

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24390139

研究課題名(和文) 神経保護・再生機能を有する生体内低分子量化合物による脳防御機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of brain protective mechanisms by low molecular endogenous substances with neuroprotective and neuroregenerative effects

研究代表者

赤池 昭紀 (Akaike, Akinori)

京都大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：80135558

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：セロフェンド酸は虚血性心筋障害に対して保護作用を発現し、その保護作用メカニズムとして虚血-再灌流により惹起されるミトコンドリア膜電位の低下を抑制することが重要であることが示唆された。ドネペジルの神経保護作用にはGSK-3の活性調節が関与し、Tauのリン酸化を制御することでオカダ酸誘発神経細胞死を抑制する可能性が示された。A β の毒性コンホマーは酸化ストレスを誘導し、神経毒性発現に重要な役割を有することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Serofendic acid protected cardiac myocytes against myocardial ischemia-reperfusion injury by preserving the functional integrity of mitochondria. Neuroprotective effect of donepezil was involved in the modulation of the activity of GSK-3. Donepezil prevented okadaic acid-induced neuronal death by the inhibition of the phosphorylation of Tau. A β -mediated toxicity is caused by the turn that favors toxic oligomers, which increase generation of ROS.

研究分野：薬理学

キーワード：薬理学 神経保護 セロフェンド酸

1. 研究開始当初の背景

これまでに神経変性疾患に伴うニューロン死を制御する機能分子の探索において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、低分子量の機能分子による細胞障害の制御に関する研究はほとんど進んでいない。本研究の検討課題で用い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)。また、アストロサイトを含むグリア細胞の活性化により神経保護を達成しようという概念は古くから存在するが、具体的な成果としてはほとんど報告がない。本研究は、諸種ストレス環境下において脳防御機構として機能し、ニューロンの生存・再生を促進する低分子量化合物の解析を推進し、神経変性疾患の病態の解明と治療法の探索を目的としている。

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、これらの脳疾患の克服をめざし、生体内に備わっている脳防御機構を活性化することで中枢神経系の損傷を抑制し、中枢神経機能を維持することを目的とする。その達成に向けて、生体内低分子量化合物によるニューロン保護・再生メカニズムを明らかにするとともに、グリア細胞での神経保護性タンパク質の発現調節を介した脳防御機構の賦活化の制御による神経保護を目指した研究を行う。

3. 研究の方法

本研究では、脳疾患の克服をめざし、生体内に備わっている脳防御機構を活性化することで中枢神経系の損傷を抑制し脳機能を維持することを目的とし、生体内低分子量化合物によるニューロン保護・再生メカニズムを明らかにするとともに、グリア細胞での神経保護性タンパク質の発現調節を介した脳防御機構の賦活化の制御による神経保護を目指した研究を行う。

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。セロフェンド酸を磁性ビーズに結合させ、結合するタンパク質を脳あるいは培養ニューロン中から分離する。分離されたタンパク質を精製・単離し、同定を目指す。その後、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) 胎仔組織由来生体内抗酸化機構賦活物質の探索

これまでに抗酸化応答配列(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PC12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活性化物質の探索を行う。

4) 神経突起伸長作用を有する低分子量化合物の探索

これまでに *in vitro* での黒質-線条体神経投射の再構成を目指し中脳初代培養細胞を用いて、新規神経突起伸長作用の評価系を構築した(Wakita et al. J. Neurosci. Methods 192: 83, 2010)。この評価系を用いて胎仔組織の有機溶媒抽出物中の神経突起伸長作用を有する低分子量化合物を探索する。

5) 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では、ニコチン受容体の発現が観察されているので、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を行う。また、これまでに培養ニューロンではニコチン受容体の長期刺激によってニコチン受容体のアップレギュレーションが引き起こされ、神経保護作用の感受性が上昇することを明らかにしている。アストロサイトにおけるニコチン受容体の長期刺激によるアップレギュレーションについて検討を進める。

4. 研究成果

<セロフェンド酸の心筋保護作用>

これまで脳神経におけるセロフェンド酸の保護作用を報告してきたが、脳神経細胞と同様に活性酸素の産生がその細胞死に重要な役割を果たしている心筋細胞に対するセロフェンド酸の作用を検討した。ラット左冠動脈一過性閉塞モデルにおいて、セロフェン

ド酸を虚血前と再灌流前の2回静脈内投与したところ、梗塞巣体積を著明に減少した。そこでセロフェンド酸とジアゾキシドの心筋虚血 - 再灌流障害に対する保護作用を比較したところ、その保護作用は同程度であり、両薬物の心筋保護作用は5-HDの投与により完全に消失した。また、セロフェンド酸は虚血 - 再灌流によるTMREの蛍光強度の減少を抑制した。以上の結果からセロフェンド酸はin vivoにおいて虚血性心筋障害に対して保護作用を発現すること、更にその保護作用メカニズムとしてmitoKATPチャネルの開口を介して虚血 - 再灌流により惹起されるミトコンドリア膜電位の低下を抑制することが重要であることが示唆された。

<ニコチン受容体を介した神経保護作用機序の解析>

我々はこれまでに神経細胞におけるニコチン受容体刺激が神経細胞保護作用を示すこと、また、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬であり、アルツハイマー病治療薬として臨床応用されているドネペジルがニコチン受容体を介して、グルタミン酸誘発神経細胞死に対して保護作用を示すこと、その機序としてPI3K-Akt経路が関与することを報告してきた。そこで本研究ではドネペジルの神経保護作用の詳細なメカニズムを解明するため、glycogen synthase kinase-3 (GSK-3)の活性へのドネペジルの影響を検討した。ドネペジルはGSK-3の9位のセリン残基のリン酸化を亢進し、GSK-3を不活性化した。GSK-3阻害薬はグルタミン酸神経毒性に対して保護作用を示した。ドネペジルはグルタミン酸により誘発されるGSK-3の216位のチロシン残基のリン酸化を抑制し、その活性を抑えた。これによりドネペジルの神経保護作用にはGSK-3の活性調節が関与することが示唆された。

続いて、ニコチン受容体の脳防御機構における役割を解明するために、ラット培養大脳皮質ニューロンを用いてGSK-3を介した神経細胞死機序に関する検討を行った。GSK-3によるリン酸化が神経細胞死への関与が示唆されているTauのリン酸化について注目した。PP2A阻害薬であるオカダ酸の投与によって大脳皮質ニューロンにおいてTauのリン酸化が亢進した。また、オカダ酸投与により神経細胞死が誘発された。ドネペジルはオカダ酸により誘発される神経細胞死を抑制した。以上の結果より、ドネペジルはTauのリン酸化を制御することでオカダ酸誘発神経細胞死を抑制する可能性が示された。

更にTauのリン酸化と神経細胞死の関連を検討する目的で、まずグルタミン酸、A誘発神経細胞死の過程においてTauのリン酸化が関与するか否かについて検討を行った。グルタミン酸処置においてはTauのリン酸化の顕著な亢進は観察されなかった。A処置によっては、神経細胞死が誘発されず、またTau

のリン酸化も検出されなかった。また、低酸素処置、低温処置によってTauのリン酸化が亢進することが報告されているので、これらの処置による培養大脳皮質ニューロンでのTauのリン酸化について検討を行った。低酸素処置においては、Tauのリン酸化はむしろ減少した。また、低温処置においては、Tauのリン酸化の上昇傾向が観察された。今後、低温処置によるTauのリン酸化上昇に対するドネペジルの作用を検討する予定である。

< A 神経毒性発現機序の解析 >

アルツハイマー病(AD)の病態形成に重要であるA42は、様々な立体構造を有することが知られている。我々はこれまでに、A42の22-23位においてターン構造を有する「毒性コンホマー」を同定した。さらに毒性コンホマーがAD患者の剖検脳においてその存在が確認され、ADの病態に關与する可能性が示唆されている。本年度は、A42誘発神経毒性における、毒性コンホマーと酸化ストレスの關係について検討した。ターン構造を取りやすいE22P-A42は、Wt-A42と比較して細胞内ラジカルレベルの上昇を示したのに対し、ラジカル除去薬であるtroloxは、Wt-A42ならびにE22P-A42誘発神経毒性を抑制した。以上により、A42の毒性コンホマーは酸化ストレスを誘導し、神経毒性発現に重要な役割を有することが示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計12件)

Izumi, Y., Yamamoto, N., Matsushima, S., Yamamoto, T., Takada-Takatori, Y., Akaike, A., and Kume, T., Compensatory role of the Nrf2-ARE pathway against paraquat toxicity: Relevance of 26S proteasome activity, *J Pharmacol Sci.*, 査読有, 129, 2015, pp.150-159, doi: 10.1016/j.jpshs.2015.09.003.

Kume, T., Suenaga, A., Izumi, Y., and Akaike, A., Protective effect of dimethyl fumarate on an oxidative stress model induced by sodium nitroprusside in mice, *Biol Pharm Bull.*, 査読有, in press.

Fujimura, K., Niidome, T., Shinozuka, Y., Izumi, Y., Kihara, T., Sugimoto, H., Akaike, A., and Kume, T.: Integrin-associated protein promotes neuronal differentiation of neural stem/progenitor cells. *PLoS One.*, 査読有, 10, 2015, e0116741 doi: 10.1371/journal.pone.0116741.

Izumi, T., Akao, M., Iguchi, M., Kato, M., Kimura, T., Izumi, Y., Akaike, A., and Kume, T.: Serofendic Acid Protects Against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *J Pharmacol Sci.*, 査読有, 126, 2014, pp.274-280 http://tt2mx4dc7s.search.serialssolutions.com/OpenURL_local?sid=Entrez:PubMed&id=pmid:25367261

Takemoto, H., Omameuda, Y., Ito, M., Fukuda, T., Kaneko, S., Akaike, A., Kobayashi, Y.: Inhalation administration of valerena-4,7(11)-diene from *Nardostachys chinensis* roots ameliorates restraint stress-induced changes in murine behavior and

stress-related factors. *Biol Pharm Bull.*, 査読有、37、2014、pp.1050-1055
http://tt2mx4dc7s.search.serialssolutions.com/OpenURL_local?sid=Entrez:PubMed&id=pmid:24882416

Izumi, Y., Ezumi, M., Takada-Takatori, Y., Akaike, A., and Kume, T.: Endogenous dopamine is involved in the herbicide paraquat-induced dopaminergic cell death. *Toxicol Sci.*, 査読有、139、2014、pp.466-478
doi: 10.1093/toxsci/kfu054.

Nazari, QA., Takada-Takatori, Y., Hashimoto, T., Imaizumi, A., Izumi, Y., Akaike, A., Kume, T.: Potential protective effect of highly bioavailable curcumin on an oxidative stress model induced by microinjection of sodium nitroprusside in mice brain. *Food Funct.*, 査読有、5、2014、pp.984-989
doi: 10.1039/c4fo00009a.

Wakita, S., Izumi, Y., Nakai, T., Adachi, K., Takada-Takatori, Y., Kume, T., and Akaike, A.: Staurosporine induces dopaminergic neurite outgrowth through AMP-activated protein kinase/mammalian target of rapamycin signaling pathway. *Neuropharmacology.*, 査読有、77、2014、pp.39-48
doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.09.012.

Irooi, T., Taguchi, K., Izumi, Y., Takada-Takatori, Y., Akaike, A., and Kume, T.: Protective effect of serofendic acid, administered intravenously, on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *Brain Res.*, 査読有、1532、2013、pp.99-105
doi: 10.1016/j.brainres.2013.08.013.

Nazari, QA., Kume, T., Izuo, N., Takada-Takatori, Y., Imaizumi, A., Hashimoto, T., Izumi, Y., and Akaike, A.: Neuroprotective effects of curcumin and highly bioavailable curcumin on oxidative stress induced by sodium nitroprusside in rat striatal cell culture. *Biol Pharm Bull.*, 査読有、36、2013、pp.1356-1362
http://tt2mx4dc7s.search.serialssolutions.com/OpenURL_local?sid=Entrez:PubMed&id=pmid:23902979

Izuo, N., Murakami, K., Sato, M., Iwasaki, M., Izumi, Y., Shimizu, T., Akaike, A., Irie, K., and Kume, T.: Non-toxic conformer of amyloid β may suppress amyloid β -induced toxicity in rat primary neurons: implications for a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun.*, 査読有、438、2013、pp.1-5
doi: 10.1016/j.bbrc.2013.05.106.

Nazari, QA., Kume, T., Takada-Takatori, Y., Izumi, Y., and Akaike, A.: Protective effect of luteolin on an oxidative-stress model induced by microinjection of sodium nitroprusside in mice. *J Pharmacol Sci.*, 査読有、122、2013、pp.109-117
http://tt2mx4dc7s.search.serialssolutions.com/OpenURL_local?sid=Entrez:PubMed&id=pmid:23707972

〔学会発表〕(計 67 件)

赤池昭紀、特別講演：内因性因子および天然物によるニューロン生存・機能の制御、第89回日本薬理学会年会、2016年3月11日、横浜(招待)

泉尾直孝、村上一馬、久米利明、前田雅弘、横手幸太郎、入江一浩、清水孝彦、A 毒性コンホマーに対する受動免疫は老人班沈着に影響せずアルツハイマー病モデルの行動異常を改善する、第89回日本薬理学会年会、2016年3月10日、横浜

高鳥悠記、牧谷洗希、南奈央子、河本啓、泉安彦、赤池昭紀、久米利明、土田勝晴、ドネペジルの神経保護作用におけるGSK-3の活性制御の役割、第89回日本薬理学会年会、2016年3月10日、横浜

牧谷洗希、中川翔太、泉安彦、赤池昭紀、久米利明、ブラジキニンによって惹起されるアストロサイト内カルシウム濃度上昇のドネペジルによる抑制、第89回日本薬理学会年会、2016年3月9日、横浜

赤池昭紀、ニューロン保護・新生におけるニコチン受容体シグナルの役割の解明、特定研究「ニコチン受容体とニューロン生存・再生の制御」総括検討会、2016年2月23日、東京

赤池昭紀、アルツハイマー病治療薬と神経保護・再生、第4回ニューロカンファレンスと歌山、2016年1月9日、和歌山(招待)

正木雄太、泉安彦、松村敦子、赤池昭紀、久米利明、6-Hydroxydopamine毒性に対するシノ由来カルコンDDCの中脳ドパミン神経保護作用、第128回日本薬理学会近畿部会、2015年11月20日、大阪

赤池昭紀、薬と現代社会、NHK大河講座「ひとの大学」、2015年11月11日、名古屋(招待)

久米利明、マウス脳酸化モデルにおける dimethyl fumarate の脳保護作用、第9回次世代を担う若手医療科学シンポジウム、2015年11月7日、千葉

久米利明、ゼブラフィッシュを用いた脳疾患モデル動物の開発、第1回ゼブラフィッシュ創薬研究会、2015年11月6日、三重

Sawahata, M., Miyamoto, M., Takemasa, S., Kawamoto, T., Izumi, Y., Akaike, A. and Kume, T., Hypoxia-reoxygenation Induces Brain Ischemia-reperfusion, Resulting in Neuronal Damage in Zebrafish Larva., the 21th Japanese Medaka and Zebrafish Meeting, 2015.9.20, Osaka, Japan

牧谷洗希、泉安彦、赤池昭紀、久米利明、アストロサイトにおけるブラジキニン誘発細胞内Ca²⁺濃度上昇に対するドネペジルの抑制作用、次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2015、2015年8月29日、東京

泉安彦、ドパミンニューロンによる線条体神経支配の invitro 評価系構築と細胞接着分子の関与、生体機能と創薬シンポジウム 2015、2015年8月28日、千葉(招待)

高鳥悠記、牧谷洗希、南奈央子、河本啓、泉安彦、赤池昭紀、久米利明、土田勝晴、Glycogen synthase kinase-3 β を介したドネペジルの保護作用機序、生体機能と創薬シンポジウム2015、2015年8月27日、千葉

Yasuhiko Izumi, Naoto Kondo, Hiroki Takeuchi, Akinori Akaike, Toshiaki Kume, Ryosuke Takahashi, Conformational changes of endogenous α -synuclein by exogenous α -synuclein fibrils., 第38回日本神経科学大会、2015年7月30日、神戸

赤池昭紀, 久米利明, 高鳥悠記, ニューロン保護・新生におけるニコチン受容体シグナルの役割の解明、公益財団法人喫煙科学研究財団 第30回平成26年度助成研究発表会、2015年7月23日、東京

門脇麻友, 加藤久美子, 白木孝憲, 保母暁史, 泉安彦, 赤池昭紀, 久米利明, 青じそ亜臨界抽出物によるNrf2-ARE経路活性化作用、第127回日本薬理学会近畿部会、2015年6月26日、岐阜

門脇麻友, 加藤久美子, 白木孝憲, 保母暁史, 泉安彦, 赤池昭紀, 久米利明, 青じそ亜臨界抽出物によるNrf2-ARE経路活性化作用、日本ケミカルバイオロジー第10回年会、2015年6月11日、仙台

22 久米利明, 澤幡雅仁, 泉安彦, 赤池昭紀, 低酸素負荷によるゼブラフィッシュ脳梗塞モデルの確立、日本薬学会第135年会、2015年3月27日、神戸

23 泉安彦, 神原知里, 脇田誓子, 中井利恵, 赤池昭紀, 久米利明, ドパミンニューロンによる線条体神経支配におけるインテグリンの関与：神経投射再生の可能性、第88回日本薬理学会年会、2015年3月20日、名古屋

24 近藤直人, 泉安彦, 赤池昭紀, 久米利明, シン由来カルコンDDCの α -synuclein凝集抑制作用、第88回日本薬理学会年会、2015年3月19日、名古屋

25 澤幡雅仁, 武政翔大, 川本雄士, 泉安彦, 赤池昭紀, 久米利明, 低酸素負荷によって誘発されるゼブラフィッシュの脳虚血再灌流障害、第88回日本薬理学会年会、2015年3月18日、名古屋

26 赤池昭紀, イントロダクション：創薬におけるオープンイノベーションの推進、第88回日本薬理学会年会、2015年3月18日、名古屋（招待）

27 赤池昭紀, 改訂された薬学教育モデル・コアカリキュラム（新コアカリ）の基本方針と概要、第76回九州山口薬学大会、2014年11月23日、長崎（招待）

28 久米利明, 大脳皮質ニューロンにおける α 神経毒性に対するDDCの保護作用、第8回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム、2014年11月15日、熊本

29 赤池昭紀, 久米利明, 泉安彦, シン由来カルコン誘導体の細胞保護作用、日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2014（第24回日本病院薬剤師会東海ブロック学術大会・平成26年度日本薬学会東海支部例会）2014年11月9日、静岡（招待）

30 泉安彦, 神原知里, 脇田誓子, 赤池昭紀, 久米利明, ドパミン神経突起はインテグリン α 5を介して線条体ニューロンに沿って伸長する、第126回日本薬理学会近畿部会、2014年10月24日、和歌山

31 久米利明, 青じそ由来Nrf2-ARE活性化物質による皮膚保護作用、第5回化粧品開発展、2014年10月22日、東京

32 Kume, T. and Akaike, A., Neuroprotective signaling pathway via nicotinic receptors., 16th International Society of Addiction Medicine Annual Meeting, 2014.10.5, Yokohama, Japan

33 Sawahata, M., Takemasa, S., Kawamoto, T., Izumi, Y., Akaike, A. and Kume, T., Hypoxia-induced brain ischemia-reperfusion model in zebrafish larvae., the 20th Japanese Medaka and Zebrafish Meeting, 2014.9.20, Tokyo, Japan

34 神原知里, 泉安彦, 脇田誓子, 足立佳奈美, 中井利恵, 赤池昭紀, 久米利明, 中脳細胞に発現するインテグリン α 5がドパミンニューロンによる線条体神経支配に重要である、第37回日本神経科学大会 Neuroscience2014、2014年9月13日（横浜）

37 岩崎真実, 泉安彦, 村上一馬, 入江一浩, 赤池昭紀, 久米利明, 青じそ由来化合物DDCの α 神経毒性に対する保護作用、次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2014、2014年8月30日、大阪

38 久米利明, 脳内酸化ストレスに対する新規薬効評価系の構築と食品由来化合物の探索研究、生体機能と創薬シンポジウム2014、2014年8月29日、大阪（招待）

39 澤幡雅仁, 武政翔大, 川本雄士, 泉安彦, 赤池昭紀, 久米利明, ゼブラフィッシュを用いた低酸素負荷による脳虚血・再灌流モデルの確立、生体機能と創薬シンポジウム2014、2014年8月28日、大阪

40 赤池昭紀, 久米利明, 泉安彦, 高鳥悠記, ニューロン保護・新生におけるニコチン受容体シグナルの役割の解明、公益財団法人喫煙科学研究財団第29回平成25年度助成研究発表会、2014年7月15日、東京

41 片岡春恵, 泉安彦, 赤池昭紀, 久米利明, 化合物ライブラリーからのNrf2-ARE経路活性化物質の探索、第125回日本薬理学会近畿部会、2014年6月20日、岡山

42 Kume, T., New approach for evaluating the drug effect in the cerebrovascular disorders., the 17th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2014), 2014.6.16, Cape Town, South Africa

43 牧谷洗希, 高鳥悠記, 南奈央子, 河本啓, 泉安彦, 赤池昭紀, 久米利明, ニューロンにおけるドネベジルのglycogen synthase kinase-3の活性抑制作用、日本薬学会第134年会、2014年3月28日、熊本

44 泉安彦, 神原知里, 脇田誓子, 中井利恵, 足立佳奈美, 赤池昭紀, 久米利明, 中脳ドパミンニューロンによる*in vitro*線条体神経支配における中脳選択的インテグリン α 5ノックダウンの影響、日本薬学会第134年会、2014年3月28日、熊本

45 久米利明, 泉安彦, 赤池昭紀, 成体マウスにおける α による海馬ニューロン新生抑制作用へのミクログリアの関与、第87回日本薬理学会年会、2014年3月20日、仙台

47 泉尾直孝, 久米利明, 村上一馬, 佐藤瑞穂, 入江一浩, 泉安彦, 赤池昭紀, 横手幸太郎, 清水孝彦, A 42誘発神経毒性には「毒性コンホマー」による酸化ストレスの誘導が重要である、第87回日本薬理学会年会、2014年3月19日、仙台

48 田口和哉, 武政翔大, 泉安彦, 赤池昭紀, 久米利明、グルタミン酸神経毒性に対するDDCの保護作用、第87回日本薬理学会年会、2014年3月19日、仙台

49 南奈央子, 高鳥悠記, 泉安彦, 赤池昭紀, 久米利明、トロピセトロン神経保護作用は7ニコチン受容体を介さない、第7回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム、2013年11月23日、仙台

50 久米利明, 岩尾歩美, 入江一浩, 泉安彦, 赤池昭紀、成体マウス海馬におけるA₁のニューロン新生抑制作用、第7回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム、2013年11月23日、仙台

51 久米利明、ニコチン受容体シグナルによるニューロン保護・新生の制御機構の解析、公益財団法人喫煙科学研究財団シンポジウム2013「脳内ニコチン受容体と神経保護・再生」2013年11月15日、東京（招待）

53 赤池昭紀、薬学教育モデル・コアカリキュラム改訂の基本理念と概要、日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2013、2013年11月10日、三重（招待）

54 泉安彦, 松村敦子, 久米利明, 入江一浩, 赤池昭紀、食品からのNrf2-ARE経路活性化物質の同定および薬効解析、第5回食品薬学シンポジウム、2013年11月2日、京都

55 中井利恵, 泉安彦, 脇田誓子, 神原知里, 赤池昭紀, 久米利明、ドパミンニューロンによる線条体神経支配に関するインテグリンサブユニットの特定およびES細胞への遺伝子導入、第124回日本薬理学会近畿部会、2013年11月1日、京都

56 高鳥悠記, 武政翔大, 上里彩夏, 藤井健志, 田口和哉, 泉安彦, 赤池昭紀, 久米利明、青ジソ由来DDCによる培養ヒト表皮細胞の酸化ストレスへの細胞保護作用、第124回日本薬理学会近畿部会、2013年11月1日、京都

58 泉安彦、Nrf2-ARE経路活性化を介したドパミン神経保護作用の機序解析およびその活性化物質の探索、第63回日本薬学会近畿支部総会・大会、2013年10月12日、京都（招待）

59 Sawahata, M., Taguchi, K., Izumi, Y., Akaike, A. and Kume, T., Different effects of acetylcholinesterase inhibitors on the locomotor activity in zebrafish larvae., 19th Japanese Medaka and Zebrafish Meeting, 2013.9.21, Sendai, Japan.

60 武政翔大, 上里彩夏, 高鳥悠記, 藤井健志, 田口和哉, 泉安彦, 赤池昭紀, 久米利明、培養ヒト表皮細胞における酸化ストレスに対するDDCの保護作用、次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2013、2013年8月31日、熊本

61 泉安彦, 江角将之, 久米利明, 赤池昭紀、細胞内ドパミンによるパラコート誘発細胞死の制御、第17回活性アミンに関するワークショップ、2

013年8月24日、福井

62 赤池昭紀, 久米利明, 泉安彦, 高鳥悠記, ニューロン保護・新生におけるニコチン受容体シグナルの役割の解明、喫煙科学研究財団研究発表会、2013年7月23日、東京

63 久米利明, 岩尾歩美, 入江一浩, 泉安彦, 赤池昭紀, A₁およびその変異体による成体マウス海馬ニューロン新生抑制作用、第123回日本薬理学会近畿部会、2013年7月12日、名古屋

64 赤池昭紀、中部創薬コンソーシアム構想-健康長寿の実現に向けた医薬品と食品の創出-、第59回日本薬学会東海支部総会・大会、2013年7月6日、名古屋（招待）

65 泉安彦, 脇田誓子, 神原知里, 中井利恵, 久米利明, 赤池昭紀、ドパミンニューロンによる線条体ニューロンの神経支配におけるインテグリン51の関与、Neuro2013 第36回日本神経科学大会 第56回日本神経化学学会大会 第23回日本神経回路学会大会 合同大会、2013年6月21日、京都

〔図書〕(計6件)

赤池昭紀、日本薬剤師会雑誌、視点：薬剤師国家試験と薬学教育（6年制）、2016、68、p1

赤池昭紀、日薬理誌、知的創造サイクルの産学循環モデルの戦略的構築-東海地区創薬情報コンソーシアムの取り組み-、2014、143、254-259

赤池昭紀、Global Pharmacists、モデル・コアカリキュラム改訂の要点と期待すること、2014、10

赤池昭紀、ファルマシア、眼疾患の克服を目指して、2014、50、183

高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄 他42名、廣川書店、グッドマン・ギルマン薬理書(上) 第12版、薬物治療の基礎と臨床、2013

高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄 他27名、廣川書店、グッドマン・ギルマン薬理書(下) 第12版、薬物治療の基礎と臨床、2013

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