

文部科学省

平成28年度私立大学研究ブランディング事業(社会展開型)選定事業

「北陸地方の生薬研究と食文化を基盤とした健康と創薬イノベーション」中間報告会

北陸大学公開市民講座

健康社会の 実現のために



21世紀を生き抜くチカラ。

北陸大学

HOKURIKU UNIVERSITY

北陸大学「健康社会の実現」

建学の精神：自然を愛し生命を尊び真理を究める人間の形成

薬学部

薬で健康を科学する
薬剤師

医療保健学部

身体健康を科学する
検査 医療工学

チーム北陸大学

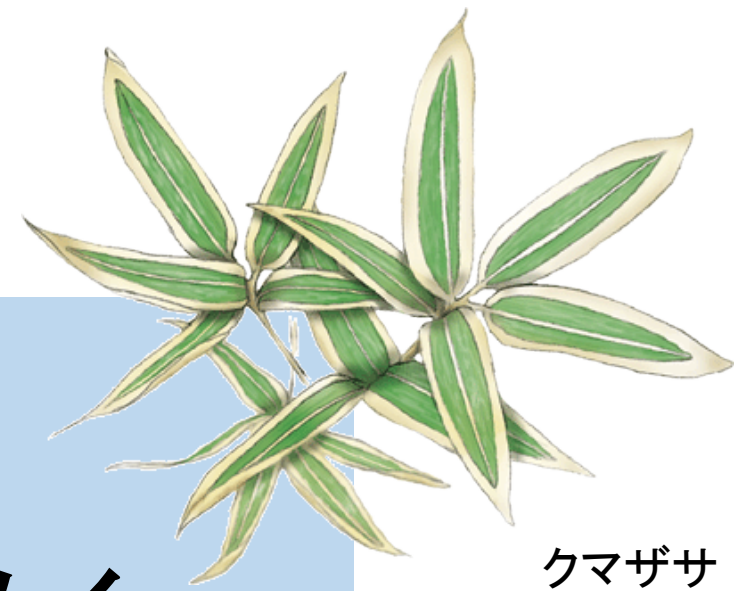
国際コミュニケーション学部

健康社会のグローバル化
語学 国際関係 観光

経済経営学部

健康をマネジメントする
情報 スポーツ
経済経営マネジメント

「身近な植物とお薬の話」 ～石川のクマザサとカワラケツメイ～



クマザサ



カワラケツメイ

北陸大学薬学部 川田 幸雄

北陸地方の生薬研究と食文化を 基盤とした健康と創薬イノベーション

クマザサ抽出物の抗ウイルス作用

大黒 徹

薬学領域研究

- 生薬研究： 手塚康弘
- 薬効・作用機序： 武本眞清, 定成秀貴, 村山次哉
- コンピュータ解析： 藤本和宏

健康領域研究： 高橋純子

経済領域研究： 武田幸男

研究の背景

クマザサ(隈笹)



日本全国の高山に自生するイネ科の植物で、秋から冬にかけて葉のふちが枯れ、白い隈取りができるので「隈笹」と名付けられた。

クマザサは、笹団子、ちまき、笹寿司など食品の保存に利用されているが、

これは風味の向上以外に、クマザサに含まれる防腐効果があるためで、免疫力の向上にも役立つとも言われている。

防腐作用だけでなく、風邪に対する効果など感染症に対しても効果があると考えられていた。中国でも明の時代から民間薬としてよく知られ、漢方では老化防止薬として、日本でも昔から胃薬・整腸薬、皮膚病の治療など万能薬として使われていた。青汁、お茶、ドリンク剤、歯磨き粉等の商品が既に市販されている。

研究の目的

- クマザサ抽出液による抗ウイルス効果を調べ、効能のある成分を同定し、その作用機序の解明を試みる。
- 新たな創薬の（抗ウイルス剤開発）の可能性を探る。
- クマザサを用いた健康商品の開発を目指す。

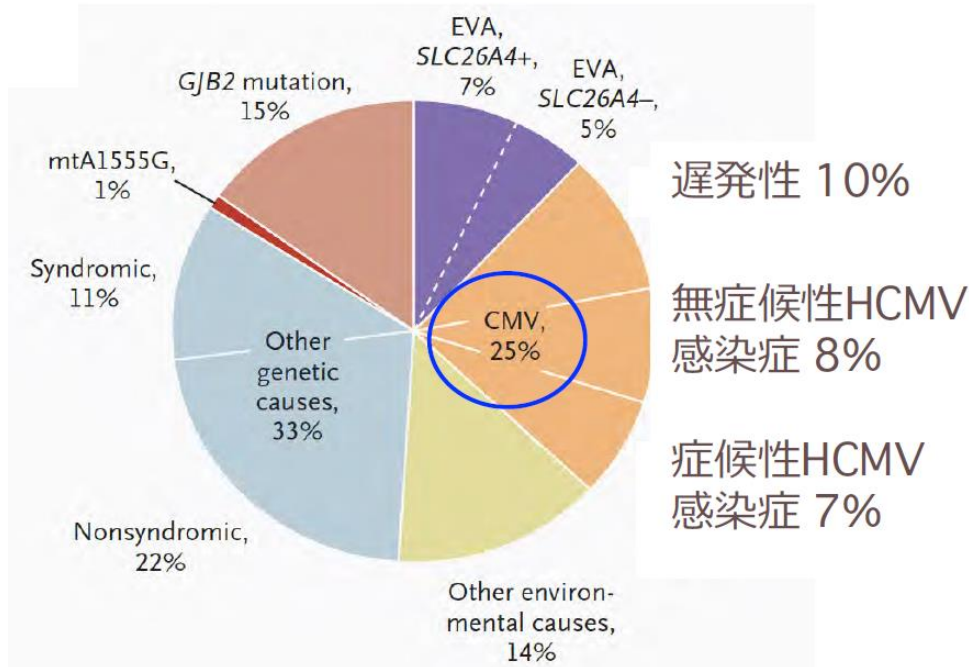


サイトメガロウイルス感染症とは

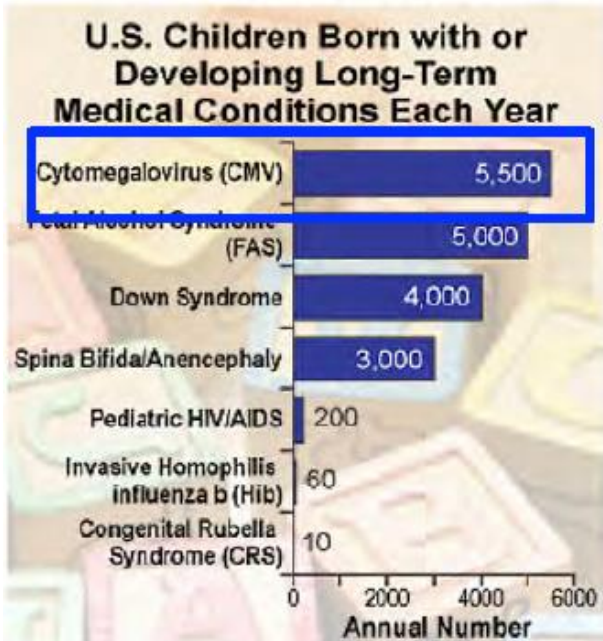
サイトメガロウイルスは免疫不全状態の患者で再活性化して、様々な疾病に関与する

- がんの化学療法による副作用(骨髄抑制 → 免疫抑制)
- HIV(ヒト免疫不全ウイルス)感染によるAIDS
- 臓器・骨髄移植時の免疫抑制剤投与患者

米国での4歳児での難聴の原因



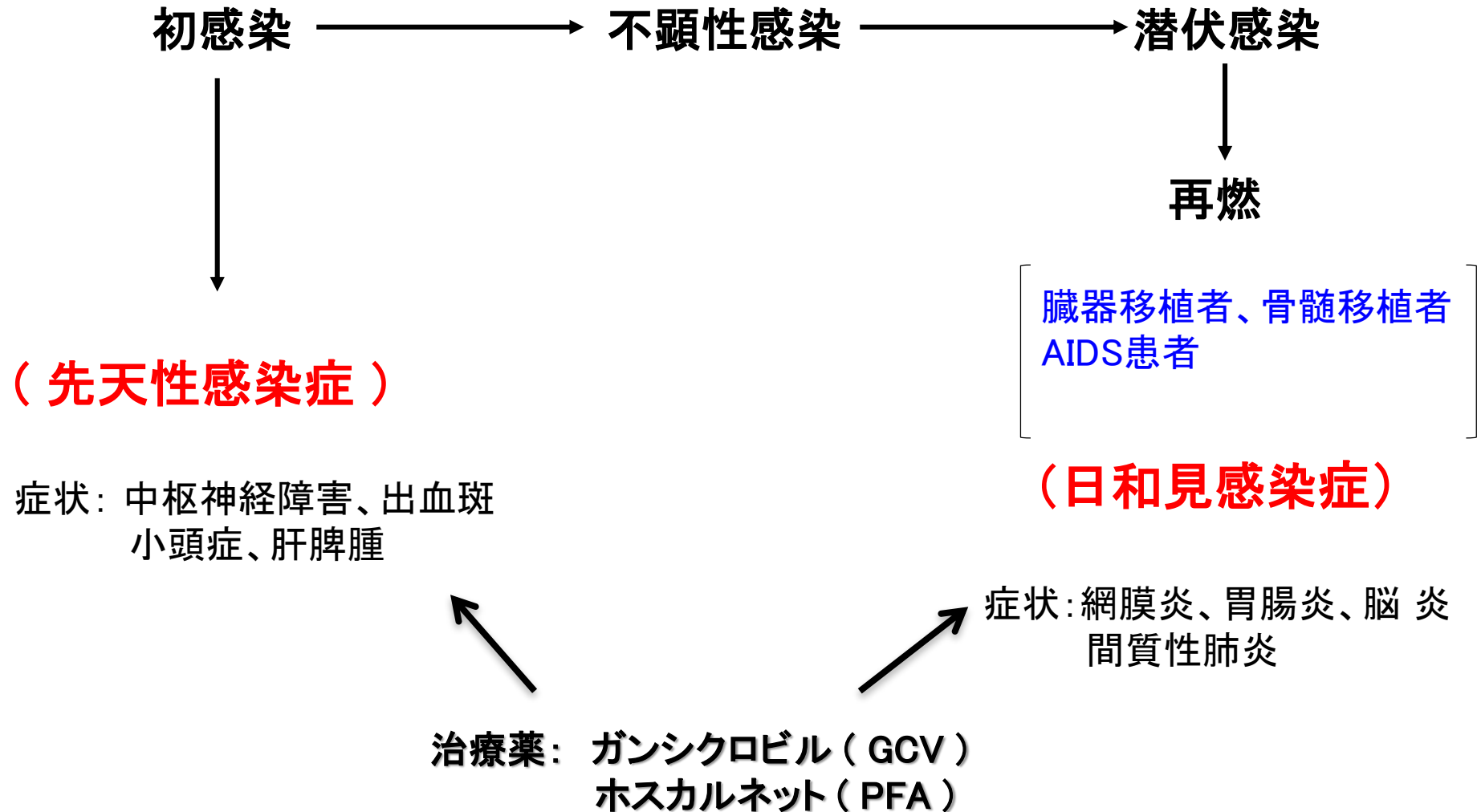
Morton et. al., N. Engl. J. Med. 2151-2164, 2006



- 米国では新生児の150人に1人がヒトサイトメガロウイルス (HCMV)の胎内感染を認める。
- 米国ではその中で約20%の毎年5500人の乳児が重篤な発育不全をともなう症候性HCMV感染症を発症する。
- 米国では50%の妊婦は実際にHCMVに対する抗体が陰性であるため、社会的な関心が非常に高い。

(米国CDCのホームページより抜粋)

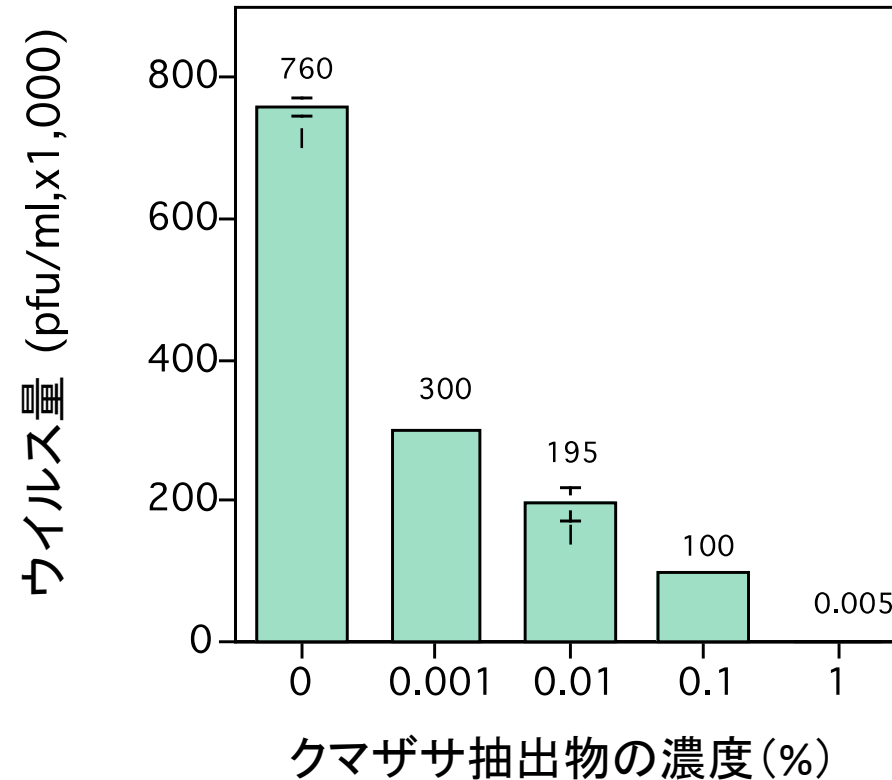
ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) の感染様式



ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) の増殖過程と 既存の抗HCMV薬の標的

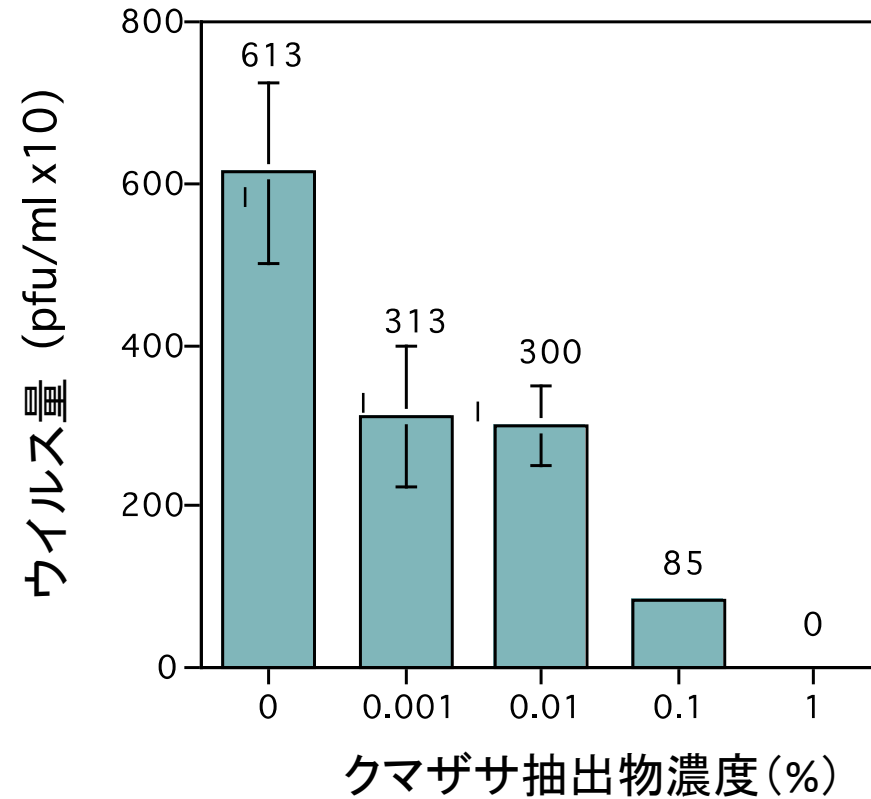
- ① 吸着
- ② 侵入
- ③ 脱殻
- ④ 前初期転写 (immediate early :IE) ← Fomivirsen (日本で認可されていない)
- ⑤ 前初期翻訳
- ⑥ 初期転写 (early : E)
- ⑦ 初期翻訳
- ⑧ 複製 ← } **ガンシクロビル Ganciclovir (GCV)**
ホスカルネット Foscarnet (PFA)
Cidofovir (CDV) (日本で認可されていない)
- ⑨ 後期転写 (late : L)
- ⑩ 後期翻訳
- ⑪ アセンブリ
- ⑫ 放出

クマザサ抽出物はサイトメガロウイルスの増殖を抑制する



HCMV(Towne株)をMOI=1でHEL細胞に吸着感染後、クマザサ抽出液の10倍段階希釈液(最終濃度: 0.001% ~ 1%)を含むDMEM培地で7日間培養。このときの培養上清を採取しプラークアッセイによりウイルス量を測定した。

薬剤耐性サイトメガロウイルスもクマザサ抽出物は抑制する

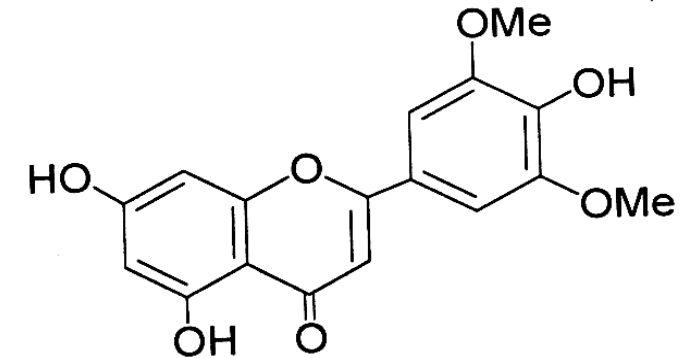


GCV耐性のHCMVをMOI=1で1時間吸着感染後、クマザサ抽出物の10倍段階希釈液 (最終濃度 : 0.001% ~ 1%) を含むDMEM培地で7日間培養後、培養上清を採取しプラークアッセイによりウイルス量を測定した。

クマザサ抽出物に含まれているトリシンが サイトメガロウイルスを抑制する

物質名	EC ₅₀ (μM)
<i>p</i> -クマル酸	4.1
バニリン	32
<i>p</i> -ヒドロキシベンズアルデヒド	11
3-ヒドロキシピリジン	3.6
トリシン	0.51

トリシンの化学構造

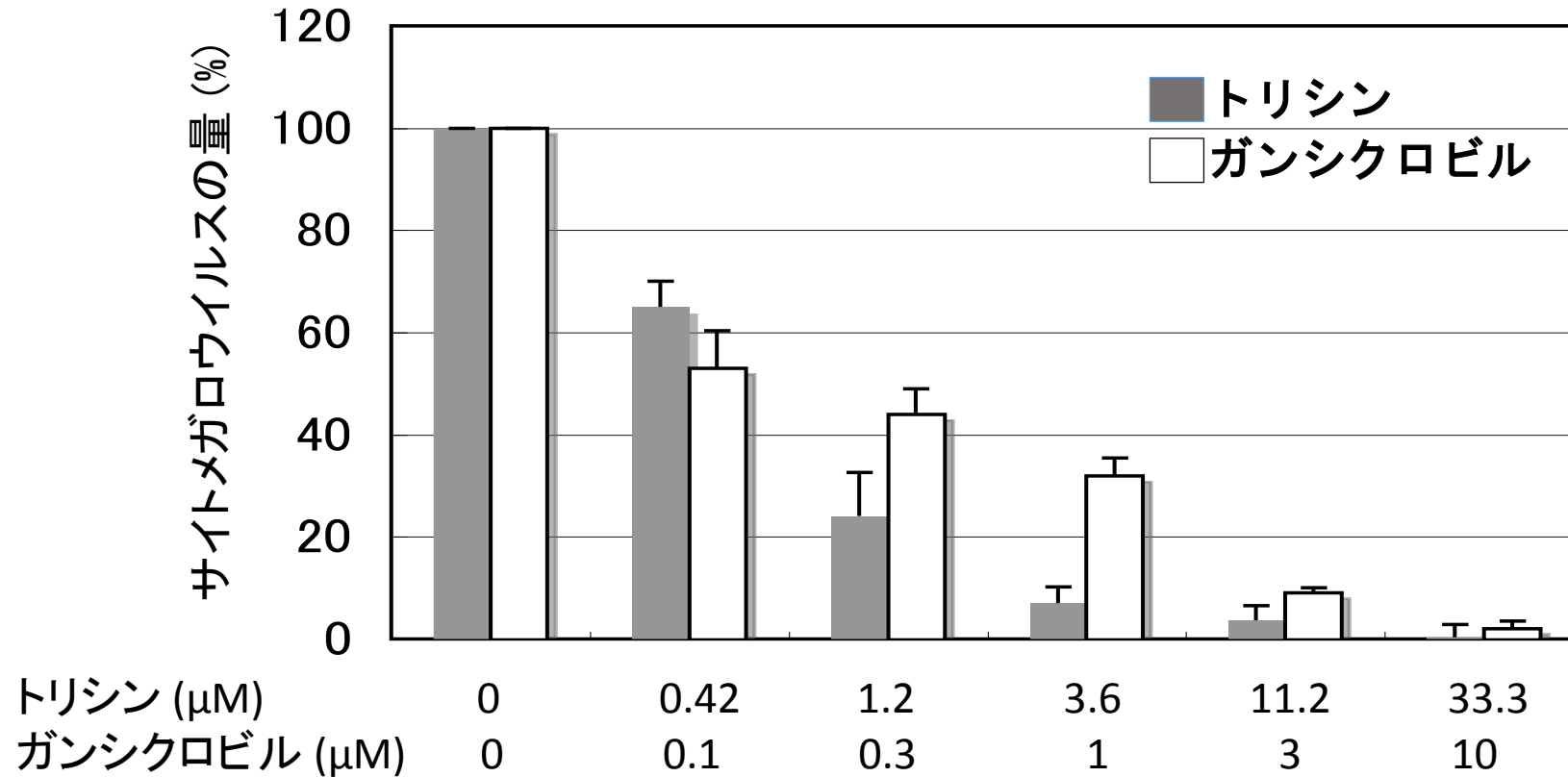


Tricin

4',5,7-Trihydroxy-3',5'-dimethoxyflavone

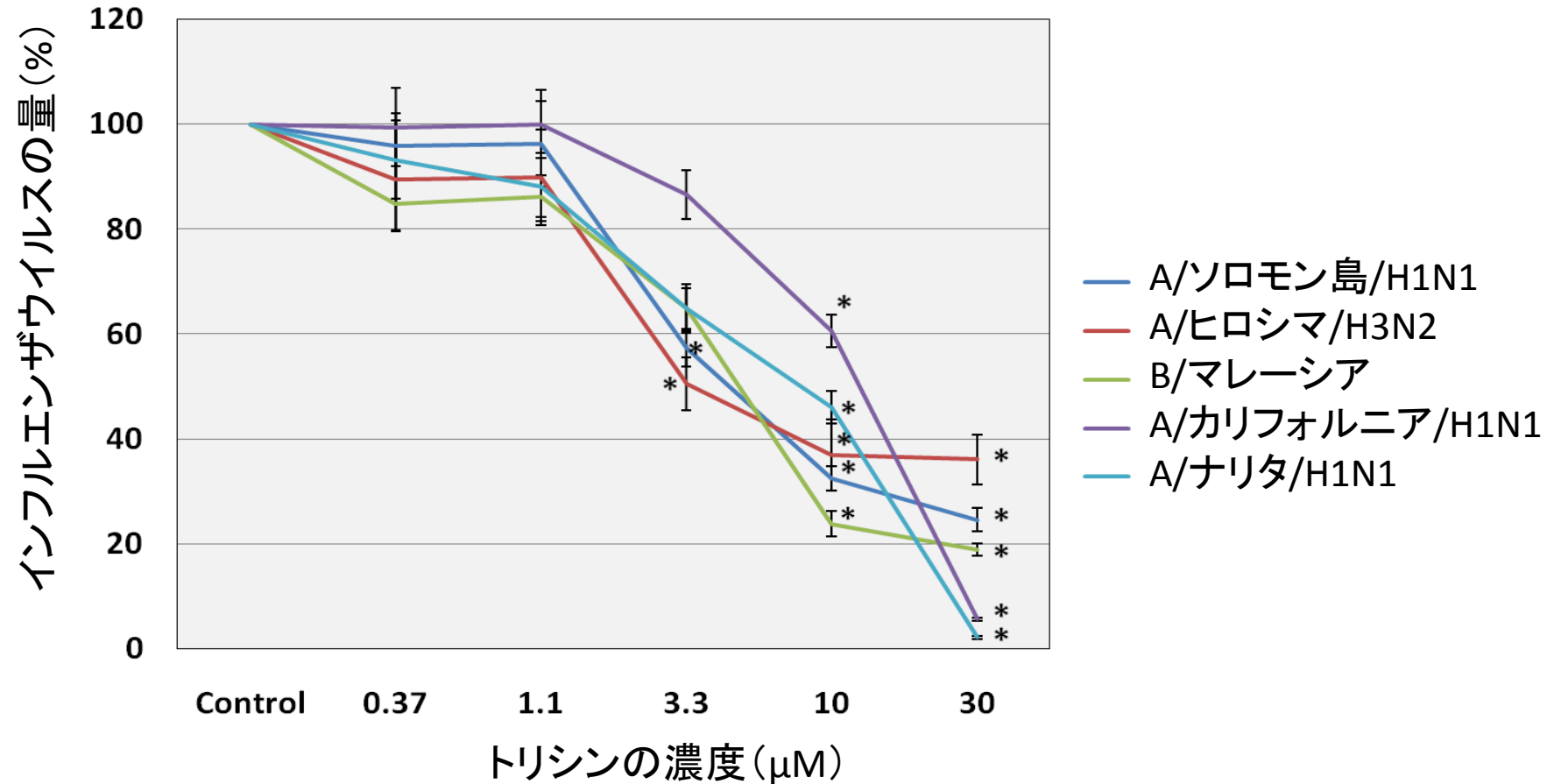
クマザサの熱水抽出画分より分離された各物質のサイトメガロウイルスに対する50%阻害濃度を表したものの。
EC₅₀: 50% 阻害濃度 (μM)

トリシンはガンシクロビルよりは劣るが サイトメガロウイルスの増殖を抑制する



さらに、トリシンとガンシクロビルはサイトメガロウイルスの増殖を相乗的に抑制する

トリシンはインフルエンザウイルスの増殖も抑制する



インフルエンザウイルスをMDCK細胞に感染し(MOI = 1)、各濃度のトリシンを加え8時間培養後、ウイルス量をプラークアッセイで測定した。* : 有意差あり($p < 0.05$)。

トリシンは様々なウイルス感染症に効果がある

- サイトメガロウイルス
- 単純ヘルペスウイルス
- 水痘・帯状疱疹ウイルス
- インフルエンザウイルスA型, B型
- B型肝炎ウイルス
- ジカウイルス(ジカ熱)

今後の展開

- トリシンの抗ウイルス活性の作用機序を解明する。
- トリシンの構造を基に、コンピューター解析でより活性の高い化合物の探索し、新たな創薬につなげる。
- クマザサによる抗菌作用を調査し、抗菌性を活かした健康商品の可能性を探る。
- 地元企業との提携によるクマザサを含む健康商品（口腔内ケア関連）の開発をおこなう。

北陸大学公開市民講座
健康社会の実現のために
(2017/11/18)



在宅医療の現状と課題

北陸大学 医療保健学部 高橋 純子

日本人の平均寿命って？

- 平均寿命、男女とも過去最高更新

女性87.14歳 男性80.98歳

日本人の死亡原因

- 1位「悪性新生物(ガン)」
- 2位「心疾患(心臓)」
- 3位「肺炎」
- 4位「脳血管疾患」
- 5位「老衰」



悪性新生物の部位別死亡比率(男性)

0% 5% 10% 15% 20% 25%



悪性新生物の部位別死亡比率(女性)

0% 5% 10% 15%



気管、気管支及び肺がんの死亡が多い

出典:厚生労働省「平成28年(2016)人口動態統計(確定数)」



手術



抗がん剤



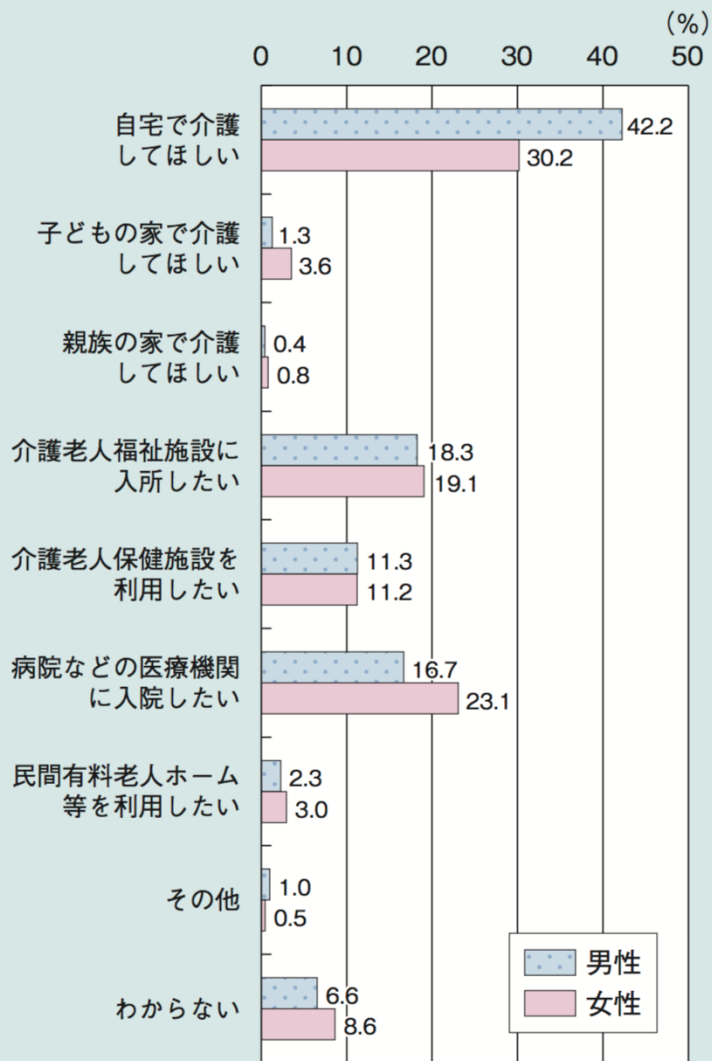
放射線治療

悪性新生物(がん)の一般的な治療

自宅で介護してほしい
自宅で最期を迎えたい

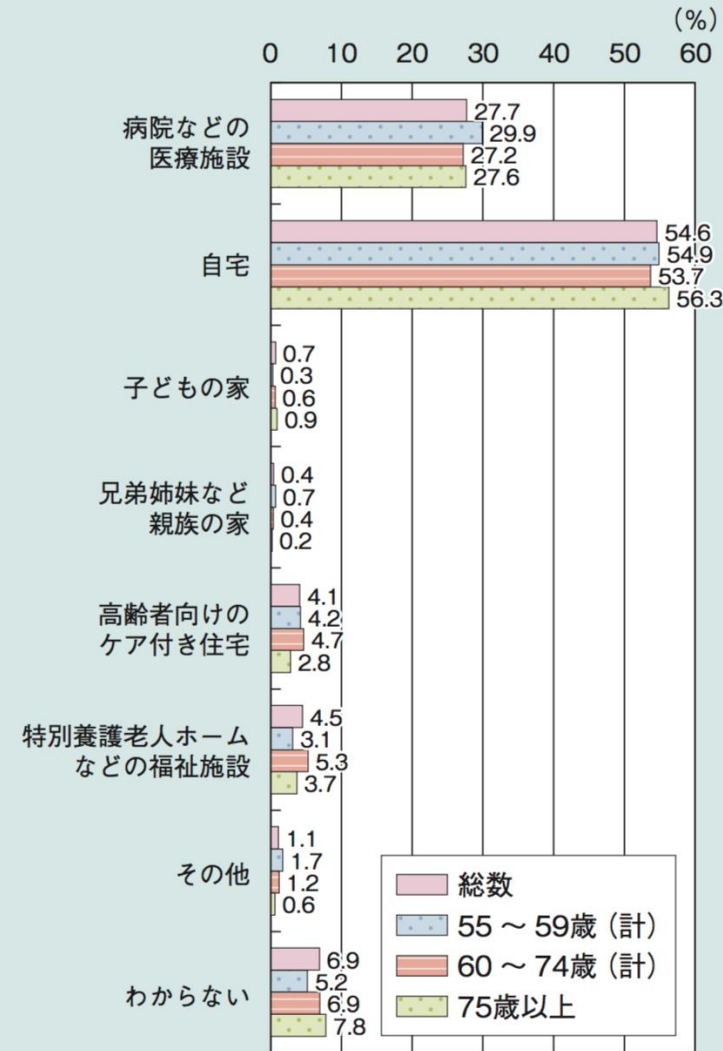


在宅医療の
需要が高まる



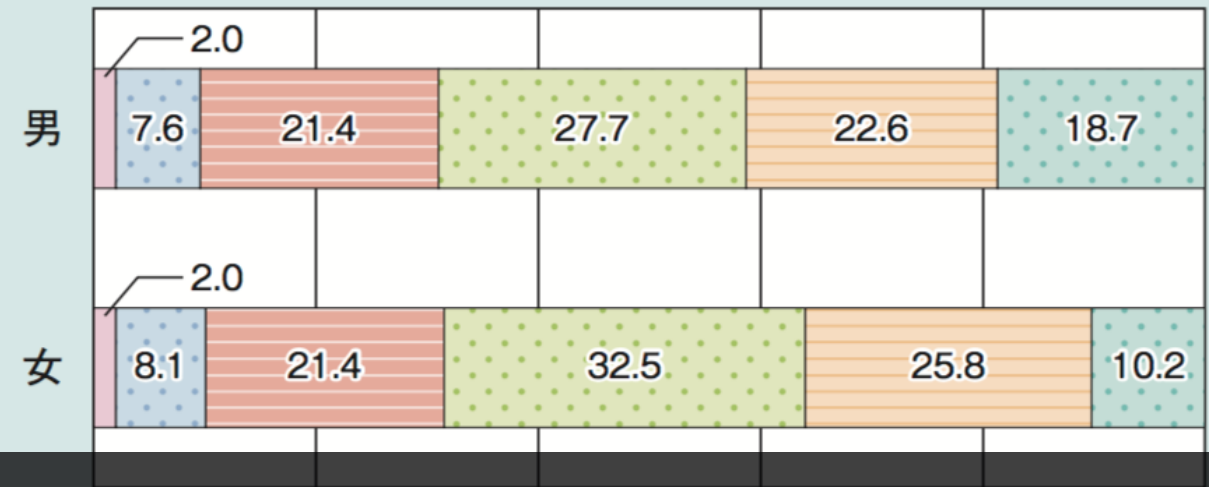
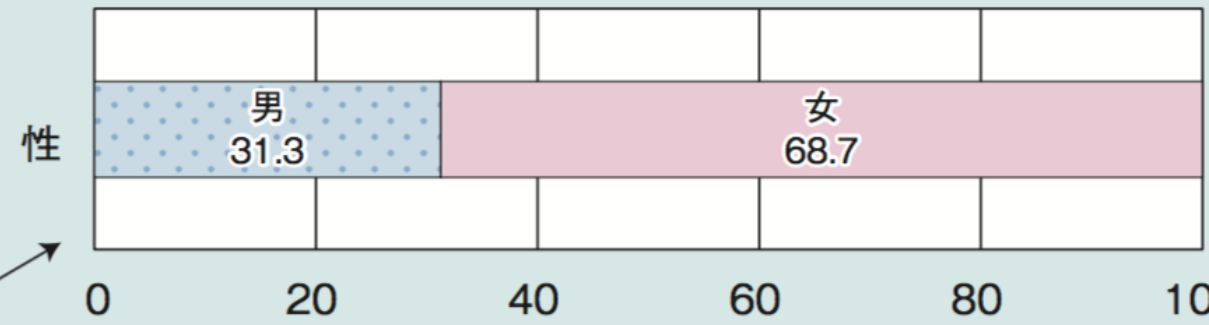
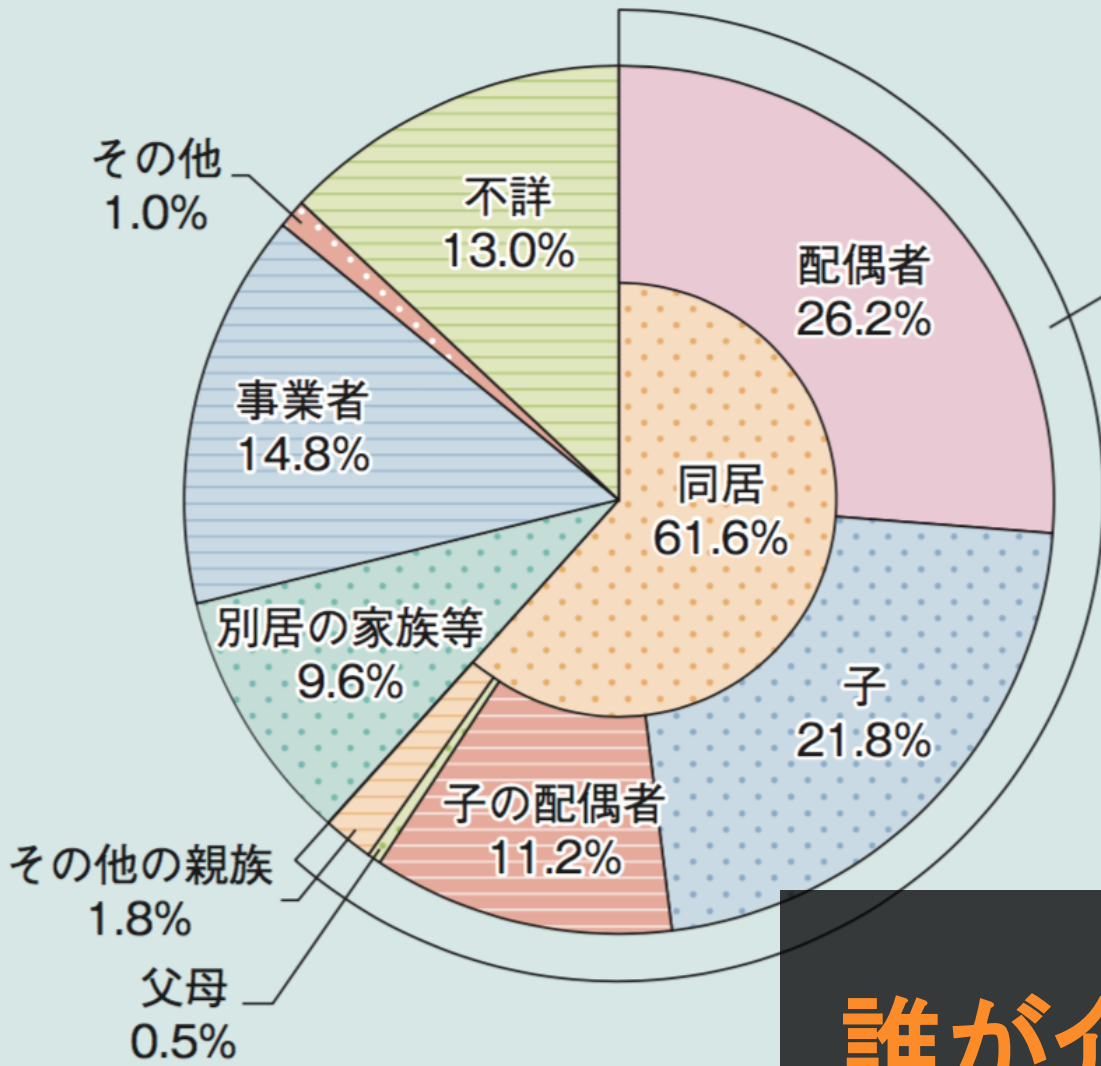
資料：内閣府「高齢者の健康に関する意識調査」（平成24年）
（注）対象は、全国60歳以上の男女

介護を受けたい場所

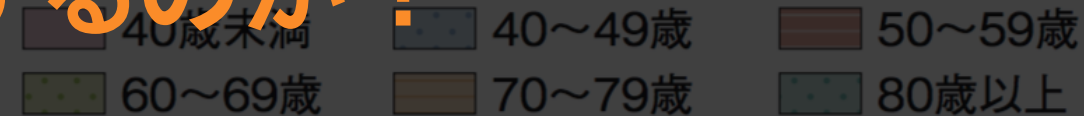


資料：内閣府「高齢者の健康に関する意識調査」（平成24年）
（注）対象は、全国55歳以上の男女

最期を迎えたい場所



誰が介護をするのか？





1965年



高齢者1人に対して
生産年齢人口 9.1人

2008年



高齢者1人に対して
生産年齢人口 2.9人

2025年



高齢者1人に対して
生産年齢人口 2.0人

2050年



高齢者1人に対して
生産年齢人口 1.0人

厚生労働省発表のデータより算出

待ったなしの2025年問題

胴上げ型

騎馬戦型

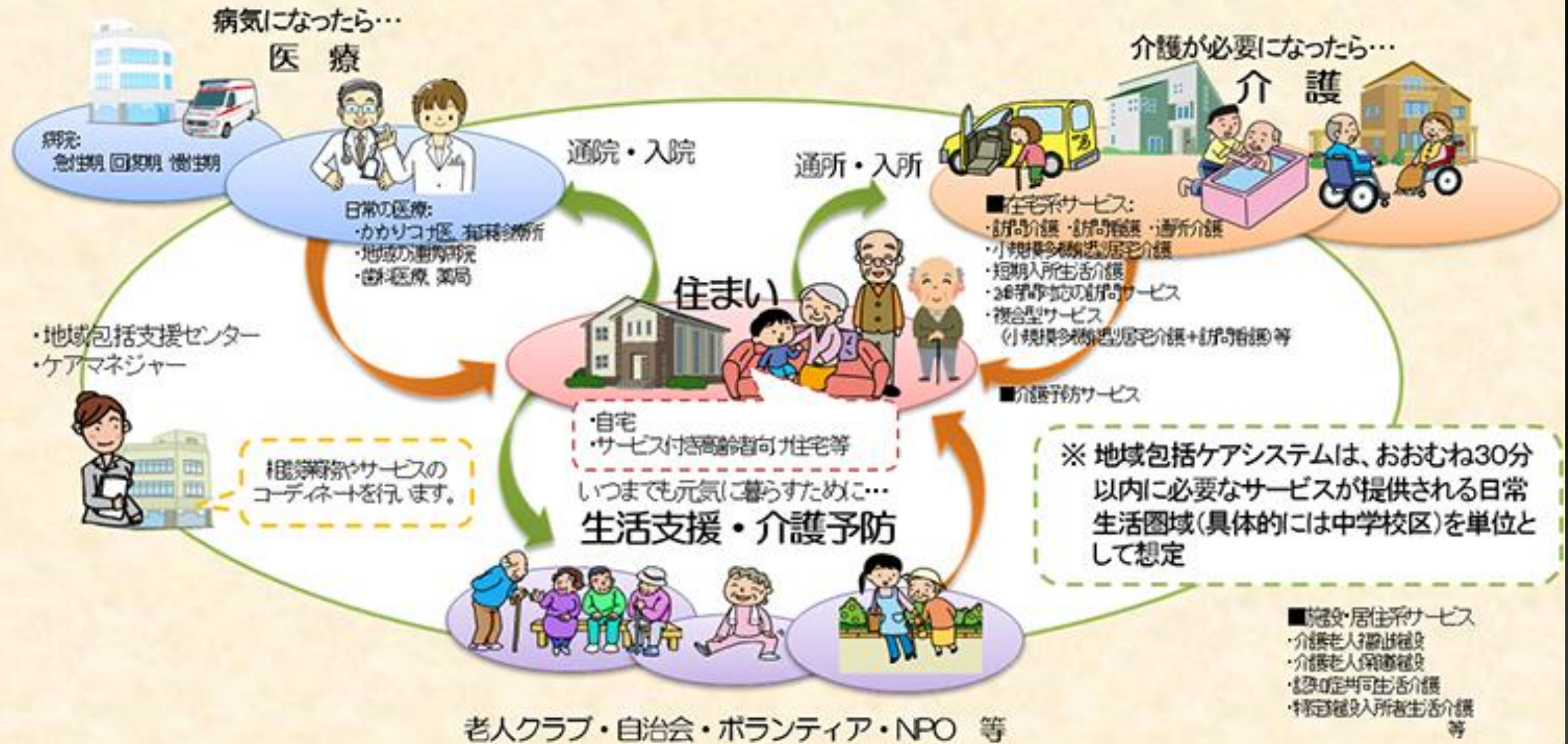
肩車型

すべての世代が安心できる 社会保障制度への転換

「病院完結型」から「地域完結型」への転換

おおむね30分以内の生活圏域で、日常生活ができるように5つの構成要素（住まい、医療、介護、介護予防、生活支援）が包括的に提供されるシステムの構築

地域包括ケアシステムの姿



(出典：厚生労働省)

在宅医療に関する私たちの認識

- エビデンスに基づいた「在宅医療のメリット（QOLの向上など）」が明確に示されていない（国民がメリットを感じていない）
- 在宅医療は小規模な組織体制で提供されており、さまざまな考え方や手法が存在する（標準化されていない）
- 国民の多くは自宅で最期を迎えたいとの希望を持つが、家族の負担を考慮し、実際の入院から在宅への移行は多くない

私達の責務

【医療法 第6条の2の3】

「国民は、良質かつ適切な医療の効率的な提供に資するよう、医療提供施設相互間の機能の分担及び業務の連携の重要性についての理解を深め、医療提供施設の機能に応じ、医療に関する選択を適切に行い、医療を適切に受けるよう努めなければならない」



平成29年11月18日（土）
北陸大学研究ブランディング事業

北陸大学公開市民講座

北陸地方の生薬研究と食文化を基盤とした
健康と創薬イノベーション

—カワラケツメイの健康増進作用—

高橋達雄、鈴木宏一、川田幸雄、北出翔子、竹中麻子、
阿部史葉、大本まさのり、佐藤友紀、手塚康弘、三浦雅一

カワラケツメイ（川原決明）とは

川原などの開けた野原に群生する一年生草本

学名：*Chamaecrista nomame* (Siebold) H. Ohashi

生薬：山扁豆（サンペンズ）

全草を花と果実がついた時期に採取し、
乾燥したもの

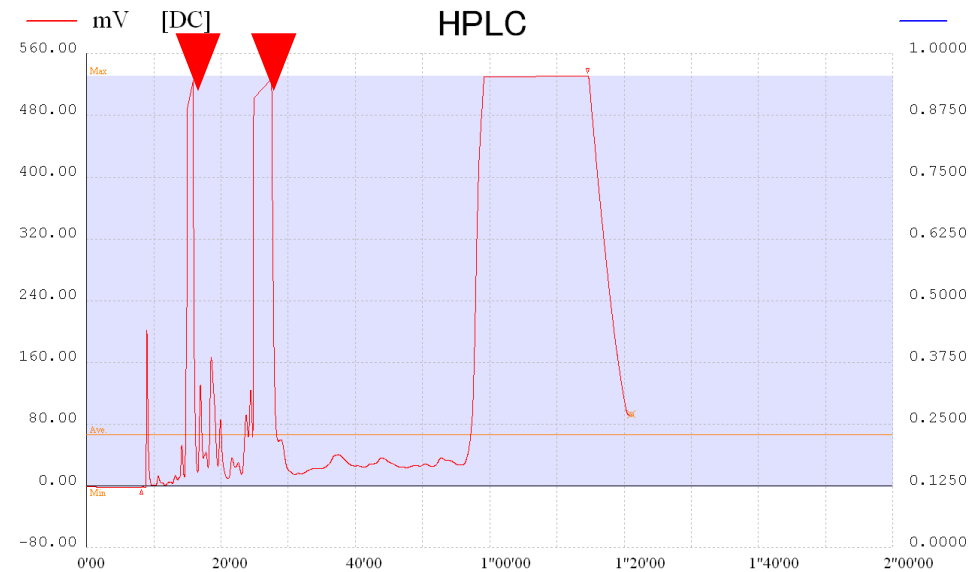
用途：健康茶（弘法茶、ハマ茶）

作用：利尿、便秘改善、血圧降下など



カワラケツメイからフラボノイドの単離

本学独自の研究プログラム（ステップアップ学習）において、3年生が金沢に自生するカワラケツメイから2種のフラボノイドを単離・同定した。



フラボノイド1 (F1) とフラボノイド2 (F2)

→ F1とF2の作用を明らかにし、健康増進に役立てたい！

骨粗鬆症について

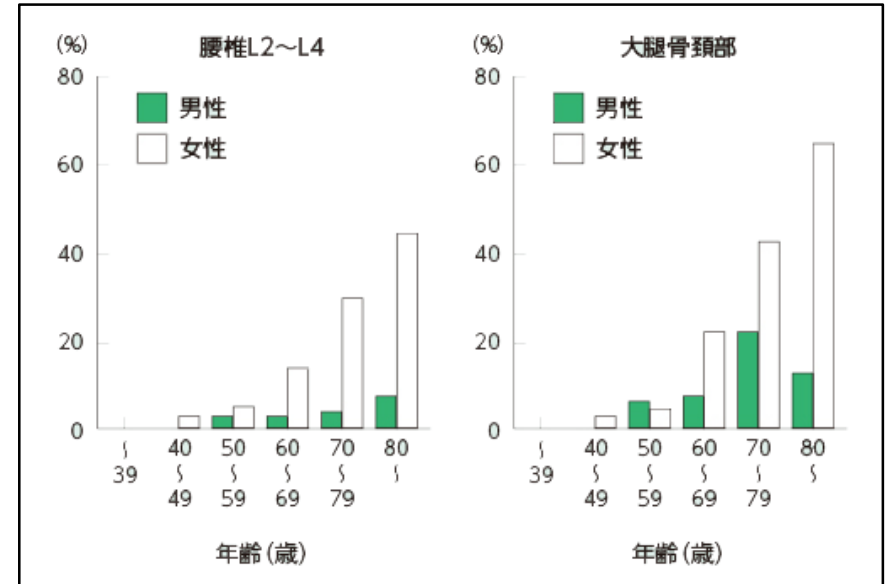
骨粗鬆症とは...

『骨密度の低下と骨組織の微細構造の異常を特徴とし、骨の脆弱性が増大して骨折の危険性が高まる疾患』

と、WHOによって国際的な定義づけがなされている。

骨粗鬆症の疫学

- 現在、骨粗鬆症の患者数は、女性で980万人、男性で300万人と推計されている。
- 骨粗鬆症患者の15万人が毎年**大腿骨近位部の骨折**を起こしており、要介護の原因となっている。



骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版

- 日本における要介護となった原因の約10%は骨折・転倒であり、脳血管疾患、認知症に次ぐ原因となっている。

(2010年国民生活基礎調査)

→ **健康長寿社会の実現には、骨粗鬆症の効果的な
予防法・治療法の確立が急務の課題である！**

骨強度について

骨強度

=

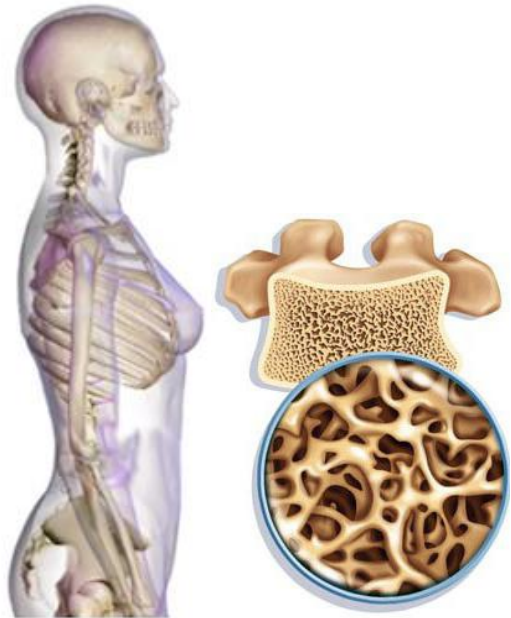
骨質

+

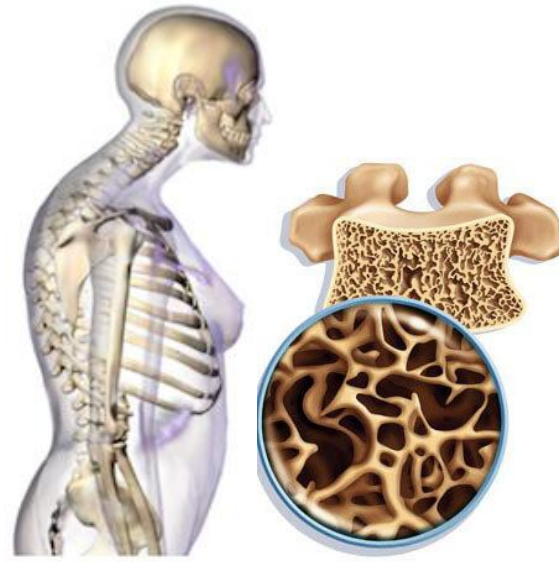
骨密度

↓
微細構造、微小骨折、
石灰化、骨基質など

↓
骨強度への寄与率が
約70%



健常人



骨粗鬆症患者

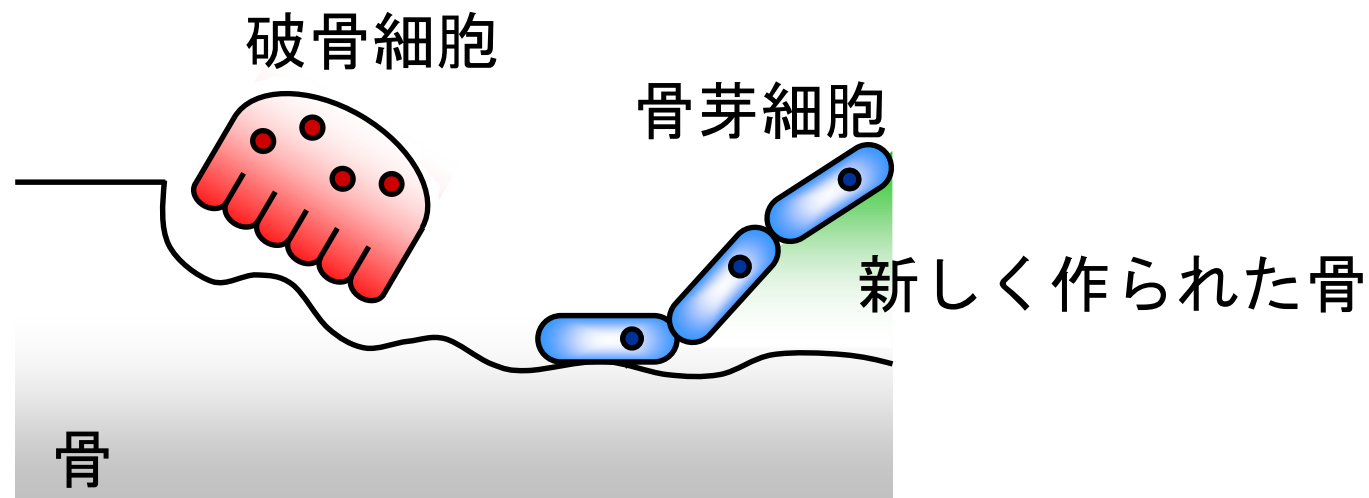
骨強度の維持

骨は、常に古くなった骨が壊され、新しい骨が作られている。

➡ **骨のリモデリング**

骨を壊す細胞が**破骨細胞**、骨を作る細胞が**骨芽細胞**である。

破骨細胞と骨芽細胞のバランスが崩れる（破骨細胞 > 骨芽細胞）
ことによって骨量が減少し、骨粗鬆症を発症する。



骨粗鬆症の成因

カワラケツメイ由来フラボノイド

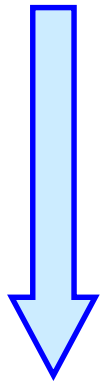


骨芽細胞

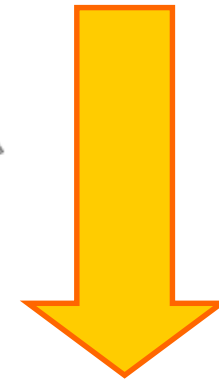
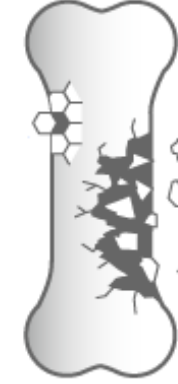
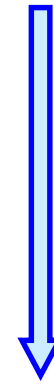
破骨細胞

骨芽細胞

破骨細胞



骨粗鬆症では…



骨形成

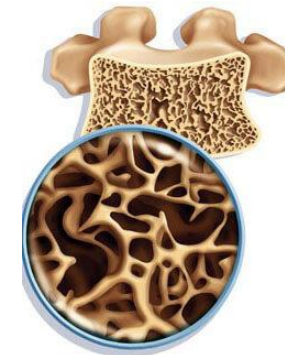
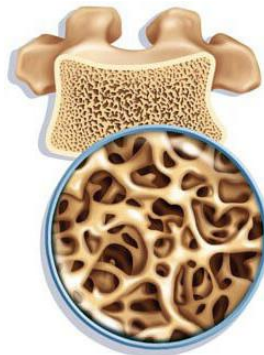
=

骨破壊

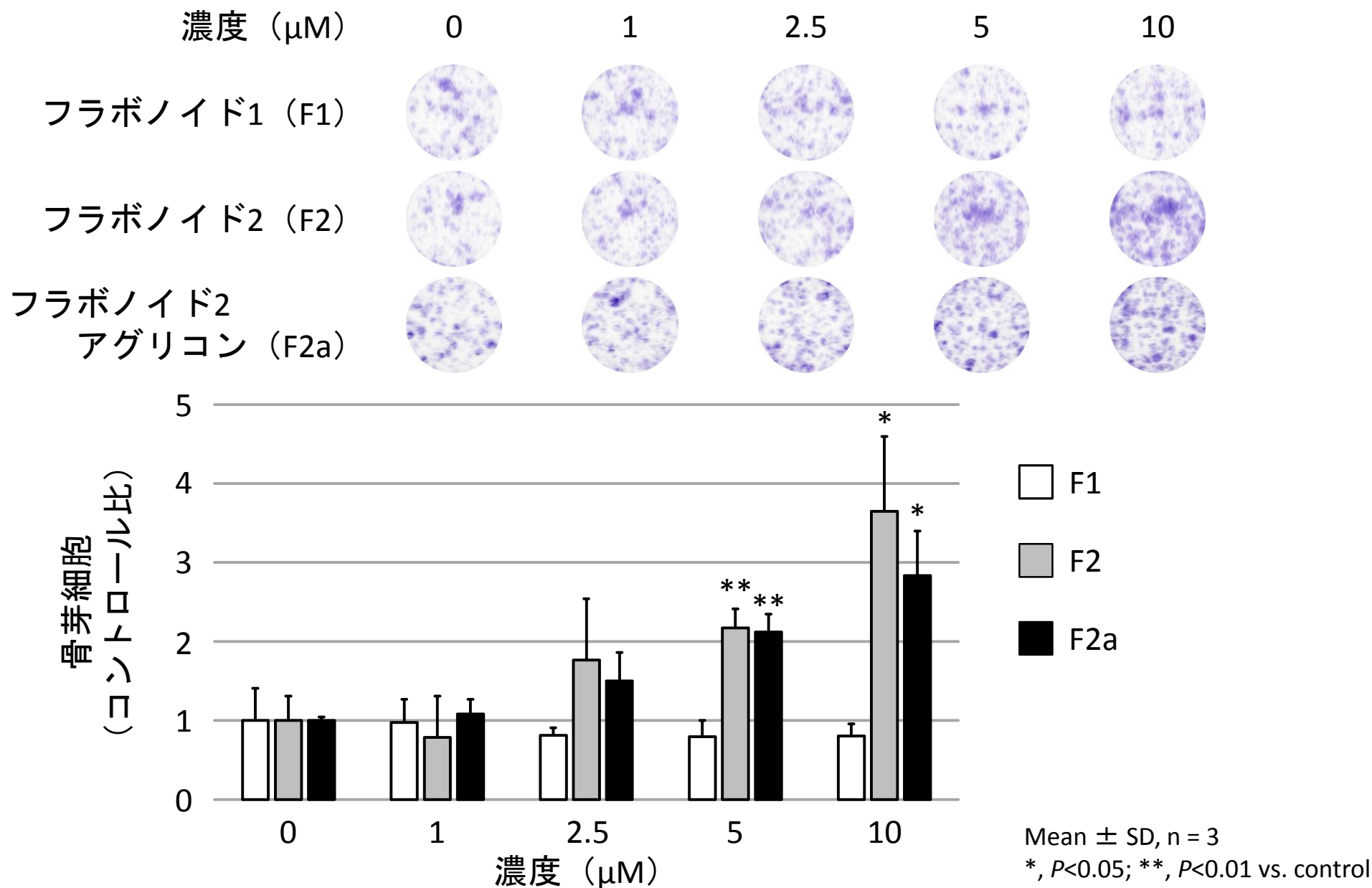
骨形成

<

骨破壊

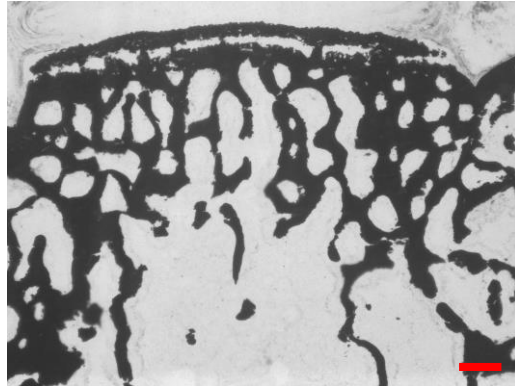


カワラケツメイ由来フラボノイドの骨芽細胞分化に及ぼす影響

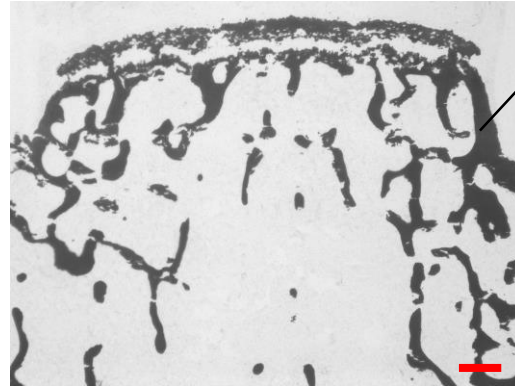


骨粗鬆症モデル動物の椎体の骨量に及ぼすF2aの作用

健常



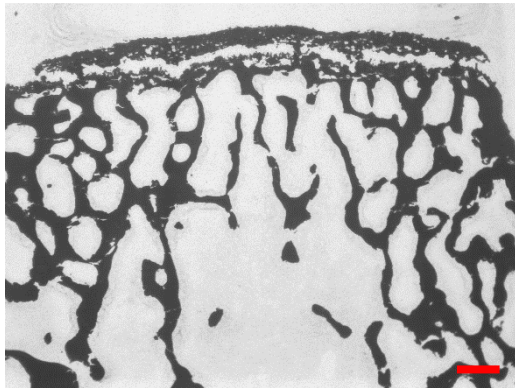
骨粗鬆症



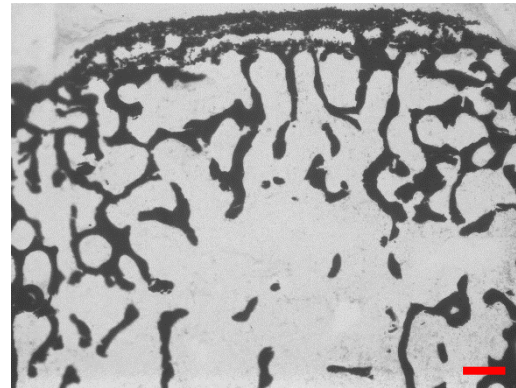
黒い部分が骨

骨粗鬆症モデル動物にF2aを
1日1回、4週間にわたり経口
投与した。

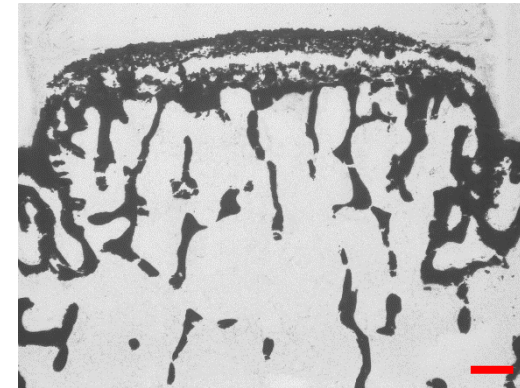
骨粗鬆症 +
F2a (3 mg/kg) 投与



骨粗鬆症 +
F2a (10 mg/kg)



骨粗鬆症 +
F2a (30 mg/kg)



Scale = 200 μ m

まとめ

- カワラケツメイ由来フラボノイドの中で、F2とそのアグリコン（F2a）は**骨芽細胞の分化を促進**することが明らかとなった。
- F2aを骨粗鬆症モデル動物に経口投与することによって、**椎体の骨密度減少が抑制**された。
- F2aを骨粗鬆症モデル動物に対して1日1回4週間にわたって投与しても、肝機能及び腎機能に目立った障害は認められなかった。

今後の展開

- F2及びF2aは、骨芽細胞の分化を促進することによって骨粗鬆症治療効果を発揮する。
既存の骨粗鬆症治療薬と健康食品に骨芽細胞分化促進作用を有するものは少ない。
- すでにF2及びF2aを骨粗鬆症治療薬として特許出願済みである。
- F2及びF2aを医薬品及び健康食品として骨粗鬆症の治療もしくは予防に用いることが出来るよう検討している。

百万石のお薬事情 ～お姫様のくすり箱～

北陸大学

国際コミュニケーション学部

教授 長谷川 孝徳

寿々姫持参の薬箆笥

- 加賀藩12代藩主 前田齊広の第11子で6女寿々姫(文政2年<1819>12月26日生まれ 生母側室小野木氏・栄操院)は、天保5年(1834)11月19日、加賀藩老臣本多氏9代 播磨守政和に嫁いだ。翌6年6月21日歿、享年17。
- この輿入れ時の持参品の中に薬箱があり、現在、加賀本多博物館に収蔵されている。
- 品質形状は、全体に黒漆塗り、幅28cm、奥行18.2cm、高20.8cm、表外蓋を取り外すと上2段引き出し、下2段引き出しと箱状の引き出しがある。箱上部に真鍮製把手、四隅角に金具風に金地銀唐草文様蒔絵が施されている。







在中品



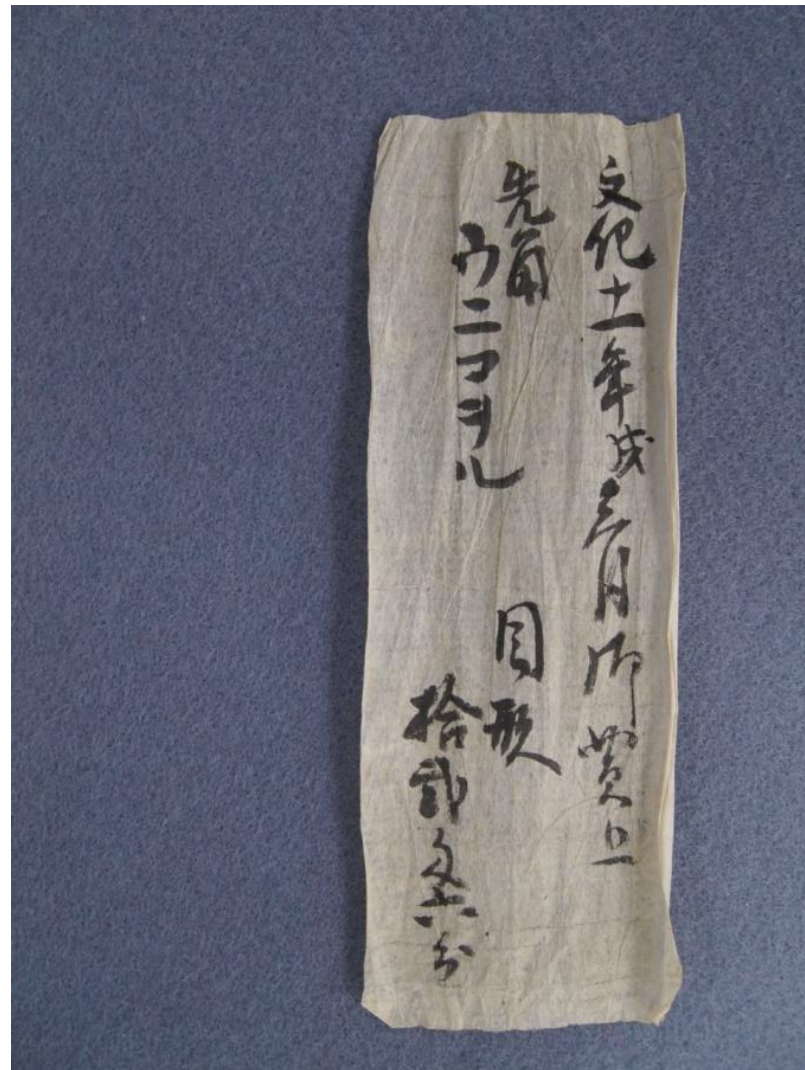
- 薬容器・・・円筒状、梨子地、螺鈿文字
 高4.0cm、径4.5cm 15個
 高4.0cm、径3.9cm 9個

円筒状、黒漆塗または栗色塗
 高4.0cm、径3.4cm 3個
 高3.2cm、径3.2cm 2個



- 豊心丹
- 牛黄圓
- 鳳髓丹
- 延齡丹
- 解毒丸
- 龍腦膏
- 丁沈圓
- 雞蘓丸
- 地黄丸
- 萬病圓
- 返魂丹
- 烏犀圓
- 至宝丹
- 清心圓

右の箱状引き出しの在中品



右の箱状引き出しの在中品

- タツノオトシゴ



生薬名は海馬。

男性ホルモン作用があり、
強壯剤として、老人、虚弱者の
精力減退、精神衰弱に、又
鎮痛剤として腹痛に、さらに
婦人の難産にも用いる。

今後の課題



資料提供 財団法人本多蔵品館 加賀本多博物館
参考文献 『加賀藩史料』 昭和4年 侯爵前田家編集部
『加賀藩の秘薬』 昭和42年 三浦孝次
『近世日本薬業史研究』 平成元年 吉岡 信
『加賀ノ国 金澤 犀川 宮竹屋』 平成23年 米澤義光

北陸地方の生薬研究と食文化を基盤 とした健康と創薬イノベーション

文部科学省ブランディング事業
(平成28～30年度)





始皇帝は、不老不死を求めて方士(呪術師、祈祷師、**薬剤師**、占星術・天文学に秀でた学者などを意味する)を重用し、**不老不死の薬の研究をさせた**という。

始皇帝は徐福に対して東方にあるという**蓬莱国(ほうらいこく)**へ行き、**仙薬(不老不死の薬)**を探して来るように命じた。

古来より、日本、なかでも**北陸**は豊かな**食文化**、**医薬品関連産業**を育んできた土地柄です。

今後の展開 ～北陸大学の特性を生かす～

「薬学領域研究」

薬学部

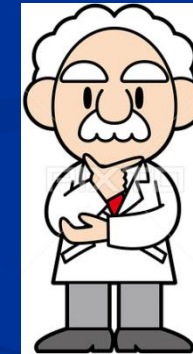


「健康領域研究」

医療保健学部

「文化領域研究」

未来創造学部・地域連携センター



「経済領域研究」

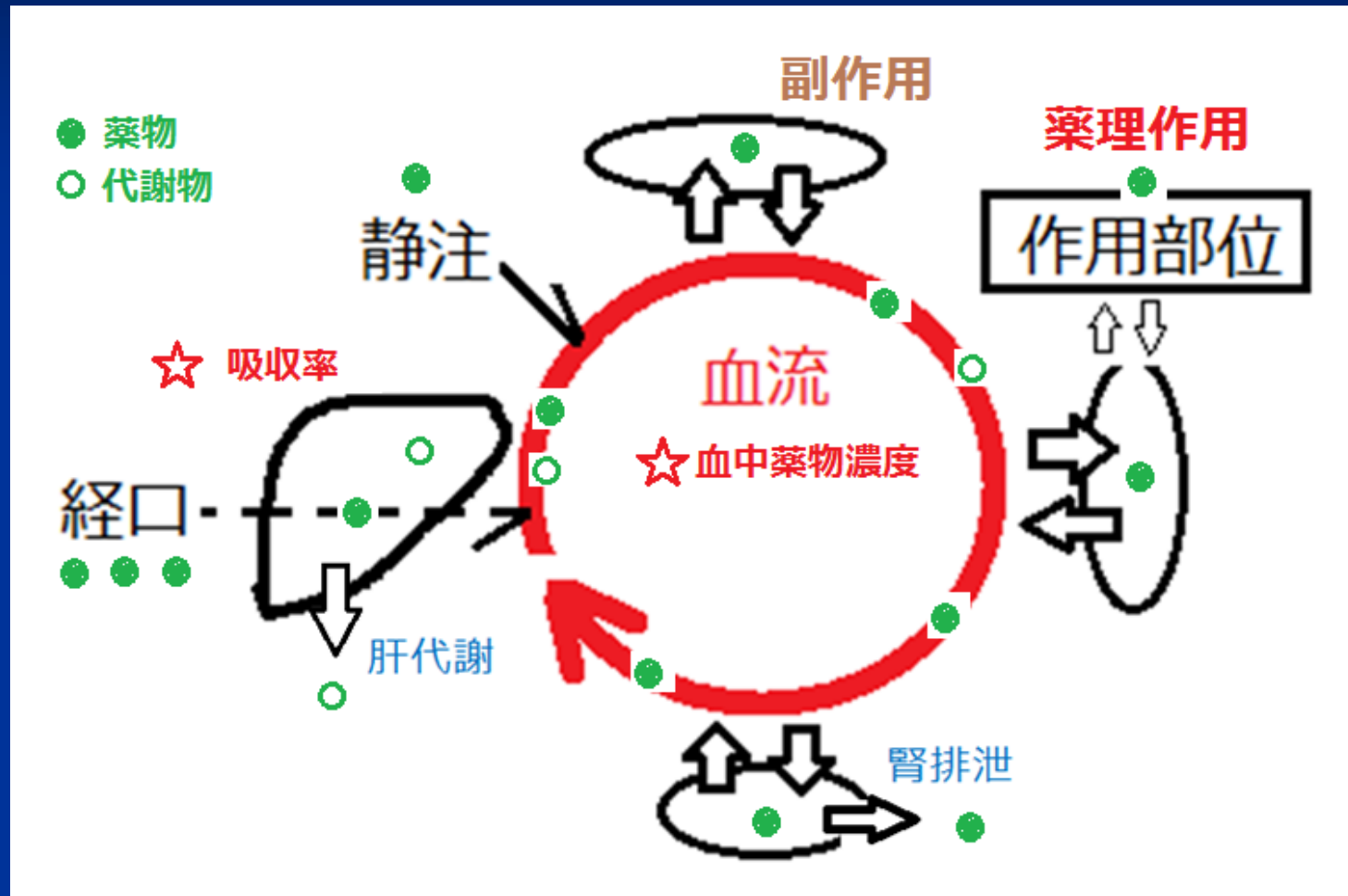
未来創造学部・地域連携センター

経済経営学部、国際コミュニケーション学部

北陸大学には、各種専門領域の教員がいます。

「薬学領域研究」

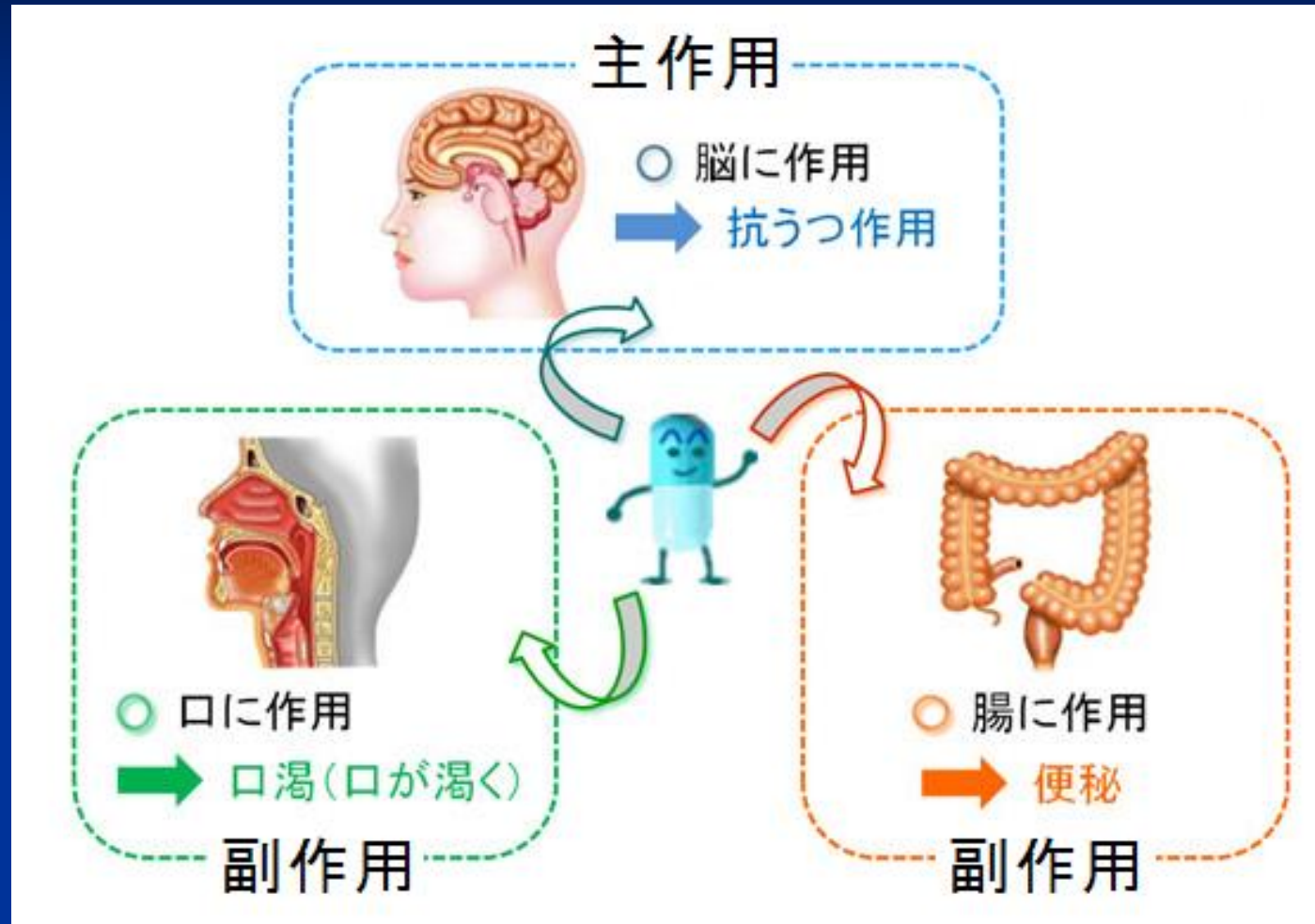
医薬品シーズへの応用展開



基本的な**安全性**（急性・慢性毒性、催奇形性 等）のデータ蓄積

医薬品になる条件の1つ

- ・ 活性が強く、より**選択性**がある。



in silico解析により、さらに優れた医薬品シーズ開発

「健康領域研究」 疾患予防への応用

世は機能性食品開発ブーム（20世紀末～）



例) **高コレステロール**と関連症状

等級A（科学的証拠あり）

ニコチン酸、 ω 3脂肪酸、ダイズ 等

等級C（不確かな証拠）

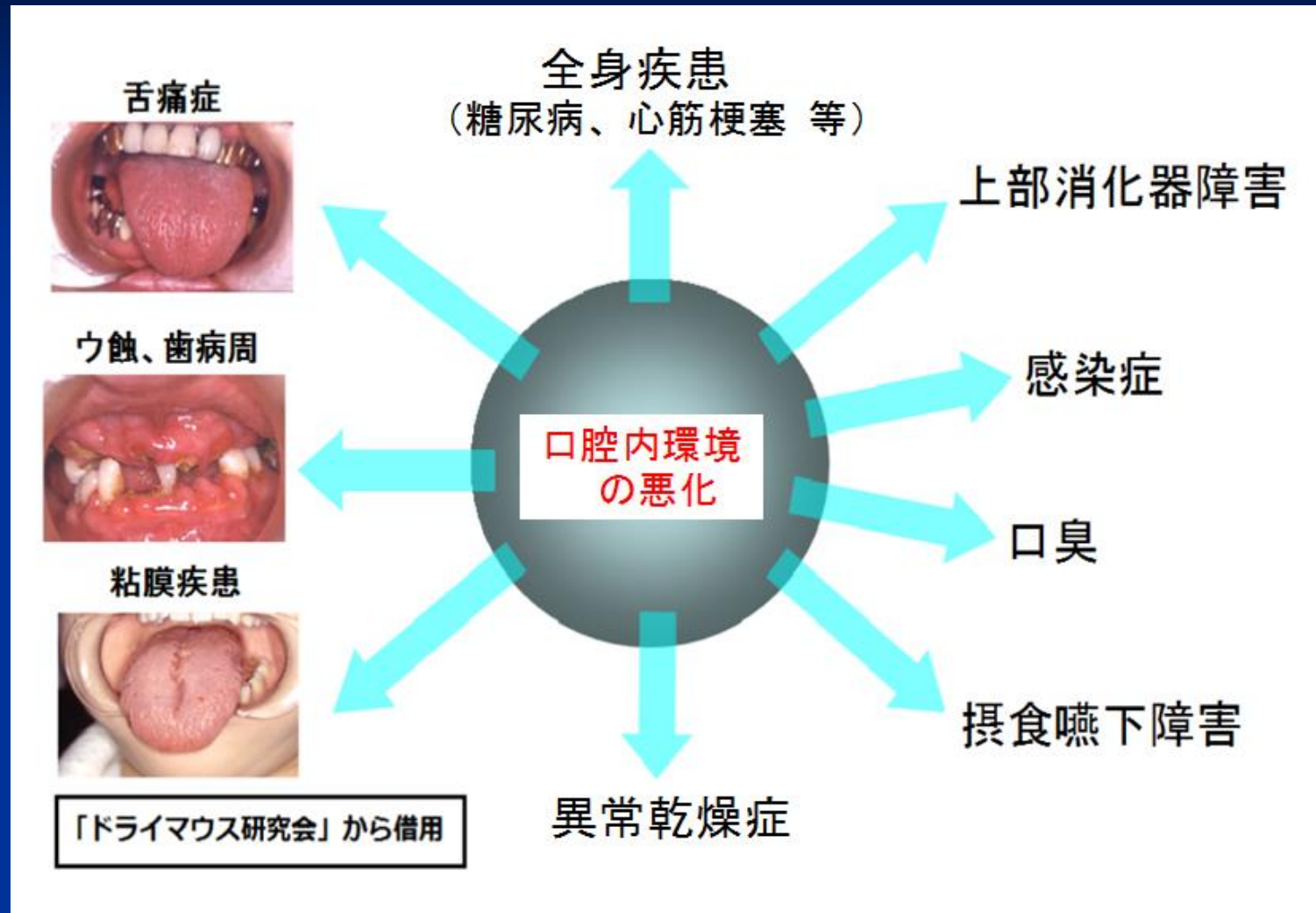
アルファルファ、Co-Q10、当帰、ニンニク 等

等級E（伝統的）

アロエ、イチョウ、マイタケ 等

証拠（エビデンス）が問われる時代

超高齢化社会で増加する口腔内感染症



生薬成分による口腔内環境の改善

「文化領域研究」

伝統食の検証と伝統工芸とのマッチング



食事により体質が変化することもある...

食文化は材料・加工法・ディスプレイ・雰囲気等から...



歴史探索による地元資源の再発見

「経済領域研究」

マーケティングに基づく薬草植物の商品開発

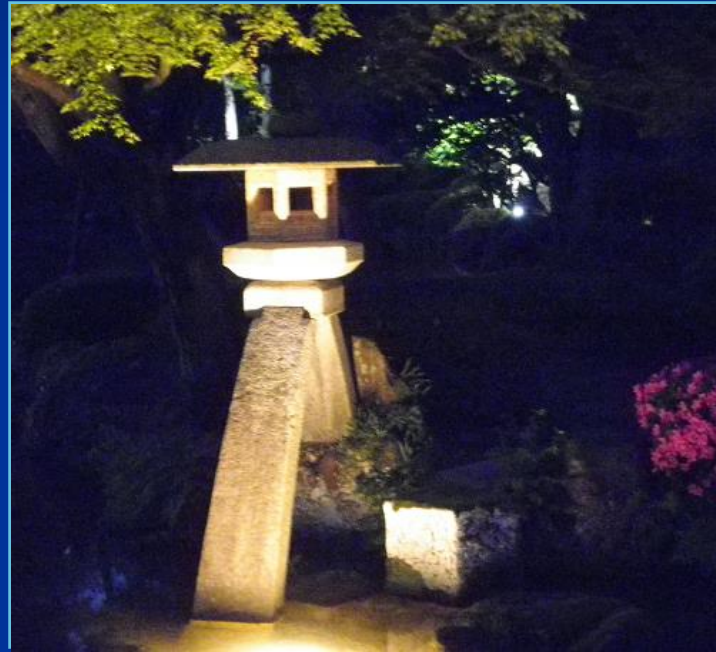


新たな商品開発による経済効果検証



商品価値の向上と地域貢献

「北陸地方の天然物から 健康を創る大学」



今後とも温かい御支援のほど、
よろしくお願い申し上げます。

文部科学省

平成28年度私立大学研究ブランディング事業(社会展開型)選定事業

「北陸地方の生薬研究と食文化を基盤とした健康と創薬イノベーション」中間報告会

北陸大学公開市民講座

健康社会の 実現のために



21世紀を生き抜くチカラ。

北陸大学

HOKURIKU UNIVERSITY