

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）や、高齢者疾患、特にサルコペニア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いる。さらに、慢性期脊髄損傷の回復にとって重要かつ新しい視点である“骨格筋萎縮の改善作用”にも着目し、それを促す薬物を見出している。さらに、これら伝統薬物由来の低分子化合物および高分子成分による多面的で新しい作用機序の解明を網羅的に進め、新しい生体内システムの発見に繋げている。さらに、**proof of concept**をヒトで証明するための臨床研究も進めているところである。

このように本分野では、伝統薬物研究、神経科学、薬学を融合させ、植物性医薬品や新薬開発に繋がる病態解析を展開することを目的とする。

### ◇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
- 4) 骨格筋萎縮の改善に有効な薬物の研究
- 5) 基礎研究を植物性医薬品開発、漢方方剤の効能拡大に繋げるための、**Proof of Concept**のヒトでの証明

### ◇原著論文

- 1) Shigyo M., Tohda C.: Extracellular vimentin is a novel axonal growth facilitator for functional recovery in spinal cord injured mice. *Scientific Reports*, 6:28293, 2016. doi:10.1038/srep28293.
- 2) Ge Y.W., Tohda C., Zhu S., He Y.M., Yoshimatsu K., Komatsu K.: Effects of oleanane-type triterpene saponins from the leaves of *Eleutherococcus senticosus* in an axonal outgrowth assay. *J. Nat. Prod.*, 79(7):1834-1841, 2016. doi: 10.1021/acs.jnatprod.6b00329.
- 3) Ishii T., Ueyama T., Shigyo M., Kohta M., Kondoh T., Uebi T., Kuboyama T., Gutmann D.H., Aiba A., Kohmura E., Tohda C., Saito N.: A Novel Rac1-GSPT1 signaling pathway controls astrogliosis following central nervous system injury. *J. Biol. Chem.*, 292(4):1240-1250, 2017. doi: 10.1074/jbc.M116.748871.

## ◇総説

- 1) Tohda C.: New Age Therapy for Alzheimer's Disease by Neuronal Network Reconstruction. Biol. Pharm. Bull., 39(10):1569-1575, 2016.

## ◇学会報告 (\*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) Watari H., Tohda M., Cho K.-H., Kyung P.-S., Jung W.-S., Shimada Y., Tohda C.: Comparing the effects of kamikihito in Japan and Kami-Guibi-Tang in Korea on memory enhancement: working towards the development of a global study. The 5th Joint Symposium-WHO CCs for Traditional Medicine in Japan & Korea "Integration and Modernization of Traditional Medicine" 2016, 5, 20 (Korea)
- 2) Tohda C., Kogure C.: The human placenta-derived drug, Laennec, improves cognitive dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease. Society for Neuroscience 46th Annual Meeting (Neuroscience 2016) 2016, 11, 12 - 16 (San Diego, USA)
- 3) Tanabe N., Kuboyama T., Tohda C.: Matrine facilitates axonal growth and improves motor function in spinal cord injury in acute and chronic phases. Society for Neuroscience 46th Annual Meeting (Neuroscience 2016) 2016, 11, 12 - 16 (San Diego, USA)
- 4) Yang Z., Kuboyama T., Tohda C.: Approach to identify anti-Alzheimer's disease compounds that are delivered into the brain after administration of traditional medicine. Society for Neuroscience 46th Annual Meeting (Neuroscience 2016) 2016, 11, 12 - 16 (San Diego, USA)
- 5) Shigyo M., Tohda C.: Extracellular vimentin is a novel axonal growth facilitator for functional recovery in spinal cord-injured mice. Society for Neuroscience 46th Annual Meeting (Neuroscience 2016) 2016, 11, 12 - 16 (San Diego, USA)
- 6) Kobayashi R., Watari H., Shimada Y., Tohda C.: Kamikihito regulates axonal growth via cytosolic aspartate aminotransferase activation. Society for Neuroscience 46th Annual Meeting (Neuroscience 2016) 2016, 11, 12 - 16 (San Diego, USA)
- 7) Yang X., Kuboyama T., Tohda C.: Reduction of HSC70 relates to diosgenin-induced memory improvement in a mouse model of Alzheimer's disease. Society for Neuroscience 46th Annual Meeting (Neuroscience 2016) 2016, 11, 12 - 16 (San Diego, USA)
- 8) Tanie Y., Tanabe N., Kuboyama T., Tohda C.: Extracellular neuroleukin improves hindlimb motor dysfunction of spinal cord injury. Society for Neuroscience 46th Annual Meeting (Neuroscience 2016) 2016, 11, 12 - 16 (San Diego, USA)
- 9) Kuboyama T., Huang Y., Wong J.K., Koemeter-Cox A., Martini M., Friedel R.H., Zou H.: HDAC3 inhibition ameliorates spinal cord injury by modulation of innate immune response. Society for Neuroscience 46th Annual Meeting (Neuroscience 2016) 2016, 11, 12 - 16 (San Diego, USA)
- \* 10) 東田千尋: 平成28年度 日本薬学会学術振興賞受賞講演 (The Pharmaceutical Society of Japan Award for Divisional Scientific Promotions'16) 神経変性疾患の新しい治療戦略に関する研究 (Novel therapeutic strategies for neurodegenerative diseases) 2016/3/29 (横浜)
- 11) 葛躍偉, 東田千尋, 朱妹, 吉松嘉代, 小松かつ子: Effects of oleanane-type saponins from the leaves of *Eleutherococcus senticosus* on axonal outgrowth. 第33回和漢医薬学会学術大会 2016, 8, 27-28 (東京)
- 12) 東田千尋, 小暮智里: ヒト胎盤製剤ラエンネックによるアルツハイマー病モデルマウスの記憶障害改善作用. 第59回日本神経化学学会大会 2016, 9, 8 - 10 (福岡)
- 13) 小谷篤, 田辺紀生, 久保山友晴, 東田千尋: 骨格筋を活性化することにより慢性期脊髄損傷を改善する薬物の研究. 第59回日本神経化学学会大会 2016, 9, 8 - 10 (福岡)
- 14) 谷江良崇, 田辺紀生, 久保山友晴, 東田千尋: 細胞外neuroleukinは脊髄損傷の運動機能障害を回復させる. 第59回日本神経化学学会大会 2016, 9, 8 - 10 (福岡)
- 15) 小林諒, 渡り英俊, 嶋田豊, 東田千尋: 加味帰脾湯はcytosolic aspartate aminotransferaseの活性化を介して軸索伸展を制御する. 第59回日本神経化学学会大会 2016, 9, 8 - 10 (福岡)
- 16) Yang Z., Kuboyama T., Tohda C.: Naringenin restores axonal degeneration and memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. 第59回日本神経化学学会大会 2016, 9, 8 - 10 (福岡)

- 17) 楊熙蒙, 久保山友晴, 東田千尋: Diosgeninによるアルツハイマー病の記憶回復にHSC70の減少が関与する. 第59回日本神経化学学会大会 2016, 9, 8-10 (福岡)
- 18) 田辺紀生, 久保山友晴, 東田千尋: 急性期および慢性期脊髄損傷における運動機能へのmatrineの作用. 第59回日本神経化学学会大会 2016, 9, 8-10 (福岡)
- 19) Kuboyama T., Huang Y., Wong J.K., Koemeter-Cox A., Martini M., Friedel R.H., Zou H.: HDAC3阻害はマイクログリア/マクロファージの活性を制御して脊髄損傷を改善させる. 第59回日本神経化学学会大会 2016, 9, 8-10 (福岡)
- 20) 小湊誠也, 久保山友晴, 東田千尋: マイクログリアの良性化活性を有する生薬の探索. 日本薬学会北陸支部会 128 回例会 2016, 11, 27 (金沢)
- 21) 細井 徹, 俵 明里, 今田 理裕, 東田 千尋, 金子 雅幸, 藤田 有紀, 奥田 充顕, 杉本 八郎, 小澤 光一郎, 西 昭徳, 野村 靖幸, 生薬 alkannin と shikonin の A $\beta$  とタウタンパク凝集阻害と神経細胞死阻害活性: 抗アルツハイマー病薬創製に向けて. 日本薬学会第 137 年会 2017, 3, 24 - 27 (仙台)

### 招待講演

- 1) 東田千尋, 小暮智里: ヒト胎盤製剤ラエンネックによるアルツハイマー病モデルマウスの記憶障害改善作用とメカニズムの解析. シンポジウムⅡ「天然薬物の優れた機能と作用機序を解明する新しいアプローチ」日本生薬学会第 63 回年会 2016, 9, 24-25, (富山)
- 2) 東田千尋, 楊志友, 久保山友晴: 生薬エキス投与後に脳内で検出される成分の同定とそのアルツハイマー病改善メカニズムの解析. 第 21 回天然薬物の開発と応用シンポジウム 2016, 10, 27-28, (千葉)
- 3) 久保山友晴, 楊志友, 東田千尋: アルツハイマー病治療を目指した伝統薬物研究. 日本薬学会北陸支部会 128 回例会 2016, 11, 27 (金沢)

### ◇その他

#### その他の講演

- 1) 東田千尋: ヒトに届く神経科学を目指して—神経変性疾患を治療するメカニズムを教えてください— 伝統薬物研究—, 和漢医薬学総合研究所東西医薬学交流セミナー 2016, 3, 22 (富山)
- 2) 久保山友晴: 神経変性疾患治療を目指した伝統薬物研究, 和漢医薬学総合研究所東西医薬学交流セミナー 2016, 5, 24 (富山)
- 3) 東田千尋: 神経を活性化する和漢薬, 富山大学市民講座, 2016, 6, 10 (富山)
- 4) 東田千尋, 小暮智里: ヒト胎盤製剤ラエンネックによるアルツハイマー病モデルマウスの記憶障害改善作用. 第 5 回 JBP 研究会 2016, 9, 30 - 10, 1 (久留米) (招待講演)
- 5) 久保山友晴: 神経変性疾患治療を目指した伝統薬物研究—アルツハイマー病と脊髄損傷に着目して— 第 9 回漢方医学と生薬講座 2017, 1, 14. (富山)

### 新聞記事

- 1) 2016 年 6 月 22 日 富山新聞(社会) タンパク質が脊髄修復 富大研究グループ効果証明
- 2) 2016 年 6 月 22 日 読売新聞(地域) 脊髄損傷 運動まひ改善 富大グループマウス実験「ビメンチン」投与で
- 3) 2016 年 6 月 22 日 北日本新聞(社会・地域) 脊髄損傷の改善証明 富山大和漢研のグループ タンパク質ビメンチン投薬治療法の開発期待
- 4) 2016 年 6 月 22 日 富山新聞(社会) タンパク質が脊髄修復 富大研究グループ効果証明
- 5) 2016 年 6 月 22 日 読売新聞(地域) 脊髄損傷 運動まひ改善 富大グループマウス実験「ビメンチン」投与で

- 6) 2016年6月22日 北日本新聞(社会・地域) 脊髄損傷の改善証明 富山大和漢研のグループ タンパク質ビメンチン投薬治療法の開発期待
- 7) 2016年6月22日 富山新聞(社会) タンパク質が脊髄修復 富大研究グループ効果証明

#### ◇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) 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」
- 5) 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」「アストロサイトを介し神経修復を促進する化合物のスクリーニングと新薬開発」
- 6) 野村靖幸：久留米大学・細井徹：広島大学・金子雅幸：広島大学，「小胞体ストレス応答機構を標的とする和漢薬由来抗アルツハイマー病薬の創製研究」
- 7) 佐藤亜希子：ワシントン大学，「睡眠の質および断片化を改善する漢方方剤の検討」
- 8) 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」
- 9) Hongyang Zou：Icahn School of Medicine at Mount Sinai，「遺伝子発現を介した軸索再生の研究」
- 10) 日本生物製剤：「胎盤抽出物の中樞神経機能における効果の検討」
- 11) 小松かつ子，柴原直利，松井三枝，津田正明，當銘一文，朱姝，久保山友晴，福地守，鈴木道雄，渡り英俊：富山大学，「漢方薬による認知症予防への取り組みと地域活性化」

#### ◇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) 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」
- 3) 文部科学省研究費補助金 基盤研究B （分担：東田千尋）「細胞表面の「生命装置」に作用する海洋天然物の探索」
- 4) 文部科学省研究費補助金 基盤研究B （分担：東田千尋）「漢方薬成分のインシリコ標的タンパク質探索による漢方薬リポジショニング」
- 5) 日本医療研究開発機構研究費・創薬基盤推進研究事業（分担：東田千尋）「安心・安全・高品質な漢方薬原料生薬の持続的利用を指向した薬用植物バイオナーサリーの構築とブランド生薬の開発に関する研究」
- 6) 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」
- 7) 一般財団法人北陸産業活性化センター R&D推進・研究助成金（代表：東田千尋，分担：小松かつ子，久保山友晴，中島健，日比徹，千葉徹）「神経回路網の再構築による認知症予防・改善のための機能性表示食品の開発」
- 8) 富山大学和漢医薬学総合研究所 部局長リーダーシップ支援経費（戦略的研究プロジェクト経費）（代表：東田千尋，分担：久保山友晴）「難治性疾患に対する和漢薬オリジン治療戦略の構築」

- 9) 富山大学運営費交付金機能強化費（代表：東田千尋，分担：小松かつ子，柴原直利，松井三枝，津田正明，當銘一文，朱姝，久保山友晴，福地守，鈴木道雄，渡り英俊）「漢方薬による認知症予防への取り組みと地域活性化」

◇研究室在籍者

学部 3 年生：細川治起，井関隆介

学部 4 年生：小湊誠也，山内唯

学部 5 年生：小暮智里

学部 6 年生：工藤風紗，楊熙蒙

大学院修士 1 年：小谷篤

大学院修士 2 年：谷江良崇，小林諒

大学院博士 2 年：田辺紀生，金原嘉之（医学部より派遣）

大学院博士 3 年（2016, 9, 30 まで）—4 年（2016, 10, 1 より）：楊志友