

## 和漢薬の創薬研究・臨床試験

富山大学・和漢医薬学総合研究所・神経機能学領域 教授 東田 千尋

社会の高齢化が進む今、健康寿命の延伸が大きな関心事になっている。病気になった時の治療だけでなく、セルフメディケーションにより病気を遠ざけることへのフォーカスも増している。我々は「健康長寿に資する和漢薬研究」を進めている。モデル細胞、モデル動物を用いた基礎研究で見出した薬効について、臨床研究へと展開している。これは、医薬品開発を推進するためであると同時に、ヒトで Proof of Concept を検証することで自分の基礎研究の狙いが正しいかどうかを知ることにもつながる。我々は、食薬区分の規制も活かして、複数の出口に向けて和漢薬の社会実装を目指している。

### 1. 認知症に対する和漢薬

認知症の患者は増加の一途である。アルツハイマー病では、診断が下る 20–30 年前から、脳内のアミロイド  $\beta$  (A $\beta$ ) の蓄積が始まり神経回路の障害が進行している。我々は、“神経回路網の破綻を食い止め修復することが、認知機能の維持および回復にとって決定的に重要である”、という考えに基づいて研究を進めてきた。

Diosgenin はサンヤク(ヤマノイモ *Dioscorea japonica* またはナガイモ *D. batatas* の根茎)の成分として知られている。サンヤクは食薬区分において非医である。A $\beta$  を培養神経細胞に処置し軸索と樹状突起を萎縮させた後から diosgenin を処置すると、突起が顕著に再伸展し、また記憶障害発症後のアルツハイマー病モデルマウス(5XFAD)に diosgenin を投与すると記憶能力が回復した<sup>1)</sup>。また正常マウスでも diosgenin 投与により記憶能力が強化された<sup>2)</sup>。さらに我々は diosgenin の受容体タンパク質 1,25D<sub>3</sub>-MARRS を同定し、その下流のシグナルも解析した<sup>3,4)</sup>。

次に、diosgenin による脳内の神経回路の修復と、そのメカニズムを明らかにするために、マウス脳内の記憶に関与する回路を神経トレーサーで可視化し追跡した。その結果、5XFAD マウスの脳内では軸索が萎縮しているが、diosgenin を経口投与すると、萎縮していた軸索が、本来繋がるべき場所まで再伸長することと、その再伸長によって記憶が回復することを証明した<sup>5)</sup>。さらに、diosgenin 投与によって軸索が再伸長した神経細胞で特異的に増加する遺伝子を網羅的に探索し、SPARC<sup>5)</sup>と Galectin-1<sup>6)</sup>を同定した。これら分子の増加によりなぜ軸索が正しい方向に再伸長できるかも明らかにし、diosgenin が神経回路を根本的に回復させる機序を示唆した。

化合物 diosgenin の臨床研究を実施するのは非常にハードルが高い。一方、サンヤクが非医に区分されていることを生かせば臨床研究に進むことが可能だと考えた。まずマウスにサンヤクエキスを投与し記憶向上・改善作用があることを確認した。サンヤクエキス中の diosgenin 以外の成分は記憶亢進には関与しないことも確認した<sup>7)</sup>。さらにはエキスを経口投与した時に diosgenin を脳に移行させる溶媒を明らかにした<sup>8)</sup>。その上で、ランダム化二

重盲検クロスオーバー試験により、**diosgenin** 高含量サンヤクエキスによる健常人の認知機能向上作用を検討した。サンヤクエキスの 12 週間服用によって、プラセボ群と比較して有意に認知機能が向上した。安全性も確認された<sup>9)</sup>。さらに我々は、軽度認知障害および軽度アルツハイマー型認知症患者に対するサンヤクエキスの効果を特定臨床研究で検討した。

## 2. 運動機能に対する和漢薬

ニクジュヨウは、*Cistanche deserticola*、*C. salsa* または *C. tubulosa* の肉質茎であり、食薬区分において非医である。脊髄損傷は、脊髄中を走行する下行性および上行性の軸索が外傷により断裂することにより、運動機能不全と感覚機能不全を呈する病態であり特に受傷後に長時間経過した慢性期では、損傷部位での軸索再生が極めて起こりにくい環境となり機能回復が困難となる。しかし我々の研究によって、ニクジュヨウエキス(*C. tubulosa* の含水エタノールエキス)や主要成分を受傷後慢性期から投与すると、運動機能が改善すること、軸索密度が増加することが分かった<sup>10,11)</sup>。

高齢による衰弱は、近年「フレイル」として注目されているが、身体的フレイルは、ロコモティブシンドローム (運動器の障害による移動機能の低下) を原因の一つとして含み、その一つの要素として、サルコペニア(骨格筋量の減少と筋力または身体機能の低下)がある。廃用性筋萎縮マウスをサルコペニアモデルとして、ニクジュヨウエキス(*C. tubulosa* の 30%エタノールエキス)を経口投与したところ、歩行機能の改善が認められた<sup>12)</sup>。

次に、ニクジュヨウエキス(*C. tubulosa* の 30%エタノールエキス)のロコモティブシンドロームに対する効果をランダム化二重盲検試験により検討した。ニクジュヨウエキスの 12 週間服用により 60 歳以上の歩行機能の成績が良くなった。安全性も確認された<sup>13)</sup>。現在、頸椎症性脊髄症患者に対するニクジュヨウエキスの効果を特定臨床研究で検討中である。

基礎研究の成果を社会実装するには臨床研究が不可欠である。食薬区分を生かし天然物を柔軟に捉えることは、新しい食素材、予防薬、医薬品といった幅広いシーンをカバーする、インパクトと意義の大きな研究につながると確信している。

- 1) *Sci Rep*, 2: 535 (2012).
- 2) *Sci Rep*, 3: 3395 (2013).
- 3) *Sci Rep*, 8: 11707 (2018).
- 4) *Front Pharmacol*, 9: 48 (2018).
- 5) *Mol Psychiatry*, in press (2023)
- 6) *Mol Neurobiology*, 60: 1250-1266 (2023).
- 7) *J Nat Med*, 75: 207-216 (2021).
- 8) *J Food Chemist Safety*, 27: 102-105 (2020).
- 9) *Nutrients*, 9: 1160 (2017).
- 10) *J Neurotrauma*, 36: 1935-1948 (2019).
- 11) *Sci Rep*, 10: 19475 (2020).
- 12) *eCAM*, 2019: 9283171 (2019).
- 13) *Nutrients*, 13(1): 264 (2021).

## 略歴

**氏名** 東田 千尋 (とうだ ちひろ) 博士(薬学)

**現職** 富山大学和漢医薬学総合研究所 (研究開発部門 病態制御分野)  
神経機能学領域 教授・領域長

## 学歴・職歴

1989年3月 北海道大学 薬学部 製薬化学科卒業  
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  
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  
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  
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  
1997年11月 米国 National Institute of Health (National Institute of Mental Health)へ短期留学  
2007年4月 富山大学和漢医薬学総合研究所 附属民族薬物センター 薬効解析部  
助教へと職名変更  
2010年6月 薬効解析部 准教授 (研究室主宰)  
2012年4月 富山大学和漢医薬学総合研究所・病態制御研究部門・神経機能学分野  
(教室名変更)  
2017年4月 富山大学和漢医薬学総合研究所・病態制御研究部門・神経機能学分野 教授  
2019年4月一 富山大学和漢医薬学総合研究所 副所長  
2020年4月 富山大学和漢医薬学総合研究所・研究開発部門・病態制御分野・  
神経機能学領域 教授・領域長

現在にいたる

**専門・研究分野** 神経薬理学

## 所属学会

- ・日本神経化学会 (代議員)
- ・日本薬理学会 (学術評議員)
- ・日本食品化学学会 (理事)
- ・日本神経科学会
- ・日本薬学会
- ・和漢医薬学会 (代議員)
- ・日本生薬学会
- ・日本神経精神薬理学会 (評議員)
- ・ Society for Neuroscience