

## 様式3

## 神戸大学バイオシグナル総合研究センター共同利用研究報告書

平成 31 年 4 月 12 日

神戸大学バイオシグナル総合研究センター長 殿

所属機関・部局名 富山大学・和漢医薬学総合研究所  
 職 名 助教  
 研究代表者名 久保山友晴

下記のとおり平成30年度の共同利用研究成果を報告します。

## 記

(課題番号:292001)

1. 共同利用研究 課題名	マイクログリアの善玉化に着目した脊髄損傷治療法の開発		
2. 共同利用研究 目的	脊髄損傷では損傷部位で軸索が断裂し、運動機能障害が生じる。損傷部位ではマイクログリアが集積して炎症を誘発し、軸索再生を阻害するため、運動機能障害が永続する。マイクログリアには、炎症性のもの(M1、悪玉)と抗炎症性かつ組織修復作用を示すもの(M2、善玉)がある。本研究は、漢方生薬・遠志が M2 を増加させ、M1 を減少させることにより脊髄損傷を回復させることを証明し、その機序を解明する。これにより、“マイクログリア善玉化“という新たな脊髄損傷治療法を提唱する。		
3. 共同利用研究 期間	平成 30 年 4 月 1 日 ～ 平成 31 年 3 月 31 日		
4. 共同利用研究組織			
氏 名	所属部局等	職名等	役割分担
(研究代表者) 久保山友晴	富山大学・和漢医薬学総合研究所	助教	研究の統括、培養細胞実験
(分担研究者) 東田千尋 小湊誠也	富山大学・和漢医薬学総合研究所 富山大学・和漢医薬学総合研究所	教授 大学院生	脊髄損傷マウス実験 LC-MS 実験
5. センター内受入研究者	研究部門・ 分野名	分子薬理分野	氏 名 上山健彦

※ 次の6～9の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6～9の項目全体では1頁に収めて下さい。

## 6. 共同利用研究計画

脊髄損傷後の炎症反応により、軸索再生が阻害され、運動機能の回復が障害を受ける。そのため、炎症性マイクログリア(M1)の活性を抑制するような薬物の開発が進められてきたが、臨床における効果はないかあるいは非常に弱いものであった(Hurlbert, J Neurosurg, 2000; Cash et al, Brain, 2012)。マイクログリアには、M1の他に抗炎症性サイトカインを分泌するM2というサブタイプも存在する。脊髄損傷したマウスでは損傷部位でM1が増加しM2が減少すること(Kigerl et al, J Neurosci, 2009)、培養したM2マイクログリアの培養上清には神経細胞の軸索を伸長する作用があること(Tanaka et al, Glia, 2015)、M2を脊髄損傷ラットに移植することにより運動機能が回復すること(Ma et al, Brain Behav Immun, 2015)が報告されている。以上のことから私は、脊髄損傷時はM1を減らすだけでなく、M2を増加させることも重要であると考えた。しかしそのような作用を示す薬物の報告はほとんどない。私はこれまでに、134種の漢方生薬の水エキスを用いてスクリーニングを行った結果、遠志水エキスがM1を減らしかつM2を増加させるという非常に興味深い作用を有している可能性を見出した。本研究では、遠志の活性本体を同定し、そのM2増加作用・M1減少作用の機序を解明し、さらにM2が脊髄損傷からの回復に果たす役割を明らかにする。

## 7. 共同利用研究の成果

本共同利用研究ではこれまでに、遠志水エキスを脊髄損傷マウスに経口投与することにより、後肢運動機能が有意に回復すること、遠志水エキス投与後の損傷脊髄内ではマイクログリアがM2化する傾向を示すことを明らかにした。今年度は、マウスに遠志水エキスを経口投与した後に脊髄内に移行する化合物を数種見出し、そのうち1つがマイクログリアをM2化する傾向を示すことを明らかにした。よって本化合物が遠志エキス中の活性本体である可能性が高いと考えている。CD206-DTRトランスジェニックマウス(Am J Pathol 185:162-171, 2015)にジフテリア毒素を投与し、脊髄内からM2マイクログリアを除去する実験を試みたが、脊髄内のマイクログリアを十分に減少させる条件を見つけることができなかった。研究計画時点では、本マウスを用いて遠志の脊髄損傷回復作用にM2マイクログリアが関与しているのかどうか、証明する予定だったが、本年度で達成することはできなかった。今後の検討課題としたい。

以上、遠志を脊髄損傷マウスに経口投与することにより、損傷脊髄内でマイクログリアがM2化され、運動機能が回復したと考えられた。さらにその作用を担う活性本体候補を見出した。今後は活性本体の作用機序を明らかにし、マイクログリアM2化による新規脊髄損傷治療薬として、遠志を提唱していきたいと考えている。

## 8. 共同利用研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本センターの担当教員の氏名の記載、又はこの共同利用研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)

### 学会発表

1. Kominato S, Kuboyama T, Tohda C. Polygalae Radix extract increases an M2/M1 ratio of microglia and improves spinal cord injury. 第61回日本神経化学学会大会・第40回日本生物学的精神医学会(神戸市)2018,9,6-8.

### シンポジウム

2. 久保山友晴 軸索伸長を基盤とした神経変性疾患治療法の開発 日本薬学会北陸支部第130回例会(富山市)2018,11,18.

9. 共同利用研究に関連した受賞、博士学位論文の取得、大型研究プロジェクトや競争的資金の獲得等がありましたらご記入ください。

### 受賞

3. 小湊 誠也:若手道場 優秀発表者賞(第61回日本神経化学学会大会・第40回日本生物学的精神医学会、2018年9月)
4. 久保山 友晴:支部学術奨励賞(日本薬学会北陸支部、2018年11月)

### 競争的資金

5. 科学研究費補助金・基盤(C)(代表:久保山友晴 分担:東田千尋)「マイクログリアのM2化によるアルツハイマー病根本的治療法の開発」2018-2020年度