

## 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(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24590111

研究課題名(和文) 低分子量生体内機能分子による脳神経保護作用メカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of neuroprotective mechanism by endogenous substances with low molecular weight

研究代表者

久米 利明 (Kume, Toshiaki)

京都大学・薬学研究科(研究院)・准教授

研究者番号：10303843

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：虚血性心筋障害に対してセロフェンド酸は保護作用を発現し、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。A $\beta$ 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。DDCはA $\beta$ の凝集を抑制することでA $\beta$ の神経毒性を抑制することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Intravenous administration of serofendic acid protected cardiac myocytes against myocardial ischemia-reperfusion injury in vivo by preserving the functional integrity of mitochondria. A $\beta$ -mediated toxicity is caused by the turn that favors toxic oligomers, which increase generation of ROS. DDC protected cortical neurons against A $\beta$ -induced toxicity by the inhibition of aggregation of A $\beta$ .

研究分野：薬理学

キーワード：薬理学 低分子量生体内機能分子 セロフェンド酸 神経保護

### 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。本研究の中心課題であ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は世界に先駆けて申請者が報告した。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、ニューロン保護作用を有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、低分子量生体内機能分子として、セロフェンド酸を代表とする胎児由来低分子量化合物に注目し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。

### 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、これまでの研究成果に基づいてセロフェンド酸の保護作用機構の解明を目指す。さらに、胎児組織からの新たな神経保護作用活性成分の探索と同定にも着手する。

#### 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、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) 胎仔組織由来新規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. 研究成果

#### < セロフェンド酸結合タンパク質の探索 >

セロフェンド酸の結合タンパク質の探索を進めるため、磁気ビーズを使用した基礎的検討を進めた。磁気ビーズとの結合するための官能基としてセロフェンド酸のカルボキシル基に注目し、アミノ基を有するビーズとの反応を行うべく検討を進めた。しかし、磁気ビーズとの反応がうまくいかず、他の官能基を導入することで、違う種類の磁気ビーズを用いることとした。しかし、セロフェンド酸への官能基導入がうまくいかなかったため、更なる検討が必要である。

#### < 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 チャン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。

#### < A 神経毒性発現機序の解析と A 神経毒性に対する保護物質の探索 >

アルツハイマー病 (AD) の病態形成に重要である A<sub>β</sub>42 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、A

42 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。そこで、A 42 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-A 42 は、Wt-A 42 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-A 42 ならびに E22P-A 42 誘発神経毒性を抑制した。以上により、A 42 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。

次に A 神経毒性に対して細胞保護作用を發現する物質の探索を行った。これまでに酸化ストレスに対して細胞保護作用を有する物質として青じそ由来の DDC を報告しているので DDC の A 毒性に対する作用を検討した。その結果、DDC は A の凝集を抑制することで A の神経毒性を抑制することを明らかにした。

#### < A による神経新生への作用の検討 >

A によるニューロン新生への作用の詳細なメカニズムは完全に明らかとなっていない。そこで、A によるニューロン新生に対する作用をそのメカニズム解明を目的として検討を行った。A により、増殖している神経幹細胞数は増加したが、幼若ニューロン数および新生ニューロン数は減少した。A は一過性のミクログリアの活性化を引き起こした。以上の結果より、A は、ミクログリアの活性化を介し神経幹細胞の増殖を亢進するが、ニューロンへの分化を抑制することで、ニューロン新生を抑制することが示唆された。

#### 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 11 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.jphs.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. doi:

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.

Iloroi, 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](http://tt2mx4dc7s.search.serialssolutions.com/OpenURL_local?sid=Entrez:PubMed&id=pmid:25367261)

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.

Iloroi, 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](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 may suppress amyloid -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](http://tt2mx4dc7s.search.serialssolutions.com/OpenURL_local?sid=Entrez:PubMed&id=pmid:23707972)

〔学会発表〕(計 48 件)

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斑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

正木雄太, 泉安彦, 松村敦子, 赤池昭紀, 久米利明、6-Hydroxydopamine毒性に対するシソ由来カルコン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

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Ca<sup>2+</sup>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

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 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  $\alpha$ -synuclein by exogenous  $\alpha$ -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, 保母曉史, 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, 保母曉史, 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

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

泉安彦, 神原知里, 脇田 哲子, 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

近藤直人, 泉安彦, 赤池昭紀, 久米利明、シソ由来カルコンDDCの $\alpha$ -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

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

久米利明、大脳皮質ニューロンにおけるA $\alpha$ 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

赤池昭紀、久米利明、泉安彦、シソ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)

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 $\alpha 5$ 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

21 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

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

23 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

24 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 $\alpha 5$ 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)

25 川畑伊知郎、延新来、大宅史織、森田淳一、加藤茂樹、富岡佳久、田淵明子、福地守、津田正明、一瀬 - 鷲見千穂、近藤一直、泉安彦、久米利明、赤池昭紀、大橋一正、水野健作、一瀬宏、小林和人、山国 徹、V-1遺伝子によるアクチン重合依存的な黒質線条体ドパミン生合成酵素群の統合的新規発現制御機構、第37回日本神経科学大会 Neuroscience2014、2014年9月12日(横浜)

26 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A $\alpha$ 誘発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

27 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)

28 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

29 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

30 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

31 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

32 牧谷洸希、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ペジルの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

33 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 $\alpha 5$ 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

34 久米利明、泉安彦、赤池昭紀、成体マウスにおけるA $\alpha$ 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

35 川畑伊知郎、延新来、大宅史織、森田淳一、加藤茂樹、田淵明子、福地守、津田正明、大橋一正、水野健作、泉安彦、久米利明、赤池昭紀、富岡佳久、一瀬(鷲見)千穂、近藤一直、一瀬宏、小林和人、山國徹、V-1によるアクチン重合依存的な黒質線条体ドパミン生合成酵素群の統合的新規発現制御機構、第87回日本薬理学会年会、2014年3月19日、仙台

36 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 $\alpha$ 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

37 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

38 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A<sub>1</sub>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

39 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)

40 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与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

41 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

42 上里彩夏, 高鳥悠記, 武政翔大, 泉安彦, 赤池昭紀, 久米利明, 藤井健志, 青ジソ由来Nrf2-ARE経路活性化物質のヒト表皮細胞への酸化ストレスに対する保護作用、第63回日本薬学会近畿支部総会・大会、2013年10月12日、京都

43 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.

44 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

45 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、2013年8月24日、福井

46 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

47 久米利明, 岩尾歩美, 入江一浩, 泉安彦, 赤池昭紀, A<sub>1</sub>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

48 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5<sub>1</sub>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

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

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