

平成18年度

政策創薬総合研究  
重点研究報告書（I）

## 目 次

課題番号		
KH11001	バイオフィotonicsを利用した細胞組織障害を視る、測る、解析する技術の開発	川西 徹 …… 1
KH11002	成長制御機構の解明と成長障害治療法の開発	緒方 勤 …… 16
KH12072	変異を克服した画期的抗ウイルス薬の開発	野口博司 …… 21
KH21004	動脈硬化症と血栓症にかかわるスフィンゴシン1-リン酸 (S1P) 受容体 (S1P3) の拮抗薬の開発	望月直樹 …… 30
KH21005	遺伝子改変動物を用いた病態関連因子の解明と創薬への応用に関する研究	田上昭人 …… 40
KH21006	病態時の侵害情報伝達に関与するプリン受容体の機能解明	井上和秀 …… 100
KH21007	蛋白立体構造異常を原因とするコンフォメーション病に対する病態解明と創薬探索システムの確立	桃井 隆 …… 126
KH21008	高密度CGHアレイを用いた新規白血病・リンパ腫治療薬の標的分子の探索	小川誠司 …… 144
KH21009	脂質代謝・機能の解明とその抗微生物薬開発への応用	花田賢太郎 …… 154
KH21010	繊維芽細胞の放出するmacrophage活性化因子とJAG1蛋白の関連と臓器繊維化の機序解明	香坂隆夫 …… 168
KH21011	血管におけるレクチンを介する生体防御システムの解明と創薬への応用	若宮伸隆 …… 181
KH21012	コネキシン遺伝子の癌抑制機能の網羅的解析; 癌予防および治療への応用	矢野友啓 …… 196
KH21013	免疫グロブリン大量静注療法的作用機序解明と新しい治療標的分子の探索	阿部 淳 …… 208
KH21014	受精および初期胚発生における糖鎖の役割解析とその応用に関する研究	藤本純一郎 …… 221
KH21015	細胞内エネルギー代謝制御分子の機能発現機構の解明と新規治療薬への応用	江崎 治 …… 235
KH21018	アルツハイマー病における新規創薬ターゲット検索のための、APP細胞内ドメインの機能解析	中山耕造 …… 247
KH21019	創薬への応用を目標としたB細胞の分化・増殖・細胞死の制御機構解明に関する研究	上出利光 …… 262
KH21021	エンドトキシン認識・刺激伝達機構の解明と医療への応用に関する研究	西島正弘 …… 286
KH21022	ウイルスRNA結合ペプチドを用いたC型肝炎治療薬の開発	鈴木哲朗 …… 300
KH21023	末梢血幹細胞の分化増殖機構の解明と創薬への応用に関する研究	葛西正孝 …… 310
KH21101	DNAマイクロアレイによる多発性硬化症の迅速診断法の樹立に関する研究	佐藤準一 …… 318

KH22073	機能性精神疾患のハイスループットSNPs解析と機能解析による創薬標的分子の解明	功 刀 浩 …… 344
KH31024	超難溶性薬物の効率的製剤化に非晶質の特異性を活用する技術とその評価法の確立	吉 岡 澄 江 …… 358
KH31025	生薬及び漢方処方の方の科学的品質保証に関する研究	合 田 幸 広 …… 373
KH31026	食中毒細菌の新規迅速検査法の開発とその評価法に関する研究	工 藤 由 起 子 …… 390
KH31027	ハイスループット・ヒト型遺伝毒性試験系の構築	能 美 健 彦 …… 402
KH31028	ヒト肝細胞で置換された肝臓を持つマウスの医薬品開発への利用ー非拘束マウスの胆汁採取分析技術の確立ー	吉 里 勝 利 …… 417
KH31029	高度分析評価技術を応用した医薬品製剤開発および製造工程管理手法の研究	檜 山 行 雄 …… 435
KH31030	患者個別化薬物治療のための遺伝子タイピング法及びメタボロミクス的手法の開発に関する研究	斎 藤 嘉 朗 …… 449
KH31031	細胞医療に用いられる細胞組織利用医薬品の品質・安全性評価技術の開発	山 口 照 英 …… 466
KH31032	医薬品等の有効性・安全性を保証するための分析・解析技術の評価と標準化に関する研究	林 謙 …… 481
KH31034	プロテオミクス及び構造生物学的アプローチ等を用いたバイオ医薬品の特性解析・品質評価技術の開発	川 崎 ナ ナ …… 494
KH31035	生物由来製品のウイルス安全性に関する基盤研究	内 田 恵 理 子 …… 509
KH31036	臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報活用のための基盤研究	東 純 一 …… 525
KH32074	IT技術を用いた低コストかつ高品質な大規模臨床試験実施基盤の構築	永 井 洋 士 …… 537
KH41037	抗フリーラジカル療法を目指した基盤研究と創薬への応用	網 脇 祥 子 …… 551
KH41038	ボツリヌス神経毒素有効成分を利用したジストニア・痙縮等の治療法の確立と筋萎縮性側索硬化症に対するdrug delivery systemの開発	梶 龍 兒 …… 566
KH42075	熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究	名 和 行 文 …… 576

## 生薬及び漢方処方of科学的品質保証に関する研究

所属 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部  
研究者 合田 幸広  
研究期間 平成16年4月～平成19年3月

研究要旨 朮類生薬、刺五加、ガジュツ、車前子、人参類生薬、延命草等に関し遺伝子情報に基づく基原鑑定法を検討した。朮類生薬に関する検討は、日本薬局方の参考情報として反映される。また、漢方処方の各種定量試験、処方中生薬の確認試験等を検討した。

### 分担研究者

- (1) (株)ツムラ生薬・資源研究所 寺林 進、  
生薬研究部 近藤 健児
- (2) 三栄源エフ・エフ・アイ(株)品質保証部検査課 荒川史博
- (3) (株)栃本天海堂品質管理部 山本 豊
- (4) (株)ウチダ和漢薬研究開発部 藤田正雄
- (5) 名古屋市立大学大学院薬学研究科生薬学研究室 水上 元
- (6) 富山大学和漢医学総合研究所資源開発研究部門生薬資源科学分野 小松かつ子
- (7) (株)ツムラ生産本部静岡工場 山本藤輔
- (8) (株)小太郎漢方製薬株式会社研究所 近藤誠三
- (9) カネボウ(株)漢方ヘルスケア研究所 山本恵一
- (10) ジェービーエス製薬栃木工場製品開発部 田村 真

### A. 研究目的

生薬は、まず基原植物をもって適否の判定がなされる。基原植物の鑑定は、経験者の特殊な技能である五感による官能試験や鏡検による形態学的試験による場合が多く、熟練するのに長い期間が必要となる。経験によらない方法として、化学的な分析法が存在するが、分析対象になる二次代謝産物は、種々の環境要因により一定の範囲で変異する形質であり、環境によって示す様々な変異範囲を規定しなくてはならない。他方、植物の遺伝子塩基配列の違いを識別するジェノタイピング技術により、基原植物を規定すれば、遺伝子型そのものを観察することになり、種の規定に曖昧さを排除できることになる。この様な背景の下、本課題では、まず生薬について、ジェノタイピング技術による品質保証法の確立を目的として研究を遂行する。さらに、医療の現場では、生薬のほとんどは漢方処方

形態で使用されるところから、漢方処方の品質保証法として、化学的な分析法の確立をめざす。レギュラトリーサイエンスとしての本研究は、生薬、漢方処方の規格設定にかかる問題を良く知る国立研究機関の研究者と、形態学的に植物鑑定が終了した生薬の供給ができ、さらに現場サイドで手法のバリデーション等の検討が可能な企業、並びに、先端的な研究手法の開発が可能な大学の研究者の共同で行われることで、最も効果的に行われると考えられ、本研究の成果より精度の高い品質保証が可能となる。また、本研究の班員の多くは、薬局方調査会の委員であり、本研究の成果を日本薬局方に反映させることで、アウトカムの明確な研究となり得るものとする。

### B. 研究方法

種の明確な標準植物試料は、各大学機関及びメーカーの標本を使用した。生薬は、おもに中国市場でその生薬名で取り扱われているものについて、分担研究者の所属する複数の会社を通し、なるべく多くの産地から入手を試みた。また別に、日本薬局方調査会生薬等委員会等より、国内で流通する試料を入手した。これらの生薬は、それぞれ、日本薬局方に従い別に生薬の適、不適を判定した。漢方処方、日本漢方・生薬製剤協会を通じ、各処方ごとに、可能な限り多数の医療用漢方エキスを入手した

### C. 研究結果と考察

<生薬の科学的品質保証に関する研究>

#### C-1. 朮類生薬

朮類生薬 (*Atractylodes*) の ITS1 領域の塩基配列、および *trnK* 領域の塩基配列を解析し、蒼朮の基原植物である *A. lancea*, *A. chinensis*, 白朮の基原植物である *A. ovata*, *A. japonica* の鑑別サイトを確定した。次いで、流通してい

る朮類生薬の基原種について調べた。その結果、白朮として市場に流通している生薬は、いずれも *A. ovata*, *A. japonica* を基原とするものであり、基原的な問題はなかった。一方、蒼朮市場品としてしばしば白朮が流通していることが明らかになった。また、また、*A. lancea* と *A. chinensis* の交雑個体を基原とする蒼朮が市場に存在していることが判明した。以上の検討により、蒼朮と白朮の鑑別と基原種の同定には 雑種まで区別できる ITS1 領域の塩基配列を利用した方法が適切であることが判明した。これらの情報を基に、PCR 法を用いる朮類生薬の簡便な同定法を確立し、ビャクジュツのソウジュツに対する純度試験法のプロトコールを作成した。本プロトコールの基づき、共同試験を実施し、バリデーションを行った結果、良好な結果が得られ、日本薬局方 (15 局第一追補) の参考情報に収載予定となった。さらに、引き続きより頑健性のある分析法を検討し、PCR-RFLP を利用した試験法を確立した。

#### C-2. シゴカ

シゴカ市場品は、ITS 領域において、大きく 3 つの遺伝子型に分類された。最も数の多かった type 1 は、*Eleutherococcus senticosus* の配列と一致した。type 2 は、*E. sessiliflorus* 等と一致した。1 検体のみ観察された type 3 は、*Aralia elata* var. *mandshurica* とほぼ一致した。DNA 配列解析の結果から、市場に流通するシゴカには、高い比率でマンシュウウコギなどのエゾウコギ (*E. senticosus*) の近縁植物を基原とするものが含まれており、同一ロット内で複数の基原種が含まれている場合も認められた。HPLC/PDA 分析の結果、syringaresinol diglucoside (SG) は、分析を行った全ての個体で検出された。他方、Eleutheroside B (EB) は不適種である type 2 の配列を持つ試料で含有せず、刺五加の基原種の遺伝子型と EB の有無には、相関関係があることが確認された。よって、第十五改正日本薬局方に規定された刺五加の確認試験 (HPLC による EB の定性) は、精度の高い方法であることが明らかになった。さらに、遺伝子型をもとに、PCR-RFLP によるシゴカの鑑別法を検討した。その結果、制限酵素 *Nru* I、*Nco* I を使用した PCR-RFLP により各試料とも予期した通り、type 1 と type 2 それぞれに特徴的なバンドパターンを示し、明確に、両者の遺伝子型を区別可能であることが明らかとなった。

次に、葉緑体 DNA である *trnK* 遺伝子の塩基配列について解析を行い、*Panax ginseng* を Out group として最節約法で系統樹を構築した。

その結果、*E. senticosus* の各検体、*E. sessiliflorus* と *E. sieboldianus*、*E. trichodon* と *E. spinosus* がそれぞれクレードを形成し、また *E. trichodon* と *E. spinosus* は *E. senticosus* と近縁であることが示された。*E. senticosus* と *E. sessiliflorus* のそれぞれが種内で相同の配列を示し、かつ 2 種の間で違いが認められたことから、これらの箇所の塩基配列が 2 種を区別するマーカー配列になり得るものと考えた。これらの情報をもとに、市場品が *E. senticosus* であることを簡便に鑑別するため、PCR-RFLP 法の応用を検討した。制限酵素 *Ase* I を使用した方法を確認し、入手した試料により分析を行った結果、各試料とも予期した通りのバンドパターンを示し、本法でも、*E. senticosus* が明確に確認できることが明らかとなった。

#### C-3. *Curcuma* 属生薬

*Curcuma* 属植物は植物分類学的に未整理な分類群の一つとされ、種の同定が難しい。本研究では、莪朮についてまず、葉緑体 DNA, *trnK* 遺伝子領域の配列解析を行い、遺伝子型によるタイプ分類を行った。その結果、日本産市場品はすべて *C. zedoaria* Rosc., 日本に流通する四川省産 / 中国産 3 市場品はすべて *C. phaeocaulis* の根茎であった。また、中国広西壮族自治区産、広東省産市場品では *C. kwangsiensis* (gl)、*C. phaeocaulis* およびそれらの 1-2 塩基置換体の混合品、浙江産は *C. wenyujin* であることが判明した。さらに、精油成分についても、分析を行い、5 タイプに整理できることが判明した。よって、今後基原と精油成分組成から莪朮の規格化が可能であるものと考えられた。また、現在の局方にはガジュツの試験法として精油定量法が規定されている。しかし、本法は加熱加工が施された中国産ガジュツにのみ適用可能であることが判明した。一方、加熱処理をしていない日本産では精油定量法の際に気泡が生じ、正確な測定ができなかった。これに代わる方法としてエーテルエキス含量定量法を行った結果、エーテルエキス含量は精油含量と概ね相関していることが明らかとなり、精油定量法が適用できない市場品に関しては本定量法による評価が有効であると考えられた。

#### C-4. 人参類生薬

遺伝子情報に基づいた *Panax* 属植物の同定法の検討を行った。これまでの知見で得られた *matK* 遺伝子の塩基配列に基づいて設計した 8 種類のプライマーを用いて一塩基伸長反応を行

った。その結果、同属 13 分類群が 5 グループに分けられ、さらに *P. quinquefolius*、*P. notoginseng*、*P. vietnamensis*、*P. vietnamensis* var. *fuscidiscus*、*P. zingiberensis*、*P. japonicus* var. *angustifolius* の 6 分類群が同定できることが明らかになった。

#### C-5. 延命草

まず、日本に分布する延命草の基原植物ヒキオコシ及びクロバナヒキオコシについて、核 rDNA、ITS 領域の配列解析並びに成分分析を行ったところ、どちらも遺伝子型が安定しており、その成分は、enmein 型、oridonin 型及びその中間型に分類されることが示された。また、その基原植物は、*Isodon japonicus* 及び *I. trichocarpus* であることが確認された。次いで、市場品並びに中国から入手した生薬について同様の分析を行ったところ、中国産の延命草は、局外生規が定める延命草の基原植物、*I. japonicus* 及び *I. trichocarpus* とは異なる同属植物であることが明らかとなった。また、中国産の *Isodon* 属植物には、複数の配列の混合物として検出された検体もあり、多くの遺伝子型が見出された。中国国内には、多くの *Isodon* 属植物が分布し、その中には、薬用に供される種も少なくないことから、以上の結果は、その事実を反映していると考えられる。

#### C-6. 車前草、車前子

基原の明確なオオバコ属植物の ITS1 及び ITS2 領域の塩基配列解析を行った。その結果、これらの領域の遺伝子配列に基づいてオオバコ属植物の種鑑別を行うことが可能であると考えられた。そこで、車前草の市場品について ITS1 および ITS2 領域の塩基配列を解読し、基原植物の同定を試みた。その結果、日本産は全てオオバコ (*P. asiatica*) であった。中国産は、19 検体のうち *P. asiatica* と配列が一致するものは 1 検体だけであった。また、台湾産のオオバコ *P. asiatica* var. *densluscula* と一致したものが 6 検体、さらに中国薬典で車前草の基原植物として規定されているムジナオオバコ (*P. depressa*) と塩基配列が一致したものは 3 検体であった。その他のものとしては、*P. erosa* が 6 検体、セイヨウオオバコ (*P. major*) が 2 検体存在していた。また、中国産のものでは、*P. asiatica* var. *densluscula* と *P. major* の種間雑種と考えられるものが 1 検体存在した。また、理化学試験用生薬標準品として準備された車前子から増幅した ITS1 および ITS2 領域の塩基配列は、台湾産オオバコ (*P. asiatica* var. *densluscula*) と一致し、本種を基原とするもの

であると考えられた。

#### C-7. 半夏、天南星、細辛

調査した半夏および天南星の基原植物の ITS 領域の塩基配列、および Genbank/ EMBL/ DDBJ に登録されている *Pinellia* 属および *Arisaema* 属植物の ITS 領域の塩基配列より、半夏、天南星の原植物を含む *Arisaema*、*Pinellia* 属各種の鑑別に ITS 領域の塩基配列の比較が有効であることが示唆された。ただし、*Arisaema* 属においては未調査の種が多数有り、また種内変異が認められることから、今後より多くの種、サンプルに基づく調査が必要だと考えられる。細辛の基原植物について ITS 領域の塩基配列を調査した結果、これらには、7 タイプのジェノタイプが確認された。また、1 試料はウスバサイシン類ではない *Asarum caulescens* フタバアオイとほぼ一致した。

<漢方処方科学的品質保証に関する研究>

#### C-8. 朮配合処方の定量分析についての検討

白朮配合の苓桂朮甘湯 エキスについて、atractylenolide III (ATLIII) を指標にした HPLC による定量法について検討した。同様に、蒼朮配合の苓桂朮甘湯 エキスについても、atractylodin (ATDN) を指標成分とした HPLC 定量法について検討した。確立した方法をもとに、研究班の各社でバリデーションを行ったところ、各メーカーの品質保証で使用する汎用カラムでは、ATLIII とジュツ以外の生薬由来と考えられる妨害ピークとの完全分離が難しいことが判明した。他方、ATDN については良好な分離が得られた。そこで、成分含量測定用試薬とする ATDN の供給について重要な要因となる安定性について検討を行った。その結果、ATDN は、5°C 以下の保存条件で、次第に微褐色から褐色、さらに黒色に変色し、容易に酸化・重合等が生じるものと考えられた。従って、安定性の面で試薬としての販売に難点があり、今後の検討が必要なことが明らかとなった。

#### C-9. チンピ配合処方の定量分析に関する検討

指標成分と考えられる hesperidin の市販試薬について NMR を測定したところ、diastereomer 混合物であることが判明した。そこで、diastereomer の分離をはかるため、各種 HPLC 条件を検討した結果、順相キラルカラムを用いることで、hesperidin (2S 体) と 2-epi-hesperidin (2R 体) がうまく分離できることが明らかとなった。また、検出器に CD を使用することで、このような化合物の 2R 体と 2S 体が容易に区別できることを示した。六君子湯エキス 8 製品と釣藤散エキス 3 製品について HPLC 分析

を行ったところ、2S体:2R体比は、前者で67:33-87:13、後者で84:16-92:8であることが判明した。市販の製剤用エキスでは、熱水抽出を行いスプレードライ乾燥を行うため、その間に、市販のチンピで保持されていた hesperidin が2位でラセミ化を起こしたものと推測された。次に、これらの結果を考慮して、日本試薬協会と共同で、純度の高い hesperidin を日本薬局方の分析用標品として準備した。さらに hesperidin を指標とした補中益気湯の定量分析法について検討し、原案を提示した。

C-10 トウヒ及びキジツ配合処方の指標成分についての検討

トウヒ、キジツ配合処方の定量分析法の指標成分として、naringin、neohesperidin を選択し、diastereomer が分離する HPLC 条件を確立した。さらに、処方エキスについて応用可能か検討したところ、大柴胡湯、排膿散及湯、五積散、茯苓飲、通導散の各エキスにおいて、良好な分離ピークが得られることが判明した。また、キジツ中では、naringin、neohesperidin の diastereomer との相対比はそれぞれ74%以上、94%以上であった。他方、処方エキス中では、42%以上、57%以上であり、処方エキスが調製される段階で、2位の反転がおり、diastereomer (2R体)に変換されていることが判明した。

C-11. 小青竜湯中カンキョウの確認試験法

小青竜湯におけるカンキョウの確認試験法として [6]-ショールガオールを指標とした TLC 法を確立し、局方原案として提示した。

C-12. 牛車腎気丸エキスの確認試験の検討

サンシュユ、ボタンピ、ブシについては、それぞれロガニン、ペオノール、ベンゾイルメサコニンを確認する手法を確立した。ケイヒにおいては、生薬の指標成分であるケイアルデヒドの含量が少なく妨害成分との分離が困難であったので、2-メトキシシナナムアルデヒドを確認する方法を確立した。ジオウは現行の局方で TLC 法による確認試験が設定されていない。そこで文献等で報告されているスタキオース(熟ジオウも考慮しマンニトリオースも含め)を目標として検討を行い、スタキオースとマンニトリオースの混合スポットを検出する系を確立した。タクシャ、ゴシツも現行の局方で TLC 法による確認試験が設定されていない。そこで、文献等を参考に検討を行い、それぞれアリソール A 及びフィトエクジソン類を指標とする確認試験法を確立した。シャゼンシも同様に現行の局方で TLC による確認試験法が設定されていない。そこで、文献等で生薬に含まれている事が

明らかなゲニポシド酸を指標成分として検討したが、本化合物はエキス中では、ほとんど存在しないことが判明した。そこで、新たに特徴的な成分について検討した結果、酢酸エチル/水/ギ酸混液(6:1:1)の展開溶媒、希硫酸噴霧後加熱で、Rf 値 0.6 付近に暗緑色のスポットが観測されることを示した。今後、理化学試験用車前子との組み合わせで、試験法を確立する予定である。

C-13. ブシ含有処方エキスにおけるジエステルブシアルカロイドに関する純度試験の検討

分配精製後、HPLC を用いジエステルブシアルカロイドを定量する方法を検討した結果、いずれのアルカロイドにおいても 97%以上の回収率となり、良好な結果を得、ブシ含有処方エキスにおけるジエステルブシアルカロイドの純度試験法を確立した。

C-14. ブシ配合処方のブシモノエステルアルカロイドの定量分析法の検討

現段階では、処方エキス中のブシモノエステルアルカロイドの分析法として、HPLC を用い、ベンゾイルメサコニン、ベンゾイルヒバコニン、14-アニソイルアコニンについて定量を行うことが可能となっている。多くの処方エキスでは、ブシ由来のアルカロイドのうち、ベンゾイルメサコニンが40%以上を占め、ベンゾイルアコニンは、10%以下であることが判明している。今後、ブシモノエステルアルカロイド含量を規格値として採用する場合、やや分離に問題があるベンゾイルアコニンの定量をどうするか、検討が必要と考えられる

C-15. 桂枝茯苓丸エキスのアミグダリン定量分析法の検討

ポリアクリルアミドカラムを用いて精製し、HPLC を用いたアミグダリン定量法を確立した。今後、室間再現性について検討を予定している。

C-16. ニンジン配合処方中のギンセノシド Rg1 の定量分析法の検討

Sep Pak C18 を前処理カラムとする試験法について検討した結果、妨害成分が除去されることを確認した。また、日局ニンジンで規定されている、アルカリ処理についても検討したが、操作の有無により、定量値に差がないことが判明した。さらに、各種カラムの検討を行ったところ、どのカラムにおいても良好な分離を示すことが明らかとなった。今後、室間再現性について検討を予定している。

D. 結論

朮類生薬、刺五加、ガジュツ、人参類生薬、

延命草、車前子、車前草、半夏、天南星、細辛  
 に関し遺伝子情報に基づく基原鑑定法を検討した。  
 このうち、特に朮類生薬に関する検討は、  
 日本薬局方の参考情報「遺伝子情報を利用する  
 生薬の純度試験」に反映される。また、本研究  
 の結果得られた生薬の遺伝子情報により、より  
 適切な生薬の基原の設定と、基原に対応した確  
 認試験法、定量試験法等の設定が可能になった。  
 さらに、局方収載予定の漢方処方エキスを中心  
 に、漢方処方の各種定量試験、処方中生薬の確  
 認試験等を検討した。多くの結果は、日本薬局  
 方の原案等として提示され、漢方処方の科学的  
 品質保証に直接貢献している。

#### E. 研究発表

##### 論文発表等

- 1) Yamamoto, K., *et al.*, Assay of Ginsenoside Rg1 and Ginsenoside Rb1 in Ginseng and Red Ginseng by High-Performance Liquid Chromatography. *Iyaku-hin Kenkyu*, **36**(5), 211-222 (2005).
- 2) Yomura, K., Nakamura, Y., Ishimatsu, M., Kikuchi, Y., Hashimoto, K., Sakakibara, I., Terabayashi, S., Higuchi, M., Amagaya, S., Aburada, M., Okada, M., Kondo, S., Arimoto, K., Aimi, N., Goda, Y., Sekita, S., Satake, M., Assay of total alkaloids in Uncaria Thorn by HPLC. *Iyaku-hin Kenkyu*, **35**, 143-165 (2004).
- 3) 水上 元「天然薬物素材の遺伝子鑑別」バイオサイエンスとバイオインダストリー **62** (11) 31-34 (2004).
- 4) Uchiyama, N., Kim, I. H., Kawahara, N., Goda, Y., HPLC separation of hesperidin and the C-2 epimer in commercial hesperidin samples and herbal medicines. *Chirality*, **17**, 373-377 (2005).
- 5) Shiba, M., Kondo, K., Miki, E., Yamaji, H., Morota, T., Terabayashi, S., Takeda, S., Sasaki, H., Miyamoto, K., Aburada, M., Identification of Medicinal *Atractylodes* Based on ITS Sequences of nrDNA, *Biol. Pharm. Bull.* **29**(2) 315-320, (2006).
- 6) Naki, Y., Yano, K., Shiba, M., Kondo, K., Takeda, O., Sakakibara, I., Terabayashi, S., Takeda, S., Okada, M., Chemical characterization of the rhizomes of *Atractylodes lancea* and *A. chinensis* identified by ITS sequences of

- nrDNA, *J. Jpn. Bot.* **81**(2) 63-74 (2006).
- 7) Guo, Y., Kondo, K., Terabayashi, S., Yamamoto, Y., Shimada, H., Masao, F., Kawasaki, T., Maruyama, T., Goda, Y., Mizukami, H., DNA authentication of *So-jutsu* (*Atractylodes lancea* rhizome) and *Byaku-jutsu* (*Atractylodes* rhizome) obtained in the market based on the nucleotide sequence of the 18S-5.8S rDNA internal transcribed spacer region. *J. Nat. Med.*, **60**, 149-156 (2006).
- 8) 日本薬局方フォーラム(遺伝子情報を利用する生薬の純度試験) 400-401 15(4), (2006).
- 9) 小松かつ子、佐々木陽平、東田千尋、田中謙、鬱金類生薬の基原と品質 *Food & Food Ingredients Journal of Japan*, **212**(5), in press (2007).
- 10) 丸山卓郎:レギュラトリーサイエンスにおける天然物の基原種鑑別と成分分析、*Food & Food Ingredients Journal of Japan*, **212**(5), in press (2007).
- 11) Uchiyama, N., Kim, I. H., Kikura-Hanajiri, R., Kawahara, N., Konishi, T., Goda, Y., HPLC separation of naringin, neohesperidin and their C-2 epimers in commercial samples and herbal medicines. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, submitted (2007).
- 12) T. Maruyama, H. Kamakura, M. Miyai, K. Komatsu, T. Kawasaki, M. Fujita, H. Shimada, Y. Yamamoto, Y. Goda, Authentication of the commercial *Eleutherococcus senticosus* Rhizome by DNA and chemical analyses, *Planta Med.*, submitted.
- 13) 漢方処方の科学的品質保証に関する成果は、第15改正日本薬局方並びに同第一追補の各漢方処方エキスの項に直接反映されている。

##### 学会発表

- 1) 内山奈穂子、川原信夫、合田幸広「ビャクジュツ、チンピ、トウヒ配合処方の指標成分について」日本生薬学会第51回年会、2004年9月、東京
- 2) 内山奈穂子、川原信夫、合田幸広「ソウジュツ、チンピ配合処方の指標成分について」日本薬学会題125年会、2004年9月、東京



- 3) 佐々木陽平、佐々木聡子、伏見裕利、南雲清二、合田幸広、小松かつ子「ガジュツ及びウコンの試験法に関する研究」日本生薬学会第 51 回年会、2004 年 9 月、神戸
- 4) 佐々木聡子、小松かつ子、佐々木陽平、南雲清二、伏見裕利、合田幸広「日本市場に流通するガジュツの基原-trmK 遺伝子の塩基配列-」日本生薬学会第 51 回年会、2004 年 9 月、神戸
- 5) 司馬真央、近藤健児、三木栄二、山路弘樹、稲垣伸行、寺林進、油田正樹、「nrDNA, ITS 塩基配列による朮類生薬の基原鑑別」日本生薬学会第 51 回年会、2004 年 9 月、神戸
- 6) 近藤健児「生薬の DNA 鑑別」第 16 回生薬漢方製剤の微生物および異物対策ならびに品質管理に関するシンポジウム、2004 年 12 月、大阪
- 7) 司馬真央、近藤健児、山路弘樹、三木栄二、稲垣伸行、寺林進、油田正樹「オケラ *Atractylodes japonica* の ITS に認められる塩基の重なりは分類学的に何を意味しているのか？」日本植物分類学会第 4 回大会、2005 年 3 月、高知
- 8) 丸山卓郎、小松かつ子、川崎武志、藤田正雄、近藤健児、寺林進、嶋田宏志、山本豊、合田幸広「ITS 塩基配列によるシゴカの基原種鑑別」日本生薬学会第 52 回年会、2005 年 9 月、金沢
- 9) 郭 亜紅、水上 元、近藤健児、寺林 進、嶋田宏志、山本 豊、川崎武志、藤田正雄、丸山卓郎、合田幸広「市場品朮類生薬の遺伝子鑑別」第 34 回生薬分析シンポジウム、2005 年 11 月、大阪
- 10) 丸山卓郎、杉本直樹、黒柳正典、鎌倉浩之、合田幸広「延命草の成分と基原種について」日本薬学会第 126 年会、2006 年 3 月、仙台
- 11) 内山奈穂子、金 益輝、川原信夫、合田幸広「トウヒ・キジツの定量試験法の検討」日本薬学会第 126 年会、2006 年 3 月、仙台
- 12) 大家真由子、ZHU Shu、田中 謙、小松かつ子、丸山卓郎、合田幸広、川崎武志、藤田正雄、山本 豊「trnK 遺伝子の塩基配列に基づく刺五加の同定」日本生薬学会第 53 回年会、2006 年 9 月、埼玉
- 13) 中島育美、川崎武志、藤田正雄、丸山卓郎、鎌倉浩之、合田幸広、小松かつ子、山本豊「刺五加市場品の形態学的特徴について」日本生薬学会第 53 回年会、2006 年 9 月、埼玉
- 14) 郭亜紅、山下裕美、水上元、酒井英二、田中俊弘、山本豊、嶋田宏志、川崎武司、藤田正雄、合田幸広「車前草の遺伝子鑑別」日本生薬学会第 53 回年会 日本生薬学会第 53 回年会、2006 年 9 月、埼玉
- 15) Nakai, Y., Identificataion of medicinal atractylodes based on ITS sequence of nrDNA and their chemical characterization., FHH 2<sup>nd</sup> International Symposium 2006.11 (Tokyo)
- 16) 川原信夫「最近の生薬行政の動き」第 18 回生薬漢方製剤の微生物および異物汚染対策ならびに品質管理に関するシンポジウム、2006 年 12 月、大阪
- 17) 久場良亮、田中 謙、ZHU Shu、魏 勝利、合田 幸広、渡邊裕司、小松かつ子「ガジュツの精油成分による品質評価」日本薬学会第 127 年会、2007 年 3 月、富山

F. 知的財産権の出願登録状況  
特になし

---

平成18年度  
政策創薬総合研究  
重点研究報告書(Ⅰ)

平成19年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団  
〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号  
共同ビル(小伝馬町駅前)4F  
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

---

印刷 株式会社 ソーラン社