

アジア研究教育拠点事業「日中における薬用植物の育種と標準化及び創薬に関する研究教育交流拠点」

田中宏幸

Cooperative Research and Educational Center for Breeding and Standardization of Medicinal Plants and Drug Development between Japan and China

Hiroyuki TANAKA

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

(Received December 11, 2008)

A project “Cooperative research and educational center for breeding and standardization of medicinal plants and drug development between Japan and China” was launched in 2006 with the support of National Natural Science Foundation of China (NSFC) and Japan Society for the Promotion of Science (JSPS). The project focuses on medicinal plants that are important sources of traditional medicines and modern drugs. Many of these plants exist in Asian countries and have been utilized in health care to maintain quality of life. Recently, the short supply of some important medicinal plants, like *Glycyrrhiza* sp. and *Ephedra* sp. has become an issue in Japan and China. We believe that cooperative research by many specialist researchers is a prerequisite for overcoming this problem and for establishing a supply of these resources with their highly added values. Furthermore, with our group’s participating researchers utilizing state-of-the-art drug evaluation methods in pharmacological and pharmaceutical sciences, the development of new drugs and treatment candidates using the collaborative resources of this project, which include distinguished natural chemists, is anticipated. Another important aim of the project is to foster young scientists. In the project, we are encouraging them to continue their studies to produce new findings regarding traditional medicines and drug development.

Key words—medicinal plant; traditional medicine; natural resource; drug development

1. はじめに

健康で健やかな生活を送ることは、いつの世も万人が求める理想である。高齢社会の到来とともに生活習慣病や難治性疾患が解決すべき問題としてクローズアップされ、これらの問題解決を志向した様々なアプローチによる創薬研究が展開されている。中でも、身近にある薬用植物をはじめとした自然の恵みを生かした取り組みは、古くて新しいアプローチであり、予防医学的観点から注目されている漢方や天然医薬資源を活用した創薬研究の重要性は褪せることがない。

以上のような情勢を背景として、貴重な薬用資源を扱う専門家が結集し、その有効利用を目指した日

中共同研究が 2005 年度から 5 年間のプロジェクトとしてスタートした。すなわち、九州大学大学院薬学研究院と北京大学薬学院が日中の拠点大学であるマッチングファンド、日本学術振興会アジア研究教育拠点事業「日中における薬用植物の育種と標準化及び創薬に関する研究教育交流拠点」である。私は 2008 年度から本プロジェクトの日本側コーディネーターを務めており、われわれが遂行しているプロジェクトが企画された経緯やこれまでの歩みについて今回紹介したい。

2. プロジェクトの背景、概要

日本側拠点校である九州大学には千人以上の留学生が学んでいるが、その内半数近くが中国からの留学生である。また、アジアビジネス特区となっている福岡県は中国との交流を推進しており、加えて福岡市も人的な交流と人材育成に力を入れるなど、日中交流について地域ぐるみのバックアップ体制を持つことが大きな特徴である。また、九州大学では

九州大学大学院薬学研究院薬用植物育種学分野(〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1)

e-mail: htanaka@phar.kyushu-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 128 年会シンポジウム S39 で発表したものを中心に記述したものである。

2000年からアジア学長会議を主宰し、中国を初めアジア諸国から主要大学の学長を招き大学レベルで連携を深めてきた。2006年には次世代を支えるアジアの若手研究者を育成する目的で、アジアの高校生と日本各地の高校生が集い、討論を進める企画を取り入れるなど、広範かつ独自色のある教育活動を展開してきた。

このような理想的な環境や中国をはじめアジアを志向した九州大学の研究教育活動を背景として、アジア各国共同による研究教育拠点形成プロジェクトの機運が高まり、2004年度に九州大学大学院薬学研究院において客員教授を務められた北京大学薬学院蔡少青教授と九州大学大学院薬学研究院の正山征洋教授（現長崎国際大学薬学部）が中心となって今回の研究教育拠点事業が提案されるに至った。今回のプロジェクトのテーマについては、薬用植物資源の枯渇問題の解決並びに生活習慣病や難治性疾患に有効な天然資源を活用した創薬研究を薬学分野における共通のものとして意見の一致をみることとなった。

アジアの文化遺産の1つである伝統医学、日本における漢方は現在盛んに叫ばれているテーラード医療を先取りしたものと言える。さらに、「漢方は未病を治す」と言われ、医療経済学的観点から注目されている予防医学的側面を持ち、今後益々注目されるものと思われる。ところが、近年漢方を取り巻く環境が急変し、特に漢方薬で使用する生薬資源の枯渇や品質の優れた生薬の安定供給が揺らいでいる。漢方薬に配合される生薬の多くが薬用植物を原料としており、日本に流通する生薬の90%以上を主として中国から輸入している。また、それら生薬の70%以上が自生種を採取している現状にあり、このため過剰採取により資源の枯渇を招くことが危惧されている。取り分け甘草と麻黄は乾燥地帯のみに自生する重要生薬原料で、乱獲により砂漠化に拍車をかけているとの見解から、数年前に自生株の採取は禁止され、漢方・生薬関連領域で一大パニックになったことは記憶に新しい。このような状況に鑑み、九州大学大学院薬学研究院に加え、九州大学大学院農学研究院、国立医薬品食品衛生研究所をはじめ、薬用植物の育種を推進できるメンバーの参画を得、薬用資源の安定供給を目指した研究体制を整え、本プロジェクトの第1の柱である高付加価値薬

用植物の育種とそれら品種の安定供給を図るテーマを立ち上げた。

また、自生種を採取することが多く、栽培種も自生種を栽培化したものだけに留まる多くの生薬原料植物は、品質的なばらつきが大きく、したがって薬効を一定に保つことが困難な生薬も少なくない。このために生薬の標準化は避けて通れない課題である。生薬に関しても残留農薬等の問題が表面化し、安心安全な生薬の生産体制の育成が世界的に求められていることは自明である。以上のような生薬を取り巻く環境に対し、一定した薬効を得るための世界的な基準作り、標準化が強く求められていることから、生薬原料の品質の保持を目指した標準化についての研究内容を本プロジェクトでは3本柱の1つに据えることとした。

さらに、本プロジェクトの第3の研究テーマとして創薬研究を取り上げた。日本の天然物化学研究は世界トップレベルにあり、本プロジェクトには一流の天然物化学者、生物有機化学者に参画頂いた。加えて、創薬研究において鍵を握る画期的医薬資源スクリーニングシステムを構築できる世界的に注目される薬理学的研究、薬剤学的研究成果を持つ研究者の参画も得た。¹⁻¹⁰⁾中国側についても、アジアの創薬研究をリードする人材により構成されており、資源の選定から有効成分の特定までを実施できるバランスのよい体制が築かれている。このような国内外ともに創薬システムを立ち上げられる環境が整っていることが本プロジェクトの特徴である。アジアの叡智を最大限に発揮し取り組む生物資源を活用した創薬シーズの探索研究は、インパクトの大きい成果を生み出すことが期待できる。

以上の大きな3つの柱を支えるのは現在活躍中の研究者に加えて、進取の氣勢に富む学生にほかならない。アジアの貴重な資源、伝統医療を題材とした活発な研究を通して、若手研究者の研究マインドの育成、国際感覚の醸成に精力的に取り組むことを本プロジェクトに盛り込んだ。



田中宏幸

九州大学大学院薬学研究所修士課程平成4年修了、平成5年九州大学薬学部助手、平成13年九州大学薬学部助教授、平成20年九州大学大学院薬学研究所准教授、現在の研究テーマ：薬用植物の生理機能の解明、高付加価値薬用植物の育種。

今回のプロジェクトは2005年度から始まり、2008年度には日本側実施組織は20の大学、研究組織となり、中国側実施組織は14の大学、研究組織を数えるまでになった。4年目を迎えた本プロジェクトは実施組織の拡大に加え、目にみえる成果が着実に現れてきている。また、北京大学蔡少青教授と屠鵬飛教授、復旦大学陳道峰教授、瀋陽薬科大学崔征教授、中国薬科大学李萍教授など本研究交流に参加している相手国研究者の多くは日本に留学した経験があり、さらにこれらの研究者は中国において現在研究リーダーとして活躍中である。このことは、プロジェクトを発展させるために不可欠な深い相互理解と協力関係が容易に得られることを意味しており、本プロジェクトのスムーズな進行の素地とも言える。

3. 研究組織

3-1. 日本側研究組織

拠点機関：九州大学大学院薬学研究院

実施組織代表者：大学院薬学研究院・院長・樋口駿教授

コーディネーター：大学院薬学研究院・准教授・田中宏幸（前コーディネーター：正山征洋教授）

協力機関：九州大学大学院医学研究院，九州大学大学院農学研究院，長崎国際大学薬学部，九州大学大学院歯学研究院，久留米大学医学部，福岡大学薬

学部，第一薬科大学，京都大学大学院薬学研究科，金沢大学大学院薬学研究科，金沢大学自然科学研究科，お茶の水女子大学，徳島文理大学香川薬学部，富山大学和漢薬研究所，琉球大学理学部，福岡県工業技術センター（生物食品研究所），国立医薬品食品衛生研究所，理化学研究所

3-2. 中国側

拠点機関：北京大学薬学院

コーディネーター：北京大学薬学院蔡少青教授

協力機関：北京大学健康科学センター，精華大学，復旦大学，上海薬物研究所，瀋陽薬科大，中国薬科大学，香港中文大学，寧夏薬検所，南京大学化学工学部，南京大学生物学科，慶中医薬研究院，北京協和薬物研究所，中国中医薬研究所

4. 研究交流目標

薬用植物に係わる資源確保と育種研究，生薬の標準化，創薬リードの開発研究を推進することにより，若手研究者育成を行い，当該研究教育の交流拠点を形成し，最終的には日中を中心としてアジア諸国を組み込んだ形の「アジア連合研究センター」の設立を目標としている。以下各部門の全体的な目標を示す。

4-1. 薬用植物の育種と資源枯渇の克服に関する研究 Figure 1 に示すように，薬用植物資源の枯渇克服を目指し，優良な有効成分高含有品種を育成

薬用植物の育種と資源枯渇の克服に関する研究： 薬用成分高含有品種の選抜技術

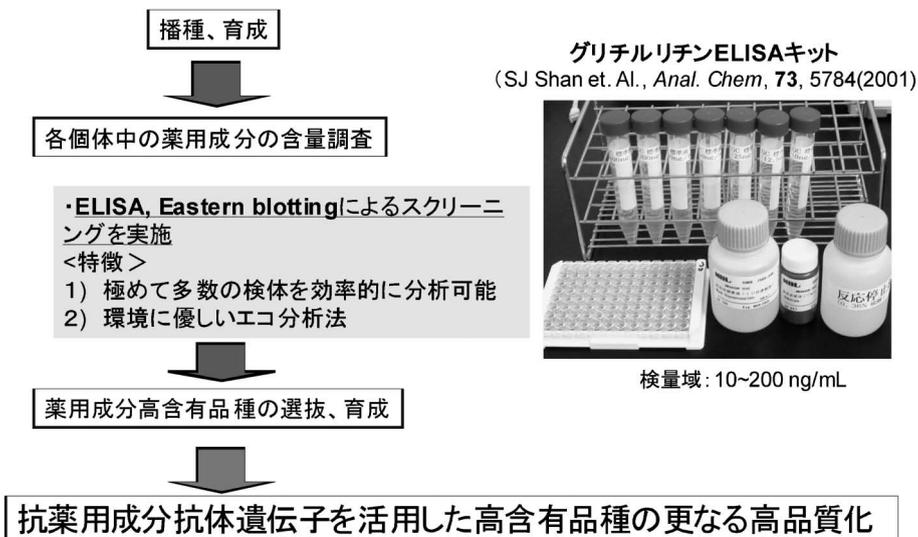


Fig. 1. Outline of Breeding Medicinal Plants with High Yielding Natural Products

する。具体的には、免疫化学的分析キットを用いた効率的な選抜育種を実施する（甘草、麻黄等）。また、新しい分子育種法として代謝酵素ブロック法（黄芩等）と小型化抗体遺伝子導入法（甘草、柴胡等）を適用し、得られた優良種を組織培養により大量増殖する方法論を日中で共同開発する。

4-2. 生薬の標準化 甘草、麻黄等の重要生薬の有効成分に係わる品質評価法を研究開発して、品質基準を日中両国で制定する。最終的には両国の薬局方の統一を目指す。

4-3. 創薬リードの開発 心血管系疾患、がん、糖尿病など重大な難治性疾患の治療薬開発を目指して、新しいアッセイ系を駆使し、リード候補化合物の探索を行う。特定した候補化合物について前臨床・臨床試験により評価を行う。

5. 研究交流活動の状況

5-1. 薬用植物の育種研究部門 九州大学大学院薬学研究院の正山征洋教授は、本プロジェクトの素地となる薬用植物の育種研究として幻覚成分を持たない「無毒大麻」の育種に世界で初めて成功し、繊維としても通用する「とちぎしろ」を育成している。さらに、本種は種苗登録され、在来種「THCA種」に代わり広く栽培されるようになった実績を持つ。また、最近では小型化抗体遺伝子をクローニングし、本遺伝子をホスト植物へ導入することで薬理活性を持つ抗原分子の含量を約3倍高めることに成功した。¹¹⁾ 一方、代謝酵素をブロックして成分含量を高める育種法に関連した研究として、重要生薬黄芩やアヘンの原料であるコガネバナ、ケシが生産するバイカリン、モルヒネ代謝酵素を単離し、クローニングを行っている。^{12,13)} 加えて、優良株を変異させることなく大量増殖可能なバイオ技術を活用した重要生薬原料植物、ニンジン（人参）、トチバニンジン（竹節人参）、カラスビシャク（半夏）、オケラ（朮）、トリカブト（附子）、アカヤジオウ（地黄）、センブリ（当薬）、リンドウ（竜胆）等の育成法を達成している。以上のようなこれまでの成果を土台として、本プロジェクトでは甘草、サフランの育種をはじめとして重要なアジアの薬用植物資源の高付加価値化を推進している。

甘草の育種に関しては、高グリチルリチン含量株の育成を目指した研究を中心に進めており、優良な個体をスクリーニングするために必要な ELISA キ

ットの作成がほぼ完了した。このように、グリチルリチンの実用的な分析が可能となったことは大きな成果と考える [和光純薬㈱へ技術移転]。そのほかの免疫化学的検出法の開発も行い、迅速簡便で育種現場でも活用できるイムノクロマトストリップや資源探索研究にも応用でき、カンゾウ有効成分であるグリチルリチン関連化合物を検出し得る免疫染色法、イースタンプロットングを信頼性の高い手法へと発展させた (Fig. 2)。サフランの育種、育成に関しては、2006年度に内蒙古自治区科学技術庁、内蒙古宇航人高技術産業有限責任会社と正式な共同研究に関する締結を行い、続いて2007年度には中国太倉市に新たな「中日天然薬物研究院」が建設された。生産基地が確保されたことから、今後はサフランの主活性成分、クロシン含量の高い品種の栽培育種研究と大規模な栽培化をスタートさせる計画である。

そのほか、われわれは分子育種による品種改良にも取り組んでおり、その研究の基礎となる成果として、ミサイルタイプの分子育種法を報告している。すなわち、前述のように *Solanum* 属植物の有効成分であるソラマルジンを認識する小型化抗体を植物中で発現させることで、有効成分であるソラマルジン含量を約3倍増加させることに成功した (Fig. 3)。本法が有効成分の含量増加を目指した育種研究に極めて重要であることを明らかにしたことより、本法をさらに充実させ、信頼性の高い手法へ昇華させるとともに、薬用資源として重要なカンゾウ、ダイオウ、ニンジンなどの品種改良へ適用する計画である。

また、そのほかのアプローチとして、薬用成分を生合成する酵素の機能を改変させる手法による育種にも取り組んでいる。これまでに、アサの幻覚成分であるテトラヒドロカンナビノール等の各種大麻成分の生合成酵素遺伝子のクローニングを行い、大麻以外の植物、例えばタバコ等により大麻成分生産株を育成できる可能性を見出した。このことは、アサ中に含まれる幻覚成分の生合成をコントロールした次世代型の無毒大麻の育成を実現する足掛かりともなる研究成果である。

5-2. 生薬の標準化部門 本研究内容は、医薬品食品衛生研究所の合田幸弘生薬部長、お茶の水女子大学生生活環境研究センター佐竹元吉教授を中心に

Eastern blottingによるGC関連化合物の特異的検出

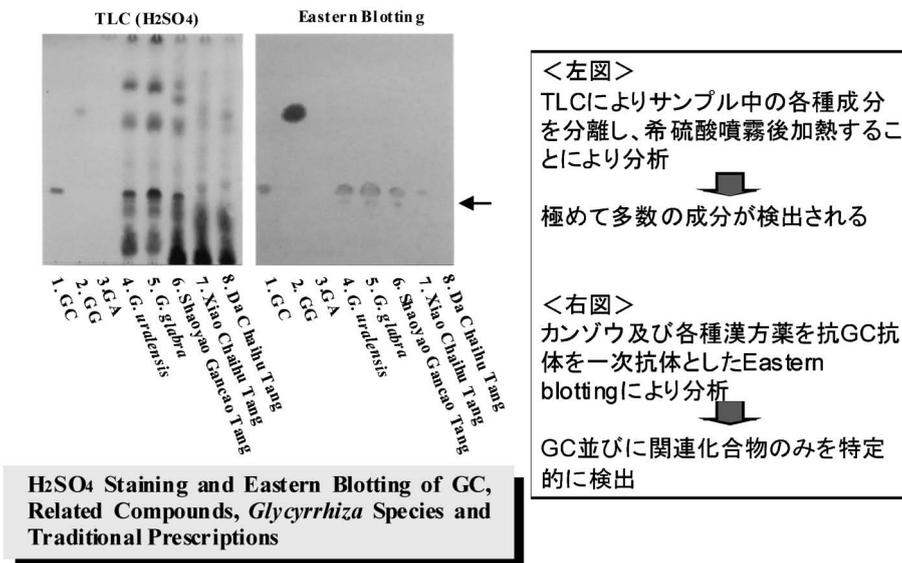


Fig. 2. Eastern Blotting Analysis of Licorices Using Anti-glycyrrhizin Monoclonal Antibody

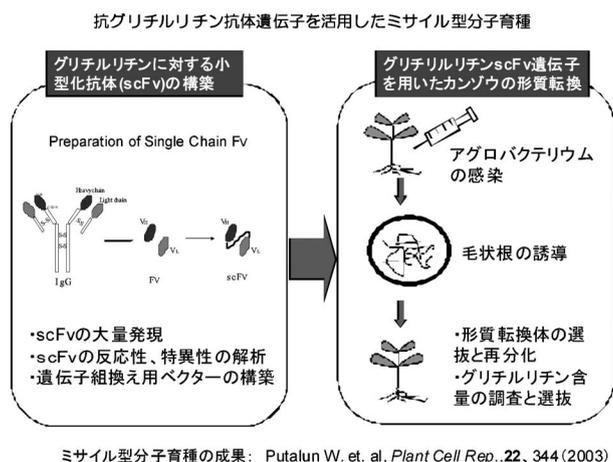


Fig. 3. Immunomodulation Using Antibodies against Natural Products to Improve the Characteristics of Medicinal Plants

進められている。これまでに、西太平洋4カ国とで薬局方記載項目の標準化に対する研究が軌道に乗っており、今後のハーモナイゼーションが実現できる環境が作り出されたことは大きな成果と評価している。

また、これまでに九州大学大学院薬学研究院正山征洋教授のグループにより展開されてきた薬用成分に対するモノクローナル抗体を活用した各種免疫アッセイによる品質評価を中国国内で流通している生薬類の鑑定、鑑別へ応用する取り組みを行って

る。そのテーマの一環として、2006 年には北京大学薬学院の大学院生が九州大学大学院薬学研究院へ短期留学し、重篤な腎臓疾患を惹起することで知られるアリストロキア酸に対するモノクローナル抗体の作成とそれを用いた評価系の開発を日中共同で実施した。本成果は既に学術論文として報告しており、さらに関連した研究成果をまとめている段階にある。¹⁴⁾ また、そのほかの重要生薬のモノクローナル抗体による評価系の構築についても、北京大学薬学院に加え中国薬科大学や復旦大学と共同で実施している。

2007 年度からは昆明植物研究所とお茶の水女子大学との共同研究としてラン科生薬、特にデンドロビウム属生薬の研究がスタートし、お茶の水女子大学の大学院生が昆明に短期滞在して精力的に研究を遂行した。このように、本プロジェクトをきっかけとした新規なコラボレーションも生まれてきている。

5-3. 創薬リードの探索部門 プロジェクト開始から3年を経て、創薬リードの研究においてはサフランについての創薬研究が進展している。大阪バイオサイエンス研究所の裏出良博部長等によりサフランエキスが睡眠増強作用を有することが動物実験で明らかにされた。さらに、詳細な解析を進めるために上記の中日天然薬物研究院からサフランの供給

を受けることで研究継続可能な体制を確立するなど、日中の密な連携が実現するに至った。また、九州大学大学院薬学研究院宮本智文准教授が中心となって、海洋天然物も含めた有用資源からの抗腫瘍活性成分探索研究が日中韓共同研究として進められており、今後の成果が注目される現状にある。そのほか、モンゴル伝承薬からの抗腫瘍活性成分の探索研究が軌道に乗りつつある。さらに、タイ産薬用植物由来酵素活性成分の探索研究が実用化へと展開し、高機能化粧品の上市につながった成果など多岐に渡る研究が様々な形で結実してきた。今後、現代社会が求める医薬品の提供を念頭に置いて、新規スクリーニングシステムを採用した両国の貴重な天然薬物ライブラリーの解析を実施する計画である。本計画を実施するための様々な分野の一流の研究者が本プロジェクトに参画していることは前述した。本プロジェクト参画の多くの研究者が世界的な成果を上げていることから、学際的な取り組みにより今後生み出される本部門の成果は大きなインパクトをもたらすものと期待している。

6. セミナー等学術会合の開催

拠点校である九州大学大学院薬学研究院と北京大学薬学院が中心となり、アジア研究教育拠点形成を念頭に、本プロジェクトの3分野毎の成果や進捗状況を確認するため毎年比較的規模の大きいシンポジウムを開催している (Table 1)。これまでに、福岡、北京、佐世保において開催し、交流を深めた。それに加えて、一般市民を対象にした講演会、インターネットを活用したテレカンファレンスや、ミニシンポジウムを両国で頻繁に開催している。これらの活動は、研究成果の把握や今後の展望についての

確認として位置付けている。加えて、研究成果の社会への還元として、また若手研究者の発表の場としてもこれらシンポジウムなどを幅広く生かしている。本プロジェクトの一環として開催しているセミナーやシンポジウムを、九州大学大学院薬学研究院において毎年開催している「創薬フォーラム」や定期的に開催しているアジア各国の学術交流協定締結校の研究者が集うシンポジウムとの共催とする場合もある。以上のように、セミナーやシンポジウムはわれわれが推進するプロジェクトを広く企業やアジア各国の研究者に発信する機会と捉えており、研究交流の裾野を広げられるように鋭意努力している。

7. 交流の必要性、重要性

上記共同研究やセミナーなどを通じてわれわれが目指すものは、中国に生育する薬用植物の資源確保、優良品種の作出、生薬の標準化、創薬リード化合物の探索等幅広いが、共通する目標は新しい知を創造することにほかならない。

中国では乾燥地帯の薬用植物、特に上述の甘草、麻黄を大量に採取したため、砂漠化を引き起こしたとして自生種は採取禁止の措置が取られた。今回のプロジェクトの成果として優良品種を大量増殖することができれば、中国における高品質の生薬生産を後押しできるものと信じている。また、砂漠地帯近辺の自生地へそれらを植栽して砂漠化防止を促すこともテーマとして取り上げているが、このことは国際貢献が大きく、今回の研究交流の重要な部分を占めている。

また、次世代の若手研究者を育成することが強く求められている現状にあり、交流を主体として展開する本プロジェクトは正に日中両国の若手研究者育

Table 1. Seminars and Symposia Supported by the JSPS Asia Core Project

開催日	場所	タイトル
1 2007, Jun. 27-30	九州大学 (福岡)	アジアコア昆明ミニシンポジウム
2 2007, Oct. 16-17	ハウステンボス (長崎)	Asian Symposium for Pharmaceutical Science in JSPS Asia Core Program
3 2007, Oct. 28-Nov. 1	台湾薬物食品検査局 (台北)	生薬の標準化に関する検討会
4 2007, Nov. 15	金沢大学 (金沢)	日中韓プレシンポジウム
5 2007, Dec. 3-4	コンケーン (タイ)	The 2nd Thai International Conference-Traditional Medicine and Natural Products
6 2007, Dec. 22	ハウステンボス (長崎)	漢方薬学シンポジウムイン佐世保
7 2008, Jan. 28	天津 (中国)	漢方の科学と国際的な動き
8 2008, Feb. 18-22	国立中国医薬研究所 (台北)	TW-IP Chinese Medicine Symposium

成プログラムに合致する。現在、薬用植物や生薬学分野において課題となっていることに、植物分類や植物鑑識に係わる学問が、遺伝子による鑑別に移り、実際の生薬を鑑別できない研究者が多くなったことである。幸い中国では現在も植物形態学をベースとする研究が継承されていることから、日本人若手研究者に対する当該教育・研究を遂行できる体制が容易に整えられるメリットがある。

薬学全体に目を向けると、画期的な新薬の発見、開発が益々困難となっており、新薬開発には莫大な費用を必要とする現状にある。このような背景から、複雑な構造を持ち、ユニークで多彩な機能を備えた天然化合物が創薬の資として再び期待されている。本プロジェクトには、貴重な化合物ライブラリーを持つ天然物化学を主とする研究者と新薬リード化合物を的確に評価できるスクリーニングシステムを構築可能な薬理学、薬剤学のグループが加わっていることから、アジアの資源を生かした本格的な創薬が行えるものと予想している。このことは、アジアの発展に寄与できるばかりでなく、国際的にも重要なプロジェクトと考えている。さらに、このような新しい取り組みに若手研究者が深く係わることで、次世代のシステム創薬を企画実施できる研究者の育成が行えるなど様々な利点を今回の交流は包含している。

8. おわりに

人類の文化遺産である薬用植物に係わる資源確保、育種研究、生薬の標準化、創薬リード化合物の開発研究など多岐に渡る薬学研究、それが今回推進しているプロジェクトの特徴であることをご理解頂けたと思う。これまでの3年間のプロジェクトを振り返ってみると、国際的な協働活動を生かし、プロジェクト開始前の研究を発展させた成果はもちろんのこと、新しい試みも始まるなど、プロジェクト開始段階で期待していた内容以上の成果が生まれてきていることを実感する。この流れに乗って中国側が得意とする分野と日本側が得意な分野の融合、さらに相乗的な効果により上記研究を加速させ、日中両国の薬学分野の発展につなげることを最終目標の一つとして努力していきたい (Fig. 4)。また、叡智を結集して鋭意取り組む本プロジェクトを支えた若手研究者がアジアの薬学を支える存在として活躍してくれることを強く望んでいる。

平成19年度の実績

原著論文: 138報

総説: 15報

学会発表: 12回



・薬用植物に関わる資源確保と育種研究、生薬の標準化

・重大な難治性疾患の治療薬の開発を目指し、新アッセイ系を駆使してリード化合物を探索し、創薬の資とする

若手研究者の育成、研究交流拠点の形成

「アジア連合研究センター」

(PAONIA KOUTAN)
No. Nat. med.
VOL. 1. Front

Fig. 4. The Achievements and Aims of this Project

謝辞 本報告の内容は、JSPS アジア研究教育拠点事業「日中における薬用植物の育種と標準化及び創薬に関する研究教育交流拠点」により行われたものであり、ここに深謝いたします。

REFERENCES

- 1) Ohdo S., Koyanagi S., Suyama H., Higuchi S., Aramaki H., *Nat. Med.*, **7**, 356–360 (2001).
- 2) Terazono H., Mutoh T., Yamaguchi S., Kobayashi M., Akiyama M., Udo R., Ohdo S., Okamura H., Shibata S., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **100**, 6795–6800 (2003).
- 3) Nishida M., Maruyama Y., Tanaka Y., Kontani K., Nagao T., Kurose H., *Nature*, **408**, 492–495 (2000).
- 4) Hara Y., Wakamori M., Ishii M., Maeno E., Nishida M., Yoshida T., Yamada H., Shimizu S., Kurose H., Okada Y., Imoto K., Mori Y., *Mol. Cell*, **9**, 163–173 (2002).
- 5) Klein-Seetharaman J., Oikawa M., Grimshaw S. B., Wirmer J., Dürchardt E., Ueda T., Imoto T., Smith L. J., Dobson C. M., Schwalbe H., *Science*, **295**, 1719–1722 (2002).
- 6) Wirmer J., Schlorb C., Klein-Seetharaman J., Hirano R., Ueda T., Imoto T., Schwalbe H., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **43**, 5780–5785 (2004).
- 7) Tanaka Y., Guhde G., Suter A., Eskelinen E. L., Hartmann D., Lullmann-Rauch R., Janssen P.M.L., Blanz J., Figura K., Saftig P., *Nature*, **406**, 902–906 (2000).

- 8) Kato J., Katayama T., *EMBO J.*, **20**, 4253–4262 (2001).
- 9) Tsuda M., Shigemoto-Mogami Y., Koizumi S., Misokoshi A., Kohsaka S., Salter M. W., Inoue K., *Nature*, **424**, 778–783 (2003).
- 10) Koizumi S., Fujishita K., Tsuda M., Shigemoto-Mogami Y., Inoue K., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **100**, 11023–11028 (2003).
- 11) Putalun W., Taura F., Qing W., Matsushita H., Tanaka H., Shoyama, Y., *Plant Cell Rep.*, **22**, 344–349 (2003).
- 12) Sasaki K., Taura F., Shoyama Y., Morimoto S., *J. Biol. Chem.*, **275**, 27466–27472 (2000).
- 13) Morimoto S., Suemori K., Moriwaki J., Tanaka H., Taura F., Aso M., Tanaka M., Suemune H., Shimohigashi Y., Shoyama Y., *J. Biol. Chem.*, **276**, 38179–38184 (2001).
- 14) Tian M., Tanaka H., Shang M. Y., Karashima S., Chao Z., Wang X., Cai S. Q., Shoyama Y., *Am. J. Chin. Med.*, **36**, 425–436 (2008).