

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 GSK3 $\beta$  阻害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) Tohda M.: MRI detection of the activated region in the rat brain by Hochuekki-to, a traditional oriental medicine, and the related expression of BNIP-3 mRNA, a candidate of depression-related factor. *J. Med. Therap.* 2: 1-5, 2018. doi: 10.15761/JMT.1000121.
- 2) Kimura K., Matsumoto K., Ohtake H., Oka JI., Fujiwara H.: Endogenous acetylcholine regulates neuronal and astrocytic vascular endothelial growth factor expression levels via different acetylcholine receptor mechanisms. *Neurochem. Int.*, 118: 42-51, 2018. doi: 10.1016/j.neuint.2018.04.012.
- 3) Araki R., Fujiwara H., Matsumoto K., Toume K., Yabe T.: Polygalae Radix extract ameliorates

- behavioral and neuromorphological abnormalities in mice treated chronically with corticosterone. *Trad. Kampo Med.*, 5(2): 89-97, 2018. doi: 10.1002/tkm2.1198.
- 4) Fujiwara H., Yoshida J., Dibwe DF., Awale S., Hoshino H., Kohama H., Arai H., Kudo Y., Matsumoto K.: Orengedokuto and san'oshashinto improve memory deficits by inhibiting aging-dependent activation of glycogen synthase kinase-3 $\beta$ . *J. Tradit. Complement. Med.*, 2018. doi: 10.1016/j.jtcme.2018.12.001.
  - 5) Hiraki Y., Araki R., Fujiwara H., Ago Y., Tanaka T., Toume K., Matsumoto K., Yabe T.: Kamiuntanto increases prefrontal extracellular serotonin levels and ameliorates depression-like behaviors in mice. *J. Pharmacol. Sci.*, 139(2):72-76, 2019. doi: 10.1016/j.jphs.2018.11.008.
  - 6) Guo GY., Ebihara K., Shimodaira T., Fujiwara H., Toume K., Dibwe DF., Awale S., Araki R., Yabe T., Matsumoto K.: Kami-shoyo-san improves ASD-like behaviors caused by decreasing allopregnanolone biosynthesis in an SKF mouse model of autism. *PLOS One*, 14(1):e0211266, 2019. doi: 10.1371/journal.pone.0211266.
  - 7) Guo GY., Ebihara K., Fujiwara H., Toume K., Awale S., Araki R., Yabe T., Dong E., Matsumoto K.: Kami-shoyo-san ameliorates sociability deficits in ovariectomized mice, a putative female model of autism spectrum disorder, via facilitating dopamine D<sub>1</sub> and GABA<sub>A</sub> receptor functions. *J. Ethnopharmacol.*, 2019. doi: 10.1016/j.jep.2019.03.010.
  - 8) Tantipongpiradet A., Monthakantirat O., Daodee S., Boonyarat C., Matsumoto K., Pitiporn S., Chulikhit Y.: Yakae-Prajamduen-Jamod (ABP) recipe reduced anxiety behavior and brain oxidative damage in ovariectomy mice. *Songklanakarin J. Sci. Tech.*, 2019.

#### ◇総説

- 1) Tohda M., Watanabe H.: The Wakan-yaku Universe: A Useful Authorized Traditional Concept for Developing Novel Therapeutic Categories and Medicinal Drugs. *Biol. Pharm. Bull.*, 41(11):1627-1631, 2018. doi: 10.1248/bpb.b18-00427.

#### ◇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.: Application and Scientific Support of Kampo Medicine. Thai National Conference on Herbs-Champion Products: Samunprai Thai (Thai herb) for sustainable economy, 2018, Apr 4-5; Bangkok, Thailand. (Invited lecture)
- 2) Matsumoto K., Fujiwara H., Sasaki-Hamada S., Oka JI.: A possible linkage between cholinergic and vascular endothelial growth factor (VEGF) systems in antidementia effects of traditional Chinese and Kampo medicines. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018), 2018, July 1-6, Kyoto, Japan.
- 3) Tantipongpiradet A., Monthakantirat O., Matsumoto K., Awale S., Dibwe DF., Boonyarat C., Daodee S., Musigavong N., Pitiporn S., Chulikhit Y.: Effect of ABP on cognitive impairment in ovariectomized mice model. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018), 2018, July 1-6, Kyoto, Japan.
- 4) Fujiwara H., Ebihara K., Guo GY., Dibwe DF., Awale S., Araki R., Yabe T., Matsumoto K.: Kamisoyosan, a Japanese traditional Kampo medicine, ameliorates sex-dependent ASD-like behavior caused by decrease of brain allopregnanolone. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018), 2018, Jul 1-6, Kyoto, Japan.
- \* 5) Fujiwara H., Guo QG., Ebihara K., Toume K., Awale S., Dibwe DF., Araki R., Yabe T., Matsumoto K.: Kamisoyosan, a Japanese traditional Kampo medicine, ameliorates ASD-like sociability deficits induced by the decline of the brain allopregnanolone content. 第5回 富山・バーゼル医薬品研究開発シンポジウム, 2018 Aug 23-24, 富山. (シンポジウム)
- 6) 松本欣三: 和漢薬研究を科学知化する必要条件: 「記憶と心の病と和漢薬」研究を中心に. 第35回和漢医薬学会学術大会, 2018, Sep 1-2. 岐阜. (特別講演)
- 7) 藤原博典, 吉田淳, 小濱寛之, 大島知佳子, 荒井啓行, 工藤幸司, 松本欣三: 老化促進マウスの認知機能低下に対する黄連解毒湯及び三黄瀉心湯の改善効果. 第35回和漢医薬学会学術大会, 2018, Sep 1-2; 岐阜.
- \* 8) Guo QG., Ebihara K., Fujiwara H., Toume K., Awale S., Araki R., Yabe T., Matsumoto K.: KSS ameliorates ASD-like behavioral abnormalities caused by sex-dependent by biosynthesis decline of neurosteroid allopregnanolone: Investigation using SKF-105111-treated male and

- ovariectomized female mice. The 3rd International symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network, 2018, Sep 10; 富山. (ワークショップ)
- \* 9) 郭青云: 神経ステロイド allopregnanolone の性依存的な生合成低下によって発症する ASD 様症状に対する加味逍遥散の改善効果. Toyama Academic GALA 2018, 2018, Sep 14, 富山. (ワークショップ)
  - 10) 藤原博典, 郭青云, 海老原健, 當銘一文, Suresh Awale, 荒木良太, 矢部武士, 松本欣三: 和漢薬の薬効を利用した自閉症スペクトラム障害の治療標的分子の探索同定. 第 69 回日本薬理学会北部会, 2018, Sep 21, 富山.
  - 11) 郭青云, 海老原健, 藤原博典, 當銘一文, Suresh Awale, 荒木良太, 矢部武士, 松本欣三: 神経ステロイド allopregnanolone 生合成低下による卵巣摘出マウスの ASD 様症状に対する加味逍遥散の改善効果. 第 69 回日本薬理学会北部会, 2018, Sep 21, 富山.
  - 12) 松本欣三, 郭青雲, 荒木良太, 矢部武士, 藤原博典: 卵巣摘出マウスの ASD 様症状に対する加味逍遥散 (KSS) の改善効果. 第 17 回日本臨床中医薬学会学術大会, 2018, Oct 13, 大阪.
  - \* 13) 松本欣三: 記憶の病と和漢薬. 日中友好 40 周年記念中日医学交流フォーラム, 2018, Oct 19, 北京, 中国. (招待講演)
  - \* 14) Matsumoto K.: Kamishoyosan and developmental disorder therapy: an Experimental approach using a neurosteroid deficiency model of autism spectrum disorder. 和漢医薬学総合研究所-ソウル大学天然物研究所ジョイントセミナー, 2018, Nov 4, ソウル, 韓国.
  - \* 15) 藤原博典, 當銘一文, Suresh Awale, 荒木良太, 矢部武士, 松本欣三: 和漢薬の薬効を利用した発達障害の治療標的分子の探索同定. 第 8 回長崎大学熱帯医学研究所・富山大学和漢医薬学総合研究所交流セミナー, 2018, Dec 3, 富山.
  - 16) Matsumoto K.: An experimental approach from traditional Kampo medicines to developmental disorder therapy. The 1st World Conference of Science and Technology of TCM, 2018, Dec 8-9; Hangzhou, China. (Invited lecture)
  - 17) 松本欣三: 自閉症スペクトラム障害の実験的治療に向けた漢方薬からのアプローチ: 神経ステロイド低下モデルマウスを用いた検討. 第 92 回日本薬理学会年会, 2019, Mar 14-16, 大阪.
  - 18) 李林煜, 海老原健, 藤原博典, 荒木良太, 矢部武士, 松本欣三: SKF105111 improves the autism spectrum disorder-like symptoms in ovariectomized mice (SKF105111 は卵巣摘出マウスに表出する自閉症スペクトラム障害様症状を改善する). 第 92 回日本薬理学会年会, 2019, Mar 14-16, 大阪.

#### ◇その他

- 1) 松本欣三: こころと記憶の病と和漢薬. 富山市民大学講座, 2018, Jul 13, 富山.
- 2) 東田道久: The Wakan-yaku Universe 代表・補中益気湯: その現在 (臨床とエビデンス研究)、過去 (処方構成と理論分析)、未来 (古き智を新しき技で). 第5回漢方医学と生薬講座, 2018, Sep 8, 富山.

#### ◇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) 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~
- 3) 東田千尋博士: 神経機能学, 「機能強化プロジェクト: 漢方薬による認知症予防への取り組みと地域活性化」, 2017~

##### 学内

- 1) 高雄啓三 博士: 生命科学先端研究支援ユニット, 「学長裁量 (研究戦略経費): 核磁気共鳴 (NMR) 装置を活用した超高解像度マウス脳機能画像解析システムの確立とその疾患モデ

ルマウスへの応用」, 2017～

#### 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) 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～
- 3) 野口博司 博士, 梅原薫 博士: 日本薬科大学, 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～
- 4) 荒木良太 博士: 摂南大学薬学部, 「精神疾患モデル動物のエピジェネティクス異常に対する和漢薬の作用の解析」, 2016～

#### 海外

- 1) Yaowared Chulikhit 博士: タイ・コンケン大学薬学部, 「タイ薬用植物の抗認知症効果とその作用機構に関する神経薬理学的研究」, 2010～
- 2) Supawadee Daodee 博士: タイ・コンケン大学薬学部, 「タイ薬用植物含有成分の薬物動態に及ぼす影響」, 2018～
- 3) Orawan Monthakantirat 博士: タイ・コンケン大学薬学部, 「更年期障害改善活性を有するタイ薬用植物, ナガエツルノゲイトウに関する分析化学的研究」, 2018～
- 4) Ms. Charinya Khamphukdee: タイ・コンケン大学薬学部, 「タイ薬用植物, ナガエツルノゲイトウの更年期障害改善作用に関する薬理学的研究」, 2018～
- 5) Mr. Rattanathorn Choonong: タイ・コンケン大学薬学部, 「慢性的軽度ストレスによる認知機能不全および酸化的脳損傷に対するシャムジンコウ *Aquilaria crassna* の効果に関する研究」, 2018～
- 6) Pham Nguiet Thi Hang 博士: ベトナム・国立天然薬物研究所, 「ベトナム薬用植物の認知情動障害改善作用に関する研究」, 2010～
- 7) Nguyen Minh Khoi 博士: ベトナム・国立天然薬物研究所, 「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～
- 8) 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) 平成 30 年度学長裁量経費, 重点配分・機能強化 (東田道久) 50 万円
- 2) 平成 29 年度 公益財団法人小林国際奨学財団, 研究助成 (代表: 藤原博典) 「自閉症スペクトラム障害の新規発症抑制因子である神経ステロイド *allopregnanolone* のエピジェネティクス制御および和漢薬作用に関する研究」 150 万 (2 年目)
- 3) 平成 30 年度共同研究・共同研究推進事業による「共同研究公募」(分担: 藤原博典) 16 万
- 4) 平成 30 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論文発表支援 (藤原博典) 10 万
- 5) 平成 30 年度学長裁量経費, 部局長リーダーシップ支援経費 (藤原博典) 15 万

#### ◇研究室在籍者

薬学部 3 年生: 鈴木玲奈, 細貝春香

薬学部 4 年生: 下平隆文, 安藤慶顕, 大島知佳子

薬学部 5 年生: 小濱寛之

大学院修士 1 年: 李林煜

大学院修士 2 年: 郭青云 (～平成 30 年 9 月)

外国人客員研究員: Ms. Charinya KHAMPHUKDEE (タイ・コンケン大学薬学部大学院博士課)

程, 2018, 4/27～5/27)

外国人客員研究員 : Dr. Orawan MONTHAKANTIRAT (タイ・コンケン大学薬学部講師, 2018, 4/27～5/27)

外国人客員研究員 : Dr. Supawadee DAODEE (タイ・コンケン大学薬学部准教授, 2018, 4/27～5/27)

外国人客員研究員 : Dr. Yaowared CHULIKHIT (タイ・コンケン大学薬学部准教授, 2018, 4/27～5/27)

外国人客員研究員 : Mr. Rattanathorn Choonong (タイ・コンケン大学薬学部 6 年生, 2018, 8/6～12/7)

外国人客員研究員 : Dr. Pham Thi Nguyet Hang (ベトナム・ベトナム天然薬物研究所主任研究員, 2018, 10/23～12/21)