

平成30年6月19日現在

機関番号：32665

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K14966

研究課題名(和文) 光機能性人工ナノ粒子を用いた細胞内PGE2受容体の機能解明とその応用

研究課題名(英文) Elucidation of the Intracellular PGE2 receptor Function with Appliance of Optical Functional Nanoparticle

研究代表者

伊藤 芳久 (ITO, Yoshihisa)

日本大学・薬学部・教授

研究者番号：50151551

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：Prostaglandin E2 (PGE2)は、様々な生理学的プロセスにおいて重要な役割を果たす脂質メディエーターである。私達は、PGE2がPGE2受容体EP2サブタイプの活性化を介して、マウス運動ニューロン由来で未分化のNSC-34細胞の神経突起伸長を促進し、細胞増殖を抑制することを見出した。また、ALS発症直後のモデルマウスの運動ニューロンではEP2発現が増加すること、ニューロン様に分化したNSC-34細胞のEP2発現はPGE2処置により上昇することを明らかにし、運動ニューロンにおけるPGE2誘発性のEP2発現増加がALSにおけるニューロン変性に関与することを示した。

研究成果の概要(英文)：Prostaglandin E2 (PGE2) is a lipid mediator that plays important roles in various physiological and pathophysiological processes in the brain and spinal cord. We found that PGE2 promotes neurite outgrowth and suppresses cell proliferation by activating the PGE2 receptor EP2 subtype, and that the Gs protein-coupled cAMP-signaling pathway is involved in PGE2-induced differentiation of NSC-34 cells, a mouse motor neuron-like cell line. Moreover, we demonstrated the expression of EP2 in motor neurons is selectively increased in the lumbar spinal cord of ALS model mice at the symptomatic stage. Our in vitro approach using differentiated-NSC-34 cells has shown that PGE2 is involved in up-regulation of EP2 in these cells, and that PGE2-induced EP2 up-regulation in motor neurons may exacerbate the neuronal damage in ALS.

研究分野：薬理学

キーワード：PGE2 運動ニューロン グラフェン 神経突起 ALS 細胞分化

## 1. 研究開始当初の背景

筋萎縮性側索硬化症 (ALS)は、大脳運動皮質錐体細胞から脊髄にいたる上位ニューロン及び脊髄前角運動ニューロンから筋に至る下位運動ニューロンの選択的変性を特徴とする極めて予後不良の神経変性疾患である。現在、日本では約 6,000 人の ALS 患者がいると推定されているが、ALS に対する根本的な治療法は皆無であり、riluzole や edaravone が保険適応を受け使用されているものの、その効果は限定的である。代表者らは、これまでに、ALS 患者の脊髄で上昇する prostaglandin E2 (PGE2)に着目し、世界に先駆けて、PGE2 の合成酵素のひとつである microsomal PGE synthase-1 の運動ニューロンにおける発現上昇が ALS の発症に関与することを明らかにしている (Miyagishi H et al. 2012)。そのため、ALS の運動ニューロン内では PGE2 が上昇することが示唆されるが、どのようなメカニズムで細胞死に関与するかについては不明なままである。PGE2 は産生細胞自身やその周辺部の細胞膜に存在する PGE2 受容体 (EP)と結合して作用を示すと考えられているが、EP は一部のホルモンに対する受容体と同様に細胞内にも存在することが報告されている (Bhattacharya M et al. 1998)。近年、ヒト大腸癌由来細胞 (HCT-116) の細胞内に microinjection した PGE2 が誘発する細胞死は、細胞外に処置した PGE2 が誘発する細胞死とはメカニズムが異なることが報告され (Lalier L et al. 2011)、細胞内 EP 受容体も機能を持つことが明らかとなったものの、神経細胞における細胞内 EP の役割については不明なままである。これらの背景から、運動ニューロンにおける EP の機能を明らかにすることが、ALS の発症メカニズムの解明と新規治療法の確立に繋がると考えた。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、神経細胞に適用可能なドラッグデリバリーキャリアを開発することにある。種々の細胞に対して有効なキャリア材料の開発は精力的に進められているものの、神経細胞をターゲットにしたものは希少であるゆえ、適用のための必要条件を見出す必要がある。本研究では、高い生体親和性および高い比表面積を有する酸化グラフェン材料を基軸としたキャリア材料の開発を目指し、そのキャリアサイズに注目した。また、近赤外光に応答するキャリア材料の開発を見据え、異方性金ナノ粒子 (金ナノスター)との複合化を検証した。

さらに、ALS の病態モデルである変異 superoxide dismutase 1 (G93A-SOD1) を過剰発現させたトランスジェニックマウス (G93A マウス) および運動ニューロン様株化細胞である NSC-34 細胞を用いて、運動ニューロンに発現する EP の細胞死および神経分化における役割についても検証した。

## 3. 研究の方法

### (1) 使用動物

野生型マウス (WT) と G93A マウスは、Jackson Laboratory より購入し、日本大学薬学部実験動物センターで飼育、繁殖し、実験に供した。飼育条件は、温度  $23\pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度  $50\pm 10\%$ 、明暗サイクルを 12 時間毎とし、水、餌は自由に摂取できるようにした。なお、全ての動物実験は、日本大学動物実験委員会の審議を経て承認を受けた後、行った。

### (2) 細胞培養

NSC34 細胞は、Dr. Cashman NR (McGill University, Canada) より入手した。未分化の NSC34 細胞は、10% FBS、penicillin (100 units/mL)、streptomycin (100  $\mu\text{g/mL}$ ) を含む DMEM で培養したものを使用した。また、NSC34 細胞のニューロンへの分化は、0.5% FBS、penicillin、streptomycin 及び 1% Minimum Essential Medium non-essential amino acids solution を含む、DMEM/F12 (GIBCO 社) にて、3 日間処置することで促進した。これらの細胞は、 $37^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  条件下で培養した。

### (3) タンパク質発現解析

#### ① Western Blot 法

深麻酔下のマウスから腰髄を取り出して、radioimmunoprecipitation assay (RIPA) buffer でホモジナイズし、15 分間遠心した上清を抽出液とした。タンパク定量は、Bovine serum albumin (BSA) を標準として Bradford らの方法によって行った。サンプルは、5~15% の polyacrylamide gel を用いて電気泳動した後、ImmobilonTM-P Transfer Membrane (Millipore) に転写し、blocking buffer [5% skim milk in 0.05% Tween Tris buffered saline (TTBS)] 中に浸し、室温で 1 時間処置した。その後、TTBS で洗浄し、各種の一次抗体と  $4^{\circ}\text{C}$  で一晩反応させた。TTBS で洗浄後、HRP で標識された二次抗体を室温で攪拌しながら 1 時間反応させ、洗浄後に ECL により発光させた。内部標準として  $\beta$ -actin を用いた。

#### ② 免疫組織化学染色法 (蛍光抗体法)

0.1 M Phosphate buffer、4.5 % sucrose を含む 4 % PFA で 30 分固定し、PBS で洗浄した後、0.4 % Triton-X-100 を含む PBS を用い  $4^{\circ}\text{C}$  で一晩反応させた。その後 2 % 正常ヤギ血清を含む PBST (PBS + 0.1 % TritonX-100) で 1 時間ブロッキングし、各種の一次抗体を  $4^{\circ}\text{C}$  で 24~72 時間反応させた。一次抗体処置終了後、PBST で洗浄し、蛍光標識された二次抗体を  $4^{\circ}\text{C}$  で一晩反応させた。その後、PBST で洗浄した後、カバーガラスに移し、共焦点レーザー顕微鏡 (CarlZeiss, LSM-710) を用いて観察した。

#### ③ 免疫蛍光細胞染色法

NSC34 細胞は、3.5 cm glass-bottomed dishes (Matsunami Glass Ind) に播種した。4% PFA で 15 分固定し、PBS で洗浄した後、室温で 1 時間ブロッキングした。各種の一次抗体を 4 °C で 72 時間反応させた後、蛍光標識された二次抗体を 4 °C で一晩反応させた。その後、PBS で洗浄した後、共焦点レーザー顕微鏡 (CarlZeiss, LSM-710) を用いて観察した。

#### (4) 細胞生存の評価

##### ①MTT 法

MTT 法は、Shubert らの方法に従った。薬物処理終了後、MTT (250 µg/mL) を添加し、37°C、3 時間インキュベートした後、SDS 溶解液 (50 % dimethylformamide, 20 % SDS, pH 4.7) を加えた。室温で一晩静置した後、マイクロプレートリーダー (CORONA ELECTRIC) により吸光度 (吸光極大 570 nm、Reference 640 nm) を測定した。

##### ②LDH 法

メディアム中への LDH の遊離量の測定は、LDH-Cytotoxic Test Wako (Wako)を用いて行った。一定時間の薬物暴露後、well 中のメディアム 50 µL を 96-well culture plate に移し、発色試薬を 50 µL ずつ加え、室温で 45 分間反応させた後、反応停止液を加えた後、マイクロプレートリーダー (CORONA ELECTRIC)を用いて 570 nm の吸光度を測定した。

##### ③Hoechst33258/propidium iodide 法

Hoechst33258 (50 µg/mL) を 2 時間、propidium iodide (40 µg/mL) を 30 分間細胞にロードし、蛍光顕微鏡 (IX70, Olympus) を用いて観察した。後日、生細胞 (青) と死細胞 (赤) の数をカウントし生存率を算定した。

#### (5) 神経突起を伸長した細胞の定量

位相差顕微鏡像から無作為に細胞を 50 個選出し、神経突起の長さが細胞体の 2 倍以上の細胞の数をカウントし、その割合を表した。

#### (6) 人工ナノ粒子合成

酸化グラフェンの合成は、Hummer らの手法を参考にして行った。グラファイトを  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  で処理することによって酸化グラファイトを合成し、化学的に層剥離させることで合成した。また、酸化処理の程度を変化させることで酸化グラフェンのサイズを制御した。得られた酸化グラフェンは末端にアミノ基を有する 8 分岐ポリエチレングリコール (PEG) で修飾して分散安定性を高めた (小サイズ: NGO-PEG, 大サイズ: LGO-PEG)。

金ナノスター/グラフェン複合体は、予め硝酸銀を用いた異方的核成長法によってクエン酸で保護された金ナノスターを合成した。さらに、末端にアミノ基を有する 8 分岐 PEG を修飾することで正に帯電した酸化グ

ラフェンを、静電吸着力を利用して固定した。

## 4. 研究成果

### (1) 酸化グラフェンのサイズ変化が神経細胞に与える影響

動的光散乱法を利用して測定された NGO-PEG、LGO-PEG のサイズ分布はそれぞれ、30-110 nm、140-1100 nm 程度であり、サイズ分布に明確な差があることが検証された (図 1)。また、FT-IR スペクトルより、そのアミド結合を介して酸化グラフェン上に PEG が修飾されていることを確認した。

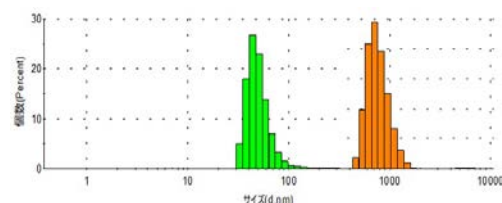


図 1. NGO-PEG, LGO-PEG のサイズ分布

次に、NSC34 細胞を用い、サイズの異なる 2 種類の PEG 修飾酸化グラフェンを 24 時間暴露した際の細胞傷害率を測定した。結果、LGO-PEG の方が有意に高い細胞傷害率を示した (図 2)。また、MTT アッセイ試験からは、NGO-PEG においても若干の細胞増殖抑制の傾向が伺えた一方、LGO-PEG はそれを遥かに超える増殖抑制の効果を示した。以上の結果から、NSC34 細胞に対するキャリアの最適化のためには、サイズが重要なファクターになることが検証された。

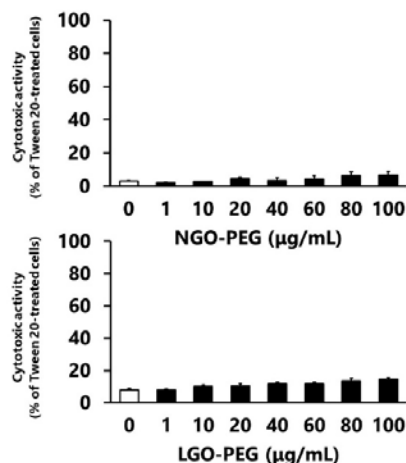


図 2. NGO-PEG, LGO-PEG の細胞傷害率の濃度依存性。

### (2) Au ナノスター/酸化グラフェン複合体の光熱特性

得られた複合材料の TEM 像より、Au ナノスター上に酸化グラフェンが修飾されていることが確認された (図 3)。さらに、この複合材料分散水溶液に近赤外レーザー (808 nm, 2 W) を照射した際の温度上昇特性を図 3 に示す。注目すべきは、Au ナノスター (酸化グラフェン未修飾) のみ分散した水溶液、および Au ナノスターと酸化グラフェンが複合

化することなく分散した水溶液にレーザーを照射した際と比較して、複合材料の分散水溶液はより高い温度上昇を示した点である。この相乗的な温度上昇は Au ナノスターの表面プラズモン共鳴に伴って発現する巨大な光電場エネルギーが、酸化グラフェンへの移動を介して高効率無放射失活を経たことによると推測された。これを検証するために酸化グラフェン/ナノスター間の距離をナノメートルオーダーで制御したところ、この有意な相乗的な温度上昇は、材料間距離が約 30 nm 以下で発現することが示された。すなわち、蛍光共鳴エネルギー移動様なエネルギー移動プロセスが材料間で誘起されている可能性が示唆された。

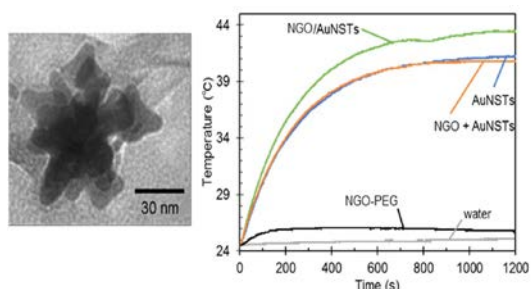


図 3. Au ナノスター/酸化グラフェン複合材料の TEM 像、および複合ナノ材料 (NGO/AuNSTs)、Au ナノスターのみ (AuNSTs)、NGO のみ (NGO-PEG)、NGO と AuNSTs を個々に含む (NGO+AuNSTs) コロイド水溶液にレーザー照射した際の温度上昇特性。

### (3) PGE2 による運動ニューロン様細胞の神経分化に及ぼす影響

PGE は、培養条件下のマウス脊髄後根神経節細胞(Hiruma et al 2000)や ND7/23 細胞 (Mitani, et al 2016)において、分化に関与することが報告されている。しかしながら、PGE2 が未分化状態から運動神経様への分化過程に及ぼす影響については検証されていない。そこで、本研究では、低血清培養条件下においてレチノイン酸曝露により運動神経様細胞へと分化することが知られている NSC-34 を用いて、PGE2 が分化過程に及ぼす影響について検討した。

未分化の NSC-34 において、PGE2 の曝露は、濃度依存的に細胞増殖を抑制し、突起伸長を誘発した。NSC-34 に発現する EP を Western blot 法により調べたところ、EP2 及び EP3 の発現が認められた。EP2 選択的作動薬の butaprost は、PGE2 と同様に、濃度依存的に NSC-34 の細胞増殖を抑制し、突起伸長を誘導させた。EP2 選択的阻害薬の PF-04418948 は、PGE2 により誘発された突起伸長を抑制したが、細胞増殖抑制には影響を及ぼさなかった。一方、EP3 選択的阻害薬 L-798,106 は、PGE2 の細胞増殖抑制作用及び突起伸長作用に影響を及ぼさなかった。また、EP1/EP3 作動薬である sulprostone は、わずかに細胞増殖を抑制したものの、突起伸長には影響を及ぼさなかった。以上より、

NSC-34 において、PGE2 は、細胞増殖を抑制するとともに突起伸長を誘導すること、及びその作用は、主に EP2 を介していることが明らかとなった。また、PGE2 が、NSC-34 を運動神経細胞へと分化させる可能性が示唆された。

### (4) ALS モデルマウスにおける PGE2 代謝酵素の変動とその分布

生体内で産生された PGE2 は、15-Prostaglandin dehydrogenase (15-PGDH) によって不活性化される。また、15-PGDH には、NAD<sup>+</sup>依存性の Type I 15-PGDH と NADP<sup>+</sup>依存性の Type II 15-PGDH の 2 種類が存在することが報告されている。これまで、ALS の発症や進行における PGE2 レベルの上昇には、cPLA2、COX-2、あるいは mPGES-1 などの PGE2 合成系亢進が関与することが明らかにされつつあるものの、代謝酵素の発現変化については、検証された例がない。そこで、本研究では、G93A マウス腰髄における PGE2 代謝酵素の発現変化を検討した。

G93A マウス腰髄における PGES-1 の発現レベルの上昇は、運動機能障害発症直前の 15 週齢で最大であった。また、G93A マウス腰髄における NAD<sup>+</sup>-dependent type-I 15-PGDH の発現レベルは、15 週齢まで WT と同程度であったが、17 週齢以降、顕著に増加した。一方、NADP<sup>+</sup>-dependent type-II 15-PGDH および PGE2 の細胞内への輸送系である PGT の発現レベルには、両マウス間のすべての週齢で差は認められなかった。そこで、19 週齢の腰髄における type I 15-PGDH の発現分布を検討したところ、G93A マウスでは、Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP)陽性アストロサイトにおいて type I 15-PGDH の発現増加が認められた (図 4)。さらに、発症直後および発症末期の G93A 腰髄において残存する運動ニューロンには、type I 15-PGDH が発現していないことが明らかになった。

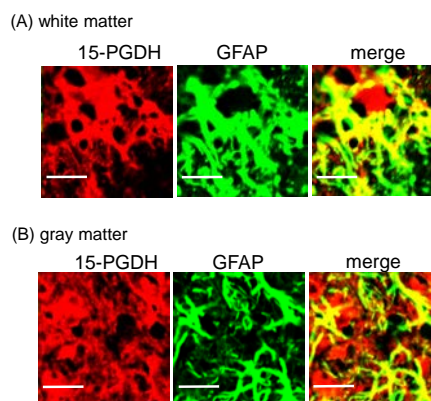


図 4 G93A の発症末期のアストロサイトにおける type I 15-PGDH の発現分布

以上より、G93A の腰髄では、発症末期にアストロサイトの PGE2 代謝酵素の変動が生じるものの、mPGES-1 上昇による PGE2 産生の

著しい亢進に続く二次的な変動であることが示唆された。

#### (5) ALS モデルマウスの運動ニューロンにおける PGE2 受容体の発現解析

運動ニューロンでは、EP2 および EP3 が発現しているが、これらの発現が ALS の発症や病態進行によりどのように変化するかについては不明な点が多い。そこで、G93A マウス腰髄運動ニューロンの EP2 および EP3 の発現変化と発現分布について検討を行った。その結果、G93A における EP2 の発現レベルは、運動機能障害が発症する直前の 15 週齢で、WT と比較して増加傾向を示したが、EP3 の発現レベルに顕著な変化は認められなかった。さらに、EP2 および EP3 の腰髄前角における発現分布について検討したところ、15 週齢の G93A の運動ニューロンにおける EP2 の発現レベルは、同週齢の WT と比較して有意に増加するだけでなく、11 週齢の G93A と比較しても顕著に上昇していた。一方、運動ニューロンにおける EP3 の発現レベルには顕著な変化は認められなかった。

次に、分化後の NSC34 細胞を用いて、PGE2 が EP2 および EP3 の発現レベルに及ぼす影響について検討した。PGE2 (10  $\mu$ M) 48 時間処置は、生存率及び EP3 の発現レベルには影響を及ぼさなかったが、EP2 の発現レベルを有意に増加させた。また、同様の PGE2 (10  $\mu$ M) 前処置は、PGE2 (30  $\mu$ M) が誘発する細胞死を有意に増強した。PGE2 前処置による EP2 の発現上昇及び細胞死の増強は、いずれも EP2 選択的阻害薬である PF-04418948 (1  $\mu$ M) の併用により抑制されたが、EP3 選択的阻害薬である L-798,106 (1  $\mu$ M) の影響は受けなかった(図 5)。以上の結果より、分化後の NSC-34 における比較的低濃度の PGE2 曝露は、EP2 を介して EP2 の発現を上昇させ、この上昇が PGE2 による細胞死の増強を引き起こすことが示された。

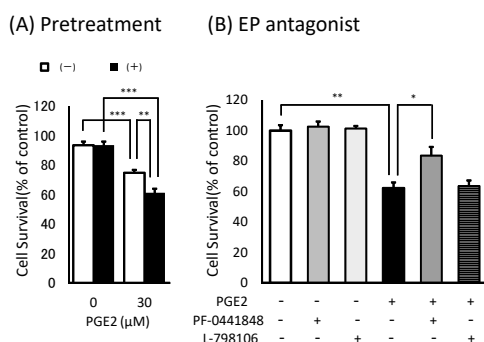


図5 PGE2 (10  $\mu$ M) 前処置が PGE2 誘発 NSC34 細胞死に及ぼす影響

#### 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 4 件)

- ① Kosuge Y, Miyagishi H, Yoneoka Y, Yoneda K, Nango H, Ishige K, Ito Y. Pathophysiological role of prostaglandin E2-induced up-regulation of the EP2 receptor in motor neuron-like NSC-34 cells and lumbar motor neurons in ALS model mice. *Neurochem Int.* 印刷中  
doi: 10.1016/j.neuint.2017.06.013.  
(査読有り)
- ② Nango H, Kosuge Y, Miyagishi H, Sugawa K, Ito Y, Ishige K. Prostaglandin E2 facilitates neurite outgrowth in a motor neuron-like cell line, NSC-34. *J Pharmacol Sci.* 2017 135:64-71  
doi: 10.1007/s10571-016-0377-9.  
(査読有り)
- ③ Miyagishi H, Kosuge Y, Takano A, Endo M, Nango H, Yamagata-Murayama S, Hirose D, Kano R, Tanaka Y, Ishige K, Ito Y. Increased Expression of 15-Hydroxyprostaglandin Dehydrogenase in Spinal Astrocytes During Disease Progression in a Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Cell Mol Neurobiol.* 2016 37(3):445-452  
doi: 10.1007/s10571-016-0377-9.  
(査読有り)
- ④ Kosuge Y, Miyagishi H, Shinomiya T, Nishiyama K, Suzuki S, Osada N, Ishige K, Okubo M, Kawaguchi M, Ito Y. Characterization of Motor Neuron Prostaglandin E2 EP3 Receptor Isoform in a Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Biol Pharm Bull.* 2016 38(12):1964-1968  
doi: 10.1248/bpb.b15-00418.  
(査読有り)

[学会発表] (計 15 件)

- ① 南郷拓嗣, 小菅康弘, 伊藤芳久, 石毛久美子. 運動ニューロン様株化細胞 NSC-34 における PGE2 前処置は EP2 の発現増加を介して PGE2 誘発細胞死を増強する. 日本薬学会第 138 年会 2018 年
- ② 南郷拓嗣, 小菅康弘, 伊藤芳久, 石毛久美子. NSC-34 における PGE2 による突起伸長機構に関する研究. 第 19 回応用薬理シンポジウム 2017 年
- ③ 南郷拓嗣, 小菅康弘, 伊藤芳久, 石毛久美子. NSC-34 における PGE2 による細胞分化に関する研究. 第 1 回下総薬理学会

2017 年

- ④徳田亨, 須川晃資, 大月穰  
近赤外光応答金ナノ粒子/ナノ酸化グラフェン複合体を用いた光熱治療材料の機能解析.  
第 68 回コロイドおよび界面化学討論会  
2017 年
- ⑤南郷拓嗣, 小菅康弘, 須川晃資, Seikwan Oh, 伊藤芳久, 石毛久美子  
運動神経様神経細胞 NSC-34 における Prostaglandin E2 による神経突起伸長の促進  
第 90 回日本薬理学会年会  
2017 年
- ⑥Hiroshi Nango, Yasuhiro Kosuge, Kumiko Ishige, Yoshihisa Ito  
Prostaglandin E2 promotes neurite outgrowth via EP2-cAMP signaling pathway in NSC-34 cells, a motor neuron-like cell line.  
The Society for Neuroscience's 46th annual meeting, Neuroscience 2016  
2016 年
- ⑦徳田亨, 須川晃資, 小菅康弘, 伊藤芳久, 大月穰  
ナノ酸化グラフェン修飾金ナノスターの作製と光学特性解析.  
第 6 回 CSJ 化学フェスタ 2016  
2016 年
- ⑧徳田亨, 須川晃資, 小菅康弘, 伊藤芳久, 大月穰  
PEG 修飾ナノグラフェンを基軸とする pH 応答性ドラックデリバリーキャリアーの機能性解析.  
第 67 回コロイドおよび界面化学討論会  
2016 年
- ⑨ TOKUDA, Kyo; SUGAWA, Kosuke; KOSUGE, Yasuhiro; ITO, Yoshihisa; OTSUKI, Joe  
Synthesis and Characterization of Nanographene Oxide-Modified Gold Nanostars.  
KJF-ICOME2016  
2016 年
- ⑩小菅康弘, 石毛久美子, 伊藤芳久  
沖縄産植物由来エキスをを用いた筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 治療薬の開発.  
第 18 回 応用薬理シンポジウム  
2016 年
- ⑪兼古絵里菜, 小菅康弘, 鈴木里実, 南郷拓嗣, 石毛久美子, 伊藤芳久  
抗腫瘍性抗生物質 Mitramycin の筋萎縮性側索硬化症治療薬としての可能性  
第 134 回日本薬理学会関東部会  
2016 年
- ⑫ TOKUDA, Kyo; SUGAWA, Kosuke; KOSUGE, Yasuhiro; OTSUKI, Joe; ITO, Yoshihisa  
Functional evaluation of PEG-modified nanographene as a drug delivery carrier.

日本化学会 第 96 春季年会  
2016 年

- ⑬南郷拓嗣, 小菅康弘, 石毛久美子, 伊藤芳久  
PGE2 は PGE2-cAMP シグナル伝達系を介して運動ニューロン様神経細胞 NSC-34 の神経突起伸長を促進する.  
日本薬学会第 136 年会  
2016 年
- ⑭高野あゆみ, 小菅康弘, 宮岸寛子, 遠藤愛美, 石毛久美子, 伊藤芳久  
筋萎縮性側索硬化症 (ALS) モデルマウスにおける prostaglandin E2 代謝・輸送系の変動とその分布.  
第 132 回日本薬理学会関東部会  
2015 年
- ⑮伊藤芳久, 小菅康弘, 石毛久美子  
低分子化合物を用いた新規筋萎縮性側索硬化症治療薬の開発.  
第 45 回日本神経精神薬理学会・第 37 回日本生物学的精神医学会合同年会  
2015 年

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 神経変性疾患治療薬  
発明者: 小菅康弘、石毛久美子、伊藤芳久  
権利者: 同上  
種類: 特許  
番号: 特願 2016-016245  
出願年月日: 2016 年 01 月 29 日  
国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等  
<https://www.pha.nihon-u.ac.jp/academics/laboratory/oyo/pharmacol/>

<http://www.chem.cst.nihon-u.ac.jp/~sugawa/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

伊藤 芳久 (ITO, Yoshihisa)  
日本大学・薬学部・教授  
研究者番号: 50151551

### (2) 研究分担者

須川 晃資 (SUGAWA, Kosuke)  
日本大学・理工学部・准教授  
研究者番号: 40580204

小菅 康弘 (KOSUGE, Yasuhiro)  
日本大学・薬学部・准教授  
研究者番号: 70383726