

平成29年6月13日

報道機関 各位

和漢薬の作用機序を明らかにする体系的な方法を確立し、
アルツハイマー病改善に有効な薬物を見出した

富山大学・和漢医薬学総合研究所・神経機能学分野
楊志友（大学院生）、久保山友晴（助教）、東田千尋（教授）

富山大学 和漢医薬学総合研究所 神経機能学分野の 楊志友（博士課程4年生）、久保山友晴（助教）、東田千尋（教授）のグループは、生薬の骨碎補エキスを経口投与すると、アルツハイマー病モデルマウスの脳内の、破綻した軸索が修復されることにより記憶が改善されることを見出し、その際、どのような化合物が脳内に移行して神経細胞を活性化するのか、そしてその化合物が神経細胞のどの分子に作用して軸索を伸展させるのかを明らかにしました。

かねてより同グループは、アルツハイマー病における脳内の神経回路網破綻を再修復する薬物を見出し、それらが、病態が進行した状態でも記憶障害を回復させることができることを示してきました。今回、骨碎補エキスにその活性があることを始めて明らかにしました。従来の和漢薬研究（生薬や漢方薬などの複合薬物を扱う研究）では、以下の2つの点の課題があり、その克服がなされていませんでした。そのため、たとえ有効な効果を示す和漢薬を見出しても、その作用機序を科学的に説明することや、それによって創薬を推進することが十分ではありませんでした。

- 1) これまでは、効果のある複合薬物の中の活性成分を同定する手法として、エキスを分画してはそれらの活性を調べることを繰り返し、最終的な活性化合物に絞り込むことが一般的であった。しかしその手法では、経口投与後の薬物の代謝、標的臓器への移行といった、生体内での過程を考慮できず、真の活性化合物を同定するには効率と精度の面で不十分である。
- 2) 活性化合物の分子シグナリングを網羅的に調べる手法が確立されていない。

上記1)を解決するために、同グループは、エキスを経口投与した後、脳内に移行する化合物を、微量成分も検出できる質量解析法により直接検出した結果、エキス中にもともと含有されている成分のナリンジンが代謝を経て、ナリンゲニンおよびナリンゲニグルクロン酸抱合体になって脳内に移行していることを明らかにしました。さらにそれら代謝物が、軸索修復作用を有していること、記憶改善作用を示すことも証明しました。

上記2)を解決するために、同グループは、ナリンゲニンが神経細胞中で最初に結合する分子を網羅的に調べる手法を用い、CRMP2という軸索形成をコントロールすることが知られているタンパク質に結合することを初めて見出しました。一連の実験により、ナリンゲニンが神経細胞の中に取り込まれて細胞質中のCRMP2に結合し、CRMP2のリン酸化が抑制されることを確認しました。



同グループの一連の研究によって、たくさんの化合物が混在している和漢薬であっても、どの化合物が最終的に標的臓器に移行するのか、そしてその化合物がどのような分子シグナリングを動員するのかを、体系的に明らかにすることができることが示されました。この手法は、和漢薬に限らず、薬物の体内動態や作用機序解明全般に適用可能であり、薬理研究の分野において画期的な成果です。また、ナリンゲニンやナリンゲニグルクロン酸抱合体が、GRMP2 リン酸化抑制を介して軸索伸展・軸索修復作用をもたらし、アルツハイマー病の記憶障害を改善することが示されたことにより、新しい治療薬創成の可能性が期待されます。

については、下記にもとづき取材・報道方よろしくお取り計らい願います。

記

1. 発表内容

別紙資料のとおり。

2. 報道解禁時間

2017年6月19日（月）午後1時

*理由:中央ヨーロッパ時間2016年6月19日午前5時に雑誌 Frontiers in Pharmacology に掲載されるため。

※本件の取り扱いについては、上記解禁時間以降でお願いいたします。

3. 研究に関する取材・問合せ先

東田千尋 富山大学和漢医薬学総合研究所（神経機能学分野）教授

TEL: 076-434-7646

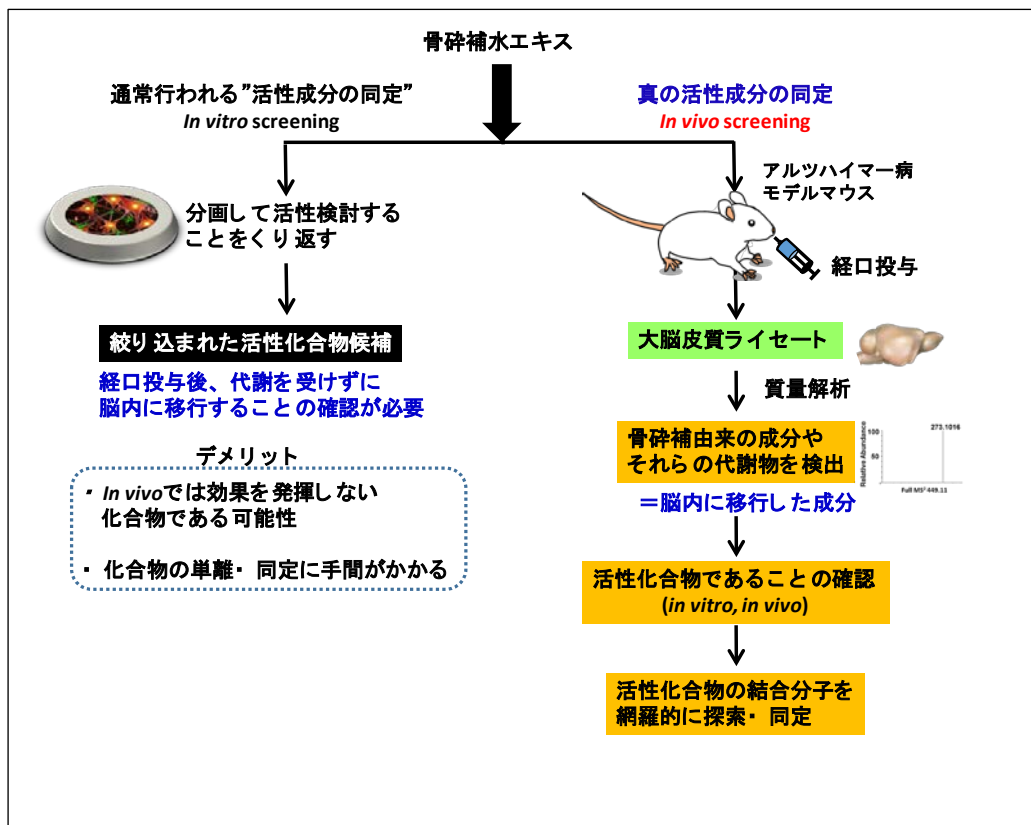
E-mail: chihiro@inm.u-toyama.ac.jp

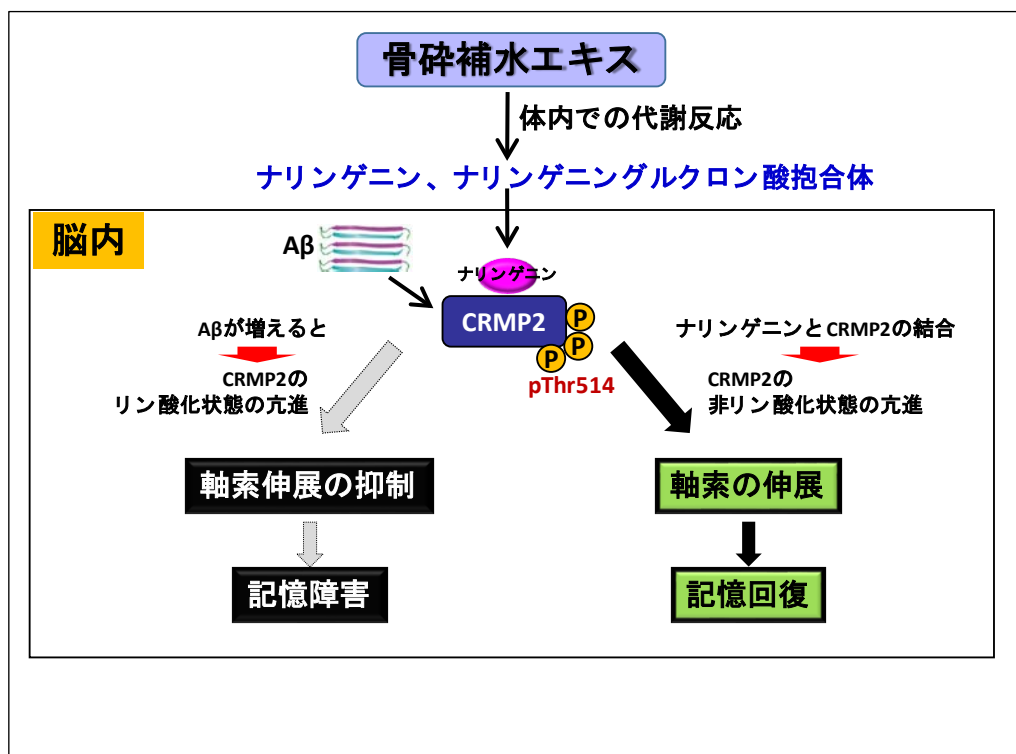
和漢薬の作用機序を明らかにする体系的な方法を確立し、
アルツハイマー病改善に有効な薬物を見出した

【研究の概要】

和漢薬、天然薬物は、神経変性疾患の治療に有効なリード化合物のソースとして魅力的な薬物である。しかし、多くの化合物が含有されている複雑性と、それらがさらに生体内で代謝される過程に関わるため、和漢薬の有効利用や活性化合物の同定を難しくしている。本研究で我々は、アルツハイマー病改善に有効な薬物を和漢薬から見出す体系的な手法を示した。

骨碎補エキスの経口投与により、アルツハイマー病モデルマウスの脳内の、破綻した軸索が修復されることにより記憶が改善されることを見出した。また骨碎補エキスを経口投与した際、脳内に移行する化合物は、ナリンゲニンとナリンゲニグルクロン酸抱合体であることを明らかにした。さらに、これら脳内移行化合物そのものが、軸索伸展並びに記憶改善作用を有することも証明した。ナリンゲニンやナリンゲニグルクロン酸抱合体が神経細胞で直接結合する分子を網羅的に同定し、CRMP2 であることを初めて見出し、この CRMP2 への結合が軸索伸展に関わっていることも証明した。





【雑誌名】 Frontiers in Pharmacology (フロンティアズ イン ファーマコロジー)

【論文名】 : A systematic strategy for discovering a therapeutic drug for Alzheimer's disease and its target molecule

【日本語訳】 :

アルツハイマー病治療活性を有する薬物とその標的分子を発見する体系的な研究手法

【研究に関する問合せ先】

東田千尋 富山大学和漢医薬学総合研究所（神経機能学分野）教授

TEL: 076-434-7646

E-mail: chihiro@inm.u-toyama.ac.jp

以上