

|     |        |                     |                           |
|-----|--------|---------------------|---------------------------|
| 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

本分野では、神経回路網が破綻することによって機能不全が進行あるいは永続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）をターゲットとして研究を行っている。神経回路網破綻のメカニズムと、それを改善させるストラテジーの鍵となる生体の分子メカニズムを解明することで、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。

アルツハイマー病研究では、モデルマウスの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ている。脊髄損傷研究においても、モデルマウスの運動機能障害を顕著に改善する薬物を、伝統薬物の解析をもとに発見してきた。また現在、これら伝統薬物由来の低分子化合物による新たなシグナリングの解析を、神経回路網再構築の鍵を握る分子を解明する視点で進めている。伝統薬物由来の化合物や、漢方方剤の、多面的で新しい作用機序の解明に、多層的・動的実験手法で迫っている。

このように、伝統薬物研究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促進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
- 3) アルツハイマー病および脊髄損傷において軸索再生不全となる分子機序の解明

### ◇原著論文

- 1) Tanabe N, Kuboyama T, Kazuma K, Konno K, Tohda C.: The Extract of roots of *Sophora flavescens* enhances the recovery of motor function by axonal growth in mice with a spinal cord injury. *Front Pharmacol.*, 6:326, 2016.
- 2) Sugimoto K., Yajima H., Hayashi Y., Minato D., Terasaki S., Tohda C., Matsuya Y.: Synthesis of Denosomin-Vitamin D3 Hybrids and Evaluation of their Anti-Alzheimer's Disease Activities. *Organic Lett.*, 17(23): 5910-5913, 2015.
- 3) Watari H., Shimada Y., Tohda C.: Cytosolic aspartate aminotransferase, a direct binding protein of kamikihito, regulates axon growth. *Traditional Kampo Medicine*, in press, 2016.
- 4) Yang Z., Kuboyama T., Kazuma K., Konno K., Tohda C.: Active constituents from *Drynaria fortunei* Rhizomes on the attenuation of A $\beta$ 25-35-induced axonal atrophy. *J Natural Products*, 78(9): 2297-2300, 2015.
- 5) 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 toward the development of a global study. *Phytother Res.*, 29(3): 351-356, 2015.
- 6) Shigyo M., Kuboyama T., Sawai Y., Tada-Umezaki M., Tohda C.: Extracellular vimentin interacts with insulin-like growth factor 1 receptor to promote axonal growth. *Scientific Reports*, 5: 12055,

- 2015.
- 7) Kuboyama T., Lee Y-A., Nishiko H., Tohda C.: Inhibition of clathrin-mediated endocytosis prevents amyloid  $\beta$ -induced axonal damage. *Neurobiology of Aging*, 36(5): 1808-1819, 2015.

#### ◇総説

- 1) 東田千尋, 渡り英俊: アルツハイマー病の記憶障害を改善する帰脾湯・加味帰脾湯. *日本薬理学雑誌* 145: 224-228, 2015.

#### ◇学会報告 (\*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- \* 1) 東田千尋: 和漢薬による神経変性疾患の改善作用の解析—病気を治す分子を見出すアプローチ— 日本薬学会第 136 年会シンポジウム「和漢薬の科学基盤: 新たな創薬方法論と疾病治療戦略の創生を目指して」, 2016, 3, 26-29, 横浜.
- \* 2) 東田千尋: 平成 28 年度日本薬学会学術貢献賞受賞講演「和漢薬研究が拓く神経変性疾患の新しい治療戦略」, 2016, 3, 29, 横浜.
- 3) 執行美智子, 東田千尋: アストロサイトから分泌される vimentin を介した脊髄損傷作用メカニズムの解明. 第 50 回日本脊髄障害医学会, 2015, 11, 19-20, 東京.
- 4) 田辺紀生, 東田千尋: 苦参およびその含有成分 matrine は軸索伸展を促進し, 脊髄損傷マウスの運動機能不全を改善する. 第 50 回日本脊髄障害医学会, 2015, 11, 19-20, 東京.
- 5) 執行美智子, 久保山友晴, 梅崎雅人, 沢井裕佑, 東田千尋: 細胞外 vimentin による軸索伸展作用メカニズムの解明. 日本薬学会北陸支部第 127 回例会, 2015, 11, 15, 富山.
- \* 6) 東田千尋: 伝統薬物-based 創薬によるアルツハイマー病の治療戦略. 第 133 回日本薬理学会関東部会ミニシンポジウム, 2015, 10, 10, 千葉.
- 7) Yang X., Kuboyama T., Tohda C.: Diosgenin decreases the expression of HSC70 and improves memory function in Alzheimer's disease model mice. 第 58 回日本神経化学学会大会, 2015, 9, 11-13, 大宮.
- 8) Yang Z., Kuboyama T., Tohda C.: Brain-Active Herbal Metabolites for the Treatment of Alzheimer's Disease. 第 58 回日本神経化学学会大会, 2015, 9, 11-13, 大宮.
- 9) Kobayashi R., Watari H., Shimada Y., Tohda C.: Cytosolic aspartate aminotransferase relates to axonal growth control under A $\beta$  treatment. 第 58 回日本神経化学学会大会, 2015, 9, 11-13, 大宮.
- 10) Shigyo M., Kuboyama T., Sawai Y., Tada-Umezaki M., Tohda C.: Extracellular vimentin interacts with insulin-like growth factor I receptor to promote axonal growth. 第 58 回日本神経化学学会大会, 2015, 9, 11-13, 大宮.
- 11) Tanabe N., Kuboyama T., Kazuma K., Konno K., Tohda C.: Immediate or delayed administrations of matrine improve motor dysfunction in spinal cord injured mice. 第 58 回日本神経化学学会大会, 2015, 9, 11-13, 大宮.
- 12) Tanie Y., Shigyo M., Tanabe N., Kuboyama T., Tohda C.: The mechanism of Denosomin in astrocytes leading to release of axonal growth factors. 第 58 回日本神経化学学会大会, 2015, 9, 11-13, 大宮.
- 13) 楊熙蒙, 久保山友晴, 東田千尋: Diosgenin によるアルツハイマー病の記憶回復に関わるシグナル分子の探索. 第 32 回和漢医薬学会学術大会, 2015, 8, 22-23, 富山.
- 14) 小暮智里, 東田千尋: ヒト胎盤エキス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 32 回和漢医薬学会学術大会, 2015, 8, 22-23, 富山.
- 15) Yang Z., Kuboyama T., Tohda C.: Crude drug-derived brain-active constituents for improvement of Alzheimer's disease. 第 32 回和漢医薬学会学術大会, 2015, 8, 22-23, 富山.
- 16) Sugimoto K., Yajima H., Tohda C., Matsuya Y.: DESIGN, SYNTHESIS, AND BIOLOGICAL EVALUATION OF PROMISING ANTI-ALZHEIMER'S COMPOUNDS HAVING

DIHYDROPYRONE UNIT AS A KEY COMPONENT. XVI International Conference on Heterocycles in Bioorganic Chemistry (Bioheterocycles 2015), 2015, 6, 8-11, Metz, France.

- 17) 大野木宏, 速水祥子, 工藤庸子, 安井まどか, 東田千尋: アルツハイマー型認知症モデルマウスの認知機能に対するヤムズゲニン®含有トゲドコロ末の効果. 第15回日本抗加齢医学会総会, 2015, 5, 29-31, 福岡.
- 18) 村田賢信, 矢島久成, 杉本健士, 湊大志郎, 東田千尋, 松谷裕二: アルツハイマー治療薬開発を指向した Denosomin-Vitamin D3 ハイブリッドの設計と合成. フォーラム富山「創薬」, 2015, 5, 28, 富山.
- 19) Kuboyama T., Shigyo M., Tohda C.: A novel compound, denosomin, ameliorates motor function in spinal cord injured mice via axonal growth associated with astrocyte-secreted vimentin. JMSA New York Life Science Forum 2015, 2015, 4, 12, NYU Langone Medical Center, New York.

#### 招待講演

- \* 1) 東田千尋, 渡り英俊, 久保山友晴: 伝統薬物研究が拓く認知症の根本治療戦略. 医療薬学フォーラム2015 第23回クリニカルファーマシーシンポジウム, 2015, 7, 4-5, 名古屋.
- \* 2) 東田千尋: 神経変性疾患治療のイノベーションを目指した漢方研究. 第66回日本東洋医学会学術総会 シンポジウム「漢方研究の新たな展開」, 2015, 6, 12-14, 富山.

#### ◇その他

##### その他の講演

- 1) 東田千尋: 認知症に和漢薬. NPO 法人富山のくすし 漢方医学と生薬講座, 2016, 1, 23, 富山.
- 2) 東田千尋: 和漢薬による神経疾患の改善作用の解析—病気を治す分子を見出すアプローチ—. 生理研研究会「最先端生理学と和漢医薬学との融合」, 2016, 1, 14-15, 岡崎.
- 3) 東田千尋: くすりでくすりを研究しよう—神経変性疾患の治療戦略の開発—. 東京理科大学薬学部セミナー, 2015, 10, 9, 千葉.
- 4) 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, 2015, 7, 26, 東京.
- 5) 東田千尋: 基調講演「いつも夢に向かって～自分の可能性を信じて歩き続ける～」. 第17回ユース・フォーラム2015 in とやま, 2015, 5, 23, 富山.
- 6) 久保山友晴: Study of traditional herbal medicines for treatment of neurodegenerative diseases. Japanese Mental Health Clinic Fourth Annual Benefit Dinner, 2015, 5, 18, New York.

#### 受賞

- 1) 東田千尋: 平成28年度日本薬学会学術貢献賞「和漢薬研究が拓く神経変性疾患の新しい治療戦略」, 2016, 3, 26-29, 横浜.

#### 新聞記事

- 1) 2015年12月18日 富山新聞(朝刊)(社会) 日本薬学会の貢献賞, 振興賞 富大研究者W受賞
- 2) 2015年12月18日 北日本新聞(朝刊)(社会・地域) 今中教授に学術貢献賞 東田准教授は学術振興賞 富山大
- 3) 2015年7月15日 読売新聞(朝刊)(地域33面) 神経細胞修復仕組み解明 たんぱく質「ビメンチン」
- 4) 2015年7月15日 北日本新聞(朝刊)(社会・地域27面) 富山大 東田准教授・執行さんら 脊髄損傷の新治療期待 神経修復の仕組み解明

- 5) 2015年7月15日 北陸中日新聞(朝刊)(総合1面) 神経修復の仕組み解明 運動機能まひ, 認知症 新薬開発に期待 富大和漢研
- 6) 2015年7月15日 富山新聞(朝刊)(社会28面) 神経細胞再生に効果 タンパク質「ピメンチン」 富大発表, 認知症へ応用期待
- 7) 2015年2月21日 富山新聞(朝刊)(1面) アルツハイマー治療 富大 新薬開発へ治験

#### 特許

- 1) 東田千尋, 小松かつ子: 特願 2015-161125, 2015, 8, 18.
- 2) 東田千尋: 特願 2015-150222, 2015, 7, 30.
- 3) 東田千尋, 久保山友晴, 楊志友: 特願 2015-130692, 2015, 6, 30.
- 4) 東田千尋, 松谷裕二, 杉本健士: 国際出願 PCT/JP2015/62094, 2015, 4, 21.

#### ◇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) 梅寄雅人: 富山大学, 「生薬成分の薬効機構の解明」
- 4) 紺野勝弘: 富山大学, 「富山県産和漢薬から開発する脊髄損傷改善薬に関する研究」
- 5) 関谷倫子, 飯島浩一: 国立長寿医療研究センター, 「和漢薬の標的分子の網羅的解析および包括的作用メカニズムの解明」
- 6) 上山健彦: 神戸大学バイオシグナル研究センター, 「各種ノックアウトマウスを用いた脊髄損傷におけるアストロサイトの機能解析」「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」
- 7) 野村靖幸: 久留米大学・細井徹: 広島大学・金子雅幸: 広島大学, 「小胞体ストレス応答機構を標的とする和漢薬由来抗アルツハイマー病薬の創製研究」
- 8) 佐藤亜希子: ワシントン大学, 「睡眠の質および断片化を改善する漢方方剤の検討」
- 9) 酒井隆一: 北海道大学水産科学研究院, 「アルツハイマー病の記憶障害を改善する海洋天然物の探索」
- 10) 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」
- 11) 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」

#### ◇研究費取得状況

- 1) 文部科学省研究費補助金, 挑戦的萌芽(代表: 東田千尋, 分担: 紺野勝弘, 数馬恒平, 連携: 久保山友晴) 「伝統薬物をベースとした創薬—新しいパラダイムの創生—」
- 2) 富山大学和漢医薬学総合研究所 共同利用・共同研究拠点 特定研究(代表: 関谷倫子, 統括: 東田千尋, 分担: 久保山友晴, 飯島浩一) 「和漢薬の標的分子の網羅的解析および包括的作用メカニズムの解明」
- 3) 文部科学省研究費補助金, 基盤研究 B 海外(分担: 東田千尋) 「薬用資源植物の多様性を利用した伝統薬の永続的利用プログラムの構築」
- 4) 文部科学省研究費補助金 基盤研究 B (分担: 東田千尋) 「細胞表面の「生命装置」に作用する海洋天然物の探索」
- 5) 日本医療研究開発機構研究費・創薬基盤推進研究事業(分担: 東田千尋) 「安心・安全・高品質な漢方薬原料生薬の持続的利用を指向した薬用植物バイオナーサリーの構築とブランド生薬の開発に関する研究」
- 6) H27年度厚生労働科学研究費補助金(創薬基盤推進研究事業)(分担: 東田千尋) 「薬用植

物栽培並びに関連産業振興を指向した薬用植物総合情報データベースの拡充と情報整備に関する研究」

- 7) 富山大学学長裁量経費戦略的経費（代表：東田千尋，分担：小松かつ子，柴原直利，松井三枝，當銘一文，朱姝，福地守）「和漢健康づくりプラットフォーム—認知症制御プロジェクト—」
- 8) 富山大学学長裁量経費若手研究者支援経費（代表：久保山友晴）「伝統薬物の包括的薬理作用の解析による新規アルツハイマー病治療戦略の確立」
- 9) ロータリー財団グローバル補助金（代表：久保山友晴）「軸索再生を司る遺伝子発現制御機構の解明」

#### ◇研究室在籍者

学部 3 年生：小湊誠也，山内唯

学部 4 年生：石川卓，小暮智里

学部 5 年生：工藤風紗，楊熙蒙

大学院修士 1 年：谷江良崇，小林諒

大学院博士 1 年：田辺紀生

大学院博士 2 年（2015, 9, 30 まで）—3 年（2015, 10, 1 より）：楊志友

大学院博士 3 年：執行美智子