

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：32680
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2009～2011
 課題番号：21590106
 研究課題名（和文）Syk キナーゼ阻害による神経変性疾患（アルツハイマー病等）の予防と治療
 研究課題名（英文）Prevention and treatment of neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease and Parkinson's disease) via inhibition of Syk kinase.
 研究代表者 大室 弘美 (OHMURO HIROMI)
 武蔵野大学・薬学研究所・教授
 研究者番号：00124470

研究成果の概要（和文）：生薬シコンの有効成分であるシコニン、Syk キナーゼ阻害作用等により優れた抗炎症作用を示す。アルツハイマー病やパーキンソン病等の神経変性疾患が慢性炎症に起因する可能性が示唆されたため、シコニンによるこれらの疾病の予防と治療について疾患モデル動物等を用いて検討した。その結果、アルツハイマー症及びパーキンソン病の2つの症状を同時に発症したモデルマウスにおいて、認知症状の改善効果は明らかではなかったが、シコニン経口投与開始2ヶ月後においてパーキンソン症状の改善効果が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The active substance of the herbal medicine 'Shikon', shikonin, shows strong anti-inflammatory properties due to its pharmacological effects like inhibition of Syk kinase activity. Because neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease are suggested to occur on basis of chronic inflammation, we decided to investigate shikonin's preventive and therapeutic effects using animal models of the diseases. After 2 months oral administration of shikonin to mice presenting symptoms of these two diseases, improvement in cognitive symptoms was not clearly detected, but shikonin was suggested to ameliorate the symptoms of Parkinson's disease.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・生物系薬学

キーワード：神経生物学、アルツハイマー病、パーキンソン病、抗炎症剤

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病やパーキンソン病等の神経変性疾患の患者数は高齢化に伴い年々増加しており、2050年には世界で1億人に

も達するとされている。

研究開始当初において、神経変性疾患であるアルツハイマー病の治療薬として本邦で承認されていたものは、コリンエステラ

一ゼ阻害作用による脳内アセチルコリン濃度を上げる「ドネペジル塩酸塩（販売名アリセプト）」のみであった。また、アルツハイマー病におけるアミロイドβ (Aβ) 蓄積に着目し、セクレターゼ阻害薬やAβワクチン等の開発も進められていた。一方、パーキンソン病の治療には、患者の症状に応じ、L-ドパ、ドパミン受容体刺激薬、抗コリン薬、ドパミン放出促進薬及びノルアドレナリン補充薬の組み合わせが用いられているが、根本的な治療は現時点でも難しい状況である。

アルツハイマー病やパーキンソン病等の神経変性疾患では障害される神経細胞が異なるが、その発症及び進行に炎症が関与する可能性が報告されていた (Aktas et al, *Arcg Neurol* 2007 Review)。また、炎症性サイトカインの1つである TNF-α の可溶性レセプター製剤「エタネルセプト」(エンブレル®; リウマチ治療薬。注射剤) 投与によりアルツハイマー病患者の認知能力が著しく改善することが報告された (Tobinick EL & Gross H, *J Neuroinflammation* 2008)。

筆者らは、生薬シコン (抗炎症、抗酸化作用、創傷治癒作用等を有する。火傷、痔疾等の治療薬 (外用及び内服薬) に含まれる。) の有効成分であるシコニン (分子量 288.3; 脂溶性。) が、強い Spleen tyrosine kinase (以下、「Syk キナーゼ」と略す。) 阻害作用を有する優れた抗炎症剤であることを明らかにしている (Takano-Ohmuro H et al, *Inflamm. Res.* 2008)。Syk キナーゼは TNF-α 産生・放出のみならず、TNF-α がその受容体に結合した後の MAPK の活性化、NF-κB の活性化及びアポトーシスにも関与することが報告されており (Takeda Y & Aggarwal BB, *J Immunol* 2004)、国内外でリウマチや喘息の治療薬としての開発が進められている。ただし、神経変性疾患の治療薬への応用研究の報告はない。

エタネルセプトは非常に高価であり (25 mg 製剤で 17,000 円以上)、アルツハイマー病患者の治療 (週 2 回投与) に用いた場合には、治療費は 1 年間で 200 万円近くなる。このため、より安価で有効で、かつ医薬品開発を迅速に行うことが可能な薬物として、Syk キナーゼ阻害作用 (Takano-Ohmuro H et al, 前出) を有し、かつ既承認医薬品の成分であるシコニンを神経変性疾患の予防と治療に応用することを着想し、シコニンによるこれらの疾病の予防と治療について疾患モデル動物等を用いて検討することとした。

2. 研究の目的

本研究の最終的な目的は、アルツハイマー病やパーキンソン病等の神経変性疾患の予防又は治療のための医薬品を開発し、「健康寿命」の延伸に寄与することである。

神経変性疾患が慢性炎症に起因する可能性が示唆されたため、本研究では抗炎症作用を有する Syk キナーゼ阻害剤を用いて、これらの疾患の病態モデル等における効果を検討する。主な Syk キナーゼ阻害剤としては、申請者が Syk キナーゼ阻害作用を有することを明らかにした抗炎症薬シコニンを用いる。

3. 研究の方法

本研究ではアルツハイマー病のモデル動物として、(1)LPS 投与による認知能力低下マウス (Lee JW et al, *J Neuroinflammation* 2008) 及び(2)研究分担者谷口の開発したタウ変異トランスジェニック (Tg) マウス (Taniguchi T et al, *FEBS Lett.* 2005. SJLB マウス) を用いる。この Tg マウスはアルツハイマー病に加えパーキンソン病の病態を示すため、両疾病の予防と治療効果の検討に用いることができる。主要な有効性の評価項目は、アルツハイマー病モデルでは認知能力 (学習能力を含む) の改善効果、パーキンソン病モデルでは歩行能力の改善効果である。副次評価項目として神経炎症状態への影響も明らかにする。予防及び治療効果は、それぞれ発症前 (若齢) 及び発症後 (老齢) Tg マウスを用いることにより検討する。当初はシコニン以外に研究用の選択的 Syk 阻害薬、LPS 投与により認知能力が低下したマウスを用い予防効果が報告されているスリダック (NSAID) (Lee et al, 前出)、エタネルセプト (前出。マウス TNF-α にも結合する) を用いる予定であったが、使用可能な Tg マウスの匹数に限りがあったこと等からシコニンの効果についてのみ検討した。また、同理由により、当初予定していた Tg マウスでエタネルセプトによる治療効果が見られた場合に、このエタネルセプトを中止しそれに替えてシコニンを投与した場合に効果が継続するかどうかの検討も実施できなかった。また、(3)シコニンの抗炎症作用等のメカニズムの検討は、①抗炎症作用及び②抗酸化作用、並びに③創傷治癒促進作用について、培養細胞等を用い *in vitro* の系で行った。

具体的な研究の方法は以下のとおり。

(1)LPS 投与によるアルツハイマー病モデルマウスを用いた予防と治療に関する検討 (分担: 氷見、湯田、大室)

LPS 投与により生じる認知能力 (学習能力を含む) の低下、神経炎症及びアミロイド集積等に対するシコニンの予防と治療効果について検討する。なお、以下の実験に先立ち、LPS 投与による適切な再現性のあるモデル動物を作成する。予防効果は、ICR マウスにシコニンを連日 2 週間経口投与した後に、LPS を腹腔内投与 (250 μg/kg) 又は脳室内投与 (5 μg/個体) し検討する。治療効果は、LPS 投与後にシコニンを連日 2 週間経口投与した後に検討する。

主要評価項目を認知能力の改善とし、受動回避試験（室町機械製ステップスルー装置を使用）を行い、対照群（溶媒投与群及びLPS未処理群）と比較検討する。さらに、副次評価項目として、行動解析後のマウス脳における神経の炎症状態の解析（免疫組織化学法、ELISA法等による炎症性サイトカインやNO産生の解析）及び神経変性（細胞死、アミロイド集積等）の形態観察等を行い検討する。なお、認知能力低下はLPS投与後4時間で観察されるため、予防効果の検討はLPS投与後4時間以降から開始する。

(1)の結果をもとに、以下(2)のシコニンの投与量や投与方法を設定する。

(2)タウ変異 Tg マウス（アルツハイマー病及びパーキンソン病モデル動物）を用いた予防と治療に関する検討（分担：谷口、大室）

①認知能力（学習能力を含む）の改善効果等の検討

若齢（2ヶ月齢、発症前）及び老齢（10ヶ月齢、発症後）のタウ変異 Tg マウス（SJLBマウス）、並びにコントロール（野生型）マウスをそれぞれ3群に分けた。各群にオリーブオイルのみ（10mL/kg）、低用量シコニン（0.2mg/10mL/kg、オリーブオイルに溶解）又は高用量シコニン（2mg/10mL/kg、オリーブオイルに溶解）を週2回経口投与し、投与前、投与開始後1ヶ月及び2ヶ月目にオープンフィールド試験で認知能力を測定し、コントロールマウス群と Tg マウス群、シコニン投与群と溶媒（オリーブオイル）投与群（対照群）等とで比較・検討した。オープンフィールド試験においては、明るい場所と暗い場所で水平移動回数（回/分）及び立ち上がり回数（回/分）を測定した。また、各測定時点から4日間連続して1日1回測定し、環境に対する慣れ（habitation）について検討した。

シコニンの投与量及び投与方法については、上記(1)の結果により設定する予定であったが結果が得られなかったため、文献調査により上記のように毒性発現が低い経口投与で、また、毒性発現が見られない用量及び用法で投与することとした。

②パーキンソン様症状の改善効果の検討

上記①のマウス群について、投与前、投与開始後1及び2ヶ月目にパーキンソン症状の改善効果をフットプリント法により用いて測定し、上記①と同様に比較・検討した。

また、シコニン投与動物の体重変化等も記録し、シコニンの毒性についても情報を得ることとした。

(3)シコニンの抗炎症作用等のメカニズムの検討（分担：吉田、入江、大室）

①シコニンの抗炎症作用及び抗酸化作用のメカニズムの解析

i) アセチルコリン（ACh）による大動脈血管平滑筋弛緩反応におよぼす影響とその作用

機序の検討：250-350gの雄性ラット胸部大動脈（内皮無傷）標本をフェニレフリンで収縮させた後にAChを添加して弛緩させる系を用い、当該弛緩反応に対するシコニンの影響を解析した。ii) リポ多糖（LPS）が惹起する細胞応答への影響と作用機序の検討：RAW 264.7細胞（マウスマクロファージ様細胞株）のLPS刺激によるNO及びTNF- α の産生等へのシコニンの影響を解析した。また、シコニンの分子標的を明らかにするため、これらの細胞応答に関与する酵素についてそれぞれのリコンビナント標品を用い酵素活性への影響を検討した。iii) NO及びROS直接消去作用の有無の検討：i) 化学的に発生させたNO及びROSの消去作用は電子スピン共鳴法を用い、シコニンの作用の強さを各種ラジカル消去剤（NOはオキシヘモグロビンと、O₂は α -トコフェロール誘導体 Trolox）と比較した。ii) ブタ好中球のNoxにより産生されたO₂⁻の消去活性は、ブタ好中球の膜及び細胞質画分を用いたO₂産生の再構成系（脂肪酸刺激により膜因子と細胞質因子の活性型複合体が形成されNox活性が現れる）を用いて検討した。Noxの活性（O₂産生能）測定にはcyt c還元法を用いた。

②シコニンの創傷治癒促進作用と遺伝子発現への影響

i) 実験創傷系を用いた創傷治癒作用の検討：6 well plateでコンフルエントまで培養したHaCat細胞（ケラチノサイト細胞株）にシリコンチップを用いて細胞剥離面（創傷）を作成した。シコニン（40nM）を創傷後5分～25分の間曝露し（20分間の曝露後シコニンを除去）、15時間（創傷後16時間）培養した。同様にDMSOを曝露した細胞の創傷面積を対照に用い、シコニンの創傷治癒効果を検討した。ii) mRNA発現量の網羅的解析、リアルタイムPCR法による定量及びmRNAの転写後の発現調節に関わるmicro RNA(miRNA)の解析：上記i)と同様の培養及びシコニンの曝露条件下で、プラスチック製櫛を用い創傷を作成し、創傷後3及び16時間の時点で細胞の全RNAを抽出し解析に用いた。

4. 研究成果

(1)LPS投与によるアルツハイマー病モデルマウスを用いた予防と治療に関する検討（分担：氷見、湯田、大室）

本モデル動物の作成のため、まず、LPSの溶媒である生理食塩水及びLPS（5 μ g/個体）をそれぞれ脳室内に投与し、投与後4時間後に受動回避試験を異なった日に2回行ったが、1群8匹使用しても対照群（生理食塩水投与）とLPS投与群で有意な差が見られなかった。このため、LPSの投与量を50 μ g/個体として検討したが明確な認知能力の低下は観察されなかった。この原因の大きなものとして、投与経路が考えられた。通常、LPS投与によ

る認知能力の低下モデル動物の作成は腹腔内投与で行っているが、今回脳室内投与を行った。その理由の1つは、神経変性疾患が炎症に起因すると考え、脳内局所の炎症により認知機能低下が起きる可能性を検討するためであった。脳室内投与の場合には脳内のマイクログリア等の炎症性細胞による炎症性サイトカイン産生が、腹腔内投与に比べ少ない可能性が考えられた。そこで、投与経路を腹腔内としたところ認知能力の低下が観察されたが、LPS のロットによりモデル動物の発症の程度が大きく異なり、安定したモデル動物を得ることができなかった。このため、その他の炎症惹起物質 (TLR2、4 及び 9 のアゴニスト等) も用いて、再現性のあるモデル動物の作成条件を検討中である。

以上のように、LPS 投与によるアルツハイマー症モデル動物を用いたシコニンの予防及び治療効果については十分な検討ができなかったが、LPS の脳室内投与では明確な認知能力の低下が起きず腹腔内投与では起きたことから、全身性の炎症が認知機能低下の引き金となる可能性が示唆された。

(2) タウ変異トランスジェニック (Tg) マウスを用いた検討 (分担: 谷口、大室)

① アルツハイマー病の発症抑制効果の検討

若齢 (2 ヶ月齢) 及び老齢 (10 ヶ月齢) の Tg マウス及び野生型 (コントロール) マウスにシコニン等の投与を行い、投与前、1 ヶ月後及び2 ヶ月後にオープンフィールド試験により、認知 (記憶) 能力を検討した。Tg マウスは繁殖が難しく、かつ高価であることから、最終的に試験に用いることができたのは各群 3 匹の合計 18 匹であった。それぞれの群の名称は以下の表のとおりであった。

	群名	Tgマウス (アルツハイマー病及びパーキンソン病モデル)	群名	野生型マウス (コントロール)
若齢	TYS-0	オリーブオイル (溶媒対照)	CYS-0	オリーブオイル (溶媒対照)
	TYS-2	低用量シコニン	CYS-1	低用量シコニン
	TYS-3	高用量シコニン	CYS-2	高用量シコニン
老齢	TAS-0	オリーブオイル (溶媒対照)	CAS-0	オリーブオイル (溶媒対照)
	TAS-2	低用量シコニン	CAS-1	低用量シコニン
	TAS-3	高用量シコニン	CAS-2	高用量シコニン

投与前の1分間の水平移動回数及び立ち上り回数を比較したところ、若齢及び老齢マウスにおいて明暗両条件ともに Tg マウスの群の方がコントロールマウス群に比べ多かった。また、投与前の連続した4日間 (1日1回) の測定値から、若齢及び老齢コントロールマウスは明暗両条件ともに、1日目より2、3、4日目と順に水平移動及び立ち上り回数が減少しており、明確な habitation (環境に対する慣れ) が見られた。Tg マウスでは、

若齢及び老齢ともにこの habitation が観察されず、明らかに認知能力が低下していた。

若齢及び老齢マウスのコントロール群におけるシコニンの a) 水平移動回数及び立ち上り回数への影響、並びに b) habitation への影響は、明暗条件下ともに観察されなかった。このため、今回経口投与したシコニンの用量及び用法は正常なマウスの認知機能へ影響しないと考えられた。Tg マウス群における a) 水平移動回数及び立ち上り回数はシコニン投与後も低下せず、コントロール群に比べ多いままであった。また、b) habitation への影響についてもシコニンの投与の有無で明らかな差は見られなかった。

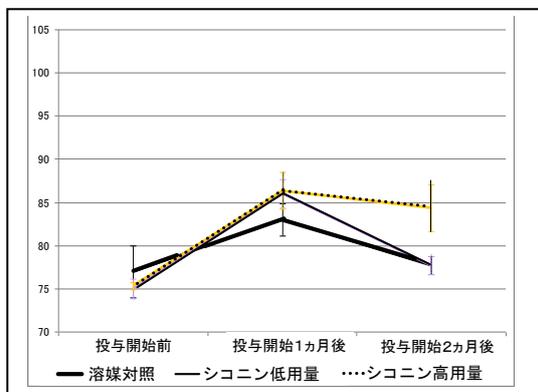
以上のように、今回のシコニンの投与量及び投与方法では、シコニンの Tg モデル動物の認知能力の低下に対する予防及び治療効果を検出することはできなかった。

② パーキンソン様症状の改善効果の検討

上記①のマウス群について、シコニンによるパーキンソン様症状の改善効果を歩行解析試験であるフットプリント法により検討した。

マウスの歩幅について、若齢コントロール群では投与前 (2 ヶ月齢)、1 ヶ月後 (3 ヶ月齢)、2 ヶ月後 (4 ヶ月齢) と大きくなったが、老齢コントロール群では歩幅の変化は観察されなかった (10、11 及び 12 ヶ月齢での変化は見られなかった)。投与前の歩幅は、若齢コントロールマウスが最も大きく、それに比べ若齢 Tg マウス、高齢コントロールマウス及び高齢 Tg マウスはいずれも小さく、また、それぞれの歩幅に明確な差はみられなかった。

シコニンの若齢及び老齢コントロール群における歩幅への影響は、いずれの観察時点においても観察されなかったことから、今回投与したシコニンの用量は正常なマウスの歩行機能へ影響しないと考えられた。一方、Tg マウス群においては、以下の図に示すように、シコニンを高用量 (2mg/10mL/Kg) 投与した場合に投与前2 ヶ月後において、老齢マウスの歩幅が大きくなった。この結果は、



老齢 Tg マウスにおけるシコニン投与後の歩幅の変化

パーキンソン症状をシコニンが改善する可能性を示唆するものである。

また、シコニン投与マウスについては、いずれも体重減少等のシコニンの毒性を示唆する現象は観察されなかった。

以上の①及び②の検討は、シコニンの用法及び投与方法が限定されており、また実験動物の匹数にも制限があるというプレリミナリーなものであったが、パーキンソン症状については老齢 Tg マウスにおいて症状の改善効果（治療効果）が示唆された。このため、適切な投与量、投与方法を検討することにより、シコニンの神経変性疾患の予防と治療効果を示すことが可能と考える。

(3) シコニンの抗炎症作用等のメカニズムの検討 (担当：吉田、入江、大室)

①シコニンの抗炎症作用及び抗酸化作用のメカニズムの解析

シコニンの抗炎症作用について、以下の結果を得た。i) シコニンがアセチルコリン依存性大動脈血管平滑筋弛緩反応を用量依存的に抑制すること、その作用にはシコニンによる NO 合成酵素及び A キナーゼの活性の抑制が関与していることを明らかにした。また、ii) LPS 刺激によって惹起される RAW 264.7 細胞（マウスマクロファージ様細胞株）の細胞応答をシコニンが阻害することを明らかにし、その標的分子を探索した。その結果、シコニンは炎症性細胞からのヒスタミンや炎症性サイトカイン（TNF- α ）の放出を Syk キナーゼのみならず MAP キナーゼ（ERK, p38 等）の阻害により抑制すること、RAW 264.7 細胞の活性化に伴う一酸化窒素（NO）の産生抑制（IC₅₀, 1.0 μ M 以下）は、シコニンによる NO 合成酵素（NOS）活性の直接阻害（IC₅₀, 7.0 μ M）が関与していることが明らかになった（Yoshida, L. S et al J. Pharmacol. Sci., 2010）。本研究等で明らかにした各種細胞の細胞応答（機能）におけるシコニンの分子標的について、以下の表にまとめた。シコニンは細胞の種類によって、異なる作用を示すと考えられる。

シコニンの標的分子			
	好塩基球 (ヒト) (ヒスタミン放出)	マクロ ファージ (NO, TNF- α 産生)	血管平滑筋 (内皮有) (弛緩反応)
Syk	阻害	阻害	作用なし
MAPKs (MEK, ERK, p38)	阻害	阻害	?
PKA	/	?	阻害
NOS	/	阻害	阻害

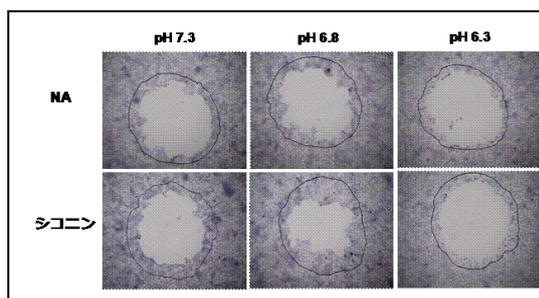
iii) シコニンは NO については直接消去作用を示さなかったが、O₂については強い直接消

去作用を示した [Trolox の抗酸化能を 1 とした場合にシコニンは 42 ; 反応速度定数 = 1.7x10⁵ M⁻¹s⁻¹]。一方、シコニンは Nox 由来の O₂については直接消去作用を示さなかった。この結果は、化学的に発生させた O₂に対するシコニンの直接消去作用と矛盾するが、Nox 由来の O₂の測定系に存在する cyt c の影響と考えられた。好中球の O₂産生酵素 Nox による O₂産生への影響を検討し、シコニンが Nox による O₂産生活性を強く阻害することを明らかにした (IC₅₀: 1.5 μ M, cyt c 還元法による)。この結果は、シコニンが酸化ストレスの亢進に関与する細胞内の Nox を阻害することにより、その抗酸化作用を発現する可能性を示唆する。

②シコニンの創傷治癒促進作用と遺伝子発現への影響

i) 実験創傷系を用いたシコニンの創傷治癒促進作用に関して、以下を明らかにした。

HaCat 細胞を用いた実験創傷系において、シコニン (40nM) は創傷後 5 分~25 分間の 20 分間の曝露し 16 時間後に治癒作用を検討した。その結果、以下の図に示すように傷口の pH に近い pH6.8 の培地において創傷治癒を顕著に促進した。



実験創傷系におけるシコニンの創傷治癒作用 (創傷後 16 時間培養) NA: DMSO (溶媒). 培地 pH を図上部に示した。

ii) 実験創傷治癒促進時のシコニンの遺伝子発現への影響について、mRNA 発現量の網羅的解析、リアルタイム PCR 法による定量及び mRNA の転写後の発現調節に関わる miRNA の解析を行った。その結果、シコニン曝露により抗炎症作用及び創傷治癒に関連するタンパク質の遺伝子（細胞遊走、細胞増殖、抗炎症及びアポトーシス関連遺伝子）発現が変化することが明らかになった。創傷後 3 時間に発現が 2 倍以上増加及び 1/2 以下に低下した遺伝子は、それぞれ 409 及び 1,261 存在した。この 1,261 遺伝子のうち約 1/4 の遺伝子発現は、16 時間後（実験創傷がほぼ回復）に 2 倍以上に増加した。創傷後 3 及び 16 時間を通じ、5 つの遺伝子の発現が 2 倍以上増加し、40 の遺伝子の発現が 1/2 以下に低下した。これらのうち創傷治癒に関係すると考えられる 5 遺伝子の発現変動へのシコニンの関与について、リアルタイム PCR 法を用い確認した。

mRNA の転写後の発現調節に関わる miRNA については、シコニン曝露により創傷後 3 時間に 1 種が有意に増加し 12 種が減少したが、創傷後 16 時間には有意な変動は認められなかった。

以上の結果から、シコニンの創傷治癒促進作用は、創傷治癒に関与する遺伝子の mRNA 発現をシコニンが選択的に制御することによると考えられた。

以上の①及び②の結果は、シコニンが優れた抗炎症作用と抗酸化作用を有し、さらに優れた創傷治癒作用を有することを示したものである。

抗炎症作用を有する薬物の神経変性疾患の治療薬等としての開発は、現時点でもあまり行われていない。効果的な神経変性疾患の治療等のためには、既存の治療薬に加え新たな作用機序の薬物を使用することが必要と考える。本研究の上記(2)の結果から、Syk キナーゼ阻害作用等により強い抗炎症作用を有するシコニンが、神経変性疾患の治療に有効である可能性と安全性が示唆され、また、上記(1)の結果から全身性の慢性炎症が認知能力低下に関与する可能性が示唆された。このため、より効果的な神経変性疾患の治療等に寄与するために、神経変性疾患の予防と治療に抗炎症剤が有用である可能性について情報提供を行うこととした。さらに、上記(1)の炎症に起因する認知症モデル動物の他に既存の認知症モデル動物も用いてシコニンの投与量、投与方法(回数、投与経路等)を詳細に検討し、今回用いたアルツハイマー病及びパーキンソン病の両病態を示す Tg マウス等を用いて、シコニンのアルツハイマー症やパーキンソン病等の神経変性疾患への有用性を示し、速やかな治療薬の開発に繋げたい。

本研究にご協力頂いた姫路獨協大学・薬学部医療薬学科分子病態学研究室の皆様、城西国際大学薬学部 懸川友人教授、札幌医科大学 藤井博匡教授に、深く感謝致します。

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 2 件)

- ① Yoshida, L. S., Kawada, T., Irie, K., Yuda, Y., Himi, T., Ikemoto, F., Takano-Ohmuro, H. Shikonin directly inhibits nitric oxide synthases: possible targets that affect thoracic aorta relaxation response and nitric oxide release from RAW 264.7 macrophages. *J. Pharmacol. Sci.*, (査読有) 112(3), 343-351, 2010,

[学会発表] (計 8 件)

- ① 花野井悠輝、小澤美香、懸川友人、吉田ル

シア幸子、大室弘美：“HaCat 細胞を用いた実験創傷治癒系における shikonin 応答遺伝子の網羅的解析” 日本薬学会第 132 年会 (2012 年 3 月 29 日、北海道大学)

- ② 吉田ルシア幸子、郡俊志、藤井博匡、網脇祥子、谷口泰造、大室弘美：“炎症作用を有する生薬成分シコニンのスーパーオキシド消去作用。 第 85 回日本薬理学会年会(2012 年 3 月 16 日、京都国際会議場)

- ③ 渡邊愛未、七里博章、炬口真理子、角山圭一、宮本和英、中村隆典、高橋尚士、大室弘美、岩崎利郎、谷口泰造：“アレルギー性皮膚炎の治療薬シコニンの効果” 日本獣医内科学アカデミー/日本獣医臨床病理学会 2012 年大会(2012 年 2 月 17 日、パシフィコ横浜)

- ④ Yoshida L. S., Kohri S., Fujii H., Yuda Y., and Takano-Ohmuro H.：“Evaluation of radical scavenging properties of shikonin.” *J. Pharmacol. Sci.* 115 (Suppl. 1), 175P. 第 84 回日本薬理学会年会要旨集 (一般演題; 2011 年 3 月 30 日、パシフィコ横浜)

- ⑤ 大内希、大室弘美、吉田ルシア幸子、懸川友人：“HaCat 細胞を用いた実験創傷治癒系における shikonin 応答遺伝子の cDNA Microarrays による解析” 第 83 回日本薬理学会年会 (一般演題; 2010 年 3 月 16 日、大阪国際会議場)

- ⑥ 吉田ルシア幸子、河田登美枝、入江かをる、湯田康勝、氷見敏行、池本文彦、大室弘美：“シコニンの抗炎症作用および血管平滑筋弛緩反応の抑制作用に関する新たな分子標的” 第 83 回日本薬理学会年会 (一般演題; 2010 年 3 月 16 日、大阪国際会議場)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大室 弘美 (OHMURO HIROMI)
武蔵野大学・薬学研究所・教授
研究者番号：00124470

(2) 研究分担者

谷口 泰造 (TANIGUCHI TAIZO)
姫路獨協大学・薬学部・教授
研究者番号：70346253
氷見 敏行 (HIMI TOSHIYUKI)
武蔵野大学・薬学研究所・教授
研究者番号：30222243
吉田ルシア幸子 (YOSHIDA LUCIA SACHIKO)
武蔵野大学・薬学研究所・助教
研究者番号：20240327