

令和 4 年 5 月 2 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H03558

研究課題名(和文)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

研究課題名(英文) Drug therapy of chronic phase of spinal cord injury; development of botanical drugs to improve muscle atrophy and axonal disruption

研究代表者

東田 千尋 (Tohda, Chihiro)

富山大学・学術研究部薬学・和漢系・教授

研究者番号：10272931

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：脊髄損傷マウスの慢性期にニクジュヨウエキスを経口投与すると運動機能と骨格筋萎縮が改善すること、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明らかにした。エキス中の活性成分のacteosideは骨格筋に移行するとPKM2を分泌させ、PKM2は脳に到達してVCP刺激を介して軸索伸展させる。またacteosideが脳に移行すると神経細胞に直接作用しAktやMEKを介して軸索伸展を促す。臨床研究では、ニクジュヨウエキス服用によりロコモティブシンドロームの歩行機能が改善することが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性期の脊髄損傷の機能回復には、断裂した軸索の伸展だけでなく、筋萎縮を改善させることが重要である。ニクジュヨウエキスはまさにこの作用を有し、難治性の脊髄損傷慢性期での機能改善が可能な薬物であることが示された。また本研究は、PKM2がmyokineであること、神経細胞に作用して軸索伸展を促進することを発見した。Myokineが神経細胞に直接作用することを証明した初めての例でもある。ニクジュヨウエキスの運動機能改善効果に着目し、ロコモティブシンドロームへの有効性と安全性をヒトで示した。この知見は、同疾患に対する医薬品開発の礎になるとともに、現在進行中の、脊髄症に対する臨床研究につながった。

研究成果の概要(英文)：Oral administration of Cistanche tubulosa extract (CT extract) improved motor function and muscle mass in chronic phase of spinal cord injured mice. Oral administration of CT extract also improved walking ability of cast-immobilization-evoked muscle atrophy mice. Acteoside, an active compound in CT extract, transferred to the skeletal muscle and the central nervous system after oral administration of CT extract. When acteoside stimulated skeletal muscle, PKM2 was secreted from skeletal muscles as a myokine. PKM2 traveled to the brain and stimulated VCP on neurons, resulting axonal extension. On the other hand, acteoside also directly activated axonal extension via Akt and MEK in the brain. In a clinical study, locomotive syndrome subjects showed improved performance in walking by CT extract intake.

研究分野：神経薬理学

キーワード：ニクジュヨウ 脊髄損傷慢性期 軸索修復 acteoside PKM2 ロコモティブシンドローム

1. 研究開始当初の背景

(1) 脊髄損傷とは

脊髄損傷では、外傷性に挫滅あるいは離断した脊髄内で軸索が断裂し、損傷脊髄部位およびその下位脊髄が支配する体幹・上下肢の運動と感覚が機能不全に陥る。脊髄損傷に対する臨床での対処法は、受傷直後のステロイド剤の大量投与であったが、機能回復への実効性は疑問視されており（*Lakartidningen* (2005) 102, 1887-1888.）副作用のリスクが大きいため推奨されていないのが現状である。比較的損傷が軽度な場合は、リハビリテーションによる残存機能の強化で機能改善が見られる場合もあるが、受傷後数か月 数年の時期を経た“慢性期”の患者に対しては、機能回復の可能性は極めて低い。

近年、神経幹細胞や iPS 細胞を応用した再生医療が次世代の脊髄損傷の治療戦略として有望視され、精力的に基礎研究が進められているが（*PLoS One*(2009)4, e7706; *PNAS* (2010)107, 12704-12709; *Cell Res* (2013)23, 70-80.）マウスでの神経幹/前駆細胞の移植では、受傷後 9 日後（亜急性期）までの移植では損傷部での軸索伸展および運動機能の回復が認められるのに対し、受傷後 42 日後（慢性期）の移植では全く無効である（*Molecular Brain*(2013)6, 3）。神経幹/前駆細胞の移植と神経栄養因子の同時処置（*BBRC* (2010) 393, 812-817.）あるいは ChABC* の同時処置（* グリア性癩痕から分泌される軸索阻害因子のコンドロイチン硫酸プロテオグリカンを分解する酵素）（*J Neurosci*(2010)30, 1657-1676.）あるいはトレッドミル歩行による運動負荷の同時処置（*Sci Rep*(2016)6, 30898）が慢性期脊髄損傷動物に試されているが、機能回復の程度は未だ限定的である。つまり、受傷後慢性期の脊髄損傷の機能回復は依然として極めて困難である。

慢性期では、動かせなくなった骨格筋が顕著に萎縮する（*Eur J Transl Myol* (2016) 26, 76-80.）。リハビリテーションは、筋運動による求心性刺激が神経系を刺激することを期待するものである。リハビリテーションにより患者の血中 BDNF 濃度が増加するなど（*J Neurotrauma*. 2016）骨格筋からは運動負荷により様々な因子（cytokine, peptide, growth factor 等）が分泌されることが知られており、これらは myokine と総称される。しかし、myokine による運動機能回復が直接証明された例はない。

(2) 申請者のそれまでの成果

申請者はかねてより、脊髄損傷を改善する薬物の開発研究をマウスモデルを用いて進めてきた（*Neurosci Res*(2007)58, 176-182; *Br J Pharmacol*(2013)168, 903-919; *Sci Rep*(2015)5, 12055; *Sci Rep*(2016)6, 28293; *Front Pharmacol*(2016)6, 326.）。**薬物による治療**は患者の負担が少なく、麻痺の程度が重度であっても適用できる点で、実現した際の意義が大きい。申請者は、培養筋細胞から軸索伸展因子を分泌させる活性を指標に 125 種類の生薬をスクリーニングし、**肉従蓉（ニクジュウヨウ）を見出した**。この肉従蓉の効果を、受傷後慢性期のマウスへの投与で検討したところ、脊髄完全切断モデルにおいても、圧挫モデルにおいても運動機能を改善させ、骨格筋萎縮を改善し、かつ軸索伸展も促した。さらにニクジュウエキス中の活性成分として **acteoside** を既に同定した。ニクジュウエキスは筋肉注射でも経口投与でも有効であり、経口投与の場合、acteoside が末梢臓器に移行することを確認している。Acteoside は神経細胞に直接作用すると軸索を伸展させるが、この作用に加えて、骨格筋から pyruvate kinase isozymes M2(PKM2)の分泌を増加させることも初めて見出した。PKM2 は筋細胞に対しては増殖作用、神経細胞に対しては軸索伸展作用を示した。Acteoside および PKM2 による軸索伸展作用のメカニズム、および PKM2 による骨格筋細胞増殖メカニズムについてはまだ解析できていない。

申請者の発見は、薬物投与で慢性期の運動機能障害を多面的に改善できる可能性を示しており、細胞移植に期待が偏っている脊髄治療戦略を補完し、より良い治療アプローチを提言できる重要な成果である。

2. 研究の目的

本研究は、慢性期脊髄損傷を治療できるオリジナルの薬物の開発の成功を最終目標とし、その過程のトランスレーショナルリサーチまでを計画範囲とする。具体的には、ニクジュヨウエキスとその活性成分の acteoside の分子メカニズムを詳細に解析する。特に、新しい myokine として発見した pyruvate kinase isozymes M2 (PKM2)の効果と特徴を解析する。ニクジュヨウエキスを日本独自の Botanical Drug として新たな脊髄損傷治療薬へと開発することを目指し、非臨床研究から臨床研究までを実施する。

3. 研究の方法

- (1) ニクジュヨウエキス：ニクジュヨウ(*Cistanche tubulosa* の肉質茎、中国新疆産)の 30%エタノールエキス (アルプス薬品工業) を用いた。
- (2) Acteoside の臓器移行：マウス(ICR、オス、7 週齢)にニクジュヨウエキスを経口投与し、0.5、1、3、24 時間後に脱血し、大脳皮質、脊髄、前脛骨筋を摘出した。各組織をメタノールで抽出し、組織に移行した acteoside を LC-MS にて検出し定量した。
- (3) 骨格筋細胞初代培養：新生仔マウス(ddY)の後肢骨格筋を摘出し、dispase 処理により分散して細胞液とした。8-well slide glass または 96-well plate に播種した。
- (4) 大脳皮質神経細胞初代培養：胎生 14 日齢マウス(ddY)の大脳皮質を摘出し、trypsin 処理により分散して細胞液とした。8-well slide glass に播種した。
- (5) 培養上清中の PKM2 の検出：骨格筋培養細胞から培地を除き、無血清培地で 2 回洗浄後、新しい無血清培地を加え 24 時間後経過したものを培養上清とした。
- (6) ELISA による PKM2 の定量：PKM2 ELISA kit(Cloud-Clone Corp)を用いて、大腿二頭筋ライセート、全脳ライセート、血漿中の PKM2 を定量した。
- (7) 軸索長の定量：神経細胞を固定し、軸索マーカーの phosphorylated Neurofilament-H と神経細胞マーカーの MAP2 による 2 重蛍光免疫染色を行った核染色は DAPI で行った。蛍光顕微鏡 (Cell Observer, Carl Zeiss)にて画像を取得し、神経細胞 1 個当たりの軸索長を画像解析ソフト MetaMorph ver 7.8 (Molecular Device) を用いて計測した。
- (8) DARTS による直接結合タンパク質の同定：初代培養マウス大脳皮質神経細胞ライセートから膜画分を分画し、リコンビナント PKM2 と反応させた後、thermolysin によるタンパク分解反応を行った。SDS-PAGE に泳動し銀染色し、PKM2 存在下でバンドが細くなるタンパク質を特定し、それをゲル内 trypsin 消化し nanoLC-MS/MS 解析した。得られたスペクトルデータを Mascot search し候補タンパク質を導いた。
- (9) 脊髄損傷マウスの作製：深麻酔下でマウス(ddY、メス、8 週齢)の第 13 胸髄を露出させ、6.5 g の錘を 3.5 cm の高さから 1 回自由落下させ後肢に麻痺を呈する脊髄損傷マウスを作製した。受傷後 32 日目の慢性期に入ってから、脳室内に 0.11 μ l/h で 28 日間にわたり持続的に薬物を送達する浸透圧ポンプを埋め込んだ。リコンビナント PKM2(1 ng/ml, 100 ng/ml)、VCP 阻害剤の CB-5083 (100 nM)を、脊髄損傷後 32 日目から 59 日目まで脳室内投与した。
- (10) 廃用性筋萎縮マウスの作製：深麻酔下でマウス(ddY、オス、12 週齢)の両下肢を剃毛し、EPDM 発泡体テープ、ソフト塩化ビニールチューブを巻き付け、その上からビニールテープやアルミ箔

テープで補強する cast によって、肢を伸展位に固定した。

(11) 運動機能評価 (マウス): 脊髄損傷マウスは、観察用のオープンケージに入れ、Basso Mouse Scale、Toyama Mouse Scale、Vertical Cage Test で評価した。廃用性筋萎縮マウスは、foot-fault test で評価した。15 mm 幅、50 cm 長の角材の上を歩行させ、後肢を滑り落とす回数を計測した。3 回の試行の平均値とした。

(12) 運動機能評価 (ヒト)

試験薬あるいはプラセボの、服用前および服用 12 週間後の 2 回、運動器の機能を評価した。四肢の筋肉量の測定、握力、立ち上がりテスト、2 ステップテスト、5 m 歩行テスト、ロコモ 25 の得点を評価した。

4 . 研究成果

(1) Acteoside の骨格筋での作用 (マウス実験)

ニクジュヨウエキスをマウスに経口投与すると acteoside が中枢神経と骨格筋に速やかに移行することを見出した。初代培養マウス骨格筋細胞に acteoside を作用させると、筋細胞数が増し、また PKM2 の細胞外への分泌が増加することを明らかにした。また、マウス骨格筋に acteoside を注射すると、骨格筋中と血漿中の PKM2 量が増加することを ELISA によって検出した。さらに、リコンビナント PKM2 を静脈注射し 20 分後には大脳皮質中の PKM2 量が増加することを ELISA で定量した(1)。これらの結果より、acteoside が骨格筋に作用すると、骨格筋中の PKM2 を増加させ、PKM2 は血液を介して脳に移行することが示唆された。

(2) Acteoside の神経細胞での作用メカニズム (マウス実験)

Acteoside を初代培養マウス大脳皮質に処置すると軸索が伸展することを明らかにした。その軸索伸展は、Akt 阻害剤と MEK 阻害剤のいずれによっても抑制されたことから、acteoside による軸索伸展シグナルパスウェイには少なくとも Akt 活性化と MEK 活性化が関与していることが示された。

(3) Myokine としての PKM2 の神経細胞での作用メカニズム (マウス実験)

PKM2 は骨格筋から脳内に移行することが示唆されたため、PKM2 の神経細胞に対する作用を検討した。初代培養マウス大脳皮質神経細胞に PKM2 を処置すると軸索が伸展した。PKM2 の神経細胞上での直接結合タンパク質を、DARTS 法により網羅的に探索した結果、valosin-containing protein (VCP) VCP を同定し、PKM2 が VCP に作用することの確認も行った。さらに、PKM2 が VCP に結合すると VCP を活性化しそれが軸索伸展に関与していることを見出した(2)。

また、脊髄損傷慢性期マウスの脳室内にリコンビナント PKM2 を持続的に infusion したところ後肢の運動障害が有意に改善し、また坐骨神経に投射する neuraxis の数が有意に増加することも明らかにした。さらに、VCP 阻害薬を PKM2 と同時に脳室内投与すると、PKM2 による改善作用が完全に阻害された。以上の結果より、PKM2 は VCP を介して慢性期脊髄損傷の回復をもたらす分子であることが示された(2)。

(4) ニクジュヨウエキスの廃用性筋萎縮に対する効果 (マウス実験)

マウスの後肢を cast によって不動化することで廃用性筋萎縮を誘発した。このマウスは、15 日間の cast 装着により運動障害と筋萎縮を呈する。Cast 装着期間中、ニクジュヨウエキス

を経口投与したところ、100 mg/kg エキス投与群で、foot-fault test における後肢の slipping 回数が減少し歩行機能の改善が示された(3)。

(5) ニクジュヨウエキスのロコモティブシンドロームに対する効果（臨床研究）

ロコモティブシンドロームは、「運動器の障害のために移動機能の低下をきたした状態」のことを表し、2007年に日本整形外科学会によって新しく提唱された概念である。社会の高齢化に伴い、介護の原因に運動器の障害が大きくなるようになった。しかし、筋肉や骨を強化するための運動介入や栄養強化が勧められているのが現状であり、効果的な方策は十分でない。ロコモティブシンドロームの原疾患は様々であるが、筋肉・神経系の原疾患としては、神経障害やサルコペニアがある。サルコペニアは「骨格筋の加齢による減少」と定義される。基礎研究で明らかにしたニクジュヨウエキスの効果を踏まえて、ロコモティブシンドロームのリスクがあるヒトを対象に、臨床研究「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」を実施した（UMIN000036275）(4)。

試験はランダム化二重盲検法により実施した。ニクジュヨウエキスの投与量は 1800 mg/day とし 12 週間の投薬期間とした。適格基準に合致したプラセボ群 11 人、ニクジュヨウエキス群 15 人の解析を行った。全員の解析においては、12 週間投与後の群間比較で有意差を示した主要評価項目はなかった。しかし 60 歳以上または 65 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、2 ステップテストにおける歩幅の増加が有意に示された。また 60 歳以上において、2 ステップテストでの歩幅と、5 m 歩行テストによる歩行スピードの両方を改善する人数が、ニクジュヨウ投与群で有意に多かった。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る。

<引用文献>

- (1) Atsushi Kodani, Takahiro Kikuchi, Chihiro Tohda, Acteoside Improves Muscle Atrophy and Motor Function by Inducing New Myokine Secretion in Chronic Spinal Cord Injury, *J Neurotrauma*, 2019, 36(12):1935-1948.
- (2) Takahiro Kikuchi, Chihiro Tohda, Masato Suyama, Recovery of motor function of chronic spinal cord injury by extracellular pyruvate kinase isoform M2 and the underlying mechanism, *Scientific Reports*, 2020, 10(1):19475.
- (3) Yoshiyuki Kimbara, Yutaka Shimada, Tomoharu Kuboyama, Chihiro Tohda, *Cistanche tubulosa* (Schenk) Wight Extract Enhances Hindlimb Performance and Attenuates Myosin Heavy Chain IId/Ilx Expression in Cast-Immobilized Mice, *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 9283171.
- (4) Yuna Inada, Chihiro Tohda, Ximeng Yang, Effects of *Cistanche tubulosa* Wight Extract on Locomotive Syndrome: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind Study, *Nutrients*, 2021, 13(1):264.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計33件（うち査読付論文 32件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 26件）

1. 著者名 Inada Yuna, Tohda Chihiro, Yang Ximeng	4. 巻 13
2. 論文標題 Effects of Cistanche tubulosa Wight Extract on Locomotive Syndrome: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 264 ~ 264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13010264	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kikuchi Takahiro, Tohda Chihiro, Suyama Masato	4. 巻 10
2. 論文標題 Recovery of motor function of chronic spinal cord injury by extracellular pyruvate kinase isoform M2 and the underlying mechanism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-76629-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nakano Aoi, Yang Ximeng, Kuboyama Tomoharu, Inada Yuna, Tohda Chihiro	4. 巻 15
2. 論文標題 Intrathecal Infusion of Diosgenin during the Chronic Phase of Spinal Cord Injury Ameliorates Motor Function and Axonal Density	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurochemical Journal	6. 最初と最後の頁 454 ~ 461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1134/S1819712421040085	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tanie Yoshitaka, Kuboyama Tomoharu, Tohda Chihiro	4. 巻 11
2. 論文標題 GRP78-Mediated Signaling Contributes to Axonal Growth Resulting in Motor Function Recovery in Spinal Cord-Injured Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 789
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2020.00789	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kimbara Yoshiyuki, Shimada Yutaka, Kuboyama Tomoharu, Tohda Chihiro	4. 巻 2019
2. 論文標題 Cistanche tubulosa (Schenk) Wight Extract Enhances Hindlimb Performance and Attenuates Myosin Heavy Chain IId/IIX Expression in Cast-Immobilized Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/9283171	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanabe Norio, Tohda Chihiro, Kuboyama Tomoharu	4. 巻 14
2. 論文標題 Matrine promotes neural circuit remodeling to regulate motor function in a mouse model of chronic spinal cord injury	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neural Regeneration Research	6. 最初と最後の頁 1961~1961
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/1673-5374.259625	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kodani Atsushi, Kikuchi Takahiro, Tohda Chihiro	4. 巻 36
2. 論文標題 Acteoside Improves Muscle Atrophy and Motor Function by Inducing New Myokine Secretion in Chronic Spinal Cord Injury	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neurotrauma	6. 最初と最後の頁 1935~1948
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/neu.2018.6000	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanabe Norio, Kuboyama Tomoharu, Tohda Chihiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Matrine Directly Activates Extracellular Heat Shock Protein 90, Resulting in Axonal Growth and Functional Recovery in Spinal Cord Injured-Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2018.00446	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 東田千尋、久保山友晴、楊熙蒙、	4. 巻 69
2. 論文標題 和漢薬創薬を目指した基礎研究と臨床研究 .	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 生体の科学	6. 最初と最後の頁 354-357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計84件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 14件)

1. 発表者名 須山真聡、楊熙蒙、野本かおり、東田千尋
2. 発表標題 ニクジュヨウエキスによる後縦靭帯骨化症の運動機能改善作用の検討
3. 学会等名 第38回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲田祐奈、楊熙蒙、東田千尋
2. 発表標題 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効果
3. 学会等名 第38回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 楊熙蒙、近藤麻布、東田千尋
2. 発表標題 運動神経から骨格筋への軸索投射を促進する和漢薬の探索
3. 学会等名 第38回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 東田千尋、小谷篤、須山真聡、野本かおり
2. 発表標題 ニクジュヨウエキスによる慢性期脊髄損傷の運動機能改善とそのメカニズム
3. 学会等名 第38回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Suyama M, Yang X, Nomoto K, Tohda C.
2. 発表標題 Effects of Cistanche tubulosa extract on motor function in ossification of posterior longitudinal ligament model mice.
3. 学会等名 第64回日本神経化学学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 久保山友晴、小湊誠也、南雲美咲、東田千尋.
2. 発表標題 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.
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 須山真聡、東田千尋.
2. 発表標題 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.
3. 学会等名 富山薬学研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 東田千尋
2. 発表標題 脊髄損傷慢性期の機能回復に有効な薬物と分子
3. 学会等名 第63回 日本神経化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 須山真聡、菊池高広、中野葵、東田千尋.
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第63回 日本神経化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tohda C, Kodani A, Kikuchi T
2. 発表標題 New myokine-mediated improvement of motor function and muscle atrophy in chronic spinal cord injury.
3. 学会等名 Society for Neuroscience 49th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東田千尋
2. 発表標題 和漢薬創薬に向けた基礎研究と臨床研究
3. 学会等名 第 36 回 和漢医薬学会学術大会 シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小松かつ子、東田千尋
2. 発表標題 植物性医薬品の開発と薬用植物供給に向けた新たなアプローチ
3. 学会等名 第 36 回 和漢医薬学会学術大会 シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久保山友晴、田辺紀生、東田千尋
2. 発表標題 苦参成分matrinelは神経伝導路再構築により慢性期脊髄損傷マウスの運動機能を回復させる
3. 学会等名 第 36 回 和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakano A, Tohda C.
2. 発表標題 Effects of diosgenin on motor function and axonal outgrowth in chronic phase of spinal cord injury.
3. 学会等名 NEURO2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tohda C, Kodani A, Kikuchi T.
2. 発表標題 Acteoside improves muscle atrophy and motor function by inducing new myokine secretion in chronic spinal cord injury.
3. 学会等名 NEURO2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kikuchi T, Kodani A, Tohda C.
2. 発表標題 The molecular mechanism in the brain, as a New myokine PKM2 in chronic spinal cord injury.
3. 学会等名 NEURO2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tanie Y, Tanabe N, Kuboyama T, Tohda C.
2. 発表標題 Neuroleukin enhances neuroleukin secretion from astrocytes and promotes axonal growth.
3. 学会等名 NEURO2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東田千尋
2. 発表標題 和漢薬を基盤とした神経疾患治療薬開発.
3. 学会等名 日本学術会議 in 富山「富山から発信する学術研究とSDGs対応」
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東田千尋、楊熙蒙、
2. 発表標題 神経疾患の治療戦略創出に向けた和漢薬研究.
3. 学会等名 第65回日本動物学会総会 企画シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2018年~2019年

1. 発表者名 Tohda Chihiro., Kodani Atsushi.
2. 発表標題 Acteoside- induced PKM2 secretion from skeletal muscle is associated with functional recovery of chronic spinal cord injury.
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 東田千尋、
2. 発表標題 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 .
3. 学会等名 第 35 回 和漢医薬学会学術大会第 35 回 和漢医薬学会学術大会 公募シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 菊池高弘、小谷篤、東田千尋、
2. 発表標題 アクトオサイドによる骨格筋活性化を介した慢性期脊髄損傷の改善 .
3. 学会等名 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
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 中野葵、東田千尋、
2. 発表標題 脊髄損傷マウスの運動機能回復と軸索修復へのジオスゲニンの作用 .
3. 学会等名 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
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 谷江良崇、田辺紀生、久保山友晴、東田千尋、
2. 発表標題 細胞外ニューロロイキンはアストロサイトからのニューロロイキン分泌を促し、神経細胞の軸索伸展を促す。
3. 学会等名 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
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Chihiro Tohda.
2. 発表標題 Development of Promising Therapeutic Drugs for Neurodegenerative Diseases.
3. 学会等名 4th 2018 Joint Symposium between Institute of Natural Medicine at University of Toyama and Natural Products Research Institute at Seoul National University. (招待講演)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Chihiro Tohda,
2. 発表標題 Development of promising therapeutic drugs for cognitive function.
3. 学会等名 北京大学薬学院富山大学和漢医薬学総合研究所学術交流会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Kodani A., Tanabe N., Tohda C.
2. 発表標題 Chronic spinal cord injury repair mediated by skeletal muscle-secreted new myokine.
3. 学会等名 第40回日本神経科学学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tohda C., Tanie Y., Tanabe N., Kuboyama T.
2. 発表標題 Neuroleukin enhanced axonal growth in neurons and self secretion from astrocytes.
3. 学会等名 第40回日本神経科学学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tanabe N., Kuboyama T., Tohda C.
2. 発表標題 Novel pharmacological effects of matrine: Axonal growth activity overcoming an inhibitory environment and improvement of spinal cord injury.
3. 学会等名 第40回日本神経科学学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金原嘉之、嶋田豊、東田千尋、
2. 発表標題 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 .
3. 学会等名 第34回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kodani A., Tohda C.
2. 発表標題 Acteoside improves chronic spinal cord injury via a skeletal muscle-secreted new myokine.
3. 学会等名 Society for Neuroscience 47th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小谷篤、東田千尋、
2. 発表標題 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 .
3. 学会等名 日本薬学会北陸支部第129回例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 東田千尋、
2. 発表標題 脊髄損傷の運動麻痺および骨格筋萎縮を改善する薬物の研究 .
3. 学会等名 平成29年度中部地区医療・バイオ系シーズ発表会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計6件

産業財産権の名称 ペリオスチン及びP K M 2 の分泌促進剤	発明者 東田千尋、小谷篤	権利者 富山大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2018/25119	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 ペリオスチン及びP K M 2 の分泌促進剤	発明者 東田千尋、小谷篤	権利者 富山大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2017-201435	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計1件

〔その他〕

-

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------