

神経機能学分野

Division of Neuromedical Science

教授	東田 千尋	Professor	Chihiro Tohda (Ph.D.)
助教	久保山 友晴	Assistant Professor	Tomoharu Kuboyama (Ph.D.)
特命助教	楊 熙蒙	Specially Appointed Assistant Professor	Ximeng Yang (B. P.)

◇研究目的

本分野では、神経変性疾患や老年性疾患の克服を目指した研究を実施している。難治性疾患に対する画期的な治療薬を見出すことと、病態を制御する因子の解明を目標に、薬理学、神経科学、和漢薬学的視点から多面的に取り組み、以下の2項目に対して、基礎研究から臨床研究まで幅広く研究を進めている。

①和漢薬研究による「Unmet medical needs を克服する新しい治療薬の開発」を加速させ、成果をヒトに届ける

②和漢薬研究による、新しい生理機能の発見および新しいカテゴリーの治療薬の提示

具体的には、神経回路網が破綻することによって機能不全が永続あるいは進行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、うつ病）をターゲットとして研究を行っている。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。またサルコペニア改善薬の開発も進めている。

アルツハイマー病研究では、モデルマウスの神経回路網を修復することにより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、それらのシグナリングの解析を進めている。脊髄損傷研究では、ニューロン、アストロサイト、マイクログリア、骨格筋など様々な細胞に対して質的变化を与え、運動機能改善を促進する種々の薬物を見出している。

◇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) アルツハイマー病、脊髄損傷、うつ病に対する根本的治療を目指した和漢薬研究
- 3) グリア細胞と神経細胞の相互作用による、神経変性疾患の改善メカニズムの解明
- 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、ヒトでの Proof of Concept

◇原著論文

- 1) Tohda C., Tohda M. : Extracellular cathepsin L stimulates axonal growth in neurons. BMC Res Note., 10(1): 613, 2017. doi: 10.1186/s13104-017-2940-y.

- 2) Kuboyama T., Hirotsu K., Arai T., Yamasaki H., Tohda C. : Polygalae Radix extract prevents axonal degeneration and memory deficits in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Front Pharmacol.*, 8: 805, 2017. doi: 10.3389/fphar.2017.00805.
- 3) Tohda C., Yang X., Matsui M., Inada Y., Kadomoto E., Nakada S., Watari H., Shibahara N. : Diosgenin-Rich Yam Extract Enhances Cognitive Function: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Crossover Study of Healthy Adults. *Nutrients*, 9(10), 1160, 2017. doi: 10.3390/nu9101160.
- 4) Kobayashi R., Tohda C. : Extracellular Cytosolic Aspartate Aminotransferase Promotes Axonal Growth and Object Recognition Memory. *Neurochem Res.*, 42(12): 3465-3473, 2017. doi: 10.1007/s11064-017-2394-6.
- 5) Kuboyama T., Wahane S., Huang Y., Zhou X., Wong J. K., Koemeter-Cox A., Martini M., Friedel R. H., Zou H. : HDAC3 inhibition ameliorates spinal cord injury by immunomodulation. *Sci Rep.*, 7(1): 8641, 2017. doi: 10.1038/s41598-017-08535-4.
- 6) Kogure C., Tohda C. : Human placenta extract ameliorates memory dysfunction and dendritic atrophy in a 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Traditional & Kampo Medicine*, 4(2): 94-104, 2017. doi: 10.1002/tkm2.1075.
- 7) Yang Z., Kuboyama T., Tohda C. : A systematic strategy for discovering a therapeutic drug for Alzheimer's disease and its target molecule. *Front Pharmacol.*, 8: 340, 2017. doi: 10.3389/fphar.2017.00340.
- 8) Yang X., Tohda C.: Heat Shock Cognate 70 Inhibitor, VER-155008, Reduces Memory Deficits and Axonal Degeneration in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Front Pharmacol.*, 9: 48, 2018. doi: 10.3389/fphar.2018.00048.
- 9) Sakamoto I., Ueyama T., Hayashibe M., Nakamura T., Mohri H., Kiyonari H., Shigyo M., Tohda C., Saito N. : Roles of Cdc42 and Rac in Bergmann glia during cerebellar corticogenesis. *Exp Neurol.*, 302:57-67, 2018. pii: S0014-4886(17)30332-1, 2017. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.12.003.

◇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., Shimada Y., Tohda C. Cytosolic aspartate aminotransferase, a direct binding protein of kamikihito, regulates axon growth. The 6th Joint Symposium -WHO CCs for Traditional Medicine in Korea & Japan 2017, 6, 16 (Tokyo, Japan)
- 2) Tohda C., Tanie Y., Tanabe N., Kuboyama T. Neuroleukin enhanced axonal growth in neurons and self secretion from astrocytes. 第40回日本神経科学学会大会 2017, 7, 20 - 23 (千葉)
- 3) Kuboyama T., Huang Y., Wahane S., Wong J. K., Koemeter-Cox A., Martini M., Friedel R. H., Zou H. HDAC3 inhibition ameliorates spinal cord injury by immunomodulation. 第40回日本神経科学学会大会 2017, 7, 20 - 23 (千葉)
- 4) Tanabe N., Kuboyama T., Tohda C. Novel pharmacological effects of matrine: Axonal growth activity overcoming an inhibitory environment and improvement of spinal cord injury. 第40回日本神経科学学会大会 2017, 7, 20 - 23 (千葉)
- 5) Kominato S., Kuboyama T., Tohda C. Polygalae Radix extract induces M2 microglia predominance and improves spinal cord injury. 第40回日本神経科学学会大会 2017, 7, 20 - 23 (千葉)
- 6) Kodani A., Tanabe N., Tohda C. Chronic spinal cord injury repair mediated by skeletal muscle-secreted new myokine. 第40回日本神経科学学会大会 2017, 7, 20 - 23 (千葉)
- 7) Yang X., Tohda C. Diosgenin improves memory function in a mouse model of Alzheimer's disease via the reduction of HSC70. 第40回日本神経科学学会大会 2017, 7, 20 - 23 (千葉)
- 8) 久保山友晴, 弘津圭祐, 荒井哲也, 山崎寛生, 和田篤敬, 東田千尋: 遠志によるアルツハイマー病予防作用. 第34回和漢医薬学会学術大会 2017, 8, 26 - 27 (福岡)
- 9) 山内唯, 葛躍偉, 吉松嘉代, 小松かつ子, 東田千尋: エゾウコギ葉水エキスによる記憶向上作用と活性成分の検討. 第34回和漢医薬学会学術大会 2017, 8, 26 - 27 (福岡)
- 10) 金原嘉之, 嶋田豊, 東田千尋: 芍薬エキスおよび芍薬由来化合物の筋細胞に対する効果. 第34回和漢医薬学会学術大会 2017, 8, 26 - 27 (福岡)
- 11) 小湊誠也, 久保山友晴, 東田千尋: マイクログリアを M2 に誘導する生薬エキスの探索と

- その脊髄損傷改善作用の検討. 第 34 回和漢医薬学会学術大会 2017, 8, 26 - 27 (福岡)
- 12) Kominato S., Kuboyama T., Tohda C. Polygalae Radix extract induces M2 microglia and improves the locomotor function in the spinal cord injury. International Symposium on Scientific Research of Traditional Medicine 2017, 11, 10 (富山)
 - 13) Tohda C, Yang X. Cognitive enhancement by diosgenin treatment. Society for Neuroscience 47th Annual Meeting (Neuroscience 2017) 2017, 11, 11 - 15 (Washington DC, USA.)
 - 14) Yang X, Tohda C. Diosgenin restores axonal degeneration via the reduction of HSC70, resulting in improvement of memory function in Alzheimer's disease. Society for Neuroscience 47th Annual Meeting (Neuroscience 2017) 2017, 11, 11 - 15 (Washington DC, USA.)
 - 15) Kodani A, Tohda C. Acteoside improves chronic spinal cord injury via a skeletal muscle-secreted new myokine. Society for Neuroscience 47th Annual Meeting (Neuroscience 2017) 2017, 11, 11 - 15 (Washington DC, USA.)
 - 16) 楊熙蒙, 東田千尋: Diosgenin による HSC70 の減少はアルツハイマー病の軸索萎縮と記憶障害を改善する. 日本薬学会北陸支部第 129 回例会 2017, 11, 26 (金沢)
 - 17) 小谷篤, 東田千尋: 新規マイオカインを介したアクテオシドによる慢性期脊髄損傷改善作用の研究. 日本薬学会北陸支部第 129 回例会 2017, 11, 26 (金沢)
 - 18) 東田千尋: 脊髄損傷の運動麻痺および骨格筋萎縮を改善する薬物の研究. 平成 29 年度中部地区医療・バイオ系シーズ発表会 2017, 12, 6 - 7 (名古屋)
 - 19) 久保山友晴, 東田千尋: 遠志エキスはアルツハイマー病モデルマウスの軸索変性及び記憶障害の誘発を予防する. 日本薬学会第 138 年会 2018, 3, 25 - 28 (金沢)

招待講演

- 1) 東田千尋: 脊髄損傷治療を目指した和漢薬研究. 薬事研究会特別講演 2017, 5, 16 (富山)
- 2) 東田千尋: 認知症に挑む和漢薬研究. 平成 29 年 富山薬窓会 富山・石川合同支部総会講演会 2017, 7, 1 (富山)
- 3) 東田千尋: アルツハイマー病の記憶障害を改善する帰脾湯・加味帰脾湯. 第 34 回和漢医薬学会学術大会 大会特別企画 「日本東洋医学会との合同シンポジウム」 2017, 8, 26 - 27 (福岡)
- 4) 東田千尋: ラエンネック研究からペプチドの新効果発見へ. 第 6 回 JBP 研究会 2017, 9, 15 - 16 (久留米)
- 5) 東田千尋: 神経疾患に有効な生薬の基礎研究から臨床研究まで; 出口を見据えたアカデミアの取組. 医薬品産業情報研究会第 80 回ヘルスケア分科会 2017, 12, 8 (富山)

◇その他

その他の講演

- 1) 久保山友晴: アルツハイマー病の予防と治療を目指した伝統薬物研究. 平成 29 年度 第 8 回漢方医学と生薬講座 2017, 12, 16 (富山)

新聞記事, 雑誌など

- 1) 2017 年 6 月 20 日 Health Medicinet Plant reveals anti-Alzheimer's compounds
2017 年 6 月 20 日 EurekAlert! Plant reveals anti-Alzheimer's compounds
- 2) 2017 年 6 月 20 日 読売新聞 (地域) 生薬でマウス記憶力改善 アルツハイマー治療に期待 富山大実験
- 3) 2017 年 6 月 20 日 北陸中日新聞 (社会) アルツハイマー創薬へ前進 富大グループ 生薬で記憶改善 作用の成分特定

- 4) 2017年6月20日 北日本新聞(社会) 生薬どの成分どう効く 富山大和漢研グループ
メカニズム解明法確立 「骨碎補」で認知症改善
- 5) 2017年6月20日 富山新聞(地域社会) 和漢薬研究効率よく 富大グループ マウス
に投与、細胞分析 アルツハイマー改善薬物発見
- 6) 2017年6月21日 GEN News Anti-Alzheimer's Compounds Found in Medicinal Plant Via
New Drug Discovery.
- 7) 2017年6月21日 Health Medicine Isolating anti-Alzheimer's compounds in plants
- 8) 2017年6月21日 Science Newsline Plant Reveals Anti-Alzheimer's Compounds
- 9) 2017年6月21日 Neuroscience RSS Feeds - Neuroscience News Updates Plant Reveals Anti-
Alzheimer's Compounds
- 10) 2017年6月21日 Science Daily Isolating anti-Alzheimer's compounds in plants: Scientists
develop new technique to isolate active therapeutic compounds for Alzheimer's disease from plants
- 11) 2017年6月21日 The Medical News Japanese scientists develop method to isolate anti-
Alzheimer's compounds from plants
- 12) 2017年6月21日 MedicalXpress Plant reveals anti-Alzheimer's compounds
- 13) 2017年6月22日 Frontiers Blog Plant reveals anti-Alzheimer's compounds
- 14) 2017年6月28日 Asian Scientist Isolating Anti-Alzheimer's Compounds From Traditional
Medicine
- 15) 2017年10月26日 北日本新聞(社会・地域) ヤマイモ成分で認知機能が向上 富山大東
田教授ら 臨床研究で証明
- 16) 2017年10月26日 富山新聞(社会) 和漢薬で認知機能改善 ヤマイモなどに含有・ジオ
スゲニン 富大グループ 臨床研究で確認
- 17) 生薬「骨碎補」アルツハイマー病改善に有効 実業之富山(2017)7月5日 (VOL.72(7))
p.47.
- 18) 動物実験で認知症症状改善作用が確認されたやまいもの認知機能向上効果が人を対象と
した臨床試験でもついに実証 月刊健康4月号 (2018)3月2日 p35-37.

◇特許

- 1) 東田千尋, 松谷裕二, 杉本健士, inventors ; レジリオ株式会社, assignee. アルツハイマ
ー病の治療剤を含む, 神経細胞の軸索の機能不全が関与する疾患の治療剤. 特許第
6165323号. 2017 Mar 23.
- 2) 東田千尋, 郭太乙, 宮崎博之, inventors ; 株式会社日本生物製剤, 国立大学法人富山大学
assignee. 記憶改善用ペプチド. 特許第6161183号. 2017 June 23.
- 3) 東田千尋, 小松かつ子, inventors ; レジリオ株式会社, assignee. 神経回路網の再構築・賦
活剤. 特許第6165380号. 2017 June 30.
- 4) 東田千尋, inventors ; レジリオ株式会社, assignee. アルツハイマー病等を含む神経疾患の
1,25D3-MARRS が関与する治療薬及び治療法. 特許第6267160号. 2018 Jan 5.

◇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, 「acteoside 類の研究」「新規化合物の神経保護作用の研究」
- 3) 上山健彦: 神戸大学バイオシグナル研究センター, 「活性酸素過剰 NADPH oxidase 4
(Nox4)トランスジェニックマウスを用いた脊髄損傷修復に関する研究」「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」
- 4) 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」
- 5) 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」
- 6) 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」
- 7) 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」

- 8) 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」
- 9) 小松かつ子，津田正明，久保山友晴，田渕明子，渡り英俊，東田道久：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」
- 10) 松井三枝：金沢大学，「認知機能等に関する臨床研究」
- 11) 小林製薬：「認知症領域における生薬オンジの有効性研究」
- 12) ロート製薬：「生薬「遠志」に関する研究」
- 13) 戸邊一之：富山大学，「マイクログリアを介した脊髄損傷治療法の開発」

◇研究費取得状況

- 1) 文部科学省研究費補助金 基盤研究 B (代表：東田千尋，連携：久保山友晴)「慢性期脊髄損傷の薬物治療；骨格筋萎縮と軸索断裂を改善する生薬医薬品の開発研究」
- 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) AMED 創薬基盤推進研究事業 (分担：東田千尋)「次世代医薬品の効率的実用化推進のための品質評価技術基盤の開発」
- 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：久保山友晴)「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) 神戸大学バイオシグナル総合研究センター共同利用研究 (代表：久保山友晴)「マイクログリアの善玉化に着目した脊髄損傷治療法の開発」
- 9) 富山大学学長裁量経費 (研究戦略経費) (分担：東田千尋) 「若手有機化学者を中核とした糖質アナログ創薬研究基盤の構築」
- 10) 富山大学運営費交付金機能強化費 (代表：東田千尋，分担：久保山友晴)「漢方薬による認知症予防への取り組みと地域活性化」
- 11) 富山大学学長裁量経費 (教育研究活性化等経費) (代表：久保山友晴) 「マイクログリアの善玉化によるアルツハイマー病治療法の開発」

◇研究室在籍者

学部 3 年生：長瀬綸沙，南雲美咲
学部 4 年生：細川治起，井関隆介
学部 5 年生：山内唯
学部 6 年生：小暮智里
大学院修士 1 年：小湊誠也
大学院修士 2 年：小谷篤
大学院博士 1 年：楊熙蒙 (2017, 11, 30 まで)，谷江良崇
大学院博士 3 年：田辺紀生，金原嘉之 (医学部より派遣)
大学院博士 4 年 (2017, 9, 30 まで)：楊志友