

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 21 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21390175

研究課題名（和文） 生体内低分子量化合物による中枢ニューロン保護機構の解明

研究課題名（英文） Elucidation of neuroprotective mechanisms of low molecular weight compounds

研究代表者

赤池 昭紀 (AKAIKE AKINORI)

京都大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号：80135558

研究成果の概要（和文）：申請者らがウシ胎仔血清より単離した低分子量化合物であるセロフェンド酸の薬理作用を検討したところ、アミロイドβタンパクによって誘発される毒性に対して保護作用を有すること、ラット心筋梗塞モデルにおいてセロフェンド酸が有意に梗塞単体積を減少させることを明らかにした。また、ニコチン性アセチルコリンの神経保護メカニズムの解析を行い、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬のドネペジルがグルタミン酸により誘発される細胞内カルシウム濃度上昇を抑制することが明らかにした。

研究成果の概要（英文）：We examined the pharmacological effects of serofendic acid, a low molecular weight substances isolated from fetal bovine serum. We revealed that serofendic acid had a protective effect against toxicity induced by amyloid β protein and serofendic acid significantly reduced infarct volume in rat myocardial infarction model. In addition, we examined the neuroprotective mechanism of nicotinic acetylcholine. We showed that donepezil, an inhibitor of acetylcholinesterase, reduced the increase in the intracellular concentration of calcium induced by glutamate.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	6,400,000	1,920,000	8,320,000
2010年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
2011年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
年度			
年度			
総計	15,000,000	4,500,000	19,500,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・応用薬理学

キーワード：脳神経疾患、生体分子、薬理学

1. 研究開始当初の背景

神経変性疾患に伴うニューロン死に関連した機能分子の探索は、神経栄養因子の解析やアポトーシス関連遺伝子産物をはじめとする諸種タンパク群の解析を中心に多くの研究が進められているが、細胞障害性に働くラジカル種や興奮性神経毒性を制御する低分子量機能分子の解析はほとんど進んでい

ない。本研究の検討課題の中心となるセロフェンド酸をはじめとするウシ胎仔血清由来神経保護活性化合物の発見、およびニコチン性アセチルコリンの神経保護作用は世界に先駆けて申請者が報告した(Kume et al. PNAS 99: 3288-3293, 2002, Akaike et al. Brain Res 644: 181-187, 1994)。諸種ストレス環境下において生体内機構として機能し、

ニューロンの生存を促進する低分子量化合物の解析を推進することにより、神経変性疾患の病態の解明と治療法の探索を目的とした研究分野で新しい概念を提出できる可能性が高い。

申請者は、グルタミン酸神経毒性の保護因子の解明によってニューロン死を標的とした難治性神経疾患治療薬の探索に重要な基礎的資料を提供できるとの考えに基づき、グルタミン酸により誘発される神経毒性を制御する内在性因子に関する研究を行ってきた。その結果、グルタミン酸受容体刺激による細胞死の主要な要因としてNOと活性酸素の関与するラジカル連鎖反応に注目し、ニューロン死を制御する内在性保護因子の機能の解明を計画するに至った。本研究では、これまで報告してきた内在性神経保護因子(右図: Kume et al. Biol Pharm Bull 27: 964-967, 2004)のうち、セロフェンド酸とニコチン性アセチルコリンに注目し、脳保護機構における役割について検討を進める。

申請者はこれまで、グルタミン酸神経毒性を制御する内在性因子に関する研究を行ってきた。動物細胞の培養に頻用されるウシ胎仔血清中にグルタミン酸およびNO神経毒性を強力に抑制する保護活性成分が存在することを発見し、その精製・単離に着手した結果、新規化合物セロフェンド酸の同定に成功した(Kume et al. PNAS 99: 3288-3293, 2002)。セロフェンド酸はグルタミン酸やNOの神経毒性を強力に抑制するが、グルタミン酸受容体やNOラジカルとは直接反応しないこと、また、グルタミン酸により誘発されるミトコンドリアの脱分極を抑制することにより、その後引き起こされるcaspase-3の活性化を抑制することが明らかとなっている(Kume et al. EJP 542: 69-76, 2006)。しかしながら、セロフェンド酸が直接作用する機能分子は明らかとなっていない。神経保護作用の機序に関わる細胞内シグナル伝達系やターゲット分子を明らかにすることにより、内在性神経毒の制御に重要なブレークスルーをもたらすことが期待される。また、胎仔血清や胎盤のような胎仔組織中にはセロフェンド酸以外にも複数の神経保護活性化合物が含まれていることを示す知見を得ており、さらに新規の化合物の同定が可能と考える。並行して検討を進める計画であるニコチン性アセチルコリンの神経保護作用機構の解明は、従来、神経興奮に関与する神経伝達物質の一部が神経生存にも関与する可能性を示すとともに、種々のストレス下でのニューロンの生存を促進する内在性機構の解明に向けた新しい知見を提供するものである。大脳皮質ニューロンにおいて、ニコチンおよびアルツハイマー病治療薬として用いられているアセチルコリンエステラーゼ阻害薬

の慢性処置によってニコチン受容体の発現が上昇することを既に報告しており(Kume et al. EJP 527: 77-85, 2005)、本研究課題ではこれを手掛かりの一つとして、PI3K-Akt経路を中心とした神経保護につながるシグナル系の解析等を進める計画である。また、近年グリア細胞におけるニコチン受容体の発現が報告されてきているが、その機能については明らかになっていないため、グリア細胞に注目しその機能を解析する。

2. 研究の目的

脳は身体の諸器官の中で最も脆弱な組織であり、諸種難治性神経変性疾患および脳虚血をはじめとする様々なストレスによるニューロンの損傷に対する保護、修復メカニズムを明らかにすることは、脳の機能維持の理解のうえできわめて重要な課題である。本研究では、これらの脳疾患に対して、機能しうる生体内低分子量化合物による中枢ニューロンの保護メカニズムを解明することを目的とする。ニューロン死を制御する内在性生体機能分子として、セロフェンド酸を代表とする胎児由来低分子量化合物とニコチン性アセチルコリンを中心に、その保護作用メカニズムの解明を目指した研究を実施する。

本研究は、諸種難治性中枢神経疾患や脳虚血障害時における重要な危険因子としてグルタミン酸神経毒性に注目し、グルタミン酸/ラジカルストレスによるニューロン死に対する生体内防御機構を解明することを目的とする。ニューロン死を制御する内在性保護因子として、ウシ胎仔血清由来神経保護活性化合物とニコチン性アセチルコリンを代表とする神経伝達物質を中心に研究を実施する。

(1) セロフェンド酸の保護作用機構の解明: セロフェンド酸の保護作用を媒介する標的分子の同定、*in vivo*での細胞/組織保護作用の検討を行い、治療薬としての応用の可能性について追求する。

(2) 胎仔組織由来神経保護活性成分の探索: カスパーゼ阻害活性および抗ラジカル活性を指標として、胎仔血清や胎盤をはじめとする胎仔組織に含まれる新たな神経保護活性化合物の同定を目指す。

(3) ニコチン性アセチルコリンの神経保護メカニズムの解析: 比較的長時間のニコチン受容体刺激により発現する神経保護作用に関与する機能分子を同定し、アセチルコリンが神経伝達物質としての側面の他にニューロンの生存を促進する因子として働く機構を明らかにする。また、グリア細胞の制御を介した間接的な神経保護効果の関与についても検討を進めるため、グリア細胞に発現するニコチン受容体の機能について解析する。

本研究の中心課題の一つであるセロフェ

ンド酸は、胎仔期の脳神経細胞をグルタミン酸やラジカルストレスなどから保護する役割を担う新しい概念の低分子量生体内機能分子である。タンパク性因子のカスケードにシグナルが流れることで進行していくアポトーシスを、低分子量化合物であるセロフェンド酸が制御しうることを報告した(Kume et al. EJP 542: 69-76, 2006)。また、ニコチン性アセチルコリンの神経保護作用については、受容体等の機能タンパクやニューロン生存に重要な役割を果たすことが知られている MAPK, PI3K, Akt などを含むキナーゼ群、さらにはサイトカインなどの液性因子の発現変動の関与が考えられる。本研究は、ニューロン死を制御するタンパクとラジカルという分子量、機能が非常に異なる物質の間をつなぐ新しいカテゴリーの機能分子の存在と生体における役割を明らかにするものである。神経変性疾患の予防・治療を目的とした薬物の創製に重要な基礎的資料を提供することにより、高齢化社会におけるクオリティ・オブ・ライフの改善を目的とした医療に大きく貢献することが期待される。

3. 研究の方法

グルタミン酸、活性酸素、NO により惹起されるニューロン死を制御する内在性保護因子の作用を検討する。これまでの研究成果に基づいて、申請者らの発見した内在性神経保護化合物セロフェンド酸の作用の解析、およびニコチン性アセチルコリンの神経保護作用メカニズムの解析を実施する。さらに、胎仔組織からの新たな神経保護化合物の探索と同定にも着手する。

(1) セロフェンド酸の保護作用機序の解明

① セロフェンド酸結合タンパクの同定

・セロフェンド酸が神経保護作用を発揮する際のターゲットとなる細胞内分子を探索するために、セロフェンド酸を担体に結合させたアフィニティーカラムを作成し、これを用いて脳あるいは培養ニューロン中のセロフェンド酸結合タンパクを精製・単離し、同定を行う。
・精製したタンパクの体内発現分布の検討や発現細胞種を同定し、初代培養細胞にラジカルストレスを適用した際のその発現変化についても検討する。

② セロフェンド酸の定量法の確立

・セロフェンド酸には紫外吸収がなく、これまでマススペクトルにより半定量的な方法で定量を行ってきたが、生体内分布の検討や薬物動態的な観点においても定量法の確立は不可欠である。これまでに、新たな検出器として蒸発型光散乱検出器を導入し定量法

の確立を進めているが、生体試料からの定量は困難な状況である。したがって、本年度は生体試料からの定量を目指し、セロフェンド酸の抽出方法を検討する。また、タンパクとの非特異的結合も考えられるため除タンパク法についても合わせて検討し、セロフェンド酸の定量法を確立する。

③ セロフェンド酸の細胞内ターゲット分子の解析

・セロフェンド酸およびセロフェンド酸結合タンパクの細胞内局在ならびにウシおよびラットの生体内分布を解析する。
・セロフェンド酸結合タンパクのタンパク質としての機能を解析し、セロフェンド酸の生理的役割、セロフェンド酸と同様の役割を果たす他の物質の探索についても検討する。

④ In vivo 虚血障害モデルでの作用の解析

・中大脳動脈閉塞モデルにおけるセロフェンド酸とその誘導体の作用を検討する。特に、組織化学的にグリア細胞の活性化、サイトカインの産生への作用を検討し、グリア細胞へのセロフェンド酸の作用を明らかにする。
・心臓ならびに腎臓といった末梢組織の虚血再灌流障害時にもフリーラジカルの関与が示唆されているので、これらの臓器での虚血モデルにおけるセロフェンド酸の作用を検討する。

(2) 胎仔組織由来新規神経保護物質の探索

① カスパーゼ阻害活性を指標とした新規化合物の探索

・無細胞系において caspase-3 阻害活性を指標として、胎仔組織（ウシ胎盤、ウシ胎仔血清など）の有機溶媒抽出物の HPLC 画分のスクリーニングを行う。2段階以上の HPLC で分画することにより、単一化合物を含む阻害活性の高い画分を同定する。同様の検討を他のカスパーゼについても行い、活性画分を同定する。

② 生体内抗酸化機構賦活物質の探索

・申請者は、抗酸化応答配列 (ARE) をレポーター遺伝子 (ルシフェラーゼ遺伝子) の上流に結合させたプラスミドを安定発現した細胞を作製し、ARE 活性を効率的に測定できるスクリーニング系を確立している。この系を用いて胎仔組織の有機溶媒抽出物の ARE 活性物質の探索を行う。

③ カスパーゼ阻害活性物質および生体内抗酸化機構賦活物質の同定

・構造決定に必要なサンプル量を確保するために、large-scale での抽出・分離を行い、得られた検体をマススペクトル解析あるいは核磁気共鳴スペクトル解析に供して化学

構造を決定する。同定した活性化合物について化学合成品を調製し、その細胞保護作用について培養ニューロンを用いて確認する。カスパーゼ阻害活性の有無についても無細胞系および培養細胞にて検討する。さらに、グルタミン酸受容体やラジカルとの相互作用の有無についても検討する。

(3) ニコチン性アセチルコリンの神経保護メカニズムの解析

① AChE 阻害薬による細胞内カルシウム濃度制御

・予備的な検討により、AChE 阻害薬のドネペジルがグルタミン酸により誘発される細胞内カルシウム濃度上昇を抑制しているため、培養ニューロンを用いて細胞外へのカルシウム排出経路 (NCX, Ca²⁺-ATPase) に対する AChE 阻害薬の作用について検討する。

・ドネペジルによる細胞内カルシウム濃度上昇抑制作用における構造活性相関を明らかにするため、ドネペジル誘導体を用いて検討する。

② グリア細胞におけるニコチン受容体の発現とその機能の解析

・培養アストロサイト、ミクログリアにおけるニコチン受容体の発現を確認する。発現していることが確認できた細胞を用いて、ニューロンの受容体との機能面での比較を行うため、細胞内カルシウム測定やパッチクランプを用いて機能の解析を行う。また、活性化グリア (特にミクログリア) からの炎症性サイトカインの遊離調節におけるニコチンの作用についても検討する。

③ In vivo におけるニコチン受容体の発現変化について

・病態時におけるニコチン受容体の変化について、グリア細胞を含めた検討はなされていない。APP トランスジェニックマウス、中大脳動脈閉塞モデルなどの病態モデル動物でのニューロンおよびグリア細胞におけるニコチン受容体の変化について解析を行う。

③ 培養脳組織切片での作用の検討

・培養ニューロンに比べ、細胞構築が維持されている培養脳組織切片を用いることにより、ニューロンとグリア細胞の相互作用がより in vivo の状態に近い状態での実験が可能になる。この実験系を用いて、リポ多糖などによるグリア細胞の活性化に伴うニューロン死に対するニコチンおよび関連化合物の作用を検討する。

4. 研究成果

(1) セロフェンド酸の保護作用機序の解明

・セロフェンド酸の細胞保護作用機序の詳細なメカニズムの解明のために、セロフェンド

酸が直接相互作用するセロフェンド酸結合タンパク質の探索を進めた。セロフェンド酸を磁性ビーズに結合させたセロフェンド酸ビーズを作製し、細胞溶解液と混合することにより、いくつかの特異的結合を有するタンパクが得られた。

・セロフェンド酸の定量法の確立を目指すため、セロフェンド酸の抽出方法について検討を進めた。有機溶媒抽出やタンパク分解酵素との反応により除タンパクを行い、セロフェンド酸の定量を行ったが検出感度の上昇は見込めなかった。

・セロフェンド酸がアミロイドβタンパク質毒性に対して保護作用を有するか検討を行った。セロフェンド酸は 24 時間前投与することによりアミロイドβタンパク質の毒性を有意に抑制した。

・心臓におけるセロフェンド酸の作用を in vivo で検討する目的で、ラット心筋梗塞モデルを用いてセロフェンド酸の作用を検討した。セロフェンド酸は虚血開始 15 分前と虚血開始 5 分後に投与することにより有意に梗塞巣体積を減少させた。これらの結果より、グルタミン酸神経毒性が大きく関わる脳梗塞のみでなく、アルツハイマー病や虚血性心疾患においてもセロフェンド酸の臨床応用の可能性が示唆される重要な基礎的知見を明らかにした。

・これまでにアミロイドβタンパク質の細胞毒性に対する検討を行う目的で、アミロイドβタンパク質の変異体を用いた系を確立した。アミロイドβタンパク質の変異体のうち 22 番目のグルタミン酸と 23 番目のアスパラギン酸においてターン構造を取る毒性コンフォマーの存在がその毒性に重要な役割を果たすことを明らかにした。また、その毒性発現にはアミロイドβタンパク質の凝集とラジカルの産生が重要であることを見出した。さらに、この神経毒性に対するセロフェンド酸の保護作用の検討を行った。野生型と同様にセロフェンド酸は 24 時間の前投与によって、有意な保護作用を発現した。

(2) ニコチン性アセチルコリンの神経保護メカニズムの解析

・培養大脳皮質ニューロンにおけるグルタミン酸や脱分極刺激による細胞内へのカルシウム濃度上昇に対するニコチン性アセチルコリン関連化合物の作用を検討した。その結果、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬のドネペジルがグルタミン酸により誘発される細胞内カルシウム濃度上昇を抑制することが明らかとなった。その作用機序を検討したところ、細胞内へのカルシウムの取り込み経路ではなく、細胞外への排出経路の促進作用が関与することが示唆された。

・グリア細胞におけるニコチン受容体の存在

について検討した。RT-PCR およびウエスタンブロットにより、培養アストロサイト、ミクログリアにおいて mRNA およびタンパクレベルでのニコチン受容体の発現が確認された。・ドネペジルによる細胞内カルシウム濃度上昇抑制作用における構造活性相関を明らかにするため、ドネペジル誘導体を用いて検討したところ、いくつかの誘導体においてドネペジルよりも強力な作用を有するものを見出した。培養大脳皮質ニューロンにおけるグルタミン酸刺激による細胞内へのカルシウム濃度上昇に対するニコチン性アセチルコリン関連化合物の作用を検討した。その結果、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬のドネペジルがグルタミン酸により誘発される細胞内カルシウム濃度上昇を抑制することが明らかとなった。その作用機序を検討したところ、細胞外への排出経路の促進作用が関与することが示唆された。さらに、薬理的検討を行った結果、その経路として Na^+ - Ca^{2+} 交換体の関与が示唆された。

・これまでに培養ニューロンにおけるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬のカルシウム排出機構促進作用機序について薬理的検討を行った結果、その経路としてナトリウム-カルシウム交換体の関与が示唆された。そこで、ナトリウム-カルシウム交換体を強制発現させた細胞株を用いて、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジルの作用を検討した。灌流液のカルシウム濃度を変化させることによりナトリウム-カルシウム交換体を活性化した。ドネペジルの投与によりナトリウム-カルシウム交換体の活性は変化しなかった。したがって、本実験条件においてドネペジルはナトリウム-カルシウム交換体の活性化を引き起こさないことが示唆された。

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 6 件)

①入江徹美・新田淳美・赤池昭紀、国立大学法人における模擬患者養成及び問題立脚型チュートリアル学習の現状、薬学雑誌、査読有、vol. 132、2012、pp. 357-363、

DOI:10.1248/yakushi.132.357

② Kurokawa Y, Sekiguchi F, Kubo S, Yamasaki Y, Matsuda S, Okamoto Y, Sekimoto T, Fukatsu A, Nishikawa H, Kume T, Fukushima N, Akaike A, Kawabata A. Involvement of ERK in NMDA receptor-independent cortical

neurotoxicity of hydrogen sulfide. Biochem Biophys Res Commun. 査読有、vol.414、2011、pp.727-732、DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.09.144

③Wang P.-L., Niidome T., Kume T., Akaike A., Kihara T., and Sugimoto H. Functional and molecular interactions between Rac1 and FE65. Neuroreport、査読有、vol.22、2011、pp.716-720、DOI: 10.1097/WNR.0b013e32834aca9d

④Ohnishi M., Katsuki H., Fukutomi C., Takahashi M., Motomura M., Fukunaga M., Matsuoka Y., Isohama Y., Izumi Y., Kume T., Inoue A., and Akaike A. HMGB1 inhibitor glycyrrhizin attenuates intracerebral hemorrhage-induced injury in rats. Neuropharmacology. 査読有、vol.61、2011、pp.975-980、DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.06.026、

⑤Oda, T., Kume, T., Izumi, Y., Ishihara, K., Sugimoto, H., Akaike, A. Na^+ / Ca^{2+} exchanger inhibitors inhibit neurite outgrowth in PC12 cells. J. Pharmacol. Sci.、査読有、vol.116、2011、pp.128-131、DOI: 10.1254/jphs.11011SC

⑥Kubota, Y., Yano, Y., Seki, S., Takada, K., Sakuma, M., Morimoto, T., Akaike, A. and Hiraide, A. Assessment of pharmacy students' communication competence using the roter interaction analysis system during objective structured clinical examinations. Am. J. Pharm. Educ.、査読有、vol.75、2011、pp.1-6、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article/PMC3109797/>

[学会発表] (計 15 件)

① 泉安彦、松村敦子、脇田誓子、福田宏之、赤木謙一、久米利明、入江一浩、橋本正、赤池昭紀、青ジソ抽出物からの $\text{Nrf}2$ - ARE 経路活性化成分の単離および同定、日本薬学会第 132 年会、2012. 3. 31、北海道大学 (北海道)

② 赤池昭紀、PBL チュートリアル教育プログラムの現状と取り組み、日本薬学会第 132 年会、2012. 3. 30、北海道大学 (北海道)

③ 赤池昭紀、コアカリキュラム改訂の基本方針について、日本薬学会第 132 年会、2012. 3. 29、北海道大学 (北海道)

④ 高鳥悠記、久米利明、赤池昭紀、ニューロン保護におけるニコチン受容体シグナルの役割、第 85 回日本薬理学会年会、2012. 3. 16、国立京都国際会館 (京都府)

⑤ 泉尾直孝、久米利明、佐藤瑞穂、村上一馬、入江一浩、泉安彦、赤池昭紀、アミロイド β 誘発神経毒性における 22, 23 位でのタ

- ーン構造の重要性、第 85 回日本薬理学会
年会、2012. 3. 14、国立京都国際会館（京
都府）
- ⑥ 川畑伊知郎, 森田淳一, 田渕明子, 津田正
明, 一瀬宏, 泉安彦, 久米利明, 赤池昭紀,
山國徹、V-1 はアクチン重合を介した S
R F 依存的経路によりチロシン水酸化酵
素遺伝子発現を制御する、第 85 回日本薬
理学会年会、2012. 3. 14、国立京都国際会
館（京都府）
- ⑦ Qand Agha Nazari, 泉安彦, 久米利明, 赤
池昭紀、Protective effects of luteolin
on oxidative stress model induced by
microinjection of sodium
nitroprusside in mice.、第 85 回日本薬
理学会年会、2012. 3. 14、国立京都国際会
館（京都府）
- ⑧ 大西正俊, 香月博志, 福富千温, 高橋円香,
本村美怜, 福永瑞季, 松岡康裕, 磯濱洋一
郎, 泉安彦, 久米利明, 井上敦子, 赤池昭
紀、グリチルリチンによる HMGB1 活性阻
害を介した脳出血誘発トロンビン毒性の
制御、第 120 回日本薬理学会近畿部会、
2011. 11. 11、ホテルグランビア京都（京
都府）
- ⑨ 松村敦子, 泉安彦, 脇田誓子, 赤木謙一,
入江一浩, 久米利明, 橋本正, 赤池昭紀、
Nrf2-ARE 経路活性化作用を有する食品
由来成分の探索、第 120 回日本薬理学会
近畿部会、2011. 11. 11、ホテルグランビ
ア京都（京都府）
- ⑩ 泉安彦, 脇田誓子, 久米利明, 赤池昭紀、ド
パミンニューロンによる線条体神経支配
の in vitro 再構築とその機序解明、生体
機能と創薬シンポジウム 2011、生体機能
と創薬シンポジウム 2011、2011. 9. 2、日
本薬学会長井記念ホール（東京都）
- ⑪ 五百蔵忠明, 赤尾昌治, 久米利明, 井口守
丈, 泉安彦, 赤池昭紀、In vivo 心筋虚血
再灌流モデルにおけるセロフェンド酸の
心筋保護作用、次世代を担う創薬・医療
薬理シンポジウム 2011、2011. 8. 31 北里
大学薬学部コンベンションホール（東京
都）
- ⑫ 赤池昭紀、ドネペジル塩酸塩の神経保護
作用について、Dementia Summit、
2011. 7. 13、芝蘭会館（京都府）
- ⑬ 泉尾直孝, 久米利明, 佐藤瑞穂, 村上一
馬, 入江一浩, 泉安彦, 赤池昭紀、変異
体を用いた Aβ 誘発神経毒性におけるタ
ーン構造の重要性の検討、第 119 回日本
薬理学会近畿部会、2011. 7. 8、名古屋ウ
ィンクあいち・愛知県産業労働センター
（愛知県）
- ⑭ Takada-Takatori, Y., Kume, T., Izumi,
Y., Fujii, T., Sugimoto, H. and Akaike,
A.、Mechanisms of neuroprotection by

donepezil pretreatment via nicotinic
acetylcholine receptor.、
International Receptor Symposium 2011、
2011. 4. 1、京都大学（京都府）

- ⑮ Unemura, K., Kume, T., Kondo, M., Izumi,
Y. and Akaike, A.、Mechanism of
inhibitory effect of glucocorticoids
on astrocytic proliferation.、
International Receptor Symposium 2011、
2011. 4. 1、京都大学（京都府）

〔図書〕（計 1 件）

- ① 赤池昭紀・石井邦雄 他 13 名、廣川書店、
最新薬理学、2012、656page

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

赤池 昭紀 (AKAIKE AKINORI)
京都大学・大学院薬学研究科・教授
研究者番号：80135558

(2) 研究分担者

久米 利明 (KUME TOSHIAKI)
京都大学・大学院薬学研究科・准教授
研究者番号：10303843

泉 安彦 (IZUMI YASUHIKO)

京都大学・大学院薬学研究科・助教
研究者番号：60456837

(3) 連携研究者

なし