

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：32676

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08005

研究課題名(和文) 漢方薬中に含まれる糸状菌の代謝産物制御因子の特定とその機能に関する研究

研究課題名(英文) An attempt to produce functional molecular as fungal biological responses for Kampo medicine and the other crude drug components

研究代表者

細江 智夫 (Hosoe, Tomoo)

星薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：10287849

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：菌類は多様な二次代謝産物を産生するが、その多様性は培養条件(培地種、温度、pH等)以外に、非栄養化学物質の添加などに対する生物学的応答としても生じる。これらの事実から、多くの生薬の化学物質の総体である漢方薬添加による真菌代謝産物の産生に関する研究を行った。その結果、*Emericella nidulans* IFM60678株によるemericeillin類の生産性が真武湯の効果で大きく増加した。その主要因1つは、真武湯中のグルコースであった。さらに、IFM60678株は芍薬甘草湯の構成生薬であるシャクヤクの効果でsterigmatocystinを産生することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Fungi produce a diverse array of bioactive secondary metabolites. Fungal metabolites are produced as biological responses of fungi to medium component, culture temperature, pH of cultural medium and addition of non-nutritional chemical substances such as epigenetic chemicals. These facts led us to a study of fungal metabolite production as a biological response of fungi on Kampo medicines including a lot of phytochemicals. Fungi were incubated with various Kampo extracts, and changes in secondary metabolite production were then examined. In this study, we have found the productivity of prenylated xanthone derivatives in *Emericella nidulans* IFM 60678 were greatly increased by the effect of Shimbu-to, and the primary factor was glucose in Shimbu-to. Furthermore, we revealed that *E. nidulans* IFM 60678 produced sterigmatocystin (ST) by incubating with Shakuyaku-kanzo-to, and the production of ST is attributed to Peony root (*Paeonia lactiflora*) which is a component of Shakuyaku-kanzo-to.

研究分野：天然資源系薬学

キーワード：真菌類 糸状菌 代謝産物 漢方薬 生薬 成分分析 生合成制御因子

## 1. 研究開始当初の背景

菌類は多様な二次代謝産物を産生するが、その多様性は物理的な培養条件(培地種、温度、pH等)以外に、非栄養化学物質の添加などに対する生物学的応答としても生じる。申請者らは、糸状菌の第二次代謝産物に関する研究を行っているが、その研究過程で糸状菌の培養液中に漢方薬を添加すると一部の培養液で菌の代謝産物が大きく変化する現象を見出した。そこで、さらに漢方薬と糸状菌の代謝産物との関連性を調べるために、日本薬局方(第16改正)に記載されている漢方処方を中心に数十種の漢方薬を添加して糸状菌の培養を行い、漢方薬を添加した約3割の培養液に新たな化合物が産生することを確認した。そこで、漢方薬が“多くの化学物質の総体”であるという事実から、漢方薬の中には糸状菌の生合成を制御する機能性分子が存在すると予測した。

## 2. 研究の目的

本研究では、漢方薬添加により新たに産生した糸状菌の第二次代謝産物を同定するとともに漢方薬に含まれる糸状菌の生合成代謝制御因子を特定し、それらの機能を明らかにすることを目的とした研究を行い、将来的にこれらの制御因子を利用して糸状菌から多様に富んだ新規化合物の創製を目指す。

## 3. 研究の方法

### (1) 漢方薬が作用する糸状菌の生合成経路の解明

#### 漢方薬添加培地を用いたスクリーニング

試験菌には、2005年に全ゲノム解析が完了し糸状菌の中でモデル生物として最も良く研究されている *Emericella nidulans* IFM60678 株を用いた。添加する漢方薬は、日本薬局方第16改正収載品の27処方を選択した。培地には、真菌培養の代表的培地である天然素材を主な原料とした Potato dextrose broth (PDB) と無機塩類を中心とした Czapek-Dox yeast broth (CDY) を用いた。試験菌 *E. nidulans* IFM60678 株は各種漢方薬を添加した培地で 30°C、7日間培養した後、凍結乾燥した。乾燥物は CH<sub>3</sub>OH で抽出した後、濃縮乾固して培養エキスとした。得られた各培養エキスはダイオードアレイ検出器(DAD)付 HPLC 装置で成分分析した後、コントロール(漢方薬無添加培養)と比較し、漢方薬添加培養時に新たに産生されるピークを比較検討した。新たな産生ピークは大量培養した後、分取用 HPLC 装置にて培養エキスの分離精製を行った。単離した化合物は NMR および MS を主とした機器分析により構造解析を行った。

### 真武湯中の emericellin 類誘導因子の探索

の結果から、漢方薬 19 処方を添加した PDB 培地で *E. nidulans* IFM60678 株を培養すると、コントロールでは確認されないキサントン誘導体 emericellin 類が新たに産生されることが明らかとなった。Emericellin 類の

産生量は真武湯添加培養で最も多く産生された。そこで、emicellin 類を誘導させた因子について着目し、emicellin の産生を指標にした真武湯由来の誘導因子の探索を行った。さらに、真武湯の構成生薬エキスの emicellin 誘導性についても検討を行った。

### 芍薬甘草湯およびその構成生薬エキスの *E. nidulans* に対する ST 産生誘導能

の実験で、漢方薬 13 処方をそれぞれ添加した CDY 培地で *E. nidulans* IFM60678 株を培養すると sterigmatocystin (7; ST) が産生し、特に八味地黄丸、芍薬甘草湯および乙字湯を添加培養したときに ST の顕著な産生が観測された。この3処方のうち構成生薬が最も単純である芍薬甘草湯をモデルに、*E. nidulans* IFM60678 株に対する各構成生薬の ST 産生誘導能を検討した。さらに、非 ST 産生 *E. nidulans* 菌株に対して *E. nidulans* の ST 産生誘導作用を検討した。また、*E. nidulans* と同様の ST 生合成経路を有するカビ毒アフラトキシン類(AFs)の産生菌 *Aspergillus flavus* 30 株に対しても添加培養実験を行い、本作用に対する種特異性について検討した。

## 4. 研究成果

### (1) 漢方薬が作用する糸状菌の生合成経路の解明

#### 漢方薬添加培地を用いたスクリーニング

本研究では、糸状菌 *E. nidulans* を用い、漢方薬が真菌二次代謝物産生能に与える影響を検討した。まず、真菌二次代謝産生能に影響を与える漢方薬を探索する目的で、日本薬局方第16改正収載漢方薬を PDB 培地に添加し *E. nidulans* IFM60678 株を培養した。その結果、真武湯を含む19処方の漢方薬がコントロールでは生産されない emicellin (2)、<sup>1)</sup>shamixanthone (3)、<sup>2)</sup>および epishamixanthone (4)<sup>3)</sup> の産生を誘導した。また、これらの化合物の同定の過程で既知化合物 pre-shamixanthone (5)<sup>4)</sup>、variecoxanthone A (6)<sup>5)</sup> とともに新規 xanthone 誘導体 24-hydroxyshamixanthone (1) を単離し、NMR および MS からその構造を決定した。(図1)

次に CDY 培地を用いて検討を行った結果、葛根湯加川芎辛夷、乙字湯、八味地黄丸、小柴胡湯、柴胡桂枝湯、半夏厚朴湯、当帰芍薬散、加味逍遥散、真武湯、補中益気湯、釣藤散、十全大補湯および芍薬甘草湯の13処方でも共通に観測されるピーク(7: t<sub>R</sub> = 16.5 min) が顕著に観測された。(図2) 化合物7は HPLC の保持時間および UV スペクトルを sterigmatocystin (ST) 標準品と比較することによって、ST であると同定した。ST は、特に八味地黄丸、芍薬甘草湯および乙字湯を添加培養したときに顕著な産生が観測された。今回、漢方薬添加により新たに産生した emicellin 類および ST は、いずれも真菌の第二次代謝産物として知られており、それらはポリケチド生合成経路によって産生される。この結果から、漢方薬は PDB 培地および真菌の CDY 培地を用いた場合でも *E.*

*nidulans* IFM60678 株のポリケチド生合成に作用したと考えられた。

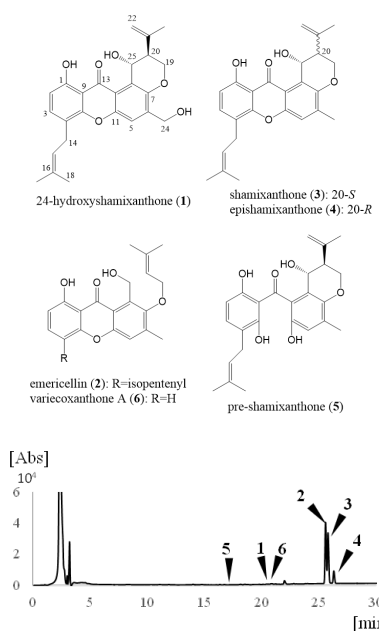


図1 真武湯添加 IFM60678 株培養エキスの HPLC クロマトグラムと 1-6 の構造

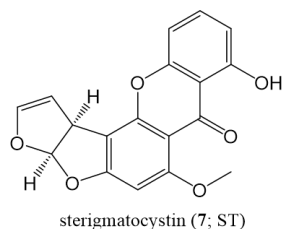


図2 Sterigmatocystin (7;ST) の構造

### 真武湯が誘導する二次代謝物に関する検討

真武湯中に含まれると予想された emericellin 類の産生誘導因子の探索を行うため、生薬より熱水抽出した真武湯エキスを常法により分離した。その結果、糖類を主成分とする水溶性画分に emericellin 産生誘導能が確認された。そこでアミノカラムによる糖分析を行った結果、水溶性画分の主たる構成糖は glucose、sucrose および fructose であることが明らかになった。さらに、構成糖類のうち glucose を添加して培養した場合に、濃度依存的な emericellin 産生が確認された。(図3) さらに、真武湯を構成する生薬5種(ブシ、ブクリョウ、ソウジュツ、ショウキョウ、シャクヤク)について添加培養した結果、ブクリョウエキス添加時に真武湯と同様な emericellin の産生を示した(図4)。次にブクリョウエキスの糖分析した結果、glucose が主成分であることが明らかとなった。これらの結果から、真武湯に含まれる産生誘導因子の1つとして glucose の可能性が示唆された。

Glucose は栄養素として機能するのが一般的であり、今回得られた結果もその可能性が考えられる。一方で glucose は細胞へのシグナル伝達因子として機能する場合もある。例えば、*Pseudomonas chlororaphis* は glucose によって抗真菌物質 phenazine の産生を亢進させること、逆に *Serratia marcescens* の prodigiosin の産生は glucose 存在下で抑制されることが報告されている。<sup>6)7)</sup> また、酵母菌 *Candida albicans* では、glucose 依存性の cAMP 産生を介し、PKA 系と MAP キナーゼ系が働くことで発芽管の誘導が促進されることが知られている。<sup>8)</sup>

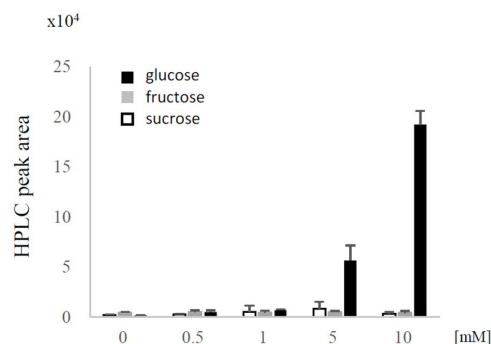


図3 水溶画分の主成分として得られた糖類の emericellin (2) 誘導性

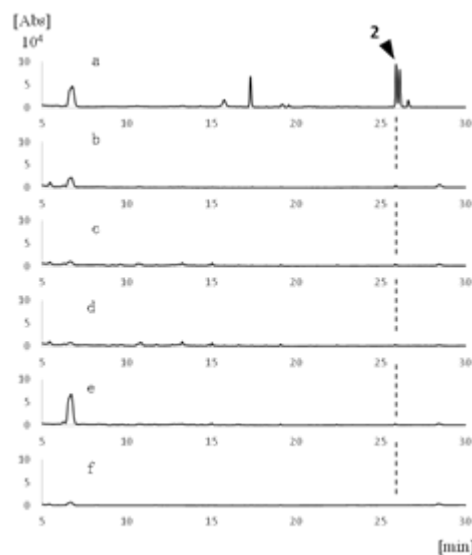


図4 真武湯の構成生薬エキス添加により得られる培養エキスの HPLC クロマトグラム HPLC condition: column: Inertsustain C<sub>18</sub> (GL science), monitored by DAD detector; a) ブクリョウ、b) ブシ、c) ソウジュツ、d) シャクヤク、e) ショウキョウ、f) コントロール

以上の報告例から、本研究で得られた *E. nidulans* に対する glucose の作用は、シグナル伝達因子として機能した可能性も考えられた。さらに真菌類以外でも同様のシグナル伝達システムが発見されている。中でも大腸菌の glucose 効果は非常に有名である。<sup>9)</sup>

Glucose が大腸菌の糖リン酸転移系のセンサーに結合し、さらに cAMP の遊離抑制が引き起こされることで、glucose 以外の糖代謝を抑制するシステムである。ヒトにおいては、歯肉線維芽細胞が糖尿病を模した高 glucose 状態に曝されると VEGF 産生量が増加し、炎症を惹起する可能性があることが報告されている。<sup>10)</sup> このように種を超えた応答系であることも、glucose がシグナル伝達因子であることを支持している。しかしながら真武湯中の glucose 含有量は、実験で 2 の産生が誘導された添加量よりも少ないため、他に協奏的に作用する物質が含まれ、真武湯としての機能を発現している可能性も考えられた。また、emerlicellin 類の生合成遺伝子クラスターは 2011 年に Sanchez らが報告しており、<sup>11)</sup> その後の研究によりこのクラスターは、ヒストンアセチル化酵素 EsaA によりポジティブ制御され<sup>12)</sup>、ロイシンジッパーを活性部位に持つ転写調節因子 NapA によりネガティブ制御されることが明らかとなっている。<sup>13)</sup> 今回の実験からはどの点に作用したかを結論付けることが難しいが、emerlicellin 類の産生が誘導されたことは、真武湯がこれらの生合成酵素や転写制御因子に作用した可能性が推測された。

#### 芍薬甘草湯およびその構成生薬エキスの *E. nidulans* に対する ST 産生誘導能

の実験で、*E. nidulans* IFM60678 株を八味地黄丸、芍薬甘草湯および乙字湯添加 CDY 培地で培養したときに ST の産生量は乙字湯 (23.2 µg/mL)、八味地黄丸 (26.5 µg/mL) および芍薬甘草湯 (23.5 µg/mL) と顕著な ST の産生が観測された。この 3 処方のうち、構成生薬が最も単純である芍薬甘草湯をモデルにして、*E. nidulans* IFM60678 株に対する芍薬甘草湯の構成生薬による ST 産生誘導能を検討した。芍薬甘草湯の構成生薬であるシャクヤクおよびカンゾウ抽出エキスについて添加培養を行った結果、シャクヤク抽出エキスを添加した場合のみ ST の産生が確認された。(図 5) 次に、シャクヤク抽出エキスによる ST の産生誘導が一般的な現象であるかを調査するため、複数の ST 非産生 *E. nidulans* 26 株に対して添加培養実験を行った。その結果、ST の産生が 78% の菌株で誘導された。(表 1)

以上のことから、シャクヤク抽出エキスは異なる菌株であっても ST の産生を誘導すると考えられた。さらに ST を中間体として相同遺伝子で生合成される AFs を合成するアフラトキシン産生菌 *A. flavus* 22 株に対して、*E. nidulans* と同様の培養実験を行った結果、ST および AFs の産生は確認されなかった。シャクヤク抽出エキスは *A. flavus* に対して、ST および AFs の産生誘導能はないことが明らかとなった。シャクヤク抽出エキスの *E. nidulans* と *A. flavus* に対する ST および AFs の産生誘導作用の違いは、基質特異性による酵素への結合率や作用物質の膜透過性

の違いなどが考えられるが、今回の実験では結論付けることはできなかった。

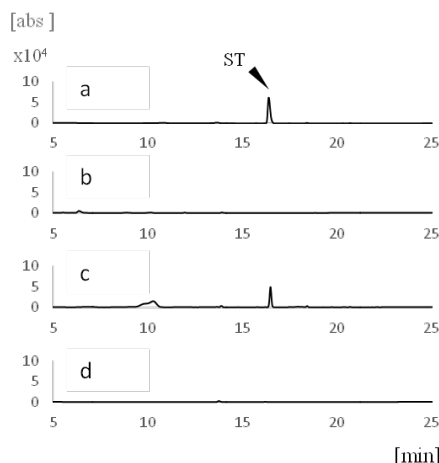


図 5 芍薬甘草湯の構成生薬エキス添加培養エキスの HPLC クロマトグラム

HPLC condition: column: Inertsustain C<sub>18</sub> (GL science), monitored by DAD detector ; a: シャクヤク、b: カンゾウ、c: 芍薬甘草湯、d: コントロール

表 1 ST 非産生 *E. nidulans* 26 菌株に対するシャクヤクエキスの ST 産生誘導能

Fungi <sup>a</sup>	Strain	Source	Sterigmatocystin µg / mL ± SD
<i>Emericella nidulans</i>	IFM5369	unknown	5.3 ± 0.4
<i>Emericella nidulans</i>	IFM40838	unknown	4.2 ± 0.4
<i>Emericella nidulans</i>	IFM41395	unknown	18.5 ± 1.9
<i>Emericella nidulans</i>	IFM41396	patient	n. d.
<i>Emericella nidulans</i> var. <i>acristata</i>	IFM42016	exposed fabric	3.7 ± 1.2
<i>Emericella nidulans</i>	IFM42018	subramanian	n. d.
<i>Emericella nidulans</i> var. <i>dentata</i>	IFM42028	finger nail of man	1.2 ± 0.2
<i>Emericella nidulans</i> var. <i>acristata</i>	IFM42030	soil	1.7 ± 0.4
<i>Emericella nidulans</i>	IFM42319	unknown	n. d.
<i>Emericella nidulans</i>	IFM46997	unknown	18.4 ± 0.8
<i>Emericella nidulans</i>	IFM46999	unknown	n. d.
<i>Emericella nidulans</i>	IFM47000	unknown	9.1 ± 1.8
<i>Emericella nidulans</i>	IFM47001	unknown	8.5 ± 1.2
<i>Emericella nidulans</i>	IFM47002	unknown	3.4 ± 0.2
<i>Emericella nidulans</i>	IFM47003	river sediment	4.0 ± 0.2
<i>Emericella nidulans</i>	IFM47005	soil	1.6 ± 1.1
<i>Emericella nidulans</i>	IFM47793	unknown	2.1 ± 0.1
<i>Emericella nidulans</i>	IFM52249	soil	1.7 ± 0.7
<i>Emericella nidulans</i>	IFM52250	soil	5.9 ± 1.5
<i>Aspergillus nidulans</i>	IFM56365	oral	n. d.
<i>Emericella nidulans</i>	IFM57839	unknown	15.6 ± 1.0
<i>Aspergillus nidulans</i>	IFM59750	air sampling	n. d.
<i>Emericella nidulans</i>	IFM62671	Bronchial lavage fluid	8.1 ± 0.4
<i>Emericella nidulans</i>	NBRC4342	kaoliangchiu yeast cake	15.0 ± 1.2
<i>Emericella nidulans</i>	NBRC6398	unknown	6.4 ± 0.3
<i>Emericella nidulans</i>	NBRC6577	unknown	8.7 ± 0.6

検出波長は UV 324 nm とした。値は標準偏差 (SD, N = 4) とともに、培地 1 mL あたりの ST 産生量を示す。n. d.: not detected. a: non ST-producing strain in control.

一方で、ST を誘導する漢方薬の中には、シャクヤクを構成生薬として含まれていないものもあることから、シャクヤク以外にも ST の産生を誘導する機能を有する生薬が存在すると考えられた。そこでシャクヤク以外の生薬についても *E. nidulans* に対する ST 誘導性を確認した。その結果、22 種のうち 11 種で ST 産生誘導が確認された。(表 2)



表2 各種生薬抽出エキスの *E. nidulans* に対する ST 産生誘導能

生薬名	基原	Sterigmatocystin
		µg/mL ± SD
オウゴン	<i>Scutellaria baicalensis</i>	n. d.
オウバク	<i>Phellodendron amurense</i>	n. g.
オウレン	<i>Coptis japonica</i>	n. g.
キジツ	<i>Citrus aurantium</i>	n. d.
ケイヒ	<i>Cinnamomum cassia</i>	n. d.
コウボク	<i>Magnolia obovata</i>	n. g.
サイコ	<i>Bupleurum falcatum</i>	29.4 ± 9.4
ジオウ	<i>Rehmannia glutinosa</i>	2.4 ± 0.4
ショウキョウ	<i>Zingiber officinale</i>	2.1 ± 0.4
シンイ	<i>Magnolia kobus</i>	n. g.
ソウジュツ	<i>Atractylodes lancea</i>	3.4 ± 0.5
ソヨウ	<i>Perilla frutescens</i>	9.6 ± 0.8
タイソウ	<i>Zizyphus jujuba</i>	n. d.
タクシャ	<i>Alisma orientale</i>	46.8 ± 3.7
チクセツニンジン	<i>Panax japonicus</i>	1.2 ± 0.8
チンピ	<i>Citrus unshiu</i>	n. d.
トウキ	<i>Angelica acutiloba</i>	44.5 ± 5.9
ハンゲ	<i>Pinellia ternata</i>	27.3 ± 11.6
ブクリョウ	<i>Wolfiporia cocos</i>	4.2 ± 0.4
ブシ	<i>Aconitum carmichaeli</i>	2.4 ± 0.2
ボタンビ	<i>Paeonia suffruticosa</i>	n. d.
マオウ	<i>Ephedra sinica</i>	n. d.

検出波長は UV 324 nm とした。値は標準偏差 (SD, N = 4) とともに、培地 1 mL あたりの ST 産生量を示す。n. d.: not detected. n. g.: not grew.

漢方処方構成生薬としてシャクヤクが含まれているにも関わらず、ST を誘導しない漢方薬も 4 種 (小青竜湯、桂枝茯苓丸、葛根湯、大柴胡湯) 存在した。漢方薬は、同じ生薬が使われている場合でも、処方により各生薬の抽出率が異なることが知られている。特に pH の影響は顕著であり、小青竜湯の pH 低下によりカンゾウの成分が減少した例や、<sup>14)</sup>ブシのアコニチン系アルカロイドは、処方に依存した pH の低下により加水分解が抑制される例などが報告されている。<sup>15)</sup>その原因の一つとして有機酸類が考えられている。有機酸類は、ゴミシやサンシュユといった果実生薬に多く含まれているとされている。上記の 4 処方のうち、小青竜湯、葛根湯および大柴胡湯の構成生薬には、果実生薬としてそれぞれゴミシ、タイソウおよびキジツが含まれている。これらの果実生薬中に含まれた有機酸類による pH への変化が、生薬中に含まれる ST 誘導成分の抽出に影響与えた可能性も考えられたが、今回の実験結果からは結論づけるには至らなかった。

## (2)まとめ

今回の研究結果から、真菌の新たな二次代謝物を取得する方法との 1 つとして、漢方薬や生薬エキスを添加する本手法は有用である可能性が示された。しかし当初、様々な物質が含まれる漢方薬を利用すれば、個別の漢方薬に応じて多様な二次代謝物が産生されると予想していたが、実際に研究を行ってみると、添加する漢方薬の種類にかかわらず、*E. nidulans* IFM60678 株は同じ系統の二次代

謝物しか産生されないという結果を得た。この結果は、漢方薬の構成生薬に特有な成分ではなく、殆どの生薬に共通する成分が真菌の生合成を制御している可能性を示唆した。一方、今回の漢方薬の添加培養実験では、培地種ごとに誘導される二次代謝物が異なる結果を得た。微生物の代謝産物は培地の違いで、変化することはよく知られているが、なぜ培地によって特定の種類の代謝物が産生されるかについては明確にはわかっていない。しかし、これらの二次代謝物は培地のみで培養した場合には観測されなかったことから、代謝物は漢方薬により誘導されるが、培地の種類も産生される物質の性質を決定する重要な要素であると考えている。

また本研究方法は、培地に漢方薬を添加するだけという非常に簡便な手法であるため、*E. nidulans* 以外の真菌や、放線菌などの他の微生物に対して拡大して本手法を適用することは容易である。今後、漢方薬・菌種・培地種と代謝産物間の相互作用について、更なる科学的エビデンスに基づいた知見や情報を得ることで、本手法による幅広い二次代謝物の計画創製が期待できるものと考えている。

## <引用文献>

- 1) Ishida, M., Hamasaki, T., Hatsuda, Y., Fukuyama, K., Tsukihara, T., Katusbe, Y. *Agric Biol Chem*, **39**, 291 (1975).
- 2) Kuldip, K.C., Christopher F., John, S.E.H., Thomas, J.S., Kenneth, Y. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1584 (1974).
- 3) Ishida, M., Hamasaki, T., Hatsuda, Y., Fukuyama, K., Tsukihara, T., Katusbe, Y. *Agric Biol Chem*, **40**, 1051 (1976).
- 4) Sarkar, A., Funk, A.N., Scherlach, K., Horn, F., Schroeckh, V., Chankhamjon, P., Westermann, M., Roth, M., Brakhage, A.A., Hertweck, C., Horn, U. *J Biotechnol*, **160**, 64 (2012).
- 5) Kuldip, K. C, John, S. E. H, Thomas, J. S, Kenneth, Y. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 543 (1975).
- 6) Yu, J., Chang, P., Ehrlich, K.C., Cary, J.W., Bhatnagar, D., Cleveland, T.E., Payne, G. a, Linz, J.E., Woloshuk, C.P., Bennett, W., Bennett, J.W. *Appl Environ Microbiol*, **70**, 1253 (2004).
- 7) Park, J.Y., Oh, S.A., Anderson, A.J., Neiswender, J., Kim, J.C., Kim, Y.C. *Lett Appl Microbiol*, **52**, 532 (2011).
- 8) Hajjaj, H., Niederberger, P., Duboc, P. *Appl Environ Microbiol*, **67**, 2596 (2001).
- 9) Cho, T. *Nihon Saikingaku Zasshi*, **64**, 331 (2009).
- 10) 木全恵子, 饗場弘二. *蛋白質 核酸 酵素*, **45**, 559 (2000).
- 11) Omori, K., Naruishi, K., Nishimura, F., Yamada-Naruishi, H., Takashiba, S. *J Biol Chem*, **279**, 6643 (2004).

- 12) Sanchez, J.F., Entwistle, R., Hung, J.H., Yaegashi, J., Jain, S., Chiang, Y.M., Wang, C.C.C., Oakley, B.R. *J Am Chem Soc*, **133**, 4010 (2011).
- 13) Soukup, A.A., Chiang, Y.M., Bok, J.W., Reyes-Dominguez, Y., Oakley, B.R., Wang, C.C.C., Strauss, J., Keller, N.P. *Mol Microbiol*, **86**, 314 (2012).
- 14) Yin, W.-B., Reinke, A.W., Szilágyi, M., Emri, T., Chiang, Y.-M., Keating, A.E., Pócsi, I., Wang, C.C.C., Keller, N.P. *Microbiology*, **159**, 77 (2013).
- 15) Okamura, N., Miki, H., Orii, H., Masaoka, Y., Yamashita, S., Kobayashi, H., Yagi, A. *J Pharm Biomed Anal*, **19**, 603 (1999).

## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計2件)

Nobuhiro Inoue, Daigo Wakana, Hisashi Takeda, Takashi Yaguchi, Tomoo Hosoe, Effect of Shakuyaku-kanzo-to and other crude drug components of Kampo medicines on sterigmatocystin production by *Emericella nidulans*, *JSM Mycotoxins*, **68** (1) 19 -25 (2018) 査読あり <https://doi.org/10.2520/myco.68-1-5>

Nobuhiro Inoue, Daigo Wakana, Hisashi Takeda, Takashi Yaguchi, Tomoo Hosoe, Production of an emericellin and its analogues as fungal biological responses for Shimbu-to extract. *J. Nat. Med.*, **72** (1) 357–363 (2018) 査読あり  
DOI: 10.1007/s11418-017-1156-8

### 〔学会発表〕(計9件)

若菜 大悟、井上 信宏、岸田 智史、武田 尚、細江 智夫、*Aspergillus fumigatus* によるオウヒ含有フラボノイド sakuranetin の微生物変換、日本薬学会 第 137 年会 (仙台) 2017 年 3 月

中原 明希、井上 信宏、若菜 大悟、武田 尚、細江 智夫、芍薬が誘導する *Aspergillus nidulans* 二次代謝物とその誘導因子に関する検討、日本薬学会 第 137 年会 (仙台) 2017 年 3 月

富吉 佑佳、井上 信宏、岸田 智史、若菜 大悟、武田 尚、細江 智夫 *Aspergillus fumigatus* によるチクセツニンジンに含有される chikusetsusaponin 類の生物変換、日本薬学会 第 137 年会 (仙台) 2017 年 3 月

天田 仁未、井上 信宏、岸田 智史、若菜 大悟、武田 尚、細江 智夫、*Aspergillus fumigatus* によるカンゾウ含有フラボノイド liquiritigenin の生物変換、日本薬

学会 第 137 年会 (仙台) 2017 年 3 月

岸田 智史、井上 信宏、若菜 大悟、武田 尚、細江 智夫、生薬抽出物添加培養による *A. fumigatus* 培養エキス含有成分の変化、日本薬学会 第 137 年会 (仙台) 2017 年 3 月

井上 信宏、若菜 大悟、武田 尚、細江 智夫、真武湯添加培養による *Aspergillus nidulans* 由来新規化合物の単離および真武湯に含まれる真菌二次代謝物発現誘導因子の探索、日本薬学会 第 137 年会 (仙台) 2017 年 3 月

Nobuhiro Inoue, Daigo Wakana, Hisashi Takeda, Tomoo Hosoe, An attempt to produce functional molecular from fungi using Kampo medicine, ISCA-Japan Hoshi University-RCSI Workshop (Dublin, Ireland), April 2016

岸田 智史、若菜 大悟、武田 尚、矢口 貴志、細江 智夫、生薬エキスが *Aspergillus fumigatus* CBS101355 株の代謝産物に与える影響、日本生薬学会 第 62 回年会 (岐阜) 2015 年 9 月

井上 信宏、若菜 大悟、武田 尚、矢口 貴志、細江 智夫、漢方薬が *Aspergillus nidulans* の第二次代謝産物に与える影響、日本菌学会 第 59 年会 (沖縄) 2015 年 5 月

〔その他〕  
ホームページ等  
[http://polaris.hoshi.ac.jp/kyoshitsuyuakka/HP/yakka/Top\\_page.html](http://polaris.hoshi.ac.jp/kyoshitsuyuakka/HP/yakka/Top_page.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

細江 智夫 (HOSOE, Tomoo)  
星薬科大学・薬学部・教授  
研究者番号：10287849

### (2) 研究分担者

若菜 大悟 (WAKANA, Daigo)  
星薬科大学・薬学部・助教  
研究者番号：80700129

### (3) 研究分担者

武田 尚 (TAKEDA, Hisashi)  
星薬科大学・薬学部・助教  
研究者番号：60409357

### (4) 研究協力者

井上 信宏 (INOUE, Nobuhiro)

### (5) 研究協力者

岸田 智史 (KISHIDA, Satoshi)