

## 研究開発部門

Department of Research and Development

## 病態制御分野

Division of Bioscience

## 神経機能学領域

Section of Neuromedical Science

## 【神経機能学ユニット】

教授	東田 千尋	Prof. Chihiro Tohda
助教	楊 熙蒙	Assist. Prof. Ximeng Yang
助教	稲田 祐奈	Assist. Prof. Yuna Inada

## 【和漢薬知統合学ユニット】

准教授	東田 道久	Assoc. Prof. Michihisa Tohda
-----	-------	------------------------------

## ◆研究目的

## 神経機能学ユニット

- ・神経機能の維持・亢進に関わる神経回路形成機序
- ・アルツハイマー病，脊髄損傷，頸椎症，サルコペニア，緑内障に対する根本的治療を目指した和漢薬研究
- ・神経機能を制御する，中枢神経と末梢臓器のクロストークの分子基盤
- ・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臨床研究
- ・ヒトの心身の健康状態に影響する要因分析とバイオマーカーの探索

## 和漢薬知統合学ユニット

- ・和漢薬理論に対するエビデンスの提供とそれを基盤にした新たな研究戦略の提供
- ・生体反応に寄り添った和漢薬独自の作用の解明とそれに基づく超低濃度作働性治療薬の開発
- ・和漢薬理論に立脚したうつ病の分類，発症機序の解明と，新規抗うつ薬の開発
- ・「抗がん薬副作用による心不全」「致死性再発心筋梗塞」を予防する和漢薬処方の開発

## ◆2021 年度研究概要

## 1) 認知症に関する研究

ウマ胎盤エキスによる抗アルツハイマー病効果を検討し，同エキスにはアミロイド  $\beta$  存在下の環境において神経新生を促進する効果があることを見出した（論文 1）。また，以前の我々のヒト胎盤エキスの研究から見出した GPPGPAG ペプチドに関してさらに研究を進め，同ペプチドは経口投与後に脳内に移行し，アルツハイマー病モデルマウスの記憶障害と樹状突起減少を改善する作用があることとその分子ターゲットを明らかにした（論文 2）。フェヌグreekエキスをアルツハイマー病モデルマウスに経口投与すると脳内にトリゴネリンが移行し，記憶障害が改善されることを見出した（論文 5）。

若齢のアルツハイマー病モデルマウスの骨格筋を廃用性筋萎縮させると，記憶障害発症が早まる現象を初めて見出し，その機序として，骨格筋からのヘモペキシン分泌が増加し，それが脳に移行して脳内炎症を引き起こすことを明らかにした（論文 3）。現在，ヘモペキシンの分泌抑止による認知症の発症抑制について検討している。

## 2) 脊髄損傷に関する研究

脊髄損傷慢性期のマウスに，ジオスゲニンを髄腔内投与すると，運動機能が改善し，脊髄内の軸索密

度も増加することを見出した（論文4）。

### 3) 基礎研究を植物性医薬品開発に繋げるための臨床研究

これまで、ジオスゲニンやジオスゲニン高濃度ヤマモエキスに関して、アルツハイマー病モデルマウスでの記憶障害改善用や正常マウスでの記憶亢進作用（基礎研究）と、健常人での認知機能亢進作用（臨床研究）示してきた。現在、ジオスゲニン高濃度ヤマモエキスに関して、軽度認知障害および軽度アルツハイマー型認知症への効果を検討する特定臨床研究を実施中である。

またこれまで、脊髄損傷モデルマウスにおいて運動機能障害改善作用を示し（基礎研究）、ロコモティブシンドロームでの歩行機能改善作用を示した（臨床研究）ニクジュウエキスに関して、頸椎症性脊髄症患者の機能改善効果を検討する特定臨床研究を実施中である。

### 4) 和漢薬作用の独自性に関する研究（和漢薬知統合学ユニット）

和漢薬・漢方薬の独自の特性として a) 生体に作働薬として作用（純薬のほとんどが抑制薬）、b) 生薬の組み合わせ効果（対薬）、c) 超微量成分の有効性、が考えられる。これらを明らかにすることにより、和漢薬に関する新しい研究戦略の提供とそれに基づく治療戦略の構築を目指した研究を、2020年度までに構築した120種生薬個々の成分プロファイルと細胞作用の基礎的検討（形態変化観察と発現遺伝子ライブラリーの構築）を出発点として推進している。

補中益気湯についての解析をすすめ、セロトニン 2C 受容体に対して強力な作働薬として作用する分子量 283.14 の超微量物質を升麻中に電気生理学的手法で見出した（構造未決定：a）、c）項目（和漢薬知統合学論文2）。その構造決定を進めるとともに、補中効果における対薬の柴胡および、利益気効果における対薬の黄耆との相互作用に関して検討を進めている（b項目）。黄耆の作用に関しては、培養細胞レベルにおける small RNA 発現変化をマイクロアレイ法により見出して解析している。また、和漢薬による気への効果が全身性作用を介している可能性を MRI を用いて示すための基礎的検討と手法取得を続けている。

大黃と黄連は相互作用により個々に有する強い細胞毒性を相互に打ち消しあうことを見出した。その効果は両者を一緒に抽出することではじめて現われることから、ベルベリンの沈殿化だけでは説明できず（和漢薬知統合学論文3：b項目）、その分子的メカニズムに関しての解析を続けている。

抗がん薬副作用としての心不全を予防する効果のある新規処方の人参附子湯を基盤にして開発することを目的として、マイクロアレイ法とそれに続く network pharmacology 解析により標的機能分子群を数種同定した（和漢薬知統合学論文1）。それに基づく詳細解析を進めるとともに、あわせる対薬群の効果についてもバイタルサインを指標にした全身性作用視点から解析を進める予定である。

生薬の中には、細胞死情報伝達機構に関しての強い選択性を示すものが少なくない。太陽病期内での感染重症化（傷寒論で言うところの“伝経”）抑制の観点から、それらのいくつかの生薬とそれを含む処方に関して、その組み合わせと関連遺伝子の発現解析変化との相関性を検討するとともに、臨床応用の可能性に関しての network pharmacology 解析にも着手している。

## ◆原著論文

### 【神経機能学ユニット】

- 1) de Toledo A, Nomoto K, Hirano E, Tohda C. Horse Placental Extract Enhances Neurogenesis in the Presence of Amyloid  $\beta$ . *Nutrients*. 2021 May 14;13(5):1672. doi: 10.3390/nu13051672.
- 2) Tohda C, Kogure C, Nomoto K, de Toledo A, Yang X, Hirano E. A Novel Heptapeptide, GPPGPAG Transfers to the Brain, and Ameliorates Memory Dysfunction and Dendritic Atrophy in Alzheimer's Disease Model Mice. *Front Pharmacol*. 2021 May 14;12:680652. doi: 10.3389/fphar.2021.680652.
- 3) Nagase T, Tohda C. Skeletal muscle atrophy-induced hemopexin accelerates onset of cognitive impairment in Alzheimer's disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021 Dec;12(6):2199-2210. doi: 10.1002/jcsm.12830.
- 4) Nakano A, Yang X, Kuboyama T, Inada Y, Tohda C. Intrathecal infusion of diosgenin during the chronic phase of spinal cord injury ameliorates motor function and axonal density. *Neurochem J*.

2021;15(4):454-461.

- 5) Farid MM, Nagase T, Yang X, Nomoto N, Kuboyama T, Inada Y, Tohda C. Effects of *Trigonella foenum-graecum* seeds extract on Alzheimer's disease transgenic model mouse and its potential active compound transferred to the brain. 日本食品化学学会誌. 2021; 28(2): 63-70. [https://doi.org/10.18891/jjfc.28.2\\_63](https://doi.org/10.18891/jjfc.28.2_63).

【和漢薬知統合学ユニット】

- 1) Zhao Q, Tohda M. Clarifying the pharmacological mechanisms of action of Shenfu Decoction on cardiovascular diseases using a network pharmacology approach. Drug Discov Ther. 2021 Sep 22;15(4):197-203. doi:10.5582/ddt.2021.01071.
- 2) Tohda M, Zhao Q, Kobayashi N, Kazuma K. Use of an electrophysiological technique for stepwise detection of trace agonist constituents of Hochuekkito in *Xenopus* oocytes injected with serotonin 2C receptor mRNA. Drug Discov Ther. 2021;15(3):143-149. doi: 10.5582/ddt.2021.01037.
- 3) Suzuki R, Zhao Q, Hosokai H, Tohda M. Examination of the molecular mechanism of the mutual inhibitory effect of each cytotoxicity caused by the combined extraction of *Coptidis Rhizoma* and *Rhei Rhizoma*: An example of providing evidence for 'herbal pair' theory. Traditional & Kampo Medicine.2021; 8(3):187-193. doi: <https://doi.org/10.1002/tkm.1295>.

◆学会報告

【神経機能学ユニット】

(国際学会)

- 1) Inada Y. Scientific elucidation of the optimal lifestyle for subjective good health. 2021 Association for Psychological Science Virtual Convention; 2021 May 26-27; Virtual.
- 2) Nagase T, Tohda C. Skeletal muscle atrophy-induced hemopexin accelerates onset of cognitive impairment in Alzheimer's disease. The 6th Toyama-Basel Joint Symposium 2021; 2021 Sep 15-17; Basel (Online).
- 3) Nagase T, Tohda C. Skeletal muscle atrophy accelerates onset of cognitive impairment in Alzheimer's disease via hemopexin delivery from muscle to the brain. ISN-APSN School, Behavioral Analysis Models for Neurochemical Research; 2021 Dec 9-10; Singapore (Online).

(国内学会)

- 1) 楊熙蒙, 東田千尋. Diosgenin によって軸索が再伸長し記憶が改善する分子メカニズムの解明. 第2回和漢医薬学会若手研究者フォーラム〜芽吹け! 若手の和漢薬研究〜; 2021 Sep 3; 金沢 (オンライン).
- 2) 須山真聡, 楊熙蒙, 野本かおり, 東田千尋. ニクジュヨウエキスによる後縦靭帯骨化症の運動機能改善作用の検討. 第38回和漢医薬学会学術大会; 2021 Sep 4; 金沢 (オンライン).
- 3) 稲田祐奈, 楊熙蒙, 東田千尋. ロコモティブシンドロームに対するニクジュヨウエキスの効果. 第38回和漢医薬学会学術大会; 2021 Sep 4; 金沢 (オンライン).
- 4) 楊熙蒙, 近藤麻布, 東田千尋. 運動神経から骨格筋への軸索投射を促進する和漢薬の探索. 第38回和漢医薬学会学術大会; 2021 Sep 4; 金沢 (オンライン).
- 5) 東田千尋, 小谷篤, 須山真聡, 野本かおり. ニクジュヨウエキスによる慢性期脊髄損傷の運動機能改善とそのメカニズム. 第38回和漢医薬学会学術大会; 2021 Sep 4; 金沢 (オンライン).
- 6) 久保山友晴, 荒毛優太, 南雲美咲, 小湊誠也, 東田千尋. 遠志成分 sibiricose A5 による抗アルツハイマー病作用. 第38回和漢医薬学会学術大会; 2021 Sep 4; 金沢 (オンライン).
- 7) 東田千尋, 楊熙蒙, 稲田祐奈. Diosgenin 含有山薬エキスによる認知機能向上作用: マウスおよび健常人での検討. 日本生薬学会第67回年会; 2021 Sep 19; 東京 (オンライン).
- 8) Suyama M, Yang X, Nomoto K, Tohda C. Effects of *Cistanche tubulosa* extract on motor function in ossification of posterior longitudinal ligament model mice. 第64回日本神経化学学会大会;

- 2021 Sep 30 ; 奈良 (オンライン).
- 9) Shibue S, Tohda C. Investigation of drug effects on optic nerve growth in a mouse model of normal tension glaucoma. 第 64 回日本神経化学学会大会 ; 2021 Sep 30 ; 奈良 (オンライン).
  - 10) Nagase T, Tohda C. Skeletal muscle atrophy increases hemopexin secretion and accelerates the onset of cognitive impairment in Alzheimer's disease. 第 64 回日本神経化学学会大会 ; 2021 Sep 30 ; 奈良 (オンライン).
  - 11) Yang X, Tohda C. Molecular mechanisms for long-distance axonal regeneration in the brain of Alzheimer's disease model mouse. 第 64 回日本神経化学学会大会 ; 2021 Sep 30 ; 奈良 (オンライン).
  - 12) Tohda C, Inada Y, Yang X. Diosgenin-rich yam extract enhances cognitive function: a placebo-controlled, randomized, double-blind, crossover study of healthy adults. 第 64 回日本神経化学学会大会 ; 2021 Sep 30 ; 奈良 (オンライン).
  - 13) 東田千尋, 楊熙蒙, 稲田祐奈. Diosgenin によるアルツハイマー病脳内での軸索修復作用と臨床研究への展開. 第 94 回日本生化学大会 シンポジウム「健康長寿社会に向けた和漢薬研究の新展開」; 2021 Nov 03 ; 横浜 (オンライン).
  - 14) Yang X, Tohda C. Diosgenin promotes long-distance axonal regeneration in the brain and recovers memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. 第 95 回日本薬理学会年会 ; 2022 Mar 8 ; 福岡.
  - 15) 楊熙蒙, 東田千尋. Diosgenin がアルツハイマー病モデルマウスの脳内で軸索を再伸長させる分子メカニズムの解明. 日本薬学会第 142 年会 ; 2022 Mar 26 ; 名古屋 (オンライン).

#### ◆特許

##### 【神経機能学ユニット】

- 1) Tohda C, Kaku T, Miyazaki H ; 株式会社日本生物製剤, 富山大学 assignee. PEPTIDE FOR IMPROVING MEMORY. 第 2019-7024313 号 (韓国). 2021 Dec 13.

#### ◆その他

##### 【神経機能学ユニット】

- 1) Yang X, Tohda C. Diosgenin is a candidate drug for stimulating axonal regeneration in the brain and recovering memory deficits in Alzheimer's disease. 第 16 回国際伝統医薬シンポジウム・富山 2021 The 16th International Symposium on Traditional Medicine in Toyama 2021 ; 2021 Nov 30 ; 富山 (オンライン).
- 2) 東田千尋. 「和漢薬と創薬」和漢薬からの創薬を目指した基礎研究と臨床研究. 富山大学サマースクール 創薬・製剤コース 2021 on WEB ; 2021 Sep 6-Dec 15 ; 富山 (オンライン).
- 3) 東田千尋. 脳活動を高めるヤマイモエキス. 令和 3 年度南砺市市民大学 ; 2021 Oct 19 ; 富山.
- 4) 東田千尋. 認知症に効果のある和漢薬. 令和 3 年度富山市民大学「生活医薬学を学ぶ」; 2021 Nov 12 ; 富山.
- 5) 東田千尋. 認知症に有効な漢方薬・生薬. 漢方薬・生薬薬剤師講座 ; 2021 Nov 20 ; 東京 (オンライン).
- 6) 「ニクジュヨウ 歩行機能改善示唆 ヒト試験富山大和漢研が報告」. 健康産業流通新聞 (FAX 速報) : 2021 Mar 22. (※昨年度未記載)
- 7) 「アルツハイマーヤマイモ新薬臨床研究 新聞折り込み活用協力者, 続々と」. 富山新聞 (朝刊) : 2021 Apr 3.
- 8) 「筋肉の衰え 記憶に悪影響 富大が研究 認知症原因物質を分泌」. 富山新聞 (朝刊) : 2021 Oct 22.
- 9) 「筋肉萎縮で認知症に 分泌物が発症加速 富山大東田教授ら発表」. 北日本新聞 (朝刊) : 2021 Oct 22.

- 10) 東田千尋. 女性研究者のキャリアと起業 女性研究者が事業化を進める上での課題やその解決策を探る. 仙台市ビジネス創出支援プログラム SENDAI NEW PUBLIC ; 2021 Oct 18 ; 仙台 (オンライン).
- 11) 東田千尋. 認知症治療への挑戦. BeneTV, 2021 Nov 16 (オンライン).
- 12) 東田千尋. 認知症に有効な和漢薬. NPO 法人富山のくすし 漢方医学と生薬講座 ; 2022 Feb 26 ; 富山.

#### ◆受賞

##### 【神経機能学ユニット】

- 1) 楊熙蒙 : 第 2 回和漢医薬学会若手研究者フォーラム 優秀発表賞「Diosgenin によって軸索が再伸長し記憶が改善する分子メカニズムの解明」2021 Sep 3.
- 2) 東田千尋, 楊 熙蒙, 稲田祐奈 : 日本生薬学会第 67 回年会 優秀発表賞 「Diosgenin 含有山薬エキスによる認知機能向上作用 : マウスおよび健常人での検討」2021 Sep 19.
- 3) Suyama M, Yang X, Nomoto K, Tohda C.: 第 64 回日本神経化学学会大会 若手道場優秀発表賞受賞 「Effects of Cistanche tubulosa extract on motor function in ossification of posterior longitudinal ligament model mice」 2021 Sep 30.
- 4) Nagase T, Tohda C.: 第 64 回日本神経化学学会大会 若手道場優秀発表賞受賞 「Skeletal muscle atrophy increases hemopexin secretion and accelerates the onset of cognitive impairment in Alzheimer's disease」 2021 Sep 30.
- 5) 楊熙蒙 : 第 95 回日本薬理学会年会 年会優秀発表賞 「Diosgenin promotes long-distance axonal regeneration in the brain and recovers memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease」 2022 Mar .

#### ◆共同研究

##### 【神経機能学ユニット】

(国内)

- 1) 徳田隆彦 (量子科学技術研究開発機構) : 軸索修復の血漿バイオマーカーの研究, 2019~
- 2) 日本生物製剤 : 胎盤抽出物の中枢神経機能における効果の検討, 2015~
- 3) 内山奈穂子 (国立医薬品食品衛生研究所) : 高齢者疾患をターゲットとした生薬エキスの品質評価法に関する研究, 2021~

(学内)

- 1) 小松かつ子 (和漢医薬学総合研究所) : 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, 2010~
- 2) 小松かつ子 (和漢医薬学総合研究所), 渡り英俊 (和漢診療科), 鈴木道雄 (神経精神科), 田渕明子 (薬学部) : 富山大学機能強化プロジェクト「漢方薬による認知症予防への取り組みと地域活性化」2016~
- 3) 鈴木道雄 (神経精神科) : 特定臨床研究「軽度認知障害および軽度アルツハイマー型認知症における山芋エキスの有効性を検討するランダム化二重盲検群間比較試験, 2020~
- 4) 川口善治 (整形外科) : 特定臨床研究「頸椎症性脊髄症に対するニクジュヨウエキスの有効性を検討するランダム化二重盲検群間比較試験, 2021~
- 5) 林龍二 (臨床腫瘍部) : 特定臨床研究「慢性閉塞性肺疾患 (COPD)患者に対するニクジュヨウエキスの忍容性試験, 2021~

#### ◆研究費取得状況

##### 【神経機能学ユニット】

- 1) 文部科学省研究費補助金 基盤研究 B (代表 : 東田千尋) 「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) 富山大学運営費交付金機能強化費 (代表 : 東田千尋, 分担 : 楊熙蒙, 稲田祐奈) 「漢方薬による認知症予防への取り組みと地域活性化」

- 3) 富山大学運営費交付金機能強化費（代表：川口善治，分担：東田千尋，稲田祐奈）「頰椎症性脊髄症に対するニクジュヨウエキスの有効性を検討する臨床研究とリバーストランスレーショナルリサーチによるメカニズム解析」
- 4) 文部科学省研究費補助金 挑戦的研究（萌芽）（代表：甲斐田大輔，分担：東田千尋）「ユビキチンプロテアソーム系活性化剤を用いた新規アルツハイマー病治療法の開発」
- 5) 富山県アンメットメディカルニーズ創薬・製剤研究（代表：東田千尋）「高齢者疾患を制する和漢薬研究：製品化に向けた臨床研究と品質研究」
- 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) アイドリング脳科学研究センター 2020年度（第1回）「研究（創作）助成」（代表：楊熙蒙）「アルツハイマー病におけるアイドリング脳の機能改善：デフォルト・モード神経回路の修復に基づく治療薬開発」
- 8) 文部科学省研究費補助金 若手研究（代表：稲田祐奈）「言語発達を考慮した幼児用嗅覚検査の開発」
- 9) AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業「生薬及び漢方製剤の品質評価試験法の開発及び標準化に関する研究」（代表：袴塚高志，補助事業参加者：東田千尋）

#### ◆研究室在籍者

##### 【神経機能学ユニット】

学部3年生：金田みづほ  
 学部3年生：羽柴圭悟  
 学部3年生：永田朋也  
 学部4年生：渋谷省吾  
 大学院修士1年：須山真聡  
 大学院修士2年：近藤麻布  
 大学院博士1年：長瀬綸沙  
 研究支援員：野本かおり

##### 【和漢薬知統合学ユニット】

学部5年生：鈴木玲奈  
 学部6年生：細貝春香  
 大学院博士3年：趙慶峰（生命融合所属，10月入学）