

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590329

研究課題名(和文) 網膜変性疾患の発症における微量金属元素の役割の解明

研究課題名(英文) Role of minor iron element for developing retinal degeneration

研究代表者

坂本 謙司 (Sakamoto, Kenji)

北里大学・薬学部・講師

研究者番号：80317065

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：網膜色素変性症や緑内障などの病態で認められる視神経節細胞死には、活性酸素種が重要な役割を果たしていることが示唆されているが、これらの活性酸素種の産生には鉄をはじめとする金属元素が大きな役割を果たしている。遺伝的網膜色素変性症モデルマウスに鉄キレーターであるdeferasiroxを投与したところ、錐体細胞数の減少が抑制されることが分かった。ラットの硝子体内にN-methyl-D-aspartic acid (NMDA)を投与することによって誘発した視神経節細胞の傷害に対し、鉄キレーターであるzinc-deferoxamineは保護作用を示すことが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：It has been suggested that reactive oxygen species are involved in the mechanism of retinal neuronal cell death induced by retinal degenerative diseases, such as retinitis pigmentosa and glaucoma. Minor iron elements, such as iron, are involved in generation of reactive oxygen species. In the present study, I demonstrated that iron chelators are protective against retinal degeneration in the mouse model of retinitis pigmentosa, and that induced by intravitreal N-methyl-D-aspartic acid injection.

研究分野：薬理学

キーワード：薬理学 中枢神経 網膜 網膜色素変性症 緑内障 網膜変性 神経細胞死

1. 研究開始当初の背景

視機能の低下を伴う網膜変性疾患は、直接的に生命に危険をもたらさないが、私達は外界からの情報のほとんどを視覚からの入力に頼っているため、視機能障害は Quality of Life (QOL) を大きく損なう原因となる。従って、網膜変性疾患の克服は、世界的にも非常に重要な課題の1つである。

網膜色素変性症 (RP) は遺伝病の1つであり、進行性の視細胞および網膜色素上皮細胞の変性により視覚障害、ひいては失明を引き起こす疾患である。現在のところ RP による視細胞死を明らかに遅延あるいは停止させる有効な治療法は存在しない。現在、動物実験レベルにおいて、神経幹細胞を用いた再生医療やウイルスベクターを用いた遺伝子治療による RP の視覚障害遅延効果が報告されており、注目されている。しかし、それらの多くは原因遺伝子の変異をレスキューしたものであり、あらかじめ原因遺伝子が不明であることが多い RP の治療に際しては、原因遺伝子によらない遺伝子治療のターゲットの発見や、それらに加えて有効な薬物の探索も不可欠である。ヒトの常染色体劣性遺伝型 RP において最も多く変異が認められる遺伝子の1つに、ホスホジエステラーゼ α (PDE6) の α サブユニットをコードする *PDE6A* があるが、応募者はこの遺伝子に変異を持つ唯一の RP モデルマウスである *nmf363* を世界で初めて同定した。このマウスモデルは *PDE6A* の変異に起因する RP の機序解明やその治療法の開発に非常に有用なツールである。*nmf363* で見られる視細胞死には NADPH オキシダーゼ由来の活性酸素が関与していることが応募者の研究により明らかになりつつあるが、網膜変性の機序を解明するためにはまださらに詳細な検討が必要である。

これまで、応募者は上述の通り、グルタミン酸神経毒性に基づいた実験的緑内障モデルを用い、神経保護薬の探索を行ってきた。しかし、基礎研究の結果から大いに期待された NMDA 受容体拮抗薬のメマンチンの緑内障を対象とした臨床試験が失敗に終わった (アレルガン社ホームページ <http://agn.client.shareholder.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=290764>) ことから、応募者は緑内障による視神経細胞死がグルタミン酸神経毒性だけでは説明できないのではないかと考えるようになった。近年、神経組織に含まれている微量金属元素と脳神経変性疾患との関係が注目されている。例えば、鉄、銅、亜鉛およびアルミニウムは、アルツハイマー病との関係が示唆されている。アミロイドオリゴマーの形成を促進することが知られている。アルツハイマー病やパーキンソン病の患者は緑内障になりやすい (Bayer AU., *Am J Ophthalmol.* 133:135-137, 2002) ことや、アミロイドオリゴマーが視神経毒性を示すこと (Walsh DT *et al.*, *Neurobiol Dis.* 10:20-27, 2002) が報告されていることから、応募者は緑内障で認められる視神経細胞死に対しても微量金属元素が何らかの役割を果たしているのではないかと考えた。また、上述の *nmf363* における視細胞死や、糖尿病モデル動物で認められる視

神経節細胞死には、スーパーオキシドやパーオキシナイトライトなどの活性酸素種が重要な役割を果たしていることが示唆されているが、これらの活性酸素種の産生には鉄をはじめとする金属元素が大きな役割を果たしている。さらに、最近生体試料中の微量金属含量を比色法で簡便かつ正確に測定できるキットが発売され、少量の組織や細胞に含まれる微量金属の含量を測定できるようになった。以上のような経緯で、応募者は、1) 各種変性網膜疾患モデルにおける神経細胞死と微量金属元素との関係を詳細に解析することによって、視神経細胞死のメカニズムを追求すること、2) 1) の研究を踏まえて、微量金属元素含量の変化という新しい観点を考慮した、より適切な網膜変性疾患モデル動物を作製することにより臨床に応用可能な視神経細胞保護薬の探索が可能となる、との考えから本研究を着想した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、網膜電図による視機能の客観的評価と、病理学的、免疫組織化学的および生化学的手法を組み合わせることにより、各種網膜変性疾患モデル動物の網膜における微量金属元素含量に変化を与えた際に神経網膜に起きる変化、例えば、視神経節細胞や視細胞の数および機能の変化を解析することである。

3. 研究の方法

[1] RP マウスモデルにおける鉄キレート化合物 deferasirox の錐体細胞保護効果

研究目的に述べたように、網膜変性疾患における視神経細胞死に微量金属元素が関与している可能性が考えられるが、今のところそのような報告は全くない。本研究では上記 RP モデルマウスの視細胞死と微量金属元素との関係を明らかにするために、*PDE6* の α サブユニットをコードする *Pde6a* に変異を持つ RP マウスモデル *C57BL/6J-Pde6a^{nmf363/nmf363}* を用い、鉄キレート化合物である deferasirox が網膜色素変性症により引き起こされる視細胞死に与える影響を検討した。生後 18 日から 38 日にかけて、マウスに 20 mg/kg deferasirox を 1 日 2 回腹腔内投与した。薬物投与終了日に、網膜電図を測定して網膜機能の客観的評価を行い、その後眼球を摘出した。1 つの眼球を固定後、パラフィン包埋し、薄切組織切片を作成し、視細胞の脱落を H-E 染色を行った組織切片で評価した。また、酸化ストレスマーカーである 8-OHdG を特異的抗体により免疫組織化学によって検出した。もう 1 つの眼球からは網膜を剥離し、錐体細胞を Alexa Flour 488 標識ピーナツアグルチニン (PNA) で特異的に染色し、錐体細胞数を計測した。以上の項目に関して、deferasirox を投与した群と溶媒を投与した群とを比較し、deferasirox に視細胞保護作用があるかどうかを機能的かつ組織学的に検討した。

[2] ツニカマイシン誘発視細胞死に対する鉄キレート化合物 deferasirox の保護効果

RP において認められる視細胞死に小胞体ストレスが関与している可能性が指摘されている。小胞体ストレスを惹起することが知

られているツニカマイシンを硝子体内投与すると視細胞が特異的に脱落することが報告されている。本研究ではツニカマイシン誘発視細胞死と微量金属元素との関係を明らかにするために、deferasirox がツニカマイシンにより誘発される視細胞死に与える影響を検討した。7週齢のSD系雄性ラットの片眼の硝子体内に、0.3 µg/eyeのツニカマイシンを投与し、視細胞死を惹起した。反対眼は対照とした。5 nmol/eye deferasirox はツニカマイシンと同時に硝子体内投与した。硝子体内投与7日後に、網膜電図を測定して網膜機能の客観的評価を行い、その後眼球を摘出した。眼球を固定後、パラフィン包埋し、薄切組織切片を作成し、視細胞の脱落をH-E染色を行った組織切片で評価した。以上の項目に関して、deferasirox を投与した群と溶媒を投与した群とを比較し、deferasirox に視細胞保護作用があるかどうかを機能的かつ組織学的に検討した。

[3] NMDA 誘発視神経節細胞死に対する鉄キレート化合物 Zn-deferoxamine の保護効果

緑内障で認められる視神経節細胞死にグルタミン酸興奮毒性が関与している可能性が指摘されている。本研究ではグルタミン酸興奮毒性と微量金属元素との関係を明らかにするために、Zn-deferoxamine のNMDA 誘発視神経節細胞死に対する影響を検討した。7週齢のSD系雄性ラットの片眼の硝子体内に、200 nmol/eye のNMDA を投与し、視神経節細胞死を惹起した。反対眼は対照とした。30 mg/kg Zn-deferoxamine をNMDA 投与15分前とそれ以降2日おきに腹腔内投与した。NMDA 投与7日後に、眼球を摘出し、固定後、パラフィン包埋し、薄切組織切片を作成した。視神経節細胞の脱落はH-E染色を行った組織切片で評価し、Zn-deferoxamine を投与した群と溶媒を投与した群とを比較することで、Zn-deferoxamine に視神経節細胞保護作用があるかどうかを組織学的に検討した。

4. 研究成果

[1] RP マウスモデルにおける鉄キレート化合物 deferasirox の錐体細胞保護効果

HE 染色標本を用いた評価により、deferasirox は、P21 から P33 にかけて外顆粒層 (ONL) の脱落、すなわち視細胞の脱落を有意に抑制した。

網膜 whole mount 標本をPNA染色したところ、deferasirox は、P38において錐体細胞の脱落を抑制することが明らかとなった。

明順応下網膜電図を測定したところ、deferasirox は、P33において、b波の振幅の減少を抑制することが明らかとなった。

抗 8-OHdG 抗体を用いた免疫組織化学によって、deferasirox は、P25において酸化ストレスを軽減する傾向があることが明らかとなった。

[2] ツニカマイシン誘発視細胞死に対する鉄キレート化合物 deferasirox の保護効果

HE 染色標本を用いた評価により、deferasirox は、ツニカマイシン投与7日後における外顆粒層 (ONL) の脱落と、視細胞内節および外節の長さの減少を有意に抑制した。

暗順応下網膜電図を測定したところ、

deferasirox は、ツニカマイシン投与7日後におけるa波とb波の振幅の減少を有意に抑制することが明らかとなった。

[3] NMDA 誘発視神経節細胞死に対する鉄キレート化合物 Zn-deferoxamine の保護効果

Zn-deferoxamine は、NMDA 投与7日後における視神経節細胞層 (GCL) に存在する神経細胞の脱落を有意に抑制した。

TUNEL 染色により Zn-deferoxamine は、NMDA 投与24時間後において、アポトーシスをおこした細胞を減少させることが示された。

抗 8-OHdG 抗体を用いた免疫組織化学により、Zn-deferoxamine は、NMDA 投与24時間後における酸化ストレスを軽減していることが示唆された。

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31件)全て査読有。

- (1) Shirai Y, Mori A, Nakahara T, Sakamoto K, Ishii K. Deferiprone Protects against Photoreceptor Degeneration Induced by Tunicamycin in the Rat Retina. *Biol Pharm Bull.*, 2015 (*in press*).
- (2) Sakamoto K, Endo K, Suzuki T, Fujimura K, Kurauchi Y, Mori A, Nakahara T, Ishii K. P2X7 receptor antagonists protect against N-methyl-D-aspartic acid-induced neuronal injury in the rat retina. *Eur J Pharmacol.* 756: 52-58, 2015. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.03.008.
- (3) Aoki Y, Nakahara T, Asano D, Ushikubo H, Mori A, Sakamoto K, Ishii K. Preventive effects of rapamycin on inflammation and capillary degeneration in a rat model of NMDA-induced retinal injury. *Biol Pharm Bull.* 38(2): 321-324, 2015. doi: 10.1248/bpb.b14-00631.
- (4) Nakahara T, Hoshino M, Hoshino S, Mori A, Sakamoto K, Ishii K. Structural and functional changes in retinal vasculature induced by retinal ischemia-reperfusion in rats. *Exp Eye Res.* 135: 134-45, 2015. doi: 10.1016/j.exer.2015.02.020.
- (5) Mori A, Hanada M, Sakamoto K, Nakahara T, Ishii K. Impaired retinal vasodilator response to acetylcholine in a rat model of NMDA-induced retinal degeneration. *J Pharmacol Sci.* 127(2): 211-216, 2015. doi: 10.1016/j.jphs.2014.12.014.
- (6) Mori A, Takei T, Sakamoto K, Nakahara T, Ishii K. 4-Hydroxy-2-nonenal attenuates β_2 -adrenoceptor-mediated vasodilation of rat retinal arterioles. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 388(5): 575-582, 2015. doi: 10.1007/s00210-015-1099-0.

- (7) Asano D, Nakahara T, Mori A, Sakamoto K, Ishii K. Regression of retinal capillaries following N-methyl-D-aspartate-induced neurotoxicity in the neonatal rat retina. *J Neurosci Res.* 93(2):380-390, 2015.
- (8) Sakamoto K, Mori A, Nakahara T, Morita M, Ishii K. Effect of Long-Term treatment of L-Ornithine on visual function and retinal histology in the rats. *Biol Pharm Bull.* 38(1): 139-143, 2015.
- (9) Morita A, Nakahara T, Ushikubo H, Mori A, Sakamoto K, Ishii K. Treatment of newborn mice with inhibitors of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase induces abnormal retinal vascular patterning. *Biol Pharm Bull.* 37(12):1986-1989, 2014.
- (10) Yagasaki R, Nakahara T, Mori A, Sakamoto K, Ishii K. Effects of mTOR inhibition on normal retinal vascular development in the mouse. *Exp Eye Res.* 129:127-134, 2014.
- (11) Yagasaki R, Nakahara T, Ushikubo H, Mori A, Sakamoto K, Ishii K. Anti-angiogenic effects of mammalian target of rapamycin inhibitors in a mouse model of oxygen-induced retinopathy. *Biol Pharm Bull.* 37(11):1838-1342, 2014.
- (12) Asami Y, Nakahara T, Asano D, Kurauchi Y, Mori A, Sakamoto K, Ishii K. Age-Dependent Changes in the Severity of Capillary Degeneration in Rat Retina Following N-Methyl-D-Aspartate-Induced Neurotoxicity. *Curr Eye Res.* 30:1-5, 2014 .
- (13) Morita A, Nakahara T, Abe N, Kurauchi Y, Mori A, Sakamoto K, Nagamitsu T, Ishii K. Treatment of Mid-Pregnant Mice with KRN633, an Inhibitor of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase, Induces Abnormal Retinal Vascular Patterning in Their Newborn Pups. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 101(4):293-299, 2014.
- (14) Sakamoto K, Kuroki T, Okuno Y, Sekiya H, Watanabe A, Sagawa T, Ito H, Mizuta A, Mori A, Nakahara T, Ishii K. Activation of the TRPV1 channel attenuates N-methyl-D-aspartic acid-induced neuronal injury in the rat retina. *Eur J Pharmacol.* 733:13-22, 2014.
- (15) Ichikawa A, Nakahara T, Kurauchi Y, Mori A, Sakamoto K, Ishii K. Rapamycin prevents N-methyl-D-aspartate-induced retinal damage through an ERK-dependent mechanism in rats. *J Neurosci Res.* 92(6):692-702, 2014.
- (16) Aoki M, Kurauchi Y, Mori A, Nakahara T, Sakamoto K, Ishii K. Comparison of the effects of single doses of elcatonin and pregabalin on oxaliplatin-induced cold and mechanical allodynia in rats. *Biol Pharm Bull.* 37(2):322-326, 2014.
- (17) Kuroki T, Mori A, Nakahara T, Sakamoto K, Ishii K. Histological protection by nilvadipine against neurotoxicity induced by NOC12, a nitric oxide donor, in the rat retina. *Biol Pharm Bull.* 37(2):306-310, 2014.
- (18) Morita A, Nakahara T, Abe N, Kurauchi Y, Mori A, Sakamoto K, Nagamitsu T, Ishii K. Effects of pre- and post-natal treatment with KRN633, an inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase, on retinal vascular development and patterning in mice. *Exp Eye Res.* 120:127-137, 2014.
- (19) Sakamoto K, Suzuki Y, Kurauchi Y, Mori A, Nakahara T, Ishii K. Hydrogen sulfide attenuates NMDA-induced neuronal injury via its anti-oxidative activity in the rat retina. *Exp Eye Res.* 120:90-96, 2014.
- (20) Ueda K, Nakahara T, Akanuma K, Mori A, Sakamoto K, Ishii K. Differential effects of LY294002 and wortmannin on neurons and vascular endothelial cells in the rat retina. *Pharmacol Rep.* 65(4):854-862, 2013.
- (21) Naruoka T, Nakahara T, Tsuda Y, Kurauchi Y, Mori A, Sakamoto K, Nishihira J, Ishii K. ISO-1, a macrophage migration inhibitory factor antagonist, prevents N-methyl-D-aspartate-induced retinal damage. *Eur J Pharmacol.* 718(1-3):138-144, 2013.
- (22) Abe N, Nakahara T, Morita A, Wada Y, Mori A, Sakamoto K, Nagamitsu T, Ishii K. KRN633, an Inhibitor of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase, Induces Intrauterine Growth Restriction in Mice. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 98(4):297-303, 2013.
- (23) Aoki M, Mori A, Nakahara T, Sakamoto K, Ishii K. Salmon calcitonin reduces oxaliplatin-induced cold and mechanical allodynia in rats. *Biol Pharm Bull.* 36(2): 326-329, 2013.
(㉞) doi: 10.1248/bpb.b12-00887.
- (24) Wada Y, Ozaki H, Abe N, Mori A, Sakamoto K, Nagamitsu T, Nakahara T, Ishii K. Role of vascular endothelial growth factor in maintenance of pregnancy in mice. *Endocrinology.* 154(2): 900-910, 2013. doi: 10.1210/en.2012-1967.
- (25) Yoshihara T, Yonoki Y, Saito M,

- Nakahara T, Sakamoto K, Ishii K. Agonist-induced receptor internalization in chinese hamster ovary cells stably co-expressing β_1 - and β_2 -adrenergic receptors. *Biol Pharm Bull.* 36(1): 114-119, 2013. (ア)doi: 10.1248/bpb.b12-00595.
- (26) Ueda K, Nakahara T, Mori A, Sakamoto K, Ishii K. Protective effects of TGF- β inhibitors in a rat model of NMDA-induced retinal degeneration. *Eur J Pharmacol.* 699(1-3):188-193, 2013. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.11.054.
- (27) Tsuda Y, Nakahara T, Ueda K, Mori A, Sakamoto K, Ishii K. Effect of nafamostat on N-methyl-D-aspartate-induced retinal neuronal and capillary degeneration in rats. *Biol Pharm Bull.* 35(12): 2209-2213, 2012. doi: 10.1248/bpb.b12-00644.
- (28) Aoki M, Mori A, Nakahara T, Sakamoto K, Ishii K. Effect of synthetic eel calcitonin, elcatonin, on cold and mechanical allodynia induced by oxaliplatin and paclitaxel in rats. *Eur J Pharmacol.* 696(1-3):62-69, 2012. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.09.007.
- (29) Oikawa F, Nakahara T, Akanuma K, Ueda K, Mori A, Sakamoto K, Ishii K. Protective effects of the β_3 -adrenoceptor agonist CL316243 against N-methyl-D-aspartate-induced retinal neurotoxicity. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 385(11):1077-1081, 2012. doi: 10.1007/s00210-012-0796-1.
- (30) Kawakubo K, Mori A, Sakamoto K, Nakahara T, Ishii K. GP-1447, an inhibitor of aldose reductase, prevents the progression of diabetic cataract in rats. *Biol Pharm Bull.* 35(6):866-872, 2012. doi: 10.1248/bpb.35.866.
- (31) Yunoki M, Nakahara T, Moriuchi H, Sakamoto K, Ishii K. The relaxant action of nicorandil in bovine tracheal smooth muscle. *Pharmacology.* 89(5-6):327-332, 2012. doi: 10.1159/000337725.
- 〔学会発表〕(計 14 件)
- (1) 坂本謙司, 鈴木太子, 牛久保裕子, 森麻美, 中原努, 石井邦雄 Zinc-deferoxamine は NMDA 誘発神経傷害を抑制する. 日本薬学会第 135 年会(デザイン・クリエイティブセンター 神戸, 神戸市)日本薬学会 2015.3.28 [日本薬学会第 135 年会 DVD 要旨集 2015]
- (2) 坂本謙司, 鈴木太子, 牛久保裕子, 森麻美, 中原努, 石井邦雄 ラット網膜において鉄キレート薬 zinc-deferoxamine はラット NMDA 誘発網膜神経傷害を抑制する. 第 88 回日本薬理学会年会(名古屋国際会議場, 名古屋市)日本薬理学会 2015.3.13
- (3) 坂本謙司, 水田綾, 奥脇達也, 牛久保裕子, 森麻美, 中原努, 石井邦雄. High Mobility Group Box 1 の網膜傷害作用の解析. 第 34 回日本眼科学会(長良川国際会議場, 岐阜市)日本眼科学会 2014.9.14
- (4) Kenji SAKAMOTO, Yuka SUZUKI, Yuki KURAUCHI, Asami MORI, Tsutomu NAKAHARA, Kunio ISHII. odium Hydrosulfide, a donor compound of Hydrogen Sulfide, Attenuates N-methyl-D-aspartate-induced Neuronal Injury in the Rat Retina. The 17th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2014) (Cape Town International Convention Centre, Cape town, South Africa) 2014.7.16
- (5) 青木学一, 森麻美, 中原努, 坂本謙司, 石井邦雄 カルシトニン類のオキサリプラチン誘発末梢神経障害改善作用. 第 130 回日本薬理学会関東部会(星薬科大学, 東京都品川区)日本薬理学会 2014.7.5 [第 130 回日本薬理学会関東部会プログラム・要旨集 P. 86 2014.7.5]
- (6) 坂本謙司, 水田綾, 倉内祐樹, 森麻美, 中原努, 石井邦雄. ラット NMDA 誘発網膜傷害には High-Mobility Group Box-1 が関与する. 第 87 回日本薬理学会年会(仙台国際センター, 仙台市)日本薬理学会 2014.3.21 [J Pharmacol Sci. 124 (Supplement 1) 128P. 2014.2.15]
- (7) 坂本謙司, 遠藤加奈子, 倉内祐樹, 森麻美, 中原努, 石井邦雄. ラット NMDA 誘発網膜神経傷害に対する P2X7 受容体刺激の関与. 第 129 回日本薬理学会関東部会(順天堂大学, 東京都文京区)日本薬理学会 2013.10.19 [第 129 回日本薬理学会関東部会プログラム・要旨集 39P. 2013.10.19]
- (8) 坂本謙司, 鈴木由佳, 倉内祐樹, 森麻美, 中原努, 石井邦雄. ラット NMDA 誘発網膜神経傷害に対する硫化水素の影響. 第 33 回日本眼薬理学会(京王プラザホテル, 東京都新宿区) 2013.9.21
- (9) 坂本謙司, 石井隆之, 大澤妃子, 加藤夢来, 倉内祐樹, 森麻美, 中原努, Juergen K. NAGGERT, Patsy M. NISHINA, 石井邦雄. 網膜色素変性症モデルマウスで観察される錐体細胞機能障害に対する apocynin と deferiprone の保護効果. 日本薬学会第 133 年会(パンフィコ横浜, 横浜市)日本薬学会 2013.3.28 [日本薬学会第 133 年会要旨集 CD-ROM 2013.3]
- (10) 坂本謙司, 佐川智則, 伊藤紘子, 水田綾, 倉内祐樹, 森麻美, 中原努, 石井邦雄. ラット網膜におけるカプサイシンの NMDA 誘発視神経細胞死に対する保護

効果；CGRP，内因性オピオイドおよびサブスタンスPの関与 第86回日本薬理学会年会（福岡国際会議場，福岡市）日本薬理学会 2013.3.22 [J Pharmacol Sci 121 (Suppl D) 95P 2013.2]

- (11) 坂本謙司，黒木大陽，森麻美，中原努，石井邦雄 カプサイシンはラット網膜虚血・再灌流障害を抑制する 第32回日本眼薬理学会（ピアザ淡海，大津市）日本眼薬理学会 2012.9.15 [第32回日本眼薬理学会プログラム抄録集 P.43 2012.9]
- (12) 加藤夢来，大澤妃子，森麻美，倉内祐樹，中原努，坂本謙司，Jürgen K. Naggert，Patsy M. Nishina，石井邦雄 *Pde6a* に変異を持つ網膜色素変性症モデルマウスで観察される錐体機能障害に対する deferiprone の保護効果 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2012（神戸学院大学，神戸市）日本薬学会薬理系薬学部会 2012.8.31 [次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2012 プログラム・抄録集 P.85 2012.8]
- (13) 白井遥祐，倉内祐樹，森麻美，中原努，坂本謙司，石井邦雄 Tunicamycin 誘発視細胞傷害に対する deferiprone の保護効果 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2012（神戸学院大学，神戸市）日本薬学会薬理系薬学部会 2012.8.31 [次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2012 プログラム・抄録集 P.84 2012.8]
- (14) 大澤妃子，加藤夢来，森麻美，倉内祐樹，中原努，坂本謙司，Jürgen K. Naggert，Patsy M. Nishina，石井邦雄 Deferiprone は網膜色素変性症モデルマウスにおける錐体細胞機能障害を抑制する 第126回日本薬理学会関東部会（北里大学薬学部，東京都港区）日本薬理学会 2012.7.14 [日本薬理学雑誌 140(4) 22P 2012.10.1]

〔図書〕(計1件)

- (1) 坂本謙司，石井邦雄：第編 薬理学の基本原則，リップンコットシリーズ イラストレイテッド薬理学（柳沢輝行，丸山敬 監訳），p.p. 1-45，丸善出版（東京），2012 .

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.pharm.kitasato-u.ac.jp/molpharm/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

坂本 謙司 (SAKAMOTO Kenji)
北里大学・薬学部・講師
研究者番号：80317065