

研究開発部門

Department of Research and Development

病態制御分野

Division of Bioscience

神経機能学領域

Section of Neuromedical Science

【神経機能学ユニット】

教授	東田 千尋	Prof. Chihiro Tohda
助教	楊 熙蒙	Assist. Prof. Ximeng Yang
助教	稲田 祐奈	Assist. Prof. Yuna Inada (11月～)
研究員	アンドレイ デ トレド	Andreia De Toledo (～6月)
研究支援員	野本 かおり	Kaori Nomoto

【和漢薬知統合学ユニット】

准教授	東田 道久	Assoc. Prof. Michihisa Tohda
-----	-------	------------------------------

◆研究目的

神経機能学ユニット

- ・神経機能の恒常・向上に関わる神経回路形成機序
- ・アルツハイマー病, 脊髄損傷, 頸椎症, サルコペニアに対する根本的治療を目指した和漢薬研究
- ・神経機能を制御する, 中枢神経と末梢臓器のクロストークの分子基盤
- ・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臨床研究
- ・ヒトの心身の健康状態に影響する要因分析とバイオマーカーの探索

和漢薬知統合学ユニット

- ・和漢薬理論に対するエビデンスの提供とそれを基盤にした新たな研究戦略の提供
- ・生体反応に寄り添った和漢薬独自の作用の解明とそれに基づく超低濃度作用薬の開発
- ・和漢薬理論に立脚したうつ病の分類, 発症機序の解明と, 新規抗うつ薬の開発
- ・「抗がん薬副作用による心不全」「致死性再発心筋梗塞」を予防する和漢薬処方の開発

◆2020年度研究概要

1) 認知症に関する研究

我々がこれまでに記憶障害改善作用を示すことを見出した化合物ジオスゲニンに関して, 常法で作製した山薬エキス中にはジオスゲニンは含有されていないことを確認した。一方, ジオスゲニン濃度が高まるように加工処理した山薬エキスでのみ記憶障害作用が認められたこと等から, 山薬エキス中のジオスゲニン以外の成分は記憶障害改善には関与しないことを示した (論文 1)。また, 経口投与後のジオスゲニンが脳移行するための適切な溶媒を検討しオリーブ油が優れていることを示した (論文 3)。

フェヌグreekの主要成分として知られているトリゴネリンをアルツハイマー病モデルマウスに経口投与すると, トリゴネリンは脳移行し, 記憶障害が改善され脳内の軸索が修復される効果も示唆されることを見出した (論文 2)。フェヌグreekエキスをアルツハイマー病モデルマウスに経口投与すると脳内にトリゴネリンが移行し, 記憶障害が改善されることも見出した (論文採択済み, 印刷中)。

2) 脊髄損傷に関する研究

前年度までの研究で、脊髄損傷の運動機能改善に neuroleukin 投与が有効であることを見出していた。今年度は、neuroleukin による軸索伸展作用の分子メカニズムを検討し、受容体様の分子が GRP78 であること、その下流で Akt 活性化が起きることを明らかにした(論文 4)。

脊髄損傷急性期に投与することで機能を回復させる生薬エキスを探索し、遠志エキスを発見した。遠志エキス経口投与により損傷部位の M2 マイクログリアが増加することを示した。さらに遠志エキス経口投与後に脊髄に移行する化合物を LC-MS 法にて検出した結果 sibiricose A5, 3,6'-disinapoyl sucrose, poly-galaxanthone III を見出しこれら化合物が M2 増加作用を有することも確認し、活性化化合物として同定した(論文 5)。

前年度までの研究で、acteoside の骨格筋投与により、慢性期脊髄損傷の運動機能が改善することを見出し、その理由として骨格筋から分泌され中枢に移行する pyruvate kinase M2(PKM2)が軸索を伸展させることによると結論づけた。今年度は、慢性期脊髄損傷マウスの運動機能が PKM2 脳室内投与により回復することを証明し、さらに PKM2 が軸索伸展をもたらす分子機序として、valosin-containing protein に結合することによることを初めて明らかにした(論文 6)。

3) 基礎研究を植物性医薬品開発に繋げるための臨床研究

前年度までの研究で、脊髄損傷慢性期のマウスにニクジュヨウエキスを経口投与すると運動機能が改善すること、廃用性筋萎縮マウスにニクジュヨウエキスを経口投与すると歩行機能が改善することを見出していた。それに基づき本研究ではヒトでの効果を検証するため、臨床研究として「ロコモティブシンドロームに対するニクジュヨウエキスの予防及び改善効果の研究」を行い結果を解析した。60 歳以上の層別解析を行うと、プラセボ群と比較してニクジュヨウエキスの投与群では歩行機能が有意に示された。また、血液検査においても自覚アンケートにおいても、ニクジュヨウエキス投与による有害事象は検出されなかった。以上の結果より、ニクジュヨウエキスはロコモティブシンドロームの抑制に効果があるものと示唆された(論文 7)。

4) 和漢薬作用の独自性に関する研究 (和漢薬知統合学ユニット)

和漢薬・漢方薬の独自の特長として a) 生体に作働薬として作用(純薬のほとんどが抑制薬), b) 生薬の組み合わせ効果(対薬), c) 超微量成分の有効性, が考えられる。これらを明らかにすることにより、和漢薬に関する新しい研究戦略の提供とそれに基づく治療戦略の構築を目指した研究を推進している。2020 年度は、その基盤となる 120 種生薬個々の成分プロファイルと細胞作用の基礎的検討(形態変化観察と発現遺伝子ライブラリーの構築)を行った。それに基づき、抗うつ効果と関連する可能性のある遺伝子の発現への補気・抗気逆効果薬の検討を進めている。対薬効果に関しては、大黄と黄連の相互作用や麻黄に組み合わせる生薬による逆転効果などを分子生化学的視点から検討している。またセロトニン受容体に作働薬として作用する分子量 283.14 の微量物質を升麻中に電気生理学的手法で見出し(構造未決定)、柴胡との相互作用の検討を続け、2つの”分子”の相乗効果を明らかにすることを目指している。その他、心臓保護の視点からの和漢薬作用に関しバイタルサインを指標にした研究を行うことで新規和漢薬処方の開発を目指すとともに、和漢薬による気への効果が全身性作用を介している可能性を MRI を用いて示すことに関して、その基礎的検討と手法取得を続けている。

◆原著論文

【神経機能学ユニット】

- 1) Yang X., Nomoto K., Tohda C.: Diosgenin content is a novel criterion to assess memory enhancement effect of yam extracts. *J. Nat. Med.*, 75(1):207-216,2021.doi: 10.1007/s11418-020-01451-4.
- 2) Farid M.M., Yang X., Kuboyama T., Tohda C.: Trigonelline recovers memory function in Alzheimer's disease model mice: evidence of brain penetration and target molecule. *Sci. Rep.*, 10(1):16424, 2020. doi: 10.1038/s41598-020-73514-1.
- 3) Tohda C., Yang X., Nomoto K.: Transported amount of diosgenin to the brain is differed by a solvent fat. *日本食品化学学会誌*, 27(2): 102-105,2020.
- 4) Tanie Y., Kuboyama T., Tohda C.: GRP78-Mediated Signaling Contributes to Axonal Growth

Resulting in Motor Function Recovery in Spinal Cord-Injured Mice. *Front. Pharmacol.*, 11:789, 2020. doi: 10.3389/fphar.2020.00789.

- 5) Kuboyama T., Kominato S., Nagumo M., Tohda C.: Recovery from spinal cord injury via M2 microglial polarization induced by *Polygalae Radix*. *Phytomedicine*, 82:153452, 2020. doi: 10.1016/j.phymed.2020.153452.
- 6) Kikuchi T., Tohda C., Suyama M.: Recovery of motor function of chronic spinal cord injury by extracellular pyruvate kinase isoform M2 and the underlying mechanism. *Sci. Rep.*, 10(1):19475, 2020. doi: 10.1038/s41598-020-76629-7.
- 7) Inada Y., Tohda C., Yang X.: Effects of *Cistanche tubulosa* Wight Extract on Locomotive Syndrome: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind Study. *Nutrients*, 13(1):264, 2021. doi: 10.3390/nu13010264.

【和漢薬知統合学ユニット】

- 1) Tohda M., Zhao Q.F.: Profiling of 120 types of herbal extracts and their effects on morphology in cultured neuronal or glial cell lines, followed by RNA extraction for a cDNA library: Consideration for use in studies based on Kampo theories. *Traditional Kampo Medicine*. 8(1):75-82, 2021, <https://doi.org/10.1002/tkm2.1274>.

◆総説

【神経機能学ユニット】

- 1) 東田千尋, 楊熙蒙, 稲田祐奈. ジオスゲニンの認知機能改善効果. *Functional Food* (2021) 40号 15(1), 10-16. 2021 Mar 31.
- 2) Kuboyama T., Yang X., Tohda C.: Natural Medicines and Their Underlying Mechanisms of Prevention and Recovery from Amyloid β -Induced Axonal Degeneration in Alzheimer's Disease. *Int. J. of Mol. Sci.*, 21(13), 4665, 2020. doi: 10.3390/ijms21134665.

◆学会報告

【神経機能学ユニット】

(国際学会)

- 1) Farid M. Mai, Yang X, Kuboyama T, Tohda C. Trigonelline: A promising compound for the treatment of Alzheimer's Disease. *International Conference on Medicinal Plants, Pharmacognosy, Phytochemistry and Natural Products*. 2020 Oct 15-16 ; Rome, Italy (オンライン).

(国内学会)

- 1) 楊熙蒙, 東田千尋. Diosgenin はアルツハイマー病モデルマウスの脳内において軸索を再伸長させ記憶障害を改善する. 日本薬学会第 141 年会 2021 Mar 26-29 ; 広島 (オンライン).
- 2) 久保山友晴, 小湊誠也, 南雲美咲, 東田千尋. Recovery from spinal cord injury via M2 microglial polarization induced by *Polygalae Radix*. 遠志によるマイクログリア M2 化を介した脊髄損傷からの回復. 第 94 回日本薬理学会年会 ; 2021 Mar 8-10 ; 札幌 (オンライン).
- 3) Chino K, Izuo N, Kuboyama T, Tohda C, Nitta A. Recovery of memory deficits by overexpression of *Shati/Nat81* in the hippocampus in a mouse model of Alzheimer's disease. 第 94 回日本薬理学会年会 ; 2021 Mar 8-10 ; 札幌 (オンライン).
- 4) 千野翔, 泉尾直孝, 久保山友晴, 東田千尋, 新田淳美. 海馬での *Shati/Nat81* の過剰発現はアルツハイマー病モデルマウスの認知機能低下を改善する. 富山薬学研究会 2020 ; 2020 Nov 15 ; 富山 (オンライン).
- 5) 須山真聡, 東田千尋. 新規マイオカイン PKM2 の慢性期脊髄損傷改善作用と分泌様式の検討. 富山薬学研究会 2020 ; 2020 Nov 15 ; 富山 (オンライン).
- 6) 真継理子, 楊熙蒙, 東田千尋. 緑内障における視神経の保護および修復に対する *diosgenin* の作用. 富山薬学研究会 2020 ; 2020 Nov 15 ; 富山 (オンライン).
- 7) 長瀬綸沙, 東田千尋. 認知症発症を加速する新規骨格筋分泌因子. 富山薬学研究会 2020 ;

- 2020 Nov 15 ; 富山 (オンライン).
- 8) 東田千尋. 脊髄損傷慢性期の機能回復に有効な薬物と分子. 第 63 回日本神経化学会大会 シンポジウム「脊髄損傷の機能回復に迫る分子と治療薬」; 2020 Sep 10-12 ; 八王子 (オンライン).
 - 9) 楊熙蒙, 東田千尋. Diosgenin がアルツハイマー病モデルマウスの脳内において軸索を再伸長させる分子メカニズムの解明. 第 63 回日本神経化学会大会 ; 2020 Sep 10-12 ; 八王子 (オンライン).
 - 10) 長瀬綾沙, 東田千尋. 認知症発症を加速する骨格筋分泌性因子. 第 63 回日本神経化学会大会 ; 2020 Sep 10-12 ; 八王子 (オンライン).
 - 11) 須山真聡, 菊池高広, 中野葵, 東田千尋. 新規マイオカインの PKM2 は慢性期脊髄損傷の運動機能を回復する. 第 63 回日本神経化学会大会 2020 Sep 10-12 ; 八王子 (オンライン).
 - 12) 真継理子, 楊熙蒙, 中野葵, 東田千尋. ジオスゲニンによってアルツハイマー病の記憶障害が回復することに関与する, 脳内の内分泌的作用の探索. 第 63 回日本神経化学会大会 ; 2020 Sep 10-12 ; 八王子 (オンライン).
 - 13) 稲田祐奈, 蝦名昂大, 佐藤邦子, 松井三枝. 成人における余暇活動 3 要素の年代と性の影響. 日本心理学会第 84 回大会 2020 Sep 8-Nov 2 ; 文京区 (オンライン).
 - 14) 久保山友晴, 楊熙蒙, 東田千尋. アミロイド β による軸索変性に着目したアルツハイマー病予防・治療法の開発. 第 37 回和漢医薬学会学術大会 シンポジウム「認知症と水滞」; 2020 Aug 29-30 ; 京都 (オンライン).
 - 15) 東田千尋, 松井三枝, 稲田祐奈, 楊熙蒙, 久保山友晴, 金原嘉之, 渡り英俊. エゾウコギ葉エキスと骨碎補エキスの合剤による認知機能とストレス抵抗性に対するランダム化二重盲検試験. 第 37 回和漢医薬学会学術大会 ; 2020 Aug 29-30 ; 京都 (オンライン).
 - 16) 楊熙蒙, 東田千尋. Diosgenin はアルツハイマー病の脳内において軸索を正しく再伸長させる. 第 37 回和漢医薬学会学術大会 ; 2020 Aug 29-30 ; 京都 (オンライン).

◆特許

【神経機能学ユニット】

- 1) 東田千尋, 楊熙蒙, inventor ; 国立大学法人富山大学, assignee. 軸索伸展剤. 出願日 : 2020 Aug 21.
- 2) 甲斐田大輔, 東田千尋, 伊野部智由, inventor ; 国立大学法人富山大学, assignee. ユビキチン-プロテアソーム系の活性化剤, およびその利用. 出願日 : 2020 Jul 1.

◆その他

【神経機能学ユニット】

- 1) 東田千尋. HEALTH METHOD 和漢薬のちから 3 脳の健康寿命を延ばす. CREER LIFE 2021 春号. P.14-15. 2021 Mar 19.
- 2) 和漢薬ニクジュヨウ ロコモ改善に効果 富大研究所が発表. 富山新聞 朝刊. 2021 Mar 12.
- 3) 楊 熙蒙. 和漢薬研究により見出されたアルツハイマー病の新規治療戦略. A novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease: discovery from natural medicine research. アイドリング脳科学研究センター 第 6 回センターセミナー. 2020 Dec 21.
- 4) 東田千尋. 脊髄損傷の運動機能障害を回復させるくすり. 令和 2 年度富山市民大学「生活医学を学ぶ」2020 Sep 18.
- 5) 東田千尋. 慢性期脊髄損傷の機能改善に有効なニクジュヨウエキスとその成分 Acteoside : 基礎研究の成果を臨床研究へ. 2020 Jun 26.
- 6) 楊 熙蒙. アルツハイマー病の脳内において萎縮した軸索が正しく再伸長する分子メカニズムの解明. 令和 2 年度富山大学杉谷地区 第 1 回基礎研究発表会 2020 Jun 22.
- 7) 生薬「骨碎補」「エゾウコギ葉」エキス 認知症予防に効果. 北日本新聞 (社会・地域).

- 2020 Feb 15. (※昨年度未記載)
- 8) 生薬と薬用植物の服用 認知機能の向上確認 富大和漢医薬学研. 富山新聞 (北陸総合). 2020 Jan 25. (※昨年度未記載)
 - 9) 東田千尋. HEALTH METHOD 和漢薬のちから 2 認知症に希望の光 CREER LIFE 2020 年 夏・秋号. P.18. 2020 Aug 28.
 - 10) 東田千尋. HEALTH METHOD 和漢薬のちから CREER LIFE 2020 年 冬・春号. P.14-15. 2020 Jan 15. (※昨年度未記載)

◆受賞

【神経機能学ユニット】

- 1) 東田千尋. 2020 年度富山大学杉谷地区第 1 回臨床研究発表会 優秀賞「慢性期脊髄損傷の機能改善に有効なニクジュヨウエキスとその成分 Acteoside : 基礎研究の成果を臨床研究へ」2020, 6.
- 2) 楊熙蒙. 第 37 回和漢医薬学会学術大会 優秀発表賞「Diosgenin はアルツハイマー病の脳内において軸索を正しく再伸長させる」2020, 8.
- 3) 楊熙蒙. 第 63 回日本神経化学学会大会 若手道場優秀発表賞「Diosgenin がアルツハイマー病モデルマウスの脳内において軸索を再伸長させる分子メカニズムの解明」2020, 9.
- 4) 長瀬綸沙. 第 63 回日本神経化学学会大会 若手道場優秀発表賞「認知症発症を加速する骨格筋分泌性因子」2020, 9.
- 5) 須山真聡. 第 63 回日本神経化学学会大会 若手道場優秀発表賞「新規マイオカインの PKM2 は慢性期脊髄損傷の運動機能を回復する」2020, 9.

◆共同研究

【神経機能学ユニット】

(国内)

- 1) 松井三枝 (金沢大学国際基幹教育院) : 軽度認知障害およびアルツハイマー病の認知機能を評価する認知機能試験の研究, 2019~
- 2) 徳田隆彦 (量子科学技術研究開発機構) : 軸索修復の血漿バイオマーカーの研究, 2019~
- 3) 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, 2015~

(学内)

- 1) 小松かつ子 (和漢医薬学総合研究所) : 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, 2010~
- 2) 鈴木道雄 (神経精神科) : 特定臨床研究「軽度認知障害および軽度アルツハイマー型認知症における山芋エキスの有効性を検討するランダム化二重盲検群間比較試験, 2020~
- 3) 小松かつ子 (和漢医薬学総合研究所), 渡り英俊 (和漢診療科), 鈴木道雄 (神経精神科), 田渕明子 (薬学部) : 富山大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」2016~

◆研究費取得状況

【神経機能学ユニット】

- 1) 文部科学省研究費補助金 基盤研究 B (代表 : 東田千尋) 「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) 富山大学運営費交付金機能強化費 (代表 : 東田千尋, 分担 : 楊熙蒙) 「漢方薬による認知症予防への取り組みと地域活性化」
- 3) 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」
- 4) 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」
- 5) 文部科学省研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) (代表 : 甲斐田大輔, 分担 : 東田千尋) 「ユ

- ビキチナープロテアソーム系活性化剤を用いた新規アルツハイマー病治療法の開発」
- 6) 富山県アンメットメディカルニーズ創薬・製剤研究（代表：東田千尋）「高齢者疾患を制する和漢薬研究：製品化に向けた臨床研究と品質研究」
 - 7) 文部科学省研究費補助金 若手研究（代表：楊熙蒙）「脳内の軸索再伸長をターゲットとしたアルツハイマー病の根本的治療法の開発」
 - 8) 一般財団法人 鷹野学術振興財団 2019 年度研究助成（代表：楊 熙蒙）「運動機能に対する“末梢神経—器官”双方の修復を介した新規機能性表示食品の開発」
 - 9) アイドリング脳科学研究センター 2020 年度（第 1 回）「研究（創作）助成」（代表：楊熙蒙）「アルツハイマー病におけるアイドリング脳の機能改善：デフォルト・モード神経回路の修復に基づく治療薬開発」
 - 10) 文部科学省研究費補助金 若手研究（代表：稲田祐奈）「言語発達を考慮した幼児用嗅覚検査の開発」
 - 11) ミズノスポーツ振興財団 2020 年度スポーツに関する科学的・学術的・医学的研究に対する助成（代表：稲田祐奈）「運動習慣がメンタルヘルスに及ぼす生理学的・脳機能的連関機序の検討」

◆研究室在籍者

【神経機能学ユニット】

- 学部 3 年生：渋江省吾
- 学部 4 年生：須山真聡, 真継理子
- 大学院修士 1 年：近藤麻布
- 大学院修士 2 年：長瀬綸沙
- 大学院博士 3 年：谷江良崇

【和漢薬知統合学ユニット】

- 学部 4 年生：鈴木玲奈
- 学部 5 年生：細貝春香
- 学部 6 年生：安藤慶顕
- 大学院博士 2 年：趙慶峰 (生命融合所属)

◆学位（修士，博士）取得者

【神経機能学ユニット】

修士論文

長瀬綸沙：認知症発症を加速する新規骨格筋分泌性因子の研究

博士論文

谷江良崇：Neuroleukin による脊髄損傷改善作用の研究