

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 4 月 23 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500439

研究課題名(和文)慢性期脊髄損傷の回復を目指す研究 - 多能的新規化合物デノソミンの作用機序 -

研究課題名(英文) Recovery from spinal cord injury in the chronic phase -the mechanism of denosomin, a novel compound with multiactivities-

研究代表者

東田 千尋 (TOHDA, Chihiro)

富山大学・和漢医薬学総合研究所・准教授

研究者番号：10272931

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：脊髄損傷マウスに新規化合物デノソミンを経口投与すると運動機能が改善し損傷部位の軸索密度が回復することを見出しその作用機序を解析した。デノソミン処置により損傷部位にアストロサイトが増加し、アストロサイトからvimentinが分泌されること、細胞外から働きかけるvimentinの作用として軸索伸展の促進があることを初めて明らかにした。さらに、vimentinがのシグナリングを解析した結果、神経細胞上のIGF1受容体を直接活性化して軸索伸展を促進させる機序を初めて見出した。

研究成果の概要(英文)：A novel compound, Denosomin, improved hindlimb motor dysfunction and axonal growth, especially in the 5-hydroxytryptamine (5-HT)-positive tracts across the scar and increased the density of astrocytes. Denosomin increased astrocyte proliferation, inhibited astrocytic death and increased the expression and secretion of vimentin in cultured astrocytes. Furthermore, vimentin treatment increased axonal outgrowth in cultured neurons, even in the presence of inhibitory CSPG. Vimentin-expressing astrocytes increased inside of the glial scars of SCI mice administered Denosomin, and 5-HT-positive axonal growth occurred in a vimentin-associated manner. We firstly found that vimentin stimulated directly IGF1 receptors on neurons and the signaling elicited the axonal growth.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・神経化学・神経薬理学

キーワード：脊髄損傷 軸索伸展 アストロサイト vimentin IGF1受容体 DARTS法

1. 研究開始当初の背景

脊髄損傷では、外傷性に脊椎が損壊し、挫滅あるいは離断した脊髄内で神経細胞やミエリンが破壊され脳と末梢を繋ぐ信号が断裂される。よって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。現在、全世界で約 250 万人の脊髄損傷者がおり、さらに年間 13 万人が新たに脊髄損傷を負っている。臨床的対処の現状としては、受傷直後の大量ステロイド剤投与による障害の減弱化が試みられているものの、その効果は疑問視されており (Lakartidningen, (2005) 102, 1887-1888.) 動物実験での改善効果も明確でない (Exp Neurol, (2009) 220, 71-81.)。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、失われた神経機能を補うものではないため治療効果は望めない。こういった現状の中、胚性幹細胞 (ES 細胞) や人工多能性幹細胞 (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、近年、精力的に基礎研究が進められている (PLoS One, (2009) 4, e7706; PNAS, (2010) 107, 12704-12709.)。しかしこれらの戦略で、モデル動物での脊髄損傷改善作用が認められるのは、対照群でもある程度の自然回復が認められる損傷条件下で、急性期 (1 - 2 日以内) から亜急性期 (10 日程度以内) に細胞を移植した場合が主であり、慢性期での有効性は不明である。つまり、受傷後亜急性期までに起こる“自然治癒機構の発動”をさらに促すラインでの治療は実現の可能性が高まりつつあるものの、依然として慢性期に至った脊髄損傷の機能回復は極めて困難であると考えられている。申請者は、脊髄損傷の薬物治療研究の中で、伝統薬物から同定した成分、Withanoside IV の経口投与により、圧挫モデルの脊髄損傷マウスにおける運動機能回復を明らかにした (Neurosci Res, (2007) 58, 176-182. 申請者ら)。さらに、Withanoside IV をシースとした誘導体の合成研究を行い (Org Lett, (2009) 11, 3970-3973. 申請者ら)、新規化合物デノソミンが Withanoside IV よりも強く、脊髄損傷の運動機能改善作用を示すこと、またマイクログリアを著しく消失させながらアストロサイトを損傷中心部へ浸潤させること、損傷部位内への神経軸索の伸展を促すことを見出した。デノソミンが複数の細胞に対して影響を及ぼし、おそらくそのことにより運動機能の改善が得られている点から、デノソミンが巧妙な作用機序によって神経軸索再生を導く画期的な薬物である可能性を考えている。

2. 研究の目的

慢性期脊髄損傷の治療は現状では極めて困難である。しかし、グリア瘢痕中で、アストロサイトが神経再生に及ぼす利点を活か

しつつマイクログリアを抑制させる環境を形成し、かつ神経細胞の軸索伸展機序にも直接働きかけることができれば、機能回復の可能性が生まれる。申請者の以前の研究で、新規合成化合物デノソミンを急性期に投与すると上記の作用を示し、かつその機序が新規であることが示唆された。そこで本研究は、この多能的化合物のデノソミンが慢性期にも脊髄損傷を回復する可能性を検討するとともに分子シグナリングの全容を解明し、脊髄損傷慢性期の治療に根本的に必要な治療戦略を提示することを目的とする。本研究の目的は、「慢性期脊髄損傷の治療を目指し、“慢性炎症の持続を解除しつつ軸索伸展を促進する分子メカニズム”を、多能的化合物のデノソミンをツールにして解明すること」である。

3. 研究の方法

(1) 脊髄損傷マウスの作製：麻酔下、ddY マウス (雄性及び雌性、7 - 8 週齢) の第 10 腰椎を切除し、第 1 腰椎に 6.5g の錘を 3 cm の高さから落下させ圧挫損傷を与えた。後肢運動機能を Basso Mouse Scale および Body Support Scale にて評価した。

(2) 免疫組織染色：脊髄をパラフォルムアルデヒドにて固定後、クリオスタットにて脊髄矢状断切片 (12 μ m 厚) に薄切した。多重免疫組織染色を行い、蛍光倒立顕微鏡 (Axio cell observer Z1, Carl Zeiss) にて画像を取得した。画像解析は Image J にて行った。

(3) アストロサイトの初代培養：SD ラット (胎生 17 - 18 日齢) から神経細胞を分散培養し、12 - 14 日後、振盪培養した後フラスコ底面に残った細胞をアストロサイトとして精製した。

(4) 神経細胞の初代培養：SD ラット (胎生 17 - 18 日齢) あるいは ddY マウス (胎生 14 日齢) の大脳皮質神経細胞を分散培養した。

(5) リン酸化アレイ：SD ラット (胎生 17 日齢) の大脳皮質神経細胞を分散し 4 日目に溶媒あるいは vimentin 処置を施した。10 分後にライセートを調製し、Explorer Antibody Array kit を用い、vimentin 処置によりリン酸化されたタンパク質の定量比較を行った。

(6) Vimentin の脊髄損傷部への投与：Vimentin を人工脳脊髄液に溶解し、脊髄損傷 10 分後に損傷中心部の左右 2 か所に実質内投与した (200 μ g/site)。

(7) DARTS およびウェスタンブロットティング：ddY マウス (雌性、6 週齢) の大脳皮質を摘出しライセートを調製後、溶媒、vimentin または IGF1 との結合反応を行い thermolysin にてタンパク分解反応を与えた。SDS-PAGE にてタンパク質を分離し、IGF1 受容体に対する抗体を用いたウェスタンブロットティングを行い、vimentin あるいは IGF1 処置したライセート中で、IGF1 受容体の分解が減少しているかどうかを検討した。

4. 研究成果

(1) デノソミンの作用機序を検討するために、脊髄損傷後急性期からマウスにデノソミンを14日間経口投与し運動機能および組織変化を検討した。デノソミン投与により後肢運動機能が有意に改善した。投与後7日目、14日目と日を追って組織染色を行ったところ、セロトニン陽性の縫線脊髄路の軸索が損傷部位を越えて尾側に伸展することと、アストロサイトが損傷部に増加することを見出した。

(2) 培養アストロサイトをデノソミン処置した後の培地を培養大脳皮質神経細胞に加えると軸索が伸展した。そこでデノソミン処置によりアストロサイト中で増加するタンパク質として、2次元電気泳動とLC-MS/MS解析により vimentin を同定した。培養大脳皮質神経細胞に vimentin を処置すると有意に軸索が伸展した。また、脊髄損傷マウスの損傷部位では vimentin が増加し、vimentin に沿って伸展するセロトニン陽性軸索が増加することも確認した。またデノソミン投与群のグリア瘢痕内では、vimentin を発現するアストロサイトの割合がコントロール群に比べて増加した。一方、軸索伸展の阻害因子である CSPG を発現するアストロサイトの割合はデノソミンによって変化しなかった。以上の結果より、デノソミンの脊髄損傷改善作用の機序として、アストロサイトからの vimentin 分泌を促進し、それによる軸索伸展作用により運動機能制御に関わる軸索の成長が亢進することが示唆された。

(3) Vimentin の損傷部位での役割を *in vivo* で検討した。まず、デノソミン投与群の損傷脊髄組織中での vimentin の局在を検討した。Vimentin は主として細胞外基質ラミニンの局在と重なったが、細胞膜・細胞質タンパク質である α -actin とはあまり重ならず、細胞外に存在する vimentin があることを示した。さらに、脊髄損傷直後に損傷部に直接、vimentin を微量注入しその後10日間の運動機能を評価したところ、vimentin 投与群で有意に後肢運動機能が高まった。

(4) デノソミンによる脊髄損傷改善作用の鍵となる機序が、アストロサイトからの vimentin 分泌であることが示されたので、vimentin のシグナル経路を検討する目的で、培養大脳皮質神経細胞に vimentin を処置し10分後にライセートを作製しリン酸化タンパク質を網羅的にアレイ解析した。Vimentin 刺激によりリン酸化を受けたタンパク質のうち、IGF1 受容体に着目し、以下の結果を得た。大脳皮質神経細胞を vimentin 刺激すると IGF1 受容体のリン酸化が上昇した。大脳皮質神経細胞に対して IGF1 受容体の中和抗体や阻害剤処置後に vimentin 刺激すると軸索伸展が見られなくなった。DARTS 法と Western blotting 法の組み合わせにより、マウス大脳皮質のライセート中の IGF1 受容体とリコンビナント vimentin とが直接結合

することを明らかにした。これらの結果は、軸索阻害因子を分泌するアストロサイトの負の側面を正に転換させることが薬物によって可能であることを示している。具体的には、中間径フィラメントとして知られている vimentin が、細胞外に分泌しうるものであり、かつ軸索伸展作用を有するという、2つの新しい現象を見出したことになる。

(5) 本研究の目的である、慢性期脊髄損傷の治療に関しては、損傷後4週間経過したマウスにデノソミンの経口投与を開始したところ、運動機能の回復は認められなかった。このことから、損傷後慢性期では脊髄組織中に慢性期特有の変化がありデノソミンの優れた作用を発揮させられないような環境になっている可能性を考え、そのような阻害要因を特定し克服することでデノソミンの作用を発揮させることを主眼とした研究プロジェクトを計画し、平成26年度より採択された(科研費)。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計17件)

Kuboyama T, Tohda C, Komatsu K. Effects of Ashwagandha (roots of *Withania somnifera* Dunal) on neurodegenerative diseases. *Biol Pharm Bull*, 査読有 in press (2014)

東田千尋, 久保山友晴, 伝統薬物研究が薬理学にもたらす新しい視点. *日本薬理学雑誌* (2014) 143, 73-77.

[http://plaza.umin.ac.jp/JPS1927/fpj/issue/TOC14-143\(2\)/14-143-2.htm](http://plaza.umin.ac.jp/JPS1927/fpj/issue/TOC14-143(2)/14-143-2.htm)

東田千尋, 薬用植物の多彩な作用点を明らかにする 新しい薬効機序発見への糸口. *実験医学* 査読有 *News & Hot Paper* (2014) 32(3), 416-417.

<https://www.yodosha.co.jp/jikkenigaku/nhpd/9784758101240/c1.html>

Watari H, Shimada Y, Tohda C. New treatment for Alzheimer's disease, kamikihito, reverses amyloid- β -induced progression of tau phosphorylation and axonal atrophy. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 査読有 Volume 2014 (2014), Article ID 706487. doi: 10.1155/2014/706487.

Zhang H-Y, Yamakawa Y, Matsuya Y, Toyooka N, Tohda C, Awale S, Li F, Kadota S, Tezuka Y. Synthesis of long-chain fatty acid derivatives as a novel anti-Alzheimer's agent. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 査読有 (2013) Dec 9. pii: S0960-894X(13)01380-2. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.12.008.

Tohda C, Lee Y-A, Goto Y, Nemere I. Diosgenin-induced cognitive enhancement in normal mice is mediated by 1,25D₃-MARRS. *Scientific Reports*, 査読有 (2013) Dec

2;3:3395. doi: 10.1038/srep03395.

Kuboyama T, Luo X, Park K, Blackmore M.G, Tojima T, Tohda C, Bixby J.L, Lemmon V.P, Kamiguchi H. Paxillin phosphorylation counteracts proteoglycan-mediated inhibition of axon regeneration. *Experimental Neurology*, 査読有(2013) 248:157-169. doi:

10.1016/j.expneurol.2013.06.011.

Sugimoto K, Tamura K, Tohda C, Toyooka N, Nemoto H, Matsuya Y.

Structure-activity-relationship studies on dihydrofuran-fused perhydrophenanthrenes as an anti-Alzheimer's disease agent. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 査読有(2013) 21: pp. 4459-4471. doi:

10.1016/j.bmc.2013.05.059.

Teshigawara K, Kuboyama T, Shigyo M, Nagata A, Sugimoto K, Matsuya Y, Tohda C. A novel compound, Denosomin ameliorates spinal cord injury via axonal growth associated with astrocyte-secreted vimentin. *Br. J. Pharmacol.* 査読有(2013) 168(4): 903-919. doi:

10.1111/j.1476-5381.2012.02211.x.

Tohda C, Urano T, Umezaki M, Nemere I, Kuboyama T. Diosgenin is an exogenous activator of 1,25D₃-MARRS/Pdia3/ERp57 and improves Alzheimer's disease pathologies in 5XFAD mice. *Sci. Rep.*, 査読有 2, 535; doi:10.1038/srep00535 (2012)

Tohda C, Nagata A. *Epimedium koreanum* extract and its constituent icariin improve motor dysfunction in spinal cord injury. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 査読有(2012) 2012:731208. doi: 10.1155/2012/731208.

Wang X-H, Zhu H, Konno K, Tohda C, Kazuma K, Kuboyama T, Miyayama S. Screening of fractions from some Chinese herbs for spinal cord injury. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 査読有 (2012) 18(12):246-248. http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTotat-ZSFX201212072.htm

Sugimoto K, Tamura K, Ohta N, Tohda C, Toyooka N, Nemoto H, Matsuya Y. Synthesis of dihydrofuran-fused perhydrophenanthrenes having a phenolic hydroxyl group as a novel anti-Alzheimer's disease agent. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 査読有(2012) 22(1):449-452. doi:

10.1016/j.bmcl.2011.10.127.

Tohda C, Nakada R, Urano T, Okonogi A, Kuboyama T. Kamikihi-to (KKT) rescues axonal and synaptic degeneration associated with memory impairment in a mouse model of Alzheimer's disease, 5XFAD.

Int. J. Neurosci., 査読有 (2011)

121(12):641-648. doi:

10.3109/00207454.2011.602809.

Bai Y, Tohda C, Zhu S, Hattori M, Komatsu K. Active components from Siberian ginseng (*Eleutherococcus senticosus*) for protection of amyloid (25-35)-induced neuritic atrophy in cultured rat cortical neurons. *J. Nat. Med.* 査読有 (2011) 65, 417-423. doi: 10.1007/s11418-011-0509-y.

Joyashiki E, Matsuya Y, Tohda C. Sominone improves memory impairments and increases axonal density in Alzheimer's disease model mice, 5XFAD. *Int. J. Neurosci.*, 査読有 (2011) 121, 181-190. doi: 10.3109/00207454.2010.541571.

Tohda C, Kuboyama T. Current and future therapeutic strategies for functional repair of spinal cord injury. *Pharmacology & Therapeutics*, 査読有(2011) 132, 57-71. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.05.006.

〔学会発表〕(計 36 件)

東田千尋. Improvement of memory function by traditional medicine in Alzheimer's disease model mice. 第 87 回日本薬理学会年会, 2014, 3, 19-21 (仙台)

矢島久成, 杉本健士, 湊大志郎, 東田千尋, 松谷裕二. デノソミン-VD3 ハイブリッドの設計と合成を基盤とした新規アルツハイマー治療薬の開発研究. 複素環化学討論会, 2013, 10, 17-19 (岐阜)

甲田将章, 上山健彦, 執行美智子, 久保山友晴, 東田千尋, 齋藤尚亮, 甲村英二. 脊髄損傷後の機能回復に低分子量タンパク質 Rac が関与する. 日本脳神経外科学会 第 72 回学術総会, 2013, 10, 16-18 (横浜) 発表

執行美智子, 久保山友晴, 東田千尋. Ashwagandha 成分 Sominone の誘導体 Denosomin のアストロサイトを介した脊髄損傷改善作用. 第 30 回和漢医薬学会学術大会, 2013, 8, 31-9,1 (金沢)

田辺紀生, 久保山友晴, 数馬恒平, 紺野勝弘, 東田千尋. 脊髄損傷の運動機能改善効果を持つ漢方生薬の研究. 第 30 回和漢医薬学会学術大会, 2013, 8, 31-9,1 (金沢)

渡り英俊, 嶋田豊, 東田千尋. 加味帰脾湯の tau リン酸化持続抑制によるアルツハイマー病改善作用. 第 30 回和漢医薬学会学術大会, 2013, 8, 31-9,1 (金沢)

柴原直利, 条美智子, 小松かつ子, Zhu Shu, 門脇真, 山本武, 東田千尋, 紺野勝弘, 数馬恒平. 「伝統薬物データベース」の構築 (3) 第 30 回和漢医薬学会学術大会, 2013, 8, 31-9,1 (金沢)

東田千尋. 「アルツハイマー病を改善する和漢薬」第 31 回湯本求真学術講演会, 2013/7/28 (金沢)

久保山友晴, 執行美智子, 東田千尋, 新規

化合物 denosomin はアストロサイトからの vimentin 放出を促進して脊髄損傷マウスの運動機能を改善させる。平成 25 年度神経糖鎖生物学夏の班会議, 2013, 7, 23 - 25 (滋賀)

Tohda C, Urano T, Umezaki M, Kuboyama T. Diosgenin is an exogenous activator of 1,25D₃-MARRS (Pdia3/ERp57) and improves memory dysfunction and axonal degeneration in Alzheimer ' s disease model 5XFAD mice . Neuro 2013、2013, 6, 20-23 (京都)

Shigyo M, Teshigawara K, Kuboyama T, Nagata A, Sugimoto K, Matsuya Y, Tohda C. A novel compound, Denosomin, promotes axonal growth via astrocytes secreting vimentin after spinal cord injury . Neuro 2013、2013, 6, 20-23 (京都)

Kuboyama T, Nishiko H, Tohda C. Endocytosis-mediated axonal growth cone degeneration induced by amyloid . Neuro 2013、2013, 6, 20-23 (京都)

Tanabe N, Kuboyama T, Miyanaga S, Kazuma K, Konno K, Tohda C. Investigation of crude drugs effective for spinal cord injured mice . Neuro 2013、2013, 6, 20-23 (京都)

東田千尋、「神経細胞の一部を再生させることによる脊髄損傷の運動機能改善」に向けて。平成 25 年度 全国脊髄損傷者連合会総会第 12 回富山大会 2013, 6, 8 (砺波)

矢島久成、杉本健士、湊大志郎、東田千尋、松谷裕二、新規アルツハイマー治療薬創製を目指したデノソミン VD₃ ハイブリッドの設計と合成。日本薬学会第 133 年会、2013, 3, 27-30 (横浜)

東田千尋、伝統薬物をベースとしたアカデミア創薬。第 3 回和漢研・がん研ジョイントセミナー アカデミア創薬の心・技・体 2013, 2, 14-15 (金沢)

東田千尋、Diosgenin によるアルツハイマー病モデルマウスの記憶改善作用とその分子メカニズム。富山大学和漢医薬学総合研究所・長崎大学熱帯医学研究所第 3 回交流セミナー、2012, 12, 20-21 (長崎)

Kuboyama T, Teshigawara K, Shigyo M, Sugimoto K, Matsuya Y, Tohda C, A novel compound, Denosomin induces vimentin-secretion from astrocytes, resulting in promotion of axon elongation. Neuroscience 2012, 2012/10/13-17, (New Orleans, USA)

Tohda C, Urano T, Umezaki M, Nemere I, Kuboyama T, Diosgenin is an exogenous activator of 1,25D₃-MARRS (Pdia3/ERp57) and improves memory dysfunction and axonal degeneration in Alzheimer ' s disease model 5XFAD mice. Neuroscience 2012, 2012/10/13-17, (New Orleans, USA)

Shigyo M, Kuboyama T, Teshigawara K,

Sugimoto K, Matsuya Y, Tohda C. Denosomin improves SCI via axonal growth by increasing astrocyte-secreted vimentin. Neuroscience 2012, 2012/10/13-17, (New Orleans, USA)

②Tohda C. Natural medicine study aiming to explore therapeutic strategies for neurodegenerative diseases.

International Symposium on Biomedicine and Drug-Development. Nanotechnology: from Bench to Enduser. 2012/9/25, (Basel, Switzerland)

②松永智子、東田千尋、白焱晶、朱姝、小松かつ子、アルツハイマー病モデルマウスを用いた Eleutheroside B および Eleutheroside E の記憶改善効果の検討。第 29 回和漢医薬学会学術大会、2012, 9, 1 - 2 (東京)

③柴原直利、小松かつ子、Zhu Shu、山本武、門脇真、松永智子、東田千尋、宮永賢、数馬恒平、紺野勝弘、「伝統薬物データベース」の構築 (2) 第 29 回和漢医薬学会学術大会、2012, 9, 1 - 2 (東京)

④Tohda C, Kuboyama T, Teshigawara K, Shigyo M. Novel mechanism of functional recovery from spinal cord injury. 14th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry. 2012/8/26-29, (京都)

⑤久保山友晴、Vance Lemmon、Jerry Silver、東田千尋、上口裕之、阻害性プロテオグリカンによる軸索再生阻害機構の解明。2012 年度包括脳ネットワーク夏のワークショップ。2012/7/25-27, (仙台)

⑥Tohda C. Natural medicine study aiming to explore therapeutic strategies for neurodegenerative diseases. 21st Symposium on Dementia. 2012/4/15 (Seoul, Korea)

⑦梅寄雅人、杉本佳奈子、春木孝之、伊藤泰地、武田湧、兼松佑典、東田千尋、北幸海、立川仁典：量子化学的計算による人参薬効成分：Ginsenoside 類などの薬効機構の解明。日本薬学会第 132 年会、2012, 3/28-31, (札幌)

⑧東田千尋、第 54 回日本薬学会第 132 年会特別シンポジウム 薬学系女性の研究キャリア形成 ～アカデミア・企業・世界を舞台に 2012/3/31 (札幌)

⑨Komatsu K, Zhu S, Tohda C. Genetic, chemical and pharmacological diversity of Ginseng drugs. The 6th CCTNM-KSP-JSP Joint Symposium on Pharmacognosy (Shenyang, China), 2011, 10, 20 - 22 ,

⑩中田理恵、久保山友晴、東田千尋、アルツハイマー病モデルマウスの記憶障害と軸索変性に対する加味帰脾湯の改善作用。第 54 回日本神経化学会大会、2011, 9, 26 - 28 (加賀)

⑪久保山友晴、Jerry Silver、東田千尋、上口裕之：コンドロイチン硫酸プロテオグリカンによる軸索再生阻害のシグナル伝達機構。

第 54 回日本神経化学学会大会, 2011, 9, 26 - 28, (加賀)

③②執行美智子, 長田愛子, 勅使川原匡, 久保山友晴, 松谷裕二, 東田千尋, 脊髄損傷の運動機能回復に關与する Denosomin の軸索伸張作用 第 54 回日本神経化学学会大会, 2011, 9, 26 - 28, (加賀)

③③勅使川原匡, 久保山友晴, 松谷裕二, 東田千尋, 新規化合物 1-deoxy-nor-sominone (Denosomin) によるアストロサイトを介した脊髄損傷の改善作用. 第 54 回日本神経化学学会大会, 2011, 9, 26 - 28, (加賀)

③④中田理恵, 東田千尋, アルツハイマー病モデルマウスの記憶障害と軸索変性を改善する加味帰脾湯の作用, 第 28 回和漢医薬学会学術大会, 2011, 8, 27 - 28, (富山)

③⑤Wang XH, Kuboyama T, Miyayama S, Kazuma K, Konno K, Satake M, Tohda C. Searching for natural medicines that improve spinal cord injury, 第 28 回和漢医薬学会学術大会, 2011, 8, 27 - 28, (富山)

③⑥柴原直利, 東田千尋, Zhu Shu, 櫻井宏明, 数馬恒平, 山本武, 小泉桂一, 紺野勝弘, 門脇真, 小松かつ子: 「伝統医薬データベース」の構築, 第 28 回和漢医薬学会学術大会, 2011, 8, 27 - 28, (富山)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 2 件)

名称: アルツハイマー病等を含む神経疾患の 1,25D₃-MARRS が關与する治療薬及び治療法

発明者: 東田千尋

権利者: レジリオ株式会社

種類: 特許

番号: PCT/JP2013/070064

出願年月日: 2013, 7, 24

国内外の別: 国際

名称: アルツハイマー病の治療薬と治療法

発明者: 東田千尋

権利者: 東田千尋

種類: 特許

番号: 特願 2013-008136

出願年月日: 2013, 1, 21

国内外の別: 国内

取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

東田 千尋 (TOHDA, Chihiro)

富山大学・和漢医薬学総合研究所・准教授

研究者番号: 10272931

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

松谷 裕二 (MATSUYA, Yuji)

富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)・

教授

研究者番号: 50255858

久保山 友晴 (KUBOYAMA, Tomoharu)

富山大学・和漢医薬学総合研究所・助教

研究者番号: 10415151

勅使川原 匡 (TESHIGAWARA Kiyoshi)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・助教

研究者番号: 40403737