

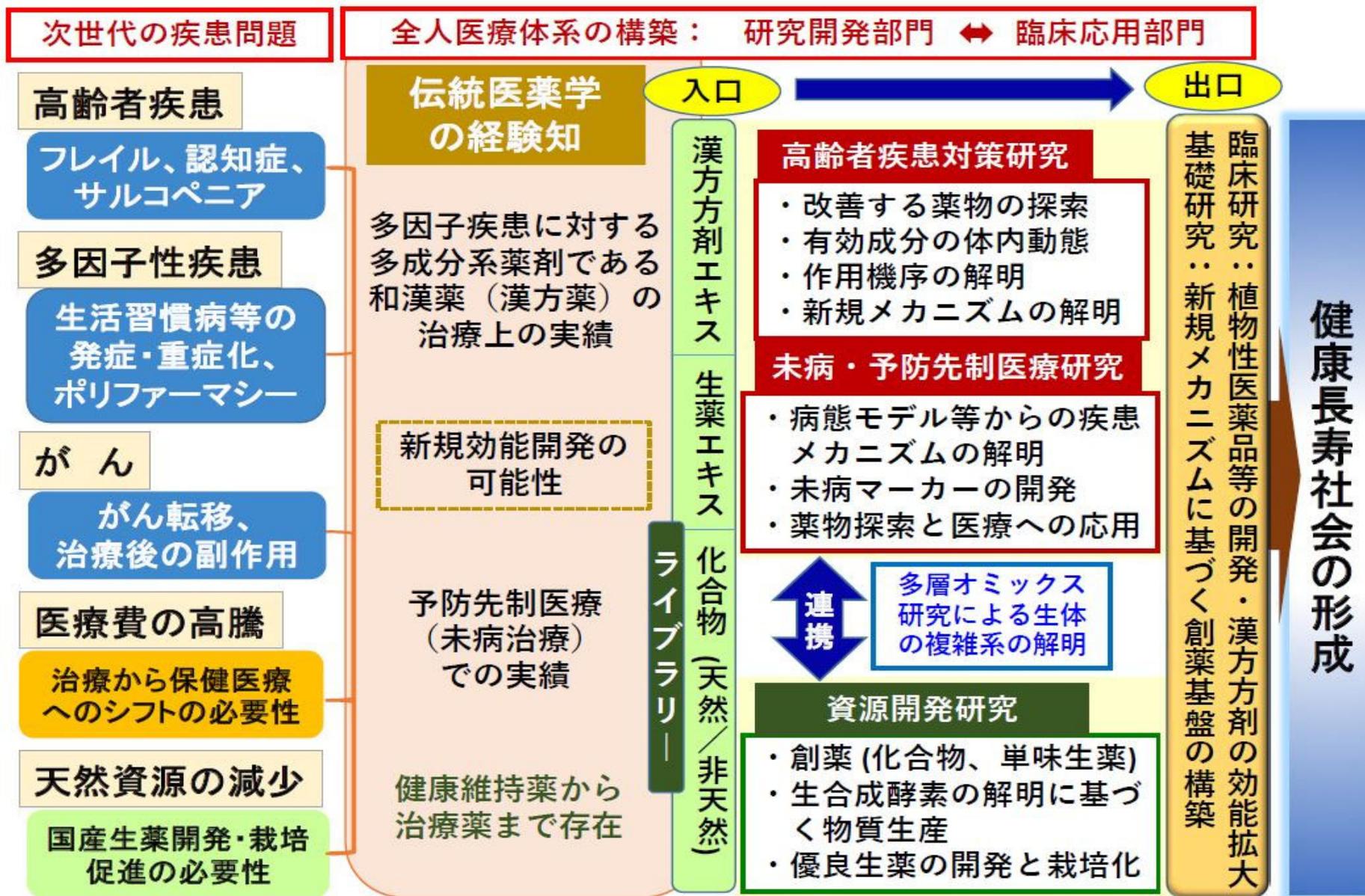
文部科学省と国立大学附置研究所・センター 個別定例ランチミーティング

第101回 富山大学 和漢医薬学総合研究所 (2024.11.8)

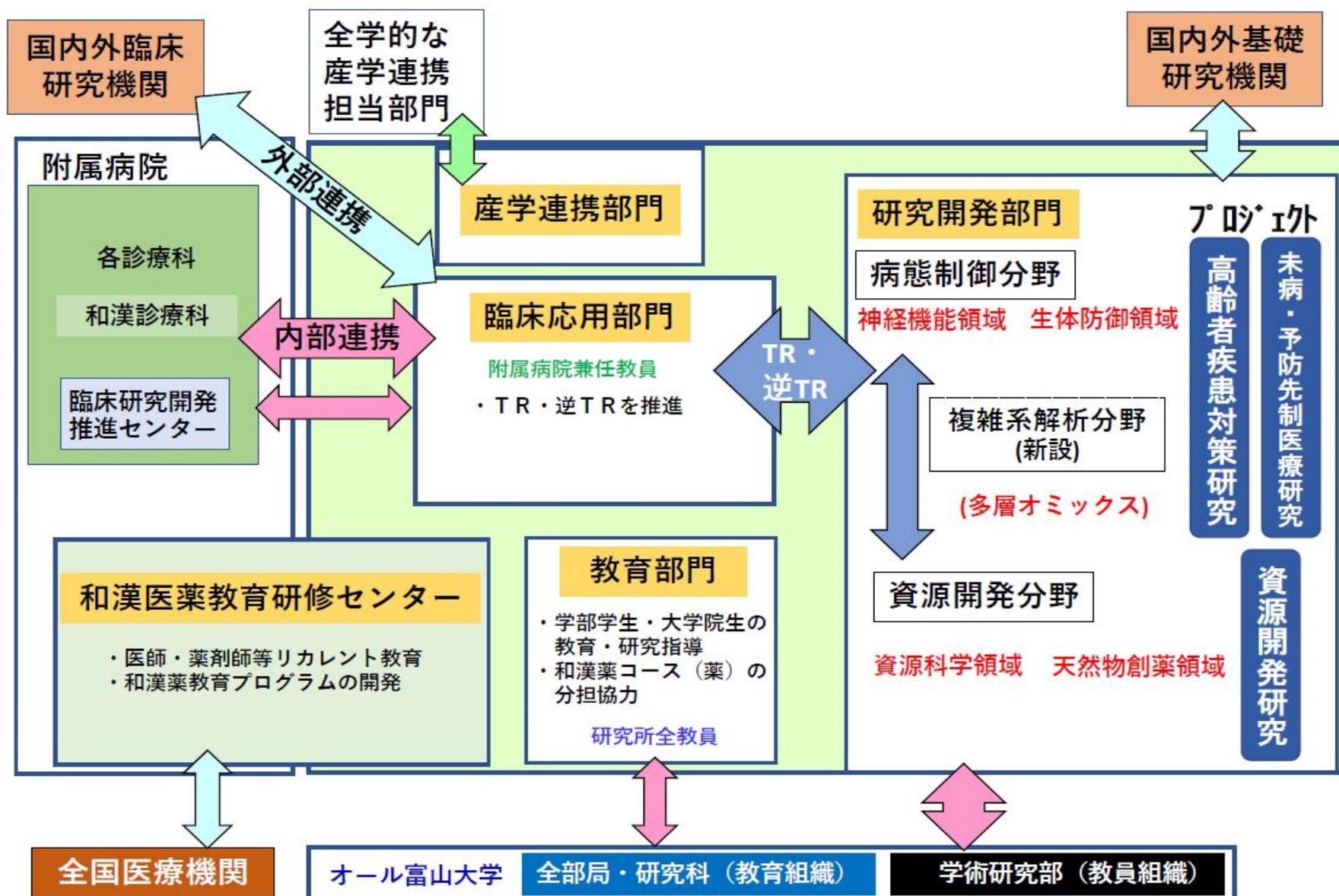
12:05 – 12:10 (5分) : 和漢医薬学総合研究所の概要
所長 早川 芳弘

12:10 – 12:25 (15分) : 若手研究者からのプレゼンテーション
「和漢薬研究によって見出されたアルツハイマー病
の根本的治療の可能性」
助教 楊 熙蒙 (ヤン シモン)

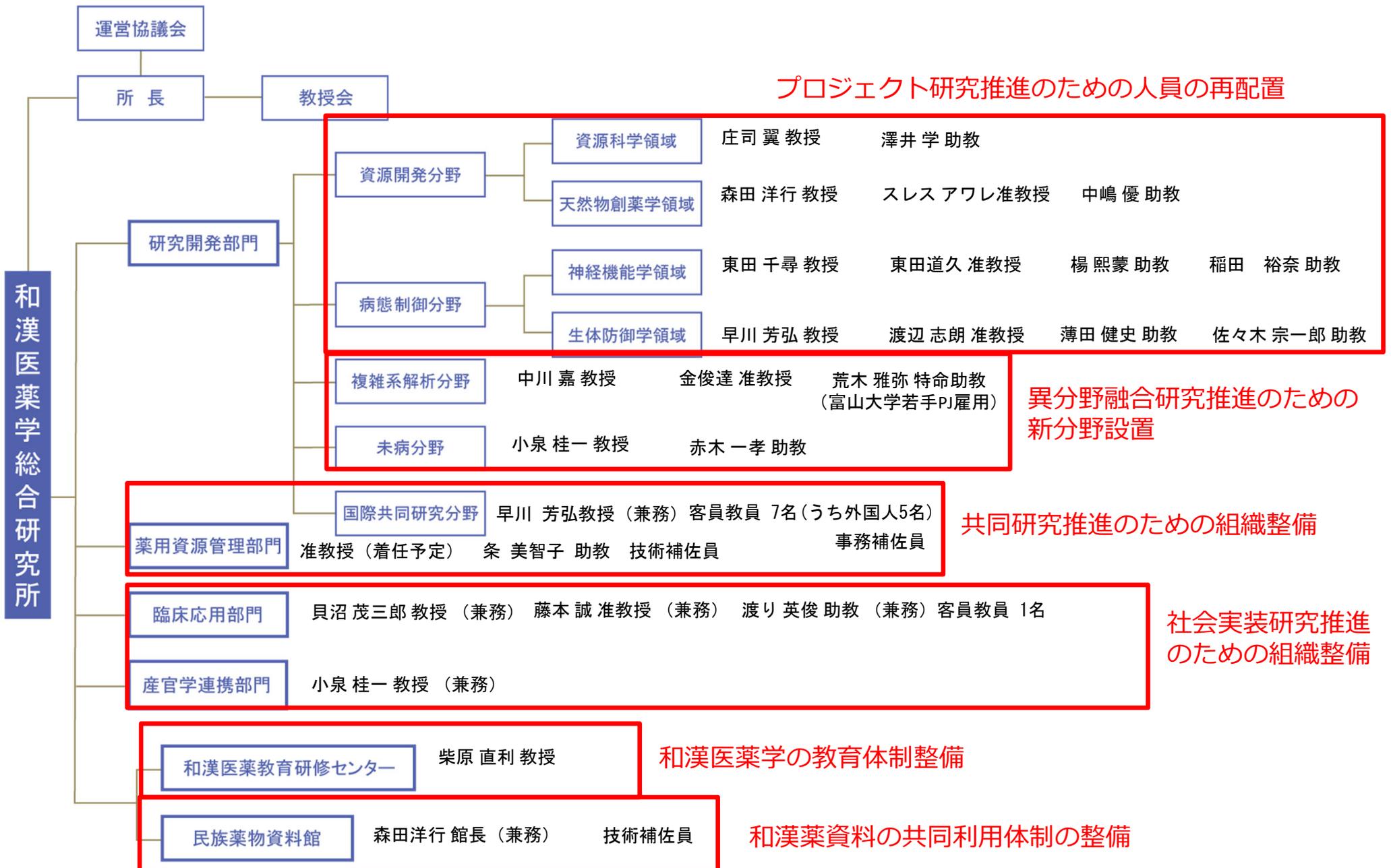
12:25 – 12:45 (20分) : 質疑応答



「東西医薬学の融合を基盤とした次世代医療科学・ヘルスケアの創生」をミッションとし、健康長寿社会の実現にむけた社会実装研究を推進することを目指して富山大学の全学的な支援を受けている。

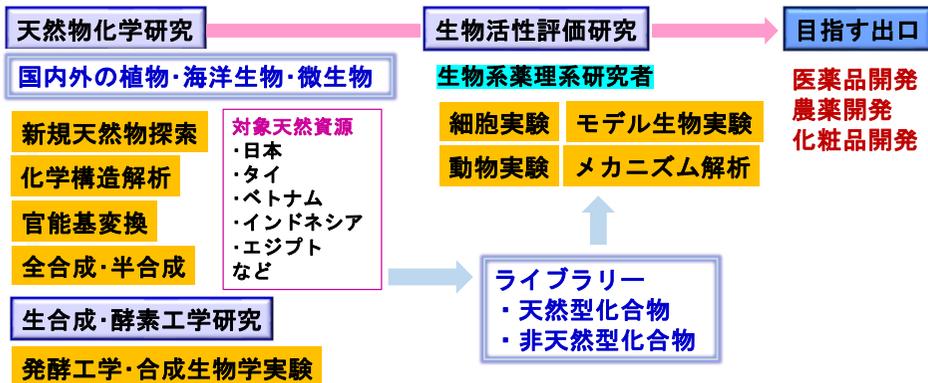


和漢研の共同利用・共同研究体制の改善のための組織改革を富山大学内ワーキンググループで全学的に議論し、プロジェクト研究体制の構築を軸として大幅な人員の再配置、および融合研究分野の新設、臨床研究ならびに共同研究の推進体制の構築と人材育成教育体制の整備を行った。

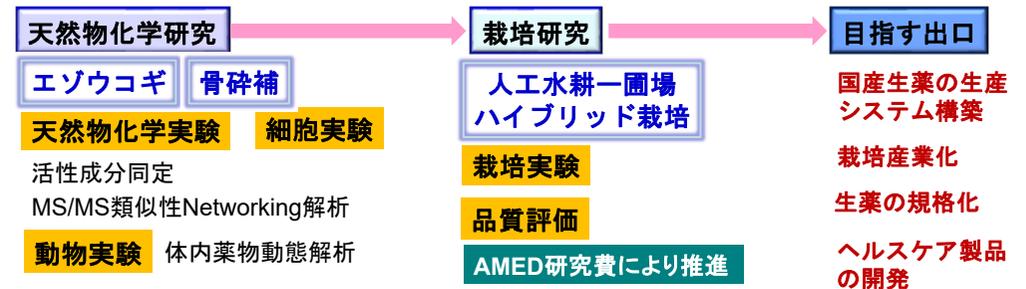


全学的な支援を得て社会実装を目指したプロジェクト研究を実施

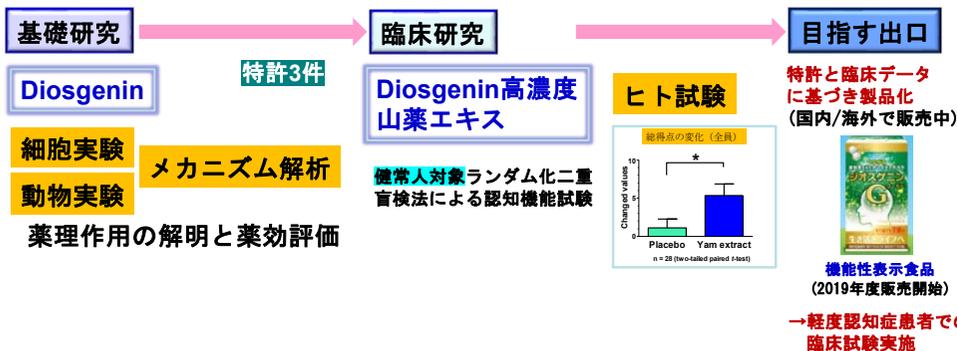
新規医薬品等の開発を目指した基礎研究 天然資源から新規有用生物活性化合物の探索研究



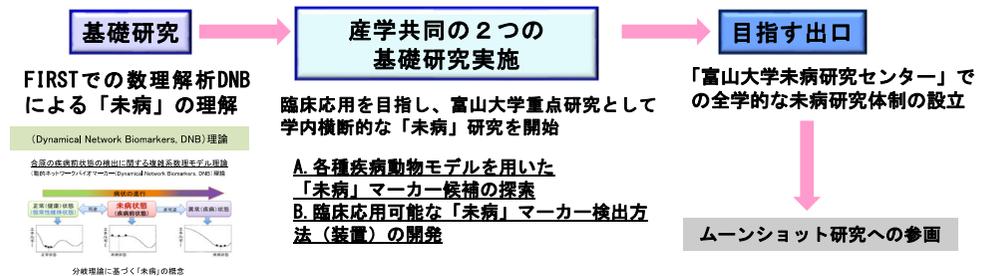
和漢薬の生薬学・天然物化学研究 エゾウコギ・骨碎補の産業化を目指した研究



植物性医薬品の開発研究 山薬成分のDiosgeninによる認知機能の向上



「未病」マーカーの同定と臨床応用研究 未病の理解による予防先制医療の実現



【富山大学中期計画】

- ・国内外との共同研究を推進し、本学が強みとして保有している重点研究分野（カーボンニュートラル・ヘルスケア・創薬・軽金属・データサイエンス等）の研究や技術（文化財保存等）を地球規模で問題となっている課題の解決や社会のイノベーションにつなげる。
- ・東西医薬学の融合研究として4つの重点研究プロジェクト（1.高齢者疾患対策研究、2.代謝・免疫疾患対策研究、3.未病医療・創薬研究、4.資源開発研究）を重点支援し、当該プロジェクトの論文数や特許申請数を増加させる。
- ・和漢医薬学総合研究所に学術研究用設備の共同利用環境を整備し、産官学連携共同研究を推進する。

富山大学 創薬・ヘルスケア研究実施体制



「くすりのシリコンバレーTOYAMA」創造コンソーシアム

Toyama Pharmaceutical Valley Development Consortium

富山県内の産学官が密接に連携し、医薬品分野における研究開発や人材育成を推進。

学術研究・産学連携推進本部

研究開発、社会実装の伴走支援を担う。

芍薬甘草湯を用いた抗癌剤副作用対策

本学初の医師主導臨床治験として実施。漢方薬に対する医師主導臨床治験は極めて少なく、和漢薬研究を強みとする本学の実施は、和漢薬のドラッグリポジショニング及び新規薬剤開発につなげる成果となる。保険適応外含む約300種類の漢方薬治験への一歩となった。芍薬甘草湯の適応拡大により**富山県内の企業（クラシエ製薬、テイカ製薬、日医工、新新薬品工業、漢方薬師堂他）**に貢献。

膵臓癌の化学療法抵抗性を克服する新しい抗癌剤開発

牛蒡子エキスをを用いた膵がん臨床試験。膵がん組織に特有な微小環境に立脚した独自のアプローチにより、従来の抗がん剤開発のアプローチとは全く異なる方法によって新たな候補化合物を獲得。**特許2件を取得。**

頸椎症性脊髄症研究

患者に対するニクジュヨウエキスの治療効果をランダム化二重盲検試験で比較する特定臨床研究を実施、目標の40症例の組み入れを達成し、**結果を論文投稿中。**

軽度認知障害及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

ヤマイモ、ナガイモの成分として知られているジオスゲニンが、アルツハイマー病モデルマウス脳内の萎縮した軸索を、遠く離れた投射先へと再伸長させることを見出した。この成果をもとにヒトでの認知機能試験による**臨床研究を実施。**

研究論文に着目 日英独の大学ベンチマーキング

小分野における自大学がリードする国際共著論文数国内1位の大学

大学名	4位の数	小分野名 (5件まで)
東京大学	74	天文学、宇宙物理学、材料科学、政治学、経済学、物理学、工学、農学、歯科学、看護学、芸術学、言語学、社会学、法学
京都大学	20	化学、工学、農学、医学、法学、経済学、社会学、政治学、言語学、芸術学、天文学、天文学など
北海道大学	15	天文学、物理学、化学、工学、農学、歯科学、看護学、政治学、社会学、言語学、芸術学
九州大学	11	医学、工学、天文学、政治学、社会学、言語学、芸術学、天文学、天文学など
東北大学	10	化学、物理学、天文学、政治学、社会学、言語学、芸術学、天文学、天文学など
大阪大学	5	天文学、政治学、天文学、政治学、社会学、言語学、芸術学、天文学、天文学など
早稲田大学	5	天文学、政治学、天文学、政治学、社会学、言語学、芸術学、天文学、天文学など
名古屋大学	4	天文学、政治学、天文学、政治学、社会学、言語学、芸術学、天文学、天文学など
東京医科歯科大学	3	天文学、政治学、天文学、政治学、社会学、言語学、芸術学、天文学、天文学など
富山大学	3	薬理学・薬学、化学・医薬品、統合医療・代替医療
慶応義塾大学	3	天文学、政治学、天文学、政治学、社会学、言語学、芸術学、天文学、天文学など
岡山大学	3	天文学、政治学、天文学、政治学、社会学、言語学、芸術学、天文学、天文学など
広島大学	2	天文学、政治学、天文学、政治学、社会学、言語学、芸術学、天文学、天文学など
新潟大学	2	天文学、政治学、天文学、政治学、社会学、言語学、芸術学、天文学、天文学など
筑波大学	1	天文学、政治学、天文学、政治学、社会学、言語学、芸術学、天文学、天文学など
金沢大学	1	天文学、政治学、天文学、政治学、社会学、言語学、芸術学、天文学、天文学など
山口大学	1	天文学、政治学、天文学、政治学、社会学、言語学、芸術学、天文学、天文学など
徳島大学	1	天文学、政治学、天文学、政治学、社会学、言語学、芸術学、天文学、天文学など
香川大学	1	天文学、政治学、天文学、政治学、社会学、言語学、芸術学、天文学、天文学など
高松大学	1	天文学、政治学、天文学、政治学、社会学、言語学、芸術学、天文学、天文学など
愛媛大学	1	天文学、政治学、天文学、政治学、社会学、言語学、芸術学、天文学、天文学など
愛知県立大学	1	天文学、政治学、天文学、政治学、社会学、言語学、芸術学、天文学、天文学など
岐阜大学	1	天文学、政治学、天文学、政治学、社会学、言語学、芸術学、天文学、天文学など
富山県立大学	1	天文学、政治学、天文学、政治学、社会学、言語学、芸術学、天文学、天文学など
福井県立大学	1	天文学、政治学、天文学、政治学、社会学、言語学、芸術学、天文学、天文学など
福井大学	1	天文学、政治学、天文学、政治学、社会学、言語学、芸術学、天文学、天文学など

名古屋大学	4	医学・研究・実験、老年医学・老年学、看護学、交通運輸
東京医科歯科大学	3	歯科学、口腔外科・口腔内科学、材料科学、生体材料、歯科学
富山大学	3	薬理学・薬学、化学・医薬品、統合医療・代替医療
慶応義塾大学	3	精神医学、脳神経学、心理学、臨床
岡山大学	3	小児科学、神経画像診断、臨床神経学
広島大学	2	食品科学、食品技術、病理学

富山大学は薬理学・薬学、化学・医薬品、統合医療・代替医療の**3分野で国際共著論文が国内で1位**。和漢研を中心とした**和漢薬・伝統医薬研究の国際的な拠点性**を示している。



学術論文発表

年平均 約118報
うち 国際共著論文 約37報／年
異分野共同研究論文 約40報／年

若手人材育成

学会発表賞などの学生表彰 合計20件
若手研究者表彰 合計13件

- 2023年度日本神経化学会奨励賞
 - 日本神経化学会大会若手道場優秀発表賞
 - 日本薬学会第141年会学生優秀発表賞
 - 第23回天然薬物の開発と応用シンポジウム優秀発表賞
 - 第95回日本薬理学会年会優秀発表賞
 - 令和4年生薬天然物部会奨励研究賞
 - 第33回日本がん転移学会学術集会・総会 優秀演題賞
 - 第41回和漢医薬学会学術大会 優秀発表賞
 - 第86回日本血液学会学術集会 優秀ポスター賞
- など

主な受賞

2022年度日本生薬学会賞
2023年度日本薬学会学術振興賞
令和5年度和漢医薬学会学術貢献賞
日本生薬学会論文賞（3件）
など

国際交流・展開

国際協力拠点

- チュラロンコン大学薬学部（タイ）
- カイロ大学薬学部（エジプト）
- 南京中医薬大学薬学院（中国）

学術交流協定

タイ チュラロンコン大学（大学間）
マヒドン大学（大学間）
コンケン大学薬学部
ウボンラチャタニ大学薬学部
タマサート大学薬学部

インドネシア ハサヌディン大学（大学間）
ガジャマダ大学薬学部

韓国 ソウル国立大学薬学部天然物科学研究所
世明大学保健バイオ学部

中国 瀋陽薬科大学（大学間）
中日友好病院（大学間）
南京中医薬大学薬学院
広西中医薬大学薬学院

ベトナム 国立薬物研究所
フエ大学医学薬学部
ホーチミン医科薬科大学伝統医学部
カントー大学自然学部

ほか

2024.11.08

和漢薬研究によって見出された
アルツハイマー病の根本的治療の可能性
—脳内の軸索修復の観点から—

富山大学 和漢医薬学総合研究所
神経機能学領域 助教

楊 熙蒙

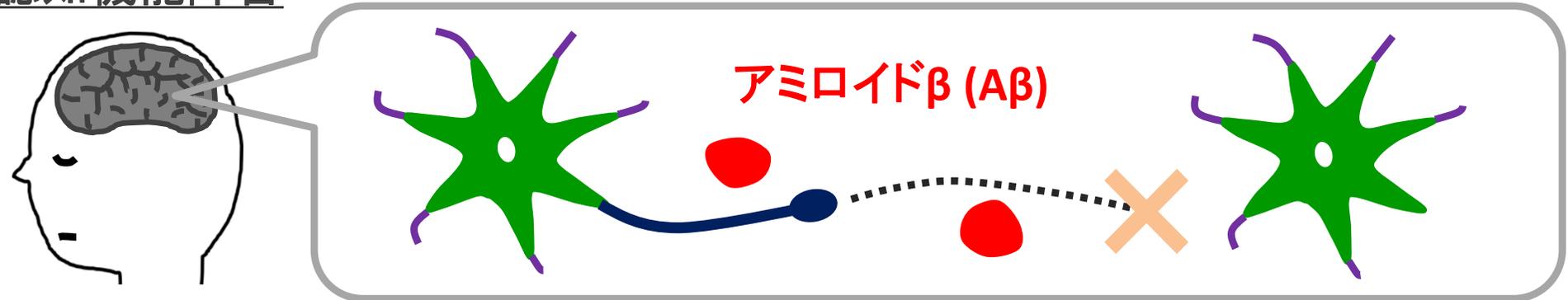
アルツハイマー病 (AD) を根本的に治すには？



アルツハイマー病

認知機能障害

レカヌマブ、ドナネマブ：A β を除去する抗体 2023, 2024年に承認
認知機能障害の進行を遅らせることはできるが、
進行を完全に止める、または回復させる効果は見出されていない。

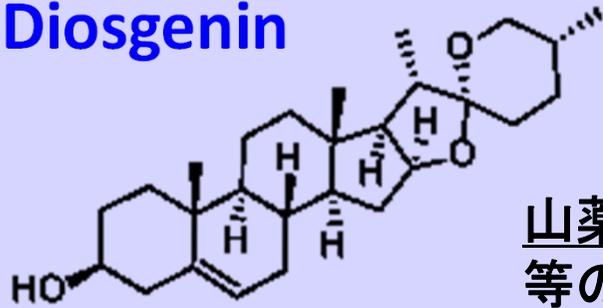


成体の脳では、いったん変性した軸索は再生できないと考えられてきた。

軸索を、つながるべき脳部位に再伸長させるような画期的な薬物を見出すことができれば、ADの根本的治療につながることを期待される。

アルツハイマー病モデル(5XFAD)マウスの記憶障害を回復させる山薬の成分ジオスゲニン(Diosgenin)

Diosgenin



山薬



山薬 *Dioscorea Rhizoma*
等の生薬に含有される成分

Tohda, et al., *Sci Rep.* (2012)
Tohda, et al., *Sci Rep.* (2013)
Yang & Tohda. *Sci Rep.* (2018)
Yang & Tohda. *Front Pharmacol.* (2018)

当研究室の先行研究

Diosgenin



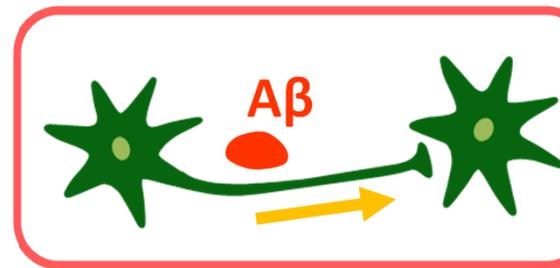
培養神経細胞

軸索再伸長

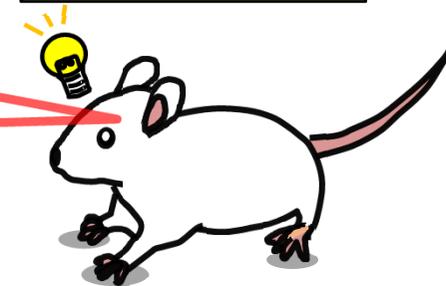
アルツハイマー病モデルマウス

記憶回復

軸索が正しい方向に
再伸長するための
分子メカニズム



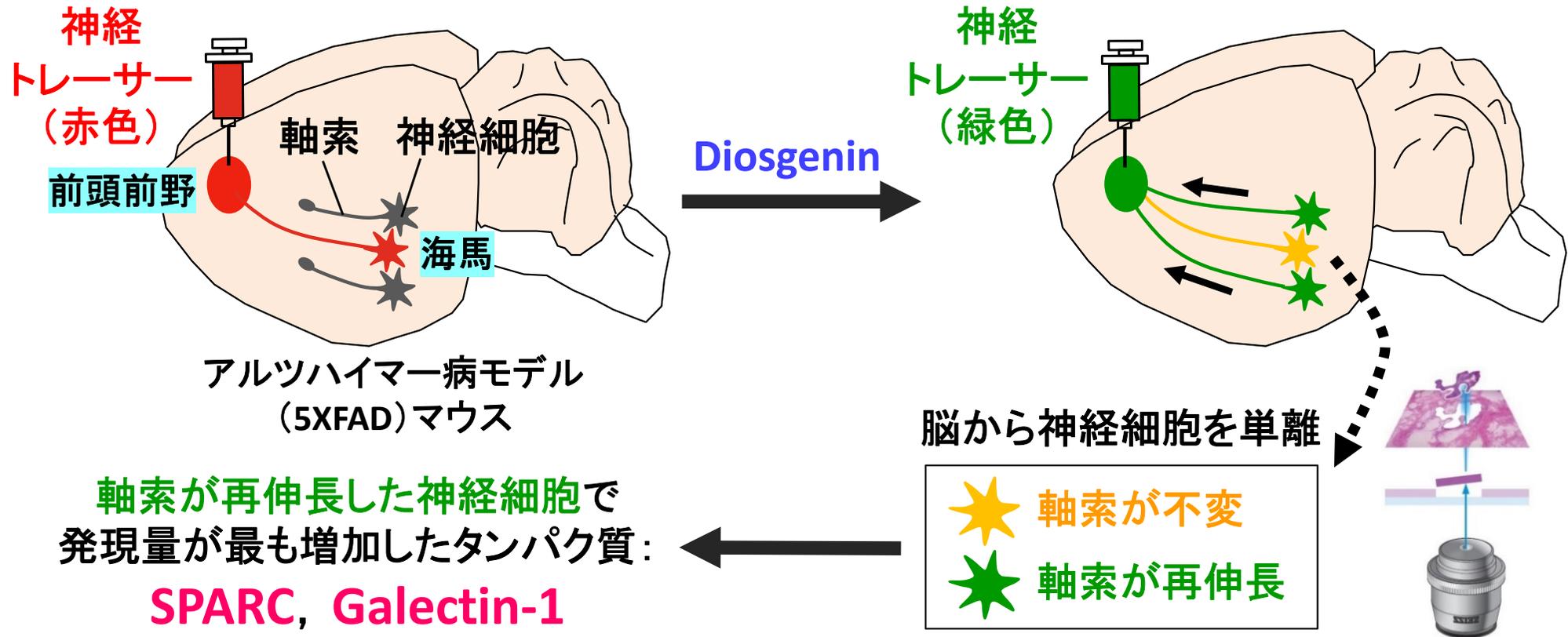
?



Diosgeninによって、ADモデルマウスの脳内で
いったん萎縮した軸索がつながるべき脳部位に再伸長するのか、
また、本現象に関わる分子メカニズムは不明であった。

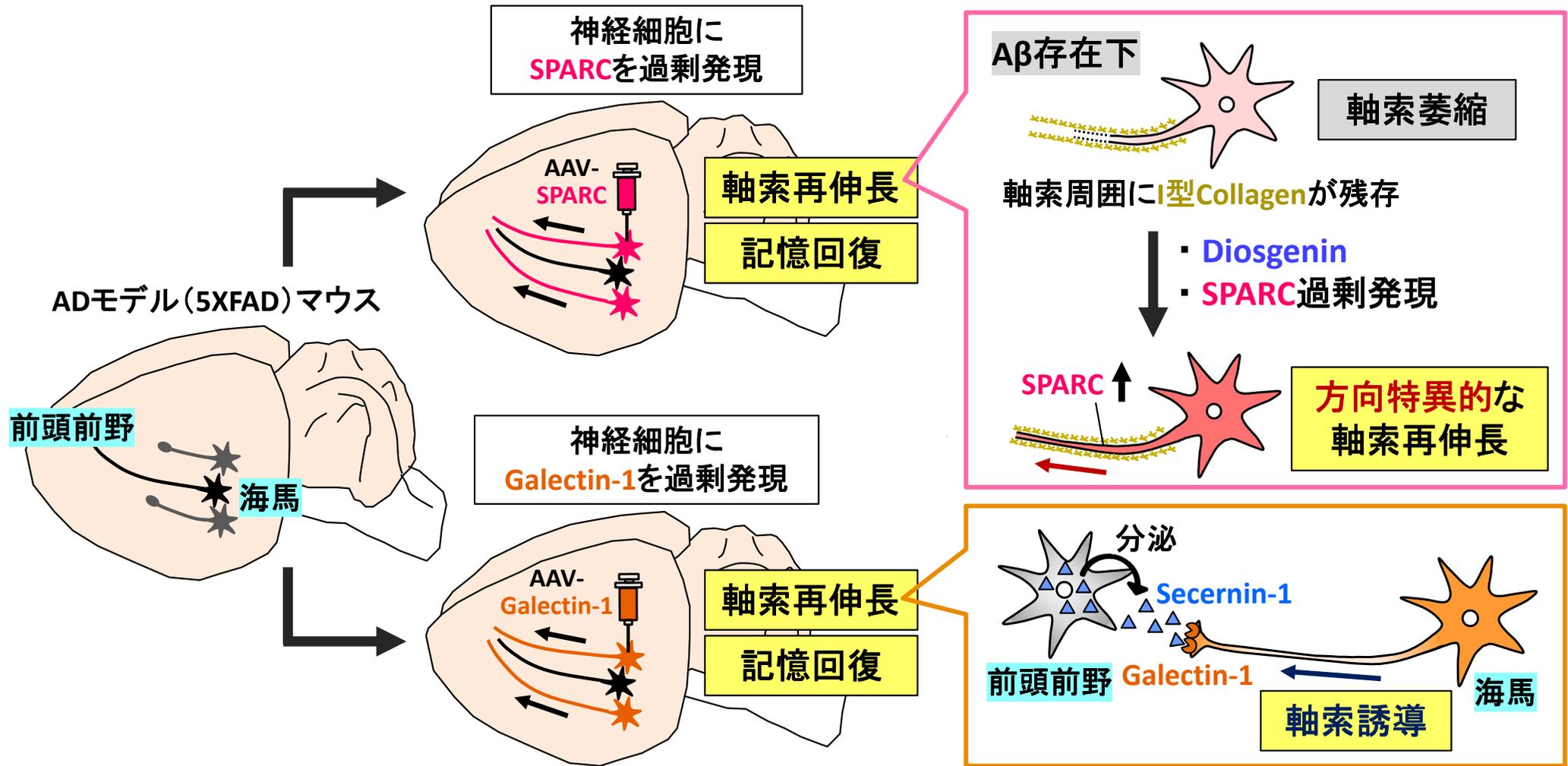
Diosgeninによる脳内での軸索再伸長

海馬—前頭前野: 記憶形成に関わる、長い神経回路。



- Diosgeninを投与すると、ADモデルマウスの脳内において、記憶に関わる神経回路の軸索が、つながるべき脳部位に再伸長することを初めて見出した。
- 脳で軸索が再伸長した神経細胞では、SPARCおよびGalectin-1タンパク質の発現量が特に増加していた。

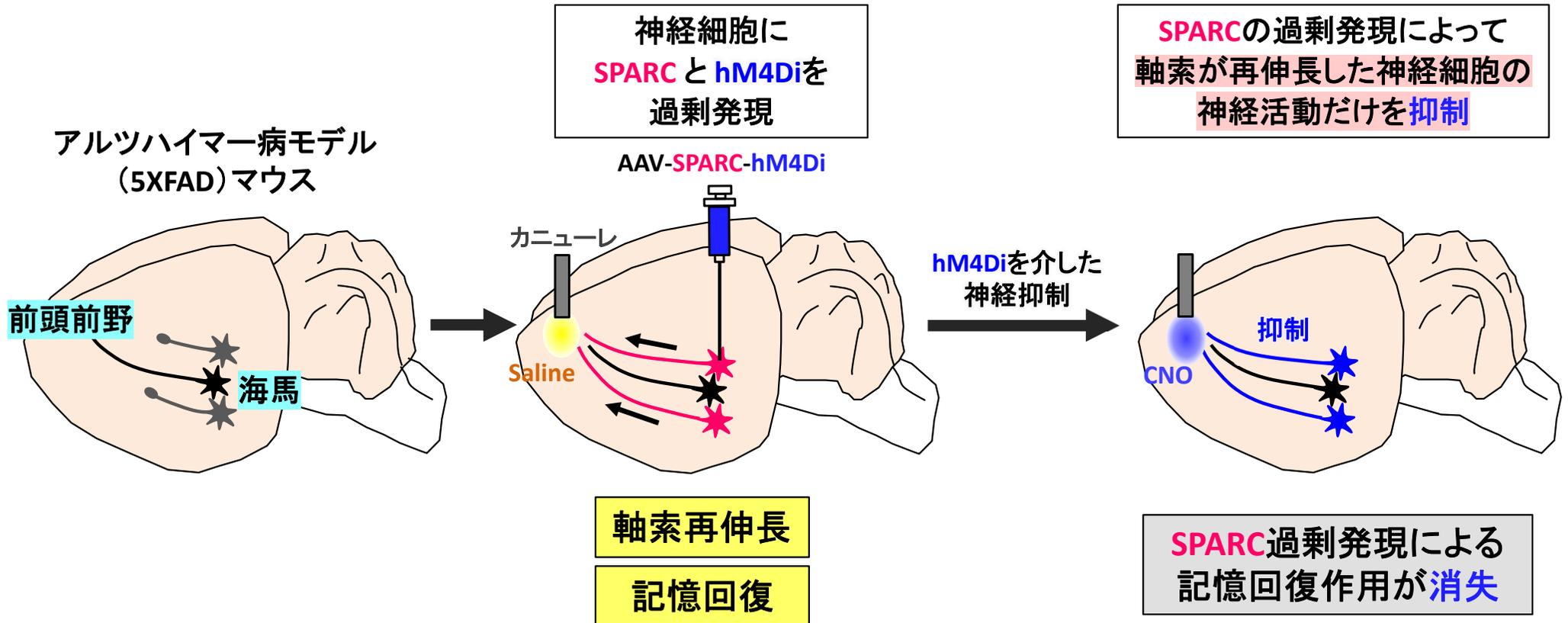
軸索再伸長におけるSPARCとGalectin-1の寄与



- ADモデルマウスの海馬神経細胞にSPARCまたはGalectin-1を過剰発現すると、脳で軸索が再伸長し、記憶障害が回復することを証明した。
- SPARC—細胞外I型collagen、およびGalectin-1—分泌型Secernin-1の相互作用が、軸索再伸長に関わる新しい分子機序であることを見出した。

脳内での軸索再伸長と記憶回復の関係

DREADD (CNO-hM4Di) システムを用いた検証



➤ 海馬-前頭前野において、SPARCの過剰発現によって軸索が再伸長した神経細胞の神経活動を抑制すると、記憶回復作用が消失した。

➔ 脳での軸索再伸長は、記憶回復にとって直接かつ十分な要因である。

Diosgeninの社会実装・まとめ

基礎研究

(Yang et al. *J Nat Med.*, 2021)、(Tohda, Yang, et al. *JJFCS.*, 2020)

山薬エキスとして
diosgeninを脳に作用させる
ための製剤条件の検討

- ・ 常法の日本薬局方山薬エキスではなく、**diosgeninの含量を高めるよう特殊処理**した山薬エキスを用いる。
- ・ 水ではなく、**油(特にオリーブオイル)溶媒**を用いる。

臨床研究

健常人

認知機能亢進

(Tohda, Yang et al. *Nutrients*, 2017)

Diosgenin高濃度
山薬エキス

当研究室の研究成果

軽度認知障害および
軽度アルツハイマー病患者

認知機能改善

(Inada, et al., *Phytomedicine Plus*, 2024)

機能性表示食品の開発



(レジリオ株式会社)

当研究室・東田千尋教授が開発

Diosgeninによる“脳での軸索再伸長”に基づく記憶回復の有用性を実証し、それを説明するための分子メカニズムを明らかにした。これらは、アルツハイマー病の根本的治療法の確立につながる知見である。