

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 26 日現在

機関番号：13201

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670044

研究課題名(和文) 伝統薬物をベースとした創薬 新しいパラダイムの創生

研究課題名(英文) Traditional medicine-based drug development-creation of new paradigm-

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) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：慢性期脊髄損傷を改善する薬物の探索を行った結果、肉從蓉水エキスと苦参水エキスが、受傷後慢性期からの投与で、運動機能を改善させることを初めて見出した。肉從蓉エキスには、骨格筋増殖作用および、骨格筋細胞からの軸索伸展因子放出活性があることを初めて見出した。

苦参は、軸索伸展阻害分子のCSPGをコーティングした培養皿上でも軸索伸展活性を有し、その活性化合物はmatrineであった。Matrineのシグナリングを網羅的に探索したところ、matrineはHSP90と結合しHSP90のシャペロン活性を増加させることを新たに見出した。

研究成果の概要(英文)：We explored effective crude drugs that improved motor function of spinal cord injured mice when administered at chronic phase after injury. Water extracts of Cistanche Herba and Sophorae Radix showed significant effects. The extract of Cistanche Herba enhanced proliferation of myocytes and released novel axonal growth factors. The water extract of Sophorae Radix extended axons even on CSPG-coated dishes. Matrine was identified as active compound in the extract. A comprehensive analysis of direct binding molecule of matrine, indicated that HSP90 bound to matrine. The binding increased chaperone activity of HSP90.

研究分野：神経薬理学

キーワード：脊髄損傷 骨格筋萎縮 軸索修復 運動ニューロン 生薬

## 1. 研究開発当初の背景

### (1) 脊髄損傷とは

脊髄損傷では、外傷性圧縮あるいは横断した脊髄内でニューロンやミエリンが破壊され脳と末梢を繋ぐ信号が断裂され、損傷脊髄節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。近年、胚性幹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、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.) マウス由来の神経幹細胞の移植でも、受傷後9日後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日後の移植では全く無効であり (Molecular Brain (2013) 6, 3.) 受傷後慢性期患者に対する有効な治療戦略は提示されていない。つまり、慢性期に至った脊髄損傷の機能回復は依然として極めて困難であるというのが現状である。しかし、世界中に既に250万人以上とされている脊髄損傷患者に希望の光を照らすためには、慢性期脊髄損傷の機能回復にこそチャレンジしなければならぬ。

### (2) 慢性期へのアプローチ

慢性期の脊髄損傷が高度に難治性である理由は、種々の細胞における複数の要因が複雑に関与していることであり、ある要因だけを解決しても機能回復に至らないことが示唆されている。申請者はこれまで、種々の伝統薬物から、軸索伸展作用、アストロサイトの性質変換作用、細胞死抑制作用、マイクログリア減少作用といった多岐にわたる薬効を有する薬物の開発研究を実施してきた。これらの薬物に加えて、慢性期特有の生体内の環境変化を好転させる薬物を新たに探索することが重要であり、且つこれまで研究が進んでいない点であることに着目した。本研究により明らかになる複数の薬物によるカクテル療去を構築し、脊髄損傷の機能回復を複雑に阻んでいる多様な要因を解除する。探索リソースとしては、世界の伝統医学で用いられている生薬。申請者の所属機関において品質と基原植物が同定され「伝統薬物ライブラリー」として管理されているもの約150種に関して、in vitro, in vivo での種々の活性試験により、活性化化合物の単離・同定に至る。細胞移植という選別手法とは別に、投薬による機能回復が実現すれば、多くの脊髄損傷患者がアクセスできる“夢の治療法”となる。さらにそれら薬物によって動員されるシグナリングパスウェイについても解析することで、治療に不可欠な分子機序を明らかにできる。本研究は iPS 細胞研究をもってしても越えられないハードルを乗り越えるべく、慢性期脊髄損傷の回復実現に挑むことである。

## 2. 研究の目的

現在、慢性期脊髄損傷 (受傷後、数か月、数年を経た状態) の治療は極めて困難とされている本研究は、この難題に挑戦し機能回復を実現することを目的とする。そのために肝要な点として、“損傷局所の再生”という視点は尠ならず、慢性期の根本的問題である“全身的な神経回路リレー不全”を活性化し multiplex recovery を実現

するための化合物カクテル療去を見出す。活性化化合物は申請者の所属機関が構築・管理している「伝統薬物ライブラリー」に収められている高品質の生薬エキスの活性検出により同定する。さらに、活性化化合物の直接の作用点とその下流の分子機序を同定する。これにより、有効な手立てがなかった慢性期脊髄損傷の回復を導く生体内のファクターが解明されることに繋がる。

## 3. 研究の方法

本研究では、慢性期脊髄損傷に対する画期的治療薬の開発と、その分子メカニズムの解明を目的とする。ポイントは、機能回復が困難な複数の理由をそれぞれ解決する薬物を合わせたカクテル療去を目指す点にある。具体的には下記の順番で実施する。

### (1) 運動ニューロンと骨格筋組織のシナプス結合を促進する薬物の探索とその分子機序の解析

マウス胎児脳脊髄から骨格筋細胞を初代培養し、125種類の高品質生薬エキスを処置し、conditioned medium を取った。それらをマウス大脳皮質神経細胞に処置し軸索伸展活性を検出した。

### (2) 受傷後慢性期の軸索伸展を阻んでいる環境要因を変える化合物の発見 (生薬ライブラリーより)

軸索伸展阻害分子である CSPG をコーティングした培養皿上に、胎児マウス大脳皮質より調製した初代培養神経細胞を播種し、110種類の生薬エキスを処置を行った。

## 4. 研究成果

(1) 慢性期脊髄損傷が難治性である要因の一つである骨格筋萎縮を改善する薬物を探索するため、マウス胎児脳脊髄から骨格筋細胞を初代培養し、125種類の生薬エキスを処置し、conditioned medium を取った。それらをマウス大脳皮質神経細胞に処置し軸索伸展活性を検出したところ、肉従容水エキスに、骨格筋細胞からの軸索伸展因子放出活性があることを初めて見出した。さらに、その軸索伸展因子として X と Z (非公開) の2分子の同定に成功した。X, Z は骨格筋から分泌されること知られていなかった分子である。また肉従容水エキスには骨格筋筋管作用があることも見出した。また、脊髄損傷マウス受傷後慢性期に入ってから、後肢に肉従容水エキスを注射すると、運動機能改善を見出した。肉じゅう容水エキス中の活性成分 Y (非公開) も見出した。

(2) 軸索伸展阻害分子の CSPG をコーティングした培養皿上でも軸索伸展活性を有する生薬として苦参を見出し、その中の活性化化合物として matrine を同定した。Matrine を慢性期脊髄損傷マウスに経口投与すると、運動機能が有意に改善した。Matrine のシグナリングを明らかにする目的で、その結合タンパク質を網羅的に探索したところ、matrine と HSP90 が結合すること、その結合によって HSP90 のシャペロン活性が増加することを新たに見出した。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び専攻研究者には下線)

[雑誌論文](計16件) 全て査読有

Shigyo M, Tohda C. Extracellular vimentin is a novel axonal growth facilitator for functional recovery in spinal cord injured mice. *Scientific Reports* (2016) 6:28293. doi:10.1038/srep28293.

Tanabe N, Kuboyama T, Kazuma K, Konno K, Tohda C. The extract of roots of *Sophora flavescens* enhances the recovery of motor function by axonal growth in mice with a spinal cord injury. *Frontiers in Pharmacology* (2016) 6:326. doi: 10.3389/fphar.2015.00326.

Tohda C. New age therapy for Alzheimer's disease by neuronal network reconstruction. *Biol Pharm Bull* (2016) 39(10), 1569-1575. doi: 10.1248/bpb.b16-00438

Sugimoto K, Yajima H, Hayashi Y, Minato D, Terasaki S, Tohda C, Matsuya Y. Synthesis of Denosomin-Vitamin D3 Hybrids and Evaluation of their Anti-Alzheimer's Disease Activities. *Organic Lett.* (2015) 17(23):5910-5913. doi: 10.1021/acs.orglett.5b03138.

Watari H, Shimada Y, Tohda C. Cytosolic aspartate aminotransferase, a direct binding protein of kamikihito, regulates axon growth. *Traditional Kampo Medicine* (2016) 3, 41-49. doi: 10.1002/tkm2.1037

Yang Z, Kuboyama T, Kazuma K, Konno K, Tohda C. Active constituents from *Drynaria fortunei* Rhizomes on the attenuation of A $\beta$ 25-35-induced axonal atrophy. *J Natural Products* (2015) 78(9):2297-2300. doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b00290.

Shigyo M, Kuboyama T, Sawai Y, Tada-Umezaki M, Tohda C. Extracellular vimentin interacts with insulin-like growth factor 1 receptor to promote axonal growth. *Scientific Reports* (2015) 5:12055. doi:10.1038/srep12055.

東田千尋, 渡り英俊. アルツハイマー病の記憶障害を改善するリネン酸・カプサイシン. *日本薬理学雑誌* (2015) 145, 224-228.

Kuboyama T, Lee Y-A, Nishiko H, Tohda C. Inhibition of clathrin-mediated endocytosis prevents amyloid- $\beta$ -induced axonal damage. *Neurobiology of Aging* (2015) 36(5):1808-1819.

Watari H, Shigyo M, Tanabe N, Tohda M, Cho K-H, Kyung P-S, Jung W-S, Shimada Y, Shibahara N, Kuboyama T, Tohda C. Comparing the effects of kamikihito in Japan and kani-guibi-tang in Korea on memory enhancement: working towards the development of a global study. *Phytother Res* (2015) 29(3):351-356. doi: 10.1002/ptr.5250.

Shigyo M, Tanabe N, Kuboyama T, Choi SH, Tohda C. New reliable scoring system, Toyama Mouse Score, to evaluate locomotor function following spinal cord injury in mice. *BMC Research Note* (2014) 7:332. doi: 10.1186/1756-0500-7-332.

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.

Kuboyama T, Tohda C, Komatsu K. Effects of

Ashwagandha (roots of *Withania somnifera* Dunal) on neurodegenerative diseases. *Biol Pharm Bull* (2014) 37(6):892-897.

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 News & Hot Paper* (2014) 32(3):416-417.

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

Zhang H-Y, Yarakawa 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*, (2014) 24(2):604-608. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.12.008.

[学会発表](計61件) 11以外査読有

- 1) 細井 徹, 東田千尋 他. 生薬 alkannin と shikonin の A $\beta$  とタウタンパク凝集阻害と神経細胞障害活性: 抗アルツハイマー病薬創製に向けて. *日本薬学会第137年会* 2017, 3, 24 - 27 (仙台)
- 2) 久保山友晴, 東田千尋 他. アルツハイマー病治療を目指した伝統薬物研究. *日本薬学会北陸支部会128回例会* 2016, 11, 27 (金沢) 小藪誠也, 他. マイクログリアの良性化活性を有する生薬の探索. *日本薬学会北陸支部会128回例会* 2016, 11, 27 (金沢)
- 3) Tohda C, 他. The human placenta-derived drug, Laennec, improves cognitive dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease. *Society for Neuroscience 46th Annual Meeting (Neuroscience 2016)* 2016, 11, 12 - 16 (San Diego, USA)
- 4) Tanabe N, Kuboyama T, Tohda C. Matrine facilitates axonal growth and improves motor function in spinal cord injury in acute and chronic phases. *Society for Neuroscience 46th Annual Meeting (Neuroscience 2016)* 2016, 11, 12 - 16 (San Diego, USA)
- 5) Yang Z, Kuboyama T, Tohda C. Approach to identify anti-Alzheimer's disease compounds that are delivered into the brain after administration of traditional medicine. *Society for Neuroscience 46th Annual Meeting (Neuroscience 2016)* 2016, 11, 12 - 16 (San Diego, USA)
- 6) Shigyo M, Tohda C. Extracellular vimentin is a novel axonal growth facilitator for functional recovery in spinal cord-injured mice. *Society for Neuroscience 46th Annual Meeting (Neuroscience 2016)* 2016, 11, 12 - 16 (San Diego, USA)
- 7) Kobayashi R, Tohda C, 他. Kamikihito regulates axonal growth via cytosolic aspartate aminotransferase activation. *Society for Neuroscience 46th Annual Meeting (Neuroscience*

- 2016) 2016, 11, 12 - 16 (San Diego, USA)
- 8) Yang X, Kuboyama T, Tohda C. Reduction of HSC70 relates to diosgenin-induced memory improvement in a mouse model of Alzheimer's disease. Society for Neuroscience 46th Annual Meeting (Neuroscience 2016) 2016, 11, 12 - 16 (San Diego, USA)
  - 9) Tanie Y, Kuboyama T, Tohda C. Extracellular neuroleukin improves hindlimb motor dysfunction of spinal cord injury. Society for Neuroscience 46th Annual Meeting (Neuroscience 2016) 2016, 11, 12 - 16 (San Diego, USA)
  - 10) 東田千尋 他. 生薬エキス投与後に脳内で検出される成分の同定とそのアルツハイマー病改善メカニズムの解析. 第21回天然薬物の開発と応用シンポジウム(千葉) 2016, 10, 27-28. 口頭発表(招待講演)
  - 11) 東田千尋, 久保山友晴 他. ヒト胎盤神経ラエンネックによるアルツハイマー病モデルマウスの記憶障害改善作用. 第5回JBP研究会 2016, 9, 30 - 10, 1 (久留米) 査読無
  - 12) 東田千尋 他. ヒト胎盤神経ラエンネックによるアルツハイマー病モデルマウスの記憶障害改善作用とメカニズムの解析. シンポジウム「天然薬物の優れた機能と作用機序を解明する新しいアプローチ」日本生薬学会第63回年会 2016, 9, 24-25, (富山)
  - 13) 東田千尋 他. ヒト胎盤神経ラエンネックによるアルツハイマー病モデルマウスの記憶障害改善作用. 第59回日本神経化学学会大会 2016, 9, 8 - 10 (福岡)
  - 14) 小谷篤, 久保山友晴, 東田千尋 他. 骨格筋を活性化することにより慢性期脊髄損傷を改善する薬物の研究. 第59回日本神経化学学会大会 2016, 9, 8 - 10 (福岡) 口頭発表 査読有
  - 15) 谷江良崇, 久保山友晴, 東田千尋 他. 細胞外 neuroleukin は脊髄損傷の運動機能障害を回復させる. 第59回日本神経化学学会大会 2016, 9, 8 - 10 (福岡)
  - 16) 小林祐京, 東田千尋 他. 加刺調節は cytosolic aspartate aminotransferase の活性化を介して軸索伸長を制御する. 第59回日本神経化学学会大会 2016, 9, 8 - 10 (福岡)
  - 17) Yang Z, Kuboyama T, Tohda C. Naringenin restores axonal degeneration and memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. 第59回日本神経化学学会大会 2016, 9, 8 - 10 (福岡)
  - 18) 標熙蒙, 久保山友晴, 東田千尋. Diosgenin によるアルツハイマー病の記憶回復に HSC70 の減少が関与する. 第59回日本神経化学学会大会 2016, 9, 8 - 10 (福岡)
  - 19) 田辺紀生, 久保山友晴, 東田千尋. 急性期および慢性期脊髄損傷における運動機能への matrine の作用. 第59回日本神経化学学会大会 2016, 9, 8 - 10 (福岡)
  - 20) 葛躍卓, 東田千尋 他. Effects of oleanane-type saponins from the leaves of *Eleutherococcus senticosus* on axonal outgrowth. 第33回和漢医薬学会学術大会 2016, 8, 27-28 (東京)
  - 21) Watari H, Tohda C 他. Comparing the effects of kamikihito in Japan and Kami-Guibi-Tang in Korea on memory enhancement: working towards the development of a global study. The 5th Joint Symposium-WHO CCs for Traditional Medicine in Japan & Korea "Integration and Modernization of Traditional Medicine" 2016, 5, 20 (Korea)
  - 22) 東田千尋. 平成 28 年度 日本薬学会学術振興賞受賞講演「神経変性疾患の新しい治療戦略に関する研究」2016/3/29 (横浜)
  - 23) 東田千尋, 和漢薬による神経変性疾患の改善作用の解析 - 病気を治す分子を見出すアプローチ 日本薬学会第 136 年会シンポジウム「和漢薬の科学基盤: 新たな創薬方法論と疾病治療戦略の創生を目指して」2016/3/26-29(横浜)
  - 24) 執行美智子, 東田千尋. アストロサイトから分泌される vimentin を介した脊髄損傷作用メカニズムの解明. 第 50 回日本脊髄障害医学会 2015, 11, 19-20 (東京)
  - 25) 田辺紀生, 東田千尋. 苦参およびその含有成分 matrine は軸索伸長を促進し, 脊髄損傷マウスの運動機能不全を改善する. 第 50 回日本脊髄障害医学会 2015, 11, 19-20 (東京)
  - 26) 執行美智子, 久保山友晴, 東田千尋 他. 細胞外 vimentin による軸索伸長作用メカニズムの解明. 日本薬学会北陸支部第 127 回例会 2015, 11, 15(富山)
  - 27) 東田千尋. 伝統薬物-based 創薬によるアルツハイマー病の治療戦略. 第 133 回日本薬理学会関東支部会ミニシンポジウム 2015, 10, 10 (千葉)
  - 28) Yang X, Kuboyama T, Tohda C. Diosgenin decreases the expression of HSC70 and improves memory function in Alzheimer's disease model mice. 第 58 回日本神経化学学会大会 2015, 9, 11-13 (大宮)
  - 29) Yang Z, Kuboyama T, Tohda C. Brain-Active Herbal Metabolites for the Treatment of Alzheimer's Disease. 第 58 回日本神経化学学会大会 2015, 9, 11-13 (大宮)
  - 30) Kobayashi R, Tohda C. 他. Cytosolic aspartate aminotransferase relates to axonal growth control under A treatment. 第 58 回日本神経化学学会大会 2015, 9, 11-13 (大宮)
  - 31) Shigyo M, Kuboyama T, Tohda C. 他. Extracellular vimentin interacts with insulin-like growth factor I receptor to promote axonal growth. 第 58 回日本神経化学学会大会 2015, 9, 11-13 (大宮)
  - 32) Tanabe N, Kuboyama T, Tohda C. 他. Immediate or delayed administrations of matrine improve motor dysfunction in spinal cord injured mice. 第 58 回日本神経化学学会大会 2015, 9, 11-13 (大宮)
  - 33) Tanie Y, Kuboyama T, Tohda C. 他. The mechanism of Denosmin in astrocytes leading to release of axonal growth factors. 第 58 回日本神経化学学会大会 2015, 9, 11-13 (大宮)
  - 34) 標熙蒙, 久保山友晴, 東田千尋. Diosgenin によるアルツハイマー病の記憶回復に関わるシグナル分子の探索. 第 32 回和漢医薬学会学術大会 2015, 8, 22 -23 (富山)
  - 35) 小暮智里, 東田千尋. ヒト胎盤エキスによるアルツハイマー病モデルマウスの記憶障害改善作用.

- 第32回和漢医薬学会学術大会 2015, 8, 22 -23 (富山)
- 36) Yang Z, Kuboyama T, Tohda C. Crude drug-derived brain-active constituents for improvement of Alzheimer's disease. 第32回和漢医薬学会学術大会 2015, 8, 22 -23 (富山)
- 37) 東田千尋, 久保山友晴 他. 伝統薬物研究が拓く認知症の根本治療戦略. 医療薬学フォーラム2015 第23回クリニカルファーマシーシンポジウム 2015, 7, 4 - 5 (名古屋)
- 38) 東田千尋. 神経変性疾患治療のイノベーションを目指した漢方研究. 第66回日本東洋医学学会学術総会 シンポジウム「漢方研究の新たな展開」2015, 6, 12 - 14 (富山) 招待講演
- 39) Sugimoto K, Tohda C, 他. DESIGN, SYNTHESIS, AND BIOLOGICAL EVALUATION OF PROMISING ANTI-ALZHEIMER'S COMPOUNDS HAVING DIHYDROPYRONE UNIT AS A KEY COMPONENT. XVI International Conference on Heterocycles in Bioorganic Chemistry (Bioheterocycles 2015) 2015, 6, 8-11 (Metz, France)
- 40) 大野木宏, 東田千尋 他. アルツハイマー型認知症モデルマウスの認知機能に対するヤムズゲニン®含有トゲドコロ末の効果. 第15回日本抗加齢医学会総会 2015, 5, 29 - 31 (福岡)
- 41) 村田賢信, 東田千尋 他. アルツハイマー治療薬開発を指向したDenosomin-Vitamin D3ハイブリッドの設計と合成. フォーラム富山「創薬」2015, 5, 28 (富山)
- 42) Kuboyama T, Tohda C, 他. A novel compound, denosomin, ameliorates motor function in spinal cord injured mice via axonal growth associated with astrocyte-secreted vimentin. JMSA New York Life Science Forum 2015 2015, 4, 12 (NYU Langone Medical Center, New York)
- 43) Tohda C, 他. The mechanism of diosgenin-induced cognitive enhancement in Alzheimer's disease model mice and normal mice. Society for Neuroscience 44th Annual Meeting (Neuroscience 2014) 2014, 11, 15 - 19 (Washington DC, USA)
- 44) Kuboyama T, Tohda C, 他. Clathrin-mediated endocytosis is a key target for amyloid  $\beta$ -induced axonal degeneration and memory impairment. Society for Neuroscience 44th Annual Meeting (Neuroscience 2014) 2014, 11, 15 - 19 (Washington DC, USA)
- 45) Shigyo M, Kuboyama T, Tohda C. Extracellular vimentin promotes axonal growth via IGF1R. Society for Neuroscience 44th Annual Meeting (Neuroscience 2014) 2014, 11, 15 - 19 (Washington DC, USA)
- 46) Yang Z, Kuboyama T, Tohda C. DR-induced cognitive enhancement in Alzheimer's disease model mice, 5xFAD, and underlying mechanisms. Society for Neuroscience 44th Annual Meeting (Neuroscience 2014) 2014, 11, 15 - 19 (Washington DC, USA)
- 47) Tanabe N, Kuboyama T, Kazuma K, Konno K, Tohda C. Improvement of motor dysfunction in acute and chronic phases in spinal cord injury mice by a crude drug-derived compound. Society for Neuroscience 44th Annual Meeting (Neuroscience 2014) 2014, 11, 15 - 19 (Washington DC, USA)
- 48) Watari H, Tohda C, 他. Aspartate aminotransferase is a direct target protein of kamikihito and mediates the anti-Alzheimer's disease effect. The 17th International Congress of Oriental Medicine. 2014, 11, 1-3 (Taipei, Taiwan).
- 49) Tohda C. Traditional Medicine-based Drug Development: our approach to new therapeutic strategies for neurodegenerative diseases. The 14th International Symposium on Traditional Medicine in Toyama 2014. 2014, 10, 27-28 (Toyama) 招待講演
- 50) 執行美智子, 久保山友晴, 東田千尋. 細胞外 vimentinはIGF1Rを介して軸索伸長を促進する. 第36回日本生物学的・精神医学会第57回日本神経化学会大会合同年会 2014, 9, 29 - 10, 1 (奈良)
- 51) Shigyo M, Kuboyama T, Tohda C. Extracellular vimentin promotes axonal growth via IGF1R. 第13回次世代を担う若手ファーマイオフォーラム 2014. 2014, 9, 20 - 21 (富山)
- 52) 田辺紀生, 久保山友晴, 東田千尋. 急性期および慢性期脊髄損傷において運動機能改善を促す生薬とその活性成分の研究. 第13回次世代を担う若手ファーマイオフォーラム2014. 2014, 9, 20 - 21 (富山)
- 53) Tohda C, 他. Diosgenin-induced cognitive enhancement in normal mice is mediated by 1,25D3-MARRS. 第37回日本神経科学大会, 2014, 9, 11 - 13 (横浜)
- 54) Kuboyama T, Tohda C, 他. Inhibition of clathrin-mediated endocytosis prevents amyloid  $\beta$ -induced growth cone collapse, axonal atrophy and memory impairment. 第37回日本神経科学大会, 2014, 9, 11 - 13 (横浜)
- 55) Shigyo M, Kuboyama T, Tohda C, 他. New reliable scoring system, Toyama Mouse Score, to evaluate locomotor function following spinal cord injury in mice. 第37回日本神経科学大会, 2014, 9, 11 - 13 (横浜)
- 56) Yang Z, Kuboyama T, Tohda C. DR improves memory impairment in Alzheimer's disease model mice, 5xFAD, and attenuates amyloid  $\beta$ -induced axonal atrophy. 第37回日本神経科学大会, 2014, 9, 11 - 13 (横浜)
- 57) Tanabe N, Kuboyama T, Kazuma K, Konno K, Tohda C. The recovery of motor function by a crude drug and its active constituent in spinal cord injured mice. 第37回日本神経科学大会, 2014, 9, 11 - 13 (横浜)
- 58) 東田千尋. 平成26年度和漢医薬学会学術貢献賞受賞講演 「和漢薬研究が拓く神経変性疾患の新しい治療戦略」 2014/8/31-9/1 (千葉)
- 59) 渡り英俊, 久保山友晴, 東田千尋 他. 日本および韓国で用いられているカトリン糖質の認知増進作用の比較. 第31回和漢医薬学会学術大会 2014, 8, 30 -31 (千葉)
- 60) 東田千尋. 伝統薬物-based 創薬~神経変性疾患の

新治療戦略を導くアプローチ～天然薬物研究方  
法論アカデミー第17回富山シンポジウム 天然薬  
物からの創薬, 2014/7/26-27(富山) 特別講演  
61) 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) シンポジウム口頭

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計7件)

名称: 記憶改善用ペプチド  
発明者: 東田千尋, 郭太乙, 宮崎博之  
権利者: 株式会社日本生物製剤, 国立大学法人富山大学  
種類: 特許  
番号: 特願2017-024946  
出願年月日: 平成29年2月14日  
国内外の別: 国内  
出願人: 株式会社日本生物製剤, 国立大学法人富山大学

名称: 神経回路網の再構築・賦活剤  
発明者: 東田千尋, 小松かつ子  
権利者: レジリオ株式会社  
種類: 特許  
番号: 特願2015-161125  
出願年月日: 平成27年8月18日  
国内外の別: 国内, PCT  
出願人: レジリオ株式会社

名称: アルツハイマー病等を含む神経疾患の1, 25D  
3-MARRSが関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: 特願2015-150222  
出願年月日: 平成27年7月30日  
国内外の別: 国内  
出願人: レジリオ株式会社

名称: 神経回路網の再構築・賦活用医薬または食品  
発明者: 東田千尋, 久保山友晴, 楊志友  
権利者: レジリオ株式会社  
種類: 特許  
番号: 特願2015-130692  
出願年月日: 平成27年6月30日  
国内外の別: 国内  
出願人: レジリオ株式会社

名称: 脊髄損傷後慢性期の機能改善剤  
発明者: 東田千尋, 久保山友晴, 田辺紀生  
権利者: 国立大学法人富山大学  
種類: 特許  
番号: 特願2014-157268  
出願年月日: 平成26年8月1日  
国内外の別: 国内  
出願人: 国立大学法人富山大学

名称: 記憶障害の予防及び/又は治療のための組成物  
発明者: 東田千尋, 大野木宏  
権利者: タカラバイオ株式会社, 国立大学法人富山大学  
種類: 特許  
番号: 特願2014-102633  
出願年月日: 平成26年8月1日  
国内外の別: 国内  
出願人: タカラバイオ株式会社, 国立大学法人富山大学

名称: アルツハイマー病の治療薬を含む、神経細胞の軸  
索の機能不全が関与する疾患の治療剤  
発明者: 東田千尋, 松谷裕二, 杉本健士  
権利者: レジリオ株式会社  
種類: 特許  
番号: 特願2015-130692  
出願年月日: 平成26年4月25日  
国内外の別: 国内, PCT  
出願人: レジリオ株式会社

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:

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

東田 千尋 (TOHDA, Chihiro)  
富山大学・和翼医薬学総合研究所・准教授

研究者番号: 10272931

### (2) 研究分担者

紺野 勝弘 (KONNO, Katsuhiko)  
富山大学・和翼医薬学総合研究所・客員教授  
研究者番号: 40215471

数馬 恒平 (KAZUMA, Kohei)

富山大学・和翼医薬学総合研究所・客員助教  
研究者番号: 70552446

### (3) 連携研究者

久保山 友晴 (KUBOYAMA, Tomoharu)  
富山大学・和翼医薬学総合研究所・助教  
研究者番号: 10415151