

複合薬物薬理学分野

Division of Medicinal Pharmacology

教 授	松本 欣三	Professor	Kinzo Matsumoto (Ph.D.)
准教授	東田 道久	Associate Professor	Michihisa Tohda (Ph.D.)
助 教	藤原 博典	Assistant Professor	Hironori Fujiwara (Ph.D.)

◇研究目的

中枢神経系疾患の病態と発症機構に関する薬理学的研究を行うとともに、和漢薬をはじめ、複合成分からなる薬物の薬効に関する計量薬理学的評価、作用本体の追求および分子レベルでの作用機序の解明を目的とした研究を行っている。

◇研究概要

I) 中枢神経系疾患の病態と発症機構に関する基礎研究

- 1) 心理的ストレスで起こる異常行動および薬物応答性変化の神経機構、神経ステロイドをはじめとする神経機能修飾因子の役割に関する研究と軽度発達障害モデルとしての応用
- 2) 病態モデルにおける神経伝達物質等の内在性因子や天然薬物成分の脳内動態に関する研究

II) 複合薬物およびその成分の中枢作用に関する神経薬理学的研究

- 1) 認知症病態の *in vivo* および *in vitro* モデル系における和漢薬および和漢薬成分の抗認知症作用と神経保護作用の評価ならびに作用分子機構の解明
- 2) 認知症進行を抑制する神経細胞保護薬およびタウ蛋白過剰リン酸化抑制薬の開発を志向した伝統薬物・民族薬の薬理作用の探索と作用機序の解析
- 3) 神経伝達受容体の機能解析および受容体作用薬の分子機構に関する電気生理学的・生化学的研究

III) 和漢薬理論に対するエビデンスの付与とその理論を利用した病態関連因子の単離，機能解析，和漢薬作用に関する研究

- 1) 分子的視点に基づく分析的解析法と全身的視点に基づく統合薬理学的手法の両面からの和漢薬理論（五行論，対薬等）へのエビデンスの付与
- 2) 遺伝子導入細胞を用いた神経伝達機能に及ぼす和漢薬作用およびその分子的機序に関するリアルタイム解析
- 3) 和漢薬理論を基盤としたうつ病態関連因子の同定と単離，その発現制御による動的機能解析，ならびに複合薬物薬理学的視点に立脚した和漢薬作用の解析

◇原著論文

- 1) Niu Y., Li F., Inada C., Watanabe S., Fujiwara H., Tanaka K., Sasaki-Hamada S., Oka J-I., Matsumoto K.: Chemical profiling with HPLC-FTMS of exogenous and endogenous chemicals susceptible to the administration of chitosan in an animal model of type 2 diabetes. J. Pharm. Biomed. Ana., 104: 21-30, 2015.
- 2) Watari H., Shigyo M., Tanabe N., Tohda M., Cho K.H., Kyung P.S., Jung W.S., Shimada Y., Shibahara N., Kuboyama T., Tohda C.: Comparing the effects of kamikihito in Japan and kami-guibi-tang in Korea on memory enhancement: working towards the development of a global study. Phytother. Res., 29: 351-356, 2015.

- 3) Le T.X., Pham T.N.H., Nguyen V.T., Nguyen M.K., Tanaka K., Fujiwara H., Matsumoto K.: Protective effects of *Bacopa monnieri* on ischemia-induced cognitive deficits in mice: the possible contribution of bacopaside I and underlying mechanism. J. Ethnopharmacol., 164:37-45, 2015.
- 4) Lê T.X., Nguyễn H.A., Phạm T.N.H, Nguyễn V.T., Nguyễn T.P., Matsumoto K.: Antidepressant-like effect of *Ocimum sanctum* in olfactory bulbectomized mice. Journal of Medicinal Materials, Hanoi, 20: 311-316, 2015.
- 5) Okada R., Fujiwara H., Mizuki D., Araki R., Yabe T., Matsumoto K.: Involvement of dopaminergic and cholinergic systems in social isolation-induced deficits in social affiliation and conditional fear memory in mice. Neuroscience, 299: 134-145, 2015.
- 6) Rojsanga P., Sithisarn P., Tanaka K., Mizuki D., Matsumoto K.: *Thunbergia laurifolia* extract ameliorates cognitive and emotional deficits in olfactory bulbectomized mice. Pharmaceutical Biology, 53(8):1141-1148, 2015.
- 7) Araki R., Nishida S., Hiraki Y., Matsumoto K., Yabe T.: DNA methylation of the GC box in the promoter region suppresses transcription of *srd5a1* in the prefrontal cortex. Neurosci. Lett., 606:135-139, 2015.
- 8) Yamashita S., Kiko T., Fujiwara H., Hashimoto M., Nakagawa K., Kinoshita M., Furukawa K., Arai H., Miyazawa T.: Alterations in the Levels of Amyloid- β , Phospholipid Hydroperoxide, and Plasmalogen in the Blood of Patients with Alzheimer's Disease: Possible Interactions between Amyloid- β and These Lipids. J. Alzheimers Dis., 50: 527-537, 2015.
- 9) Araki R., Hiraki Y., Nishida S., Kuramoto N., Matsumoto K., Yabe T.: Epigenetic regulation of dorsal raphe GABAB1a associated with isolation-induced abnormal responses to social stimulation in mice. Neuropharmacology., 101: 1-12, 2016.
- 10) Araki R., Nishida S., Hiraki Y., Li F., Matsumoto K., Yabe T.: Kamikihito Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced Sickness Behavior via Attenuating Neural Activation, but Not Inflammation, in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus and Central Nucleus of the Amygdala in Mice. Biol. Pharm. Bull., 39: 289-94, 2016.

◇総説

- 1) 岡淳一郎, 濱田幸恵, 松本欣三: 釣藤散の脳機能障害改善作用. 日薬理誌 147: 157-160, 2016

◇学会報告 (*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- * 1) Kinzo Matsumoto: Chotosan and cognitive and emotional deficits. The JSPS-NRCT Follow-Up Seminar 2015 and 31st International Annual Meeting in Pharmaceutical Sciences (JSPS-NRCT and IAMPS), 2015, 1, 22-23, Bangkok
- 2) Hiraki Y., Nishida S., Sakai M., Ota K., Hosogi M., Kuramoto N., Matsumoto K., Araki R., Yabe T.: Involvement of epigenetic regulation of dorsal raphe GABAB1a in abnormal behaviors of isolation-reared mice. 第 88 回日本薬理学会年会, 2015, 3, 18-20, 名古屋.
- 3) Okada R., Han Y.Y., Fujiwara H., Tsushima R., Zhao Q., Araki R., Yabe T., Matsumoto K.: Kanbakutaisoto ameliorates social isolation rearing-induced deficits of sociability and fear memory in mice. 第 88 回日本薬理学会年会, 2015, 3, 18-20, 名古屋.
- 4) Mizuki D., Fujiwara H., Ohtake H., Matsumoto K.: Tacrine treatment-induced upregulation of VEGF-VEGFR2 system in the hippocampus. 第 88 回日本薬理学会年会, 2015, 3, 18-20, 名古屋.
- 5) 平城洋介, 西田将治, 酒井樹生, 太田佳祐, 細木美沙, 倉本展行, 松本欣三, 荒木良太, 矢部武士: Involvement of epigenetic regulation of dorsal raphe GABAB1a in abnormal behaviors of isolation-reared mice. 第 88 回日本薬理学会年会, 2015, 3, 18-20, 名古屋.
- * 6) Oka J.-I., Matsumoto K., Sasaki-Hamada S.: Improving effects of chotosan on the brain malfunction in rodent's disease models. 第 88 回日本薬理学会年会, 2015, 3, 18-20, 名古屋.
- 7) 西田将治, 平城洋介, 松本欣三, 荒木良太, 矢部武士: 隔離飼育による 5 α -reductase type I の現象における DNA メチル化の関与. 日本薬学会第 135 年会, 2015, 3, 25-28, 神戸.
- 8) 酒井樹生, 平城洋介, 西田将治, 太田佳祐, 細木美沙, 倉本展行, 松本欣三, 荒木良太, 矢部武士: 隔離飼育による異常行動と背側縫線核 GABAB1a のエピジェネティックな発

- 現制御の関連性. 日本薬学会第 135 年会, 2015, 3, 25-28, 神戸.
- * 9) Matsumoto K.: Chotosan (Diaoten San) and Cognitive deficits: a new insight into prevention/therapy of dementia in aging society. International Conference for Bioeconomy 2015, 2015, 7, 23-25, 天津.
 - * 10) 松本欣三, 藤原博典, 韓垚羽, Awale Suresh, 荒木良太, 矢部武士: AD/HD 様動物モデルでの病態発症機構と漢方薬作用: 隔離飼育マウスでの検討. 第 32 回和漢医薬学会学術大会, シンポジウム「精神疾患の緩和・治療に向けた漢方医薬学的アプローチ」, 2015, 8, 22-23, 富山.
 - 11) 東田道久, 安東嗣修: 補中益気湯の補気作用の分子機能学的解析: モルモット摘出腸管セロトニン応答系への作用. 第 32 回和漢医薬学会学術大会, 2015, 8, 22-23, 富山.
 - 12) 東田道久: 対薬の概念に基づく麻黄の二面性作用に関する分子薬理学的検討. 第 32 回和漢医薬学会学術大会, 2015, 8, 22-23, 富山.
 - 13) 韓垚羽, 藤原博典, 岡田亮, 荒木良太, 矢部武士, 松本欣三: 隔離飼育マウスの AD/HD 様行動障害に対する抑肝散および甘麦大棗湯の改善効果の検討. 第 32 回和漢医薬学会学術大会, 2015, 8, 22-23, 富山.
 - 14) 韓垚羽, 藤原博典, 岡田亮, Awale Suresh, 荒木良太, 矢部武士, 松本欣三: 隔離飼育マウスにおける ADHD 様行動の発現とそれに対する漢方薬・抑肝散の効果の検討. 生体機能と創薬シンポジウム, 2015, 8, 27-28, 千葉.
 - 15) 吉田淳, 星野遥, 藤原博典, 荒井啓行, 工藤幸司, 松本欣三: 嗅球摘出マウスの認知機能低下に対する黄連解毒湯および三黄瀉心湯の改善効果. 第66回日本薬理学会北部会, 2015, 9, 18, 富山.
 - 16) 荒木良太, 平城陽介, 西田将治, 酒井樹生, 太田圭祐, 細木美沙, 倉本展行, 松本欣三, 矢部武士: 発育環境に起因する異常行動と背側縫線核GABAB1aのエピジェネティクス制御の関連性(Involvement of epigenetic regulations of dorsal raphe GABAB1a in environmental factor-based abnormal behaviors). 第45回神経精神薬理学会, 2015, 9, 24-26, 東京.
 - 17) 松本欣三, 韓垚羽, 岡田亮, 津島遼平, 藤原博典, Awale Suresh, 荒木良太, 矢部武士: Social isolation rearing of mice, a putative animal model of ADHD, and Kampo medicine. 第14回日本臨床中医薬学会学術大会, 2015, 9, 29, 富山.
 - 18) 岡淳一郎, 濱田幸恵, 鈴木あずさ, 上野達人, 玉城啓太, 松本欣三: 釣藤散の学習記憶障害改善作用及び抗うつ様作用の機序解明. 第14回日本臨床中医薬学会学術大会, 2015, 9, 29, 富山.
 - 19) 韓垚羽, 藤原博典, 岡田亮, 荒木良太, 矢部武士, 松本欣三: 隔離飼育誘発のAD/HD様行動に対する抑肝散, 甘麦大棗湯及び桂枝湯の効果の検討. 第14回日本臨床中医薬学会学術大会, 2015, 9, 29, 富山.
 - 20) Li F., Niu Y., Inada C., Tanaka K., Watanabe S., Fujiwara H., Sasaki-Hamada S., Oka J.-I., Matsumoto K.: Chemical profiling with HPCL-FRTMS of endogenous and exogenous chemicals susceptible to the administration of chotosan in an animal model of type 2 diabetes-induced dementia. 第14回日本臨床中医薬学会学術大会, 2015, 9, 29, 富山.
 - * 21) Matsumoto M., Niu Y., Li F., Inada C., Watanabe S., Fujiwara H.: Metabonomic analysis of chotosan (gouteng-san) in db/db mice, an animal model of type 2 diabetes with cognitive deficits: identification of endogenous and exogenous molecules which may account for the pharmacological actions of chitosan. The 4th Summit Forum of Metabolomics Research in TCM (招待講演 Plenary lecture), 2016, 1, 9, 哈爾浜, 中国.
 - * 22) Matsumoto K.: Kampo medicine and cognitive dysfunction: experimental approach to dementia therapy from traditional medicine. The 6th international conference on natural products for health and cosmetics (招待講演), 2016, 1, 21-23, コンケン, タイ.
 - 23) Han Y., Fujiwara H., Okada R., Awale S., Araki R., Yabe T., Matsumoto K.: Daily administration of keishito prevents social isolation -induced impairments of sociability- and attention-related behaviors in mice. 第89回日本薬理学会年会, 2016, 3, 9-11, 横浜.

◇その他

- 1) 東田道久：和漢薬をオルタネイティブとは失礼な！ 和漢薬理論は最先端を提供する最も精緻で最も進んだ医薬体系である！ 和漢薬理論が全く新たな治療概念をもたらす可能性について考える，NPO 法人富山のくすし 平成 26 年度第 10 回漢方医学と生薬講座，2015, 2, 14, 富山.
- 2) 松本欣三：記憶の病と和漢薬，富山市民大学講座，2015, 8, 31, 富山.
- 3) 松本欣三：ストレスで起こる心の病と和漢薬・伝統薬，富山市民大学講座，2015, 9, 11, 富山.
- 4) 東田道久：おっとビックリ和漢薬：和漢薬理論が与えてくれるとっても面白い研究視点，NPO法人富山のくすし 平成27年度第5回漢方医学と生薬講座，2015, 9, 26, 富山.
- 5) 東田道久：漢方薬を用いた心の健康づくり：2015 富山大学市民講座・和漢薬健康づくりー伝統薬物がひらく医療と健康ー 第3回，2015, 11, 14, 富山.
- 6) 松本欣三："社会的コミュニケーション欠如で誘導されるエピジェネティックな精神行動障害と和漢薬ー発達障害の和漢薬学的予防治療法開発を目指してー (Social isolation rearing-induced epigenetic neuropsychiatric disorder: A putative animal model of mild developmental disorders and Kampo medicine research)，東西薬学交流セミナー，2015, 12, 8, 富山.
- 7) 東田道久：新刊紹介：生命のビックデータ利用の最前線：ファルマシア 51 (4) 287
- 8) 東田道久：新刊紹介：薬の影響を考える 臨床検査値ハンドブック 第2版：ファルマシア 51 (8) 776
- 9) 東田道久：新刊紹介：わかりやすい薬学系の統計学入門：ファルマシア 51 (9) 901
- 10) 東田道久：グラビア「薬都富山を訪ねて」：ファルマシア 51 (12) 1113-1115

◇共同研究

研究所内

- 1) 渡辺志朗 博士：栄養代謝学分野，「漢方薬の薬効メディエータに関する研究」および「認知症の予防治療に資する天然薬食物の開発」，2013～
- 2) 李峰 博士：拠点事業推進室，「漢方薬の薬効メディエータに関する研究」および「漢方薬の薬効を利用した ADHD 発症因子の探索同定と機能解析」，2008～
- 3) Awale Suresh 博士：天然物創薬，「注意欠陥・多動性障害モデルマウスの行動障害を指標とした和漢薬応用法の開発」，2015～

学内

- 1) 常山幸一 博士：大学院医学薬学研究部，「漢方薬の薬効メディエータに関する研究」および「漢方薬の薬効を利用した ADHD 発症因子の探索同定と機能解析」，2008～
- 2) 安東嗣修 博士：大学院医学薬学研究部，「漢方・和漢薬の考え方に基づく漢方医学・和漢薬作用の統合的解析」，2014.4～2015.3
- 3) 安東嗣修 博士：大学院医学薬学研究部，高橋 努博士：大学院医学薬学研究部，柴原直利博士：漢方診断学分野，「和漢薬と画像解析がもたらすヒト臨床知見とモデル動物実験の垣根を越えるうつ病治療の研究」，2015～

学外

- 1) 岡淳一郎 博士：東京理科大学薬学部，「糖尿病態で発症する認知障害に対する漢方薬の実験的治療の研究」および「釣藤散の抗うつ作用および抗認知症作用に関する研究」，2012～
- 2) 田中謙 博士：立命館大学薬学部，「漢方薬の薬効メディエータに関する研究」および「認知症の予防治療に資する天然薬食物の開発」，2008～
- 3) 矢部 武士 博士：摂南大学薬学部，「隔離飼育動物モデルにおけるエピジェネティックな精神神経性障害の発症機構解明と薬物（和漢薬）制御」，2014～
- 4) 野口博司 博士，梅原薫 博士：静岡県立大学薬学部，「Phytoestrogen miroestrol の抗認知症

- および抗ストレス作用に関する研究」, 2013～
- 5) 青木伊知男 博士：放射性医学研究所, 「和漢薬の脳内作用機構に関する分子イメージング法による解析」, 2014～

海外

- 1) Yaowared Chulikhit 博士：タイ・コンケン大学薬学部, 「認知症およびうつ病の予防治療に資する天然薬物の開発」, 2010～
- 2) Pham Nguet Thi Hang 博士：ベトナム・国立天然薬物研究所, 「認知症の予防治療に資する天然薬物の開発」, 2010～
- 3) Nguyen Minh Khoi 博士：ベトナム・National Institute of Medicinal Materials, 「ベトナム生薬 *Acanthopanax gracilistylus* W. W. Smith の抗認知症効果とその作用分子機構に関する実験薬理学的研究」, 2014～
- 4) Le Thi Xoan 博士：ベトナム・国立天然薬物研究所, 「認知・情動障害の予防治療に資するベトナム天然薬物の開発」, 2015～

◇研究費取得状況

- 1) 文部科学省科学研究費, 挑戦的萌芽研究 (代表：松本欣三) 「ADHD エピジェネティック動物モデルでの発症機構解明と和漢薬による予防治療法」直接経費 170 万 (1/3 年目)
- 2) 文部科学省科学研究費, 若手研究 B (代表：藤原博典) 「タウ蛋白を標的とした新たな漢方由来アルツハイマー病治療薬の探索および作用機序解明」直接経費 70 万 (3/4 年目)
- 3) 平成 26 年度学長裁量経費, 戦略的経費 (代表：松本欣三; 分担：藤原博典) 「ADHD のエピジェネティックモデル：その病態解明, 予防治療薬開発, 和漢薬応用に向けた基盤構築」200 万
- 4) 平成 26 年度学長裁量経費, 重点研究 (代表：東田道久) 「和漢薬と画像解析がもたらすヒト臨床知見とモデル動物実験の垣根を越えるうつ病治療の研究」500 万
- 5) 平成 26 年度 和漢医薬学総合研究所 共同利用・共同研究拠点, 一般研究 I (所内代表：松本欣三) 「隔離飼育動物モデルにおけるエピジェネティックな精神神経性障害の発症機構解明と薬物 (和漢薬) 制御」80 万
- 6) 平成 27 年度 重点配分経費, 研究集会 (代表：松本欣三) 40 万
- 7) 平成 27 年度 国際交流基金 (代表：松本欣三) 30 万
- 8) 平成 26 年度 公益財団法人小林国際奨学財団, 研究助成 (代表：松本欣三) 「ADHD 早期予防治療を指向した漢方薬応用法の開発研究」150 万
- 9) 平成 27 年度学長裁量経費, 部局長リーダーシップ支援経費による戦略的研究プロジェクト (代表：藤原博典; 分担：松本欣三) 「注意欠陥・多動性障害モデルマウスの行動障害を指標とした和漢薬応用法の開発」50 万
- 10) 平成 27 年度学長裁量経費, 若手研究 (藤原 博典) 45 万

◇研究室在籍者

薬学部 4 年生：海老沢健, 木村恭子

薬学部 5 年生：大竹浩紀

薬学部 6 年生：星野遥

大学院修士 1 年：吉田淳

大学院修士 2 年：韓垚羽

博士研究員：Dibwe Dya Fitta Eddy

外国人客員研究員：Ms. Onchuma Vipatpakpaiboon (タイ・Khon Kaen 大学薬学部, 2015, 9/25～12/14)