

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 25 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07971

研究課題名(和文) 網膜変性疾患の発症におけるmicroRNAの発現変動の意義

研究課題名(英文) Significance of the change in the expression levels of microRNAs in neurodegenerative diseases in the retina

研究代表者

坂本 謙司 (SAKAMOTO, Kenji)

北里大学・薬学部・准教授

研究者番号：80317065

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：C57BL/6Jマウスの硝子体内にNMDAを投与するとmiR-29bの発現量が増加し、miR-124の発現量が減少した。miR-29b inhibitorおよびmiR-124 mimicをあらかじめ硝子体内投与しておくこと、NMDA誘発網膜神経傷害が减弱した。網膜色素変性症モデル動物であるnmf363マウスにおいては、加齢に伴いmiR-133aの発現減少が認められた。生後15日のnmf363マウスにmiR-133a mimicを網膜下投与すると、視細胞死が抑制された。本研究の結果は、microRNAの発現を制御することにより、網膜変性疾患による視野狭窄の進行を抑制できる可能性を示している。

研究成果の概要(英文)：Intravitreal injection of NMDA induced upregulation of miR-29b and downregulation of miR-124 in the retina of C57BL/6J mice. Pre-treatment with miR-29b inhibitor and miR-124 mimic protected against the NMDA-induced retinal injury. In nmf363 mice, an animal model of retinitis pigmentosa, the expression level of miR-133a decreased with age. Subretinal injection of miR-133a mimic at postnatal day 15 significantly reduced photoreceptor degeneration at postnatal day 25. These data suggest that progress of narrowing of visual field in the retinal neurodegenerative diseases could be suppressed by alternation of the expression levels of microRNAs.

研究分野：薬理学

キーワード：薬理学 脳神経疾患 緑内障 網膜色素変性症 microRNA アポトーシス

1. 研究開始当初の背景

私たちは外界から視覚, 聴覚, 嗅覚などを介して情報を入手しているが, そのほとんど(一説には 90%以上) を視覚からの入力に占めている。網膜変性疾患は, 直接的に生命に危険をもたらさないものの, 視機能の障害を引き起こすため, Quality of Life (QOL) を大きく損なう原因となる。従って, 網膜変性疾患の克服は, 世界的にも非常に重要な課題の 1 つである。我が国においては, 後天性失明原因の第 1 位は緑内障であり, 第 2 位は糖尿病性網膜症である。また, 第 3 位の網膜色素変性症は, 厚生労働省が定めた特定疾患治療研究事業対象疾患, いわゆる難病の 1 つであり, 現在のところ確立された治療法が全く存在しない。

緑内障は, 眼圧上昇などの原因により視神経が傷害され, その結果視覚障害をきたす疾患であり, そのまま治療せずに放置しておくとは患者は失明する。我が国では, 眼圧が正常にもかかわらず, 視神経に傷害が認められ緑内障の病態を示す正常眼圧緑内障の患者が高眼圧緑内障の患者よりも多いことも知られている。現在の緑内障の治療方針は眼圧降下のみであるが, 眼圧を十分に下げることができない症例や, 眼圧が下がったにもかかわらず視野の狭窄が進行する症例が少なからず存在することから, 視神経保護薬の開発が切望されている。視神経節細胞培養系を用いた *in vitro* の実験系や, 網膜虚血・再灌流モデルや

N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) 硝子体内注入モデルといった実験的緑内障モデル動物を用いた神経保護薬の探索が, 主に応募者や国内外の研究者によって進められている。しかし, 未だ明確な神経保護作用を示す緑内障治療薬は実用化されていない。

網膜色素変性症 (RP) は遺伝病の 1 つであり, 進行性の視細胞および網膜色素上皮細胞の変性により視覚障害, ひいては失明を引き起こす疾患である。現在のところ RP による視細胞死を明らかに遅延あるいは停止させる有効な治療法は存在しない。平成 26 年に RP 患者に対する iPS 細胞から作製した網膜色素上皮細胞の移植治療の治験が開始されたことが大きな話題となったのは記憶に新しい。また, 動物実験レベルにおいては, 神経幹細胞を用いた再生医療やウイルスベクターを用いた遺伝子治療による RP の視覚障害 遅延効果が報告されている。しかし, これらは視細胞ではなく網膜色素上皮細胞における遺伝子変異が原因の RP に適用したもので, あるいはあらかじめ分かっている原因遺伝子の変異をレスキューしたものであり, 個々の患者の発症原因遺伝子が不明であることが多い RP の治療に際しては, 原因遺伝子によらない遺伝子治療のターゲットに加えて神経保護薬の探索も不可欠である。ヒトの常染色体劣性遺伝型 RP において最も多く変異が認められる遺伝子の 1 つに, ホスホ

ジエステラーゼ 6 (PDE6) の α サブユニットをコードする PDE6A があるが, 我々はこの遺伝子に変異を持つ唯一の RP モデルマウスである *nmf363* を世界で初めて同定した。このマウスモデルは PDE6A の変異に起因する RP の機序解明やその治療法の開発に非常に有用なツールである。*nmf363* で見られる視細胞死には NADPH オキシダーゼならびにフェントン反応に由来する活性酸素種が関与しており, フェントン反応に必要な鉄分子を鉄キレート剤で除去することによって, 視細胞の傷害を抑制できることが応募者の研究により明らかになりつつある。しかし, RP により引き起こされる視細胞変性の機序を解明するためにはまださらに詳細な検討が必要である。

microRNA とは, 細胞内に存在する長さ 20 から 25 塩基程度のノンコーディング RNA であり, 種々の遺伝子の発現を調節することにより, 細胞の機能を調節していることが明らかにされつつある。近年の研究により, microRNA は組織の発生や, がん, 感染症, 生活習慣病, 並びに神経変性疾患の発症・進行にも深く関与している可能性が指摘されている。これまでにロドプシンの変異が原因の網膜色素変性症モデル動物の網膜における microRNA の発現変化がいくつか報告されているが, 緑内障ならびに網膜色素変性症に伴う神経傷害に対する microRNA の関与については, これまでほとんど報告がない。

私は, 各種変性網膜疾患モデルにおける神経細胞死と microRNA との関係を詳細に解析することは, 新たな網膜変性疾患の新規治療法の開発に応用することができる, との考えから本研究を着想した。

2. 研究の目的

本研究の目的は, 網膜電図による視機能の客観的評価と, 病理学的, 免疫組織化学的および分子生物学的手法を組み合わせることにより, 1) 網膜変性疾患モデル動物の網膜における microRNA 発現量の変化を解析し, microRNA の機能の増幅あるいは欠失が正常動物および網膜変性疾患モデル動物の網膜に与える影響, 例えば, 視神経節細胞や桿体ならびに錐体細胞の数およびそれらの機能の変化を検討する事により, 網膜変性疾患と microRNA の発現変動との間の関係を明らかにすることである。

3. 研究の方法

[1] 神経網膜に microRNA mimic や inhibitor を導入する方法の確立

網膜変性疾患と microRNA との関係を明らかにするためには, 神経網膜に microRNA mimic あるいは inhibitor と呼ばれる内在性 microRNA の機能を増幅あるいは欠失させる核酸を安定的に導入する必要がある。まず本研究では, 神経網膜に microRNA mimic

や inhibitor を安定して導入できる方法を確立する。過去にポリエチレンジアミン系遺伝子導入試薬 (*in vivo*-jetPEI™, Polyplus Transfection, Illkirch, France) を用いて核酸を神経網膜に導入したことを報告している論文 (Liao *et al.*, *BioTechniques* 42: 285-288, 2007) を参考にし、神経網膜に核酸を安定して発現できる実験系を確立する。種々の条件検討を行い、視神経細胞や桿体・錐体細胞に最も効率良く遺伝子を導入できる実験条件を決定する。

[2] microRNA の機能獲得や機能抑制が網膜変性疾患モデル動物の神経網膜に与える影響

7週齢の C57BL/6J マウスの眼内に、網膜変性疾患において発現が減少していた microRNA の microRNA mimic や発現が増加していた microRNA の microRNA inhibitor を導入する。その後硝子体内に NMDA (40 nmol/eye) を投与し、実験に応じて、NMDA 投与 6 時間後から 7 日後にかけて眼球を摘出し、固定後、パラフィン包埋し、薄切組織切片を作成する。TUNEL 法によりアポトーシスの疑いのある細胞を染色する。視神経細胞の脱落や網膜の菲薄化は HE 染色を行った組織切片で評価する。加えて、RGC 特異的に ECFP を発現しているトランスジェニックマウスを用いて同様の実験を行い、網膜ホルマウント標本を共焦点レーザー顕微鏡で観察することにより、視神経節細胞に対する影響を評価する。

また、網膜色素変性症モデルマウスである *nmf363* の網膜下にも同様に microRNA mimic や inhibitor を生後 14 日において投与し、生後 25 日の時点において視細胞の脱落や網膜の菲薄化が抑制されているかどうかを評価する。網膜機能の客観的評価は網膜電図により行う。

microRNA の機能から発現量の変化が起きることが考えられる遺伝子の候補をリストアップし、実際に発現変動が起きている可能性のあるタンパク質の発現量の変化を免疫組織化学により評価する。

4. 研究成果

[1] 神経網膜に microRNA mimic や inhibitor を導入する方法の確立

まず、既報に従って、*in vivo*-jetPEI™ (Polyplus Transfection, Illkirch, France) を用いて網膜神経節細胞に核酸を導入することを試みた。種々の条件検討を行ったが、この方法では核酸を神経網膜に導入することはできなかった。

次に、高研 (東京) から発売されている AteloGene® Local Use “Quick Gelation” を用いて Dharmacon 社の microRNA mimic や inhibitor をマウスの硝子体内に投与したところ、神経網膜にこれらの核酸が導入されたことを確認できた。従って、以後の実験では、この方法を用いて、microRNA の機能獲得や機能抑制が網膜変性疾患モデル動物の

神経網膜に与える影響を検討することとした。

[2] microRNA の機能獲得や機能抑制が網膜変性疾患モデル動物の神経網膜に与える影響

C57BL/6J マウスの硝子体内に NMDA を投与するとその 8 時間後に miR-29b の発現量が有意に増加し、miR-124 の発現量が有意に減少した。miR-29b inhibitor および miR-124 mimic を NMDA 投与 18 時間前に硝子体内投与しておくこと、NMDA 投与 7 日後における網膜神経傷害が有意に減弱した。miR-29b inhibitor の前投与は、NMDA 投与 12 時間後の網膜神経節細胞層および内顆粒層において観察される TUNEL 陽性細胞数の増加および MCL-1 陽性細胞の減少を有意に抑制した。miR-124 mimic の前投与は、NMDA 投与 8 時間後の網膜視神経節細胞層および内顆粒層において観察される TUNEL 陽性細胞数の増加、および網膜神経節細胞層および内網状層における Bax と Bim の発現量の上昇を有意に抑制した。従って、NMDA 誘発網膜神経傷害には、miR-29b の発現増加を介した MCL-1 の発現減少に加えて、miR-124 の発現減少を介した Bax および Bim の発現増加を介した網膜神経細胞のアポトーシスの促進が関与していることが示唆された。

nmf363 マウスにおいては、日齢の進行に伴い、miR-133a の発現減少が認められた。特に生後 25 日において、miR-133a の発現量は顕著に減少していた。生後 15 日の *nmf363* マウスに miR-133a mimic を網膜下投与すると、生後 25 日における明順応下網膜電図の振幅および錐体細胞数の減少が、対照眼と比較して有意に抑制された。また、miR-133a mimic の網膜下投与により、生後 25 日において、外顆粒層における 8-OHdG 陽性細胞数の有意な減少が観察された。従って、*nmf363* における錐体細胞障害の進行には、miR-133a の発現減少による酸化ストレスの亢進が関与しており、miR-133a を補充することによって、この障害の進行を抑制できることが示された。

本研究の結果は、miRNA の発現を制御することにより、網膜変性疾患により引き起こされる視野狭窄の進行を抑制できる可能性を示唆している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 29 件) 全て査読有。

1. Akagawa M, Mori A, Sakamoto K, Nakahara T. Methylglyoxal Impairs β 2-Adrenoceptor-Mediated Vasodilatory Mechanisms in Rat Retinal Arterioles. *Biol Pharm Bull.* 41 :272-276, 2018. doi: 10.1248/bpb.b17-00861.
2. Nakano A, Asano D, Kondo R, Mori A, Arima S, Ushikubo H, Sakamoto K, Nagamitsu T, Ishii K, Nakahara T.

- Retinal neuronal cell loss prevents abnormal retinal vascular growth in a rat model of retinopathy of prematurity. *Exp Eye Res.* 168: 115-127, 2018. doi: 10.1016/j.exer.2017.12.007.
3. Morita A, Mori A, Arima S, Sakamoto K, Nagamitsu T, Ishii K, Nakahara T. Transient phenotypic changes in endothelial cells and pericytes in neonatal mouse retina following short-term blockade of vascular endothelial growth factor receptors. *Dev Dyn.* 247(5): 699-711, 2018. doi: 10.1002/dvdy.24614.
 4. Someya E, Mori A, Asano D, Morita A, Sakamoto K, Nakahara T. Role of Glial Cells in μ -Opioid Receptor-Mediated Vasodilation in the Rat Retina. *Curr Eye Res.* 43: 350-356, 2018. doi: 10.1080/02713683.2017.1403631.
 5. Sakamoto K, Okuwaki T, Ushikubo H, Mori A, Nakahara T, Ishii K. Activation inhibitors of nuclear factor kappa B protect neurons against the NMDA-induced damage in the rat retina. *J Pharmacol Sci.* 135: 72-80, 2017. doi: 10.1016/j.jphs.2017.09.031.
 6. Mori A, Higashi K, Wakao S, Sakamoto K, Ishii K, Nakahara T. Probuocol prevents the attenuation of β_2 -adrenoceptor-mediated vasodilation of retinal arterioles in diabetic rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 390: 1247-1253, 2017. doi: 10.1007/s00210-017-1423-y.
 7. Kurauchi Y, Mokudai K, Morita M, Kamimura A, Mori A, Sakamoto K, Nakahara T, Ishii K. l-Citrulline improves cerebral blood flow in migraine model rats. *J Funct Foods* 38 part A: 540-544, 2017. doi: 10.1016/j.jff.2017.09.054.
 8. Sakamoto K, Kuroki T, Sagawa T, Ito H, Mori A, Nakahara T, Ishii K. Opioid receptor activation is involved in neuroprotection induced by TRPV1 channel activation against excitotoxicity in the rat retina. *Eur J Pharmacol.* 812: 57-63, 2017. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.07.002.
 9. Kurauchi Y, Kinoshita R, Mori A, Sakamoto K, Nakahara T, Ishii K. MEK/ERK- and calcineurin/NFAT-mediated mechanism of cerebral hyperemia and brain injury following NMDA receptor activation. *Biochem Biophys Res Commun.* 488: 329-334, 2017. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.05.043.
 10. Someya E, Mori A, Sakamoto K, Ishii K, Nakahara T. Stimulation of μ -opioid receptors dilates retinal arterioles by neuronal nitric oxide synthase-derived nitric oxide in rats. *Eur J Pharmacol.* 803: 124-129, 2017. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.03.043.
 11. Mori A, Sekito A, Sakamoto K, Ishii K, Nakahara T. Stimulation of β_1 - and β_2 -adrenoceptors dilates retinal blood vessels in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 390: 527-533, 2017. doi: 10.1007/s00210-017-1349-4.
 12. Kurauchi Y, Mokudai K, Mori A, Sakamoto K, Nakahara T, Morita M, Kamimura A, Ishii K. l-Citrulline ameliorates cerebral blood flow during cortical spreading depression in rats: Involvement of nitric oxide- and prostanoids-mediated pathway. *J Pharmacol Sci.* 133: 146-155, 2017. doi: 10.1016/j.jphs.2017.02.004.
 13. Mori A, Ishikawa E, Amano T, Sakamoto K, Nakahara T. Anti-diabetic drug metformin dilates retinal blood vessels through activation of AMP-activated protein kinase in rats. *Eur J Pharmacol.* 798: 66-71, 2017. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.01.003.
 14. Morita A, Ushikubo H, Mori A, Arima S, Sakamoto K, Nagamitsu T, Ishii K, Nakahara T. A delay in vascularization induces abnormal astrocyte proliferation and migration in the mouse retina. *Dev Dyn.* 246: 186-200, 2017. doi: 10.1002/dvdy.24484.
 15. Morita A, Ushikubo H, Mori A, Sakamoto K, Nakahara T. Exposure to high-concentration oxygen in the neonatal period induces abnormal retinal vascular patterning in mice. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 107(6): 216-224, 2016. doi: 10.1002/bdrb.21187.
 16. Sakamoto K, Murakami Y, Sawada S, Ushikubo H, Mori A, Nakahara T, Ishii K. Apelin-36 is protective against N-methyl-D-aspartic-acid-induced retinal ganglion cell death in the mice. *Eur J Pharmacol.* 791: 213-220, 2016. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.08.036.
 17. Hayashi I, Aoki Y, Ushikubo H, Asano D, Mori A, Sakamoto K, Nakahara T, Ishii K. Protective effects of PF-4708671 against N-methyl-d-aspartic acid-induced

- retinal damage in rats. *Fundam Clin Pharmacol.* 30(6): 529-536, 2016. doi: 10.1111/fcp.12216.
18. Nakano A, Nakahara T, Mori A, Ushikubo H, Sakamoto K, Ishii K. Short-term treatment with VEGF receptor inhibitors induces retinopathy of prematurity-like abnormal vascular growth in neonatal rats. *Exp Eye Res.* 143: 120-131, 2016. doi: 10.1016/j.exer.2015.10.016.
 19. Hayashi I, Aoki Y, Asano D, Ushikubo H, Mori A, Sakamoto K, Nakahara T, Ishii K. Protective Effects of Everolimus against N-Methyl-D-aspartic Acid-Induced Retinal Damage in Rats. *Biol Pharm Bull.* 38: 1765-1771, 2015. doi: 10.1248/bpb.b15-00464.
 20. Mori A, Suzawa H, Sakamoto K, Nakahara T, Ishii K. Vasodilator Effects of Elcatonin, a Synthetic Eel Calcitonin, on Retinal Blood Vessels in Rats. *Biol Pharm Bull.* 38(10): 1536-1541, 2015. doi: 10.1248/bpb.b15-00303.
 21. Iizuka N, Nakahara T, Ushikubo H, Mori A, Sakamoto K, Ishii K. Retinal region-dependent susceptibility of capillaries to high-concentration oxygen exposure and vascular endothelial growth factor receptor inhibition in neonatal mice. *J Pharmacol Sci.* 129: 107-118, 2015. doi: 10.1016/j.jphs.2015.08.010.
 22. Mori A, Namekawa R, Hasebe M, Saito M, Sakamoto K, Nakahara T, Ishii K. Involvement of prostaglandin I₂ in nitric oxide-induced vasodilation of retinal arterioles in rats. *Eur J Pharmacol.* 764: 249-255, 2015. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.07.009.
 23. Shirai Y, Mori A, Nakahara T, Sakamoto K, Ishii K. Deferiprone Protects against Photoreceptor Degeneration Induced by Tunicamycin in the Rat Retina. *Biol Pharm Bull.* 38(7): 1076-1080, 2015. doi: 10.1248/bpb.b15-00185.
 24. Sakamoto K, Mizuta A, Fujimura K, Kurauchi Y, Mori A, Nakahara T, Ishii K. High-mobility group Box-1 is involved in NMDA-induced retinal injury the in rat retina. *Exp Eye Res.* 137: 63-70, 2015. doi: 10.1016/j.exer.2015.06.003.
 25. Asami Y, Nakahara T, Asano D, Kurauchi Y, Mori A, Sakamoto K, Ishii K. Age-Dependent Changes in the Severity of Capillary Degeneration in Rat Retina Following N-Methyl-D-Aspartate-Induced Neurotoxicity. *Curr Eye Res.* 40(5): 549-553, 2015. doi: 10.3109/02713683.2014.933851.
 26. Mori A, Morita M, Morishita K, Sakamoto K, Nakahara T, Ishii K. L-Citrulline dilates rat retinal arterioles via nitric oxide- and prostaglandin-dependent pathways in vivo. *J Pharmacol Sci.* 127(4): 419-423, 2015. doi: 10.1016/j.jphs.2015.02.012.
 27. Sakamoto K, Endo K, Suzuki T, Fujimura K, Kurauchi Y, Mori A, Nakahara T, Ishii K. P2X7 receptor antagonists protect against N-methyl-d-aspartic acid-induced neuronal injury in the rat retina. *Eur J Pharmacol.* 756: 52-58, 2015. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.03.008.
 28. Nakahara T, Hoshino M, Hoshino S, Mori A, Sakamoto K, Ishii K. Structural and functional changes in retinal vasculature induced by retinal ischemia-reperfusion in rats. *Exp Eye Res.* 135: 134-145, 2015. doi: 10.1016/j.exer.2015.02.020.
 29. Mori A, Takei T, Sakamoto K, Nakahara T, Ishii K. 4-Hydroxy-2-nonenal attenuates β_2 -adrenoceptor-mediated vasodilation of rat retinal arterioles. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 388(5): 575-582, 2015. doi: 10.1007/s00210-015-1099-0.
- 〔学会発表〕(計 17 件)
1. 坂本謙司, 大澤和己, 森麻美, 中原努グループ 代謝型グルタミン酸受容体刺激薬がマウス網膜神経傷害に与える影響 日本薬学会第 138 年会(金沢) 2018.3.28 ホテル金沢(石川県金沢市) 2018.3.25-28
 2. 澤田翔平, 森麻美, 坂本謙司, 中原努 網膜色素変性症モデルマウスにおける microRNA の解析 第 138 回日本薬理学会関東部会(東京)2018.3.10 慶應義塾大学薬学部(東京都港区)
 3. 曽根康平, 森麻美, 坂本謙司, 中原努 マウス NMDA 誘発網膜神経傷害における miR-124 の役割 第 138 回日本薬理学会関東部会(東京)2018.3.10 慶應義塾大学薬学部(東京都港区)
 4. 小口拓海, 森麻美, 坂本謙司, 中原努 マウス NMDA 誘発網膜神経傷害に対する salubrinal の影響 第 138 回日本薬理学会関東部会(東京)2018.3.10 慶應義塾大学薬学部(東京都港区)
 5. 坂本謙司, 犬飼美穂, 森麻美, 中原努 Brilliant Blue G はマウス

- lipopolysaccharide 誘発視細胞傷害を抑制する 第 37 回日本眼薬理学会(高山)2017.9.2 高山市民文化会館(岐阜県高山市)2017.9.1-2
6. 酒井広輝, 森麻美, 坂本謙司, 中原努 Toll-like receptor 9 刺激薬のマウス NMDA 誘発視神経節細胞傷害保護作用に対する TNF α の関与 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2017 (京都) 2017.8.26 京都薬科大学 躬行館 (京都府京都市)
 7. 曾根康平, 牛久保裕子, 森麻美, 坂本謙司, 中原努 NMDA 誘発網膜神経傷害モデルマウスにおける microRNA の解析 第 136 回日本薬理学会関東部会(東京) 2017.7.8 東京医科歯科大学 M&D タワー(東京都文京区)
 8. 坂本謙司, 曾根康平, 牛久保裕子, 森麻美, 中原努, 石井邦雄 徐放性 H₂S ドナー GYY4137 は抗酸化作用を介してマウス NMDA 誘発網膜神経傷害を抑制する 第 36 回日本眼薬理学会(東京)日本眼薬理学会 2016.9.11 [第 36 回日本眼薬理学会抄録集 P53] 帝京大学板橋キャンパス(東京都板橋区) 2015.9.10-11
 9. 澤田翔平, 村上雄太, 牛久保裕子, 森麻美, 坂本謙司, 石井邦雄, 中原努 Apelin-36 のマウス NMDA 誘発視神経傷害保護作用に対するカゼインキナーゼ-2 阻害薬の影響 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2016(仙台)日本薬学会薬理系薬学部会 2016.8.24 [次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2016 プログラム・要旨集 P40] 東北大学川内北キャンパス(宮城県仙台市)
 10. 小口拓海, 牛久保裕子, 森麻美, 中原努, 坂本謙司, 石井邦雄 塩化亜鉛は抗酸化作用を介してラット NMDA 誘発網膜神経傷害を抑制する 第 89 回日本薬理学会年会(横浜) 2016.03.11 [第 89 回日本薬理学会年会電子抄録] パシフィコ横浜会議センター(神奈川県横浜市)
 11. 坂本謙司, 大森愛子, 横尾さやか, 牛久保裕子, 森麻美, 中原努, 石井邦雄 TLR 9 刺激薬 ODN D-SL01 はマウス NMDA 誘発網膜神経傷害を抑制する 第 89 回日本薬理学会年会(横浜) 2016.03.11 [第 89 回日本薬理学会年会電子抄録] パシフィコ横浜会議センター(神奈川県横浜市)
 12. 曾根康平, 牛久保裕子, 森麻美, 中原努, 坂本謙司, 石井邦雄 硫化水素ドナー GYY4137 はマウス NMDA 誘発網膜神経傷害を抑制する 第 89 回日本薬理学会年会(横浜) 2016.03.10 [第 89 回日本薬理学会年会電子抄録] パシフィコ横浜会議センター(神奈川県横浜市)
 13. 坂本謙司, 牛久保裕子, 森麻美, 中原努, 石井邦雄 *Pde6a* に変異をもつ網膜色素変性症モデルマウスにおける鉄キレート薬 deferasirox の視細胞保護効果 第 35 回日本眼薬理学会(東京)日本眼薬理学会 2015.9.5 [第 35 回日本眼薬理学会抄録集 P42] ソラシティカンファレンスセンター(東京都千代田区)2015.9.5-6
 14. 藤村京佑, 牛久保裕子, 森麻美, 中原努, 坂本謙司, 石井邦雄 ラット NMDA 誘発網膜神経傷害に対する RAGE 遮断薬の影響 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2015(東京)日本薬学会薬理系薬学部会 2015.8.29 [次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2015 プログラム・要旨集 P62] 東京大学薬学部(東京都文京区)
 15. 高橋孝輔, 牛久保裕子, 森麻美, 中原努, 坂本謙司, 石井邦雄 ラット NMDA 誘発網膜神経傷害に対する deferasirox の影響 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2015(東京)日本薬学会薬理系薬学部会 2015.8.29 [次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2015 プログラム・要旨集 P61] 東京大学薬学部(東京都文京区)
 16. 曾根康平, 小川舞, 林はるか, 堀友葉, 高梨愛, 牛久保裕子, 森麻美, 中原努, 坂本謙司, 石井邦雄 鉄キレート薬 deferasirox は *PDE6a* に変異を持つ網膜色素変性症モデルマウスにおける視細胞死の進行を遅延させる 生体機能と創薬シンポジウム 2015(千葉)日本薬学会薬理系薬学部会 2015.8.27 [生体機能と創薬シンポジウム 2015 プログラム・要旨集 P129] 日本大学薬学部(千葉県船橋市)2015.8.27-28
 17. 坂本謙司, 石井隆之, 牛久保裕子, 森麻美, 中原努, 石井邦雄 *Pde6b* に変異をもつ網膜色素変性症モデルマウスにおける nilvadipine の錐体細胞保護効果 第 132 回日本薬理学会関東部会(千葉)日本薬理学会 2015.7.4 [第 132 回日本薬理学会関東部会プログラム・要旨集 P45] 明海大学 浦安キャンパス(千葉県浦安市)
- 【その他】
ホームページ等
<http://www.pharm.kitasato-u.ac.jp/molpharm/>
6. 研究組織
(1)研究代表者
坂本 謙司 (SAKAMOTO Kenji)
北里大学・薬学部・准教授
研究者番号: 80317065