

アフリカミドリザルの半脳前額断を5つのブロックに分けて、各ブロックの老人斑の数を計測した（図8）。

前頭葉、頭頂葉、海馬の老人斑数は経口ワクチン投与により明らかな減少が認められた。

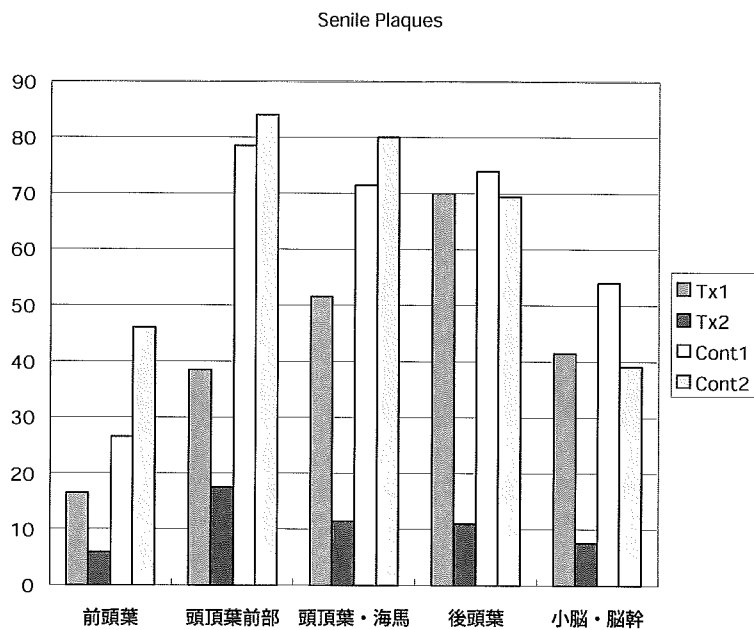
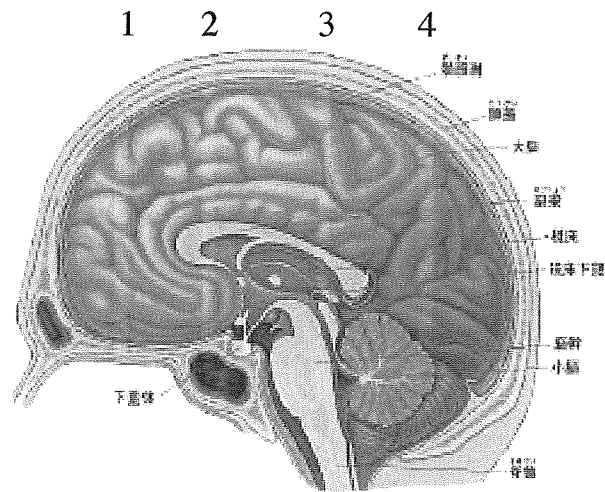


図8 経口ワクチン投与6ヶ月後、脳各断面の老人斑数。

さらにカニクイザルに経口ワクチン投与6ヶ月後の治療効果を解析した。治療群においては、アミロイド沈着

がコントロール群に比べ有意に減少していた（図9）。

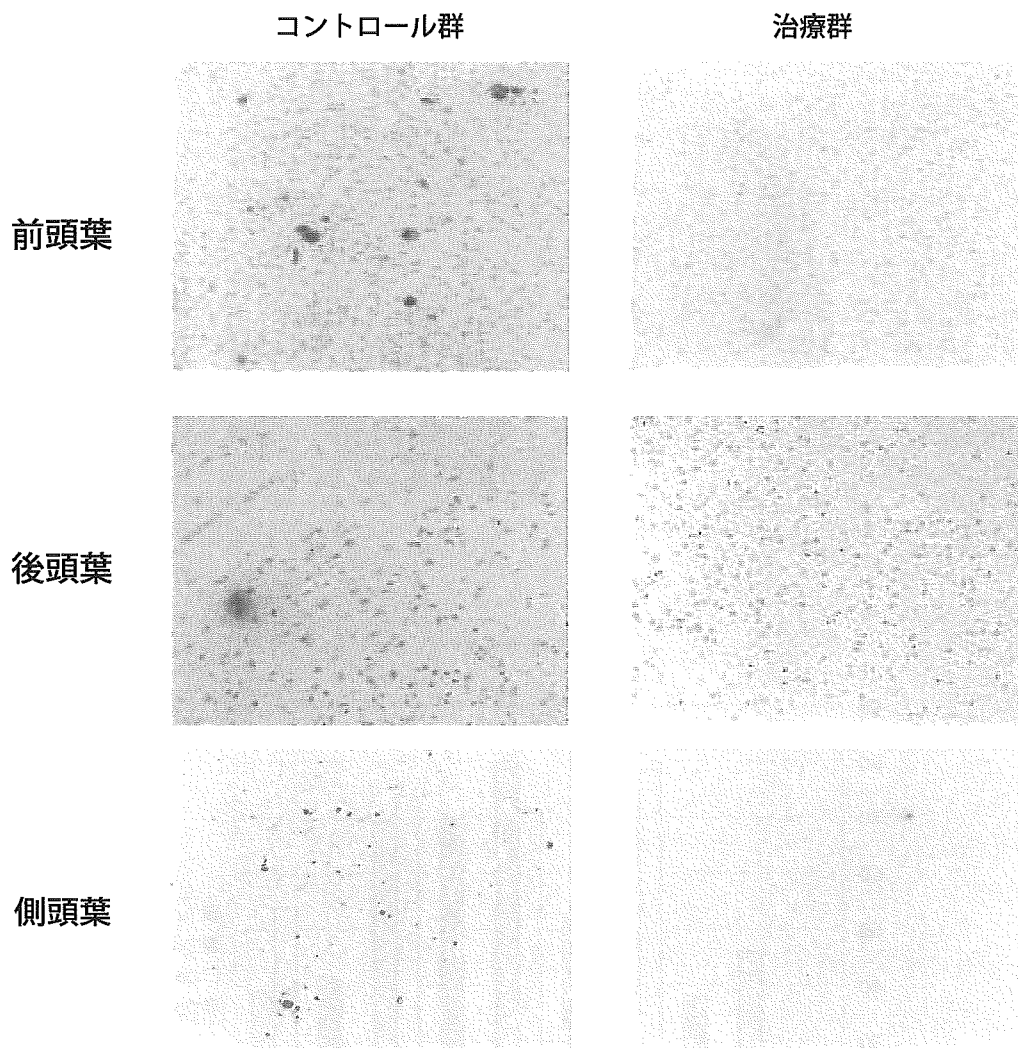
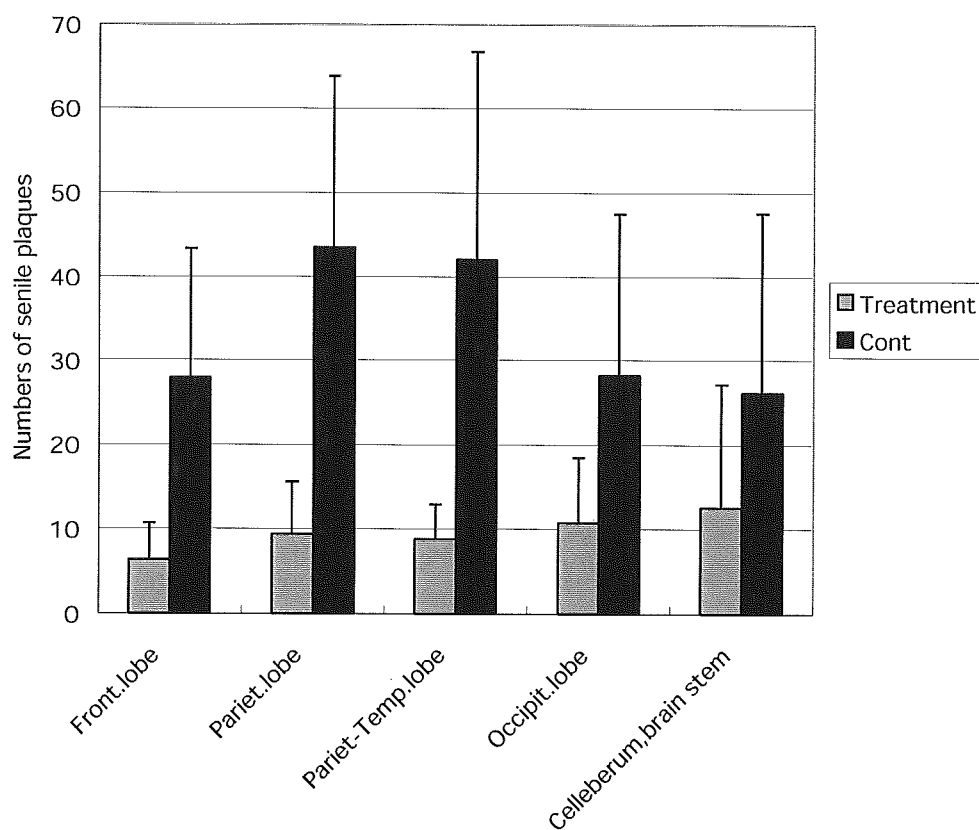


図9 老齡カニクイザルに経口ワクチン投与6ヶ月後のアミロイドβ染色。

カニクイザルの半脳前額断を5つのブロックに分けて、各ブロックの老人斑の数を計測した(図10)。各グループ5頭のサルの前頭葉、頭頂葉、

海馬の平均老人斑数は経口ワクチン投与により明らかな減少が認められた。

図10 経口ワクチン投与6ヶ月後、カニクイザル脳各断面の平均老人斑数。



D. 考察

アルツハイマー病は、痴呆性疾患の二大原因の1つであり、現在有効な治療法はなく、高齢化社会の進行と共に患者が増加し、社会的にも問題となっている。

アルツハイマー病の病理学的所見として、アミロイドβタンパクの凝集・沈着による老人斑の形成と異常タウ蛋白からなる神経原繊維変化(neurofibrillary tangles: NFT)の2つが大きな特徴である。アルツハイマー病の病態仮説として、現在ではアミロイドカスケード仮説が有力である。すなわち細胞外に分泌されたAβペプチドが不溶化し凝集・蓄積することがアルツハイマー病の病態の本質であるという仮説である。アルツハイマー病のワクチン療法の治療の根拠は、このアミロイドカスケード仮説を基盤としている。

アルツハイマー病に対するワクチン療法は、Elan社のSchenkらが、pre-aggregated Aβ42をアジュバントと共にPDAPP-Transgenic (Tg)マウスに筋肉投与し、脳アミロイド沈着が減少したという報告より始まる。PDAPP transgenic mouseは、PDGF promotorに変異型アミロイド前駆タンパク(amyloid precursor protein, APP)を組み合わせたもので、amyloid-βを大量に産生し、脳内に多

くの老人斑を認めアルツハイマー病の病理学的特徴を示し、アルツハイマー病の動物モデルとして用いられている。Schenkらは、最初6週齢のPDAPPマウスにpre-aggregated Aβ42 100μgを計11回免疫し、13ヶ月齢になったマウスの脳を解析した。マウス血清中の抗Aβ抗体価は、10,000倍以上に上昇した。pre-aggregated Aβ42で免疫したマウスでは脳アミロイド沈着が消失し、変性軸索やアストログリオシスも有意に減少していた。さらに11ヶ月齢のマウスに同様のプロトコールで免疫したところ、Aβ蓄積が15ヶ月齢では96%、18ヶ月齢では99%以上、コントロールに比べ減少した。Weinerは、Aβペプチドをスプレーにてマウスの鼻粘膜に投与しても、抗体産生が誘導され、PDAPP miceの脳内の老人斑が減少した事を報告している。この方法で投与されたマウスの脳には、単核球(リンパ球)が浸潤しており、IL-4, IL-10, TGF-βを分泌していた。Bardらは、Aβに対するモノクローナル抗体(10D5, 3D6)をPDAPPマウスの腹腔に週2回、6ヶ月間投与した(Passive transfer)。脳アミロイド斑は80%以上減少したと報告している。また彼らはPDAPPマウス脳の未固定凍結切片上にミクログリア細胞と抗Aβモノクローナル抗体を同時に加え

たところ(ex vivo assay)、アミロイド斑が消失した。その機序としてミクログリア細胞の Fc-receptor mediated phagocytosis によるアミロイド除去が考えられた。

これらのアルツハイマー病のモデルマウスの高次脳機能を water maze test (T 型水迷路試験) を用いて解析したところ、A β ペプチドの免疫投与により短期記憶や空間認知機能の改善が認められたという報告もされている。

Elan 社および Wyeth 社によるアルツハイマー病患者への臨床治験 (AN-1792) が開始された。AN-1792 は、合成 A β 42 をアジュバント (QS21) とともに筋肉注射するもので、投与された患者の血清中に A β に対する抗体も確認された。この患者血清抗体を用いて APP^{sw} x PS1^{M146L} マウスの脳切片を染色すると、老人斑 (diffuse plaque) やくも膜下血管、穿通枝血管が染色され (血管壁に沈着した amyloid- β に反応)、thioflavin S による二重染色で同じパターンを示したことから、血清抗体はアミロイドの β シート構造を認識していることが判明した。一方この血清抗体は、ニューロンやグリア細胞を染色せず、アミロイド前駆タンパク (APP) や細胞内 A β とは反応しなかった。患者髄液中にも抗 A β 抗体が存在し、脳血液関門 (blood-brain

barrier, BBB) の障害の有無 (髄液・血清アルブミン比、IgG index が正常) に関わらず抗体が検出されたことより、血清中の抗 A β 抗体が髄液中に移行しうるということが考察された。また髄膜脳炎を起こした患者例では、中等度の抗体価の増加があり、メチルプレドニゾロンによる治療後に脳炎の症状は改善したが、髄液中の抗体価は治療前と同程度であった。

2001年に始まった AN-1792 phase II trial で、6% (298名中 18名) の患者に髄膜脳炎の副作用が起り、1名の死亡例も報告され、治験は2002年1月に中止された。一方、placebo 投与群では、一例も髄膜脳炎の発症は無かった。髄膜脳炎は、初回ワクチン投与後3ヶ月以内に起こっており、大部分の患者は数週間で改善を示したが、4名の患者では再発があった。1名の死亡例は、72歳の女性で、5年の経過の緩徐進行性の記憶障害があった。この女性は、2000年7月から AN-1792 (pre-aggregated A β 42; 50 μ g) を5回投与され、42週後の2001年5月に脳炎を発症している。治験は直ちに中断され脳炎の治療が行われたが、最初の治療より20ヶ月後の2002年2月に肺塞栓のため死亡した。この患者の脳組織を病理学的に詳細に検索したところ、新皮質では老人斑が消失し、それに伴う

アストロサイトの増殖や変性軸索も消えていたが、神経原繊維変化、neuropil thread, アミロイドアンギオパチー (cerebral amyloid angiopathy, CAA)は残存していた。老人斑が消失している部位の中では、A β 分解産物を貪食したミクログリアの像も認められた。この所見は、A β に結合した抗体を Fc receptor を介してミクログリアが貪食していることを示している。大脳白質では、髄鞘繊維の減少とマクロファージの浸潤している部位が認められ、この部位は、MRI 画像上の高信号領域と一致していた。脳炎の所見としては、髄膜、髄膜血管周囲および大脳皮質への T 細胞の浸潤が認められ、この T 細胞は、CD3⁺CD4⁺CD45RO⁺T cell であった。CD8⁺T cell と B cell の浸潤は認められなかった。

先ほど述べたように、患者血清中の抗 A β 抗体は、ニューロンやグリア細胞とは反応しなかったことより、抗体による脳の炎症が起きたとは考えにくい。Elan 社による AN-1792 ワクチンも鼻粘膜に投与するワクチンもアジュバントを必要としている。アジュバントは、強い免疫活性化作用があり、T リンパ球などの細胞性免疫も惹起する。このため、一部の患者では A β または APP 反応性 Th1 type CD4⁺ T cell が脳に浸潤し、アレルギー

一性実験的脳脊髄炎様の髄膜脳炎を引き起こしたのではないかと推察される。

AN-1792 ワクチンにより、血清中に抗 A β 抗体ができ、大脳皮質の老人斑も消失したことより、病理学的には老人斑を除去するというワクチンの効果は認められた。しかし神経原繊維変化やアミロイドアンギオパチーが残存したことは、このワクチンの今後の課題となる。

果たしてこの AN-1792 ワクチンにより、アルツハイマー病患者の高次脳機能が改善されたかどうか問題となる。その答えとして Hock らは次のように報告している。彼らは、先述した APP^{sw} x PS1^{M146L} マウス (18 ヶ月齢) の脳切片を患者血清で染色し、老人斑の染色の程度で血清中の抗体価を測定した (Tissue amyloid plaque immunoreactivity assay, TAPIR assay)。AN-1792 投与された患者 24 名、プラセボ投与群 6 名の計 30 名中 20 名に抗 A β 抗体が陽性であった。アルツハイマー病患者の高次脳機能は、Minimental state examination (MMSE), Disability assessment for dementia (DAD), Visual paired associates test of delayed recall from the Wechsler memory scale という 3 つの試験で評価した。MMSE について経過を追って

測定したところ、抗 A β 抗体陽性群では、1年後の MMSE で -1.4 ± 3.5 点の減少であったが、未治療のコントロール群では、 -6.3 ± 4.0 点と著明に減少し痴呆が進行したと報告している。しかしこの報告では症例数が少なく、またアルツハイマー病患者の自然経過による MMSE の1年後の点数の減少は、一般に -3.9 ± 3.7 点であり、報告にあるコントロール群の点数の減少の割合は大きすぎる懸念は残る。今後さらに多数例の解析が必要である。

ワクチンによる β アミロイド除去の機序として、現在3つの説がある。第一の説は、A β ペプチドを投与し A β に対する抗体を体内で産生させ、老人斑の中の凝集した A β に抗体が結合し、Fc receptor を介してミクログリアが貪食することにより、老人斑が除去され、分泌された A β にも抗体が結合してミクログリアが貪食し、A β の神経細胞への毒性を抑え、痴呆の改善などの治療に結びつくと考えられている。第二の説は、A β ペプチドを投与し A β に対して産生された抗体は、A β のN末のアミノ酸を主に認識して結合し、凝集・不溶化した A β を可溶化し、さらに分泌された A β の凝集・沈着を抗体が抑制することにより、アミロイド沈着を減少させるという説である。第三の説は、A β に対する抗体は、血液脳関門を越えず、末梢

血・末梢組織において A β を減少させることにより、脳組織から髄液を経由して A β を末梢血中に引き出すという Peripheral sink 仮説である。しかし Hock らは、AN-1792 を投与し抗 A β 抗体が陽性になった患者の血清および髄液中の A β 量は変化がなかったと報告している。この Peripheral sink 仮説に基づき、免疫反応を惹起せずに脳内 A β を減少させた論文を、Matsuoka 等が報告している。

A β ペプチドワクチンにより体内で産生された抗体は、主として A β ペプチドのN末の3番～10番アミノ酸を認識し結合している(B cell epitope)。一方、T細胞レセプターが認識する部位(T cell epitope)は、A β ペプチドの後半部位が主である。

Monsonigo 等は、一部の健常高齢者やアルツハイマー病患者血中において A β タンパクに反応する T 細胞が増加していることを報告している。これは一般的に加齢と共に免疫力が低下する事実と相反する事象であり、AN-1792ワクチン投与で報告された髄膜脳炎の発症の背景と考え合わせても興味深い。A β 反応性 T 細胞は、主として A β ペプチドの16～33番アミノ酸を認識しており(HLA-DR 拘束性において)、特に22、23番アミノ酸のAla置換により T 細胞の増殖が著明に減少するので、この部位が T 細胞の

反応に重要であると考えられている。さらに Aβペプチドの28~42番アミノ酸に反応する T 細胞もあり、この T 細胞は、Aβ1-40 ペプチドに反応しないことから、Aβペプチドの C 末の 41~42 アミノ酸が T 細胞の認識に重要である。この Aβ反応性 T 細胞が分泌するサイトカインは、IL-5, IL-13 (33%), IFN-γ (4.5%), IL-10 (3%), IL-12 (0.77%) と、Th0, Th1, Th2 サイトカインが混在していた。

今後のワクチンの改良型として、T cell epitope を欠き B cell epitope のみを含む Aβペプチドの N 末の短いペプチドに T 細胞が認識できるキャリアータンパクを結合させ、Th2 アジュバント (Th2 T cell を主として活性化するとともに免役する方法が発案されている。この場合、キャリアータンパクの種類および Th2 アジュバントがどの程度、Th1 T 細胞の活性化を抑制できるかが問題となる。一方、Aβに対するモノクローナル抗体を直接血中に投与する passive transfer の有効性もマウスの実験で証明されており、欧米では治験が行われている。抗体の passive transfer の問題点として、投与したモノクローナル抗 Aβ抗体に対する抗体 (抗イデオタイプ抗体) が、体内で容易に産生されやすいことである。そのため複数回の投与が困難となる可能

性がある。

我々は、副作用の少ないワクチン療法として、アデノ随伴ウイルスベクターを用いたアルツハイマー病に対する経口内服治療法の開発を行った。腸管粘膜免疫系は、Th2 type T 細胞が誘導されやすい点に着目した。アデノ随伴ウイルスベクターに Aβ cDNA を組み込み、このリコンビナントアデノ随伴ウイルスを経口投与し、腸管上皮細胞に感染させる。そして Aβ 抗原を腸管細胞に発現させ、腸管粘膜免疫系に抗原提示し、Aβ に対する抗体産生を誘導するのが目的である。アルツハイマー病の動物モデルである APP-Tg マウス (Tg2576) にウイルス粒子を 1 回のみ経口投与した。

12~13 ヶ月齢の APP-Tg マウス脳組織を免疫染色で詳細に検索した結果、治療したマウス脳において明らかにアミロイド沈着・老人斑形成がコントロールに比べ減少していた。他の臓器に炎症反応が起こっていないか、各臓器の組織を検索したが、最も炎症が起こりやすいと考えられる脳および腎臓を含め、諸臓器に T 細胞の浸潤や炎症所見は認められなかった。

成人の約 80% は、アデノ随伴ウイルスの既感染があり、ウイルスそのものはヒトに対して病原性は無いとされている。アデノ随伴ウイルスベ

クターの経口投与の利点としては、1回の投与により、比較的長期（約6ヶ月間）に腸管において抗原提示ができ、しかも胃液などにより分解されにくく、腸管上皮細胞に感染後は大部分が episomal として核内にとどまり、細胞内でウイルスは自己増殖せず、他の臓器への拡散・感染も無い。Th1 type の T 細胞性免疫は惹起されず抗体産生のみ誘導するなどが挙げられる。またアジュバントを必要としないため強い免疫反応を起こさず、Th1 CD4⁺T 細胞による髄膜脳炎などの副作用も軽減できると考えられる。

経口ワクチンの方法として、アデノ随伴ウイルスベクターに A β 1-43 cDNA を組み込み、このリコンビナントアデノ随伴ウイルス (A β rAAV) を経口投与し、腸管上皮細胞に感染させる。そして A β 抗原を腸管細胞に発現させ、腸管粘膜免疫系に抗原提示し、A β に対する抗体産生を誘導する事を想定している。我々は、APP の分泌シグナルである N 末の最初の signal sequence (18 アミノ酸) を A β 1-43 の N 末に結合させた融合遺伝子 APPsignal sequence+ A β 43 cDNA を作成し、効率よく A β が細胞外に分泌されるようなアデノウイルスベクター (A β 1-43pXX) を開発した。この新しいベクターを導入した細胞では、A β

ペプチドが oligomer を形成しながら細胞外に分泌されることを western blot にて確認した。A β 1-43rAAV のウイルス粒子を HEK293 細胞内にて大量に産生させ、超遠心にて精製した。そしてアデノ随伴ウイルス粒子をアルツハイマー病のモデルマウスである APP トランスジェニックマウスに経口投与し、血清中に A β 42 に対する抗体が産生されたことを確認した。血清中の抗体価は、主として経口投与後4週間でピークを示し、調べ得た範囲では、6ヶ月後まで抗体の産生を認めた。

さらに A β rAAV を投与したマウス血清は、コントロールのマウス血清と比べ有意に in vitro で A β 1-40 の凝集・結合を阻害した。

マウスの脾細胞から T 細胞を分離し、A β ペプチドへの反応性を細胞増殖試験で解析した。アデノ随伴ウイルスを投与したマウスの脾細胞は、A β 42 ペプチドの濃度に関係なく、細胞増殖反応は低応答であり、細胞性免疫は惹起されていないことを確認した。

安全性の確認のため、アデノ随伴ウイルスが他の臓器、脾臓、肝臓、腎臓などには感染していないことを、臓器から抽出した DNA を用いて PCR を行ったところ、上部腸管組織においてアデノ随伴ウイルスベクターDNA

のバンドを認めた。

Aβ1-43rAAV 粒子を経口投与した APP-Tg マウスにおいて、12~13 ヶ月齢の脳を解析すると、コントロールに比べ明らかにアミロイド沈着が減少し、老人斑も激減していた。アミロイド沈着を定量的に解析するため、脳の前頭葉、頭頂葉、海馬を 4G8 抗体で免疫染色し、各部位の組織画像を顕微鏡付き 3CCD カメラで撮影し、コンピューターに画像を取り込んだ。陽性部位（アミロイド沈着）の面積を計測し、各部位の組織面積に対する比を計算した。未治療のコントロール群では、 $2.64 \pm 1.46\%$ に対し、Aβ1-43rAAV 治療群では Group A ($0.55 \pm 0.5\%$, $P < 0.001$), Group B ($0.48 \pm 0.35\%$, $P < 0.001$) and Group C ($0.46 \pm 0.27\%$, $P < 0.001$) と有意差を持って減少していた。Aβ1-21rAAV 粒子を経口投与した APP-Tg マウスにおいても、12~13 ヶ月齢の脳を解析すると、同様にコントロールに比べ明らかにアミロイド沈着が減少していた。また治療群のマウスの前頭葉、側頭葉に活性化したミクログリア (Iba-1 陽性) の増加を認めた。これは沈着したアミロイドに対して抗体が結合し、それをミクログリアが貪食してアミロイドを除去していると考えられる。

Aβ 蛋白に対する抗体が産生されるため、諸臓器において自己免疫反応

による炎症が起こる可能性が考えられたが、最も炎症が起こりやすいと考えられる脳および腎臓を含め、炎症所見は認められなかった。脳組織での検索で、CD4 陽性 T 細胞の浸潤は認められなかった。

マウス等における有効性が確認されたので、さらに高等な痴呆を示すサルに経口ワクチンを行った。老人斑形成が見られる老齢のアフリカミドリザル・カニクイザルに経口ワクチンを投与し、その効果を解析した。

類人猿およびサルにおいても老人斑やアミロイドアンギオパチー (cerebral amyloid angiopathy; CAA) の出現については報告があるが、神経原線維変化については報告がない。サル類ではタウ蛋白の存在なしに多数の老人斑が認められる。これによりサル類での老人斑形成にはタウ蛋白の存在は必須でなく、むしろ apoE などの関与が推測されている。

カニクイザルの老人斑は、ヒトと同様に 2 つの型の老人斑、すなわち成熟型老人斑 (mature senile plaques) とびまん型老人斑 (diffuse senile plaques) に分類されている。カニクイザルでは、20 歳以上の動物に成熟型老人斑が認められている。出現初期の 20 歳から 30 歳以上の動物に至るまで老人斑の殆どが成熟型老人斑であり、びまん型老人斑か

ら出現するヒトの傾向とは異なるとの報告がある。総成熟型老人斑数は、加齢とともに増加する傾向があるが、個体差も存在する。成熟型老人斑の出現分布は、初期に外側溝に沿った上及び下側頭回皮質または扁桃核を中心に出現し、加齢に伴い前頭葉、頭頂葉、後頭葉など広範な大脳皮質に観察されると報告されている。

我々は、アフリカミドリザルの野生型で推定年齢20歳以上の雌サル3頭と23歳の雌サル1頭に経口ワクチンを投与した。

アデノ随伴ウイルスベクターは耐酸性があるが、我々が考案した方法は、腸管粘膜免疫を用いるため、胃組織より腸管粘膜免疫の発達した小腸を中心とする部位でのウイルスベクター感染を想定している。そのため単に経口投与した場合、胃組織への感染導入が多くなるため、分泌型Aβ発現アデノ随伴ウイルスベクター水溶液をゼラチン化し腸溶剤カプセルに詰めた薬剤の経口投与を行った。

アフリカミドリザル血清中の抗Aβ抗体価は、投与前に比べ著しい増加はないが、4週後には上昇しており、8週には投与前の値と同等に下降した。

またサルの個体差もあるが、ELISAにて原因不明の抗Aβ抗体価高値を示すサルも認められた。交差反応による

可能性も考えられる。

カニクイザルでは、出現初期の20歳から30歳以上の動物に至るまで老人斑の殆どが成熟型老人斑であるとの報告と異なり、アフリカミドリザルでは、成熟型老人斑とびまん型老人斑の両方の型が認められた。今回使用したアフリカミドリザルは、年齢不詳のサルが大部分ではあるが、脳組織では老人斑の形成が全般的に比較的少量であった。

分泌型Aβ発現アデノ随伴ウイルスベクターの経口ワクチン投与により、アフリカミドリザル・カニクイザルの脳老人斑は減少傾向を示した。さらに著明な変化は、神経細胞内Aβ蛋白に見られ、コントロール群では、神経細胞内Aβ蛋白沈着の所見が多く認められたが、治療群では激減していた。小脳プルキンエ細胞層のアミロイドβ蛋白沈着や、プルキンエ細胞層・顆粒層の老人斑の形成は、経口ワクチン投与により改善を示した。

我々が開発したアデノ随伴ウイルスベクターを用いたワクチン療法は、細胞性免疫を惹起せず液性免疫（抗体）のみを誘導する利点があり、脳炎などの副作用も軽減できると考えられる。

今後は、毒性試験などで安全性を確認後、臨床試験を計画している。

E. 結論

我々のアデノ随伴ウイルスベクターを用いた経口投与によるワクチン療法の開発は、独創的であり将来有効な遺伝子治療の1つとして期待される。

アデノ随伴ウイルスベクターの経口投与の利点としては、1回の投与で比較的長期（約6ヶ月間）に腸管において抗原提示ができ、しかも胃液などにより分解されにくく、腸管上皮細胞に感染後はレトロウイルスのように染色体に組み込まれないため、細胞内でウイルスは自己増殖せず、腸管細胞の新陳代謝による脱落によりアデノ随伴ウイルスも死滅し安全である。他の臓器への拡散・感染も無い。細胞性免疫は惹起せず抗体産生のみ誘導するなどが挙げられる。またアジュバントを必要としないため、脳髄膜炎などの副作用も抑えられる。

アデノ随伴ウイルスを用いた経口ワクチン療法は、アルツハイマー病に対して有効な治療法と考えられる。この治療法が確立されれば、アルツハイマー病型痴呆患者の数が減少し、高齢者の生活向上、医療費の削減など多くの社会的貢献が期待される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

論文発表

1. 田平 武、原英夫：アルツハイマー病と免疫 神経免疫学 11：193-196, 2003.
2. 原英夫：アルツハイマー病のワクチン療法。基礎老化研究 27:122-127,2003.
3. 原英夫：Alzheimer 病に対する経口ワクチン療法の開発。医学のあゆみ 206：990, 2003.
4. Santa Y, Uyama E, Chui DH, Arima M, Kotorii S, Takahashi K, Tabira T: Genetic, clinical and pathological studies of CADASIL in Japan: a partial contribution of Notch3 mutations and implications of smooth muscle cell degeneration for the pathogenesis. J Neurol Sci 212:79-84, 2003.
5. Tabira T, Chui DH, Kuroda S.: Significance of intracellular Abeta42 accumulation in Alzheimer's disease. Front Biosci. 7: a44-9, 2002
6. Tabira T, Chui DH, Nakayama H, Kuroda S, Shibuya M: Alzheimer's disease with spastic paresis and cotton wool type plaques. J Neurosci Res. 70:367-372, 2002.
7. Tabira T. : Clinoquinol's return: caution from Japan. Science 292:2251, 2001.
8. Takeda K, Araki W, Tabira T: Enhanced generation of intracellular Ab42 amyloid peptide by mutation of presenilins PS1 and PS2. Eur J Neurosci 19:258-564, 2004.
9. Tabira T: Alzheimer's disease : mechanisms and development of therapeutic strategies. Geriatric Gerontol Internat. in press.
10. 原 英夫：ワクチン療法。Current Therapy. 22：71-75, 2004.
11. Hideo Hara, Alon Monsonogo, Katsutoshi Yuasa, Kayo Adachi, Shinichi Takeda, Xiao Xiao, Keikichi Takahashi, Howard L. Weiner and Takeshi Tabira. : Development of a safe oral Aβ vaccine using recombinant adeno-associated virus vector for Alzheimer's disease. J. Alz. disea. 5:483-488, 2004.
12. 田平 武、原 英夫：アルツハイマー病のワクチン療法 updated 1 2 5 回日本医学会シンポジウム記録集 54-60、2003.
13. 原 英夫：アルツハイマー病のワクチン療法 Geriatric Medicine 42(4): 494-497, 2004.
14. 原 英夫：Alzheimer 病のワクチン療法 日本臨床 62 増刊号 4：254-258、2004.
15. 原 英夫：アルツハイマー病-早期診断と治療研究の最前線、ワクチン療。カレントセラピー22: 71-75, 2004.
16. 原 英夫：ワクチン療法 メディカル・サイエンス・ダイジェスト 30: 212-214, 2004.
17. 原 英夫：アルツハイマー病のワクチン療法 Dementia Japan 18:80-83, 2004.

18. 原 英夫：アルツハイマー病の Ab ワクチン療法 最新医学別冊：新しい診断と治療の ABC22、神経 3 「アルツハイマー病」、158-165、2004。
19. 田平 武、原 英夫：アルツハイマー病の治療：Ab ワクチン療法。臨床神経学 44：778-780、2004。
20. 田平 武、原 英夫：アルツハイマー型痴呆の経口ワクチン療法。老年精神医学雑誌 15：7-17、2004。
21. 原 英夫、田平 武： β アミロイドワクチン療法。先端医療技術研究所刊 先端医療シリーズ 30：「神経内科の最新医療」、pp103-107。
22. 原 英夫、田平 武：アルツハイマー病の Ab ワクチン療法「Annual Review 神経 2005」、pp96-102。
23. 原 英夫、田平 武：アルツハイマー病の Ab ワクチン療法。「病態の分子生物学 脳神経疾患」南山堂、pp165-174。
24. 原 英夫：アルツハイマー病のワクチン療法。臨床と研究、Vol.82, No3, pp47-52。
25. 田平 武、原 英夫；アルツハイマー病のワクチン療法 update。日本老年医学会雑誌編集委員会編集。老年医学 update 2004-6。 pp149-153, 2005。
26. 原 英夫、田平 武：アルツハイマー病の治療—Ab ワクチン療法。基礎老化研究 29;5-9, 2005。
27. 原 英夫：アルツハイマー病の Ab ワクチン療法。臨床神経 45；867-869, 2005。
28. Urani A, Romieu P, Roman F. J, Yamada K, Noda Y, Kamei H, Tran H, Nagai T, Nabeshima T, Maurice T. : Enhanced antidepressant efficacy of 1 receptor agonists in rats after chronic intracerebroventricular infusion of β -amyloid-(1-40) protein. Eur J Pharmacol. 486: 151-161 (2004).
29. Nitta A, Nishioka H, Fukumitsu H, Furukawa Y, Sugiura H, Shen L, Furukawa S. : Hydrophobic dipeptide Leu-Ile protects against neuronal death by inducing brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor synthesis. J Neurosci Res. 78:250-258 (2004).
30. Hefco V, Yamada K, Hefco A, Hritcu L, Tiron A, Nabeshima T.: The interaction between the cholinergic and dopaminergic system in learning and memory process in rats. Rom J Physiol. 41:21-30 (2004).
31. Jhoo J H, Kim H-C, Nabeshima T, Yamada K, Shin E-J, Jhoo W-K, Kim W, Kang K-S, Jo S A, Woo J I.: β -Amyloid(1-42)-induced learning and memory deficits in mice: involvement of oxidative burdens in the hippocampus and cerebral cortex. Behav Brain Res., 155,185-196(2004).
32. Olariu A, Yamada K, Nabeshima T. Amyloid pathology and protein kinase C(PKC):possible therapeutic effects of PKC activators. J Pharmacol Sci. 97: 1-

- 5(2005).
33. Yamada, K., Nabeshima, T. Nitric oxide in learning and memory. in "Memories are made of These: From Messengers to Molecules" Ed. by Riedel, G. and Platt, B., Landes Bioscience, Texas, U.S.A., pp480-491(2004).
34. 鍋島俊隆 : 脳と心に効く薬を創る. 岩波書店, 東京(2004)
35. Hiramatsu, M., Watanabe, M., Baba, S., Kojima, R. and Nabeshima, T.: 7-type nicotine acetylcholine receptor and prodynorphin mRNA expression after administration of (-)-nicotine and U-50,488H in β -amyloid peptide (25-35)-treated mice. in "Current Status of Drug Dependence/Abuse Studies" Ed. by Ali SF, Nabeshima T. and Yanagita T. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1025, 508-514 (2004)
36. Nabeshima T, Tran MH, Kim HC, Yamada K: Oxidative Stress Mechanism of Amyloid β -Peptide-Induced Impairment of Neurotransmission and Memory. Methods Find Exp Clin Pharmacol (suppl.2): 29-31(2004)
37. Yamada K, Mizuno M, Nabeshima T. : Learning and Memory Alzheimer's Disease and Dementia. Methods Find Exp Clin Pharmacol (suppl.2) :55-64 (2004).
38. Yamada, K., Mizuno, M. and Nabeshima, T. :Role for brain-derived neurotrophic factor in learning and memory. Life Sci. Minireview, 70:735-744(2004).
39. Yamada, K., and Nabeshima, T.: Interaction of BDNF/TRKB signaling NMDA receptors in Learning and Memory. Drug News Perspect 17:435-438(2004).
40. Yamada K, Takayanagi M., Kamei H, Nagai T, Dohniwa M., Kobayashi K., Yoshida S., Ohhara T., Takauma K. Nabeshima T. : Effects of memantine and donepezil on amyloid β -induced memory impairment in a delayed-matching to position task in rats. Behav Brain Res., in press.
41. Yamada K, Kim H-C, Nabeshima T.: Molecular mechanism of amyloid- β peptide-induced impairment of neurotransmission and memory in relation to oxidative stress. in "Progress in Alzheimer's and Parkinson's Disease" Ed by I. Hanin, R. Cacabelos and A. Fisher, The Parthenon Publishing Group, Lanlaster, in press.
42. Watanabe N, Arakki W, Chui D-H, Makifuchi T, Ihara Y, Tabira T: Glypican-1 as an Ab binding HSPG in the human brain: its localization in DIG domains and possible roles in the pathogenesis of Alzheimer's disease. FASEB J 18:1013-1015, 2004.
43. 原 英夫、田平 武 : Alzheimer 病の Ab ワクチン療法。神経治療学 22 : 769-772, 2005.
44. Yamada, K., Takayanagi, M., Kamei, H.,

- Nagai, T., Dohniwa, M., Kobayashi, K., Yoshida, S., Ohhara, T., Takauma, K. and Nabeshima, T.: Effects of memantine and donepezil on amyloid β -induced memory impairment in a delayed-matching to position task in rats. *Behav. Brain Res.*, 162, 191-199 (2005)
45. Mizuno, T., Kuno, R., Nitta, A., Nabeshima, T., Zhang, G., Kawanokuchi, J., Wang, J., Jin, S., Takeuchi, H. and Suzumura, A.: Protective effects of nicergoline against neuronal cell death induced by activated microglia and astrocytes. *Brain Res.*, 1066, 78-85 (2005)
46. Nagai, T., Kamei, H., Ito, M., Hashimoto, K., Takuma, K., Nabeshima, T. and Yamada, K.: Modification by the tissue plasminogen activator-plasmin system of morphine-induced dopamine release and hyperlocomotion, but not anti-nociceptive effect in mice. *J. Neurochem.*, 93, 1272-1279 (2005)
47. Kato, S., Tsuzuki, Y., Hokari, R., Okada, Y., Miyazaki, J., Matsuzaki, K., Iwai, A., Kawaguchi, A., Nagao, S., Itoh, K., Suzuki, H., Nabeshima, T. and Miura, S.: Role of nociceptin/orphanin FQ (Noc/oFQ) in murine experimental colitis. *J. Neuroimmunol.*, 161, 21-28 (2005)
48. Ishikawa, K., Kajita, Y., Hasegawa, Y., Noda, Y., Yoshida, J. and Nabeshima, T.: Irinotecan therapy in a 12-year-old girl with recurrent brain stem glioma and without functional polymorphisms in UGT1A1 activity: case report. *J. Neurooncol.*, 74, 283-286 (2005)
49. Enomoto, T., Osugi, T., Satoh, H., McIntosh, T.K. and Nabeshima, T.: Pre-injury magnesium treatment prevents traumatic brain injury-induced hippocampal ERK activation, neuronal loss, and cognitive dysfunction in the radial-arm maze test. *J. Neurotrauma*, 22, 783-792 (2005)
50. Ito, Y., Ando, T. and Nabeshima, T.: Latent copper deficiency in patients receiving low-copper enteral nutrition for a prolonged period. *J. Parenter. Enteral Nutr.*, 29, 360-366 (2005)
51. Shin, E.J., Jhoo, J.H., Nabeshima, T., Jhoo, W.K., Kwon, M.S., Lim, Y.K., Chae, J.S., Jung, M.E., Park, S.J., Jang, K.J. and Kim, H.C.: Growth hormone releaser attenuates β -amyloid (1-42)-induced memory impairment in mice. *J. Pharmacol. Sci.*, 99, 117-120 (2005)
52. Enomoto, T., Noda, Y., Mouri, A., Shin, E.J., Wang, D., Murai, R., Hotta, K., Furukawa, H., Nitta, A., Kim, H.C. and Nabeshima, T.: Long-lasting impairment of associative learning is correlated with a dysfunction of *N*-Methyl-D-aspartate-extracellular signaling-regulated kinase signaling in mice after withdrawal from repeated administration of phencyclidine. *Mol. Pharmacol.*, 68, 1765-1774 (2005)
53. Matsuoka, Y., Furuyashiki, T., Yamada, K., Nagai, T., Bito, H., Tanaka, Y., Kitaoka, S., Ushikubi, F., Nabeshima, T. and Narumiya, S.: Prostaglandin E receptor EP1 controls impulsive behavior under stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 102, 16066-16071 (2005)
54. Mouri, A., Zou, L.B., Iwata, N., Saido, T.C., Wang, D., Wang, M.W., Noda, Y. and Nabeshima, T.: Inhibition of neprilysin by thiorphan (i.c.v.) causes an accumulation of amyloid beta and impairment of learning and memory. *Behav. Brain Res.*, 168, 83-91 (2006)
55. Yan, Y., Nitta, A., Mizoguchi, H., Yamada, K. and Nabeshima, T.: Relapse of methamphetamine-seeking behavior in C57BL/6J mice demonstrated by a reinstatement procedure involving intravenous self-administration. *Behav. Brain Res.*, 168, 137-143 (2006)
56. Chen, L., Yamada, K., Nabeshima, T. and Sokabe, M.: $\alpha 7$ Nicotinic acetylcholine receptor as a target to rescue deficit in hippocampal LTP induction in β -amyloid infused rats. *Neuropharmacology*, 50, 254-268 (2006)
57. Kamei, H., Nagai, T., Nakao, H., Togan, Y., Takayanagi, M., Takahashi, K., Kobayashi, K., Yoshida, S., Maeda, K., Takuma, K., Nabeshima, T., and Yamada, K.: Repeated methamphetamine treatment impairs recognition memory through a failure of novelty-induced ERK1/2 activation in the prefrontal cortex of mice. *Biol. Psychiatry*, in press.
58. Ishikawa, K., Nitta, A., Mizoguchi, H., Mohri, A., Murai, R., Miyamoto, Y., Noda,

- Y., Kitaichi, K., Yamada, K. and Nabeshima, T.: Effects of single and repeated administration of methamphetamine or morphine on neuroglycan C gene expression in the rat brain. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, in press.
59. Chen, X., Nitta, A., Ohya, S., Zhao, Y., Ozawa, N., Mouri, A., Ibi, D., Wang, L., Suzuki, M., Saito, K., Ito, Y., Kawagoe, T., Noda, Y., Ito, Y., Furukawa, S. and Nabeshima, T.: An analogue of dipeptide-like structure of FK506 increases GDNF expression through CREB activated by Hsp90/Akt signaling pathway. *J. Neurosci.*, in press.
60. Zou, L.-B., Mouri, A., Iwata, N., Saido, T.C., Wang, D., Wang, M.-W., Mizoguchi, H., Noda, Y. and Nabeshima, T.: Inhibition of neprilysin by infusion of thiorphan into the hippocampus causes an accumulation of amyloid β and impairment of learning and memory. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, in press. [online 2005.12]
61. Yamaguchi, Y., Miyashita, H., Tsunekawa, H., Mouri, A., Kim, H.C., Saito, K., Matsuno, T., Kawashima, S. and Nabeshima, T.: Effects of a novel cognitive enhancer ZSET1446, spiro[imidazo[1,2-a]pyridine-3,2-indon]-2(3H)-one, on learning impairments induced by amyloid- β 1-40 in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, in press.
62. Ishikawa, K., Yamamoto, M., Kishi, D.T. and Nabeshima, T.: New prospective payment system in Japan. *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 62, 1617-1619 (2005)
63. Hamed, S.A. and Nabeshima, T.: The high atherosclerotic risk among epileptics: the atheroprotective role of multivitamins. *J. Pharmacol. Sci.*, 98, 340-353 (2005)
64. Enomoto, T., Noda, Y. and Nabeshima, T.: Phencyclidine animal model and genetic animal model for positive symptoms, negative symptoms and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.*, in press.
65. Yamada, K., Kim, H.C., and Nabeshima, T.: Molecular mechanism of amyloid β -peptide-induced impairment of neurotransmission and memory in relation to oxidative stress. In "Progress in Alzheimer's and Parkinson's Disease", Ed. by Hanin, I., Cacabelos, R. and Fisher, A., The Parthenon Publishing Group, Lanlaster, in press.
66. Itoh, A. and Nabeshima, T.: La terapéutica psicofarmacológica de los trastornos cognitivos: un reto para la psicofarmacología. (Spanish). In "Historia de la Psicofarmacología", Ed. by López-Muñoz, F., et. al., Editorial Médica Panamericana, Madrid, 967-981 (2006)
67. 石川和宏, 鍋島俊隆: (特集・包括医療制度 (DPC) における薬剤部門の役割 - 5.) 米国と比較して. *医薬ジャーナル*, 41, 1631-1636 (2005)
68. 石川和宏, 鍋島俊隆: 西洋薬と漢方薬を安全に使うために - 洋漢統合医療に向けての薬剤師の役割 -. *科学*, 75, 799-801 (2005)
69. 亀井浩行, 野田幸裕, 山田清文, 鍋島俊隆: 薬物依存と前頭前野. *Clinical Neuroscience (臨床神経科学)*, 23, 682-684 (2005)
70. 祖父江聡, 関口金雄, 鍋島俊隆: 薬物動態/薬理学パラメータ解析による水虫治療薬の薬効評価 - 経口抗真菌薬の薬物動態と皮膚真菌症に対する治療効果 -. *日本薬理学雑誌*, 125, 291-295 (2005)
71. 溝口博之, 野田幸裕, 鍋島俊隆: 薬物弁別試験 - 依存性薬物の自覚効果と依存形成機構の解明 -. *日本薬理学雑誌*, 126, 17-23 (2005)
72. 山田清文, 永井拓, 中島晶, 鍋島俊隆: 覚せい剤および麻薬に共通する依存関連分子の検索. *日本薬理学雑誌*, 126, 49-53 (2005)
73. 毛利彰宏, 野田幸裕, 鍋島俊隆: フェンシクリジン連続投与マウスに認められる認知障害の分子機構 (研究会 Reports). *分子精神医学*, 5, 209-211, (2005)
74. 加藤勝義, 山村恵子, 鍋島俊隆: がん化学療法. *薬局*, 56, 2113-2122 (2005)
75. 加藤勝義, 杉浦伸一, 鍋島俊隆: (特集・薬剤別処方せんチェックのポイント) カリウム製剤 - 名古屋大学医学部附属病院の取り組み事例 -. *薬局*, 56, 2968-2971 (2005)
76. 鍋島俊隆: アルツハイマー病の病態とその治療戦略. *臨床精神薬理*, 8, 819-831 (2005)
77. 溝口博之, 野田幸裕, 鍋島俊隆: 生化学からみたニコチン性アセチルコリン受容体とその機能. *Cognition and*

- Dementia, 5, 19-25 (2006)
78. 鍋島俊隆：薬剤師外来への挑戦. 第6回 21世紀病院薬剤師フォーラム講演記録集, 4-23 (2006)
79. 毛利彰宏, 野田幸裕, 溝口博之, 鍋島俊隆：グルタミン酸作動性神経系と統合失調症モデル動物. 日本薬理学雑誌, 127, 4-8 (2006)
80. 鍋島俊隆 (分担訳)：第1編総論 (第1章 - 第8章), 第9編呼吸器疾患 (第36章 - 第38章). クリニカル・ファーマシーのための疾病解析第7版, 福地坦監訳, 医薬ジャーナル社, 大阪, 26-186, 840-916 (2005)
81. 鍋島俊隆 (分担訳)：第1編序論, 第9編呼吸器疾患. クリニカル・ファーマシーのための疾病解析第7版付録ワークブック, 福地坦監訳, 医薬ジャーナル社, 大阪, 13-22, 114-122, 374-378 (2005)
82. 鍋島俊隆 (分担訳)：第9編呼吸器疾患. クリニカル・ファーマシーのための疾病解析第7版付録教師用指導書, 福地坦監訳, 医薬ジャーナル社, 大阪, 48-51 (2005)
83. 山田清文, 鍋島俊隆 (分担執筆)：基礎編第3章6節, ストレスと行動. ストレスの事典, 河野友信, 石川俊男編, 浅倉書店, 東京, 44L-46L (2005)
84. 鍋島俊隆 (監修)：症例から学ぶ輸液療法 - 基礎と臨床応用 - 杉浦伸一編, じほう, 東京 (2005)
85. 鍋島俊隆, 榛葉哲男 (監修)：薬学生・実習指導者のための実務実習ガイドブック. 財団法人日本薬剤師研修センター総監修, 南山堂, 東京 (2005)
86. Lakshmana MK, Araki W, Tabira T. A novel death-inducing protein, AB-DIP interacts with amyloid beta protein and mediates its neurotoxicity. FASEB J 19: 1362-64, 2005.
87. Stadelmann C, Ludwin S, Tabira T, Guseo A, Lucchinetti CF, Leel-Ossy L, Ordinario AT, Brück W, Lassmann H. Tissue preconditioning may explain concentric lesions in Baló's type of multiple sclerosis. Brain 128: 979-987, 2005.
88. Xu W, Fazekas G, Hara H, Tabira T. Mechanism of natural killer (NK) cell regulatory role in experimental autoimmune encephalomyelitis. J Neuroimmunol. 163: 24-30, 2005.
89. Kitamoto T, Takahashi K, Takimoto H, Tomizuka K, Hayasaka M, Tabira T, Hanaoka K: Functional redundancy of the Notch gene family during mouse embryogenesis: Analysis of Notch gene expression in Notch3-deficient mice. Biochem. Biophys. Res. Commun 331: 1154-1162, 2005.
90. Hamano T, Mutoh T, Tabira T, Araki W, Kuriyama M, Mihara T, Yano S, Yamamoto H. Abnormal intracellular trafficking of high affinity nerve growth factor receptor, Trk, in stable transfectants expressing presenilin 1 protein. Brain Res Mol Brain Res. 137: 70-6, 2005.

2. 学会発表

1. 田平 武：アルツハイマー病と免疫. 第15回日本神経免疫学会学術集会、3月14日、2003, 長崎。
2. 原 英夫、田平武：AAV ベクターを用いたアルツハイマー病の治療法の開発。日本神経学会総会 2003年5月17日 横浜。
3. 原英夫、高橋慶吉、田平武：Development for a safe vaccine. 日本老年学会総会シンポジウム 2003年6月19日 名古屋。
4. 原英夫、高橋慶吉、田平武：アルツハイマー病に対する経口ワクチン療法の開発。第16回神経免疫学会 (東京) 平成16年1月31日 東京。
5. Hara H, Adachi K, Tabira T et al. NEW ORAL VACCINE FOR ALZHEIMER'S DISEASE USING RECOMBINANTAAV.

- Neuroscience 2003. New Orleans, Nov 8-12, 2003.
6. 原 英夫、田平 武：アルツハイマー病に対する経口ワクチン療法の開発。日本神経学会総会（東京、2004年5月12-14日）
 7. 原 英夫、Alon Monsonego、湯浅勝敏、足立香代、武田伸二、高橋慶吉、Howard L. Weiner、田平 武：アルツハイマー病に対する経口ワクチン療法の開発。日本神経免疫学会（東京、2004年1月30-31日）
 8. 原 英夫：シンポジウム SY-2；アルツハイマー病の A β ワクチン療法。日本神経学会総会（鹿児島、2005年5月25-27日）。
 9. 原 英夫、田平 武：シンポジウム；アルツハイマー病の A β ワクチン療法。日本神経治療学会（三重鳥羽、2005年6月9日）。
 10. 原 英夫：シンポジウム；アルツハイマー病に対するウイルスベクターを用いたワクチン療法。日本神経科学大会（横浜パシフィコ、2005年7月27日）。
 11. 田平 武、原 英夫：新しいワクチン療法。第24回日本痴呆学会シンポジウム；（大阪 WTC コスモタワー、2005年9月30日）。
 12. 原 英夫、田平 武：アルツハイマー病治療薬の開発。第1回長寿医療センター国際シンポジウム、（愛知健康プラザ11月3日）。
 13. Nabeshima, T., Nakajima, A., Mizoguchi, H., Nitta, A., Noda, Y. and Yamada, K.: The brain areas related to methamphetamine dependence in rats. (symposium047 “Molecular Mechanism of Neurotoxicity and Psychosis Induced by Methamphetamine”) 8th World Congress of Biological Psychiatry (Vienna, Austria, June 28-July 3, 2005)
 14. Shin, E.J., Kim, H.C., Jhoo, W.K., Lim, Y.K., Chae, J.S., Jung, M.E., Chu, D.X., Yu, D.Y., Bing, G., Kobayashi, K. and Nabeshima T.: Roles of oxidative stress in methamphetamine-induced neurotoxicity. (symposium047 “Molecular Mechanism of Neurotoxicity and Psychosis Induced by Methamphetamine”) 8th World Congress of Biological Psychiatry (Vienna, Austria, June 28-July 3, 2005)
 15. Yamada, K., Nagai, T. and Nabeshima, T.: Role of tPA in methamphetamine dependence and psychosis. (symposium047 “Molecular Mechanism of Neurotoxicity and Psychosis Induced by Methamphetamine”) 8th World Congress of Biological Psychiatry (Vienna, Austria, June 28-July 3, 2005)
 16. Nabeshima, T., Ishikawa, K., Nitta, A., Mizoguchi, H., Mohri, A., Murai, R., Miyamoto, Y., Noda, Y., Kitaichi, K. and Yamada, K.: Effects of single and repeated administration of methamphetamine or morphine on neuroglycan C gene expression in the rat brain. 8th World Congress of Biological Psychiatry (Vienna, Austria, June 28-July 3, 2005)

17. Nabeshima, T.(Organizer)
Taiwan-Japan Joint Seminar
(Nagoya, Japan, August 8, 2005)
18. Mizoguchi, H., Yamada, K.,
Mizuno, M., Mizuno, T., Nitta, A.,
Noda, Y. and Nabeshima, T.:
Regulation of methamphetamine
reward by ERK1/2/Elk-1 signaling
pathway via the activation of
dopamine receptors. Taiwan-Japan
Joint Seminar (Nagoya, Japan,
August 8, 2005)
19. Murai, R., Noda, Y., Mouri, A.,
Nitta, A., Furukawa, H. and
Nabeshima, T.: Involvement of
glutamatergic system in emotional
deficits in repeated phencyclidine-
treated mice. Taiwan-Japan Joint
Seminar (Nagoya, Japan, August 8,
2005)
20. Cen, X., Nitta, A., Ohya, S., Zhao,
Y., Ozawa, N., Mouri, A., Ibi, D.,
Wang, L., Suzuki, M., Saito, K.,
Kawagoe, T., Noda, Y., Furukawa,
S. and Nabeshima, T.: A dipeptide,
Leu- I le, increases glial cell line-
deprived neurotrophic factor
expression through CREB
activated by Hsp90/Akt signaling
pathway. Taiwan-Japan Joint
Seminar (Nagoya, Japan, August 8,
2005)
21. Niwa, M., Nitta, A., Yamada, Y.,
Nakajima, A., Saito, K., Seishima,
M., Shen, L., Noda, Y. and
Nabeshima, T.: Involvement of
GDNF and TNF- α in inhibitory
effects of Leu- I le on
methamphetamine-induced
dependence. Taiwan-Japan Joint
Seminar (Nagoya, Japan, August 8,
2005)
22. Wang, D., Noda, Y., Tsunekawa,
H., Miyazaki, M., Senzaki, K.,
Nitta, A. and Nabeshima, T.:
Behavioral and neurobiochemical
changes in olfactory
bulbectomized rats:
Antidepressive effects of sigmal
receptor agonist, SA-4503.
Taiwan-Japan Joint Seminar
(Nagoya, Japan, August 8, 2005)
23. Mouri, A., Noda, Y., Noda, A.,
Nitta, A., Furukawa, H. and
Nabeshima, T.: Impairment of
latent learning is correlated with a
dysfunction of Ca²⁺/calmodulin
kinase II signaling in mice
following withdrawal from
repeated administration of
phencyclidine. Taiwan-Japan Joint
Seminar (Nagoya, Japan, August 8,
2005)
24. McInnis, M. and Nabeshima, T.
(Chairperson) : Session 4
“Schizophrenia” The 21st Century
Center of Excellence (COE)
Program 3rd International
Symposium on Elucidation of
Pathogenesis and Therapy
Development for Neurological and
Psychiatric Disorders (Nagoya,
Japan, December 1-2, 2005)
25. Nabeshima, T. (symposiast) and
Noda, Y.: Animal model of
Schizophrenia: Dysfunction of
NMDA receptor-signaling in mice
following withdrawal from
repeated administration of
phencyclidine. (symposium,
Session 4 “Schizophrenia”) The
21st Century Center of Excellence
(COE) Program 3rd International
Symposium on Elucidation of
Pathogenesis and Therapy
Development for Neurological and
Psychiatric Disorders (Nagoya,
Japan, December 1-2, 2005)
26. Nabeshima, T. (symposiast) : Role
for Tissue Plasminogen Activator-
Plasmin System in the Rewarding
Effects of Drugs of Abuse.
(symposium, Session 4
“Therapeutic Intervention to
Neurodegenerative and Psychiatric
Diseases”) The 3rd Takeda
Science Foundation Symposium
on PharmaScience (Tokyo, Japan,
December 5-7, 2005)
27. Noda, Y. and Nabeshima, T. : An
animal model of Schizophrenia:
Involvement of dysfunction of
NMDA receptor-signaling in mice
following withdrawal from
repeated administration of
phencyclidine. The 3rd Takeda
Science Foundation Symposium
on PharmaScience (Tokyo, Japan,