

薬効解析部

Division of Biofunctional Evaluation

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

民族薬物研究センター薬効解析部は、民族薬物の薬効解析に関する研究を推進するために設置された。特に、アルツハイマー病、脊髄損傷、注意欠陥多動性障害といった難治性神経変性疾患をターゲットとして研究を行っている。これらの疾患制御に関わる生体の分子メカニズムを解明するとともに、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”の開発を目指す。

薬効解析部ではこれまでに、神経変性疾患からの回復に最も必要とされる要因に対して、ある種の伝統薬物が切れ味鋭い作用を示すという実験事実をもとに、画期的な効力を示す薬物の発見と、それらの作用分子の解析による神経回路網再構築の鍵を握る分子を進めている。このように、伝統薬物と神経科学を融合させ、創薬と病態解析へ展開させる独創的で有益なアプローチとして「伝統薬物-based 創薬」を提案し実践している。

◇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制御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

◇原著論文

- 1) **Prangsaengtong O., Koizumi K., Senda K., Urano T., Nagata A., Sakurai H., Tohda C., and Saiki I.: Methanol extract of Polygonati Rhizoma enhances the tube formation of rat lymphatic endothelial cells. J. Trad. Med. 27: 59-65, 2010.**

Abstract: Lymphangiogenesis plays important roles in physiological and pathological conditions. The induction of new lymphatic vessel formation is important for promoting wound repair and treatment in lymphatic diseases such as lymphedema. Polygonati Rhizoma (root of *Polygonatum kingianum* Coll. et Hemsl.), a traditional Chinese herbal medicine, has been shown to exhibit a variety of pharmacological activities *in vivo* and *in vitro*, such as anti-aging, hypoglycemic, neuroprotective and neuroremodeling effects. The network formation process of neurons is similar to the vascular system. The propose of this study was to investigate the effect of Polygonati Rhizoma methanol extract on lymphangiogenesis by using conditionally immortalized lymphatic endothelial (TR-LE) cells, a newly developed cell line originating from the thoracic duct of a transgenic rat expressing the temperature-sensitive SV40 large T-antigen. The results show that non-toxic doses of Polygonati Rhizoma at concentrations of 20 $\mu\text{g/ml}$ and 50 $\mu\text{g/ml}$ produced a slight and significant increase in capillary-like tube formation length of TR-LE cells (increased 15.8% and 40.7% from control, respectively) ($p < 0.01$) after 4h incubation on Matrigel. In addition, 50 $\mu\text{g/ml}$ Polygonati Rhizoma significantly increased adhesion ability of TR-LE cells at 30 min (increased 44% from control) ($p < 0.05$) and migration at 4h of incubation (increased 37.5% from control) ($p < 0.05$). However, the expansion of TR-LE cells treated with this compound (50 $\mu\text{g/ml}$) for 24 and 48 h did not show any statistically significant effect on cell proliferation. Here, we report, for the first time, that Polygonati Rhizoma induces lymphangiogenesis *in vitro*. This finding may provide an attractive reagent for pro-lymphangiogenic therapy.

- 2) **Urano T. and Tohda C.: Icariin improved memory impairment in Alzheimer's disease model mice (5XFAD) and attenuates amyloid β -induced neurite atrophy. *Phytother. Res.*, 24: 1658-1663, 2010.**

Abstract: Essential therapeutic drugs for Alzheimer's disease (AD) have not been developed. Since the neuritic atrophy leading to synaptic losses is one of the critical causes of memory impairment in AD, the effects of several constituents in tonic herbal medicines on neuritic atrophy and memory deficits have been studied. The present study investigated the effects of icariin, a main constituent in *Epimedium Herba*, a well known tonic crude drug, in an in vitro AD model and transgenic mouse AD model (5xFAD). Amyloid β (1-42)-induced atrophies of axons and dendrites were restored by post-treatment with icariin in rat cortical neurons. Administration of icariin for 8 days (p.o.) improved spatial memory impairment in 5xFAD mice. These novel findings suggest that icariin may improve memory dysfunction in AD and have a potential to extend neurites even when amyloid β -induced neurite atrophy has already occurred.

◇学会報告 (*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) 浦野卓矢, 東田千尋: Diosgenin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83回日本薬理学会年会, 2010, 3, 16-18, 大阪.
- 2) 勅使川原匡, 東田千尋: 1-Deoxy-nor-sominone (Densosomin)による脊髄損傷マウスの後肢運動機能回復効果. 第83回日本薬理学会年会, 2010, 3, 16-18, 大阪.
- * 3) 東田千尋: 伝統薬物による神経回路網再構築の分子基盤と神経変性疾患治療への応用. 第83回日本薬理学会年会, シンポジウム「漢方薬による中枢神経疾患の分子病態解明と治療」2010, 3, 16-18, 大阪.
- 4) Bai Y., Zhu S., Tohda C., Komatsu K.: Effect of *Acori Graminei Rhizoma* on $A\beta$ (25-35)-induced atrophies of axons and dendrites. 日本薬学会第130年会, 2010, 3, 28-30, 岡山.
- 5) Nagata A., Teshigawara K., Matsuya Y., Tohda C.: The molecular mechanism of 1-deoxy-nor-sominone (Densosomin) for repairing spinal cord injury. Neuro2010, 2010, 9, 2-4, 神戸.
- 6) Teshigawara K., Nagata A., Matsuya Y., Tohda C.: Effects of 1-deoxy-nor-sominone (Densosomin) on the reconstructing neuronal networks in the injured spinal cord. Neuro2010, 2010, 9, 2-4, 神戸.
- 7) Urano T., Tohda C.: Improvement of memory deficits by diosgenin in Alzheimer's disease model mice and the molecular mechanism underlying the effect. Neuro2010, 2010, 9, 2-4, 神戸.
- 8) 久保山友晴, Silver J, 上口裕之: Axon regeneration by manipulating paxillin phosphorylation, Neuro2010, 2010, 9, 2-4, 神戸.
- 9) Urano T., Tohda C.: Improvement of memory deficits by diosgenin in Alzheimer's disease model mice and the molecular mechanism underlying the effect. Neuroscience 2010, 2010, 11, 13-17, San Diego, USA.
- 10) Nagata A., Teshigawara K., Matsuya Y., Tohda C.: The molecular mechanism of 1-deoxy-nor-sominone (Densosomin) for repairing spinal cord injury. Neuroscience 2010, 2010, 11, 13-17, San Diego, USA.
- 11) Tohda C., Joyashiki E., Kuboyama T.: Memory improvement by sominone in 5XFAD Alzheimer's disease mouse model. Neuroscience 2010, 2010, 11, 13-17, San Diego, USA.
- * 12) 東田千尋: Memory improvement by sominone in 5XFAD Alzheimer's disease mouse model. Advance研究会 2010, 2010, 12, 22-23, 木更津. (招聘講演)
- * 13) 久保山友晴, Silver J, 上口裕之: パキシリンのリン酸化制御による軸索再生誘導: BMB2010, 2010, 12, 7-10, 神戸. (ワークショップ)

◇その他

- 1) 東田千尋: 「伝統薬物ベースド創薬の醍醐味 神経回路再構築の新規性成分で」漢方医薬

- 新聞, 2010, 4, 1.
- 2) 東田千尋：アルツハイマー病に有効な漢方処方：帰脾湯。 漢方薬・生薬薬剤師講座 2010, 7, 25 (東京)
 - 3) 東田千尋：アルツハイマー病を改善させる和漢薬。 第15回富山大学和漢医薬学総合研究所夏期セミナー 2010, 8, 23 (富山)
 - * 4) 東田千尋：第31回和漢医薬学総合研究所特別セミナー アルツハイマー病の記憶障害を治療できる漢方薬。 2010, 10, 22 (富山)
 - * 5) 東田千尋：北海道大学F3プロジェクトキャリアランチセミナー 自分が“女性”研究者であると認識してからの葛藤と反省ー北大スピリットを心の支えにー。 2010, 12, 13 (札幌)
 - * 6) 東田千尋：北海道大学薬学部特別講演会 神経変性疾患の回復を目指した創薬研究。 2010, 12, 13 (札幌)

◇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) クラシエ製薬：加味帰脾湯の抗アルツハイマー病作用
- 4) 上口裕之：理化学研究所, 「軸索再生不全の機序を解明するための研究」

◇研究費取得状況

- 1) 文部科学省研究費補助金, 基盤研究A (連携：東田千尋)「うつ病のすべてがわかる和漢薬：発病機序の分子的解明から新規抗うつ薬開発まで」
- 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)「サステイナブル伝統薬を志向した薬用資源植物の多様性の解析」
- 3) 文部科学省研究費補助金, 基盤研究C (連携：東田千尋)「2,3-ベンゾジアゼピン類の高効率合成法の開発と中枢神経系疾患治療薬開発への展開」
- 4) 知的クラスター創成事業(Ⅱ)広域化プログラム(分担：東田千尋)「天然薬物の遺伝子解析等に基づく標準化」
- 5) 富山県「和漢薬・バイオテクノロジー研究」(分担：東田千尋)「中高年者疾患に有効な富山県ブランド生薬及び和漢薬方剤の開発研究」
- 6) 文部科学省研究費補助金, 若手研究B (代表：勅使川原匡)「脊髄損傷の運動機能障害に対するデノソミンの薬理作用と神経回路網の構築機序の解析」

◇研究室在籍者

学部5年生：中田理恵
大学院修士2年：浦野卓矢, 長田愛子
博士研究員：勅使川原匡

◇学位(修士, 博士)取得者

修士論文:

浦野卓矢：アルツハイマー病の根本的治療戦略の確立を目指した diosgenin の研究

長田愛子：新規薬物 Denosomin の脊髄損傷改善作用の研究