

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09321

研究課題名(和文)麻黄のエンドサイトーシス促進作用を介した薬効発現メカニズムの解明

研究課題名(英文) Analysis of pharmacological actions of Ephedra Herb through stimulation of endocytosis

研究代表者

日向 須美子 (Hyuga, Sumiko)

北里大学・東洋医学総合研究所・室長

研究者番号：60353471

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究において、麻黄エキス(Ephedra Herb extract, EHE)が、肝細胞増殖因子受容体c-Metのクラスリン依存性エンドサイトーシスとリソソームでの分解を促進することを初めて明らかにした。さらに、エンドサイトーシスは、腸管からの薬物吸収機構のひとつ・トランスサイトーシスの最初の過程であることから、EHEのトランスサイトーシスに対する作用を調べた。トランスサイトーシスのマーカーであるhorseradish peroxidase (HRP)がCaco-2細胞の単層培養系を透過する割合を用いて解析した結果、EHEの濃度依存的にHRPの透過率が増加することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、がん治療のために増殖因子受容体のリン酸化阻害剤の開発が行われてきたが、分解系を促進して過剰発現した受容体をダウンレギュレーションするような医薬品は開発されていない。c-Met過剰発現は、がんの増殖や転移を促進するだけでなく、分子標的治療薬に対する耐性の原因にもなっていることから、EHEはc-Met過剰発現がんに対する新しいタイプの治療薬になる可能性が高い。さらに、最近、EHEの活性成分として高分子縮合型タンニンを見出した。これまで高分子タンニンは吸収されないと考えられていたが、トランスサイトーシスによって生体内に吸収されている可能性があることがわかった。

研究成果の概要(英文)：In this study, we clarified that Ephedra Herb extract, EHE, promotes the downregulation of c-Met by facilitating clathrin-mediated endocytosis and lysosomal degradation of c-Met. EHE may a novel type of cancer therapeutics, because no drugs, that promotes the downregulation of growth factor receptors, have been developed. Furthermore, we investigated the effect of EHE on transcytosis, one of the mechanisms of high molecular mass drug absorption. Because endocytosis is a first step of transcytosis. The permeability of a transcytosis marker protein, horseradish peroxidase (HRP), to monolayer culture of Caco-2 cells was evaluated after treatment of EHE. The rate of permeability of HRP was increased depending on the concentration of EHE. Therefore, it is possible that the active ingredients, high molecular mass condensed tannins, in EHE are absorbed by transcytosis.

研究分野：東洋医学、薬理学

キーワード：麻黄 c-Met がん エンドサイトーシス リソソーム トランスサイトーシス Caco-2細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

これまでに麻黄エキス (Ephedra Herb extract, EHE) が、肝細胞増殖因子 (HGF) 受容体 c-Met 発現がん細胞の運動能を抑制し、がん転移を阻止することを報告した<sup>1,2)</sup>。そのメカニズムとして、EHE が HGF により誘導される c-Met のリン酸化を阻害することを明らかにした<sup>3)</sup>。さらに、EHE が c-Met を過剰発現している非小細胞肺癌由来 H1993 細胞の *in vitro* 及び *in vivo* の増殖を抑制し、c-Met の過剰発現をダウンレギュレーションすることを見出した<sup>4)</sup>。EHE からエフェドリンアルカロイド類を除去した新規エキス・EFE (Ephedrine alkaloids free Ephedra Herb extract)<sup>5)</sup>も c-Met のダウンレギュレーションを誘導したことから、この作用はエフェドリンアルカロイド以外の成分によることが示唆された。既存の c-Met 阻害剤はリン酸化を阻害するが、c-Met 発現に影響を与えないことから、この作用は EHE や EFE に特異的な作用であることがわかった。EHE と EFE は、抗がん作用、鎮痛作用、抗インフルエンザ作用を有しており<sup>6)</sup>、エフェドリンアルカロイドに依存しないこれらの薬理作用には、エンドサイトーシスを介するメカニズムが関与している可能性がある。さらにエンドサイトーシスは腸管での薬物吸収機構のひとつであるエキソサイトーシスに関与しており、エフェドリンアルカロイド以外の EHE の活性成分の吸収に関係している可能性が高い。本研究では、EHE のエンドサイトーシス促進作用を介した薬効発現と成分吸収のメカニズムの解明を目指す。

## 2. 研究の目的

### (1) EHE が促進するエンドサイトーシス経路の解明

エンドサイトーシスにはクラスリン依存性エンドサイトーシス、カベオラ型エンドサイトーシス、及びクラスリン非依存性エンドサイトーシスがある<sup>7)</sup>。クラスリン依存性エンドサイトーシスは受容体依存性エンドサイトーシスと呼ばれ、リガンドと結合した受容体が細胞内に取り込まれるための機構であると考えられていることから、EHE はクラスリン依存性エンドサイトーシスを促進している可能性が高い。一方で、EHE は、HGF の刺激がなくても c-Met のエンドサイトーシスを促進することを確認している。そこで、EHE はどのような経路のエンドサイトーシスを促進するのかを明らかにする。

### (2) トランスサイトーシスを介した EHE の活性成分の生体内への吸収の可能性の検証

トランスサイトーシスは、腸管上皮細胞が細胞外の物質をエンドサイトーシスで取り込み、小胞輸送によって反対側へ輸送し、エキソサイトーシスによって細胞外へ放出する現象である。これまでの EHE の薬理作用の研究で、*in vitro* の細胞への添加実験結果と、*in vivo* の病態モデルマウスへの経口投与実験の結果がほぼ一致していることから、EHE の成分がそのまま吸収されて薬効発現している可能性が考えられた。さらに最近、EHE に含まれる高分子縮合型タンニンが EFE や EFE の活性成分であることがわかってきた。これらのことから、EHE の活性成分はトランスサイトーシスによって腸管から直接吸収され、生体内で作用している可能性が推察された。そこで、EHE が腸管上皮細胞のトランスサイトーシスを促進するかどうかを検証する。

### 3 . 研究の方法

#### (1) EHE によって促進されるエンドサイトーシス経路の解明

クラスリン重合阻害剤による解析:c-Met 過剰発現ヒト非小細胞肺癌株 H1993 細胞 (ATCC, VA, USA) のクラスリン重合を 10-20  $\mu\text{M}$  Pitstop2 (Abcam, Cambridge, UK)で阻害した時、50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  EHE によるエンドサイトーシス促進作用が低下するかどうかを検証した。なお、EHE は(株)ツムラから購入した。c-Met や pMet の発現量はウエスタンブロットにより解析した。

カベオラ阻害剤による解析:H1993 細胞のカベオラを 5-10  $\text{mg}/\text{ml}$  methyl- $\beta$ -cyclodextrin (Sigma-Aldrich Japan, Tokyo, Japan)で破壊した時、50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  EHE によるエンドサイトーシス促進作用が低下するかを調べた。c-Met や pMet の発現量はウエスタンブロットにより解析した。

リソソームでのタンパク質分解酵素阻害剤による解析:EHE はエンドサイトーシスされた受容体のリソソームでの分解を促進しているかどうかを調べるため、H1993 細胞へ 50-100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  bafilomycin A1(AdipoGen LIFE SCIENCES, San Diego, CA, USA) を添加し、50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  EHE による c-Met のダウンレギュレーションが阻害されるかどうかを検証した。c-Met や pMet の発現量はウエスタンブロットにより解析した。

#### (2) EHE によるトランスサイトーシス促進作用の解析

ヒト腸上皮細胞株の単層培養を用いたアッセイ系の構築: Caco-2 細胞は 2 週間以上培養すると小腸上皮様の機能を発現する<sup>8)</sup>。Collagen Type I Inserts (CORNING, NY, USA)、あるいは Falcon<sup>®</sup> Cell Culture Inserts (CORNING, NY, USA) 上で Caco-2 細胞 (CELL BANK RIKEN BRC, Ibaraki, Japan) ( $5 \times 10^4$  cells/well)を 10% FCS-MEM with 1%NEAA 培地で培養し、単層形成状態をモニターするため、経上皮電気抵抗(TER)をミリセル ERS-2 (Merck Ltd., Tokyo, Japan) で経時的に測定した。TER が 200 ( $\Omega\text{cm}^2$ ) 以上になるまで約 3 週間培養した後、培地を HBSS with 10 mM HEPES (STEMCELL Technologies Inc, Tokyo, Japan)に変えて、トランスサイトーシスのマーカーである horseradish peroxidase [HRP-VIA (Sigma-Aldrich Japan, Tokyo, Japan), or HRP-VI (Sigma-Aldrich Japan, Tokyo, Japan)]を各々 1, 10 $\mu\text{M}$  で添加して 2 時間培養した後、下部ウエルに透過した HRP 量を、HRP の基質である 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (TMB)溶液 (NACALAI TESQUE, INC., Kyoto, Japan) を用いて酵素活性測定法により定量した。

Caco-2 細胞の生存能に対する EHE の影響:Caco-2 細胞の生存に影響を与えない EHE 濃度を明らかにするために、96 ウエルプレートで Caco-2 細胞 ( $1 \times 10^4$  cells/well)を 10% FCS-MEM with 1%NEAA 培地で 3 日間培養してコンフルエントにした後、HBSS with 10 mM HEPES に変えて、12.5-400  $\mu\text{g}/\text{ml}$  EHE を添加し、2 時間あるいは 4 時間培養した後、生存能を Cell Counting Kit-8 (DOJINDO LABORATORIES, Kumamoto, Japan) を用いて測定した。

EHE のトランスサイトーシス促進作用の解析:Falcon<sup>®</sup> Cell Culture Inserts 上で Caco-2 細胞 ( $5 \times 10^4$  cells/well)を 10% FCS-MEM with 1%NEAA 培地で 3 週間培養し、経時的に TER を測定し、200 $\Omega$  以上になっていることを確認した。HBSS with 10 mM HEPES に変えて、10 $\mu\text{M}$  HRP-VIA と 12.5, 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  EHE を Caco-2 単層培養上に添加して 4 時間培養し、下部ウエルに透過した HRP 量を、TMB 溶液を用いて酵素活性測定法で定量した。

## 4. 研究成果

### (1) EHE によって促進されるエンドサイトーシス経路の解明

EHE による c-Met エンドサイトーシス促進作用は、Pitstop2 の添加濃度依存的に阻害されたが (図 1) カベオラ阻害剤 methyl- $\beta$ -cyclodextrin による影響を受けなかったことから、EHE はクラスリン依存性エンドサイトーシスを促進していることが示唆された。

さらに、EHE による c-Met のダウンレギュレーションは、bafilomycin A1 の添加濃度依存的に阻害されたことから (図 2) EHE はエンドサイトーシスされた受容体のリソソームでの分解を促進していることが示唆された。

以上の結果から、EHE は c-Met のクラスリン依存性エンドサイトーシスとリソソームでの分解を促進することで、過剰発現した c-Met をダウンレギュレーションしていると考えられた (図 3)。なお、本研究成果は学術論文として出版予定である (Hyuga, S., et al., eCAM, *in press.*)

これまでがん治療のために、過剰発現した受容体のリン酸化を阻害する化合物の開発は行われてきたが、過剰発現した受容体の分解系を促進する医薬品は開発されていない。EHE は新しいがん治療薬となる可能性が高い。

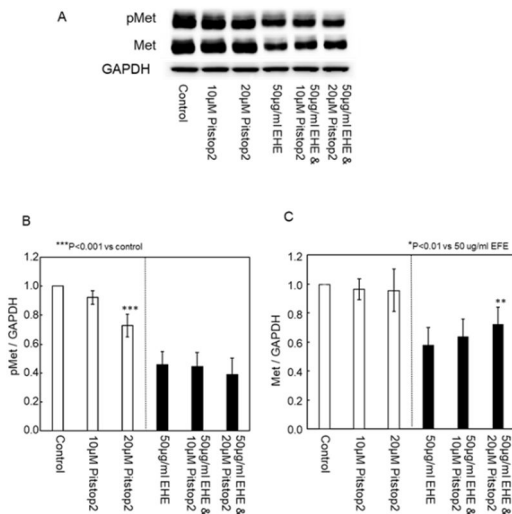


図 1 クラスリン重合阻害剤 Pitstop2 の効果

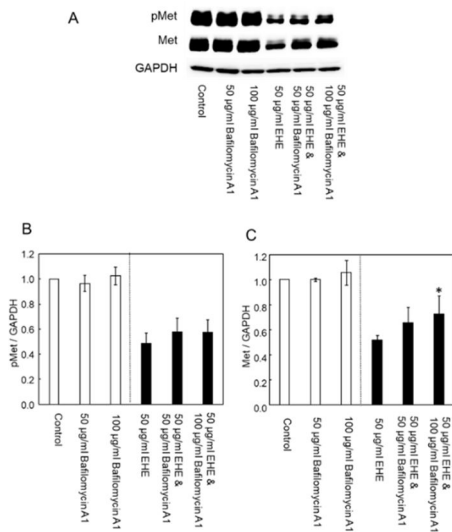


図 2 bafilomycin A1 の効果

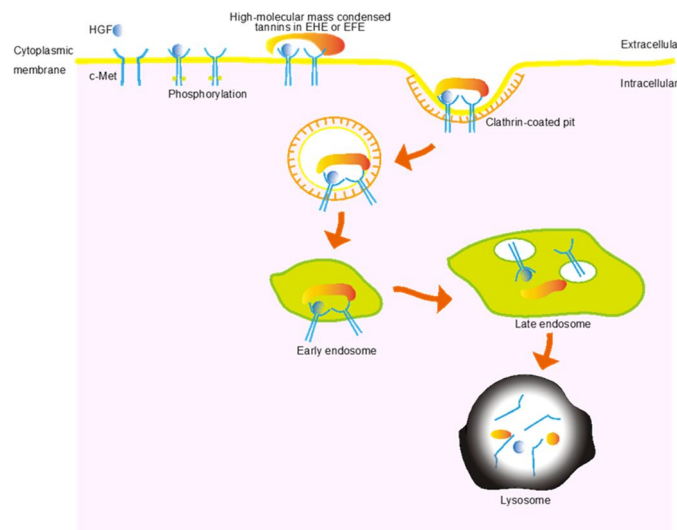


図 3 EHE の作用メカニズム

## (2) EHE によるトランスサイトーシス促進作用の解析

Caco-2 細胞の単層培養を用いたアッセイ条件の検討の結果、Falcon® Cell Culture Inserts を用いると TER は 1 週間後に 500 Ωcm に達し、3 週間後まで高い値を保つことが分かった (図 4)。HRP の透過実験では、10μM HRP-VIA が再現性良く透過することがわかり、本評価系では、Falcon® Cell Culture Inserts と 10μM HRP-VIA を用いることとした。

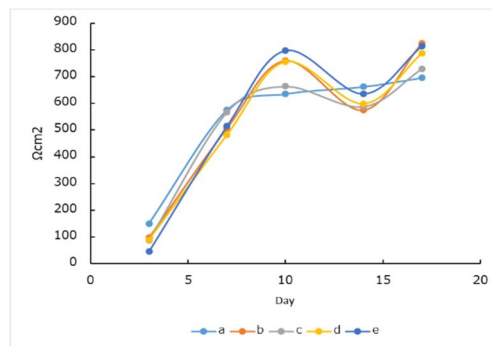


図 4 Unit Area Resistance (Ωcm<sup>2</sup>)

次に EHE の Caco-2 細胞の生存能に対する影響を調べた。EHE が Caco-2 の生存能に影響を与えた場合、Caco-2 細胞によって形成された単層が壊れ、HRP が漏れるため、Caco-2 細胞による単層に影響を与えない EHE の濃度を明らかにする必要があった。50μg/ml 以下の EHE は、2 時間、あるいは 4 時間インキュベートしても、Caco-2 細胞の生存能に影響を与えないことがわかった。なお、これまでの H1993 細胞を用いた解析から、EHE は細胞と 4 時間以上のインキュベーションにより c-Met のダウンレギュレーションを強力に惹起することから、インキュベーション時間は 4 時間とした。

Caco-2 細胞を 3 週間培養して単層を形成させた後、HBSS with 10 mM HEPES に変えて 10μM HRP-VIA と 12.5、50μg/ml EHE を添加して、4 時間インキュベーションした後、HRP-VIA の透過率を測定した。その結果、EHE の添加濃度依存的に HRP の透過率が増加した。50 μg/ml EHE によって、HRP の透過率は有意に増加し ( $p < 0.01$  vs. control)、コントロールの約 5 倍になった (図 5)。なお、HRP と EHE の添加前と 4 時間インキュベート後に TRE を測定した結果、いずれも 500 Ωcm 以上であり、単層が保たれていた。

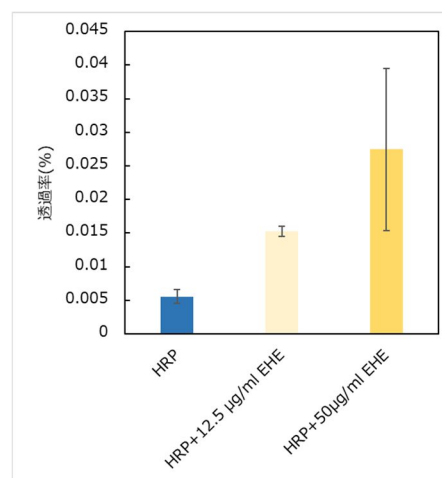


図 5 HRP の透過率に対する EHE の効果

以上の結果から、EHE は腸管上皮のトランスサイトーシスを促進する作用があることを初めて示した。最近我々は、EHE や EFE の活性成分として重量平均分子量 45kDa 以上の高分子縮合型タンニンを見出し、このタンニンは経口投与で薬効発現することを明らかにした<sup>9)</sup>。これまで高分子タンニンは吸収されないと考えられていたが、トランスサイトーシスによって生体内へ吸収される可能性があることを本研究結果は示唆している。

### <引用文献>

- 1) Hyuga, S., et al., J. Trad. Med., 21, 174-181, 2004; 2) Hyuga, S., et al., J. Trad. Med., 24, 51-58, 2007;
- 3) Hyuga, S., et al., J. Trad. Med., 28, 128-138, 2011; 4) Hyuga, S., et al., The 75th Annual meeting of the Japanese Cancer Association-PROGRAM-, P-1182, 2016; 5) Oshima, N., et al., J. Nat. Med., 70, 554-562, 2016; 6) Hyuga, S., et al., J. Nat. Med., 70, 571-583, 2016; 7) Fujioka, Y., et al., 生化学, 87, 91-100, 2015;
- 8) 清水誠, 日本栄養・食糧学会誌, 56, 251-255, 2003; 9) Yoshimura, M., et al., Chem. Pharm. Bull., 68, 140-149, 2020.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Hyuga Sumiko, Hyuga Masashi, Amakura Yoshiaki, Yang Jinwei, Mori Eiko, Hakamatsuka Takashi, Goda Yukihiko, Odaguchi Hiroshi, Hanawa Toshihiko	4. 巻 2020
2. 論文標題 Effect of Ephedra Herb on Erlotinib Resistance in c-Met-Overexpressing Non-Small-Cell Lung Cancer Cell Line, H1993, through Promotion of Endocytosis and Degradation of c-Met	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine	6. 最初と最後の頁 1~14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1155/2020/7184129">https://doi.org/10.1155/2020/7184129</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yoshimura Morio, Amakura Yoshiaki, Hyuga Sumiko, Hyuga Masashi, Nakamori Shunsuke, Maruyama Takuro, Oshima Naohiro, Uchiyama Nahoko, Yang Jinwei, Oka Hideki, Ito Hideyuki, Kobayashi Yoshinori, Odaguchi Hiroshi, Hakamatsuka Takashi, Hanawa Toshihiko, Goda Yukihiko	4. 巻 68
2. 論文標題 Quality Evaluation and Characterization of Fractions with Biological Activity from Ephedra Herb Extract and Ephedrine Alkaloids-Free Ephedra Herb Extract	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 140~149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1248/cpb.c19-00761">https://doi.org/10.1248/cpb.c19-00761</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Odaguchi Hiroshi, Hyuga Sumiko, Sekine Mariko, Nakamori Shunsuke, Takemoto Hiroaki, Huang Xuedan, Oshima Naohiro, Shimada Norimoto, Yang Jinwei, Amakura Yoshiaki, Hyuga Masashi, Uchiyama Nahoko, Kobayashi Yoshinori, Hakamatsuka Takashi, Goda Yukihiko, Hanawa Toshihiko	4. 巻 139
2. 論文標題 The Adverse Effects of Ephedra Herb and the Safety of Ephedrine Alkaloids-free Ephedra Herb Extract (EFE)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 1417~1425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1248/yakushi.19-00122">https://doi.org/10.1248/yakushi.19-00122</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 日向須美子, 小田口浩, 花輪壽彦	4. 巻 8
2. 論文標題 麻黄の主成分・エフェドリンアルカロイドの副作用と新規生薬エキスEFEの開発	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 別冊BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 118-122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 日向須美子	4. 巻 70
2. 論文標題 副作用の少ない、麻黄及び麻黄湯のがん薬物療法の最前線	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 薬局	6. 最初と最後の頁 278-285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sumiko Hyuga	4. 巻 137
2. 論文標題 The Pharmacological Actions of Ephedrine Alkaloids-free Ephreda Herb Extract and Preparation for Clinical Application	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 179-186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.16-00233-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 日向須美子	4. 巻 26
2. 論文標題 麻黄とエフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス(EFE)	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 漢方と最新治療	6. 最初と最後の頁 267-274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計26件(うち招待講演 6件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 日向須美子
2. 発表標題 抗がん剤あるいは分子標的治療薬耐性がんの感受性を回復させる漢方薬～多剤耐性肝臓がんに対する五苓散・沢瀉湯のMDR-1を介した作用、及び、分子標的治療薬耐性非小細胞肺癌に対する麻黄のc-Met・EGFRのダウンレギュレーションを介した作用～
3. 学会等名 富山大学和漢医薬学総合研究所 第40回特別セミナー(招待講演)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 日向須美子
2. 発表標題 麻黄によるドーピングとエフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス(EFE)
3. 学会等名 日本生薬学会第66年会 シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 日向須美子, 日向昌司, 袴塚高志, 合田幸広, 小田口 浩, 花輪壽彦
2. 発表標題 麻黄によるc-Metのダウンレギュレーションのメカニズム
3. 学会等名 第36回和漢医薬学会学術総会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 日向須美子
2. 発表標題 悪性腫瘍に対する漢方薬の新たな可能性
3. 学会等名 第70回日本東洋医学会学術総会 シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 日向須美子, 日向昌司, 袴塚高志, 合田幸広, 小田口 浩, 花輪壽彦
2. 発表標題 c-Met阻害作用を有する麻黄エキスとc-Met阻害剤SU11274の作用様式の比較
3. 学会等名 第35回和漢医薬学会学術総会
4. 発表年 2018年～2019年



1. 発表者名 日向須美子, 中森俊輔, 竹元裕明, 日向昌司, 小林義典, 袴塚高志, 合田幸広, 小田口浩, 花輪壽彦
2. 発表標題 副作用成分を除去した安全性の高いエフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス(EFE)
3. 学会等名 NPO法人 セルフメディケーション推進協議会 学術フォーラム
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 日向須美子
2. 発表標題 特別講演I「麻黄湯と麻黄の抗がん・抗転移作用の発見から安全性の高いエフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス(EFE)の開発へ」
3. 学会等名 第28回日本東洋医学会関東甲信越支部神奈川支部会学術大会 第50回神奈川県東洋医学会（招待講演）
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 日向須美子
2. 発表標題 麻黄の基礎研究からエフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス(EFE)の開発へ
3. 学会等名 第34回和漢医薬学会学術大会 シンポジウム2（招待講演）
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 日向須美子
2. 発表標題 麻黄はちょう堅癩聚を破る～麻黄及びエフェドリンアルカロイド除去麻黄エキスのc-Met阻害を介した抗がん作用～
3. 学会等名 第7回サイエンス漢方処方研究会シンポジウム 教育講演1（招待講演）
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 日向須美子, 日向昌司, 天倉吉章, 中森俊輔, 楊金緯, 岡秀樹, 大嶋直浩, 内山奈穂子, 小林義典, 袴塚高志, 合田幸広, 小田口浩, 花輪壽彦,
2. 発表標題 c-Metキナーゼ阻害作用及びがん細胞運動抑制作用を指標とした麻黄エキスの活性画分の探索
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 日向須美子, 日向昌司, 西村行生, 伊藤和幸, 山下忠俊, 袴塚高志, 合田幸広, 小田口浩, 花輪壽彦
2. 発表標題 麻黄によるEGFR-TKI耐性肺がん細胞におけるMet発現のダウンレギュレーション
3. 学会等名 日本薬学会第137年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計4件

産業財産権の名称 麻黄エキス、又はエフェドリンアルカロイド除去麻黄エキスより得られた 高分子縮合型タンニンを含有する抽出分画物とその製法及び用途	発明者 花輪壽彦、日向須美子、小田口浩、他10名	権利者 学校法人北里研究所・国立医薬品食品衛生研究
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-13399	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 麻黄エキス、又はエフェドリンアルカロイド除去麻黄エキスより得られた 高分子縮合型タンニンを含有する抽出分画物とその製法及び用途	発明者 花輪壽彦、日向須美子、小田口浩、他10名	権利者 学校法人北里研究所・国立医薬品食品衛生研究
産業財産権の種類、番号 特許、201910085061.5	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 麻黄エキス、又はエフェドリンアルカロイド除去麻黄エキスより得られた 高分子縮合型タンニンを含有する抽出分画物とその製法及び用途	発明者 花輪壽彦、日向須美子、小田口浩、他10名	権利者 学校法人北里研究所・国立医薬品食品衛生研究
産業財産権の種類、番号 特許、10-2019-0012222	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 牛黄及び/又は鹿茸を含有する組成物	発明者 ：橋本統、日向須美子、他6名	権利者 救心製薬株式会社・学校法人北里研究所
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-089360	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

北里大学東洋医学総合研究所 研究部門 臨床研究部  
[https://www.kitasato-u.ac.jp/tou-i-ken/research/rin\\_research.html](https://www.kitasato-u.ac.jp/tou-i-ken/research/rin_research.html)

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	日向 昌司  (Hyuga Masashi)  (50251658)	国立医薬品食品衛生研究所・生物薬品部・主任研究官    (82601)	