

## 神経機能学分野

## Division of Neuromedical Science

准教授	東田 千尋	Associate Professor	Chihiro Tohda (Ph.D.)
助教	久保山 友晴	Assistant Professor	Tomoharu Kuboyama (Ph.D.)
研究員	松永 智子 (9月まで)	Postdoctoral Fellow	Satoko Matsunaga (Ph.D.)
研究員	李 英娥 (10月より)	Postdoctoral Fellow	Young-A Lee (Ph.D.)

## ◇研究目的

本分野では、神経回路網が破綻することによって機能不全が進行あるいは永続する難治性神経変性疾患（主としてアルツハイマー病、脊髄損傷）をターゲットとして研究を行っている。神経回路網破綻のメカニズムと、それを改善させるストラテジーの鍵となる生体の分子メカニズムを解明することで、神経回路網が破綻した後からでもこれら疾患における神経機能を正常に回復させるような、根本的治療戦略としての“神経回路網再構築薬”の開発を目指している。

アルツハイマー病研究では、モデルマウスの記憶障害を顕著に改善する漢方方剤や生薬由来成分を見出している。脊髄損傷研究においても、モデルマウスの運動機能障害を顕著に改善する薬物を、伝統薬物の解析をもとに発見してきた。また現在、これら伝統薬物由来の低分子化合物による新たなシグナリングの解析を、神経回路網再構築の鍵を握る分子を解明する視点で進めている。伝統薬物由来の化合物や、漢方方剤の、多面的で新しい作用機序の解明に、多層的・動的実験手法で迫っている。

このように、伝統薬物研究と神経科学を融合させ、創薬と病態解析へ展開させる独創的で有益なアプローチとして「伝統薬物-based 創薬」を提案し実践している。

## ◇研究概要

- 1) 中枢神経における神経ネットワーク再構築を促進する分子機序の包括的解明
- 2) 伝統薬物-based 創薬による、アルツハイマー病および脊髄損傷に対する根本的治療薬の研究
- 3) アルツハイマー病および脊髄損傷において軸索再生不全となる分子機序の解明

## ◇原著論文

- 1) Tohda C., Urano T., Umezaki M., Nemere I., Kuboyama T.: Diosgenin is an exogenous activator of 1,25D<sub>3</sub>-MARRS/Pdia3/ERp57 and improves Alzheimer's disease pathologies in 5XFAD mice. *Sci. Rep.* 2, 535; DOI: 10.1038/srep00535, 2012.
- 2) Tohda C., Nagata A.: *Epimedium koreanum* extract and its constituent icariin improve motor dysfunction in spinal cord injury. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine* 2012:731208, 2012.
- 3) Wang X.-H., Zhu H., Konno K., Tohda C., Kazuma K., Kuboyama T., Miyanaga S.: Screening of fractions from some Chinese herbs for spinal cord injury. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 18(12):246-248, 2012.
- 4) Sugimoto K., Tamura K., Ohta N., Tohda C., Toyooka N., Nemoto H., Matsuya Y.: Synthesis of dihydrofuran-fused perhydrophenanthrenes having a phenolic hydroxyl group as a novel anti-Alzheimer's disease agent. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22(1):449-452, 2012.

## ◇学会報告 (\*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) 梅寄雅人, 杉本佳奈子, 春木孝之, 伊藤泰地, 武田湧, 兼松佑典, 東田千尋, 北幸海, 立川仁典: 量子化学的計算による人参薬効成分: Ginsenoside 類などの薬効機構の解明. 日本薬学会第 132 年会, 2012, 3, 28-31, 札幌.
- \* 2) 久保山友晴, Vance Lemmon, Jerry Silver, 東田千尋, 上口裕之: 阻害性プロテオグリカンによる軸索再生阻害機構の解明. 2012 年度包括脳ネットワーク夏のワークショップ, 2012, 7, 24-27, 仙台.
- 3) 柴原直利, 小松かつ子, 朱姝, 山本武, 門脇真, 松永智子, 東田千尋, 宮永賢, 数馬恒平, 紺野勝弘: 「伝統薬物データベース」の構築 (2) 第 29 回和漢医薬学会学術大会, 2012, 9, 1-2, 東京.
- 4) 松永智子, 東田千尋, 白焱晶, 朱姝, 小松かつ子: アルツハイマー病モデルマウスを用いた Eleutheraside B および Eleutheraside E の記憶改善効果の検討. 第 29 回和漢医薬学会学術大会, 2012, 9, 1-2, 東京.
- \* 5) Tohda C.: Natural medicine study aiming to explore therapeutic strategies for neurodegenerative diseases. International Symposium on Biomedicine and Drug-Development. Nanotechnology: from Bench to Enduser. 2012, 9, 25, Basel.
- 6) Shigyo M., Kuboyama T., Teshigawara K., Sugimoto K., Matsuya Y., Tohda C.: Denosomin improves SCI via axonal growth by increasing astrocyte-secreted vimentin. Neuroscience 2012, 2012, 10, 13-17, New Orleans.
- 7) Tohda C., Urano T., Umezaki M., Nemere I., Kuboyama T.: Diosgenin is an exogenous activator of 1,25D<sub>3</sub>-MARRS (Pdia3/ERp57) and improves memory dysfunction and axonal degeneration in Alzheimer's disease model 5XFAD mice. Neuroscience 2012, 2012, 10, 13-17, New Orleans.
- 8) Kuboyama T., Teshigawara K., Shigyo M., Sugimoto K., Matsuya Y., Tohda C.: A novel compound, Denosomin induces vimentin-secretion from astrocytes, resulting in promotion of axon elongation. Neuroscience 2012, 2012, 10, 13-17, New Orleans.
- \* 9) 東田千尋: Diosgenin によるアルツハイマー病モデルマウスの記憶改善作用とその分子メカニズム. 富山大学和漢医薬学総合研究所・長崎大学熱帯医学研究所第 3 回交流セミナー, 2012, 12, 20-21, 長崎.
- \* 10) 東田千尋: 伝統薬物をベースとしたアカデミア創薬. 第 3 回和漢研・がん研ジョイントセミナー アカデミア創薬の心・技・体, 2013, 2, 14-15, 金沢.
- 11) 矢島久成, 杉本健士, 湊大志郎, 東田千尋, 松谷裕二: 新規アルツハイマー治療薬創製を目指したデノソミン-VD3 ハイブリッドの設計と合成. 日本薬学会第 133 年会, 2013, 3, 27-30, 横浜.

## 招待講演

- \* 1) 東田千尋: 第 54 回日本薬学会第 132 年会 特別シンポジウム 薬学系女性の研究キャリア形成 ～アカデミア・企業・世界を舞台に 2012, 3, 31, 札幌.
- \* 2) Tohda C.: Natural medicine study aiming to explore therapeutic strategies for neurodegenerative diseases. 21<sup>st</sup> Symposium on Dementia. 2012, 4, 15, Seoul.
- \* 3) Tohda C., Kuboyama T., Teshigawara K., Shigyo M.: Novel mechanism of functional recovery from spinal cord injury. 14<sup>th</sup> International Congress of Histochemistry and Cytochemistry. 2012, 8, 26-29, 京都.
- \* 4) Kuboyama T.: A novel compound, denosomin ameliorates spinal cord injury via axonal growth associated with astrocyte secreted vimentin. 1<sup>st</sup> Jpoint symposium between Natural Products Research Institute, College of Pharmacy, Seoul National University and Institute of Natural Medicine, University of Toyama. 2012, 12, 15, Toyama.

## ◇その他

### その他の講演

- 1) 東田千尋：NPO 法人富山のくすし 第 10 回漢方医学と生薬講座「現代医療における和漢薬の有用性と可能性」2012, 2, 25, 富山.
- 2) Tohda C.: 「Diosgenin study」 Invited Seminar at Dong-A Pharm, 2012, 9, 10, Yongin.
- 3) 東田千尋：NPO 法人富山のくすし 第 11 回漢方医学と生薬講座「現代医療における和漢薬の有用性と可能性」2013, 1, 19, 富山.
- 4) 東田千尋：イブニング技術交流サロン「和漢薬研究から挑む難治性神経疾患の治療薬開発」2013, 2, 1, 富山.

### 受賞

- 1) 松永智子：第 29 回和漢医薬学会学術大会 優秀発表賞。「アルツハイマー病モデルマウスを用いた Eleutheroside B および Eleutheroside E の記憶改善効果の検討。」2012, 9, 1-2, 東京.

### 新聞・雑誌・テレビ

- 1) 「アルツハイマー病治療に光 ヤマイモ成分で記憶機能回復 富山大グループマウスで効果確認」読売新聞, 2012, 7, 27.
- 2) 「アルツハイマー病 ヤマイモに改善成分 東田富山大准教授ら実証 進行抑え脳機能回復 北日本新聞, 2012, 7, 27.
- 3) 「ヤマイモ成分記憶障害を改善 アルツハイマー病に効果 富大和漢医薬研ら発見」北陸中日新聞, 2012, 7, 27.
- 4) 「ヤマイモで記憶力改善 富大和漢医薬学総合研・東田准教授ら アルツハイマー病に効果」富山新聞, 2012, 7, 27.
- 5) 「アルツハイマー病にヤマイモ成分効果」北海道新聞, 2012, 7, 27.
- 6) 「ヤマイモの成分研究で新たな神経伝達経路発見 アルツハイマー病改善作用が」漢方医薬新聞, 2012, 8, 1.
- 7) 「ヤマイモ成分で記憶力改善 アルツハイマー病に効果」日本経済新聞 Web 刊, 2012, 8, 5.
- 8) 「神経再生し脊髄損傷改善の効果 富山大グループが化合物」共同通信ニュース, 2012, 11, 27.
- 9) 「新化合物で神経細胞再生 脊髄損傷を改善」北國新聞, 2012, 11, 28.
- 10) 「新化合物で神経細胞再生 脊髄損傷を改善」富山新聞, 2012, 11, 28.
- 11) 「脊髄損傷改善に効果 富山大和漢研東田准教授ら 新化合物を作製」北日本新聞, 2012, 11, 28.
- 12) 「ヤマイモにアルツハイマー改善効果」NHK 全国ニュース, 2012, 7, 26.
- 13) 「ヤマイモにアルツハイマー改善効果」NHK ニュース富山人, 2012, 7, 26.
- 14) テレビ朝日 報道ステーション, 2012, 7, 26.
- 15) 富山テレビ BBT スーパーニュース, 2012, 7, 26.
- 16) テレビ朝日全国ニュース, 2012, 7, 26.
- 17) 北日本放送 KNB News Every「ヤマイモの成分がアルツハイマー病を改善」, 2012, 7, 26.

## ◇共同研究

- 1) 小松かつ子：富山大学, 「神経変性疾患に有効な伝統薬物分子の探索とその治療戦略」
- 2) 松谷裕二：富山大学, 「withanolide 類の研究」「新規化合物の神経保護作用の研究」
- 3) 東亜製薬（韓国）
- 4) 上口裕之：理化学研究所, 「軸索再生不全の機序を解明するための研究」
- 5) 梅寄雅人：富山大学, 「生薬成分の薬効機構の解明」

- 6) 紺野勝弘：富山大学，「富山県産和漢薬から開発する脊髄損傷改善薬に関する研究」
- 7) 豊岡尚樹，森寿，水口峰之：富山大学，「構造活性相関に基づく神経変性疾患新規分子標的治療薬の開発拠点形成」
- 8) 上山健彦：神戸大学バイオシグナル研究センター，「各種ノックアウトマウスを用いた脊髄損傷におけるアストロサイトの機能解析」
- 9) 酒井隆一：北海道大学水産科学研究院，「アルツハイマー病の記憶障害を改善する海洋天然物の探索」

#### ◇研究費取得状況

- 1) 文部科学省研究費補助金，基盤研究 C（代表：東田千尋）「慢性期脊髄損傷の回復を目指す研究—多能的新規化合物デノソミンの作用機序—」
- 2) 文部科学省研究費補助金，若手研究 B（代表：久保山友晴）「細胞接着斑形成に着目した神経軸索再生法開発のための基礎研究」
- 3) アステラス病態代謝研究会研究助成（代表：東田千尋）「アルツハイマー病を改善する新しい薬物とその分子機序」
- 4) 文部科学省研究費補助金，基盤研究 A（連携：東田千尋）「うつ病のすべてがわかる和漢薬：発病機序の分子的解明から新規抗うつ薬開発まで」
- 5) 文部科学省研究費補助金，基盤研究 B 海外（分担：東田千尋）「薬用資源植物の多様性を利用した伝統薬の永続的利用プログラムの構築」
- 6) 文部科学省知的クラスター創成事業（Ⅱ）広域化プログラム（分担：東田千尋）「天然薬物の遺伝子解析等に基づく標準化」
- 7) 厚生労働科学研究事業（分担：東田千尋）「漢方薬に使用される薬用植物の総合情報データベース構築のための基盤整備に関する研究班」
- 8) 富山県「和漢薬・バイオテクノロジー研究」（代表：東田千尋，分担：久保山友晴）「富山県産和漢薬から開発する脊髄損傷改善薬に関する研究」
- 9) 富山大学学長裁量経費（戦略的経費）（分担：東田千尋）「構造活性相関に基づく神経変性疾患新規分子標的治療薬の開発拠点形成（SR 阻害薬開発をモデルケースとして）」
- 10) 文部科学省研究費補助金，新学術領域研究（連携：久保山友晴）「統合的神経機能の制御を標的とした糖鎖の作動原理解明」

#### ◇非常勤講師

- 1) 東田千尋：アルツハイマー病に有効な漢方処方（帰脾湯）. 漢方薬・生薬薬剤師講座，2012，8，19，東京.

#### ◇研究室在籍者

学部 3 年生：工藤風紗，寺崎紗有理

学部 4 年生：田辺紀生，西子裕章

大学院修士 2 年：執行美智子

博士研究員：松永智子（2012，9 まで），李英娥（2012，10 より）

民間等共同研究員：崔聖賢（2012，12 より）

学内研究生：渡り英俊（富山大学医学部・和漢診療学，2010，10 より）