

病態制御研究部門

Bioscience

神経機能学分野

Neuromedical Science

教授	東田 千尋	Chihiro Tohda
助教	久保山友晴	Tomoharu Kuboyama
特命助教	楊 熙蒙	Ximeng Yang

◆ 研究概要

本分野では、神経変性疾患や老年性疾患の克服を目指した研究を実施している。難治性疾患に対する画期的な治療薬を見出すことと、病態を制御する因子の解明を目標に、薬理学、神経科学、和漢薬学的視点から多面的に取り組み、以下の2項目に対して、基礎研究から臨床研究まで幅広く研究を進めている。

- ① 和漢薬研究による「Unmet medical needs を克服する新しい治療薬の開発」を加速させ、成果をヒトに届ける。
- ② 和漢薬研究による、新しい生理機能の発見および新しいカテゴリーの治療薬の提示。

具体的には、神経回路網が破綻することによって機能不全が永続あるいは進行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、うつ病）をターゲットとして研究を行っている。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。またサルコペニア改善薬の開発も進めている。

アルツハイマー病研究では、モデルマウスの神経回路網を修復することにより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、それらのシグナリングの解析を進めている。脊髄損傷研究では、ニューロン、アストロサイト、マイクログリア、骨格筋など様々な細胞に対して質的变化を与え、運動機能改善を促進する種々の薬物を見出している。

研究目的

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. アルツハイマー病、脊髄損傷、うつ病に対する根本的治療を目指した和漢薬研究。
3. グリア細胞と神経細胞の相互作用による、神経変性疾患の改善メカニズムの解明。
4. 骨格筋萎縮の改善に有効な薬物の研究。
5. 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、ヒトでの Proof of Concept.

◆ 原 著

- 1) Sakamoto I, Ueyama T, Hayashibe M, Nakamura T, Mohri H, Kiyonari H, Shigyo M, Tohda C, Saito N. Roles of Cdc42 and Rac in Bergmann glia during cerebellar corticogenesis. *Exp Neurol*. 2017 Dec; pii: S0014-4886(17)30332-1. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.12.003.
- 2) Tohda C, Tohda M. Extracellular cathepsin L stimulates axonal growth in neurons. *BMC Res Note*. 2017 Nov; 10: 613. doi: 10.1186/s13104-017-2940-y.
- 3) Kuboyama T, Hirotsu K, Arai T, Yamasaki H, Tohda C. Polygalae Radix extract prevents axonal degeneration and memory deficits in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Front Pharmacol*. 2017 Nov; 8: 805. doi: 10.3389/fphar.2017.00805.
- 4) Tohda C, Yang X, Matsui M, Inada Y, Kadomoto E, Nakada S, Watari H, Shibahara N. Diosgenin-Rich Yam Extract Enhances Cognitive Function: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Crossover Study of Healthy Adults. *Nutrients*. 2017 Oct; 9(10): 1160. doi: 10.3390/nu9101160.
- 5) Kobayashi R*, Tohda C. Extracellular Cytosolic Aspartate Aminotransferase Promotes Axonal Growth and Object Recognition Memory. *Neurochem Res*. 2017 Dec; 42(12): 3465-73. doi: 10.1007/s11064-017-2394-6.
- 6) Kuboyama T, Wahane S, Huang Y, Zhou X, Wong JK, Koemeter-Cox A, Martini M, Friedel RH, Zou H. HDAC3 inhibition

ameliorates spinal cord injury by immunomodulation. *Sci Rep*. 2017 Aug; 7(1): 8641. doi: 10.1038/s41598-017-08535-4.

- 7) Kogure C**, Tohda C. Human placenta extract ameliorates memory dysfunction and dendritic atrophy in a 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Tradit Kampo Med*. 2017 Jul; 4(2): 94-104. doi: 10.1002/tkm2.1075.
- 8) Yang Z*, Kuboyama T, Tohda C. A systematic strategy for discovering a therapeutic drug for Alzheimer's disease and its target molecule. *Front Pharmacol*. 2017 Jun; 8: 340. doi: 10.3389/fphar.2017.00340.
- 9) Ishii T, Ueyama T, Shigyo M, Kohta M, Kondoh T, Uebi T, Kuboyama T, Gutmann DH, Aiba A, Kohmura E, Tohda C, Saito N. A Novel Rac1-GSPT1 Signaling Pathway Controls Astroglialosis Following Central Nervous System Injury. *J Biol Chem*. 2017 Jan; 292(4): 1240-50. doi: 10.1074/jbc.M116.748871.

◆ 学会報告

- 1) Tohda C, Yang X. Cognitive enhancement by diosgenin treatment. Society for Neuroscience 47th Annual Meeting (Neuroscience 2017); 2017 Nov 11-15; Washington DC, USA.
- 2) Yang X**, Tohda C. Diosgenin restores axonal degeneration via the reduction of HSC70, resulting in improvement of memory function in Alzheimer's disease. Society for Neuroscience 47th Annual Meeting (Neuroscience 2017); 2017 Nov 11-15; Washington DC, USA.
- 3) Kodani A*, Tohda C. Acteoside improves chronic spinal cord injury via a skeletal muscle-secreted new myokine. Society for Neuroscience 47th Annual Meeting (Neuroscience 2017); 2017 Nov 11-15; Washington DC, USA.
- 4) Kominato S*, Kuboyama T, Tohda C. Polygalae Radix extract induces M2 microglia and improves the locomotor function in the spinal cord injury. International Symposium on Scientific Research of Traditional Medicine; 2017 Nov 10; Toyama.
- 5) Watari H, Shimada Y, Tohda C. Cytosolic aspartate aminotransferase, a direct binding protein of kamikihito, regulates axon growth. The 6th Joint Symposium -WHO CCs for Traditional Medicine in Korea & Japan; 2017 Jun 16; Tokyo.
- 6) 楊 熙蒙**, 東田千尋. Diosgenin による HSC70 の減少はアルツハイマー病の軸索萎縮と記憶障害を改善する. 日本薬学会北陸支部第 129 回例会; 2017 Nov 26; 金沢.
- 7) 小谷 篤*, 東田千尋. 新規マイオカインを介したアクテオシドによる慢性期脊髄損傷改善作用の研究. 日本薬学会北陸支部第 129 回例会; 2017 Nov 26; 金沢.
- 8) 東田千尋. 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. 第 34 回和漢医薬学会学術大会 大会特別企画「日本東洋医学会との合同シンポジウム」; 2017 Aug 26-27; 福岡. (招待講演)
- 9) 久保山友晴, 弘津圭祐, 荒井哲也, 山崎寛生, 和田篤敬, 東田千尋. 遠志によるアルツハイマー病予防作用. 第 34 回和漢医薬学会学術大会; 2017 Aug 26-27; 福岡.
- 10) 山内 唯**, 葛 躍偉, 吉松嘉代, 小松かつ子, 東田千尋. エゾウコギ薬水エキスによる記憶向上作用と活性成分の検討. 第 34 回和漢医薬学会学術大会; 2017 Aug 26-27; 福岡.
- 11) 金原嘉之*, 嶋田 豊, 東田千尋. 芍薬エキスおよび芍薬由来化合物の筋細胞に対する効果. 第 34 回和漢医薬学会学術大会; 2017 Aug 26-27; 福岡.
- 12) Tohda C, Tanie Y, Tanabe N, Kuboyama T. Neuroleukin enhanced axonal growth in neurons and self secretion from astrocytes. 第 40 回日本神経科学学会大会; 2017 Jul 20-23; 千葉.
- 13) Kuboyama T, Huang Y, Wahane S, Wong JK, Koemeter-Cox A, Martini M, Friedel RH, Zou H. HDAC3 inhibition ameliorates spinal cord injury by immunomodulation. 第 40 回日本神経科学大会; 2017 Jul 20-23; 千葉.
- 14) Tanabe N*, Kuboyama T, Tohda C. Novel pharmacological effects of matrine: Axonal growth activity overcoming an inhibitory environment and improvement of spinal cord injury. 第 40 回日本神経科学学会大会; 2017 Jul 20-23; 千葉.
- 15) Kominato S*, Kuboyama T, Tohda C. Polygalae Radix extract induces M2 microglia predominance and improves spinal cord injury. 第 40 回日本神経科学学会大会; 2017 Jul 20-23; 千葉.
- 16) Kodani A*, Tanabe N, Tohda C. Chronic spinal cord injury repair mediated by skeletal muscle-secreted new myokine. 第 40 回日本神経科学学会大会; 2017 Jul 20-23; 千葉.
- 17) Yang X**, Tohda C. Diosgenin improves memory function in a mouse model of Alzheimer's disease via the reduction of HSC70. 第 40 回日本神経科学学会大会; 2017 Jul 20-23; 千葉.
- 18) 細井 徹, 俵 明里, 今田理裕, 東田千尋, 金子雅幸, 藤田有紀, 奥田充顕, 杉本八郎, 小澤光一郎, 西 昭徳, 野村靖幸. 生薬 alkannin と shikonin の A β とタウタンパク凝集阻害と神経細胞死阻害活性: 抗アルツハイマー病薬創製に向けて. 日本薬学会第 137 年会; 2017 Mar 24-27; 仙台.
- 19) 東田千尋. 平成 29 年 富山薬窓会 富山・石川合同支部総会講演会「認知症に挑む和漢薬研究」; 2017 Jul 1; 富山.

- 20) 東田千尋. 薬事研究会特別講演「脊髄損傷治療を目指した和漢薬研究」; 2017 May 16 ; 富山. (招待講演)

◆ 特許

- 1) 東田千尋, 松谷裕二, 杉本健士, inventors ; レジリオ株式会社, assignee. アルツハイマー病の治療剤を含む, 神経細胞の軸索の機能不全が関与する疾患の治療剤. 特許第 6165323 号. 2017 Mar 23.
- 2) 東田千尋, 郭 太乙, 宮崎博之, inventors ; 株式会社日本生物製剤, 国立大学法人富山大学, assignee. 記憶改善用ペプチド. 特許第 6161183 号. 2017 Jun 23.
- 3) 東田千尋, 小松かつ子, inventors ; レジリオ株式会社, assignee. 神経回路網の再構築・賦活剤. 特許第 6165380 号. 2017 Jun 30.

◆ その他

- 1) 東田千尋. ヤマイモ成分で認知機能が向上 富山大東田教授ら 臨床研究で証明. 北日本新聞 (社会・地域). 2017 Oct 26.
- 2) 東田千尋. 和漢薬で認知機能改善 ヤマイモなどに含有・ジオスゲニン 富大グループ 臨床研究で確認. 富山新聞 (社会). 2017 Oct 26.
- 3) 東田千尋, 楊 志友, 久保山友晴. Isolating Anti-Alzheimer's Compounds From Traditional Medicine. Asian Scientist. 2017 Jun 28.
- 4) 東田千尋, 楊 志友, 久保山友晴. Plant reveals anti-Alzheimer's compounds. Frontiers Blog. 2017 Jun 22.
- 5) 東田千尋, 楊 志友, 久保山友晴. Anti-Alzheimer's Compounds Found in Medicinal Plant Via New Drug Discovery. GEN News. 2017 Jun 21.
- 6) 東田千尋, 楊 志友, 久保山友晴. Isolating anti-Alzheimer's compounds in plants. Health Medicine. 2017 Jun 21.
- 7) 東田千尋, 楊 志友, 久保山友晴. Plant Reveals Anti-Alzheimer's Compounds. Science Newslines. 2017 Jun 21.
- 8) 東田千尋, 楊 志友, 久保山友晴. Plant Reveals Anti-Alzheimer's Compounds. Neuroscience RSS Feeds - Neuroscience News Updates. 2017 Jun 21.
- 9) 東田千尋, 楊 志友, 久保山友晴. Isolating anti-Alzheimer's compounds in plants: Scientists develop new technique to isolate active therapeutic compounds for Alzheimer's disease from plants. Science Daily. 2017 Jun 21.
- 10) 東田千尋, 楊 志友, 久保山友晴. Japanese scientists develop method to isolate anti-Alzheimer's compounds from plants. The Medical News. 2017 Jun 21.
- 11) 東田千尋, 楊 志友, 久保山友晴. Plant reveals anti-Alzheimer's compounds. MedicalXpress. 2017 Jun 21.
- 12) 東田千尋, 楊 志友, 久保山友晴. Plant reveals anti-Alzheimer's compounds. Health Medicinet. 2017 Jun 20.
- 13) 東田千尋, 楊 志友, 久保山友晴. Plant reveals anti-Alzheimer's compounds. EurekAlert!. 2017 Jun 20.
- 14) 東田千尋, 楊 志友, 久保山友晴. 生薬でマウス記憶力改善 アルツハイマー治療に期待 富山大実験. 読売新聞 (地域). 2017 Jun 20.
- 15) 東田千尋, 楊 志友, 久保山友晴. アルツハイマー創薬へ前進 富大グループ 生薬で記憶改善 作用の成分特定. 北陸中日新聞 (社会). 2017 Jun 20.
- 16) 東田千尋, 楊 志友, 久保山友晴. 生薬どの成分どう効く 富山大和漢研グループ メカニズム解明法確立 「骨碎補」で認知症改善. 北日本新聞 (社会). 2017 Jun 20.
- 17) 東田千尋, 楊 志友, 久保山友晴. 和漢薬研究効率よく 富大グループ マウスに投与、細胞分析 アルツハイマー改善薬物発見. 富山新聞 (地域社会). 2017 Jun 20.
- 18) 東田千尋, 楊 志友, 久保山友晴. 生薬「骨碎補」アルツハイマー病改善に有効. 実業之富山. 2017 Jul ; 72(7) : 47.
- 19) 久保山友晴. 神経変性疾患治療を目指した伝統薬物研究ーアルツハイマー病と脊髄損傷に着目してー. 平成 28 年度第 9 回漢方医学と生薬講座 ; 2017 Jan 14 ; 富山. (招待講演)
- 20) 久保山友晴. アルツハイマー病の予防と治療を目指した伝統薬物研究. 平成 29 年度 第 8 回漢方医学と生薬講座 ; 2017 Dec 16 ; 富山. (招待講演)