

# 伝統薬物研究から見出したアルツハイマー病および 脊髄損傷に有効な薬物

富山大学和漢医薬学総合研究所  
民族薬物研究センター 薬効解析部  
助教 東田 千尋

【はじめに】

神経変性疾患の病因は様々であるが、神経機能の障害をもたらす直接的な要因は、神経回路網の破綻である。病因を取り除く予防的・進行阻止的治療に加えて重要なのが、神経回路網を再構築させることであり、それが、患者に負担の少ない薬物によってなされれば理想的である。演者は、伝統薬物研究によって、アルツハイマー病モデルの記憶障害や脳組織の変性を回復させる薬物を同定し、さらにその薬物が脊髄損傷の機能改善効果も示すことを見出した。

【アルツハイマー病治療薬の研究】

## 薬物の同定

多種多様な活性化合物の宝庫である伝統薬物に治療薬候補を求め、ラット胎児大脳皮質神経細胞の axon および dendrite 伸展活性を指標に検討した。Ashwagandha (*Withania somnifera* の根) から同定した 3 種の化合物、withanolide A, withanoside IV, withanoside VI に、強い神経突起伸展活性と synapse 密度の増加作用を見出した。<sup>1,2)</sup> そのうち withanoside IV について特に検討を進めた。

## 軽度アルツハイマー病モデルに対する withanoside IV の改善作用

マウスに A $\beta$  (25-35) を脳室内投与した 7 日後より、withanoside IV を連続的に経口投与した。A $\beta$  (25-35) 脳室内投与マウスでは記憶獲得障害と記憶保持障害、並びに大脳皮質と海馬における axon, dendrite, synapse の減少が見られたが、withanoside IV 投与群では、これらが顕著に改善されていた。<sup>3)</sup>

## Withanoside IV の活性本体

Withanoside IV を経口投与した後の血清成分を HPLC および LC/MS 解析し、活性本体の検討を行った。Withanoside IV は経口投与後速やかに、3 位の glucose が外れた sominone になり血中に存在することが明らかとなった。sominone は、axon, dendrite の萎縮と synapse 減少に対して顕著な改善効果を示すことを明らかにした。<sup>3)</sup>

## Sominone による記憶促進作用と作用機序<sup>4)</sup>

Sominone の直接のターゲット分子を探索するために、リン酸化受容体抗体アレイも用いて検討した。Sominone は直接的に RET を活性化し神経突起伸展を促進させる可能性を示した。

Sominone を正常マウスに単回腹腔内投与し 3 日後から記憶試験を行った。Sominone 投与による空間記憶の有意な亢進と、海馬における axon および dendrite 密度の有意な増加が認められた。Sominone 投与の 60 分後のマウス脳内では、海馬の RET リン酸化が亢進していた。

## 重度アルツハイマー病モデルに対する sominone の改善効果

重篤な症状を早期から示すアルツハイマーモデルマウスに、sominone を連続的に腹腔内投与し、水迷路試験と物体認識試験を行った。モデルマウスにおける空間記憶や物体認識記憶の著し

い障害が、sominone 投与により有意に改善された。

#### 【脊髄損傷治療薬の研究】

##### Withanoside IV および Denosomin による脊髄損傷改善作用

脊髄損傷は、脳と脊髄を結ぶ上行性・下行性脊髄路の分断、および脊髄路と末梢神経路の伝達破綻により運動、感覚が麻痺した状態である。Ashwagandha から単離した withanoside IV に axon 伸展作用があったことから、脊髄損傷に対する改善作用の可能性を期待して検討した。Withanoside IV を脊髄損傷後のマウスに経口投与すると、後肢運動機能が有意に改善した。<sup>5)</sup> その際に組織で起きている変化として、脊髄の損傷部位では withanoside IV 投与により軸索密度と末梢性ミエリンが増加し、マイクログリアが減少することを明らかになった。さらに、withanoside IV の aglycon である sominone を投与しても脊髄損傷改善作用があることが示唆された。Sominone の誘導体として合成した Denosomin<sup>®</sup> についても脊髄損傷改善作用を検討したところ、14 日間の経口投与により有意に後肢運動機能が改善し、また損傷中心部でのマイクログリアの減少、axon の伸展促進が観察された。以上のことより、withanoside IV、Denosomin が、神経細胞だけでなくグリア細胞にも働きかけて脊髄損傷を改善する薬物であることが示唆された。

#### 【考察】

神経突起伸展活性、軽度アルツハイマー型認知症の改善作用を示した withanoside IV の体内での活性本体化合物として sominone を同定した。さらに sominone の作用機序を検討し、RET が“神経突起形成を基盤とする記憶促進”に関わる分子として示唆された。Sominone は重篤なアルツハイマー病モデルマウスにおける記憶障害を改善したことから、画期的な治療薬あるいは創薬シーズとして有望である。また、Sominone の合成研究過程で得られた誘導体 Denosomin には、脊髄損傷改善作用が見出された。現在、Sominone、Denosomin のシグナルパスウェイについて、さらに検討中である。

#### 【参考文献】

- 1) Kuboyama T., Tohda C., Zhao J., Nakamura N., Hattori M. and Komatsu K. Axon- or dendrite-predominant outgrowth induced by constituents from Ashwagandha. *NeuroReport* (2002) 13, 1715-1720.
- 2) Kuboyama T., Tohda C. and Komatsu K. Neuritic regeneration and synaptic reconstruction induced by withanolide A. *British J. Pharmacol.* (2005) 144, 961-971.
- 3) Kuboyama T., Tohda C. and Komatsu K. Withanoside IV and its active metabolite, sominone, attenuate A $\beta$  (25-35)-induced neurodegeneration. *Eur. J. Neurosci* (2006) 23, 1417-1427.
- 4) Tohda C., and Joyashiki E. Sominone enhances neurite outgrowth and spatial memory mediated by the neurotrophic factor receptor, RET. *British J. Pharmacology* (2009) 157, 1427-1440.
- 5) Nakayama N. and Tohda C. Withanoside IV improves hindlimb function by facilitating axonal regrowth and increase in peripheral nervous system myelin level after spinal

- cord injury. *Neurosci. Res.* (2007) 58, 176-182.
- 6) Matsuya Y., Yamakawa Y., Tohda C., Teshigawara K., Yamada M. and Nemoto H. Synthesis of Somnone and Its Derivatives Based on RCM Strategy: Discovery of A Novel Anti-Alzheimer's Disease Medicine Candidate "Denosomin". *Org. Lett.* (2009) 11, 3970-3973.

## 略 歴

東田 千尋 (TOHDA CHIHIRO)  
E-mail chihiro@inm.u-toyama.ac.jp

年月日	
1989年3月	北海道大学 薬学部 製薬化学科卒業 (薬効学講座)
1991年3月	北海道大学大学院 薬学研究科博士前期課程薬学専攻修了
1993年10月	日本学術振興会特別研究員に採用
1994年3月	北海道大学大学院 薬学研究科博士後期課程薬学専攻修了
1994年4月	富山医科薬科大学・和漢薬研究所・高次神経機能部門から臨床利用部門に派遣の形として博士研究員
1995年3月	日本学術振興会特別研究員終了
1995年4月	富山医科薬科大学・和漢薬研究所・臨床利用部門 助手に採用
1996年10月	富山医科薬科大学 和漢薬研究所 附属薬効解析センター 助手に配置替え
1997年11月 - 1998年2月	米国 National Institute of Health (National Institute of Mental Health) へ留学
2005年4月	所属教室の名称変更
2005年10月	大学統合により所属機関の名称変更
2007年4月	助教へと職名変更
	現在に至る

### 学位および資格

1994年3月25日 博士(薬学) (北海道大学)

### 研究分野

神経薬理学

### 研究テーマ

- ・伝統薬物研究を基盤とした創薬戦略
- ・脳内における神経回路網の形成機序の解析
- ・脊髄損傷の治療薬の開発とその分子作用機序
- ・注意欠陥多動性障害とPI3 kinase の関与

### 受賞

- 1) 東田千尋.  
平成 21 年度武見記念生存科学研究基金 武見奨励賞
- 2) 東田千尋.  
平成 19 年度日本薬学会北陸支部学術奨励賞
- 3) 東田千尋.  
平成 18 年度日本神経化学会最優秀奨励賞
- 4) 東田千尋.  
平成 18 年度日本神経化学会奨励賞