

病態制御研究部門

Bioscience

神経機能学分野

Neuromedical Science

教授	東田 千尋	Chihiro Tohda
助教	久保山友晴	Tomoharu Kuboyama
特命助教	楊 熙蒙	Ximeng Yang

◆ 研究概要

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。

研究目的

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

- 1) Kodani A*, Kikuchi T, Tohda C. Acteoside improves muscle atrophy and motor function by inducing new myokine secretion in chronic spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2018 Oct; doi: 10.1089/neu.2018.6000. [Epub ahead of print]
- 2) Kuboyama T. Visualizing axonal growth cone collapse and early amyloid β effects in cultured mouse neurons. *J Vis Exp*. 2018 Oct; (140): e58229. doi: 10.3791/58229.
- 3) Tanie Y*, Tanabe N, Kuboyama T, Tohda C. Extracellular neuroleukin enhances neuroleukin secretion from astrocytes and promotes axonal growth *in vitro* and *in vivo*. *Front Pharmacol*. 2018 Oct; 9: 1228. doi: 10.3389/fphar.2018.01228.
- 4) Yang X, Tohda C. Diosgenin restores A β -induced axonal degeneration by reducing the expression of heat shock cognate 70 (HSC70). *Sci Rep*. 2018 Aug; 8(1): 11707. doi: 10.1038/s41598-018-30102-8.
- 5) Tanabe N*, Kuboyama T, Tohda C. Matrine directly activates extracellular heat shock protein 90, resulting in axonal growth and functional recovery in spinal cord injured-mice. *Front Pharmacol*. 2018 May; 9: 446. doi: 10.3389/fphar.2018.00446.
- 6) 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*. 2018 Jan; 9: 48. doi: 10.3389/fphar.2018.00048.

◆ 総説

- 1) 東田千尋, 久保山友晴, 楊熙蒙. 和漢薬創薬を目指した基礎研究と臨床研究. 生体の科学. 2018 Jul-Aug; 69(4): 354-7.

◆ 学会報告

- 1) Tohda C. Development of Promising Therapeutic Drugs for Neurodegenerative Diseases. 4th 2018 Joint Symposium between Institute of Natural Medicine at University of Toyama and Natural Products Research Institute at Seoul National University; 2018 Nov 5; Seoul, 韓国. (Invited lecture)
- 2) Kuboyama T, Tohda C. Polygalae Radix extract prevents axonal degeneration and memory deficits in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology; 2018 Jul 1-6; Kyoto.
- 3) Tohda C, Kodani A. Acteoside-induced PKM2 secretion from skeletal muscle is associated with functional recovery of chronic spinal cord injury. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology; 2018 Jul 1-6; Kyoto.
- 4) Yang X, Tohda C. Diosgenin-induced reduction of HSC70 results in axonal regeneration and improvement of memory function in a mouse model of Alzheimer's disease. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology; 2018 Jul 1-6; Kyoto.
- 5) 久保山友晴. 軸索伸長を基盤とした神経変性疾患治療法の開発. 日本薬学会北陸支部第130回例会; 2018 Nov 18; 富山. (学術奨励賞受賞講演)
- 6) 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. Toyama Academic GALA 2018; 2018 Sep 14; 富山.
- 7) 楊熙蒙. Diosgenin によるアルツハイマー病の記憶回復に関わる作用メカニズムの解明. Toyama Academic GALA 2018; 2018 Sep 14; 富山.
- 8) 東田千尋, 楊熙蒙, 稲田祐奈, 松井三枝. Diosgenin-rich yam extract enhances cognitive function: a placebo-controlled, randomized, double-blind, crossover study of healthy adults. 第61回日本神経化学学会大会・第40回日本生物学的精神医学会合同年会; 2018 Sep 6-8; 神戸.
- 9) 久保山友晴, 東田千尋. HDAC3 inhibition ameliorates memory function via regulating microglial phenotype in Alzheimer's disease model mice. 第61回日本神経化学学会大会・第40回日本生物学的精神医学会合同年会; 2018 Sep 6-8; 神戸.
- 10) 楊熙蒙, 東田千尋. Diosgenin restores axonal degeneration and improves memory deficits in Alzheimer's disease via the reduction of HSC70. 第61回日本神経化学学会大会・第40回日本生物学的精神医学会合同年会; 2018 Sep 6-8; 神戸.
- 11) 谷江良崇*, 田辺紀生, 久保山友晴, 東田千尋. Extracellular neuroleukin enhances neuroleukin secretion from astrocytes and promotes axonal growth. 第61回日本神経化学学会大会・第40回日本生物学的精神医学会合同年会; 2018 Sep 6-8; 神戸.
- 12) 山内唯**, 葛躍偉, 吉松嘉代, 小松かつ子, 東田千尋. Memory enhancement by oral administration of the extract of *Eleutherococcus senticosus* leaves and active compounds transferred in the brain. 第61回日本神経化学学会大会・第40回日本生物学的精神医学会合同年会; 2018 Sep 6-8; 神戸.
- 13) 中野葵*, 東田千尋. Effects of diosgenin on motor function and axonal repairing in spinal cord injured mice. 第61回日本神経化学学会大会・第40回日本生物学的精神医学会合同年会; 2018 Sep 6-8; 神戸.
- 14) 菊池高弘*, 小谷篤, 東田千尋. Acteoside improves chronic spinal cord injury by activating skeletal muscle. 第61回日本神経化学学会大会・第40回日本生物学的精神医学会合同年会; 2018 Sep 6-8; 神戸.
- 15) 小湊誠也*, 久保山友晴, 東田千尋. Polygalae Radix extract increases an M2/M1 ratio of microglia and improves spinal cord injury. 第61回日本神経化学学会大会・第40回日本生物学的精神医学会合同年会; 2018 Sep 6-8; 神戸.
- 16) 東田千尋. 日本発の植物性医薬品開発に向けたアカデミアでの研究. 第35回和漢医薬学会学術大会; 2018 Sep 1-2; 岐阜.
- 17) 久保山友晴. アルツハイマー病の予防と治療を目指した和漢薬研究. 第35回和漢医薬学会学術大会; 2018 Sep 1-2; 岐阜.
- 18) 楊熙蒙, 東田千尋. Diosgenin による脳内の軸索修復を介したアルツハイマー病の記憶回復作用. 第35回和漢医薬学会学術大会; 2018 Sep 1-2; 岐阜.
- 19) 渡り英俊, 嶋田豊, 東田千尋. アルツハイマー病の認知機能に及ぼす帰脾湯の効果の研究. 第35回和漢医薬学会学術大会; 2018 Sep 1-2; 岐阜.
- 20) 東田千尋, 楊熙蒙. 神経疾患の治療戦略創出に向けた和漢薬研究. 第65回日本動物学会総会 企画シンポジウム「和漢薬学と動物実験: 新しい治療法開発に向けた“くすり”と“生体”の研究»; 2018 Mar 16-18; 富山. (招待講演)
- 21) 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 May 25-28；金沢.

- 22) 東田千尋. 和漢薬創薬に向けた基礎研究と臨床研究. 第 65 回北海道薬学大会日本生薬学会北海道支部総会・第 42 回例会；2018 May 12；札幌. (特別講演)

◆ その他

- 1) 東田千尋. 生薬成分アクテオサイド 脊髄損傷改善 創薬に期待 富山大グループ発見. 北日本新聞 (社会・地域). 2018 Oct 30.
- 2) 東田千尋. 脊髄損傷回復作用の生薬成分 富大・東田教授ら 発見し解明. 富山新聞 (社会). 2018 Oct 30.
- 3) 東田千尋. 認知症は自分で防げる！治せる！「ヤマイモ」の成分が脳の神経細胞をつなぎ直し認知機能を改善すると臨床試験で判明. マキノ出版ムック「壮快」特別編集. 2018 Oct 1；62-3.
- 4) 東田千尋. シリーズ「認知症」この人に注目！ 東田千尋さん. 健康 365 10 月号. 2018 Aug 16；162-3.
- 5) 東田千尋. 認知症を防ぎ治す極意 ヤマイモの成分が脳の神経細胞をつなぎ直し認知機能を改善すると臨床試験で判明. 壮快 8 月号. 2018 Jun 15；140-1.
- 6) 東田千尋. 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 May 2；35-7.