

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) Zhang H.-Y., Yamakawa Y., Matsuya Y., Toyooka N., Tohda C., Awale S., Li F., Kadota S., Tezuka Y.: Synthesis of long-chain fatty acid derivatives as a novel anti-Alzheimer's agent. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 24(2):604-608, 2014.
- 2) Watari H., Shimada Y., Tohda C.: New treatment for Alzheimer's disease, kamikihito, reverses amyloid- $\beta$ -induced progression of tau phosphorylation and axonal atrophy. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. Volume 2014: Article ID 706487, 2014.
- 3) Shigyo M., Tanabe N., Kuboyama T., Choi S.-H., Tohda C.: New reliable scoring system, Toyama Mouse Score, to evaluate locomotor function following spinal cord injury in mice. *BMC Research Note*. 3;7:332, 2014.

### ◇総説

- 1) 東田千尋, 久保山友晴: 伝統薬物研究が薬理学にもたらす新しい視点. *日本薬理学雑誌*. 143, 73-77, 2014.
- 2) Kuboyama T., Tohda C., Komatsu K.: Effects of Ashwagandha (roots of *Withania somnifera*) on neurodegenerative diseases. *Biol Pharm Bul*. 37(6):892-897, 2014.
- 3) 東田千尋: 薬用植物の多彩な作用点を明らかにする—新しい薬効機序発見への糸口—. *実験医学 News & Hot Paper*. 32(3): 416-417, 2014.

◇学会報告 (\*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- \* 1) 東田千尋: Improvement of memory function by traditional medicine in Alzheimer's disease model mice. 第 87 回日本薬理学会年会, 2014, 3, 19-21, 仙台.
- \* 2) 東田千尋: 伝統薬物-based 創薬~神経変性疾患の新治療戦略を導くアプローチ~. 天然薬物研究方法論アカデミー第 17 回富山シンポジウム~天然薬物からの創薬~. 2014, 7, 26-27, 富山.
- \* 3) 東田千尋: 平成 26 年度和漢医薬学会学術貢献賞受賞講演「和漢薬研究が拓く神経変性疾患の新しい治療戦略」. 2014, 8, 31-9, 1, 千葉.
- 4) 渡り英俊, 執行美智子, 田辺紀生, 東田道久, Ki-Ho Cho, 嶋田豊, 柴原直利, 久保山友晴, 東田千尋: 日本および韓国で用いられている加味帰脾湯の記憶増強作用の比較. 第 31 回和漢医薬学会学術大会, 2014, 8, 30-31, 千葉.
- 5) Tanabe N., Kuboyama T., Kazuma K., Konno K., Tohda C.: The recovery of motor function by a crude drug and its active constituent in spinal cord injured mice. 第 37 回日本神経科学大会, 2014, 9, 11-13, 横浜.
- 6) Yang Z., Kuboyama T., Tohda C.: DR improves memory impairment in Alzheimer's disease model mice, 5XFAD, and attenuates amyloid  $\beta$ -induced axonal atrophy. 第 37 回日本神経科学大会, 2014, 9, 11-13, 横浜.
- 7) Shigyo M., Tanabe N., Kuboyama T., Choi S.-H., Tohda C.: New reliable scoring system, Toyama Mouse Score, to evaluate locomotor function following spinal cord injury in mice. 第 37 回日本神経科学大会, 2014, 9, 11-13, 横浜.
- 8) Kuboyama T., Lee Y.-A., Nishiko H., Tohda C.: Inhibition of clathrin-mediated endocytosis prevents amyloid  $\beta$ -induced growth cone collapse, axonal atrophy and memory impairment. 第 37 回日本神経科学大会, 2014, 9, 11-13, 横浜.
- 9) Tohda C., Lee Y.-A., Goto Y., Nemere I.: Diosgenin-induced cognitive enhancement in normal mice is mediated by 1,25D3-MARRS. 第 37 回日本神経科学大会, 2014, 9, 11-13, 横浜.
- 10) 田辺紀生, 久保山友晴, 数馬恒平, 紺野勝弘, 東田千尋: 急性期および慢性期脊髄損傷において運動機能改善を促す生薬とその活性成分の研究. 第 13 回次世代を担う若手ファーマバイオフォーラム 2014, 2014, 9, 20-21, 富山.
- 11) Shigyo M., Kuboyama T., Tohda C.: Extracellular vimentin promotes axonal growth via IGF1R. 第 13 回次世代を担う若手ファーマバイオフォーラム 2014, 2014, 9, 20-21, 富山.
- 12) 執行美智子, 久保山友晴, 東田千尋: 細胞外 vimentin は IGF1R を介して軸索伸展を促進する. 第 36 回日本生物学的・精神医学会第 57 回日本神経化学会大会合同年会, 2014, 9, 29-10, 1, 奈良.
- 13) Watari H., Shimada Y., Tohda C.: Aspartate aminotransferase is a direct target protein of kamikihito and mediates the anti-Alzheimer's disease effect. The 17th International Congress of Oriental Medicine. 2014, 11, 1-3, Taipei, Taiwan.
- 14) Tanabe N., Kuboyama T., Kazuma K., Konno K., Tohda C.: Improvement of motor dysfunction in acute and chronic phases in spinal cord injury mice by a crude drug-derived compound. Society for Neuroscience 44th Annual Meeting (Neuroscience 2014) 2014, 11, 15-19, Washington DC, USA.
- 15) Yang Z., Kuboyama T., Tohda C.: DR-induced cognitive enhancement in Alzheimer's disease model mice, 5XFAD, and underlying mechanisms. Society for Neuroscience 44th Annual Meeting (Neuroscience 2014) 2014, 11, 15-19, Washington DC, USA.
- 16) Shigyo M., Kuboyama T., Tohda C.: Extracellular vimentin promotes axonal growth via IGF1R. Society for Neuroscience 44th Annual Meeting (Neuroscience 2014) 2014, 11, 15-19, Washington DC, USA.
- 17) Kuboyama T., Lee Y.-A., Nishiko H., Tohda C.: Clathrin-mediated endocytosis is a key target for amyloid  $\beta$ -induced axonal degeneration and memory impairment. Society for Neuroscience 44th Annual Meeting (Neuroscience 2014) 2014, 11, 15-19, Washington DC, USA.
- 18) Tohda C., Yang X., Lee Y.-A., Goto Y., Nemere I.: The mechanism of diosgenin-induced cognitive

enhancement in Alzheimer's disease model mice and normal mice. Society for Neuroscience 44th Annual Meeting (Neuroscience 2014) 2014, 11, 15-19, Washington DC, USA.

## 招待講演

- \* 1) Tohda C.: Traditional Medicine-based Drug Development: our approach to new therapeutic strategies for neurodegenerative diseases. The 14th International Symposium on Traditional Medicine in Toyama 2014. 2014, 10, 27-28, Toyama.
- \* 2) Tohda C.: 北京大学—富山大学拠点間交流講演会「Natural medicine study aiming to explore therapeutic strategies for neurodegenerative diseases」, 2014, 3, 10, 北京.
- \* 3) 久保山友晴: アミロイドβによる軸索変性機序の解明. 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4回交流セミナー, 2014, 12, 8, 富山.

## ◇その他

### その他の講演

- 1) 東田千尋: NPO 法人富山のくすし 漢方医学と生薬講座「脊髄損傷と和漢薬」, 2014, 2, 15, 富山.
- 2) 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, 2014, 7, 27, 東京.
- 3) 久保山友晴: 神経変性疾患に有効な伝統薬物を求めて. 第19回富山大学和漢医薬学総合研究所夏期セミナー, 2014, 8, 21, 富山.
- 4) 東田千尋: 富山大学市民講座「伝統薬物研究が拓く神経変性疾患克服への希望」, 2014, 10, 4, 富山.

## 受賞

- 1) 東田千尋: 平成26年度和漢医薬学会学術貢献賞「和漢薬研究が拓く神経変性疾患の新しい治療戦略」, 2014, 8, 31-9, 1, 千葉.

## 新聞記事

- 1) 「リケジョ膨らむ夢」. 北日本新聞(朝刊); 2014, 2, 1.
- 2) 教育2014 漢方薬に生きる「アルツハイマー病完治目標」. 朝日新聞(朝刊); 2014, 6, 30.
- 3) 伝統薬物 記憶障害に希望 富山大市民講座 東田准教授が講演. 読売新聞(朝刊); 2014, 10, 5.
- 4) 富山大学市民講座第4回 認知症薬開発に希望. 読売新聞(朝刊); 2014, 10, 10.

## 特許

- 1) 東田千尋, 松谷裕二, 杉本健士: 特願2014-091718, 2014, 4, 25.
- 2) 東田千尋, 大野木宏: 特願2014-102633, 2014, 5, 16.
- 3) 東田千尋, 久保山友晴, 楊志友: 特願2014-136176, 2014, 7, 1.
- 4) 東田千尋, 久保山友晴, 田辺紀生: 特願2014-157268, 2014, 8, 1.

## ◇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) 梅寄雅人: 富山大学, 「生薬成分の薬効機構の解明」
- 4) 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」
- 5) 関谷倫子, 飯島浩一: 国立長寿医療研究センター, 「和漢薬の標的分子の網羅的解析およ

- び包括的作用メカニズムの解明」
- 6) 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」
  - 7) 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」
  - 8) 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」

#### ◇研究費取得状況

- 1) 文部科学省研究費補助金，挑戦的萌芽（代表：東田千尋，分担：紺野勝弘，数馬恒平，連携：久保山友晴）「伝統薬物をベースとした創薬—新しいパラダイムの創生—」
- 2) 富山大学和漢医薬学総合研究所 共同利用・共同研究拠点 特定研究（代表：関谷倫子，統括：東田千尋，分担：久保山友晴，飯島浩一）「和漢薬の標的分子の網羅的解析および包括的作用メカニズムの解明」
- 3) 富山大学学長裁量経費 女性研究者リーダーシップ育成助成（代表：東田千尋）「脊髄損傷受傷後慢性期からの機能回復を実現する新規治療薬の創出」
- 4) 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」
- 5) 厚生労働科学研究事業（分担：東田千尋）「薬用植物栽培並びに関連産業振興を指向した薬用植物総合情報データベースの拡充と情報整備に関する研究」
- 6) 上原記念生命科学財団 研究奨励金（代表：久保山友晴）「複合薬物のための包括的薬理作用解析法の開発」
- 7) 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」
- 8) 富山大学学長裁量経費 若手研究者支援経費（代表：久保山友晴）「ターゲット分子の網羅的解析による漢方生薬の分子薬理学的基盤の構築」

#### ◇研究室在籍者

学部 3 年生：石川卓，小暮智里

学部 4 年生：工藤風紗，谷江良崇，楊熙蒙

大学院修士 2 年：田辺紀生

大学院博士 2 年：執行美智子

大学院博士 1 年（2014, 9, 30 まで）—2 年（2014, 10, 1 より）：楊志友

派遣大学院博士 4 年：渡り英俊（富山大学医学部・和漢診療学，2010, 10 より）