

## 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 2 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2011

課題番号：22659109

研究課題名（和文）脳卒中発症後の遅延性神経細胞死を防ぐ画期的治療薬の研究

研究課題名（英文）A study on the novel therapeutic drugs to protect delayed neuronal death after stroke.

研究代表者

曾我部 正博（SOKABE MASAHIRO）

名古屋大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：10093428

研究成果の概要（和文）：

脳卒中は発症 5 時間以内の血栓溶解以外に有効な治療法はなく、その適用率も 5%以下にすぎない。本研究では、卒中後遺症の主因が発症 2 日後から生じる虚血性遅延神経細胞死であることに注目し、発症から 2 日以内の投与で細胞死を防ぐ薬物の開発とその分子機構の解明を目指した。一過性脳虚血動物モデルを用いて、虚血/再還流後 48-72 時間以内であれば、ある種の神経ステロイドが神経細胞死と学習・運動障害を大幅に抑制することを見出すとともに、その分子機構を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

Once a stroke happens, there is virtually no effective treatment except for thrombolysis within 5 hrs after the crisis, but its application ratio is less than 5 %. We noticed that most of serious after effects of stroke are caused by the ischemic delayed neuron death starting from 2 days after the crisis, and aimed to develop therapeutic drugs that can protect neurons from ischemic damages. By using animal models with transient brain ischemia, we found that certain neurosteroids, when administered within 48-72 hrs after the crisis, could largely inhibit the ischemic delayed neuron death and learning/motility impairment. Furthermore we revealed the underlying molecular mechanisms of the neuroprotective effects of the neurosteroids.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,500,000	0	1,500,000
2011 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
総計	2,700,000	360,000	3,060,000

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：脳卒中治療薬、神経ステロイド、脳虚血、神経細胞死、神経保護作用、DHEA、プロゲステロン

## 1. 研究開始当初の背景

脳梗塞では血流停止による梗塞核の急速な神経細胞死に加えて、部分的血流停止による梗塞核周辺領域（ペナンプラ領域）の神経

細胞が発症 2 日後から徐々に死滅する“遅発神経細胞死”が進行して重篤な障害が残る。脳出血あるいは一時心停止による一過性全脳虚血によっても類似の障害が認められる。

発症直後の止血や血栓溶解が良好でも、現行処置では遅発神経細胞死を防ぐことはできず、その防止法の開発は全人類的課題といっても過言ではない。

閉経前の女性は、同年代の男性や閉経後の女性に比べて脳卒中の発症率が低く予後も良好であることから、女性ホルモンが卒中予防や予後改善に有効であると示唆されてきた。しかし、脳卒中の発症時期は予測不能であり、予めの長期間ステロイド投与の安全性も定かではなく、その臨床応用は難しい。一方、虚血による遅発神経細胞死は、再還流後2日目あたりから始まりほぼ1週間で終息するので、発症後からの2日間に治療窓の可能性はある。我々はこの仮想的治療窓の間にステロイド投与によって遅発性神経細胞死を防止できるのではないかと考えた。

そこで一過性(10分間)全脳虚血ラットを用いて、再還流後1-96時間にわたる種々のタイミングで様々な神経ステロイドを1回腹腔注射して神経細胞死に対する効果を調べた。驚くべきことに、テストステロンの前駆体 DHEA は虚血後4時間から48時間の間の腹腔一回注(20mg/kg)で顕著に神経細胞死を防止した(Li, et al, J Cerebral Blood Flow Metabol. 29, 287-296, 2009)。このような組織学的所見はモリス水迷路を用いた行動実験の結果とも高い相関を示した。

しかし、いくつかの解決すべき重要課題が残っている。第一に、DHEA作用の分子機構の解明、第2に、再還流後1-2時間でのDHEA投与で見られた神経毒性の回避法の探索、第3にDHEAよりも安全で効果的なステロイドの探索がある。これらの課題に答えることが治療移行と根治的治療法の確立に必要である。

## 2. 研究の目的

本研究の最終目標は、脳卒中発症長時間後も使える治療薬の開発であるが、本研究期間中には以下の課題解決を目的とした。

- (1)DHEAによる虚血性神経細胞死の抑制(神経保護作用)の分子機構の解明。
- (2)再還流後1-2時間で生じるDHEAの神経毒作用の機序解明と防止法の開発。
- (3)DHEAよりも安全で効果的な神経ステロイドの探索と、その作用機序の解明。

## 3. 研究の方法

(1)DHEA神経保護機構の解析: DHEAの標的候補であるアストロサイトのグルタミン酸トランスポーターGLT-1の活性を測るために、ラット脳海馬スライスを調整し、膜電位イメージング法とホールセルパッチクランプ法によりアストロサイトのシナプス誘導性グリア細胞脱分極電位(SIGD)と全細胞電流を計測した。また、GLT-1の活性を示

す磷酸化や発現量を測るために、スライスからパンチアウトした海馬のホモジネートを遠心分離により細胞膜分画と細胞質分画に分け、GLT-1のウェスタンブロットを行った。

(2)DHEA神経毒作用の解析: DHEA神経毒作用を防止する可能性のある薬物(MK801, NE100)をDHEAと同時投与し、その効果を虚血1週間後に組織学的に解析した。

(3)新規神経ステロイドの探索: 脳梗塞のモデルとしてより適切な中大脳動脈閉塞(MCAO)を60分行い、やや重度のモデル動物を調整した。これに予備調査で可能性の高かったプロゲステロン(P4)を再還流直後から92時間のいくつかの時点で2回腹腔注射(8時間間隔で各4mg/kg)し、脳全体での梗塞領域と海馬におけるP4の神経保護作用を組織学的に解析するとともに、学習、運動機能を行動学的に解析した。またP4の作用機序を調べる目的でP4と同時に種々の薬物を投与して薬理的な解析を行った。

## 4. 研究成果

- (1)DHEAによる神経保護作用の分子機構: 虚血6-48時間後のDHEA投与で見られる神経保護作用の機構を知るには、DHEAの標的細胞と標的分子を同定する必要がある。これまでの予備実験により、DHEAの標的はシナプス後細胞/シナプス前終末ではなくグリア細胞(アストロサイト)であることが示唆された。これを支持する事実として、DHEAの治療窓とほぼ一致する時間帯にアストロサイト・グルタミン酸トランスポーター(GLT-1)の活性低下が知られている。おそらく、虚血によるATP不足が原因であるに違いない。GLT-1の活性低下は、シナプス間隙のグルタミン酸蓄積を招き、シナプス後細胞NMDA受容体を過剰に活性化して大量のCa<sup>2+</sup>を細胞内に流し込むことで遅延細胞死を招く可能性がある。そこで、DHEAはGLT-1を感作して遅延神経細胞死を防ぐという仮説が考えられる。これを検証するために海馬スライスを用いて、DHEAによるGLT-1活性の変化をアストロサイトの膜電位、膜電流測定を通して評価した。GLT-1はグルタミン酸を取り込むときに細胞外Na<sup>+</sup>を共輸送するので、その活性は膜電位の脱分極(SIGD)と内向きNa<sup>+</sup>電流量から評価できる。そこで、膜電位感受色素でアストロサイトを染色し、その脱分極をイメージングするとともに、単一アストロサイトの内向きNa<sup>+</sup>電流をパッチクランプ法で測定して仮説の検証を試みた。その結果DHEAはグルタミン酸刺激によるアストロサイトの脱分極(SIGD)と内向き電流(図1上、下段中央)を著しく増大させることが判明し、上記の仮説が支持された。この増大は、生化学的解析によりGLT-1の発現量増大によることも分かった。これらはDHEAの

作用機序としては全く新しい知見であり、基礎的に極めて重大な発見となる。また、この作用機序が神経保護作用の主機構であるとするれば、想定できる副作用は限られており、安全な治験移行が期待できる。

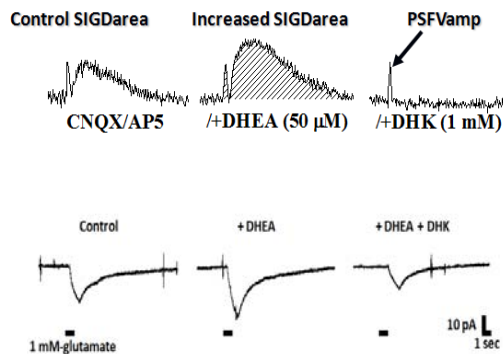


図1 海馬アストロサイトのグルタミン酸刺激に対する脱分極(上段)と内向き電流(下段)のDHEAによる増強効果(それぞれの中央のトレース)。

### (2)DHEAの神経毒作用の機序解明と防止法:

虚血後2時間以内のDHEA投与は神経毒性を発揮し、危険である(図2、第4カラム)。ヒトに対してDHEAを投与する際、この時間帯がどの程度変動するのかわからない。そこで、DHEA毒性を防止する方策を確立しておくことが重要である。

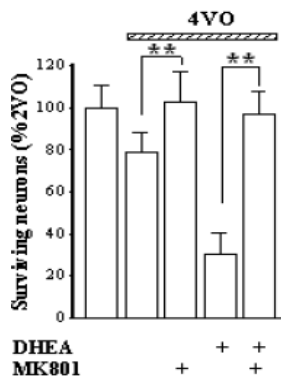


図2 一過性脳虚血による海馬の残存ニューロン数(% control(第1カラム))。虚血で約20%の細胞死が起こるが、それはNMDA受容体拮抗薬MK801で抑止される(2,3カラム)。虚血1時間後のDHEA投与は約70%の細胞死を起こすがMK801の同時投与で防止できる(4,5カラム)。

薬理的解析により、DHEAの神経毒作用はシグマ( $\sigma$ 1)受容体経路によるシナプス後細胞NMDA受容体の感作によることが示唆された。そこで、DHEAと同時にNMDA受容体拮抗剤(MK801)を投与すると、予想通りDHEAの神経毒性が防止できた(図2第4,5カラム)。シグマ( $\sigma$ 1)受容体の拮抗剤NE100でもほぼ同様の防止効果が見ら

れた。したがって、これらいずれかの薬剤をDHEAと同時に投与すれば、DHEAの神経毒性は防止できると考えられる。

### (3)プロゲステロン(P4)の神経保護機構:

前項で述べたように、DHEAの神経毒作用は適切な薬物の同時投与で防ぐことができるが、これらの薬物が予期しない副作用をもたらす可能性も否定できない。そこで、より安全で効果的な神経ステロイドを探索し、その作用機序の解明を目指した。予備実験で、プロゲステロン(P4)が有力な候補になることが示唆されたので、脳梗塞のモデルとしてより適切な中大脳動脈閉塞(MCAO)を60分行い、約50%の細胞死が生じるやや重度のモデル動物を調整した(図3、第3,4カラム)。これに予備調査で可能性の高かったプロゲステロン(P4)を再還流直後から95時間の複数時点で2回腹腔注(8時間間隔で各4mg/kg)し、脳全体での梗塞領域と海馬におけるP4の神経保護作用を組織学的に解析するとともに、学習、運動機能を行動学的に解析した。その結果、P4は再環流直後から71時間の広い窓時間帯にわたって、DHEAのような毒性を示すことなく、梗塞障害領域と神経細胞死の顕著な減少(図3第5-8カラム参照)、学習、運動機能の著しい回復という効果を示した。すなわちDHEAよりもP4の方がより安全な脳卒中発症後治療薬として使える可能性があることが分かった。

Effects of P4 on MCAO-induced neuronal death

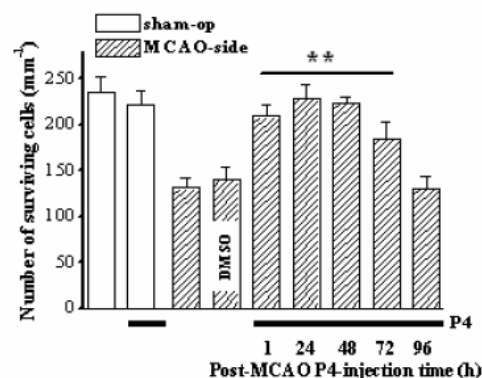


図3 一過性中大脳動脈閉塞(MCAO)による海馬CA1の残存ニューロン密度。約50%の細胞死(第3,4カラム)が、再還流直後から72時間におけるP4の2回注で大幅に改善された(5-8カラム)。

次に、P4の神経保護作用の背後にある分子機構を薬理的に解析した。興味深いことに、P4の投与時間によって、保護作用の仕組みが違うことが判明した。

図4に虚血1,24,48,72時間後にP4と各種薬物を投与したときの海馬CA1における残存細胞密度を示す。虚血のみの場合は、A,Bともに約55%の細胞が残存していた(第1カ

ラム)。虚血一時間後の P4 投与ではこれが約 80%(第 2 カラム)に回復している。このとき P4 の代謝物であるアロプレグネノロン (ALLO) の合成をフェナステロイドで阻害すると、回復率が約 63%に減少する (図 4A 第 3 カラム)。他の時間帯に投与した P4 の効果に対してこの薬物は有意に影響せず、むしろ P4 効果を助長する傾向があった図 4A,4-9 カラム)。一方、P4 受容体の阻害剤 RU485 を P4 と同時投与すると、24,48 時間での P4 効果のみを阻害した (図 4B、第 4-7 カラム)。さらに虚血後 72 時間の P4 効果は PI3K の抑制剤 LY294002 で抑制された。

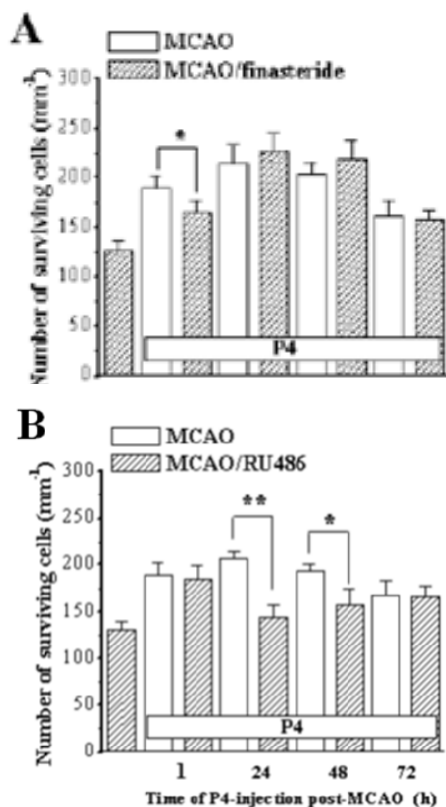


図 4 一過性中大脳動脈閉塞 (MCAO) による海馬の残存ニューロン密度における P4 保護効果に対する各種阻害剤の時間依存的効果。説明は本文参照。

このように各時間での P4 効果を種々の薬物で阻害することにより、虚血後 1 時間での P4 効果は、P4 代謝物 ALLO に依存し、24,48 時間での P4 効果は P4 受容体を介する、PI3K と ERK に依存し、72 時間での効果は、P4 受容体を介さない PI3K 活性に依存することが判明した。

##### 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) \*和文論文以外はすべて査読有り

[雑誌論文] (計 32 件)

- ① Tanaka M and Sokabe M. Continuous de novo

synthesis of neurosteroids is required for normal synaptic transmission and plasticity in the dentate gyrus of the rat hippocampus. **Neuropharmacol** 62(7):2373-87(2012).

- ② Xu B, Yang R, Li L, Xie G, Sokabe M, Chen L. Neurosteroid PREGS protects neurite growth and survival of newborn neurons in the hippocampal dentate gyrus of APPswe/PS1dE9 mice. **Curr Alzheimer Res** 9(3) 361-371 (2012)
- ③ Xu Y, Tanaka M, Chen L, Sokabe M. DHEAS induces short-term potentiation via the activation of amebotropic glutamate receptor in the rat hippocampus. **Hippocampus** 22(4):707-22 (2012)
- ④ Mori A, Ito S, Morioka M, Aso H, Kondo M, Sokabe M, Hasegawa Y. Effects of specific prostanoid EP receptor agonists on cell proliferation and intracellular Ca<sup>2+</sup> concentrations in human airway smooth muscle cells. **Eur J Pharmacol** (in press)
- ⑤ Zhang Z, Bei Y, Sokabe M, Goltzman D, Miao D, Chen L. Abnormal neurogenesis in the dentate gyrus of adult mice lacking 1,25-dihydroxy vitamin D(3) (1,25-(OH)(2)D(3)). **Hippocampus**, 22(3):421-433 (2012)
- ⑥ Bai Y, Chang F, Zhou R, Jing PP, Matsumoto H, Sokabe M, Chen L. Increase of anteroventral periventricular kisspeptin neurons and generation of E2-induced LH-surge system in male rats exposed perinatally to environmental dose of bisphenol-A. **Endocrinology**, 152(4):1562-7 (2011)
- ⑦ Zhou R, Bai Y, Zhu Y, Li L, Chen L, Sokabe M, Chen L. Abnormal synaptic plasticity in basolateral amygdala may account for the hyperactivity and attention-deficit in male rat exposed perinatally to low-dose BPA. **Neuropharmacol**, 60(5):789-98 (2011)
- ⑧ Yang R, Zhou R, Zhang Z, Chen L, Zhu D, Sokabe M, Chen L. Pregnenolone sulfate promotes survival of adult-generated hippocampal granule cells via sustained presynaptic potentiation. **Neuropharmacol**, 60(2-3):529-41 (2011)
- ⑨ Hayakawa K, Tatsumi H, Sokabe M. Actin filaments function as a tension sensor via tension-dependent binding of cofilin to the filament. **J Cell Biol**, 195(5):721-727 (2011)
- ⑩ Kiyoshima D, Kawakami K, Hayakawa K, Tatsumi H, Sokabe M. Force- and Ca<sup>2+</sup>-dependent internalization of integrin in cultured endothelial cells. **J Cell Sci**, 124(Pt 22):3859-70 (2011)
- ⑪ Kuroda K, .. Sokabe M, et al. (25 名中 22 番目) Behavioral alterations associated with targeted disruption of exons 2 and 3 of the DISC1 gene in the mouse (HMG-2011-W-00702) . **Human Mol Gen**. 20(23): 4666-83 (2011)
- ⑫ Yamamoto K, Furuya K, Nakamura M, Kobatake E, Sokabe M, Ando J. Visualization of flow-induced ATP release and triggering of Ca<sup>2+</sup> waves at caveolae in vascular endothelial cells.

- J Cell Sci**, 124: 3477-83 (2011)
- ⑬Morioka M, Parameswarane H, Naruse K, Kondo M, Sokabe M, Hasegawa Y, Suki B, Ito S. Microtubule dynamics regulate cyclic stretch-induced cell reorientation in human airway smooth muscle cells. **PLoS One**, 6(10): e26384 (2011)
- ⑭Matsushita S, Inoue Y, Hojo M, Sokabe M, Adachi T. Effect of tensile force on the mechanical behaviors of actin filaments. **J Biomech**, 44(9):1776-81 (2011)
- ⑮Fujii K, Nakayama Y, Iida H, Sokabe M, Yoshimura K. Mechanoreception by Motile Flagella revealed by Chlamydomonas. **Nature Cell Biol**, 13(5):630-632 (2011)
- ⑯Matsushita E, Asai N, Enomoto A, Kawamoto Y, Kato T, Maeda K, Hattori S, Hagikura M, Takahashi K, Sokabe M, Murakumo Y, Murohara T, Takahashi M. Protective role of Gp130, a Girdinfamily protein, in endoplasmic reticulum stress responses in endothelial cells. **Mol Biol Cell**, 22(6):736-747 (2011)
- ⑰澤田康之、曾我部正博、細胞はメカノストレスをどのように感知するのか？低温生物工学会誌/**Cryobiology and Cryotechnology**, 57(1): 19-23 (2011)
- ⑱曾我部正博 (訳)、現実細胞と仮想細胞を連結して内耳増幅機構の仮説を検証する：内耳有毛細胞間の弾性的連結が両生類、爬虫類、鳥類、哺乳類の聴覚を増感する、**パリティ** 26(4): 38-40 (2011)
- ⑲Li L, Xu B, Zhu Y, Chen L, Sokabe M, Chen L. DHEA prevents Aβ25-35-impaired survival of newborn neurons in the dentate gyrus through protection by PI3K-Akt-mTOR signaling. **Neuropharmacol**, 59(4-5): 323-333 (2010)
- ⑳Chen L, Wang H, Zhang Z, Li Z, He D, Sokabe M, Chen L. DMXB (GTS-21) ameliorates the cognitive deficits in beta amyloid(25-35(-)) injected mice through preventing the dysfunction of alpha7 nicotinic receptor. **J Neurosci Res**, 88(8):1784-94 (2010)
- ㉑Zhang Z, Yang R, Cai W, Bai Y, Sokabe M, Chen L. Treatment with progesterone after focal cerebral ischemia attenuates progenitor cell proliferation but improves newborn neuron survival in adult male mice. **Neuropharmacol**, 58(6):930-939 (2010)
- ㉒Chen L, Cai W, Chen L, Zhou R, Furuya K, Sokabe M. Modulatory metaplasticity induced by pregnenolone sulfate in the rat hippocampus: a leftward shift in LTP/LTD-frequency curve. **Hippocampus**, 20(4):499-512 (2010)
- ㉓Zhang Z, Yang R, Zhou R, Li L, Sokabe M, Chen L. Progesterone promotes survival of newly formed neurons in the dentate gyrus of adult male mice. **Hippocampus**, 20(3):402-12 (2010)
- ㉔Oshio R, Tanaka S, Sadato N, Sokabe M, Hanakawa T, Honda M. Differential effect of double-pulse TMS applied to dorsal premotor cortex and precuneus during internal operation of visuospatial information. **Neuroimage** 49(1):1108-15 (2010)
- ㉕Furuya S, Furuya K, Shigemoto R, Sokabe M. Localization of NK1 receptors and roles of substance-P in subepithelial fibroblasts of rat intestinal villi. **Cell Tissue Res**, 342(2):243-59 (2010)
- ㉖Matsushita S, Adachi T, Inoue Y, Hojo M, Sokabe M. Evaluation of Extensional and Torsional Stiffness of Single Actin Filaments by Molecular Dynamics Analysis. **J Biomech**, 43(16):3162-7 (2010)
- ㉗Zhao HC, Agula H, Zhang W, Wang F, Sokabe M, Li LM. Membrane stretch and cytoplasmic Ca<sup>2+</sup> independently modulate stretch-activated BK channel activity. **J Biomech**, 43(15):3015-9 (2010)
- ㉘Kobayashi T, Sokabe M. Sensing substrate rigidity by mechanosensitive ion channels with stress fibers and focal adhesions. **Curr Opin Cell Biol**, 22:669-676 (2010)
- ㉙Ito S, Kume H, Numaguchi Y, Ishii M, Iwaki M, Kondo M, Naruse K, Hasegawa Y, Sokabe M. Actin cytoskeleton regulates stretch-activated Ca<sup>2+</sup> influx in human lung microvascular endothelial cells. **Am J Respir Cell Mol Biol**, 43(1):26-34 (2010)
- ㉚Yoshimura K, Sokabe M. Mechanosensitivity of ion channels based on protein-lipid interaction. **J Royal Soc Interface**, 7: S307-S320 (2010)
- ㉛Sasai N, Agata N, Inoue-Miyazu M, Kawakami K, Kobayashi K, Sokabe M, Hayakawa K. Involvement of PI3K/Akt/TOR pathway in stretch-induced hypertrophy in primary cultured skeletal myotubes, **Nerve Muscle**, 41(1):100-106. (2010)
- ㉜吉村健次郎、澤田康之、曾我部正博、構造生物学が解き明かす機械受容チャネルの作動機構、**血管医学**,11(4):11-18 (2010)
- [学会発表] (招待講演：計 51件)
- ① Sokabe M (organizer), Furuya K. Critical role of mechanosensitive ATP release from mammary alveoli in milk ejection. Symposium on “Emerging Roles of Purinergic Signaling in Mechanobiology”. Purine 2012 in Fukuoka, May 31-June 2, 2012, Fukuoka, Japan
- ② Sokabe M, Roles of actin cytoskeleton in cellular mechanotransduction. Symposium on “Force Transduction and Emerging Channels”, May 9-12, 2012, Berlin, Germany
- ③ Sokabe M. (Plenary talk) How do forces activate mechanosensitive channels in bacteria and eukaryotic cells? Internatl Symposium on Mechanobiology (5th Shanghai International Conference on Biophysics and Molecular biology. November 4-8, 2011, Shanghai/Hangzhou, China.
- ④ Sokabe M. (Plenary talk) Comparative biophysics and physiology of cell mechanosensing: from passive to active touch. 8th International Congress of

- Comparative Physiology and Biochemistry, June 1st, 2011, Nagoya, Japan
- ⑤ Sokabe M. (Keynote talk) Nano-Mechanobiology: Sensing Mechanical Stimuli and Substrate Rigidity. Nano・Biomedicine Symposium at 4th Ann Met Nanobiomedical Soc, Feb 21-22, 2011, Nagoya, Japan
- ⑥ Sokabe M. (Educational talk) Application of optical recording technique with voltage sensitive dyes to the study of synaptic transmission and plasticity in the brain. SERC School on “Biophysics in Medicine: Advanced Training in imaging of Experimental Models”, 3-9 Feb 2011, Delhi, India
- ⑦ Sokabe M. (Plenary lecture) Biophysical and Evolutionary Aspects of Cell mechanosensing by Mechanosensitive Ion Channels. 7th ABA (Asian Biophysics Association) Symposium. Jan 29-Feb 2, 2011, Delhi, India
- ⑧ Sokabe M. (Plenary talk) Nano-Mechanobiology: Sensing Mechanical Stimuli and Substrate Rigidity. NanoBioMedicine Symposium, Jan 21-22, 2010, Nagoya, Japan
- ⑨ Sokabe M. (Plenary talk) The Impact of Emerging Nano-Mechanobiology. Nagoya University FIRST Research Center for Innovative Nanobiodevice International Symposium. Nov 15, 2010, Nagoya Japan
- ⑩ Sokabe M. (Keynote talk) Mechanotransduction at cell membrane and cell-substrate adhesion. The 6th GEM4 Summer School on “Cell-cell and cell-substrate adhesion. July 25-31(29), 2010, Singapore
- ⑪ Sokabe M. (Plenary talk) “Comparative Biophysics of Mechanotransduction: from bacteria to endothelial cells”. The 1st International Symposium on Biorheology, June 2, 2010, Wako, Japan
- ⑫ 曾我部正博 (特別講演)、細胞力覚研究におけるイオンコンダクタンス顕微鏡(ICM)の有用性と発展性、第4回プローブ顕微鏡による表面分析研究会、2012年2月10日、名古屋
- ⑬ 曾我部正博、細胞の重力感知をめぐる諸問題と解決の方向性。シンポジウム“今、改めて考える宇宙生物科学”、第25回宇宙生物学会大会、2011年9月30日-10月1日、横浜
- ⑭ 曾我部正博、神経ステロイドによるアルツハイマー病の予防・治療の可能性、生理学研究所研究会“超階層シグナル伝達研究の新展開、2011年9月29-30日、岡崎
- ⑮ 曾我部正博 (オーガナイザー)、開会挨拶：“生物に学ぶ柔軟なシステムの探索：ゆらぎと多様性をキーワードとして”の主旨、日本学術会議・学術フォーラム、2011年9月10日、名古屋
- ⑯ 曾我部正博 (特別講演)、神経ステロイドの神経保護作用：アルツハイマー病と脳卒中の新規治療法の可能性。Replacement Therapy 研究会、2011年7月8日、東京

- ⑰ 曾我部正博 (organizer)、Mechanosensing by ion channels: from bacteria to human. Symposium on “Emerging Mechanobiology”、第48回日本生物物理学会年会、2010年9月20-22日仙台
- ⑱ 曾我部正博 (オーガナイザー) 細胞力覚の生物物理学と比較生理学、シンポジウム「メカノトランスダクションと生理機能」第87回日本生理学会大会、2010年5月19-21日、盛岡

[図書] (計5件)

- ① Cai W, Sokabe M., Chen L, Time-Window of Progesterone Neuroprotection After Stroke and Its Underlying Molecular Mechanisms. In “**Advances in the Preclinical Study of Ischemic Stroke**”, (Ed. Balestrino M), InTech, pp479-496 (2012)
- ② Sokabe M. Methods for processing and analyzing single channel data. In “**Patch Clamp Techniques**” (Ed. Okada Y), Springer Verlag, pp85-104 (2012)
- ③ Tatsumi H, Hayakawa K, Sokabe M. Nanotechnology in mechanobiology: mechanical manipulation of cells and organelle while monitoring intracellular signaling. In “**Mechanosensing Biology**” (ed. Noda M), Springer Verlag, pp3-19 (2010)
- ④ 曾我部正博、細胞はどのように力を感じるのか：細胞力覚研究の最前線、In「**次世代バイオミメティクス研究の最前線**」(下村編)、シーエムシー出版、pp119-126 (2010)
- ⑤ 曾我部正博 (鑑訳)、第1部 生物学序論：細胞と生理学概論、In「**ガイドン生理学 (11版)**」(原題：Introduction to Physiology: The Cell and General Physiology, In “**Textbook of Medical Physiology, Guyton & Hall**”, エルセビア JP, pp3-45 (2010)

[産業財産権]

- 出願状況 (計0件)  
○取得状況 (計0件)

[その他]

特になし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

曾我部 正博 (SOKABE MASAHIRO)  
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：10093428

### (2) 研究分担者

研究分担者なし

### (3) 連携研究者

若林 俊彦 (WAKABAYASHI TOSHIHIKO)  
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：50220835

### (4) 研究協力者

陳 玲 (Ling Chen)  
南京医科大学・教授