

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) Kimbara Y., Shimada Y., Kuboyama T., Tohda C.: *Cistanche tubulosa* (Schenk) Wight extract enhances hindlimb performance and attenuates myosin heavy chain IId/IIx expression in cast-immobilized mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019: 9283171, 2019. doi: 10.1155/2019/9283171.
- 2) Watari H., Shimada Y., Matsui M., Tohda C.: Kihito, a Traditional Japanese Kampo Medicine, Improves Cognitive Function in Alzheimer's Disease Patients. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019: 4086749, 2019. doi: 10.1155/2019/4086749.
- 3) Yamauchi A., Tone T., Sugimoto K., Seok Lim H., Kaku T., Tohda C., Shindo T., Tamada K.,

- Mizukami Y., Hirano E.: Porcine placental extract facilitates memory and learning in aged mice. *Food Sci. Nutr.*, 7(9): 2995-3005, 2019. doi: 10.1002/fsn3.1156.
- 4) Yamauchi Y., Ge Y.W., Yoshimatsu K., Komastu K., Kuboyama T., Yang X., Tohda C.: Memory Enhancement by Oral Administration of Extract of *Eleutherococcus senticosus* Leaves and Active Compounds Transferred in the Brain. *Nutrients*, 11(5), 2019. pii: E1142, 2019. doi: 10.3390/nu11051142.
 - 5) Tohda C., Matsui M., Inada Y., Yang X., Kuboyama T., Kimbara Y., Watari H.: Combined Treatment with Two Water Extracts of *Eleutherococcus senticosus* Leaf and Rhizome of *Drynaria fortunei* Enhances Cognitive Function: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind Study in Healthy Adults. *Nutrients*, 12(2), 2020. pii: E303, 2020. doi: 10.3390/nu12020303.

◇総説

- 1) 東田千尋, 楊熙蒙. 認知機能を制御するファイトケミカル. *医学のあゆみ*, 270(8): 605-609, 2019.
- 2) 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. *Yakugaku-Zasshi*, 139(11): 1385-1390, 2019.
- 3) 東田千尋. ジオスゲニンによる認知機能の向上. *Food STYLE* 21, 24(2): 34-37, 2020.

◇学会報告 (*: 特別講演, 招へい講演)

- 1) 久保山友晴, 東田千尋. アルツハイマー病モデルマウスにおいて、HDAC3 阻害はマクログリアの M2 化を介して変性軸索を正常化させ、記憶回復作用を示す. 第 93 回日本薬理学会年会 2020. 3. 16-18 (横浜)
- 2) Kuboyama T, Iseki R, Hosokawa H, Tohda C. Axonal growth may lead to recovery from anxiety. Toyama Forum for Academic Summit on “Dynamic Brain”. 2019. 12. 16-17 (富山)
- 3) Farid M. Mai, Yang X, Kuboyama T, Tohda C. Trigonelline: A promising compound for the treatment of Alzheimer’s Disease. Toyama Forum for Academic Summit on “Dynamic Brain”. 2019. 12. 16-17 (富山)
- 4) Yang X, Tohda C. Diosgenin promotes proper axonal regrowth in the brain and recovers memory deficits in a mouse model of Alzheimer’s disease. Toyama Forum for Academic Summit on “Dynamic Brain”. 2019. 12. 16-17 (富山)
- 5) 長瀬綾沙、東田千尋. 認知症発症を加速する骨格筋分泌性因子. 日本薬学会北陸支部第 131 回例会 2019. 11. 17 (金沢)
- 6) Tohda C, Kodani A, Kikuchi T, New myokine-mediated improvement of motor function and muscle atrophy in chronic spinal cord injury. Society for Neuroscience 49th Annual Meeting (Neuroscience 2019) 2019. 10. 19-23 (Chicago, USA)
- 7) Nagase T, Tohda C. A new unbeneficial myokine secreted from atrophied skeletal muscle accelerates the onset of Alzheimer’s disease. Society for Neuroscience 49th Annual Meeting (Neuroscience 2019) 2019. 10. 19-23 (Chicago, USA)
- 8) Yang X, Tohda C. Diosgenin improve memory deficits in a mouse model of Alzheimer’s disease by promoting axonal regrowth in the brain. Society for Neuroscience 49th Annual Meeting (Neuroscience 2019) 2019. 10. 19-23 (Chicago, USA)
- 9) Kuboyama T, Tohda C. HDAC3 inhibition ameliorates memory function via M2 microglia in a transgenic mouse model of Alzheimer’s disease. Society for Neuroscience 49th Annual Meeting (Neuroscience 2019) 2019. 10. 19-23 (Chicago, USA)
- 10) Yang Z, Kuboyama T, Tohda C. Naringenin promotes $\alpha\beta$ clearance and ameliorates cognitive deficiency in Alzheimer’s disease and underlying mechanisms. Society for Neuroscience 49th Annual Meeting (Neuroscience 2019) 2019. 10. 19-23 (Chicago, USA)
- 11) 東田千尋. 和漢薬創薬に向けた基礎研究と臨床研究. 第 36 回 和漢医薬学会学術大会 シンポジウム「和漢薬の高齢者疾患に対する可能性と新たな研究アプローチ」 2019. 8. 31 - 9. 1 (富山)

- 12) 小松かつ子, 東田千尋. 植物性医薬品の開発と薬用植物供給に向けた新たなアプローチ. 第 36 回 和漢医薬学会学術大会 シンポジウム「天然薬物の安定供給と開発・応用に向けた新たなアプローチ」2019. 8. 31 - 9. 1 (富山)
- 13) 楊 熙蒙, 東田 千尋. 山薬エキスによる記憶力亢進作用の検討. 第 36 回 和漢医薬学会学術大会 2019. 8. 31 - 9. 1 (富山)
- 14) 久保山友晴, 田辺紀生, 東田千尋. 苦参成分 *matrine* は神経伝導路再構築により慢性期脊髄損傷マウスの運動機能を回復させる. 第 36 回 和漢医薬学会学術大会 2019. 8. 31 - 9. 1 (富山)
- 15) Yang X, Tohda C. Diosgenin elicits axonal regrowth in the brain and improves memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. NEURO2019 (第 62 回日本神経化学学会大会・第 42 回日本神経科学大会) 2019. 7. 25-28 (新潟)
- 16) Nakano A, Tohda C. Effects of diosgenin on motor function and axonal outgrowth in chronic phase of spinal cord injury. NEURO2019 (第 62 回日本神経化学学会大会・第 42 回日本神経科学大会) 2019. 7. 25-28 (新潟)
- 17) Kuboyama T, Tohda C. HDAC3 inhibition ameliorates memory function via M2 skewing of microglia in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. NEURO2019 (第 62 回日本神経化学学会大会・第 42 回日本神経科学大会) 2019. 7. 25-28 (新潟)
- 18) Kikuchi T, Kodani A, Tohda C. The molecular mechanism in the brain, as a New myokine PKM2 in chronic spinal cord injury. NEURO2019 (第 62 回日本神経化学学会大会・第 42 回日本神経科学大会) 2019. 7. 25-28 (新潟)
- 19) Tohda C, Kodani A, Kikuchi T. Acteoside improves muscle atrophy and motor function by inducing new myokine secretion in chronic spinal cord injury. NEURO2019 (第 62 回日本神経化学学会大会・第 42 回日本神経科学大会) 2019. 7. 25-28 (新潟)
- 20) Tanie Y, Tanabe N, Kuboyama T, Tohda C. Neuroleukin enhances neuroleukin secretion from astrocytes and promotes axonal growth. NEURO2019 (第 62 回日本神経化学学会大会・第 42 回日本神経科学大会) 2019. 7. 25-28 (新潟)
- 21) 細井徹, 今田理裕, 俵明里, 矢澤恭介, 東田千尋, 野村靖幸, 小澤光一郎. アルカニンのアミロイドβ凝集に対する抑制作用の検討. 日本薬学会 第 139 年会 2019. 3. 20-23 (千葉) (前年度未掲載)
- 22) 内山奈穂子, 増本直子, 丸山卓郎, 合田幸広, 袴塚高志, 伊藤雅文, 若林健一, 武田修己, 小栗志織, 佐々木隆宏, 岡秀樹, 白鳥誠, 秋田幸子, 植村清美, 塩本秀己, 浅野年紀, 日向野太郎, 須藤慶一, 近藤誠三, 西川加奈子, 中田孝之, 山田修嗣, 山本豊, 玉木智生, 木内文之, 東田千尋, 竹林憲司, 中村高敏, 西尾雅世, 中川和也, 横倉胤夫, 神本敏弘, 田辺章二, 土屋久美, 高尾正樹, 高橋喜久美, 松本和弘, 嶋田康男, 佐々木博, 川原信夫. 局外生規 2018 に新規収載された単味生薬エキス等について. 日本薬学会 第 139 年会 2019. 3. 20-23 (千葉) (前年度未掲載)

◇招待講演

- 1) Tohda C. Forefront of Herbal Medicines in Modern Medical Care. PMDA-ATC Quality Control (Herbal Medicine) Seminar 2019 2019, 12, 12 (富山)
- 2) 東田千尋. 認知機能改善を目指した和漢薬からのアプローチ. 国立大学附置研究所・センター会議 第 2 部会シンポジウム 2019. 11. 9 (富山)
- 3) 東田千尋. 一若々しい脳年齢・より長い健康寿命をー (和漢薬の恐るべきパワー). グランクレール馬事公苑講演会 認知症予防セミナー 2019. 9. 29 (東京)
- 4) 久保山友晴. 神経変性疾患の根本治療を目指した和漢薬研究. 第 36 回和漢医薬学会学術大会 2019. 8. 31 - 9. 1 (富山)
- 5) 楊 熙蒙. 和漢薬成分 *diosgenin* の基礎研究により見出されたアルツハイマー病の根本的治療への展望. 第 36 回和漢医薬学会学術大会 若手シンポジウム 2019. 8. 31 - 9. 1

(富山)

- 6) 東田千尋. 和漢薬を基盤とした神経疾患治療薬開発. 日本学術会議 in 富山「富山から発信する学術研究とSDGs対応」2019. 6. 28 (富山)
- 7) 東田千尋. 和漢薬研究による認知症治療への挑戦 (Development of promising therapeutic drugs for dementia). 富山・ミャンマー・医薬品・プライマリーヘルスケアシンポジウム2019 2019. 6. 24 (富山)
- 8) 東田千尋. 認知機能を高める和漢薬. 富山薬草同好会記念講演会 2019. 5. 26 (富山)
- 9) Tohda C, Development of promising therapeutic drugs for cognitive function. 北京大学薬学院富山大学和漢医薬学総合研究所学術交流会 2019. 3. 27 (北京) (前年度未掲載)
- 10) Tohda C. Forefront of Herbal Medicine in Modern Medical Care Development of Memory Enhancer from Natural medicine: from Basic Research to Translational Research. PMDA-ATC Quality Control (Herbal Medicine) Seminar 2018 2018, 10, 22 (富山) (前年度未掲載)

◇その他

その他の講演

- 1) 楊 熙蒙. 認知症の新規治療戦略開発を目指した和漢薬研究. 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9回交流セミナー 2019. 12. 25 (長崎)
- 2) 久保山友晴. 神経変性疾患の根治を目指した和漢薬研究. 平成31年度 第6回 漢方医学と生薬講座 2019. 10. 5 (富山)
- 3) 東田千尋. 脳と筋肉を元気にする和漢薬. 平成31年度富山市民大学「生活医薬学を学ぶ」 2019. 9. 20 (富山)
- 4) 東田千尋. JBP172T (GPPGPAG) の脳機能に与える作用について. 令和元年第8回 JBP研究会 2019. 9. 10-11 (久留米)
- 5) 東田千尋. アルツハイマー病に有効な漢方処方: 帰脾湯・加味帰脾湯. 漢方薬・生薬薬剤師講座 2019. 9. 8 (東京)
- 6) 楊 熙蒙. 認知症に対する新規治療法の開発を目指した和漢薬研究と臨床応用への可能性. 富山大学和漢医薬学総合研究所 第24回夏期セミナー 2019. 8. 7-8 (富山)
- 7) 久保山友晴. 神経変性疾患の予防と治療を目指した和漢薬研究. 第26回日本東洋医学会北陸支部夏季講習会 2019. 7. 21 (金沢)
- 8) 東田千尋. 神経疾患に有効な和漢薬の研究. 中日友好医院富山大学和漢医薬学総合研究所ジョイントセミナー 2019. 6. 27 (富山)
- 9) 楊 熙蒙. Diosgenin による脳内での軸索再伸長を介したアルツハイマー病改善作用. 平成31年度富山大学杉谷地区 第1回基礎研究発表会 2019. 6. 27 (富山)
- 10) 東田千尋. 認知症に挑む和漢薬研究. 平成31年度 高岡地区県民カレッジ学び活かし講座「薬都とやま」の恵みに学ぶ」 2019. 5. 14 (高岡)

受賞

- 1) 楊 熙蒙. 平成30年度富山大学杉谷地区 第1回若手向け研究発表会 奨励賞「脳内の軸索再伸長によるアルツハイマー病の新規治療法の開発」2019. 3. 8 (富山) (前年度未掲載)
- 2) 楊 熙蒙. 平成31年度富山大学杉谷地区 第1回基礎研究発表会 優秀賞「Diosgenin による脳内での軸索再伸長を介したアルツハイマー病改善作用」2019. 6. 27 (富山)
- 3) 楊 熙蒙. NEURO2019 (第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会合同学会) 若手道場 優秀発表賞「Diosgenin elicits axonal regrowth in the brain and improves memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease.」2019. 7. 25-28 (新潟)

- 4) 谷江良崇. NEURO2019 (第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会合同学会) 若手道場 優秀発表賞「Neuroleukin enhances neuroleukin secretion from astrocytes and promotes axonal growth.」2019. 7. 25-28 (新潟)
- 5) 久保山友晴. 2019年度 和漢医薬学会学術貢献賞「神経変性疾患の根本治療を目指した和漢薬研究」2019. 8. 31 - 9. 1 (富山)

◇新聞記事, 雑誌など

- 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」

◇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 登録日: 2019 July 18.

◇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) 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」
- 3) 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」
- 4) 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」
- 5) 小松かつ子, 久保山友晴, 田淵明子, 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」
- 6) 松井三枝: 金沢大学, 「軽度認知障害およびアルツハイマー病の認知機能を評価する認知機能試験の研究」
- 7) 徳田隆彦: 京都府立医科大学「軸索修復の血漿バイオマーカーの研究」
- 8) ロート製薬: 「生薬「遠志」に関する研究」
- 9) 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) 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」
- 3) 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」
- 4) 文部科学省研究費補助金 基盤研究C (代表: 久保山友晴, 分担: 東田千尋)「マイクログリアのM2化によるアルツハイマー病根本的治療法の開発」
- 5) 武田科学振興財団 薬学系研究奨励 (代表: 久保山友晴)「M2マイクログリアによる軸索伸長作用を介した新規脊髄損傷治療法の開発」
- 6) 文部科学省研究費補助金 若手研究 (代表: 楊熙蒙)「脳内の軸索再伸長をターゲットとしたアルツハイマー病の根本的治療法の開発」

- 7) 平成 31 年度 ほくぎん若手研究者助成金（代表：楊 熙蒙）「脳内の軸索再伸長を標的としたアルツハイマー病の根本的治療法の開発」
- 8) 2019 年度 富山大学 重点研究領域の推進に係る研究員雇用経費支援のための研究課題（代表：楊 熙蒙）「アルツハイマー病の脳内で再伸長する軸索の投射先を制御する分子機序の解明」
- 9) 一般財団法人 鷹野学術振興財団 2019 年度研究助成（代表：楊 熙蒙）「運動機能に対する“末梢神経—器官”双方の修復を介した新規機能性表示食品の開発」

◇研究室在籍者

学部 3 年生：須山真聡, 真継理子

学部 4 年生：近藤麻布

学部 6 年生：井関隆介

大学院修士 1 年：長瀬綸沙

大学院修士 2 年：小湊誠也, 細川治起, 菊池高弘, 中野葵

大学院博士 3 年：谷江良崇

客員支援員：野本かおり

研究員：Mai Farad, アンドレイア デトレド（2019 年 3 月より）