

**平成30年度研究拠点形成事業**  
**(B. アジア・アフリカ学術基盤形成型) 実施報告書**

**1. 拠点機関**

日本側拠点機関：	富山大学
(中国)側拠点機関：	山東大学
(韓国)側拠点機関：	慶熙大学校
(インドネシア)側拠点機関：	ハサヌディン大学
(エジプト)側拠点機関：	カイロ大学

**2. 研究交流課題名**

(和文)：伝統・天然薬物利用を基盤とする富山・アジア・アフリカ創薬研究ネットワークの構築

(英文)：Establishment of Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network (TAA-PharmNet) for Development of New Drugs Based on the Natural Medicine

研究交流課題に係るウェブサイト：

<http://www.pha.u-toyama.ac.jp/taa-pharmnet/index.html>

**3. 採択期間**

平成28年4月1日～平成31年3月31日

(3年度目)

**4. 実施体制****日本側実施組織**

拠点機関：富山大学

実施組織代表者(所属部局・職名・氏名)：学長・遠藤俊郎

コーディネーター(所属部局・職名・氏名)：大学院医学薬学研究部(薬学)・教授・

矢倉隆之

協力機関：金沢大学，北陸大学

事務組織：国際部国際交流課

**相手国側実施組織**(拠点機関名・協力機関名は、和英併記願います。)

(1) 国名：中国

拠点機関：(英文) Shandong University

(和文) 山東大学

コーディネーター（所属部局・職名・氏名）：（英文） Cheeloo College of Medicine,  
Deputy Director, Professor, WANG Fen-shan

協力機関：（英文） ShenYang Pharmaceutical University  
（和文） 瀋陽薬科大学

（２） 国名：韓国

拠点機関：（英文） Kyung Hee University  
（和文） 慶熙大学校

コーディネーター（所属部局・職名・氏名）：（英文） College of Pharmacy, Dean, Professor,  
RYU Jong Hoon

協力機関：（英文） なし  
（和文） なし

（３） 国名：インドネシア

拠点機関：（英文） University of Hasanuddin  
（和文） ハサヌディン大学

コーディネーター（所属部局・職名・氏名）：（英文） Faculty of Pharmacy, Dean, President,  
Professor, PULUBUHU Dwia Aries Tina

協力機関：（英文） なし  
（和文） なし

（４） 国名：エジプト

拠点機関：（英文） Cairo University  
（和文） カイロ大学

コーディネーター（所属部局・職名・氏名）：（英文） Faculty of Pharmacy, Professor,  
MESELHY Meselhy Ragab

協力機関：（英文） なし  
（和文） なし

## ５． 研究交流目標

### ５－１ 全期間を通じた研究交流目標

我が国では、高齢化等により認知症などの神経疾患、がん等の難治性疾患や糖尿病を始めとする生活習慣病等が増加してきている。また、地球温暖化による気候の変化に伴いマラリア熱などの従来は熱帯・亜熱帯地域特有の疾病の増加が予想される。これらの対策として、治療薬開発が強く望まれ、新たな創薬資源の活用が必要となる。和漢薬等に使用されている伝統・天然薬物は成分研究が進み、医薬品開発の資源として広く用いられてきた。一方、アジア・アフリカ地域では地域特有の伝統医学療法や民間療法が引き継がれており、特有の気候風土とあいまって、用いられている薬物には多様な生物、薬理活性を有する未知の天然化合物が含まれている可能性が大きい。

そこで本事業では、新たな創薬資源を活用する研究拠点として、富山とアジア・アフリカ地域の創薬研究ネットワーク（Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network, TAA-PharmNet）を構築する。TAA-PharmNetでは、富山大学の実績を基に、先進科学技術を用いて、アジア・アフリカ地域の伝統・天然薬物資源から新規天然化合物を発掘し、新たな薬効評価に基づいた創薬研究を行う。対象疾患は神経疾患、難治性疾患、生活習慣病等や熱帯・亜熱帯地域特有の疾病として、新規医薬品の創製を目指す。具体的には①伝統・天然薬物資源（動植物や微生物）からの生物活性物質の探索、構造決定と薬理活性評価、②細胞・個体レベルでの化合物の薬効解析評価、③有機合成による新たな医薬品候補化合物（リード化合物）の創製研究を展開する。さらに、富山県内の製薬企業には、アジア・アフリカ地域への進出、現地工場での生産を計画している企業が複数あることから、本交流事業で構築される信頼関係や、育成される若手研究者の県内製薬業界へ輩出により、県内製薬業のアジア・アフリカ地域への進出、発展に寄与することを目指す。

本事業では、金沢大学大学院薬学系と北陸大学薬学部を協力機関に加え、上記の大学（瀋陽薬科大学は協力機関）との間で、伝統・天然薬物を基盤とした共同研究、セミナー、研究者交流を行なう研究拠点を形成し、アジア・アフリカ地域の創薬研究の活性化と地域の友好的発展に資する。また、県内製薬企業の協力のもと、インターンシップ等を活用して日本人及び外国人若手研究者育成に全力を傾ける。そして、県内製薬業界へ輩出して、企業を含めた富山とアジア・アフリカ地域との創薬研究拠点へと発展させる。

## 5-2 平成30年度研究交流目標

### <研究協力体制の構築>

①単離・構造決定・薬理活性評価チームは、平成29年度に引き続き、富山大学和漢医薬学総合研究所を中心として、インドネシア・ハサヌディン大学及びエジプト・カイロ大学の天然物化学、生薬学の研究者が研究協力体制を構築する。昨年度以上に、相手国若手研究者の短期受け入れ数を増やしていくことで、研究協力体制を強化する。

②薬効解析チームでは、平成28年度、29年度に引き続き、富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）ならびに和漢医薬学総合研究所の生物系・薬理系薬学分野の研究者が中心となり、協力機関である金沢大学大学院薬学系研究科、北陸大学薬学部の研究者で研究協力体制を構築する。脳神経疾患、精神疾患、難治性疾患、生活習慣病、熱帯病等を中心に、研究の活性化と化合物の薬効評価を進める体制とする。また海外機関の研究者を短期間受入れ、その研究指導も行う。また、韓国・慶熙大学校との連携を深め、共同研究の推進を図る。また、新たに平成29年度におけるカイロ大学訪問を機に開始した、NF- $\kappa$ Bを介した炎症性シグナルをターゲットとした共同研究を展開して、さらなる研究体制の強化を図る。

③有機合成チームは、富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）の研究者が中心となり、山東大学ならびに山東省医学科学院薬物研究所と協力体制を強化する。また、松谷及び矢倉のカイロ訪問、セミナー講演を機に、カイロ大学との協力体制を確認できたので、さらにカイロ大学とのステロイド研究を進行させる。

### <学術的観点>

①単離・構造決定・薬理活性評価チームは、平成28年度と29年度においてインドネシアにて採集した薬用植物と海綿、及び平成29年度においてエジプトの土壌から単離した微生物由来の化合物の単離・構造決定を、インドネシア・ハサヌディン大学とカイロ大学の協力のもとで実施する。単離・精製した化合物については、①細胞毒性試験、②抗菌活性試験、③抗HIV活性試験、④抗真菌活性試験を実施して、生物活性の有無を検討する。

②薬効解析チームでは、神経疾患、難治性疾患や糖尿病などの生活習慣病、熱帯病等に対する治療薬の分子標的を考慮し、単離構造決定チームや有機合成チームで見出した化合物を用いて、有効化合物の探索と薬効評価系の構築と有効化合物の探索を進める。また、平成30年度はNF- $\kappa$ B レポーター細胞を用いて薬用資源のNF- $\kappa$ B 抑制作用の分子メカニズム、がん及び炎症性疾患（皮膚炎・アレルギー）の動物実験モデルにおける薬効評価を行う。

③有機合成チームは、富山大学で合成したステロイド系天然物やスフィンゴシン系天然物の活性評価を中国・山東大学や山東省医学科学院薬物研究所の研究グループの協力により、おこない、リード化合物の分子設計をおこなう。また、エジプト・カイロ大学で見出された天然物の合成を進めており、より高活性化合物の構造デザイン、合成を行う。さらに、最近和漢医薬学研究所で生薬成分が抗がん剤の副作用軽減に有効であることを見出し、その化合物合成を本研究チームで行っている。今後、構造活性研究とともに、その成分の含有量の多い生薬の探索を中国・山東大学、瀋陽薬科大学とともに行っていく予定である。

#### <若手研究者育成>

平成28、29年度に引き続き、富山大学大学院医学薬学教育部の高度職業人育成コースのプログラムを利用して、富山県内製薬企業でのインターンシップを促進する。平成26年度は4名（内日本人学生0）、平成27年度は5名（日本人3名）の参加があったが、平成28年度は2名（日本人0）、平成29年度は1名（日本人0）と徐々に参加学生が減少してきている。留学生の場合は実習企業までの交通問題もあり、日本人学生とのペアリング等も考慮して、留学生ならびに日本人学生の参加を促す。また、中国・瀋陽薬科大学で行っている現地での大学院入試により平成29年度は2名の入学者を受け入れたが、最近減少傾向にあり、さらなる受け入れ促進のために、入学試験の改善を図る。また、富山県が実施するアセアン留学生受入モデル事業に協力し、県内製薬企業の奨学金を受けた研究留学生を平成29年度には2名受け入れた。また、富山大学大学院医学薬学教育部において、英語シラバスの作成や英語での講義科目の増加を検討して、留学生への支援、日本人学生のグローバル意識の増大を図り、世界で活躍できる研究者を育成する。

#### <その他（社会貢献や独自の目的等）>

開催予定の国際シンポジウムへの県内企業の研究者の参加さらに講演（発表）を勧め、講演会及び情報交換会を通じてアジア・アフリカ地域の研究者と企業研究者の交流を促し、アジア・アフリカ地域からの富山県内の製薬企業への若手研究者の就職や、富山県内企業のアジア・アフリカ地域への進出、現地学生の受け入れなどにつなげる。

## 6. 平成30年度研究交流成果

### <研究協力体制の構築>

①単離・構造決定・薬理活性評価チームは、インドネシア・ハサヌディン大学薬学部とさらに強い研究協力体制を構築し、和漢医薬学総合研究所の森田洋行及びウォン チン ピアウがインドネシア・ハサヌディン大学薬学部 SUBEHAN Lallo 副学部長とインドネシアのアンパナで薬用植物に関する資源調査を行った。また、参加研究者であるエジプト・カイロ大学 ALI MAHMOUD ALI HASSANEEN ELHALWANY 准教授をとおして、エジプト国立ドッキ研究センターの Ahmed Atef Abdel-Maguid Essa El-Beih 准教授がエジプト政府短期研究派遣制度（本事業経費外）により、半年間来日し、エジプト産微生物からの化学成分に関する共同研究を実施した。さらに、エジプト・カイロ大学薬学部の Sherif Ahmed Muhammed Ahmed Hamdy 実験助手が本学大学院生（博士後期課程）として、天然資源有効成分の生合成に関わる酵素を利用した新たな化合物の生産に関する共同研究を開始することとなった。また、Ali 准教授の紹介のもと、カメルーン・チャング大学との共同研究を開始し、同大 Maurice Ducret Awoufacka 講師とカメルーン産薬用植物からの生物活性化合物の探索を実施している（本事業経費外）。

インドネシアやエジプトとの研究者交流、共同研究推進、若手研究者の受け入れなど、今年度の目標をほぼ達成した。

②薬効解析チームでは、第3回富山・アジア・アフリカ創薬研究シンポジウム（TAA-Pharm シンポ）時に来日したカイロ大学の研究者とカイロ大学より提供された天然薬物ライブラリについて、の NF- $\kappa$ B レポーター細胞を用いたスクリーニングの結果について直接意見・情報交換した。また、韓国・慶熙大学校の参加研究者との交流により、ソウルでのシンポジウムの招待講演者として、本学櫻井教授が招待された。

カイロ大学との研究協力体制は強固なものとなったが、他は個々の研究グループでの研究は推進されているが、協力体制の構築までは今一つである。

③有機合成チームは、第3回富山・アジア・アフリカ創薬研究シンポジウム（TAA-Pharm シンポ）時に来日した山東大学ならびに山東省医学科学院薬物研究所、カイロ大学の研究者と直接意見・情報交換し、抗癌活性化合物のデザイン、合成について議論した。山東大学ならびに山東省医学科学院薬物研究所、カイロ大学との交流は盛んになり、協力体制も整ったが、さらなる進展が望まれる。

本事業開始前は、個々の研究者間の細い研究協力であり、開始当初2つの共同研究課題の設定にとどまったが、本事業によるシンポジウムにおいて、各国の参加研究者が一堂に会し、議論することにより、新たな研究課題を平成30年度から開始できた。さらに、各研究チーム間の共同研究も開始された。当初の目標である、各国、各チームが網の目状になった共同研究網の構築には至っていないが、それぞれ単独であった研究が一つになり、一か所に集まりはじめ、研究拠点となりつつあると評価できる。

### <学術的観点>

①単離・構造決定・薬理活性評価チームでは、平成30年度にインドネシア アンパナで

採集した薬用植物から化合物の単離・精製を進めた結果、インドネシア産オトギリソウ科薬用植物から1種の新規と思われる化合物を単離することができた。現在、その構造解析を進めている。さらに、エジプトの土壌サンプルから単離した微生物について化学成分の単離を進めることにより、ヒトがん細胞に対して細胞毒性を示す2種の新規化合物を単離することができた。一方、エジプト以外のアフリカの植物として、カメルーン産植物を対象として化合物の単離・精製を進めた結果、同国マメ科植物から抗菌活性を示す1種の新規クロモンと1種の新規フラボノイドの単離に成功した。

さらにアジア・アフリカ地域に眠る新規化合物の単離、構造決定を行う。

②薬効解析チームでは、これまでに NF- $\kappa$ B 活性化抑制作用が報告されている *E*-guggulsterone および *Z*-guggulsterone について、HeLa 細胞における TNF- $\alpha$ による NF- $\kappa$ B 活性化 (NF- $\kappa$ B p65 のリン酸化, および I $\kappa$ B $\alpha$ の分解) を指標に活性評価を行った。その結果、両化合物 (25  $\mu$ M) とも弱いながら活性を持つことを確認した。次に、これら化合物の誘導体6化合物について評価した結果、GSD1 に強い活性が認められた。そこで、GSD1 の作用機構の解析を進めた結果、NF- $\kappa$ B 活性化を調節する TAK1 の活性化が阻害されていたことから、TAK1 の上流に作用点があると考えられた。また、GSD1 は、ストレス応答性 MAPK の JNK や p38 を強く活性化することがわかった。

マウス乳がん 4T1 細胞を用いた NF- $\kappa$ B レポーターアッセイにおいても、GSD1 に強い抑制作用が見出された。さらに、GSD1 は 4T1 細胞の遊走・浸潤能を抑制することがわかった。

次に、GSD1 の活性に必須の構造を明らかにするために合成した 11 化合物の評価を行ったところ、ステロイド骨格の D 環部分と A 環の置換基が活性発現に重要であることがわかった。

今後、ステロイド骨格から新たな構造へと変換することを検討する。

③有機合成チームでは、CJ-12,950 誘導体のキラルブロックの効率的合成ルートを確認して、標的構造の化学合成も達成した。また、独自の連続型分子変換法を活用して目的のピロロインドリジン型アルカロイドの骨格構築を達成した。また、本年度は 4 員環を含むスフィンゴシン関連天然物 penaresidin 類の全合成を行った。さらに、抗癌活性ステロイド天然物 guggulsterone の 9 種の誘導体 GSD1~GSD9 の合成を完了し、薬効解析チームに資料を提供し、GSD1 および GSD7 の 2 つの誘導体が顕著な活性を発現することを明らかとした。和漢医薬学研究所で見出した抗がん剤の副作用軽減に有効である生薬成分の基本骨格の合成を達成し、誘導体合成を検討している。

今後、山東大学グループにおいて CJ-12,950 誘導体の活性評価とさらなる分子設計を進め、山東省医学科学院薬物研究所にてスフィンゴシン関連天然物 penaresidin 類縁体の活性評価、いずれも、新しい抗癌剤シーズとして期待できる GSD1 および GSD7 の分子設計を進め、新薬創出のための道筋をつける。さらに、副作用軽減に有効である生薬成分の種々の誘導体を合成して、活性評価を行う。また、中国研究者と共同で産地による有効成分の多寡を調査して有効成分の安定供給の方法についても検討する。

### <若手研究者育成>

平成30年度は、残念ながら、富山大学大学院医学薬学教育部の高度職業人育成コース

のプログラムを利用した富山県内製薬企業でのインターンシップへの参加者はなかった。また、中国・瀋陽薬科大学で行っている現地での大学院入試により平成30年度は29年度と同じく2名の入学者を受け入れた。また、富山県が実施するアセアン留学生受入モデル事業による研究留学生を平成30年度は1名、その他の制度（富山県奨学金留学生（インド アンドラプラデシュ州））により1名を受け入れた。さらに、1名の留学生が富山県内企業へ就職した。これまでの取り組みにより、年度ごとの増減はあるが、留学生の受け入れが定着し、県内企業への就職もコンスタントに行われるようになった。

#### <その他（社会貢献や独自の目的等）>

アジア・アフリカ地域の研究者と富山県内企業研究者の交流を促すために、富山・アジア・アフリカ創薬研究シンポジウム（TAA-Pharm シンポ）の案内ポスターを県内企業に送ってPRしてきた。その結果、平成30年度の第3回シンポジウムでは県内企業の研究者による2件の講演（発表）が実現し、講演会及び情報交換会にて、富山県内製薬企業の研究や事業内容をアジア・アフリカ地域研究者に発信することができた。今後の交流に期待大である。

#### <今後の課題・問題点>

研究協力体制の構築については、インターネットの発達で、アジア・アフリカ地域の研究者との連絡は容易となったが、実際の交流はまだまだ距離的、時間的、経済的に多くの問題がある。特にアフリカ地域との交流は本事業のような経済的支援が大きい。本事業により、全期間（3年間）にエジプト・カイロ大学と交流できたが、今度はどれほど交流できるのか、という問題がある。

学術面では、やはりまだまだアジア・アフリカ地域の大学の設備面での劣悪さが問題となる。動植物サンプルの採集は良いが、その後のサンプルの運搬に難がある。動植物を直接の運搬はむづかしいので、現地でのサンプル処理が可能であれば運搬しやすいが、設備の問題で処理できないこともある。

若手研究者育成については、留学生の受け入れを促進する必要がある。最も大きな問題はやはり経済面であり、留学生支援事業の増加を期待する。逆にわが国の学生のアジア・アフリカ地域への留学については、留学によるメリットを見いだせないことが多く、問題は多い。

## 7. 平成30年度研究交流実績状況

### 7-1 共同研究

整理番号	R-1	研究開始年度	平成28年度	研究終了年度	平成30年度
共同研究課題名	(和文) アジア・アフリカ地域における天然資源からの生物活性化合物の探索 (英文) Isolation and determination of bioactive compounds from natural resources collected in Asia and Africa area				

日本側代表者 氏名・所属・ 職名・研究者番号	(和文) 森田 洋行・和漢医薬学総合研究所・教授・1-17 (英文) Hiroyuki MORITA, Institute of Natural Medicine, University of Toyama, Professor,1-17
相手国側代表者 氏名・所属・ 職名・研究者番号	(英文) SUBEHAN Lallo, Faculty of Pharmacy, University of Hasanuddin, Indoensia, Lecturer, Head of Magister Pharmacy Program,4-5
30年度の 研究交流活動	<p>平成30年度7月に富山大学和漢医薬学総合研究所の森田洋行とウォンチン ピアウ、及びインドネシア・ハサヌディン大学薬学部 SUBEHAN Lallo 副学部長がインドネシアのアンパナで薬用植物に関する資源調査をおこなった。また、この際、森田教授が同地で開催された国際シンポジウムにて本事業の成果の一部について講演した後、共同研究と若手研究者の富山大学への派遣について意見交換をおこなった。一方、エジプト・カイロ大学薬学部 ALI MAHMOUD ALI HASSANEEN ELHALWANY 准教授の共同研究者であるエジプト国立ドッキ研究センターの Ahmed Atef Abdel-Maguid Essa El-Beih 准教授がエジプト政府短期研究派遣制度により、平成30年8月から半年間来日し、森田教授とのエジプト産微生物からの化学成分に関する共同研究を実施した。さらに、エジプト・カイロ大学薬学部の Sherif Ahmed Muhammed Ahmed Hamdy 実験助手が平成31年1月から研究生として来日し、天然資源有効成分の生合成に関わる酵素を利用した新たな化合物の生産に関する共同研究を開始した。同氏は、本共同研究を引き続き推進するため、平成31年から本学博士後期課程に進学することが決定している。本年度においては、Ali 准教授の紹介のもと、カメルーン・チャング大学 Maurice Ducret Awouafacka 講師と共同でカメルーン産薬用植物からの生物活性化合物の探索を実施した。</p>
30年度の 研究交流活動 から得られた 成果	<p>平成30年度は、平成29年度に引き続き、インドネシア及びエジプトの未だ科学的解析の特に乏しい天然資源に焦点をあてさらなる生物活性化合物を入手すること、及び、さらに、本年度は、エジプトのみならず、アフリカの薬用植物に対象を広げ、さらなる生物活性化合物を取得することを目的とした。この実施計画に基づき、本年度は、平成30年度にアンパナで採集した薬用植物から化合物の単離・精製を進めた結果、インドネシア産オトギリソウ科薬用植物から1種の新規と思われる化合物を単離することができた。現在、その構造解析を進めている。さらに、エジプト国立ドッキ研究センターの Ahmed Atef Abdel-Maguid Essa El-Beih 准教授が、和漢医薬学総合研究所・天然物化学教室にて、エジプトの土壌サンプルから単離した微生物について化学成分の単離を進めることにより、ヒトがん細胞に対して細胞毒性を示す2種の新規化合物を単離することができた。本成果については論文を準備中である。一方、エジプト以外のアフリカの植物として、カメルーン産植物を対象として化合物の単離・精製を進めた結</p>

	果，同国マメ科植物から抗菌活性を示す1種の新規クロモンと1種の新規フラボノイドの単離に成功した。本成果を1報の論文として印刷公表した。
--	---

整理番号	R-2	研究開始年度	平成28年度	研究終了年度	平成30年度
共同研究課題名	(和文) 薬物設計と有機合成による新規医薬シーズの創製 (英文) Development of novel drug seeds through drug design and organic synthesis				
日本側代表者 氏名・所属・ 職名・研究者番号	(和文) 松谷 裕二・大学院医学薬学研究部(薬学)・教授・1-9 (英文) Yuji MATSUYA, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences for Research, University of Toyama, Professor,1-9				
相手国側代表者 氏名・所属・ 職名・研究者番号	(英文) LIU Xinyong, School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, China, Professor,2-2 MESELHY Meselhy Ragab , Faculty of Pharmacy, Cairo University, Professor, 5-1				
30年度の 研究交流活動	<p>天然薬物資源(動植物や微生物など)は、創薬リード発掘の宝庫であり、生物活性天然物をモチーフとした薬物設計は、新規医薬品創出のための有効な手段となっている。このような状況に鑑み、生理活性が期待されるいくつかのタイプの天然物誘導体の合成に取り組み(富山大学、薬品製造学研究室および分子合成化学研究室)、山東大学(中国)、山東省医学科学院薬物研究所(中国)、およびカイロ大学(エジプト)との共同研究を実施した。</p> <p>抗癌作用が期待されるマクロライド天然物、CJ-12,950の各種誘導体の合成経路開拓に取り組み、その進捗状況と研究の方向性について、山東大学の研究者(4名)と9月10~12日開催の第3回TAAシンポジウムにて意見交換をおこなった。また、細胞毒性を有するピロロインドリジン型アルカロイドの合成研究を進め、同様に意見交換をおこなった。</p> <p>スフィンゴシン誘導体については4員環を含む天然物 penaresidin 類の全合成について山東省医学科学院薬物研究所(中国)の劉波博士と第3回TAAシンポジウムにて情報交換した。</p> <p>抗癌活性ステロイド天然物である guggulsterone をリード構造として9種類の非天然型誘導体を合成し、それらの生物活性評価の方法について、9月10~12日開催の第3回TAAシンポジウムにおいてカイロ大学の研究者</p>				

	<p>(3名)とディスカッションした。意見交換の結果、NF-κB を指標とした抗癌性評価および膵臓癌に対する活性評価を、年度内に進めていく方向性を確認した。</p>
30年度の 研究交流活動 から得られた 成果	<p>CJ-12,950 誘導体については、キラルブロックの効率的合成ルートを確認して学術論文として纏め、標的構造の化学合成も達成した。また、ピロロインドリジン型アルカロイドについては、独自の連続型分子変換法を活用することで目的の骨格構築を達成し、こちらも学術論文として報告した。今後、山東大学グループにおいて活性評価とさらなる分子設計を進め、新薬創出のための道筋をつけたいと考えている。</p> <p>スフィンゴシン誘導体については環構造を含む天然物の合成とその類縁体合成を検討していたが、本年度はあらたに 4 員環を含む天然物 penaresidin 類の全合成をおこなった。</p> <p>抗癌活性ステロイド天然物である Guggulsterone では、GSD1～GSD9 の 9 種の誘導体合成を完了し、カイロ大学グループと富山大学薬学部との共同にて NF-κB を指標としたアッセイを実施した。その結果、NF-κB 活性化を顕著に制御する誘導体として GSD1 を見出だした。また、カイロ大学グループと富山大学和漢医薬学総合研究所との共同体制にて、膵臓癌細胞に対する効果をスクリーニングし、GSD1 および GSD7 の 2 つの誘導体が顕著な活性を発現することを明らかとした。いずれも、新しい抗癌剤シーズとして期待できる化合物である。カイロ大学との共同研究においては、富山大学の若手教員や実験を担当した学生がメール等にて情報共有し、学術的な交流をおこなうことができた。本成果は、富山大学とカイロ大学の共同連名にて、3月20～23日開催の日本薬学会第139年会にて学会発表をおこなった。</p>

整理番号	R-3	研究開始年度	平成30年度	研究終了年度	平成30年度
共同研究課題名	<p>(和文) 天然薬用資源のがん・炎症性疾患における薬効評価</p> <p>(英文) Exploration of pharmacological effect of natural products by targeting cancer and inflammatory diseases.</p>				
日本側代表者 氏名・所属・ 職名・研究者番号	<p>(和文) 櫻井 宏明・大学院医学薬学研究部(薬学)・教授・1-8</p> <p>(英文) Hiroaki SAKURAI, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences for Research, University of Toyama, Professor, 1-8</p>				
相手国側代表者 氏名・所属・ 職名・研究者番号	<p>(英文) MESELHY Meselhy Ragab, Faculty of Pharmacy, Cairo University, Professor, 5-1</p>				

<p>30年度の 研究交流活動</p>	<p>様々な病態の成立に炎症が大きく関わることは、近年の研究結果から指摘されている。なかでも、転写因子 NF-<math>\kappa</math>B の活性化を介した炎症性シグナル経路は様々な炎症に伴う細胞死、酸化ストレス応答、細胞老化などに重要であることが明らかとなってきた。本研究計画では、アジア・アフリカで汎用される天然薬用資源から、NF-<math>\kappa</math>B を介した炎症性シグナルをターゲットとした探索研究をおこない、有望なものについてがん・炎症性疾患における動物モデルを用いた薬効評価をおこなう計画である。</p> <p>平成 29 年度は、カイロ大学 (エジプト) から提供された天然薬物ライブラリについて、富山大学で NF-<math>\kappa</math>B レポーター細胞 (マウス乳がん細胞株 4T1) を用いたスクリーニングをおこなった結果、アーユルベータで使われる Guggul と呼ばれるエキス成分が NF-<math>\kappa</math>B 抑制作用を示すことを確認した。そこで、平成 30 年度に富山で開催した The 3rd International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network においてその研究成果を発表した (早川芳弘教授)。その後、カイロ大学と富山大学の研究打合せをおこない、Guggul の主要活性成分として報告のある guggulsterone、およびその誘導体の合成を富山大学で進めることにした。また、合成された化合物の評価と有望化合物を用いた作用機構の解析や、がん細胞の遊走・浸潤活性等における薬効評価をおこなうこととした。</p> <p>その後、合成された化合物のアッセイ結果等をメールで逐次報告し、情報共有しながら計画を進めた。</p>
<p>30年度の 研究交流活動 から得られた 成果</p>	<p>これまでに NF-<math>\kappa</math>B 活性化抑制作用が報告されている <i>E</i>-guggulsterone および <i>Z</i>-guggulsterone について、HeLa 細胞における TNF-<math>\alpha</math> による NF-<math>\kappa</math>B 活性化 (NF-<math>\kappa</math>B p65 のリン酸化、および I<math>\kappa</math>B<math>\alpha</math> の分解) を指標に活性評価をおこなった。その結果、両化合物 (25 <math>\mu</math>M) とも弱いながら活性を持つことを確認した。次に、これら化合物の誘導体 6 化合物について評価した結果、GSD1 に強い活性が認められた。そこで、GSD1 の作用機構の解析を進めた結果、NF-<math>\kappa</math>B 活性化を調節する TAK1 の活性化が阻害されていたことから、TAK1 の上流に作用点があると考えられた。また、GSD1 は、ストレス応答性 MAPK の JNK や p38 を強く活性化することがわかった。</p> <p>マウス乳がん 4T1 細胞を用いた NF-<math>\kappa</math>B レポーターアッセイにおいても、GSD1 に強い抑制作用が見出された。さらに、GSD1 は 4T1 細胞の遊走・浸潤能を抑制することがわかった。</p> <p>次に、GSD1 の活性に必須の構造を明らかにするために合成した 11 化合物の評価をおこなったところ、ステロイド骨格の D 環部分と A 環の置換基が活性発現に重要であることがわかった。今後、ステロイド骨格から新たな構造へと変換することを検討する予定である。</p>

7-2 セミナー

整理番号	S-1
セミナー名	(和文) 日本学術振興会研究拠点形成事業「第3回富山・アジア・アフリカ創薬研究シンポジウム (TAA-Pharm シンポ)」 (英文) JSPS Core-to-Core Program “The 3rd International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network (3rd TAA-Pharm Symposium)”
開催期間	平成30年9月10日 ~ 平成30年9月12日 (3日間)
開催地(国名、都市名、会場名)	(和文) 日本、富山市、富山国際会議場 (英文) Japan, Toyama, Toyama International Conference Center
日本側開催責任者 氏名・所属・職名・ 研究者番号	(和文) 矢倉 隆之・富山大学大学院医学薬学研究部(薬学)・教授・1-1 (英文) Takayuki YAKURA, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences for Research, University of Toyama, Professor, 1-1
相手国側開催責任者 氏名・所属・職名・ 研究者番号 (※日本以外での開催の場合)	(英文)

参加者数

派遣先 派遣元		セミナー開催国 (日本)		備考
		A.	B.	
日本	A.	50/	150	
	B.	104		
(中国)	A.	6/	18	
	B.	0		
(韓国)	A.	3/	9	
	B.	0		
(インドネシア)	A.	2/	6	
	B.	0		
(エジプト)	A.	3/	9	
	B.	0		
合計 <人/人日>	A.	64/	192	
	B.	104		

A. 本事業参加者 (参加研究者リストの研究者等)

B. 一般参加者（参加研究者リスト以外の研究者等）

※人／人日は、2／14（＝2人を7日間ずつ計14日間派遣する）のように記載してください。

※日数は、出張期間（渡航日、帰国日を含めた期間）としてください。これによりがたい場合は、備考欄にその内訳等を記入してください。

セミナー開催の目的	<p>研究者間での情報，知識の共有と研究計画の検討。</p> <p>参加研究者の多くが一堂に集まって，これまでの創薬研究の成果を發表することにより，研究者間での情報，知識の共有を容易にする。また，メール等のやり取りでなく，顔を合わせて議論することにより，研究の進展，今後の検討計画についての議論を深める。</p>		
セミナーの成果	<p>研究者間の情報，知識の共有，研究計画の進展はもちろん，大学院生とのディスカッションによる若手研究者との交流が促進された。また，今回は富山県内企業研究者の講演もあり，外国人研究者が県内製薬企業の研究を認知するとともに，研究者間の交流が生まれた。</p>		
セミナーの運営組織	<p>組織委員長：酒井 秀紀 富山大学大学院医学薬学研究部長・薬学部長</p> <p>事務局長（開催責任者）：          矢倉 隆之 富山大学大学院医学薬学研究部・教授</p> <p>組織委員：松谷 裕二 富山大学大学院医学薬学研究部・教授          森田 洋行 富山大学和漢医薬学総合研究所・教授          櫻井 宏明 富山大学大学院医学薬学研究部・教授</p> <p>事務局：富山大学国際部国際交流課</p>		
開催経費 分担内容 と金額	日本側	内容 国内旅費・外国旅費 その他経費（印刷費，会場費，会議費， レセプション経費）	金額 3,781,723 円
	(中国) 側	内容 経費負担なし	
	(韓国) 側	内容 経費負担なし	
	(インドネシア) 側	内容 経費負担なし	
	(エジプト) 側	内容 経費負担なし	

## 8. 平成30年度研究交流実績総人数・人日数

### 8-1 相手国との交流実績

派遣先 派遣元	四 半 期	日本	中国	韓国	インドネシア	エジプト	合計
		1	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )
2	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	2 / 12 ( 0 / 0 )	/ ( / )	2 / 12 ( 0 / 0 )
3	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	0 / 0 ( 0 / 0 )
4	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	0 / 0 ( 0 / 0 )
計		0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	2 / 12 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	2 / 12 ( 0 / 0 )
中国	1	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	0 / 0 ( 0 / 0 )
2	6 / 35 ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	6 / 35 ( 0 / 0 )
3	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	0 / 0 ( 0 / 0 )
4	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	0 / 0 ( 0 / 0 )
計		6 / 35 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	6 / 35 ( 0 / 0 )
韓国	1	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	0 / 0 ( 0 / 0 )
2	3 / 9 ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	3 / 9 ( 0 / 0 )
3	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	0 / 0 ( 0 / 0 )
4	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	0 / 0 ( 0 / 0 )
計		3 / 9 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	3 / 9 ( 0 / 0 )
インドネシア	1	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	0 / 0 ( 0 / 0 )
2	1 / 9 ( 1 / 3 )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	1 / 9 ( 1 / 3 )
3	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	0 / 0 ( 0 / 0 )
4	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	0 / 0 ( 0 / 0 )
計		1 / 9 ( 1 / 3 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	1 / 9 ( 1 / 3 )
エジプト	1	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	0 / 0 ( 0 / 0 )
2	3 / 21 ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	3 / 21 ( 0 / 0 )
3	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	0 / 0 ( 0 / 0 )
4	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	/ ( / )	0 / 0 ( 0 / 0 )
計		3 / 21 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	3 / 21 ( 0 / 0 )
合計	1	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )
2	13 / 74 ( 1 / 3 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	2 / 12 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	15 / 86 ( 1 / 3 )
3	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )
4	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )
計		13 / 74 ( 1 / 3 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	2 / 12 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	15 / 86 ( 1 / 3 )

※各国別に、研究者交流・共同研究・セミナーにて交流した人数・人日数を記載してください。(なお、記入の仕方の詳細については「記入上の注意」を参考にしてください。)

※相手国側マッチングファンドなど、本事業経費によらない交流についても、カッコ書きで記入してください。

※相手国以外の国へ派遣する場合、国名に続けて(第三国)と記入してください。

### 8-2 国内での交流実績

第1四半期		第2四半期		第3四半期		第4四半期		合計	
/	( / )	5 / 18	( 45 / 135 )	/	( / )	/	( / )	5 / 18	( 45 / 135 )

## 9. 平成30年度経費使用総額

(単位 円)

	経費内訳	金額	備考
研究交流経費	国内旅費	261,520	国内旅費、外国旅費の合計は、研究交流経費の50%以上であること。
	外国旅費	3,268,520	
	謝金	0	
	備品・消耗品購入費	1,872,617	
	その他の経費	997,343	
	不課税取引・非課税取引に係る消費税	0	受託機関（大学）にて負担
	計	6,400,000	研究交流経費配分額以内であること。
業務委託手数料		640,000	研究交流経費の10%を上限とし、必要な額であること。また、消費税額は内額とする。
合計		7,040,000	