

教授	松本 欣三	Professor	Kinzo Matsumoto (Ph.D.)
准教授	東田 道久	Associate Professor	Michihisa Tohda (Ph.D.)
助教	村上 孝壽	Assistant Professor	Yukihisa Murakami (Ph.D.)
COE 研究員 (3月まで)	趙 琦	Research Assistant	Qi Zhao (Ph.D.)

◇研究目的

中枢神経系疾患の病態と発症機構に関する薬理学的研究を行うとともに、和漢薬をはじめ、複合成分からなる薬物の薬効に関する計量薬理学的評価、作用本体の追求および分子レベルでの作用機序の解明を目的とした研究を行っている。

◇研究概要

I) 中枢神経系疾患の病態と発症機構に関する基礎研究

- 1) 心理的ストレス反応に関わる神経機構の薬理学的解析および神経機能修飾因子とその作用分子機構の解析
- 2) 病態モデルにおける神経伝達物質等の内在性因子や天然薬物成分の脳内動態に関する研究

II) 複合薬物及びその成分の中枢作用に関する神経薬理学的研究

- 1) 脳血管性認知症病態モデル系における和漢薬および和漢薬成分の抗認知症作用と神経保護作用の評価ならびに作用機序の解明
- 2) 神経保護薬をはじめ、新規リード化合物の開発をめざした伝統薬物・民族薬の薬理作用の探索と作用機序の解析
- 3) 受容体遺伝子発現系を用いた受容体機能解析および薬物作用とその作用機序に関する電気生理学的研究

III) 遺伝子発現を指標とした薬物作用の解明と和漢薬作用に関する研究

- 1) 慢性脳虚血等のストレスにより発現する脳内遺伝子のクローニングとその機能解析
- 2) 和漢薬を利用したうつ病態に関連する新規脳内遺伝子のクローニングと発現変化の作用解析

◇原著論文

- 1) **Hang, P.N.T, Tohda, M. and Matsumoto, K.: Developmental changes in expression and self-editing of adenosine deaminase type 2 pre-mRNA and mRNA in rat brain and cultured cortical neurons. *Neurosci. Res.* 61, 398-403; 2008.**

Abstract: Adenosine deaminase-1 and -2 (ADAR-1 and -2) are double-stranded RNA-specific enzymes involved in the editing of genes including serotonin 2C receptor (5-HT₂CR) mRNA and ADAR-2 pre-mRNA. We reported that the editing efficacy of 5-HT₂CR mRNA altered during brain development in rats. The present study aimed to clarify if changes in the expression of ADAR genes and the editing of ADAR-2 pre-mRNA occur during development. The expression level of ADAR-1 mRNA was constant during development, whereas the expression levels of ADAR-2 mRNA and ADAR-2 pre-mRNA

markedly increased during development. ADAR-2 pre-mRNA possesses six editing sites. Editing of these sites did not occur during the embryonic period; however, the number of edited sites and the editing frequency at these sites increased after birth and cultivation period. These results suggest that the increases in ADAR-2 pre-mRNA editing and mRNA expression of the enzyme may play a role in development. We also discuss the relationship between 5-HT₂CR mRNA editing and the expression/RNA editing of ADAR-1 and ADAR-2 mRNA.

2) **Tohda, M., Hayashi, H., Sukma, M. and Tanaka, K.: BNIP-3: A novel candidate for an intrinsic depression-related factor found in NG108-15 cells treated with Hochu-ekki-to, a traditional oriental medicine, or typical antidepressants. *Neurosci. Res.* 62, 1-8; 2008.**

Abstract: Wakan-yaku is a type of Japanese and Sino traditional, systematized medical care that has been practiced for hundreds of years. To search for novel intrinsic factors related to the action of antidepressants, we used Hochu-ekki-to (HET), a Wakan-yaku medicine with antidepressive effects. First, we verified the quality of the HET by three-dimensional high-performance liquid chromatography and a cytotoxicity check in NG108-15 cells. We performed a DNA microarray analysis of the gene expression in cells treated with 50 micro/ml HET for more than 20 days. HET enhanced the expression of 125 (2.9%) genes and decreased the expression of 255 (6.0%) genes among the 4277 genes that were tested. The concentration-dependent increase in the expression of BCL2/adenovirus E1B 19-kDa protein-interacting protein 3 (BNIP-3) mRNA was particularly remarkable. A concentration-dependent increase in the expression of BNIP-3 mRNA was also observed when cells were treated with imipramine, mianserin, or milnacipran. These results suggest that BNIP-3 is a candidate for an intrinsic factor related to antidepressive effects and that Wakan-yaku theory may be useful for the identification of other intrinsic functional molecules.

3) **Zhao, Q., Matsumoto, K., Okada, H., Ichiki, H and Matsumoto, K.: Anti-hypertensive and anti-stroke effects of *Chrysanthemum* extracts in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J. Trad. Med.* 25, 143-151; 2008.**

Abstract: *Chrysanthemum* flower is a herb included in several Kampo formulae such as chotosan. In this study, we investigated the effects of *Chrysanthemum* flower produced in Hubei (K1) and Guangdong (K2) provinces in China on the blood pressure and expressions of genes encoding nitric oxide synthase (NOS) and muscarinic receptor subtypes in the brain, using stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHR-SP). Administration of test drugs (K1 and K2 extracts: 1–2 g (dried herb weight)/kg/day, p.o.; nicardipine (NIC); 100 mg/kg/day, p.o., once daily for 4 weeks) was started when the average blood pressures of the animals reached ≥ 170 mmHg. K1 and K2 (2 g/kg/day), as well as NIC (100 mg/kg/day), produced a significant decrease in the average blood pressure without affecting the heart rate during the 4-week period of drug administration; however, the blood pressures of the drug-treated groups returned to the vehicle-treated control level within a 2-week washout period. Stroke-associated symptoms and changes in gene expression of some hypertension-related biomarkers in the brain were assessed in SHR-SP after re-starting drug administration. K1 (1–2 g/kg/day), K2 (1–2 g/kg/day), and NIC (100 mg/kg/day) significantly reduced the incidence of stroke-associated symptoms in SHR-SP. Moreover, the expression levels of genes encoding eNOS and nNOS, and M₃ and M₅ muscarinic receptors, but not those of genes encoding iNOS and M₂ and M₄ muscarinic receptors in the brain were significantly increased by K1 (1 g/kg/day), K2 (2 g/kg/day), and NIC (100 mg/kg/day). These results suggest that *Chrysanthemum* K1 and K2 exhibit antihypertensive effects in a SHR-SP model and that the elevation of genes for NOS systems and M₃ and M₅ muscarinic receptors is relevant to the antihypertensive effects of this herb.

- 1) 東田道久：アルツハイマー病。「ファーマシューティカルノート：第2版」（百瀬弥寿徳 編）pp30-35, 医学評論社, 東京, 2008.

◇学会報告（*：特別講演，シンポジウム，ワークショップ等）

- 1) 東田道久, Hang, P.N.T, Monrudee S., 松本欣三: セロトニン 2C 受容体の第三細胞内ループをコードする RNA 上に存在する4箇所の新規 editing 部位. 第 81 回日本薬理学会年会, 2008, 3/17-19, 横浜.
- 2) Hang, P.N.T., 東田道久, 松本欣三: RNA editing を引き起こす adenosine deaminase type-2 の pre/mRNA 発現および自己 editing 率のラット脳神経発生・発芽過程での変化. 第 81 回日本薬理学会年会, 2008, 3/17-19, 横浜.
- 3) 崔虎山, 村上孝壽, 堀仁美, 趙琦, 小尾龍右, 松本欣三: マウス海馬切片培養系における虚血性傷害に対するベルベリンの影響. 第 81 回日本薬理学会年会, 2008, 3/17-19, 横浜.
- 4) 村上孝壽, 前田幸三, ミンマーライラックサリン, 松本欣三: 恐怖条件付け誘発行動に対するフルオキセチンの影響：セロトニン 2C 受容体系の関与. 第 81 回日本薬理学会年会, 2008, 3/17-19, 横浜.
- 5) Pham.T.N. Hang, Tohda M., Matsumoto K.: Influence of adenosine deaminase inhibitor, erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl) adenine hydrochloride, on 5-HT₂CR mRNA editing during the cultivation period in primary cultured cortical cells. 日本薬学会北陸支部第 118 回例会, 2008, 7/5, 富山.
- 6) 小野和哉, 村上孝壽, 松本欣三: 隔離飼育ストレス負荷マウスにおける脳内 EGR ファミリー遺伝子発現の変化. 日本薬学会北陸支部第 118 回例会, 2008, 7/5, 富山.
- 7) 東田道久, 松本欣三: 釣藤散による細胞内 cAMP 濃度制御とその作用機序・生理的意義に関する検討. 第 25 回和漢医薬学会大会, 2008, 8/30-31, 大阪.
- 8) 村上孝壽, 崔虎山, 堀仁美, 小尾龍右, 松本欣三: 脳虚血に対するベルベリンの保護効果とその作用機序—海馬切片培養系及び脳内透析法による検討. 第 25 回和漢医薬学会大会, 2008, 8/30-31, 大阪.
- 9) 東田道久, 小林直史, Monrudee S., Hang, P.N.T., Sunit Suksamrarn, 松本欣三: γ -Mangostin の G 蛋白質共役型受容体抑制作用および BNIP-3 mRNA 発現上昇作用: 抗うつ効果に関する分子薬理的検討. 第 59 回日本薬理学会北部会, 2008, 9/27, 仙台.
- 10) 小野和哉, 村上孝壽, 松本欣三: 隔離飼育ストレス誘発の脳内 EGR 発現変化及び潜在学習障害. 第 59 回日本薬理学会北部会, 2008, 9/27, 仙台.
- 11) 東田道久: 補中益気湯を用いたうつ病関連分子の探索と作用機序解明の試み. 第 17 回天然薬物の開発と応用シンポジウム, 2008, 11/13-14, 福岡.

◇その他

- 1) 松本欣三: 和漢薬・天然薬物を駆使して高次脳機能障害改善薬の開発をめざす, とみやく 30:10-13, 2008
- 2) 松本欣三: アゴラ「和漢医薬学研究が飛躍する予感」日薬理誌 132:1-2, 2008
- 3) 東田道久: 補中益気湯を用いたうつ病関連因子の探索と作用機序解析の試み, 第 17 回天然薬物の開発と応用シンポジウム 講演要旨集 pp.53-56, 2008

◇共同研究

研究所内

- 1) 服部征雄：薬物代謝工学，「体内女性ホルモンに与える和漢薬の影響に関する研究」，2005，4/1～
- 2) 田中謙：生薬資源科学，「漢方薬の抗認知症効果を担う脳内メディエータに関する研究」，

2008, 4/1～

学内

- 1) 嶋田豊：富山大学大学院医学薬学研究部、「慢性脳虚血ラット脳における遺伝子発現に及ぼす釣藤散の作用に関する研究」, 2001, 4/1～
- 2) 常山幸一：富山大学大学院医学薬学研究部、「漢方薬の抗認知症効果を担う脳内メディエータに関する研究」, 2007, 4/1～

国内

- 1) 渡邊裕司, 三川 潮：富山県伝統医薬センター、「天然薬物の薬効と品質の評価に関する研究」, 2001, 4/1～

海外

- 1) Erminio Costa, Alessandro Guidotti：米国イリノイ州立大学シカゴ校精神医学研究所、「ストレス病態における神経活性ステロイドの役割」, 1997, 4-
- 2) Opa Vajragupta: タイ王国マヒドン大学薬学部、「SOD mimics の脳血管性障害に対する抑制作用の研究」, 2001, 4/1 -
- 3) Li Song: 中国瀋陽薬科大学、「ストレス誘発の情動障害及び学習記憶障害に関する神経薬理学的研究」, 2005, 2/16-

◇研究費取得状況

- 1) 文部科学省科学研究費，基盤研究 B（代表：松本欣三）「漢方薬の抗認知症効果を担う脳内薬効メディエータに関する研究」 850 万 (1/3 年目)
- 2) 文部科学省科学研究費，萌芽研究（代表：東田道久）「脳の知的機能に関与するかもしれない新規単離因子 Vof-21 の分子生理学的基礎研」 140 万 (2/3 年目)
- 3) 知的クラスター（代表：松本欣三）「認知情動行動障害の予防・治療を志向した天然薬物作用の計量薬理学的解析」 100 万
- 4) 田村科学技術振興財団（代表：東田道久）「うつ病モデル動物の創製とそれを用いた発病分子機構の解明・和漢薬作用の解析」 25 万
- 5) 平成 20 年度富山第一銀行奨学財団（代表：村上孝壽）「気に作用する漢方薬によるうつ病態の制御機構に関する実験薬理学的研究」 50 万

◇研究室在籍者

薬学部 4 年生：小林直史，山田麻利名

大学院修士 1 年：堀仁美，林田未希

大学院修士 2 年：小野和哉

大学院博士 2 年：Salin Mingmalairak

大学院博士 3 年：Pham Thi Nguyet Hang

外国人客員研究員：趙 琦博士

外国人客員研究員：Dr. Chantana Boonyarat (KhonKaen 大学薬学部, 2008, 10/1-12/8)

外国人研修生：Ms. Pattaporn Jaikhan (KhonKaen 大学薬学部, 2008, 10/20-12/26)

機関研究員：崔虎山 (2007/4/1-2008/3/31)