

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	村上 孝壽	Assistant Professor	Yukihisa Murakami (Ph.D.)
研究員	趙 琦	Research Assistant	Qi Zhao (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の解析および神経機能修飾因子の役割に関する研究
- 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) 複合薬物及びその成分の中枢作用に関する神経薬理学的研究

- 1) 脳血管性認知症病態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) 神経保護薬をはじめ、新規リード化合物の開発をめざした伝統薬物・民族薬の薬理作用の探索と作用機序の解析
- 3) ツメガエル受容体遺伝子発現系を用いた神経伝達受容体の機能解析、薬物作用およびその作用機序に関する電気生理学的研究

III) 遺伝子発現を指標とした薬物作用の解明と和漢薬作用に関する研究

- 1) 慢性脳虚血等のストレスにより発現する脳内遺伝子 vof のクローニングとその生理機能解析
- 2) 和漢薬および抗うつ薬を利用したうつ病態関連因子のクローニング、発現変化の作用解析、およびうつ病発症機序の分子的解明

◇原著論文

- 1) Cui H.S., Matsumoto K., Hori H., Zhao Q., and Obi R.: Berberine exerts neuroprotective actions against in vitro ischemia-induced neuronal cell damage in organotypic hippocampal slice cultures: involvement of B-cell lymphoma 2 phosphorylation suppression. *Biol. Pharm. Bull.* **32**, 79-85; 2009.

Abstract: In this study we elucidated the effects of berberine, a major alkaloid component contained in medicinal herbs, such as *Phellodendri Cortex* and *Coptidis Rhizoma*, on ischemic neuronal damage in mouse organotypic hippocampal slice cultures (OHSCs) caused by oxygen and glucose deprivation (OGD) and N-methyl-D-aspartate (NMDA) -type glutamate receptor stimulation. Hippocampal slices obtained from 7-d-old ICR mice were cultured for 10 d before the experiments. Ischemia-related damage

was induced by OGD (5, 15, 45 min) or NMDA (10 μ M) treatment, and was evaluated by measuring propidium iodide (PI) uptake. Levels of apoptotic marker proteins, B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) and phosphorylated-Bcl-2 (p-Bcl-2), in the OHSCs were measured as indices of biochemical neuronal cell damage by Western blotting. Berberine (5, 25 μ M) or the NMDA antagonist MK-801 (25 μ M) was added to the medium 30 min before OGD or NMDA treatment. OGD time-dependently increased PI uptake of the OHSCs. Both berberine (5, 25 μ M) and MK-801 (25 μ M) significantly inhibited PI uptake at 24 h after 45-min OGD treatment and PI uptake in OHSCs exposed to NMDA for 24 h. OGD treatment also significantly increased the level of p-Bcl-2 but not that of Bcl-2 or glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) in OHSCs. Berberine (5-25 μ M) significantly suppressed the OGD-induced increase of p-Bcl-2 level in OHSCs when tissue was exposed to the alkaloid prior to OGD or simultaneously with OGD. These findings suggest that berberine has protective effects against ischemic damage in mouse OHSCs and that the effects are at least partly mediated by suppression of Bcl-2 phosphorylation.

- 2) **Tohda M., Hang P.N.T., and Matsumoto K.: Developmental changes in serotonin 2C receptor mRNA editing in the rat cerebral cortex and primary cultured cortical neurons. Biol. Pharm. Bull. 32, 289-92; 2009.**

Abstract: Serotonin 2C receptor (5-HT_{2C}R) mRNA has been reported to receive editing at 5 nucleotide positions (named sites A-E) which are located inconsecutively on the nucleotide sequence encoding the 2nd intracellular loop of the receptor protein. To clarify the physiological role of 5-HT_{2C}R mRNA editing, we investigated developmental changes in editing frequencies at sites A-E in the rat cerebral cortex and primary cultured cortical neurons. The editing at sites A and B increased in parallel with the rat brain development and reached a plateau of 80-100% frequency at postnatal days 1-3. Although editing frequency at site C was low compared to those detected at other sites except site E during a developmental period, it reached the maximal value of 30% during a first 7-d period after birth and then decreased gradually to the negligible level at PN49. Site D exhibited almost constant susceptibility (about 60%) to editing, while no editing at site E was occurred during rat brain development. Similar changes during development in editing frequencies at these sites were observed in primary cultured cortical cells during the cultivation period. These findings indicated that editing sites A-D on 5-HT_{2C}R mRNA have different susceptibility and that the frequencies at these sites are not always constant during development.

- 3) **Yokozawa T., Lee Y.A., Zha, Q., Matsumoto K., and Cho E.J.: Persimmon oligomeric proanthocyanidins extend life span of senescence-accelerated mice. J. Med. Food. 12, 1199-205; 2009.**

Abstract: The anti-aging activities of persimmon oligomeric proanthocyanidins (POPs), reported to improve life span and behavioral characteristics associated with the aging process, were investigated using the senescence-accelerated mouse (SAM) P8, which is a good model for studies on aging-related behavioral changes as well as life span. We demonstrated that the administration of POPs extended the life span of SAMP8. In addition, POPs elevated Sirt1 expression, which is recognized as an essential factor for life span extension in the brain. On the other hand, the administration of POPs did not induce stereotypical behaviors such as rearing, jumping, and hanging from the lid of a cage, whereas food restriction increased these frequencies without a significant change in motor function. The present study suggests a promising role of POPs as anti-aging agents to extend life span, although further studies elucidating their anti-aging mechanisms acting are needed.

◇総説

- 1) 済木育夫, 山崎美佳子, 松本欣三 : アジア向けプログラムを中心とした学振の国際事業の

- 展開 タイ拠点大学交流事業「薬学分野:天然薬物」, 薬学雑誌 129:387-91, 2009
- 2) 松本欣三, 趙琦, 東田道久: 脳とくすり 脳血管性認知症と漢方薬を中心に, 脳 21 12:114-22, 2009

◇学会報告 (*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) Matsumoto K., Zhao Q., Tohda M., Obi R., and Tsuneyama K.: Herbal prescriptions and funs may be useful tools to cerebrovascular dementia: Evidence from pharmacological and biological studies using an animal model. The 8th NRCT-JSPS Joint Seminar, 2009, 2/3-4, Bangkok.
- 2) Tohda M., Monrudee S., Kobayashi N., Hang P.T.N., Suksamrarnm S., and Matsumoto K.: γ -Mangostin: an antidepressant candidate with an inhibitory effects on G-protein coupling receptor's activity and a facilitatory effect on BNIP-3 mRNA expression. The 8th NRCT-JSPS Joint Seminar, 2009, 2/3-4, Bangkok.
- 3) Murakami Y., Cui H.S., Hori H., Zhao Q., Obi R., and Matsumoto K.: Neuroprotective effect of berberine on ischemic damage in hippocampal slice cultures and its putative mechanism(s) of the action. The 8th NRCT-JSPS Joint Seminar, 2009, 2/3-4, Bangkok.
- * 4) Tohda M.: The serotonin 2C receptor subtype: What the interesting receptor which always give us novel concepts and information! 2009, 2/20, Beijing.
- 5) 東田道久, 小林直史, 松本欣三: 和漢薬を用いたうつ病関連脳内分子の探索と試験管内薬効評価基準の開発に関する研究. 生命融合科学シンポジウム, 2009, 3/6, 富山.
- 6) 村上孝壽, 小野和哉, 松本欣三, 東田道久: 脳内 EGR 発現及び潜在学習に対する隔離飼育ストレスの影響. 生命融合科学シンポジウム, 2009, 3/6, 富山.
- 7) 小野和哉, 村上孝壽, 東田道久, 松本欣三: 隔離飼育マウスの脳内 Egr 発現変化及び潜在学習障害とそれに対する社会復帰処置の影響. 第 82 回日本薬理学会年会, 2009, 3/16-18, 横浜.
- 8) ミンマーライラックサリーン, 東田道久, 村上孝壽, 高崎一郎, 田渕圭章, 松本欣三: 学習性無気力モデル動物を用いたうつ病関連内因性因子の探索と抗うつ薬作用. 第 82 回日本薬理学会年会, 2009, 3/16-18, 横浜.
- 9) 趙琦, 松本欣三, 林田未希, 常山幸一: 慢性脳虚血マウスの空間認知障害に対する環境刺激の改善効果: VEGF 及び BDNF の関与. 第 82 回日本薬理学会年会, 2009, 3/16-18, 横浜.
- 10) Pham.T.N. Hang, 東田道久, 小林直史, 松本欣三.: mRNA editing によるセロトニン 2C 受容体機能制御: ツメガエル卵母細胞電流応答系を用いた検討. 第 82 回日本薬理学会年会, 2009, 3/16-18, 横浜.
- * 11) 東田道久: 和漢薬で3万人の命を救おう! ~新規うつ病因子の解明と治療薬開発への戦略~. 富山漢方会, 2009, 8/26, 富山.
- * 12) 松本欣三: レフェリーの立場から レフェリーが注目する点. 第 26 回和漢医薬学会大会, 2009, 8/29-30, 千葉.
- 13) 東田道久, ミンマーライラックサリーン, 神崎真美, 小林直史, 村上孝壽, 松本欣三: 和漢処方による BNIP-3 mRNA 発現上昇と抗うつ作用との関連性に関する検討. 第 26 回和漢医薬学会大会, 2009, 8/29-30, 千葉.
- 14) 趙琦, 横澤隆子, 松本欣三: 老化促進マウスの認知行動及び不安情動行動に対する冠元顆粒の効果. 第 26 回和漢医薬学会大会, 2009, 8/29-30, 千葉.
- 15) 村上孝壽, 山田麻利名, 東田道久, 柴原直利, 松本欣三: 恐怖条件付けによるマウスのフリーzing行動に対する数種漢方方剤の影響. 第 26 回和漢医薬学会大会, 2009, 8/29-30, 千葉.
- * 16) 松本欣三, 趙琦, 嶋田豊: 鈞藤散と認知症: 認知症病態動物モデルでの作用と作用機構. 日本東洋医学会関東甲信越支部新潟県部会学術総会, 2009, 9/13, 新潟.
- 17) 小林直史, 東田道久, 松本欣三: 補中益気湯によるセロトニン2C受容体電流応答及びその活性成分の探索. 第60回日本薬理学会北部会, 2009, 9/26, 富山.
- 18) 趙琦, 松本欣三, 横澤隆子, 常山幸一, 嶋田豊: 老化促進マウスの学習記憶障害に対する鈞藤散の改善効果: NMDA受容体伝達系の関与. 第60回日本薬理学会北部会, 2009, 9/26, 富

- 山.
- 19) 村上孝壽, 小野和哉, 大内啓史, 東田道久, 松本欣三: 隔離飼育マウスの潜在学習障害及び脳組織EGR変化とそれに対する社会復帰の影響. 第60回日本薬理学会北部会, 2009, 9/26, 富山.
 - 20) Murakami Y., Ono K., Ouchi H., Tohda M., and Matsumoto K.: The effects of social isolation stress and re-socialization on the cerebral expression levels of early growth response and latent learning in mice. SfN's 39th annual meeting, 2009, 10/17-21, Chicago.
 - 21) Matsumoto K., Zhao Q., Yokozawa T., Tsuneyama K., and Tanaka K.: Kangenkaryu improves aging-related memory deficit by normalizing NMDA receptor-mediated signaling in the brain. 第19回日本臨床精神神経薬理学会・第39回日本神経精神薬理学会合同年会, 2009, 11/13-15, 京都
 - 22) Hayashida M.: Ameliorative effects of yokukansan on memory impairment induced by olfactory bulbectomized mice: Evaluation of spatial memory using modified Y-maze task. JSPS-NRCT Follow-up Meeting, 2009, 11/18, Bangkok.
 - 23) 松本欣三: 釣藤鈎の薬理.第25回生薬に関する懇談会, 2009, 12/5, 東京.
 - 24) 松本欣三, 趙琦,横沢隆子, 常山幸一: 老化促進マウスの認知行動及び不安行動及びぼす冠元類粒の効果:NMDA及びVEGF系の関与. 岐阜薬科大学・富山大学 学衛交流セミナー, 2009, 12/13, 岐阜.

◇その他

- 1) 松本欣三 (分担翻訳): 「ストレス百科事典 (Encyclopedia of STRESS, Second Edition)」(編集委員長: 下光輝一東京医科大学教授, 丸善), 2009, 12

◇共同研究

研究所内

- 1) 服部征雄: 薬物代謝工学, 「体内女性ホルモンに与える和漢薬の影響に関する研究」, 2005, 4/1~
- 2) 田中 謙: 生薬資源科学, 「漢方薬の抗認知症効果を担う脳内メディエータに関する研究」, 2008, 4/1~
- 3) 横沢隆子: 薬効解析部, 「老化モデル動物および糖尿病モデル動物の認知情動行動障害を指標とした駆瘀血薬効果の解析」, 2008, 12/1~
- 4) 柴原直利: 漢方診断学部門, 「ストレス性障害に有用な和漢薬とその作用機序に関する研究」, 2009, 4/1~

学内

- 1) 嶋田 豊: 富山大学大学院医学薬学研究部, 「慢性脳虚血ラット脳における遺伝子発現に及ぼす釣藤散の作用に関する研究」, 2001, 4/1~
- 2) 常山幸一: 富山大学大学院医学薬学研究部, 「漢方薬の抗認知症効果を担う脳内メディエータに関する研究」, 2007, 4/1~

海外

- 1) Erminio Costa, Alessandro Guidotti: 米国イリノイ州立大学シカゴ校精神医学研究所, 「ストレス病態における神経活性ステロイドの役割」, 1997, 4-
- 2) Opa Vajragupta: タイ・マヒドン大学薬学部, 「NCI hits 化合物および Crebanine の $\alpha 7$ ニコチン性受容体作用に関する研究」, 2001, 4/1-
- 3) Li Song: 中国瀋陽薬科大学, 「ストレス誘発の情動障害及び学習記憶障害に関する神経薬理学的研究」, 2005, 2/16-

◇研究費取得状況

- 1) 文部科学省科学研究費，基盤研究 B（代表：松本欣三）「漢方薬の抗認知症効果を担う脳内薬効メディエータに関する研究」 300 万 (2/3 年目)
- 2) 文部科学省科学研究費，萌芽研究（代表：東田道久）「脳の知的機能に関与するかもしれない新規単離因子 Vof-21 の分子生理学的基礎研究」 90 万 (3/3 年目)
- 3) 文部科学省科学研究費，基盤研究 A（代表：東田道久）「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」 1310 万 (1/5 年目)
- 4) 知的クラスター（代表：松本欣三）「認知情動行動障害の予防・治療を志向した天然薬物作用の計量薬理学的解析」 25 万

◇研究室在籍者

薬学部 4 年生：大内啓史，神崎真美

大学院修士 1 年：小林直史，山田麻利名

大学院修士 2 年：堀 仁美，林田未希

大学院博士 3 年：Salin Mingmalairak

外国人客員研究員：趙 琦

外国人客員研究員：Dr. Pasarapa Towiwat (Chulalongkorn 大学薬学部, 2009, 10/4-12/1)

Dr. Piyanuch Rojsanga (Mahidol 大学薬学部, 2009, 10/4-12/1)