

タイ拠点大学交流事業「薬学分野：天然薬物」

済木育夫,^{*a} 山崎美佳子,^b 松本欣三^c

JSPS-NRCT Core University Program on Natural Medicine in Pharmaceutical Sciences

Ikuo SAIKI,^{*a} Mikako YAMAZAKI,^b and Kinzo MATSUMOTO^c

^aDivision of Pathogenic Biochemistry, Institute of Natural medicine, ^bInternational Exchange Group, Research Promotion Division, and ^cDivision of Medicinal Pharmacology, Institute of Natural medicine, University of Toyama, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan

(Received December 11, 2008)

The Core University Program provides a framework for international cooperative research in specifically designated fields and topics, centering around a core university in Japan and its counterpart university in other countries. In this program, individual scientists in the affiliated countries carry out cooperative research projects with sharply focused topics and explicitly delineated goals under leadership of the core universities. The Core University Program which we introduce here has been renewed since 2001 under the support of both the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) and the National Research Council of Thailand (NRCT). Our program aims to conduct cooperative researches particularly focusing on Natural Medicine in the field of Pharmaceutical Sciences. Institute of Natural Medicine at University of Toyama (Japan), Faculty of Pharmaceutical Sciences at Chulalongkorn University (Thailand), and Chulabhorn Research Institute (Thailand) have been taking part in this JSPS-NRCT Core University Program as core universities. The Program is also supported by the 20 institution members in both countries. This program is running the five research subject under a key word of natural medicine which are related to i) age-related diseases, ii) allergy and cancer, iii) hepatitis and infectious diseases, iv) structure, synthesis, and bioactivity of natural medicines, and v) molecular biology of Thai medicinal plant components and database assembling of Thai medicinal plants. The program also encourages university members to strengthen related research activities, to share advanced academic and scientific knowledge on natural medicines.

Key words—natural medicine; cooperative research; core university exchange program

1. はじめに

拠点大学方式による学術交流事業とは、日本学術振興会（JSPS）によるアジア諸国との連携強化を目的とした国際交流事業のうちの1つで、特定の研究分野及び研究課題を対象とした国際共同研究を、2国間（若しくは多国間）の研究者の交流により組織的に実施しているものである。

拠点大学交流事業は1977年の文部省の学術審議会建議に基づき翌1978年度からスタートし、当初は東南アジア諸国（タイ、インドネシア、マレーシア、フィリピン、ベトナム）との間で実施され、そ

の後、中国、韓国、インドが加わった。2007年度（平成19年度）現在の拠点大学交流事業実施状況は2国間交流によるものが20件、多国間交流によるものが2件となっており、2010年度（平成22年度）の末ですべての課題が終了する予定である。

2国間交流では、両国に共同研究の中核となる大学（拠点大学）に加えて、その拠点大学を中心とし共同研究に参加する大学（協力大学）及び協力大学以外に所属して共同研究に参加する個々の研究者（協力研究者）からなるグループがそれぞれ形成され、両拠点大学間の協議に基づき毎年作成される研究計画により共同研究及び研究者交流を実施している。

2. タイ拠点大学交流事業「薬学分野・天然薬物」の組織

われわれの受託した事業（以下本事業と呼ぶ）はタイとの2国間交流によるもので、2001年度から

^a富山大学和漢医薬学総合研究所病態生化学分野、^b同大学研究振興部国際交流グループ、^c同大学和漢医薬学総合研究所複合薬物薬理学分野（〒930-0194 富山市杉谷2630）

*e-mail: byosei@inm.u-toyama.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。

2010年度の10年間に渡って「薬学分野・天然薬物」を交流分野・研究テーマとして次のような組織で実施している。

日本側対応機関であるJSPSとタイの対応機関であるタイ学術研究会議(NRCT)の合意の下、日本側グループ・9大学と、タイ側グループ・12の大学及び研究所に加え、タイ側の了解を得てベトナム・2研究機関により組織されている。なお、ベトナムは天然薬物資源の豊富な国であり、天然薬物に焦点を絞って共同研究を継続・発展させる目的で、特別に参加して頂いている。参加機関名は次の通りである。

日本側

拠点大学(1)：富山大学和漢医薬学総合研究所
 協力大学(8)：千葉大学大学院薬学研究院，東京大学大学院薬学系研究科，名古屋大学大学院生命農学研究科，広島大学大学院医歯薬学総合研究科，九州大学大学院薬学研究院，岐阜薬科大学，北里大学北里生命科学研究所，明治薬科大学

タイ側

拠点大学(2)：チュラロンコン大学薬学部，チュラポン研究所
 協力大学(12)：チェンマイ大学薬学部，コンケン大学薬学部，マハサラカム大学薬学健康科学部，マヒドン大学薬学部，ナレスワン大学薬学部，プリンスオブソンクラ大学薬学部，シラパコーン大学薬学部，スリナカリンウィロー大学薬学部，ウボンラチャタニ大学薬学部，カセサート大学理学部，ベトナム国立伝統医学病院，ベトナム国立薬物研究所

3. 本事業の背景

本事業の前身に、日本側に東京大学薬学部の三川潮教授(当時)、タイ側にチュラロンコン大学薬学部 Pavich Tongroach 薬学部長(当時)を両コーディネーターとして1990年度(平成2年)から1999年度(平成11年度)の10年間実施されたタイとの拠点大学交流事業「薬学」がある。富山大学(旧富山医科薬科大学)はその事業に日本側協力大学として参加していたが、事業終了に当たりタイ側の交流継続への強い要望等を受けて、その交流実績を引き継ぎ「天然薬物」をテーマに実施組織を再構築し

た新たなプログラムとして申請し、2001年度(平成13年度)に採択された。そのため本事業で2回目の開催となるジョイントセミナー2006は、タイ側の要望などから以前の事業から通算して7回目となること示す意味で第7回となっている。

歴代の拠点大学コーディネーターは、日本側が富山医科薬科大学和漢薬研究所の渡邊裕司元所長(2001-2003年度)、服部征雄前所長(2004-2005年度)を経て、2006年度から富山大学和漢医薬学総合研究所長の済木育夫が務めている。タイ側は拠点機関が2つあり、チュラロンコン大学では Sunibhond Pummangura 元薬学部長(2001年)、Boonyong Tantisira 前薬学部長(2002-2005年)を経て、2006年より Pornpen Pramyothin 薬学部長(2006年から現在)に、チュラポン研究所では Somsak Ruchirawat 副所長(2001年から現在)にご尽力頂いている。

4. 研究目標と5つの課題

タイ、ベトナムは熱帯から亜熱帯に位置し、薬用資源の世界的に豊富な地域であるが、近年の乱開発により貴重な薬用資源が失われつつある。このような状況下で、日本とタイ・ベトナム側が協力して、東南アジアの薬用資源の保全と人類の健康・福祉への有効利用を目指し、社会的問題となっている老年性認知症、生活習慣病、新規ウイルス感染症などの難治性疾患の予防や治療に有用な薬物のシーズ(種)を探索し、新しい薬物の開発を行うことを本事業の研究目標としている。

この目標達成のために、本事業は天然薬物の探索及び老人性疾患、アレルギー性疾患、がん、エイズ、肝炎、マラリアなどの各種疾病をターゲットとした課題1-3、天然薬物成分の化学的及び分子生物学的研究の課題4、さらにタイ産薬用植物のデータベースの作成の課題5に分かれて共同研究を実施している。事業開始当初は6つの課題でスタートしたが、当初の課題6「マラリアに有効な天然薬物の研究」を2005年度からは課題3に含めて実施している。研究目標及び各課題を次に示す。

研究目標：東南アジアの薬用資源を活用して老年性認知症、生活習慣病、新規ウイルス感染症などの難治性疾患の予防や治療に有用な薬物のシーズ(種)を探索し、新しい薬物の開発を行なう

研究課題 R-1：老人性疾患の予防と治療に有用

な天然薬物の研究

R-2: アレルギー性疾患及びがんの予防や浸潤, 転移を抑制する天然薬物の研究

R-3: 肝炎(肝障害を含む)及び数種の感染症に有効な天然薬物の研究

R-4: 天然物の構造, 合成, 活性発現の分子機構の研究

R-5: タイ産薬用植物成分の生合成に関する分子生物学とバイオテクノロジー研究, 及びタイ産薬用植物のデータベースの確立

5. 本事業実施の流れ

本事業の実施方針は日本側拠点大学と8協力大学代表者からなる連絡協議会で決定され, 研究課題代表者が派遣研究者の推薦を含めた研究課題別の年間実施計画を作成する。同時にタイ側コーディネーターからも派遣研究者が推薦(ノミネートリストの送付)される。それらを受けて日本側コーディネーターが翌年度の実施計画書を作成し, JSPS 事務局に提出する。

新年度に入ると, JSPS は前年度交流実績を基に委託費(研究交流経費及び委託手数料)を算出し, 日本側拠点大学(富山大学)との間で事業委託契約を締結する。日本側コーディネーターはその金額の範囲で双方の派遣研究者を決定・通知し, 本事業を開始する。

年度末には, 日本側研究課題代表者からの実施報告を受けて日本側コーディネーターが実施報告書を作成し, JSPS 事務局に提出する。

6. 委託費の用途について

JSPS と富山大学との業務委託契約に基づき配分される本事業の業務委託費には, 交流の実施に直接必要な「研究交流経費」と, その10%以内の「委託手数料」がある。

日本・タイ双方の経費分担は JSPS と NRCT との覚書により決められている。例えばジョイントセミナーを実施する場合は, 参加研究者の海外渡航費は支出できるが, タイで開催した場合には, セミナー開催費用や参加研究者の国内旅費はタイ側の負担とされている。また, 共同研究の場合, タイ側の研究費はタイ側で負担することになっている。この

ように交流実施にはタイ側の財政的協力も不可欠であるが, 申請方式がマッチングファンド方式を取っていないため, タイ側の資金調達面に問題が生じている。

「研究交流経費」の支出内訳は, 「国内旅費及び外国旅費の合計は研究交流経費総額の50%以上でなければならない」と事業取り扱い手引きに定められているが, 本事業における旅費はその80%以上を占めている。翌年度以降の配分額が相手国との交流実績(交流総人日数)により算定されるため, 予算を研究費にまわすとその分だけ交流実績が減り, 結果として翌年度の予算が減らされることになるため, 必然的にそのほとんどを旅費として支出せざるを得ない点に事業展開の困難さがある。

7. 交流実績

本事業の交流実績(総交流人数・総人日数)のうちの交流人数の年度別比較を Table 1 に示した。2003年と2006年度は, それぞれジョイントセミナーの開催地側の受け入れ人数が多い傾向がみられるものの, 一般的にタイからの受け入れ人数が多くなっている。

一方, 人日数の比較では, タイから日本の受入人日数が日本からタイへの派遣人日数よりも圧倒的に多くなっている。この要因は日本側からの派遣滞在期間がおおむね1週間程度であるのに対して, タイ側からの受入滞在期間が1-3ヵ月であることによるものがある。

タイ側からの受入研究者には2つのパターンがある。すなわち, 若手研究者の育成のため交流経験を積むことを目的とする一次・短期型と, 同じ研究者を繰り返し派遣して共同研究実績を挙げることを目的とする反復・長期型である。一次・短期型の割合が比較的多い。その主な理由は, 少しでも多くの研究者に交流を体験させることをタイ側が重視してい

Table 1. Comparison of No. of Scientists Exchanged in FY2001-2006

年度	2001	2002	2003	2004	2005	2006
派遣総数(人)	18	27	46	25	21	19
受入総数(人)	27	31	20	31	25	48
派遣総数(人日)	114	182	299	167	140	114
受入総数(人日)	1193	1383	986	1459	1271	767
予算(万円)	2330	2986	2736	2686	2620	1834

るためである。

8. ジョイントセミナーの開催について

本事業では JSPS と NRCT とのジョイントセミナーを 2-3 年毎に開催しており、2006 年 12 月 1-4 日には富山で 2 回目の(前身から通算して第 7 回目)ジョイントセミナーを開催した。研究発表者数はタイ 30 名(口頭発表 13 名を含む)、日本 27 名(同 11 名)、ベトナム 1 名(同 1 名)、参加者総数は 104 名である。開催経費は拠点大学交流経費に加えて富山大学の学長裁量経費及び重点配分経費を充当し、タイ側から高い評価を得ることができた。なお、第 1 回は“Recent Advances in Natural Medicine Research”をテーマとして 2003 年 12 月 2-3 日バンコクで開催しており、第 3 回は“Innovative Research in Natural Products for Sustainable Development”をテーマにバンコクで開催予定であり、これまでに得られた交流成果の公開と、共同研究における双方の update を図っている。

9. 今後の検討課題

2005 年度に実施された中間評価結果を受けて、研究課題内の研究者間や課題を越えた研究者間の相互交流を一層促進するため、以下に示す実施方針の基に具体的な実施計画を立案し、より実質的かつ効果的な交流を目指している。

実施方針

- 参加研究者が相互の研究内容をより理解し易い組織に見直す
- 参加研究者から研究内容・交流実績に関する幅広い情報を収集し提供する
- タイ側からの受入研究者を帰国後もフォローアップし、研究者のニーズに応える
- 次世代の指導者的立場となる両拠点若手研究者を共同研究の実施により支援する

具体的な実施計画

- 日本側研究者の所属課題を再編成・課題代表者の役割強化(2006 年度より実施)
- 日本側研究者の個人プロフィール作成(2007 年度実施済み)とその公開(2008 年度更新・公開予定)
- タイ側研究者の個人プロフィール作成(2007 年度より着手)
- 両拠点交互にジョイントセミナーを開催(2003 及び 2006 年度実施済み、2008 年度タ

イで実施予定)

- タイ側受入研究者を対象にフォローアップセミナーを企画・タイで開催(2007 年度より実施)

10. 共同研究成果の一部紹介

現行の共同研究の中から、研究課題 2「アレルギー性疾患及びがんの予防や浸潤・転移を抑制する天然薬物の研究」の研究成果の一部について紹介する。

インドを原産地とするウコン(*Curcuma longa* L.)はショウガ科に属し、中国や日本では漢方薬成分として利用されている。また、インドをはじめ多くの国々で香辛料としても重用されており、カレーの黄色成分の主体である。その黄色色素である curcumin は、非ステロイド系のポリフェノールであり、抗酸化作用、抗菌作用、抗炎症作用、健胃作用、抗血栓作用、利尿作用などの多くの薬理作用が報告されている。また、抗腫瘍効果に加えて、最近抗転移効果が報告されており、その作用メカニズムの解明や臨床利用の可能性が注目されている。

われわれは独自に確立したがん細胞の同所性移植による自然転移モデルを用いて、curcumin ががん転移を強く抑制することを示した。すなわち、マウス Lewis lung carcinoma (LLC) 細胞をマトリゲルに懸濁し、開胸せずに注射器にて肺実質に移植すると、移植部位での単結節状の腫瘍増殖に加えて縦隔リンパ節への転移が認められる。この転移モデルにおいて curcumin (100, 200 mg/kg, p.o.) の評価を行ったところ、興味深いことに移植部位の原発腫瘍の増殖には影響を及ぼさなかったが、縦隔リンパ節への転移を用量依存的に抑制した。また、肝がん細胞株 CBO140C12 の腫瘍塊の肝臓への同所性移植による肝内転移モデルにおいても、LLC の場合と同様に原発腫瘍の増殖には影響を及ぼさないが、肝内転移を強く抑制することを明らかにした。このように、顕著な腫瘍退縮効果を示さない用量においても、curcumin は強い抗転移効果を示すことを見出した。したがって、この curcumin の転移抑制効果は単なる腫瘍に対する直接的な増殖抑制効果に基づくものではなく、転移成立に係わるステップを特異的に阻害している可能性が考えられた。実際、マウス皮膚がん B16F-10 メラノーマを用いた実験的肺転移モデルにおいても、curcumin が肺への転移を阻

害する作用を示し、その結果、寿命延長作用を示すことも報告した。

そこで、LLCやCBO140C12細胞の*in vitro*における培養系において、細胞傷害性を示さない濃度において転移に関連する重要な機能に対するcurcuminの効果を検討した。その結果、LLC肺がん細胞の*in vitro*浸潤能を顕著に抑制した。また、転写因子AP-1活性を抑制するとともに、その転写因子AP-1により発現調節されるurokinase-type plasminogen activator (u-PA)やその受容体(u-PAR)のmRNA発現をも抑制した。一方、CBO140C12肝細胞がんの場合でも、*in vitro*浸潤能の抑制に加

えて、がん細胞から由来するMMP-9の産生を阻害する作用を有していることを見出した。また、fibronectinやlamininなどの細胞外基質成分に対するがん細胞の接着能も阻害し、それにはインテグリン受容体の活性化に伴うactin stress fiberの形成阻害が係わっていることを示唆する結果を得ている。

以上のように、curcuminによる転移抑制効果には、転移過程における様々な機能を、細胞傷害性を示さない濃度において阻害する機序に基づく可能性が示唆された。今後、がんの薬物治療において、特異的な転移抑制薬としての役割に期待がかかる。