

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293059

研究課題名(和文) 脳内D-セリン動態の解明と興奮神経毒性新規治療薬の開発

研究課題名(英文) Analysis of D-serine dynamics in the brain and development of novel drugs against excitotoxicity

研究代表者

森 寿 (Mori, Hisashi)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・教授

研究者番号：00239617

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、神経機能と病態におけるD-セリンの役割を明らかにするために、D-セリン動態に関わる合成酵素のセリンラセマーゼ(SR)の役割を中心に個体レベルでの機能解析を行った。また、D-セリンの神経細胞型輸送体(Asc-1)の機能解析を個体レベルで行うためのコンディショナルノックアウトマウス系統の作製と、脳内D-セリンのアストロサイトにおける機能を明らかにするために、酵母由来D-セリン分解酵素(Dsd-1)を発現するマウス系統の作製を進めた。一方、SRを標的とした新規阻害剤の開発を進め、興奮神経毒性に対する新規治療薬候補の開発を行った。

研究成果の概要(英文)：In this study, we have tried to reveal the roles of D-serine in the neural functions and dysfunctions and examined the roles of D-serine producing enzyme serine racemase (SR) in vivo. We have found the novel roles of SR and D-serine in D-aspartate production, pain regulation in the spinal chord, and barrier function in the skin. Furthermore, to analyze the molecular basis of D-serine dynamics regulation in the brain, we have tried to generate two new mouse models, 1) neuronal D-serine transporter (Asc-1) conditional knockout mouse and 2) astrocyte-selective expression of D-serine degradation enzyme (Dsd-1) in mouse. We also developed a novel SR inhibitor which is effective to suppress over-excitation in the brain. This compound will be a lead drug expected to suppress neuronal excitotoxicity.

研究分野：分子神経科学

キーワード：D-セリン セリンラセマーゼ マウスモデル 興奮性神経毒性 創薬

1. 研究開始当初の背景

神経回路形成、シナプス可塑性、高次脳機能、神経変性疾患等において中心的役割を担う NMDA 型グルタミン酸受容体 (NMDAR) の活性化には、グルタミン酸とともにコ・アゴニストとしてグリシン、あるいは D 体アミノ酸の一つである D-セリンが作用し NMDAR の活性化を引き起こす。D-セリンが脳還流液中に NMDAR を活性化できる濃度で実際に存在すること、NMDAR に対し D-セリンはグリシンより高い親和性を示すこと、抗体を用いて検出された脳内 D-セリンの分布が NMDAR の分布と一致すること、D-セリンの合成酵素として、L-セリンからの異性化酵素セリンラセマーゼ (SR) が脳内に発見されたこと等の報告から、脳内で作られる D-セリンが NMDAR の機能制御および興奮毒性による神経細胞死等に関わる可能性が強く示唆されていた。

我々は、遺伝子操作マウスを作製し NMDAR の個体レベルでの機能解析を行ってきており (Mori and Mishina, *Life Sci.*, 73, p329-, 2003)、NMDAR のコ・アゴニストとして作用する D-セリンの脳機能と脳病態における役割に注目した。脳内には D-セリンと共にグリシンが存在することから、D-セリンが実際に脳内で NMDAR の制御に関わるのか、また SR が主要な D-セリンの合成酵素であるのか明らかではなかった。そこで、C57BL/6 系統マウス由来 ES 細胞を用いて SR 遺伝子ノックアウト (KO) マウスを作製し、これらの点を検討した。その結果、1) SR が脳内では前脳を中心とした神経細胞に発現すること、2) SR が脳内 D-セリン量のほぼ 9 割の合成に関わる主要な酵素であること、3) 内在性 D-セリンが NMDAR の機能制御に関わること、4) D-セリンが NMDAR の関与する興奮神経毒性に関わること等を個体レベルで明らかにした (Miya et al., *J. Comp. Neurol.*, 510: 641-, 2008; Inoue et al., *J. Neurosci.*, 28: 14486-, 2008; Mori and Inoue., *Chem & Biodivers.*, 7: 1573-, 2010)。特に、SR-KO マウスでは、NMDA 誘導性の神経細胞死や β ペプチドの脳内注入による神経細胞死に抵抗性を示すこと (Inoue et al., *J. Neurosci.*, 28: 14486-, 2008)、ペンチレンテトラゾール (PTZ) 誘導てんかん発作に対して抵抗性を示すこと (Harai et al., *Epilepsy Res.* 102:180-, 2012) から、SR の阻害薬は神経変性疾患や、過剰興奮を伴う病態に対する新たな治療薬になりうると思われる。現在、研究レベルで使われる SR に対する標準的な阻害薬としてマロン酸があるが、その阻害濃度はそれほど高くない。また、Met-Phe 等のジペプチド類も SR に対する阻害効果を示すが、細胞毒性も併せ持つことから、培養細胞実験に用いる場合でも有効濃度域が非常に狭い。従って、現在 SR に対する阻害薬として特異性が高く個体レベルでも使用できる有効な化合物は無い。

そこで、我々は SR の立体構造情報 (Smith et al., *J. Biol. Chem.*, 285: 12873-, 2010) をもとに、

北里大学薬学部の広野修一教授との共同研究で *in silico* スクリーニングを実施し、400 万化合物から 19 の候補化合物を選択し、大腸菌で発現させた組換え型 SR の活性に対する効果を試験管内で調べたところ、4 種類の化合物が SR 活性阻害効果を示した。この 4 種のうちの 1 化合物の構造をもとに、富山大学工学部の豊岡尚樹教授との共同研究により類似構造体を合成し活性測定を行ったところ、新たに 2 つの新規化合物がマロン酸の 1/100 の濃度で阻害効果を示すことを見出した。これらの背景のもと、本研究では、さらに新規化合物の合成を進め、試験管、細胞、マウス個体での多次元活性評価サイクルを構築し実施することで、新規 SR 阻害薬候補の開発を行う。

2. 研究の目的

哺乳類脳内には D-セリンが存在し、NMDAR の機能制御に関わっている。D-セリンは、L-セリンからセリンラセマーゼ (SR) により合成される。SR は主に神経細胞に発現する一方、D-セリンはアストロサイトから放出されるとの報告が多数あり、脳内 D-セリン動態には不明な点が多い。また、我々が作製した SR-KO マウスは、興奮神経毒性を伴う神経変性疾患とてんかんモデルでの症状が軽減した。従って、SR は神経過剰興奮に伴う病態に対する新たな薬物標的と考えられる。本研究では、SR-KO マウスを用いて SR の生体機能の解析をさらに進めるとともに、神経細胞由来 D-セリンの動態解析を行う新たなモデル動物を作製し、また SR を標的とした神経変性疾患や過剰興奮等の脳病態に対する新たな治療薬候補を開発することを目的とする。

3. 研究の方法

本研究は、次の 2 つの方法で実施する。

1) 脳内 D-セリン動態の解明と SR の生体内機能の解析

神経細胞由来 D-セリンの機能に焦点を絞る。我々はすでに、培養神経細胞と海馬スライスにおいて、D-イソロイシンが中性アミノ酸トランスポーター Asc-1 を介した交換輸送反応により、神経細胞からの D-セリン放出を特異的に引き起こす事を明らかにしている。従って、神経細胞由来 D-セリンの放出と役割を明らかにするために、マウス個体レベルで Asc-1 の発現抑制を行い、神経細胞由来 D-セリンの役割を明らかにする。また、アストロサイト特異的に D-セリンの分解酵素 (D-serine dehydratase1; Dsd1) を発現させるトランスジェニックマウスを作製し、アストロサイト特異的な D-セリン分解を惹起し、神経変性と興奮毒性に対する個体レベルでの効果を検討する。さらに、我々が作製した SR-KO マウスの表現型解析を進めることにより、SR および D-セリン動態の生体内機能を明らかにする。

2) SR 新規阻害薬の開発

SR 阻害薬は、興奮毒性や神経変性疾患に対する新たな分子標的薬となる可能性がある。我々は、SR の立体構造情報を基に、化合物ライブラリーを用いた *in silico* スクリーニングを行い、SR 活性阻害作用を示す 4 種類のリード化合物を同定した。これらの構造情報をもとに新規阻害薬候補を有機合成し、従来知られている SR 阻害薬のマロン酸より 100 倍以上活性の高い新規化合物等を見出し特許出願している。これらの阻害剤の神経活動に与える影響を、神経活動モニターマウス (Arc-Luc Tg) で評価した後、アルツハイマー病などの神経変性疾患モデル動物に対する効果を検証する。

4. 研究成果

1) 脳内 D-セリン動態の解明と SR の生体内機能の解析

マウス個体で安定的に Asc-1 の発現抑制を行うために、ES 細胞を用いて Asc-1 の遺伝子座に Cre リコンビナーゼの認識配列 loxP を挿入したコンディショナルノックアウトマウスの作製を進めた。期待通りの相同遺伝子組み換え ES 細胞株は複数取得出来たが、生殖系列伝達するキメラマウスは、取得出来なかった。一方、アストロサイト特異的に Dsd1 を発現させる BAC トランスジェニックベクターを作製してマウス受精卵に注入し、ファウンダーマウスが複数取得出来た。これらのマウス系統の確立と解析を継続している。また、SR-KO マウスの解析を進め、SR が、脳内の D-Asp 合成に関与すること (発表論文 20)、脊髄での炎症性疼痛伝達の制御に関わること (発表論文 14)、皮膚でのバリア機能制御に関わること (発表論文 13) 等を明らかにした。

2) SR 新規阻害薬の開発

SR 阻害薬のリード化合物の構造情報をもとに有機合成し *in vitro* で組換え体 SR に対する作用を検討し、新規阻害薬候補を見いだした (発表論文 15)。さらに見いだした新規阻害剤の神経活動に与える影響を、神経活動モニターマウス (Arc-Luc Tg) で評価し、マウス個体で神経過剰興奮を抑制する効果があることを見いだした (論文作成中)。また、アルツハイマー病モデルに対する効果の検証を継続している。

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 21 件)

1) Horikawa S, Ishii Y, Hamashima T, Yamamoto S, Mori H, Fujimori T, Shen J, Inoue R, Nishizono H, Itoh H, Majima M, Abraham D, Miyawaki T, Sasahara M. PDGFR α plays a crucial role in connective tissue remodeling. *Sci Rep.* 2015; Dec 7; 5: 17948.

2) Ishimoto T, Azechi K, Mori H. Identification of a novel protein kinase A inhibitor by bioluminescence-based screening. *Biol Pharm Bull.* 2015; 38(12): 1969-1974.

3) Ishimoto T, Mano H, Mori H. In vivo imaging of CREB phosphorylation in awake-mouse brain. *Sci Rep.* 2015; Jun: 5:9757.

4) Yamagata A, Yoshida T, Sato Y, Goto-Ito S, Uemura T, Maeda A, Shiroshima T, Iwasawa-Okamoto S, Mori H, Mishina M, Fukai S. Mechanisms of splicing-dependent trans-synaptic adhesion by PTP δ -IL1RAPL1/IL-1RAcP for synaptic differentiation. *Nat Commun.* 2015; Apr: 6: 6926.

5) Fukuchi M, Tabuchi A, Kuwana Y, Watanabe S, Inoue M, Takasaki I, Izumi H, Tanaka A, Inoue R, Mori H, Komatsu H, Takemori H, Okuno H, Bito H, Tsuda M. Neuromodulatory effect of Gas- or G α q-coupled G-protein-coupled receptor on NMDA receptor selectively activates the NMDA receptor/Ca $^{2+}$ /calcineurin/cAMP response element-binding protein-regulated transcriptional coactivator 1 pathway to effectively induce brain-derived neurotrophic factor expression in neurons. *J Neurosci.* 2015; Apr: 35(14): 5606-5624.

6) Yamamoto S, Niida S, Azuma E, Yanagibashi T, Muramatsu M, Huang TT, Sagara H, Higaki S, Ikutani M, Nagai Y, Takatsu K, Miyazaki K, Hamashima T, Mori H, Matsuda N, Ishii Y, Sasahara M. Inflammation-induced endothelial cell-derived extracellular vesicles modulate the cellular status of pericytes. *Sci Rep.* 2015; Feb: 5: 8505.

7) Tamura K, Ikutani M, Yoshida T, Tanaka-Hayashi A, Yanagibashi T, Inoue R, Nagai Y, Adachi Y, Miyawaki T, Takatsu K, Mori H. Increased production of intestinal immunoglobulins in Syntenin-1-deficient mice. *Immunobiology.* 2015; May: 220(5): 597-604.

8) Heresco-Levy U, Durrant AR, Ermilov M, Javitt DC, Miya K, Mori H. Clinical and Electrophysiological Effects of D-Serine in a Schizophrenia Patient Positive for Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibodies. *Biol Psychiatry.* 2015; Mar: 76(6): e27-e29.

9) Tanaka-Hayashi A, Hayashi S, Inoue R, Ito T, Konno K, Yoshida T, Watanabe M, Yoshimura T, Mori H. Is D-aspartate produced by glutamic-oxaloacetic transaminase-1 like 1(Got111), a putative aspartate racemase? *Amino Acids* 2015; Jan; 47(1): 79-86.

- 10) Kambara K, Ohashi W, Tomita K, Takashina M, Fujisaka S, Hayashi R, Mori H, Tobe K, Hattori Y. In Vivo Depletion of CD206+ M2 Macrophages Exaggerates Lung Injury in Endotoxemic Mice. *Am J Pathol.* 2015; Jan; 185(1): 162-171.
- 11) Dikopoltsev E, Foltyn VN, Zehl M, Jensen ON, Mori H, Radzishevsky I, Wolosker H. FBXO22 protein is required for optimal synthesis of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor coagonist D-serine. *J Biol Chem.* 2014; Dec 5; 289(49): 33904-33915.
- 12) Yamaguchi Y, Nishide K, Kato M, Hata Y, Mizumaki K, Kinoshita K, Nonobe Y, Tabata T, Sakamoto T, Kataoka N, Nakatani Y, Ichida F, Mori H, Fukurotani K, Inoue H, Nishida N. Glycine/Serine polymorphism at position 38 influences KCNE1 subunit's modulatory actions on rapid and slow delayed rectifier K⁺ currents. *Circ J.* 2014; 78(3): 610-618.
- 13) Inoue R, Yoshihisa Y, Tojo Y, Okamura C, Yoshida Y, Kishimoto J, Luan X, Watanabe M, Mizuguchi M, Nabeshima Y, Hamase K, Matsunaga K, Shimizu T, Mori H. Localization of serine racemase and its role in the skin. *J Invest Dermatol.* 2014 Jun; 134(6): 1618-1626.
- 14) Tabata T, Yamaguchi Y, Hata Y, Ichida F, Mori H. Modification of KCNH2-encoded cardiac potassium channels by KCNE1 polymorphism. *Circ J.* 2014; 78(9): 2331.
- 15) Mori H, Wada R, Li J, Ishimoto T, Mizuguchi M, Obita T, Gouda H, Hirono S, Toyooka N. In silico and pharmacological screenings identify novel serine racemase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2014 Aug 15; 24(16): 3732-3735.
- 16) Tabata-Imai A, Inoue R, Mori H. Increased sensitivity to inflammatory pain induced by subcutaneous formalin injection in serine racemase knock-out mice. *PLoS One.* 2014 Aug 18; 9(8):e105282.
- 17) Mano H, Ishimoto T, Okada T, Toyooka N, Mori H. Discovery of novel adenylyl cyclase inhibitor by cell-based screening. *Biol Pharm Bull.* 2014; 37(10):1689-1693.
- 18) Kinoshita K, Komatsu T, Nishide K, Hata Y, Hisajima N, Takahashi H, Kimoto K, Aonuma K, Tsushima E, Tabata T, Yoshida T, Mori H, Nishida K, Yamaguchi Y, Ichida F, Fukurotani K, Inoue H, Nishida N. A590T mutation in KCNQ1 C-terminal helix D decreases IKs channel trafficking and function but not Yotiao interaction. *J Mol Cell Cardiol.* 2014 Jul; 72: 273-280.
- 19) Horio M, Mori H, Hashimoto K. Is D-cycloserine a prodrug for D-serine in the brain? *Biol Psychiatry.* 2013 Jun 15;73(12):e33-4.
- 20) Horio M, Ishima T, Fujita Y, Inoue R, Mori H, Hashimoto K. Decreased levels of free D-aspartic acid in the forebrain of serine racemase (Srr) knock-out mice. *Neurochem Int.* 2013 May;62(6):843-7.
- 21) Mori D, Ranawaka U, Yamada K, Rajindrajith S, Miya K, Perera HK, Matsumoto T, Dassanayake M, Mitui MT, Mori H, Nishizono A, Söderlund-Venermo M, Ahmed K. Human bocavirus in patients with encephalitis, Sri Lanka, 2009-2010. *Emerg Infect Dis.* 2013 Nov;19(11):1859-62.

〔学会発表〕(計 38 件)

- 1) 森寿, 井上蘭. D-セリンとセリンラセマーゼの生体機能; 第 38 回日本分子生物学会年会 ワークショップ; 2015 Dec 3; 神戸.
- 2) 石本哲也, 眞野寛生, 畦地健司, 森寿. 発光プローブ蛋白質を用いた CREB リン酸化経路阻害化合物のスクリーニング; 第 38 回日本分子生物学会年会; 2015 Dec 2; 神戸.
- 3) 山形敦史, 吉田知之, 佐藤祐介, 伊藤桜子, 植村健, 森寿, 三品昌美, 深井周也. 11a 型受容体チロシンフォスファターゼとインターロイキン 1 受容体タイプのシナプスオーガナイザー間の選択的スプライシング依存的相互作用制御の構造基盤; 第 38 回日本分子生物学会年会 ワークショップ; 2015 Dec 1; 神戸.
- 4) 森寿. CREB リン酸化イメージング法の開発と脳機能解析への応用; 第 27 回日本脳循環代謝学会総会; 2015 Oct 31; 富山. (招待講演)
- 5) Ishimoto T, Mori H. Correlation analysis between remote memory and CREB phosphorylation in cerebral cortex using in vivo imaging; 45th annual meeting of the Society for Neuroscience; 2015 Oct 18; Chicago.
- 6) 石本哲也, 森寿. 発光蛋白質を用いた生体脳内 CREB リン酸化の可視化; 第 24 回日本バイオイメージング学会学術集会; 2015 Sep 27; 東京.
- 7) 石本哲也, 眞野寛生, 畦地健司, 森寿. 発光蛋白質を用いた CREB リン酸化経路阻害剤の探索; 第 66 回日本薬理学会北部会; 2015 Sep 18; 富山.
- 8) 伊藤智和, 林田美郁, 小林爽季, 武藤菜摘, 林亜由美, 吉村徹, 森寿. セリンラセマーゼの D-アスパラギン酸生合成への関与; 第 11 回 D-アミノ酸学会学術講演会; 2015 Aug 5; 長岡.
- 9) 吉田知之, 山形敦史, 佐藤祐介, 伊藤桜子, 植村健, 前田亜沙美, 城島知子, 岡本志穂, 森寿, 三品昌美, 深井周也. シナプス形成を司る IL1RAPL1-PTPδ 複合体の構造基盤; 第 38 回日本神経科学大会; 2015 Jul 31; 神戸.

- 10) Talukdar G, Inoue R, Yoshida T, Ishimoto T, Nakagawa T, Mori H. Intrinsic role of serine racemase in apoptosis and metabolism; 第 38 回日本神経科学大会; 2015 Jul 30; 神戸.
- 11) 畦地健司, 吉田知之, 岡本志穂, 森寿. PTP δ スプライスバリエーションのシナプス形成における機能解析と脳部位別発現解析; 第 33 回日本生化学会北陸支部大会; 2015 May 23; 富山.
- 12) 石本哲也, 眞野寛生, 森寿. ルシフェラーゼを用いたマウス脳内 CREB リン酸化のイメージング; 第 33 回日本生化学会北陸支部大会; 2015 May 23; 富山.
- 13) 吉田知之, 城島知子, 山崎真弥, 阿部学, 山形敦史, 深井周也, 森寿, 崎村建司, 岩倉洋一郎, 三品昌美. インターロイキン-1 受容体ファミリータンパク質による中枢シナプス形成の調節; 第 37 回日本分子生物学会年会 ワークショップ; 2014 Nov 26; 横浜.
- 14) Ishimoto T, Mano H, Mori H. In vivo imaging of CREB phosphorylation using a novel transgenic mouse line expressing bioluminescence probes; Society For Neuroscience; 2014 Nov 15; Washington DC.
- 15) 林-田中亜由美, 井上蘭, 吉田知之, 林修平, 伊藤智和, 吉村徹, 森寿. Got111 ノックアウトマウスの解析; 第 87 回日本生化学会大会; 2014 Oct 18; 京都.
- 16) 福地守, 前畑陽祐, 和泉宏謙, 田中亜由美, 井上蘭, 森寿, 田淵明子, 津田正明. PACAP による BDNF 遺伝子発現誘導-生物発光イメージングを利用した解析; 2014 Sep 12; 横浜.
- 17) 塩田倫史, 笹原正清, 森寿, 福永浩司. 細胞内におけるドパミン D2L 受容体の新しい活性化機構; 第 37 回日本神経科学大会; 2014 Sep 11; 横浜.
- 18) 笹原正清, Chung Thanh Dang, 石井陽子, 濱島丈, 山本誠士, 大川宣昭, 斎藤喜人, 井ノ口馨, 森寿. PDGFR- α の不活化は OPC の分化, および間葉系幹細胞の動員と OPC への分化を誘導する; 第 37 回日本神経科学大会; 2014 Sep 11; 横浜.
- 19) 井上蘭, 田中-林亜由美, 森寿. ストレスによる恐怖記憶制御における扁桃体外側核グルココルチコイド受容体の役割; 第 37 回日本神経科学大会; 2014 Sep 11; 横浜.
- 20) 石本哲也, 眞野寛生, 森寿. スプリットルシフェラーゼを用いたマウス脳内 CREB のリン酸化イメージング; 第 37 回日本神経科学大会; 2014 Sep 11; 横浜.
- 21) H Mori, A Tabata-Imai, R Inoue. Increased sensitivity to inflammatory pain induced by subcutaneous formalin injection in serine racemase KO mice; IDAR2014; 2014 Sep 4; 宇都宮.
- 22) 草開祥平, 渡辺祐紀, 種市尋宙, 田中朋美, 田仲千秋, 宮一志, 森寿, 足立雄一. ステロイドパルス療法の反復が有効であった抗 NMDA 受容体抗体陽性辺縁系脳炎の 11 歳男児例; 第 56 回小児神経学会学術集会; 2014 May 29; 浜松.
- 23) 和田亮吾, 李杰, 合田浩明, 広野修一, 水口峰之, 豊岡尚樹, 森寿. セリンラセマーゼ新規阻害剤の開発; 第 87 回日本薬理学会年会; 2014 Mar.19; 仙台.
- 24) 森寿. セリンラセマーゼと D-セリンの生体機能; 第 87 回日本薬理学会年会; 2014 Mar.19; 仙台.
- 25) 石本哲也, 眞野寛生, 森寿. CREB リン酸化検出プローブによるマウス生体脳イメージング; 第 36 回日本分子生物学会年会; 2013 Dec 3; 神戸.
- 26) 井上蘭, 田中亜由美, 森寿. 恐怖記憶制御における扁桃体外側核グルココルチコイド受容体の役割; 第 43 回日本神経精神薬理学会; 2013 Oct 26; 宜野湾.
- 27) 石本哲也, 眞野寛生, 森寿. 生体脳での CREB リン酸化イメージング; 日本バイオイメージング学会; 2013 Sep 16; 東京.
- 28) 塩田倫史, 笹原正清, 森寿, 福永浩司. 細胞内小器官におけるドパミン D2 受容体の機能解析 (ポスター); 第 86 回日本生化学会大会; 2013 Sep 12; 横浜.
- 29) 塩田倫史, 笹原正清, 森寿, 福永浩司. 細胞内小器官におけるドパミン D2 受容体の機能解析 (口演); 第 86 回日本生化学会大会; 2013 Sep 11; 横浜.
- 30) 林修平, 伊藤智和, 邊見久, 田中亜由美, 吉田知之, 森寿, 吉村徹. D-アスパラギン酸合成酵素とされる哺乳動物 GOT1L1 の酵素活性; 第 9 回 D-アミノ酸研究会学術講演会; 2013 Sep 5; 大阪.
- 31) 田中亜由美, 井上蘭, 林修平, 伊藤智和, 吉村徹, 森寿. Got111 ノックアウトマウスの作製と解析; 第 9 回 D-アミノ酸研究会学術講演会; 2013 Sep 5; 大阪.
- 32) 井上蘭, 吉久陽子, 東條洋介, 岡村智恵子, 吉田雄三, 岸本治朗, Luan Xinghua, 渡辺雅彦, 水口峰之, 鍋島裕子, 浜瀬健司, 松永憲治, 清水忠道, 森寿. 皮膚におけるセリンラセマーゼの発現および機能解析; 第 9 回 D-アミノ酸研究会学術講演会; 2013 Sep 5; 大阪.
- 33) 堀尾菜央, 石間環, 藤田有子, 井上蘭, 森寿, 橋本謙二. セリンラセマーゼ遺伝子欠損マウス脳における D-アスパラギン酸濃度の低下; 第 9 回 D-アミノ酸研究会学術講演会; 2013 Sep 5; 大阪.
- 34) 福地守, 和泉宏謙, 田中亜由美, 井上蘭, 森寿, 前畑陽祐, 津田正明. 生物発光を利用したマウス脳内における脳由来神経栄養因子 BDNF 遺伝子発現変化の解析; Neuro2013; 2013 Jun 22; 京都.
- 35) 田端彩子, 森寿, 井上蘭. セリンラセマ

- ーゼノックアウトマウスでの炎症性疼痛感受性の上昇; Neuro2013; 2013 Jun 21; 京都
- 36) 塩田倫史, 笹原正清, 森寿, 福永浩司. ドパミンによるエンドサイトーシスはゴルジ体において細胞内 D2L 受容体を活性化する; Neuro2013; 2013 Jun 21; 京都.
- 37) 宮一志, 田中朋美, 宮脇利男, 高橋幸利, 森寿. 培養細胞を用いた NMDA 型グルタミン酸受容体に対する自己抗体測定 の検討; 第 55 回日本小児神経学会学術集会; 2013 May 31; 大分.
- 38) Mori D, Ranawaka U, Yamada K, Rajindrajith S, Miya K, Matsumoto T, Mitui MT, Mori H, Nishizono A, Söderlund-Venermo M, Ahmed K. Bocavirus encephalitis in Sri Lankan children and adults: The 28th International Congress of Chemotherapy and Infection; 2013 Jun 5-8; Yokohama.

〔図書〕(計 2 件)

- 1) 井上蘭, 森寿. 「情動学習の分子機構、情動の仕組みとその異常」 p2-17 (山脇成人、西条寿夫編集、情動学シリーズ 2、朝倉書店 2015 年 5 月 25 日).
- 2) 井上蘭, 森寿. Clinical Neuroscience. Vol.31; 中外医学社; 2013. 海馬における D-セリンの役割: p1409-10.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 6 件)

名称: セリンラセマーゼ阻害剤
 発明者: 森寿、豊岡尚樹、水口峰之他
 権利者: 富山大学
 種類: PCT 各国特許 (日本を除く)
 番号: 2,863,006
 出願年月日: 2013/1/24
 国内外の別: 国外

名称: セリンラセマーゼ阻害剤
 発明者: 森寿、豊岡尚樹、水口峰之他
 権利者: 富山大学
 種類: PCT 各国特許 (日本を除く)
 番号: 201380017021.8
 出願年月日: 2013/1/24
 国内外の別: 国外

名称: セリンラセマーゼ阻害剤
 発明者: 森寿、豊岡尚樹、水口峰之他
 権利者: 富山大学
 種類: PCT 経由日本特許
 番号: 2013-555295
 出願年月日: 2013/1/24
 国内外の別: 国内

名称: セリンラセマーゼ阻害剤

発明者: 森寿、豊岡尚樹、水口峰之他
 権利者: 富山大学
 種類: PCT 各国特許 (日本を除く)
 番号: 20147023788
 出願年月日: 2013/1/24
 国内外の別: 国外

名称: セリンラセマーゼ阻害剤
 発明者: 森寿、豊岡尚樹、水口峰之他
 権利者: 富山大学
 種類: PCT 各国特許 (日本を除く)
 番号: 14/375,006
 出願年月日: 2013/1/24
 国内外の別: 国外

名称: セリンラセマーゼ阻害剤
 発明者: 森寿、豊岡尚樹、水口峰之他
 権利者: 富山大学
 種類: 外国特許
 番号: 102102801
 出願年月日: 2013/1/25
 国内外の別: 国外

取得状況 (計 1 件)

名称: 神経活動を可視化するプローブ
 発明者: 石本哲也, 森寿, 和泉宏謙
 権利者: 富山大学
 種類: PCT 経由日本特許
 番号: 特許第 5624469 号
 取得年月日: 2014/10/3
 国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等
<http://www.med.u-toyama.ac.jp/molneurosci/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者
 森 寿 (MORI Hisashi)
 富山大学大学院医学薬学研究部 (医学)・教授
 研究者番号: 00239617

(2) 研究分担者
 豊岡 尚樹 (TOYOOKA Naoki)
 富山大学大学院理工学研究部 (工学)・教授
 研究者番号: 10217565