

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 25 年 4 月 20 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22390109

研究課題名（和文） 神経変性疾患治療における神経血管ユニット再生を目的として創薬研究

研究課題名（英文） Drug development targeting for regeneration of neurovascular units in neurodegenerative disorders

研究代表者 福永 浩司（FUKUNAGA KOHJI）

東北大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号：90136721

研究成果の概要（和文）：ST-101 による神経血管ユニットの再生と保護作用のメカニズムを明らかにした。ST101 に関しては、その標的分子として T 型カルシウムチャネルを同定した。T 型カルシウムチャネルを活性化する低分子化合物としては世界初の低分子化合物である。さらに、T 型カルシウムチャネルを過剰発現する細胞株を用いて、スクリーニングを行い、さらに活性の強い誘導体 SAK3 を創製した。

研究成果の概要（英文）：ST101 stimulates memory molecule, Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) in the hippocampus. In the present study, we investigated whether chronic administration of the neurovascular regenerative compound, ST101 elicits long lasting ameliorating effects on brain functions and defined the molecular mechanism underlying their therapeutic effects in the neurodegenerative disorders. ST101 was now under investigation in Phase II clinical trial of U.S.A. We defined T type voltage-gated calcium channel as molecular target of ST101. We next introduced novel and potent derivative, SAK3 by using neuro2A cells overexpressing T type voltage-gated calcium channel. This is the first discovery of activators of T type voltage-gated calcium channel in the world. The most promising evidence in our studies is that T type calcium channel is novel therapeutic target of Alzheimer therapy to restore the neural networks in the neurodegenerative disorders.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	5,900,000	1,770,000	7,670,000
2011 年度	5,200,000	1,560,000	6,760,000
2012 年度	2,600,000	780,000	3,380,000
年度			
年度			
総計	13,700,000	4,110,000	17,810,000

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：薬物治療学

1. 研究開始当初の背景

企業では低分子薬開発から抗体やワクチン等の抗体医薬開発への転換が計られている。しかし、アルツハイマー病、脊髄小

脳変性症、パーキンソン病などの神経変性疾患、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、筋ジストロフィー症などの筋変性疾患には有効な治療法がない。これらの疾患には自己細胞

移植法や万能細胞を用いた細胞移植も将来有望な治療法であるが開発には時間がかかる。これらの神経筋変性疾患では現在難病に苦しんでいる患者の QOL を改善する希少疾患用医薬品（オーファンドラッグ）の低分子薬開発が急務であるが、シーズとなる化合物が極めて少ないのが実状である。神経筋再生治療には細胞死を抑制する治療に加えて、グリア細胞・血管再生を目的とした神経血管ユニット (neurovascular units) のネットワーク再生治療が有効であるが、神経血管ユニット再生を目的とした創薬研究は皆無である。

2. 研究の目的

私達は神経前駆細胞の生存と分化を促進する低分子薬研究に焦点を絞って、2 種の神経新生促進薬（バナジル化合物 bis(1-oxy-2-pyridinethiolato)oxovanadium [VO(OPT)]、spiro[imidazo[1,2-a]pyridine-3,2-indan]-2(3H)-one [ST-101]) を開発した。さらに、1 種の血管・心筋保護薬 (DY-9760e) をシーズ化合物として創出した。予備実験の実験では、VO(OPT) は薬効の本態として血管再生に関わる因子（エリスロポエチン、VEGF）を誘導すること、ST-101 は海馬において私達はカルシウム依存性プロテインキナーゼ CaMKII を活性化すること、また、他のグループはベータアミロイド (A β) 排泄を抑制することを見いだした。本研究では VO(OPT)、ST-101 による血管および神経再生のメカニズムと DY-9760e のジストロフィン分解抑制機構を明らかにして、薬効の医学的根拠を明らかにする。

3. 研究の方法

脳梗塞モデルラットを作成して、VO(OPT) を慢性投与して、脳血管内皮細胞におけるエリスロポエチン、VEGF の発現部位を同定する。T 型カルシウムチャンネルを発現する神経芽腫細胞 neuro2A 細胞を用いて、ST101 の活性化反応のキネティクスを解析する。さらに、T 型カルシウムチャンネルが発現する海馬において、認知機能に関与するアセチルコリン(ACh) の遊離に対する ST101 の効果と T 型カルシウムチャンネル関与について、チャンネル阻害薬を用いて検討する。脳虚血モデルラットを用いて、DY-9760e のタンパク質ニトロ化反応と脳梗塞縮小効果について調べる。新規神経血管再生薬として期待される sigma-1 受容体の神経細胞における役割について、sigma-1 受容体発現細胞を用いて検討する。

4. 研究成果

VO(OPT) によるエリスロポエチンの発

現細胞は血管内皮細胞が強く染色された。しかしながら、脳血管内皮細胞でのエリスロポエチンの発現はこれまでに報告がないことから、受容体に結合したエリスロポエチンを抗体が認識している可能性が高い。エリスロポエチンはほとんどが腎臓の尿細管間質細胞で作られるが、もし脳内で発現されると初めての報告である。In situ ハイブリダイゼーション法を用いて、発現細胞の同定が必要である。

次に、海馬切片において CaMKII の活性化反応に関与するカルシウムチャンネルを調べた。その結果、T 型カルシウムチャンネル阻害薬のみが ST101 による CaMKII の活性化を抑制することを発見した。実際に、T 型カルシウムチャンネル Cav3.1 遺伝子を用いて、neuro2A 細胞に T 型カルシウムチャンネルを発現させて、その活性化機構を解析した。予測通りに T 型カルシウム電流を 100 pmole/L という低濃度で選択的に活性化することを見いだした。海馬では T 型カルシウムチャンネルは ACh の遊離を調節していること、ST101 腹腔内投与で ACh 遊離が促進されることを確認した。

さらに、DY-9760e が eNOS の活性を抑制して、ニトロ化ストレスによる脳微小血管障害を抑制することを確認した。最後に、新規神経血管再生薬として期待される sigma-1 受容体の脳機能について調べた。マウス脳には 2 種の sigma-1 受容体が発現し、その部分欠損変異体である sigma-1 short 受容体は全長の sigma-1 受容体の機能を阻害することで神経変性を起こすことを見いだした。一方、全長の sigma-1 受容体は小胞体からミトコンドリアへのカルシウム輸送を促進して、小胞体ストレスによる神経細胞死を抑制することを発見した。今後、ミトコンドリア保護作用と sigma-1 受容体作用薬の神経血管再生作用との関連について検討する。

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 48 件)

1. Shinoda Y, Fujita K, Saito S, Matsui H, Kanto Y, Nagaura Y, Fukunaga K, Tamura S, Kobayashi T: Acyl-CoA binding domain containing 3 (ACBD3) recruits the protein phosphatase PPM1L to ER-Golgi membrane contact sites. FEBS Lett. 586(19): 3024-9. doi: 10.1016/j.febslet.2012. (2012) 査読有
2. Lu YM, Tao RR, Huang JY, Li LT, Liao MH, Li XM, Fukunaga K, Hong ZH, Han F: P2X(7) signaling promotes microsphere embolism-triggered microglia activation by

- maintaining elevation of Fas ligand. *J Neuroinflammation*. 9: 172. doi: 10.1186/1742-2094-9-172. (2012) 査読有
3. Shioda N, Ishikawa K, Tagashira H, Ishizuka T, Yawo H, Fukunaga K: Expression of a truncated form of the endoplasmic reticulum chaperone protein, sigma-1 receptor, promotes mitochondrial energy depletion and apoptosis. *J Biol Chem*. 287(28): 23318-31. 査読有 doi: 10.1074/jbc.M112.349142. (2012)
 4. Moriguchi S, Shioda N, Yamamoto Y, Tagashira H, Fukunaga K. The T-type voltage-gated calcium channel as a molecular target of the novel cognitive enhancer ST101: enhancement of long-term potentiation and CaMKII autophosphorylation in rat cortical slices. *J Neurochem*. 121(1):44-53. doi: 10.1111/j.1471-4159.2012.07667.x. (2012) 査読有
 5. Moriguchi S, Yabuki Y, Fukunaga K: Reduced calcium/calmodulin-dependent protein kinase II activity in the hippocampus is associated with impaired cognitive function in MPTP-treated mice. *J Neurochem*. 120(4):541-51. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07608.x. (2012) 査読有
 6. Shioda N, Moriguchi S, Oya T, Ishii Y, Shen J, Matsushima T, Nishijo H, Sasahara M, Fukunaga K: Aberrant hippocampal spine morphology and impaired memory formation in neuronal platelet-derived growth factor beta-receptor lacking mice. *Hippocampus*. 22(6):1371-8. doi: 10.1002/hipo.20973. (2012) 査読有
 7. Fukunaga K, Shioda N: Novel dopamine D2 receptor signaling through proteins interacting with the third cytoplasmic loop. *Mol Neurobiol*. 45(1):144-52. (2012) 査読有
 8. Tagashira H, Fukunaga K: Cardioprotective effect of fluvoxamine, sigma-1 receptor high affinity agonist. *Yakugaku Zasshi*. 132(2):167-72. (2012) 査読有
 9. Shioda N, Fukunaga K: Abnormal dendritic spine morphology and its signal transduction mechanisms in mental retardation. *Seikagaku*. 83(12):1113-7. (2012) 査読有
 10. Fukunaga K: Benefit of vanadium compound in therapy for cardiovascular diseases. *Yakugaku Zasshi*. 132(3):279-84. (2012) 査読有
 11. Tokuyama S, Fukunaga K: The establishment of "evidence based medicine" for the treatment of cerebral stroke-bridging basic and clinical sciences-. *Yakugaku Zasshi*. 131, 503-504. (2011) 査読有
 12. Yamamoto Y, Shioda N, Owada Y, Fukunaga K: Regulation of Dopaminergic Neuronal Activity by Heart-type Fatty Acid Binding Protein in the Brain. *Yakugaku Zasshi*. 131, 497-501. (2011) 査読有
 13. Shioda N, Yamamoto Y, Han F, Moriguchi S, Fukunaga K: Neurochemical mechanisms of a novel Alzheimer's disease therapeutics on improvement of cognition and depressive behavior. *Yakugaku Zasshi*. 131, 505-511. (2011) 査読有
 14. Shioda N, Fukunaga K: [Functional roles of constitutively active calcineurin in delayed neuronal death after brain ischemia]. *Yakugaku Zasshi*. 131, 13-20. (2011) 査読有
 15. Shioda N, Yamamoto Y, Owada Y, Fukunaga K: Dopamine D2 receptor as a novel target molecule for heart-type fatty acid binding protein. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. 31(3):125-30. (2011) 査読有
 16. Bhuiyan MS, Fukunaga K: Targeting sigma-1 receptor signaling by endogenous ligands for cardioprotection. *Expert Opin Ther Targets*. 15, 145-155. (2011) 査読有
 17. Fukunaga K: Drug development targeting for tyrosine phosphatase. *Cell Technology*. 30, 631-636. (2011) 査読有
 18. Moriguchi S: Pharmacological study on Alzheimer's drugs targeting for calcium/calmodulin-dependent protein kinase II. *J. Pharmacol. Sci*. 117, 6-11 (2011) 査読有
 19. Shioda N, Beppu H, Fukuda T, Li E, Kitajima I, Fukunaga K: Aberrant calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) activity is associated with abnormal dendritic spine morphology in the ATRX mutant mouse brain. *J Neurosci*. 31, 346-358. (2011) 査読有
 20. Moriguchi S, Oomura Y, Shioda N, Han F, Hori N, Aou S, Fukunaga K: Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II and protein kinase C activities mediate extracellular glucose-regulated hippocampal synaptic efficacy. *Mol Cell Neurosci*. 46, 101-107. (2011) 査読有
 21. Han F, Tao RR, Zhang GS, Lu YM, Liu LL, Chen YX, Lou YJ, Fukunaga K, Hong ZH: Melatonin ameliorates ischemic-like injury-evoked nitrosative stress: Involvement of HtrA2/PED pathways in endothelial cells. *J Pineal Res*. 50, 281-291. (2011) 査読有
 22. Bhuiyan MS, Tagashira H, Fukunaga K: Sigma-1 receptor stimulation with

- fluvoxamine activates Akt-eNOS signaling in the thoracic aorta of ovariectomized rats with abdominal aortic banding. *Eur J Pharmacol.* 650, 621-628. (2011) 査読有
23. Han F, Chen YX, Lu YM, Huang JY, Zhang GS, Tao RR, Ji YL, Liao MH, Fukunaga K, Qin ZH: Regulation of the ischemia-induced autophagy-lysosome processes by nitrosative stress in endothelial cells. *J Pineal Res.* 51(1):124-35. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00869.x. (2011) 査読有
24. Moriguchi S, Yamamoto Y, Ikuno T, Fukunaga K: Sigma-1 receptor stimulation by dehydroepiandrosterone ameliorates cognitive impairment through activation of CaM kinase II, protein kinase C and extracellular signal-regulated kinase in olfactory bulbectomized mice. *J Neurochem.* 117(5):879-91. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07256.x. (2011) 査読有
25. Tagashira H, Bhuiyan MS, Shioda N, Fukunaga K: Distinct cardioprotective effects of 17beta-estradiol and dehydroepiandrosterone on pressure overload-induced hypertrophy in ovariectomized female rats. *Menopause.* 18(12):1317-26. (2011) 査読有
26. Nogami T, Beppu H, Tokoro T, Moriguchi S, Shioda N, Fukunaga K, Ohtsuka T, Ishii Y, Sasahara M, Shimada Y, Nishijo H, Li E, Kitajima I: Reduced expression of the ATRX gene, a chromatin-remodeling factor, causes hippocampal dysfunction in mice. *Hippocampus.* 21, 678-687. (2011) 査読有
27. Oyagi A, Moriguchi S, Nitta A, Murata K, Oida Y, Tsuruma K, Shimazawa M, Fukunaga K, Hara H: Heparin-binding EGF-like growth factor is required for synaptic plasticity and memory formation. *Brain Res.* 1419:97-104. (2011) 査読有
28. Lu YM, Huang J, Shioda N, Fukunaga K, Shirasaki Y, Li XM, Han F: CaMK II δ B mediates aberrant NCX1 expression and the imbalance of NCX1/SERCA in transverse aortic constriction-induced failing heart. *PLoS One.* 6, e24724. (2011) 査読有
29. Tao RR, Ji YL, Lu YM, Fukunaga K, Han F: Targeting nitrosative stress for neurovascular protection: new implications in brain diseases. *Curr Drug Targets.* 13(2):272-84. (2011) 査読有
30. Han F, Lu YM, Hasegawa H, Kanai H, Hachimura E, Shirasaki Y, Fukunaga K: Inhibition of dystrophin breakdown and endothelial nitric-oxide synthase uncoupling accounts for cytoprotection by 3-[2-[4-(3-chloro-2-methylphenyl)-1-piperazinyl]ethyl]-5,6-dimethoxy-1-(4-imidazolylmethyl)-1H-indazole dihydrochloride 3.5 hydrate (DY-9760e) in left ventricular hypertrophied Mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 332, 421-428. (2010) 査読有
31. Shioda N, Yamamoto Y, Han F, Moriguchi S, Yamaguchi Y, Hino M, Fukunaga K: A Novel Cognitive Enhancer, ZSET1446/ST101, Promotes Hippocampal Neurogenesis and Ameliorates Depressive Behavior in Olfactory Bulbectomized Mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 333, 43-50. (2010) 査読有
32. Moriguchi S, Shioda N, Yamamoto Y, Fukunaga K: Platelet-activating factor-induced synaptic facilitation is associated with increased calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, protein kinase C and extracellular signal-regulated kinase activities in the rat hippocampal CA1 region. *Neuroscience.* 166, 1158-1166. (2010) 査読有
33. Hosokawa T, Saito T, Asada A, Fukunaga K, Hisanaga SI: Quantitative measurement of In Vivo phosphorylation states of Cdk5 activator p35 by Phos-tag SDS-PAGE. *Mol. Cell Proteomics.* 9, 1133-1143. (2010) 査読有
34. Shioda N, Yamamoto Y, Watanabe M, Binas B, Owada Y, Fukunaga K: Heart-type fatty acid binding protein regulates dopamine D2 receptor function in mouse brain. *J Neurosci.* 30, 3146-3155. (2010) 査読有
35. Sanda M, Ohara N, Kamata A, Hara Y, Tamaki H, Sukegawa J, Yanagisawa T, Fukunaga K, Kondo H, Sakagami H: Vezatin, a potential target for ADP-ribosylation factor 6, regulates the dendritic formation of hippocampal neurons. *Neurosci. Res.* 67, 126-136. (2010) 査読有
36. Lu YM, Shioda N, Yamamoto Y, Han F, Fukunaga K: Transcriptional upregulation of calcineurin Abeta by endothelin-1 is partially mediated by calcium/calmodulin-dependent protein kinase IIdelta3 in rat cardiomyocytes. *Biochim. Biophys. Acta.* 1799, 429-441. (2010) 査読有
37. Takao K, Tanda K, Nakamura K, Kasahara J, Nakao K, Katsuki M, Nakanishi K, Yamasaki N, Toyama K, Adachi M, Umeda M, Araki T, Fukunaga K, Kondo H, Sakagami H, Miyakawa T: Comprehensive behavioral analysis of calcium/calmodulin-dependent protein kinase IV knockout mice. *PLoS One.* 5,

- e9460 (2010) 査読有
38. Bhuiyan MS, Fukunaga K: Stimulation of Sigma-1 receptor by dehydroepiandrosterone ameliorates hypertension-induced kidney hypertrophy in ovariectomized rats. *Exp Biol Med.* 235, 356-364. (2010) 査読有
 39. Bhuiyan MS, Tagashira H, Fukunaga K: Dehydroepiandrosterone-Mediated Stimulation of Sigma-1 Receptor Activates Akt-eNOS Signaling in the Thoracic Aorta of Ovariectomized Rats with Abdominal Aortic Banding. *Cardiovasc Ther.* in press. (2010) 査読有
 40. Shirai Y, Kouzuki T, Kakefuda K, Moriguchi S, Oyagi A, Horie K, Morita SY, Shimazawa M, Fukunaga K, Takeda J, Saito N, Hara H: Essential role of neuron-enriched diacylglycerol kinase (DGK), DGKbeta in neurite spine formation, contributing to cognitive function. *PLoS One.* 5, e11602. (2010) 査読有
 41. Bhuiyan MS, Tagashira H, Shioda N, Fukunaga K: Targeting sigma-1 receptor with fluvoxamine ameliorates pressure-overload-induced hypertrophy and dysfunctions. *Expert Opin Ther Targets.* 14, 1009-1022. (2010) 査読有
 42. Tagashira H, Bhuiyan MS, Shioda N, Hasegawa H, Kanai H, Fukunaga K: Sigma-1 receptor stimulation with fluvoxamine ameliorates transverse aortic constriction-induced myocardial hypertrophy and dysfunctions in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 299, H1535-1545. (2010) 査読有
 43. Kajihara R, Fukushige S, Shioda N, Tanabe K, Fukunaga K, Inui S: CaMKII phosphorylates serine 10 of p27 and confers apoptosis resistance to HeLa cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 401, 350-355. (2010) 査読有
 44. Zhang GS, Ye WF, Tao RR, Lu YM, Shen GF, Fukunaga K, Huang JY, Ji YL, Han F: Expression profiling of Ca(2+)/calmodulin-dependent signaling molecules in the rat dorsal and ventral hippocampus after acute lead exposure. *Exp Toxicol Pathol.* in press. (2010) 査読有
 45. Bhuiyan MS, Fukunaga K: Characterization of an animal model of postmenopausal cardiac hypertrophy and novel mechanisms responsible for cardiac decompensation using ovariectomized pressure-overloaded rats. *Menopause* 17, 213-221. (2010) 査読有
 46. Oomura Y, Aou S, Fukunaga K: Prandial increase of leptin in the brain activates spatial learning and memory. *Pathophysiology.* 17, 119-127. (2010) 査読有
 47. Shioda N, Takeuchi Y, Fukunaga K: Advanced Research on Dopamine Signaling to Develop Drugs for the Treatment of Mental Disorders: Proteins Interacting With the Third Cytoplasmic Loop of Dopamine D(2) and D(3) Receptors. *J Pharmacol Sci.* 114, 25-31. (2010) 査読有
 48. Yamamoto Y, Shioda N, Han F, Moriguchi S, Fukunaga K: [Donepezil-induced neuroprotection of acetylcholinergic neurons in olfactory bulbectomized mice] *Yakugaku Zasshi.* 130, 717-721. (2010) 査読有
- [学会発表] (計 21件)
1. 福永浩司: 神経変性疾患治療における sigma-1 受容体リガンドの臨床的意義、第 86 回日本薬理学会年会 (平成 25 年 3 月 21 日~23 日、福岡)
 2. 福永浩司、矢吹梯、大泉康: ノビレチンはパーキンソン病モデルマウスの認知障害を改善する、第 86 回日本薬理学会年会 (平成 25 年 3 月 21 日~23 日、福岡)
 3. 福永浩司、田頭秀章、塩田倫史: Sigma-1 受容体の構造と心臓機能、生体機能と創薬シンポジウム 2012 (平成 24 年 8 月 30 日~31 日、神戸)
 4. Fukunaga K, Tagashira H: The mitochondrial Ca²⁺ transport and ATP production through sigma-1 receptor in heart. *Basic Cardiovascular Sciences 2012 Scientific Sessions* (平成 24 年 7 月 23 日~27 日、New Orleans, Louisiana, USA)
 5. Fukunaga K, Yamamoto Y and Moriguchi S: Novel Alzheimer's therapeutics, ST101 enhances acetylcholine release through T-type voltage-gated calcium channel. *Alzheimer's Association of International Conference* (平成 24 年 7 月 14 日~19 日、Vancouver, Canada)
 6. 福永浩司: 神経変性疾患におけるニコチン受容体を介するニューロン死の抑制制御、第 85 回日本薬理学会年会 (平成 24 年 3 月 14~16 日、京都)
 7. 福永浩司、塩田倫史: 脂肪酸結合蛋白質質によるドパミン D2 受容体の機能調節、第 85 回日本薬理学会年会 (平成 24 年 3 月 14~16 日、京都)
 8. Fukunaga K: Drug Development of Novel Cognitive Enhancer for Alzheimer Disease Therapy. *New Perspectives in the Neuroscience of Psychiatric and Neurological Disorders* (平成 24 年 2 月 13~17 日、Soul, Korea)
 9. 福永浩司: 肥大心筋細胞における Sigma-1

- 受容体による細胞内カルシウム制御、第 21 回 日本循環薬理学会 (平成 23 年 12 月 2 日、岡山)
10. Fukunaga K, Moriguchi S, Yamamoto Y, Shioda N : Stimulation of sigma-1 receptor improves cognitive functions through CaMKII activation. Society for neuroscience, Neuroscience meeting 2011 (平成 23 年 12 月 12 日～16 日, Washington, DC, USA)
 11. 福永浩司、塩田倫史、別府秀幸、北島勲 : ATRX 変異精神遅滞マウスにおけるスパイン形態異常、第 54 回 日本神経化学学会大会 (平成 23 年 9 月 26～28 日、石川)
 12. 福永浩司、Md. Shenuarin : バナジウム化合物の心臓保護薬としての有用性、日本薬学会 第 131 年会 (平成 23 年 3 月 28～31 日、静岡)
 13. 福永浩司、田頭秀章、Md. Shenuarin Bhuiyan : 圧負荷による血管障害に対するフルボキサミンのシグマ 1 受容体を介する血管保護作用、第 84 回 日本薬理学会年会 (平成 23 年 3 月 22～24 日、横浜)
 14. Fukunaga K, Shioda N, Beppu H, Kitajima I : Dysregulation of PP1 and CaMKII activities accounts for abnormal dendritic spine formation in ATRX mental retardation mice. 第 33 回 日本分子生物学会年会第 83 回日本生化学会大会合同大会 (平成 22 年 12 月 7～10 日、神戸)
 15. Fukunaga K, Tagashira H : Downregulation of cardiac sigma-1 receptor in transverse aortic constriction (TAC)-induced cardiac hypertrophy. The 9th Japan-Korea joint Symposium on Brain Sciences, and Cardiac and Smooth Muscles (平成 22 年 11 月 25～28 日、鹿児島)
 16. 福永浩司、塩田倫史 : 薬剤誘導による脳虚血耐性機構、第 38 回 薬物活性シンポジウム (平成 22 年 11 月 11～12 日、札幌)
 17. 福永浩司、山本由似、塩田倫史、大和田祐二 : 脂肪酸結合蛋白質欠損マウスにおけるアラキドン酸代謝と情動行動異常、第 12 回 応用薬理シンポジウム (平成 22 年 9 月 18～19 日、横浜)
 18. 福永浩司、竹内有輔、塩田倫史 : 脂肪酸結合蛋白質の新しい標的分子としてのドパミン D2 受容体、第 20 回日本臨床精神神経薬理学会第 40 回日本神経精神薬理学会合同年会 (平成 22 年 9 月 15 日～17 日、仙台)
 19. Fukunaga K, Shioda N, Tagashira H, Bhuiyan MS : Stimulation of Akt/eNOS signaling through Sigma-1 receptor ameliorates pressure overload-induced cardiac hypertrophy in ovariectomized rats. The 6th International Conference on the

Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (平成 22 年 7 月 14 日～18 日, Kyoto, Japan)

20. Fukunaga K, Yamamoto Y, Moriguchi S and Shioda N : A novel cognitive enhancer, Spino[Imidazo[1,2-A]Pyridine-3,2-Indan]-2(3H)-One (ZSET1446), promotes hippocampal neurogenesis and ameliorates depressive behavior in olfactory bulbectomized mice. International Conference on Alzheimer's Disease (平成 22 年 7 月 10 日～15 日, Hawaii)
21. Fukunaga K, Shioda N, Beppu H, Li E, Kitajima I : Aberrant CaMKII activity is associated with abnormal dendritic spine formation in ATRX mental retardation model mice. Francis Crick Symposium on Neuroscience (平成 22 年 4 月 12 日～17 日, 2010, Suzhou, China)

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称 : 脳機能改善薬

発明者 : 福永浩司

権利者 : 東北大学

種類 : JPO-PAS

番号 : 2012-012897

出願年月日 : 2012 年 01 月 25 日

国内外の別 : 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福永 浩司 (FUKUNAGA KOHJI)

東北大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号 : 90136721

(2) 研究分担者

岩淵 好治 (IWABUCHI YOSHIHARU)

東北大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号 : 20211766

研究分担者

伊藤 芳久 (ITO YOSHIHISA)

日本大学・薬学部・教授

研究者番号 : 50151551

研究分担者

森口 茂樹 (Moriguchi Shigaki)

東北大学・大学院薬学研究科・講師

研究者番号 : 70374949