, 4-9, 射水.
- 2) 紺野勝弘：放送大学 平成24年度（2012年度）面接授業，2012, 6, 東京足立学習センター，東京.
- 3) 紺野勝弘：毒を持つ生き物と和漢薬，富山市民大学，2012, 10/12, 富山.

◇研究室在籍者

博士研究員：宮永 賢

薬学部3年次生：河合剛司（創薬科学科），松本弘樹（薬学科）2012.12より

和漢薬製剤開発分野

Department of Kampo-Pharmaceutics

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

◇研究目的

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

◇研究概要

I) 新たな富山オリジナルブランド医薬品の開発

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

II) 和漢薬の基礎的研究

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

III) 国際的貢献・支援

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

◇著書

- 1) 紺野勝弘（監修）：有毒生物のなぜ。学研教育出版，2013，10.

◇原著論文

- 1) Braga M.C.V., Nery A.A., Ulrich H., Konno K., Sciani J.M., Pimenta D.C.: α -RgIB: a novel antagonist peptide of neuronal acetylcholine receptor isolated from *Comus regius* venom. *Int. J. Peptides*, 2013, Article ID 543028, 9 pages.
- 2) Brigatte P., Konno K., Gutierrez V. P., Sampaio S.C., Zambelli V.O., Picolo G., Curi R., Cury Y.: Peripheral kappa and delta opioid receptors are involved in the antinociceptive effect of crotoalphine in a rat model of cancer pain. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2013, 109, 1-7.
- 3) Hiromoto T., Honjo E., Tamada T., Noda N., Kazuma K., Suzuki M., Kurokita K.: Crystal structure of UDP-glucose:anthocyanidin 3-O-glucosyltransferase from *Clitoria ternatea*. *J. Synchrotron Rad.*, 2013, 20, 894-898.

◇総説

- 1) 紺野勝弘：きのこの化学雑記帳（10）—苦いきのこ，辛いきのこ—。菌茸，59（1）：25-28，2013.

- 2) 紺野勝弘：きのこの化学雑記帳 (11) —きのこがつくる抗生物質—。菌茸, 59 (5): 16-20, 2013.
- 3) 数馬恒平, 紺野勝弘：山菜との誤食による有毒植物中毒。中毒研究, 26 (2): 97-101, 2013.
- 4) 紺野勝弘：きのこの化学雑記帳 (12) —多彩なきのこの色—。菌茸, 59 (7): 29-32, 2013.
- 5) 紺野勝弘：きのこの化学雑記帳 (13) —サルノコシカケとガン—。菌茸, 59 (9): 19-22, 2013.
- 6) 河岸洋和, 紺野勝弘, 白濱晴久, 橋本貴美子：きのこ毒。菌類の事典 (日本菌学会編), pp. 627-643. 朝倉書店, 2013, 10.
- 7) 数馬恒平, 佐竹元吉, 紺野勝弘：重症トリカブト中毒事例とその食品衛生学的背景。食品衛生学雑誌, 2013, 54 (6), 419-425.

◇学会報告

- 1) Katsuhiko Konno, Kohei Kazuma, Masahito Umezaki, Makoto Kadowaki, Kanami Mori-Yasumoto, Setsuko Sekita, Marisa Rangel, Simon Ming Yuen Lee : Chemical and biological characterization of novel peptides from solitary bee venom : International Neuropeptide Conference 2013, 2, Krabi, Thailand.
- 2) 数馬恒平, 朝比奈はるか, 佐竹元吉, 紺野勝弘：生薬オオミサンザシ由来新規フラボノクマリンcrategusin AおよびBの組織特異的蓄積：日本薬学会第133年会, 2013, 3, 横浜.
- 3) 宮永賢, 数馬恒平, 紺野勝弘：逆相および親水性相互作用 LC-MS による生薬および漢方方剤エキスの網羅的分析：日本薬学会第 133 年会, 2013, 3, 横浜.
- 4) 紺野勝弘, 数馬恒平, 二瓶賢一, Andre Zaharanko, Steve Peingneur, Jan Tytgat : 南米産イソギンチャク *Bunodosoma cangicum* より得られた新規ペプチド神経毒の構造と生物活性：日本薬学会第 133 年会, 2013, 3, 横浜.
- 5) 田辺紀生, 久保山友晴, 宮永賢, 数馬恒平, 紺野勝弘, 東田千尋：脊髄損傷マウスに対し改善効果を持つ漢方生薬の研究：Neuro 2013, 2013, 6, 京都.
- 6) 紺野勝弘：南米産ヘビ毒のペプチド毒素：第 60 回毒素シンポジウム, 2013, 7, 姫路.
- 7) 松本弘樹, 数馬恒平, 紺野勝弘：生薬センタイの網羅的成分分析：第 30 回和漢医薬学会学術大会, 2013, 8, 金沢.
- 8) 数馬恒平, 朝比奈はるか, 佐竹元吉, 紺野勝弘：生薬オオミサンザシ由来新規フラボノイド Crategusin A および B の絶対構造と組織特異的蓄積：第 30 回和漢医薬学会学術大会, 2013, 8, 金沢.
- 9) 田辺紀生, 久保山友晴, 宮永賢, 数馬恒平, 紺野勝弘, 東田千尋：脊髄損傷の運動機能改善効果を持つ漢方生薬の研究：第 30 回和漢医薬学会学術大会, 2013, 8, 金沢.
- 10) 山本武, 数馬恒平, 紺野勝弘, 門脇真：富山県産学官共同開発オリジナルブランド医薬品「エッセン」のマウス消化管運動不全モデルに対する作用：第 30 回和漢医薬学会学術大会, 2013, 8, 金沢.
- 11) 柴原直利, 条美智子, 小松かつ子, Zhu Shu, 門脇真, 山本武, 東田千尋, 紺野勝弘, 数馬恒平：「伝統医薬データベース」の構築 (2)：第 30 回和漢医薬学会学術大会, 2013, 8, 金沢.
- 12) 紺野勝弘, 数馬恒平, 二瓶賢一：単独性カリバチの一種ヒメハラナガツチバチ *Campsomeriella annulata annulata* 毒液成分の網羅的解析：日本生薬学会第 60 回年会, 2013, 9, 札幌.
- 13) 松本弘樹, 数馬恒平, 佐竹元吉, 紺野勝弘：生薬センタイ中の paeonol の検出と定量：日本生薬学会第 60 回年会, 2013, 9, 札幌.
- 14) 数馬恒平, 紺野勝弘, 兼目裕允, 野路征昭, 浅川義範, 篠崎淳一：ベニバナ花色素の生合成関連酵素遺伝子の検索 II：日本生薬学会第 60 回年会, 2013, 9, 札幌.
- 15) 紺野勝弘, 数馬恒平, 梅寄雅人, 春木孝之, 二瓶賢一, Andre Zaharanko, Wilson Alves Ferreira Jr., Steve Peingneur, Jan Tytgat : 南米産イソギンチャク *Bunodosoma cangicum* より得られた

- 新規ペプチド神経毒の構造と生物活性, 第 55 回天然有機化合物討論会, 2013, 9, 京都.
- 16) 松本弘樹, 数馬恒平, 紺野勝弘: 生薬センタイの成分研究: 北陸バイオ合同シンポジウム, 2013, 11, 七尾.
 - 17) André Junqueira Zaharenko, Wilson Alves Ferreira Jr., Steve Peigneur, Joacir Stolarz de Oliveira, Álvaro Rosan de Brandão Prieto da Silva, Ken-ichi Nihei, Kohei Kazuma, Masahito Umezaki, Takayuki Haruki, José Carlos de Freitas, Jan Tytgat, Katsuhiko Konno: Novel peptide toxins with two disulfide bridges from the venom of the Brazilian sea anemone *Bunodosoma cangicum*: XI Congress of the Pan-American Section of the International Society of Toxinology, 2013, 11, Guarjá, Brazil.
 - 18) Marisa Rangel, Kohei Kazuma, Xiaoyu Wang, Marcia Regina Franzolin, Simon M.-Y. Lee, Masahito Umezaki, Takayuki Haruki, Makoto Kadowaki, Katsuhiko Konno: Chemical and biological characterization of a novel solitary bee venom peptide: XI Congress of the Pan-American Section of the International Society of Toxinology, 2013, 11, Guarjá, Brazil.
 - 19) André Junqueira Zaharenko, Milena Leinmuller, Gandhi Rádís Baptista, Armando Alexei Rodriguez, Zhiqiang Dong, Sa Fei, Simon M.-Y. Lee, Katsuhiko Konno, Irina Kerkis, Álvaro Rosan de Brandão Prieto da Silva,: Occurrence of deduced nucleotide sequences of inhibitory systine knot (ICK) peptides in sea anemones identified by a 454 pyrosequencing approach: XI Congress of the Pan-American Section of the International Society of Toxinology, 2013, 11, Guarjá, Brazil.

◇その他 招待講演

- 1) 紺野勝弘: 富山オリジナルブランド医薬品第2弾「エッセン」の開発: フォーラム富山「創薬」第37回研究会, 2013, 5/14, 富山.
- 2) 紺野勝弘: Bioactive peptides in solitary wasp venoms: RIKEN-Brazil Workshop, 2013, 7/11, 和光.
- 3) 数馬恒平: ベニバナ色素キノカルコン類の生合成研究 現状と課題および展望: 北陸バイオ合同シンポジウム, 2013, 11/8, 七尾.
- 4) 紺野勝弘: 有毒植物による食中毒の最近の動向: 平成 24 年度地方衛生研究所全国協議会近畿支部自然毒部会研究発表会, 2013, 11/28, 神戸.

講演会

- 1) 紺野勝弘: 身の回りに潜む有毒植物, 2013, 3/10, 富山県中央植物園, 富山.
- 2) 紺野勝弘: 有毒植物による食中毒の最近の動向: 食品の安全に関わる科学セミナー, 農林水産省, 2013, 10/23, 東京.

研究会・セミナー・シンポジウム

- 1) オリジナルブランド医薬品・第3弾打合せ会, 2013, 3/7, 富山.
- 2) 数馬恒平: ミャンマー産ミミズの調査: 第12回お茶の水女子大学ミャンマーフォーラム, 2013, 3/8, 東京.
- 3) オリジナルブランド医薬品・第3弾打合せ会, 2013, 5/13, 富山.
- 4) オリジナルブランド医薬品・第3弾打合せ会, 2013, 6/5, 富山.
- 5) オリジナルブランド医薬品・第3弾打合せ会, 2013, 7/23, 富山.
- 6) 山本武, 数馬恒平, 紺野勝弘, 門脇真: 富山県産官学共同開発オリジナルブランド医薬品「エッセン」—動物実験による薬効評価—: 富山大学コラボフェスタ 2013, 2013, 9/12, 富山.
- 7) 紺野勝弘: Bioactive peptides in solitary wasp venoms: Biological Sciences Institute, University of Brasilia, 2013, 11/20, Brasilia, Brazil.
- 8) 山本武, 数馬恒平, 紺野勝弘, 門脇真: 富山県産官学共同開発オリジナルブランド医薬品「エッセン」—動物実験による薬効評価—: 富山産学官金交流会 2013, 2013, 12/3, 富山.

山.

- 9) オリジナルブランド医薬品・第3弾打合せ会, 2013, 12/25, 富山.

海外学術調査

- 1) 数馬恒平: 中国生物資源調査, 2013, 7/16-8/3, 中国甘肅省, 四川省.
- 2) 数馬恒平: ミャンマー薬用動植物調査視察, 2013, 12/17-25, ヤンゴン, ピンウーリン, カレイミョウ.

◇共同研究

国内

- 1) 東田千尋准教授: 富山大学和漢医薬学総合研究所
「和漢薬から開発する脊髄損傷改善薬」
- 2) 小泉桂一准教授: 富山大学和漢医薬学総合研究所
「ケモカイン受容体発現細胞パネルを用いた和漢薬からのアレルギー疾患を標的とした新規医薬品シーズの同定」
- 3) 久保泰博士: 産業技術総合研究所
「ヘビおよびイソギンチャク由来の生理活性ペプチドの作用機構に関する研究」
- 4) 浅川義範教授, 兼目裕允助教: 徳島文理大学薬学部
「ベニバナ花色素の生合成関連酵素遺伝子の検索」
- 5) 篠崎淳一助教: 昭和薬科大学天然物化学研究室
「有毒植物の迅速・簡便な遺伝子鑑別法の開発」

海外

- 1) Dr. Andre Junqueira Zaharenko: Butantan Institute, São Paulo, Brazil
“Bioactive components in sea anemone venom”
- 2) Dr. Marisa Rangel: University of Brasilia, Brasilia, Brazil
“Cytolytic peptides in solitary wasp venom”
- 3) Dr. Daniel Calvalho Pimenta: Butantan Institute, São Paulo, Brazil
“Chemical characterization of bioactive compounds from Brazilian venomous animals”
- 4) Dr. Pedro Ismael da Silva Jr.: Butantan, São Paulo, Brazil
“Novel acylpolyamine toxins in tarantula venom”
- 5) Prof. Jan Tytgat: University of Leuven, Leuven, Belgium
“Electrophysiological studies of peptide neurotoxins from venomous animals”
- 6) Dr. Gerardo Corzo: National Autonomous University of Mexico, Cuernavaca, Mexico
“Polyamines and peptides from spider venoms”
- 7) Prof. Ming-Yuen Lee: University of Macau, Macau, China
“Biological evaluation of traditional herbal medicine by using zebrafish”

◇研究費取得状況

- 1) 平成25年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安全確保推進研究事業)
研究課題: 国内侵入のおそれがある生物学的リスクに関する研究 分担: 紺野勝弘
- 2) 和漢薬・バイオテクノロジー研究
研究課題: 富山県産和漢薬から開発する脊髄損傷改善薬に関する研究 分担: 紺野勝弘

◇非常勤講師

- 1) 紺野勝弘: 富山県立大学生物工学科「天然物有機化学」, 2013, 4-9, 射水.
- 2) 紺野勝弘: 漢方薬・生薬研修会「毒を持つ動物とその毒素」, 2013, 5/19, 東京.
- 3) 紺野勝弘: 放送大学平成25年度(2013年度)面接授業「生物毒の化学と文化史」, 2013,

6/22-23, 東京足立学習センター, 東京.

4) 紺野勝弘: 毒を持つ生き物と和漢薬, 富山市民大学, 2013, 10/4, 富山.

◇研究室在籍者

薬学部 4 年次生: 河合剛司 (創薬科学科), 松本弘樹 (薬学科)



和漢薬製剤開発分野

Department of Kampo-pharmaceutics

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

◇研究目的

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

◇研究概要

I) 新たな富山オリジナルブランド医薬品の開発

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

II) 和漢薬の基礎的研究

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

III) 国際的貢献・支援

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

◇原著論文

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

◇総説

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

◇学会報告

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

福岡.

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

◇その他

招待講演

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

研究会・セミナー・シンポジウム

- 1) 数馬恒平: ミャンマーの薬局方: 第13回お茶の水女子大学ミャンマーフォーラム, 2014, 3/6, 東京.
- 2) 紺野勝弘: ミャンマー産ハチ毒の研究: 第13回お茶の水女子大学ミャンマーフォーラム, 2014, 3/6, 東京.
- 3) 春木孝之, 紺野勝弘, 梅寄雅人, 数馬恒平: 質量分析データの差分解析手法: 富山大学コラボフェスタ, 2014, 9/19, 富山.
- 4) 春木孝之, 紺野勝弘, 梅寄雅人, 数馬恒平: 質量分析データの差分解析手法: HCS ソリューションフェア, 2014, 11/6, 富山.
- 5) 春木孝之, 紺野勝弘, 梅寄雅人, 数馬恒平: 質量分析データの差分解析手法: 富山産学官金交流会 2014, 2014, 12/2, 富山.
- 6) 紺野勝弘: 「富山のくすり」と動物生薬: NEKKEN・WALANKENN JOINT SEMINAR, 第4回交流セミナー, 2014, 12/8, 富山.
- 7) オリジナルブランド医薬品・第3弾打合せ会, 2013, 12/25, 富山.

海外学術調査

- 1) 紺野勝弘: JICA 草の根技術協力事業「ミャンマーにおける伝統医薬品の品質改善を通じたプライマリーヘルスケア向上事業」事前調査, 2014, 1/27-31, ネピドー, ミャンマー.
- 2) 数馬恒平: ヨーロッパ薬用植物調査視察, 2014, 7/16-8/2, ロンドン, ユトレヒト, ライデン, チュービンゲン, ストックホルム.
- 3) 数馬恒平, 紺野勝弘: JICA 草の根技術協力事業「ミャンマーにおける伝統医薬品の品質改善を通じたプライマリーヘルスケア向上事業」専門家派遣, 2014, 10/3-12, ヤンゴン, ネピドー, マンダレー, ミャンマー.

◇共同研究

国内

- 1) 東田千尋准教授：富山大学和漢医薬学総合研究所
「和漢薬から開発する脊髄損傷改善薬」
- 2) 小泉桂一准教授：富山大学和漢医薬学総合研究所
「ケモカイン受容体発現細胞パネルを用いた和漢薬からのアレルギー疾患を標的とした新規医薬品シーズの同定」
- 3) 梅岸雅人准教授：富山大学和漢医薬学総合研究所
「質量分析データの差分解析手法の開発」「生理活性ペプチドの立体構造解析」
- 4) 春木孝之講師：富山大学工学部
「質量分析データの差分解析手法の開発」「生理活性ペプチドの立体構造解析」
- 5) 久保泰博士：産業技術総合研究所
「ヘビおよびイソギンチャク由来の生理活性ペプチドの作用機構に関する研究」
- 6) 浅川義範教授，兼目裕允助教：徳島文理大学薬学部
「ベニバナ花色素の生合成関連酵素遺伝子の検索」
- 7) 篠崎淳一助教：昭和薬科大学天然物化学研究室
「有毒植物の迅速・簡便な遺伝子鑑別法の開発」

海外

- 1) Dr. Andre Junqueira Zaharenko: Butantan Institute, São Paulo, Brazil
“Bioactive components in sea anemone venom”
- 2) Dr. Marisa Rangel: University of Brasilia, Brasilia, Brazil
“Cytolytic peptides in solitary wasp venom”
- 3) Dr. Daniel Calvalho Pimenta: Butantan Institute, São Paulo, Brazil
“Chemical characterization of bioactive compounds from Brazilian venomous animals”
- 4) Dr. Pedro Ismael da Silva Jr.: Butantan, São Paulo, Brazil
“Novel acylpolyamine toxins in tarantula venom”
- 5) Prof. Jan Tytgat: University of Leuven, Leuven, Belgium
“Electrophysiological studies of peptide neurotoxins from venomous animals”
- 6) Dr. Gerardo Corzo: National Autonomous University of Mexico, Cuernavaca, Mexico
“Polyamines and peptides from spider venoms”
- 7) Prof. Ming-Yuen Lee: University of Macau, Macau, China
“Biological evaluation of traditional herbal medicine by using zebrafish”

◇研究費取得状況

- 1) 平成26年度厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）
研究課題：国内侵入のおそれがある生物学的リスクに関する研究 分担：紺野勝弘
- 2) 科学研究費 挑戦的萌芽研究
研究課題：伝統薬物をベースとした創薬—新しいパラダイムの創生 分担：紺野勝弘，
数馬恒平
- 3) 科学研究費 基盤研究(C)
研究課題：ベニバナの花の加工に伴う成分変化の機序と変化後の成分の化学構造の解明
代表：数馬恒平

◇非常勤講師

- 1) 紺野勝弘：富山県立大学生物工学科「天然物有機化学」，2014，4-9，射水。
- 2) 紺野勝弘：放送大学 平成26年度（2014年度）面接授業「生物毒の化学と文化史」，2014，
7/5-6，東京足立学習センター，東京。

◇研究室在籍者

薬学部 5 年次生：松本弘樹（薬学科）

和漢薬製剤開発分野

Department of Kampo-pharmaceutics

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

◇研究目的

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

◇研究概要

I) 新たな富山オリジナルブランド医薬品の開発

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

II) 和漢薬の基礎的研究

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

III) 国際的貢献・支援

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

◇著書

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

◇原著論文

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

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

◇学会報告

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

◇その他

招待講演

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

研究会・セミナー・シンポジウム

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

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

海外学術調査

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

◇共同研究

国内

- 1) 東田千尋准教授: 富山大学和漢医薬学総合研究所
「和漢薬から開発する脊髄損傷改善薬」
- 2) 小泉桂一准教授: 富山大学和漢医薬学総合研究所
「Herbal nanosome の特性解明」
- 3) 梅寄雅人准教授: 富山大学和漢医薬学総合研究所
「質量分析データの差分解析手法の開発」「生理活性ペプチドの立体構造解析」
- 4) 春木孝之講師: 富山大学工学部
「質量分析データの差分解析手法の開発」「生理活性ペプチドの立体構造解析」
- 5) 久保泰博士: 産業技術総合研究所
「ヘビおよびインギンチャク由来の生理活性ペプチドの作用機構に関する研究」
- 6) 浅川義範教授, 兼目裕允助教: 徳島文理大学薬学部
「ベニバナ花色素の生合成関連酵素遺伝子の検索」
- 7) 篠崎淳一助教: 昭和薬科大学天然物化学研究室
「有毒植物の迅速・簡便な遺伝子鑑別法の開発」

海外

- 1) Dr. Andre Junqueira Zaharenko: Butantan Institute, São Paulo, Brazil
“Bioactive components in sea anemone venom”
- 2) Dr. Marisa Rangel: University of Brasilia, Brasilia, Brazil
“Cytolytic peptides in solitary wasp venom”
- 3) Dr. Daniel Calvalho Pimenta: Butantan Institute, São Paulo, Brazil
“Chemical characterization of bioactive compounds from Brazilian venomous animals”
- 4) Dr. Pedro Ismael da Silva Jr.: Butantan, São Paulo, Brazil
“Novel acylpolyamine toxins in tarantula venom”
- 5) Prof. Jan Tytgat: University of Leuven, Leuven, Belgium
“Electrophysiological studies of peptide neurotoxins from venomous animals”
- 6) Dr. Gerardo Corzo: National Autonomous University of Mexico, Cuernavaca, Mexico
“Polyamines and peptides from spider venoms”
- 7) Prof. Ming-Yuen Lee: University of Macau, Macau, China
“Biological evaluation of traditional herbal medicine by using zebrafish”

◇研究費取得状況

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

◇非常勤講師

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

◇研究室在籍者

薬学部 6 年次生:松本弘樹(薬学科)

外国人客員研究員:ウェイ・ニン・ルイン(ミャンマー保健省、ミャンマー、2015, 4/9~6/26)

外国人客員研究員:ヤダナール(ミャンマー保健省、ミャンマー、2015, 4/9~6/26)

技術補佐員:室井真奈

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

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

◇研究目的

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

◇研究概要

I) 県内製薬企業が取り組む和漢薬製剤の開発に対する学術面からの支援

これまでのオリジナルブランド医薬品の開発に係る取組みを踏まえて、県内の医薬品メーカーが主体的に取り組む和漢薬製剤開発を、学術面で支援する。

II) 薬用作物に係る県内産学官の関係者の連携による県産薬用作物の栽培・活用の促進

富山県で進めている、県産薬用作物を活用した医薬品やその他の製品の開発促進の取組みを、関係者の連携促進や研究・分析等の実施により支援する。

III) 漢方医療情報に関する教育・情報発信

一般県民、医療関係者、研究者等を対象に健康と和漢薬に関する情報発信を行い、県民の健康増進や県内医薬品産業の振興を図る。

IV) 和漢薬の基礎的研究

- 1) 動物生薬（地竜、蟬退など）の薬効成分の解明
- 2) 化合物ライブラリーとしての和漢薬成分研究（新しい薬理作用成分の解明）
- 3) 新医薬資源としての生物毒の研究（ハチ毒、クモ毒など）
- 4) 有毒植物による食中毒対策に関する調査・研究

V) 配置システムの海外普及支援や伝統医薬品の品質向上支援による発展途上国の保健医療の向上・支援

ミャンマー生薬局方作成支援、技術指導と配置薬システムによる伝統医療の普及に取り組む。
(JICA 草の根技術協力事業)

◇著書

- 1) 佐竹元吉編著, 数馬恒平著: 機能性野菜の科学. 日刊工業新聞社, 2016, 5.

◇原著論文

- 1) Konno K., Kazuma K., Nihei K.: Peptide toxins in solitary wasp venoms. *Toxins*, 8: 114, 2016.
- 2) Shinozaki J., Kenmoku H., Nihei K., Masuda M., Noji M., Konno K., Asakawa Y., Kazuma K.: Cloning and functional analysis of three chalcone synthases from the flowers of safflowers

- Carthamus tinctorius* L. Nat. Prod. Commun., 11: 787-790, 2016.
- 3) Kazuma K., Isobe Y., Asahina H., Nehira T., Satake M., Konno K.: Crataegusin A and B, new flavanocoumarins from the dried fruits of *Crataegus pinnatifida* var. major (Rosacea). Nat. Prod. Commun., 11: 965-969, 2016.

◇学会報告

- 1) Katsuhiko Konno, Kohei Kazuma, Ken-ich Nihei: Peptidomic analysis of the venom of the solitary bee *Xylocopa appendiculata circumvolans*, *International Symposium on natural products for the future 2016 (ISNPF2016)*, 2016, 9/1, 徳島
- 2) Kohei Kazuma: An LC-MS study on agricultural products of the flowers of Safflower, *International Symposium on natural products for the future 2016 (ISNPF2016)*, 2016, 9/1, 徳島.
- 3) Hiromichi Kenmoku, Junichi Shinozaki, Kazuo Masuda, Masaaki Noji, Katsuhiko Konno, Yoshinori Asakawa, Kohei Kazuma: Transcriptome analysis of carthamin biosynthesis from the flower of safflower, *Carthamus tinctorius* L., *International Symposium on natural products for the future 2016 (ISNPF2016)*, 2016, 9/2, 徳島.
- 4) Yue-Wei Ge, Shu Zhu, Kohei Kazuma, Kayo Yoshimatsu, Katsuko Komatsu: Molecular ion index assisted comprehensive profiling of B-type oligomer proanthocyanidins in Rhubarb by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *The First International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network (1st TAA-Pharm Symposium, 2016, 9/12, 富山.*
- 5) 篠崎淳一, 兼目裕充, 二瓶賢一, 野路征昭, 紺野勝弘, 浅川義範, 数馬恒平: ベニバナ花のトランスクリプトーム解析とカルコン合成酵素のクローニングおよび機能解析, 第58回天然有機化合物討論会, 2016, 9/15, 仙台
- 6) 数馬恒平, 葛躍偉, 紺野勝弘, 吉松嘉代, 小松かつ子: 大黃の縮合タンニンの重合度: 日本生薬学会第63回年会, 2016, 9/25, 富山.
- 7) 紺野勝弘, 数馬恒平, 佐竹元吉: 地竜エキス中のACE阻害作用ペプチド: 日本生薬学会第63回年会, 2016, 9/25, 富山.
- 8) Kohei Kazuma, Katsuyuki Eguchi, Keiichi Masuko, Katsuhiko Konno, Hidetoshi Inagaki: LC-MS analysis of venom peptides of a predatory ant species *Odontomachus moticola*, *Biological Mass Spectrometry Symposium 2016*, 2016, 10/14, 東京.
- 10) 紺野勝弘, 数馬恒平, 二瓶賢一: 単独性カリバチ・ミカドトックリバチ *Eumenes micado* 毒成分の網羅的解析, 日本生薬学会第137回年会, 2017, 3/26, 仙台.

◇その他

招待講演

- 1) 紺野勝弘: 有毒植物による食中毒の最近の動向: 第53回全国衛生化学技術協議会年会, 2016, 11/17, 青森.

研究会・セミナー・シンポジウム

- 1) Katsuhiko Konno: Searching for drug leads in Brazilian biodiversity, Institute of Chinese Medical Sciences, University of Macau, 2016, 11/25, Macau, China
- 2) 紺野勝弘: “ブラジルの毒探し” 毒を変じて薬となす” を目指して-, 京都大学大学院人間・環境学研究科, 2016, 12/13, 京都

海外学術調査

- 1) 紺野勝弘: JICA 草の根技術協力事業「ミャンマーにおける伝統医薬品の品質改善を通じたプライマリーヘルスケア向上事業」研究打合せ, 2016, 9/27-29, ヤンゴン, ネピドー, ミャンマー.