

教授	東田 千尋	Professor	Chihiro Tohda (Ph.D.)
助教	久保山 友晴	Assistant Professor	Tomoharu Kuboyama (Ph.D.)
特命助教	楊 熙蒙	Specially Appointed Assistant Professor	Ximeng Yang (B. P.)

◇研究目的

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) 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

◇原著論文

- 1) Tanabe N., Kuboyama T., Tohda C.: Matrine promotes neural circuit remodeling to regulate motor function in a chronic model of spinal cord injury. *Neural Regen. Res.*, 2019. doi: 10.4103/1673-5374.259625.
- 2) Yang Z., Kuboyama T., Tohda C.: Naringenin promotes microglial M2 polarization and Aβ degradation enzyme expression. *Phytother Res.*, 2019. doi: 10.1002/ptr.6305. [Epub ahead of print]
- 3) Kodani A., Kikuchi T., Tohda C.: Acteoside improves muscle atrophy and motor function by

- inducing new myokine secretion in chronic spinal cord injury. *J. Neurotrauma*, 2019. 36(12):1935-1948. doi: 10.1089/neu.2018.600.
- 4) Kuboyama T.: Visualizing axonal growth cone collapse and early amyloid  $\beta$  effects in cultured mouse neurons. *J. Vis. Exp.*, 140: e58229. 2018. doi: 10.3791/58229.
  - 5) Tanie Y., Tanabe N., Kuboyama T., Tohda C.: Extracellular neuroleukin enhances neuroleukin secretion from astrocytes and promotes axonal growth *in vitro* and *in vivo*. *Front. Pharmacol.*, 9: 1228, 2018. doi.org/10.3389/fphar.2018.01228.
  - 6) Yang X., Tohda C.: Diosgenin restores A $\beta$ -induced axonal degeneration by reducing the expression of heat shock cognate 70 (HSC70). *Sci. Rep.*, 8(1): 11707, 2018. doi: 10.1038/s41598-018-30102-8.
  - 7) Tanabe N., Kuboyama T., Tohda C.: Matrine directly activates extracellular heat shock protein 90, resulting in axonal growth and functional recovery in spinal cord injured-mice. *Front. Pharmacol.*, 9: 446, 2018. doi: 10.3389/fphar.2018.00446.

#### ◇総説

- 1) 東田千尋, 久保山友晴, 楊熙蒙. 和漢薬創薬を目指した基礎研究と臨床研究. *生体の科学*, 69(4): 354-357. 2018.

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

- 1) Kuboyama T., Tohda C. Polygalae Radix extract prevents axonal degeneration and memory deficits in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology 2018, 7, 1-6 (Kyoto, Japan)
- 2) Tohda C., Kodani A. Acteoside-induced PKM2 secretion from skeletal muscle is associated with functional recovery of chronic spinal cord injury. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology 2018, 7, 1-6 (Kyoto, Japan)
- 3) Yang X., Tohda C. Diosgenin-induced reduction of HSC70 results in axonal regeneration and improvement of memory function in a mouse model of Alzheimer's disease. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology 2018, 7, 1-6 (Kyoto, Japan)
- \* 4) 久保山友晴 軸索伸長を基盤とした神経変性疾患治療法の開発. 日本薬学会北陸支部第130回例会 2018, 11, 18 (富山) [学術奨励賞受賞講演]
- 5) 久保山友晴. マイクログリアの善玉化によるアルツハイマー病治療法の開発. Toyama Academic GALA 2018 2018. 9. 14 (富山)
- 6) 楊熙蒙. Diosgenin によるアルツハイマー病の記憶回復に関わる作用メカニズムの解明. Toyama Academic GALA 2018 2018. 9. 14 (富山)
- 7) 東田千尋, 楊熙蒙, 稲田祐奈, 松井三枝. Diosgenin-rich yam extract enhances cognitive function: a placebo-controlled, randomized, double-blind, crossover study of healthy adults. 第61回日本神経化学学会大会・第40回日本生物学的精神医学会合同年会 2018. 9. 6-8 (神戸)
- 8) 久保山友晴, 東田千尋. HDAC3 inhibition ameliorates memory function via regulating microglial phenotype in Alzheimers disease model mice. 第61回日本神経化学学会大会・第40回日本生物学的精神医学会合同年会 2018. 9. 6-8 (神戸)
- 9) 楊熙蒙, 東田千尋. Diosgenin restores axonal degeneration and improves memory deficits in Alzheimer's disease via the reduction of HSC70. 第61回日本神経化学学会大会・第40回日本生物学的精神医学会合同年会 2018. 9. 6-8 (神戸)
- 10) 谷江良崇, 田辺紀生, 久保山友晴, 東田千尋. Extracellular neuroleukin enhances neuroleukin secretion from astrocytes and promotes axonal growth. 第61回日本神経化学学会大会・第40回日本生物学的精神医学会合同年会 2018. 9. 6-8 (神戸)
- 11) 山内唯, 葛躍偉, 吉松嘉代, 小松かつ子, 東田千尋. Memory enhancement by oral

administration of the extract of *Eleutherococcus senticosus* leaves and active compounds transferred in the brain. 第 61 回日本神経化学会大会・第 40 回日本生物学的精神医学会合同年会 2018. 9. 6-8 (神戸)

- 12) 中野葵, 東田千尋. Effects of diosgenin on motor function and axonal repairing in spinal cord injured mice. 第 61 回日本神経化学会大会・第 40 回日本生物学的精神医学会合同年会 2018. 9. 6-8 (神戸)
- 13) 菊池高弘, 小谷篤, 東田千尋. Acteoside improves chronic spinal cord injury by activating skeletal muscle. 第 61 回日本神経化学会大会・第 40 回日本生物学的精神医学会合同年会 2018. 9. 6-8 (神戸)
- 14) 小湊誠也, 久保山友晴, 東田千尋. Polygalae Radix extract increases an M2/M1 ratio of microglia and improves spinal cord injury. 第 61 回日本神経化学会大会・第 40 回日本生物学的精神医学会合同年会 2018. 9. 6-8 (神戸)
- \* 15) 東田千尋. 日本発の植物性医薬品開発に向けたアカデミアでの研究. 第 35 回和漢医薬学会学術大会 2018. 9. 1-2 (岐阜)
- \* 16) 久保山友晴. アルツハイマー病の予防と治療を目指した和漢薬研究. 第 35 回和漢医薬学会学術大会 2018. 9. 1-2 (岐阜)
- 17) 楊熙蒙, 東田千尋. Diosgenin による脳内の軸索修復を介したアルツハイマー病の記憶回復作用. 第 35 回和漢医薬学会学術大会 2018. 9. 1-2 (岐阜)
- 18) 渡り英俊, 嶋田豊, 東田千尋. アルツハイマー病の認知機能に及ぼす帰脾湯の効果の研究. 第 35 回和漢医薬学会学術大会 2018. 9. 1-2 (岐阜)
- 19) Kuboyama T, Tohda C. HDAC3 inhibition ameliorates memory function via microglial skewing to M2 in Alzheimer's disease model mice. 第 92 回日本薬理学会年会 2019. 3. 14-16 (大阪)

#### 招待講演

- 1) Tohda C. Development of Promising Therapeutic Drugs for Neurodegenerative Diseases. 4th 2018 Joint Symposium between Institute of Natural Medicine at University of Toyama and Natural Products Research Institute at Seoul National University. 2018.11. 5 (Seoul, Korea)
- 2) 東田千尋, 野本かおり: JBP172T (GPPGPAG) の脳機能に与える作用について. 第 7 回 JBP 研究会 2018, 8, 28-29 (久留米)
- 3) 東田千尋, 楊熙蒙. 神経疾患の治療戦略創出に向けた和漢薬研究. 第 65 回日本動物学会総会 企画シンポジウム「和漢薬学と動物実験: 新しい治療法開発に向けた“くすり”と”生体“の研究」 2018. 5. 16-18 (富山)
- 4) 東田千尋. 和漢薬創薬に向けた基礎研究と臨床研究. 第 65 回北海道薬学大会日本生薬学会北海道支部総会・第 42 回例会; 2018. 5. 12 (札幌) [特別講演]

#### ◇その他

##### その他の講演

- 1) 久保山友晴. アルツハイマー病と和漢薬. 平成 30 年度 第 9 回 漢方医学と生薬講座 2019. 1. 19 (富山)
- 2) 東田千尋. 認知症に挑む和漢薬研究: 基礎から臨床へ. 5 時間で学ぶ富山大学の研究を 5 時間で学ぶ「聞くくすり。」シリーズ 2019. 2. 9. (富山)
- 3) 久保山友晴. アルツハイマー病と和漢薬研究. 富山みらいロータリークラブ卓話 2019. 2. 26. (富山)

- 4) 楊熙蒙. 脳内の軸索再伸長によるアルツハイマー病の新規治療法の開発. 平成 30 年度富山大学杉谷地区 第 1 回若手向け研究発表会 2019. 3. 8 (富山)

#### 新聞記事, 雑誌など

- 1) 2018 年 10 月 30 日 北日本新聞 (社会・地域) 生薬成分アクテオサイド 脊髄損傷改善創薬に期待 富山大グループ発見
- 2) 2018 年 10 月 30 日 富山新聞 (社会) 脊髄損傷回復作用の生薬成分 富大・東田教授ら 発見し解明
- 3) 東田千尋. 認知症は自分で防げる! 治せる! 「ヤマイモ」の成分が脳の神経細胞をつなぎ直し認知機能を改善すると臨床試験で判明 マキノ出版ムック「壮快」特別編集 2018 Oct 1, 62-63.
- 4) 東田千尋. シリーズ「認知症」この人に注目! 東田千尋さん 健康 365 10 月号 2018 Aug 16, 162-163.
- 5) 東田千尋. 認知症を防ぎ治す極意 ヤマイモの成分が脳の神経細胞をつなぎ直し認知機能を改善すると臨床試験で判明 壮快 8 月号 2018 June 15, 140-141.
- 6) 東田千尋. 動物実験で認知症症状改善作用が確認されたやまいもの認知機能向上効果が人を対象とした臨床試験でもついに実証 月刊健康 4 月号 2018 May 2, 35-37.

#### ◇特許

- 1) 東田千尋, 大野木宏, inventors; タカラバイオ株式会社, 国立大学法人富山大学, assignee. 記憶障害の予防及び/又は治療のための組成物. 特許第 6381284 号. 2018 Aug. 10.
- 2) 東田千尋, 小谷篤, inventors; 国立大学法人富山大学, assignee.. ペリオスチン及び PKM2 の分泌促進剤.. PCTJP2018/25119. 出願日 : 2018 July 2.

#### ◇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, 「acteoside 類の研究」「新規化合物の神経保護作用の研究」
- 3) 上山健彦: 神戸大学バイオシグナル研究センター, 「活性酸素過剰 NADPH oxidase 4 (Nox4) トランスジェニックマウスを用いた脊髄損傷修復に関する研究」「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」
- 4) 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」
- 5) 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」
- 6) 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」
- 7) 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」
- 8) 小松かつ子, 津田正明, 久保山友晴, 田淵明子, 渡り英俊, 東田道久: 富山大学, 「漢方薬による認知症予防への取り組みと地域活性化」
- 9) 松井三枝: 金沢大学, 「認知機能等に関する臨床研究」
- 10) 小林製薬: 「認知症領域における生薬オンジの有効性研究」
- 11) ロート製薬: 「生薬「遠志」に関する研究」
- 12) 戸邊一之: 富山大学, 「マイクログリアを介した脊髄損傷治療法の開発」

## ◇研究費取得状況

- 1) 文部科学省研究費補助金 基盤研究 B (代表：東田千尋, 連携：久保山友晴)「慢性期脊髄損傷の薬物治療；骨格筋萎縮と軸索断裂を改善する生薬医薬品の開発研究」
- 2) 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」
- 3) 文部科学省研究費補助金 基盤研究 B (分担：東田千尋)「漢方薬成分のインシリコ標的タンパク質探索による漢方薬リポジショニング」
- 4) 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」
- 5) AMED 創薬基盤推進研究事業 (分担：東田千尋)「次世代医薬品の効率的実用化推進のための品質評価技術基盤の開発」
- 6) 一般財団法人北陸産業活性化センター R&D推進・研究助成金 (代表：東田千尋, 分担：久保山友晴)「神経回路網の再構築による認知症予防・改善のための機能性表示食品の開発」
- 7) 神戸大学バイオシグナル総合研究センター共同利用研究 (代表：久保山友晴)「マイクログリアの善玉化に着目した脊髄損傷治療法の開発」
- 8) 富山大学運営費交付金機能強化費 (代表：東田千尋, 分担：久保山友晴)「漢方薬による認知症予防への取り組みと地域活性化」
- 9) 文部科学省研究費補助金 基盤研究 C (代表：久保山友晴, 分担：東田千尋)「マイクログリアの M2 化によるアルツハイマー病根本的治療法の開発」

## ◇研究室在籍者

学部 3 年生：近藤麻布

学部 4 年生：長瀬綸沙, 南雲美咲

学部 5 年生：井関隆介

学部 6 年生：山内唯

大学院修士 1 年：細川治起, 菊池高弘, 中野葵

大学院修士 2 年：小湊誠也

大学院博士 2 年：谷江良崇

大学院博士 3 年：田辺紀生, 金原嘉之 (医学部より派遣)

研究生：趙慶峰 (2018 年 9 月まで)

研究支援員：野本かおり

研究員：津田正明, アンドレイア デ トレド (2019 年 3 月より)