

200500355B

厚生労働科学研究研究費補助金

長寿科学総合研究事業

霊長類を用いたアルツハイマー病に対する経口治療薬の開発と
その臨床応用の試み

(H16-痴呆・骨折-001)

平成16年度～17年度 総合研究報告書

主任研究者 丸山 和佳子

平成18 (2006) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告		
霊長類を用いたアルツハイマー病に対する経口治療薬の開発とその臨床応用の試み	-----	1
丸山和佳子		
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	15
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	25

総合研究報告書

霊長類を用いたアルツハイマー病に対する経口治療薬の開発とその臨床応用の試み

主任研究者 丸山 和佳子 国立長寿医療センター 研究所 老年病研究部長

研究要旨：

propargylamine化合物は経口投与可能で安全性が高く、かつ多くの認知症患者に投与が可能な神経保護薬候補である。本薬剤をヒトに臨床応用するための最終実験として、霊長類（ニホンザル）へpropargylamine化合物であるrasagilineを投与した。その結果、rasagilineは脳脊髄液内、そしておそらくは脳内の神経栄養因子（GDNF BDNF NGF NT-3）を増加させ、 $A\beta_{1-42}/1-40$ 比を低下させた。しかしながら、rasagilineの治療域は狭く、臨床治験にあたっては適切なバイオマーカーにて効果を評価することが必要であると考えられた。さらに、神経変性疾患で中心的な役割を果たしているミトコンドリア依存性アポトーシスシグナルの制御がA型モノアミン酸化酵素とrasagilineとの結合により制御されている可能性が示された。

丸山和佳子・国立長寿医療センター 研究所 老年病研究部 部長

鈴木樹理・京都大学霊長類研究所 人類進化モデル研究センター 助教授

辻本賀英・大阪大学大学院 医学系研究科 教授

直井信・財団法人国際岐阜バイオ研究所 脳科学研究部門 部長

駒野宏人・国立長寿医療センター 研究所 アルツハイマー 研究部室長

新田淳美・名古屋大学大学院医学研究科 附属病院薬剤部 助教授

A. 研究目的

アルツハイマー病(AD)は最も患者数の多い神経変性疾患であり、65歳以上の高齢者の約100人に5人が罹患すると報告されている。ADに対する従来の治療法は神経伝達物質であるアセチルコリンの分解を抑制する対症療法であり、神経細胞の変性を抑制するものではない。そのため治療効果は一過性であり患者の症状は確実に進行する。この問題を解決する為には多数の患者に簡便に施行でき、安全性の高い原因療法、特に神経保護薬開発が必須であると考えられる。今回の申請課題では、経口投与可能な神経保護薬候補であるpropargylamine化合物(PA)が疾病の進行を遅延させることを証明するための研究を行った。PAは申請者らが中心となって研究を進めてきた神経保護薬候補であり、in vivo、in vitroで神経栄養因子を誘導し、amyloid beta protein

(Abeta)の生成を低下させることが申請者らにより報告されている。しかし、その作用機序および作用点は解明されていない。PAの作用点を明らかにすることで、神経細胞死の制御に関する新たな知見が得られるとともに新薬開発が可能となることが期待される。一方本研究の臨床的意義についてであるが、神経栄養因子、特にbrain-derived neurotrophic factor(BDNF)や glial cell-line derived neurotrophic factor(GDNF)の種々の神経細胞死モデルに対する神経保護作用とその有効性は確立している。しかし、脳の広汎な部位に変性が起きるADでは脳内への直接注入法は技術的に困難である。また侵襲的な治療を多数の認知症患者に施行するにあたっては安全性、コスト等の問題があると言わざるを得ない。経口投与可能な薬剤により脳内の神経栄養因子を誘導できれば、これらの問題点をすべて解決することができる。また、脳内Abetaの蓄積はADにおける細胞死に直接関与していると考えられており、現在これをターゲットとした治療法の開発が全世界で進められている。Abeta生成を抑制するためのbeta-あるいはgamma-secretase阻害剤、あるいは分解酵素であるneprilysin投与、Abetaの除去を亢進させるためのワクチン療法などが進められているが、副作用の問題もあり未だ臨床使用には時間が必要である。PAの一部は既に大きな副作用なくパーキンソン病患者への使用がなされ、AD脳内のAbetaを低下させることができるか否か臨床

治験が可能である。本研究課題によりその神経保護作用の臨床評価システムを確立することは重要な意味をもつ。本研究はAD患者の治療にむけたきわめて重要な試みであり、医療行政、薬剤開発など厚生労働行政に対して大きな貢献をなすことが期待されるB. 研究方法

本研究課題では2年の期間内で1)細胞および動物モデルを用いた基礎実験を行い、PAの作用機序を明らかとする。2)ニホンザルにPA投与を行い、その安全性を確認するとともにPAの神経保護作用を臨床的に評価する方法論を確立する。という2点に焦点を絞り研究を行った。1)の研究に関しては、ADにおける神経細胞死にはAbeta、特に42アミノ酸からなるAbeta 1-42による細胞傷害が関与していると考えられている。また、AD脳では酸化ストレスの増加とミトコンドリア機能障害が引き起こされていることについては多くの報告がある。AD病モデルとしてamyloid precursor protein (APP)を神経芽細胞腫SH-SY5Y細胞に過剰発現させ、Abetaを増加させた条件下で酸化ストレスによる細胞死のシグナルを検討した。また、本モデルに対するPAの細胞死防御作用についても研究した。現在、神経変性疾患における細胞死にはミトコンドリアの膜透過性亢進(mitochondrial permeability transition, MPT)が主要な役割を果たしていると考えられている。MPTは神経保護薬の有力なターゲットであり、PAがMPTに影響を及ぼす可能性について検討を行った。PAは元々モノアミン酸化酵素(MAO)の阻害剤として開発され、ミトコンドリア外膜に存在するMAOに結合する。MAOにはA型(MAO-A)とB型 MAO (MAO-B)があるため、MAO-A、MAO-B各々のMPT誘導と細胞死への関与を研究した。そのため、MAO-Aのみを発現しているSH-SY5Y細胞にB型MAO(MAO-B)を強制発現した系と、siRNAによりMAO-A発現を阻害した系を作成した。PAがMAOに作用しMPTを制御し下流の細胞死カスケードの活性化を抑制する可能性について検討を行った。また、初代培養細胞を用いてPAのAbeta産生に対する効果を解析した。2)の研究に関しては、ニホンザルで、ヒトの老齢にあたる20歳以上の3例について病理標本を作成し、ヒト老人と同様に老人斑が認められるかことを確認した。1グループ4~5頭のオスニホンザ

ル(体重8~12kg)に対し、PAの中で最もin vitroの神経保護活性が高かったN-propagyl-1(R)aminoindane (rasagiline)の生理食塩水溶解液を0、0.1mg/day、0.25mg/day、2 mg/day (0.001 mg/day~0.2 mg/kg/day)と量を漸増させ筋肉注射にて毎日1回4週間投与した。投与前および投与後経時的に脳脊髄液(CSF)および血清を採取し、神経栄養因子であるBDNFおよびGDNFとAbeta 1-40、1-42をEIA法で測定した。

(倫理面への配慮)

本実験については各施設の動物実験委員会の許可をうけた。また、本実験は霊長類以外代替手段がなく、動物に苦痛を与えないため麻酔剤等の使用を行う等の動物愛護上の配慮を行なった。

C. 研究結果

APPを強発現したADモデル細胞では神経突起の伸展が見られず、シナプス形成の障害が示唆された。APPの発現によりH₂O₂、ONOO⁻等の酸化ストレスに対する細胞の感受性が増加し、抗酸化酵素活性とプロテアソーム活性はAPP発現細胞で著明に低下していた。MPTの調節に重要なBcl-2タンパクはAPP発現細胞でのみ低下し、APPの発現量とBcl-2量に負の相関が認められた。これらの結果からAPPの細胞内での増加あるいはAbetaの細胞膜付近における蓄積が抗アポトーシス機能を持つBcl-2の低下と細胞の酸化ストレスへの感受性を増加させると考えられた。さらに、PAによる細胞死の抑制機構の分子メカニズムを明らかとした。PA誘導体はMAO-B活性阻害とは独立した作用としてMPTを抑制する事が明らかとなった。即ち保護活性を示すPA(Rasagiline, Deprenyl等)はMAO-Bの酵素活性部位だけではなくMAO-Aの基質結合部位とは異なる部位に結合し、直接MPTを調節していることを証明した。それに加えてPAはMPTによるミトコンドリア由来のシグナルカスケードの下流で細胞内キナーゼを活性化し、さらにストレス関連転写因子の活性化を介してBcl-2や神経栄養因子のレベルを増加させた。同時に、キナーゼ活性化の下流でチロシンリン酸化によりAPPのalpha-secretase活性を増加させ、Abeta1-42/1-40比を低下させることが明らかとなった。京都大学霊長類研究所のニホンザルの病理標本にて、老齢サル(20歳

以上)では脳内にヒトと同様アミロイドが沈着していることを確認した。Rasagiline投与を受けたニホンザルでは、0.25mg/day投与群においてのみ基礎値5-10 pg/mlであったCSF中GDNF値が投与後一週間で100 pg/ml以上と顕著な増加を認めた。さらにCSF中のAbeta 1-42/1-40比は15前後から10前後へと有意に低下した。血清中のAbeta 1-42/1-40比も低下し、臨床的に使用可能な薬剤効果のマーカーとして使用可能である可能性が示唆された。このような変化は、0.1 mg/dayあるいは2 mg/dayのrasagiline投与サルでは認められず、PAの神経栄養因子誘導作用、およびAbeta 1-42/1-40比低下作用は狭い治療域(therapeutic window)をもつことが示された。また、今回の実験で、rasagilineによるCSF中の神経栄養因子増加作用、およびAbeta 1-42/1-40比低下作用は連続投与後1週間で最高に達し、その後、4週後には低下傾向が認められた。このことから、PAの神経保護作用は一定期間の後には低下する可能性が示唆された。今後、rasagiline、selegiline等の長期投与を行いPAの最適な用量のみならず、用法(連続投与か間歇投与か)についても上記マーカーの変動を指標としてニホンザルで決定することが必要である。その研究を進めながら同時に、血清中およびCSF中における神経栄養因子、Abeta 1-42/1-40比の相関を明らかにする。以上の結果が出た時点でAD等の神経変性による認知症の神経保護療法のプロトコールを作成し、臨床応用をするという本研究課題の目標が達成可能となる。現在臨床治験に向けての患者データ収集とワークシート作成を進めている。

D. 考察とE. 結論

PAの作用機序の研究を介して、神経細胞死におけるミトコンドリアシグナル活性化にMAO-Aが関与しているとの新しい知見が得られた。今後、PAのMAO-Aとの結合活性を用いて神経保護薬の活性を定量的に検討する方法を確立し、新しい神経保護薬をデザインすることが可能である。ニホンザルを用いた動物実験で、CSF中の神経栄養因子およびAbeta 1-42/1-40比がPAの神経保護作用のマーカーとなりうることを示された。今後これらのマーカーを用いて世界で初めての神経保護薬として

のPAの臨床治験を開始する予定である。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

Maruyama W, Shamoto-Nagai M, Akao Y, Riederer P, Naoi M. (2006) The effect of neuromelanin on the proteasome activity in human dopaminergic neuroblastoma SH-SY5Y cells. *J. Neural Transm. (Suppl)* in press

Yi H, Maruyama W, Akao Y, Takahashi T, Iwasa K, Youdim MBH, Naoi M. (2006) *N*-Propargylamine protects SH-SY5Y cells from apoptosis induced by an endogenous neurotoxin, *N*-methyl(*R*)salsolinol, through stabilization of mitochondrial membrane and induction of anti-apoptotic Bcl-2. *J. Neural Transm.* 113(1) 21-32

Yi H, Akao Y, Maruyama W, Chen K, Shih J, Naoi M. (2006) Type A monoamine oxidase is the target of an endogenous dopaminergic neurotoxin, *N*-methyl(*R*)salsolinol, leading to apoptosis in SH-SY5Y cells. *J. Neurochem.* 96(2) 541-549

Naoi M, Maruyama W, Shamoto-Nagai M, Yi H, Akao Y, Tanaka M. (2005) Oxidative stress in mitochondria: Decision to survival and death of neurons in neurodegenerative disorders. *Mol. Neurobiol.* 31 (1-3) 81-93.

Shamoto-Nagai M, Maruyama W, Yi H, Akao Y, Tribl F, Gerlach M, Osawa T, Riederer P, Naoi M. (2006) Neuromelanin induces oxidative stress in mitochondria through release of iron: mechanism behind the inhibition of 26S proteasome. *J. Neural Transm.* In press.

Matsumoto K, Akao Y, Hi Y, Shamoto-nagai M, Maruyama W, Naoi M. (2006) Overexpression of amyloid precursor protein induces susceptibility to oxidative stress in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *J. Neural Transm.* In press.

Youdim MBH, Maruyama W, Naoi M. (2005) Neuropharmacological, neuroprotective and amyloid precursor processing properties of selective MAO-B inhibitor antiparkinsonian drug, rasagiline. *Drugs of Today* 41 (6) 369-391

Nakagawa Y, Inuma M, Matuura N, Yi H, Naoi M, Nakayama T, Nozawa T, Akao Y. (2005) A potent apoptosis-inducing activity

of a Sesquiterpene lactone arucanolide, in HL60 cells: a crucial role of apoptosis-inducing factor. *J. Pharmacol. Sci.* 97 (2) 242-252

Naoi M, Maruyama W, Shamoto-Nagai M, Kato Y, Tanaka M. (2005) Oxidative stress in mitochondrial: The involvement in neurodegenerative diseases. In: *Oxidative Stress, Inflammation and Health*, Surh Y-J. and Packer L. (eds) Marcel Dekker, New York, 423-444

Maruyama W, Akao Y, Nitta A, Naoi M. (2005) Neuroprotection by rasagiline, *N*-propargyl-1*R*(+)-aminoindan, and related propargylamines is mediated by suppression of mitochondrial death signal and induction of anti-apoptotic genes. In: *Oxidative Stress, Inflammation and Health*, Surh Y-J. and Packer L. (eds) Marcel Dekker, New York, 609-630

Youdim MBH, Bar Am O, Yogev-Falach M, Weinreb O, Maruyama W, Naoi M, Amit T. (2005) Rasagiline: Neurodegeneration, neuroprotection, and mitochondrial permeability transition. *J. Neurosci. Res.* 79 (1-2) 172-179.

Naoi M, Maruyama W, Nagy GM (2004) Dopamine-derived salsolinol derivatives as endogenous monoamine oxidase inhibitors: Occurrence, metabolism and function in human brains. *NeuroToxicol.* 25 (1-2) 193-204.

Maruyama W, Nitta A, Shamoto-Nagai M, Hirata Y, Akao Y, Youdim M, Furukawa S, Nabeshima T, Naoi M. (2004) *N*-Propargyl-1(*R*)-aminoindan, rasagiline, increases glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in neuroblastoma SH-SY5Y cells through activation of NF- κ B transcription factor. *Neurochem. Int.* 44 (6) 393-400.

Maruyama W, Yi H, Takahashi T, Shimazu S, Ohde H, Yoneda K, Iwasa K, Naoi M. (2004) Neuroprotective function of *R*-(-)-(benzofuran-2-yl)-2-propylamino-pentane, [*R*-(-)-BPAP], against apoptosis induced by *N*-methyl(*R*)salsolinol, an endogenous dopaminergic neurotoxin, in human dopaminergic neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Life Sci.* 75 (1) 107-117.

Shamoto-Nagai M, Maruyama W, Akao Y, Osawa T, Tribl F, Gerlach M, Zucca FA, Zecca

L, Riederer P, Naoi M. (2004) Neuromelanin inhibits enzymatic activity of 26S proteasome in human dopaminergic SH-SY5Y cells. *J. Neural Transm.* 111(10-11) 1253-1265.

Akao Y, Seki N, Nakagawa Y, Yi H, Matsumoto K, Ito Y, Ito K, Funaoka M, Maruyama W, Naoi M, Nozawa Y. (2004) A highly bioactive lignophenol derivative from bamboo lignin exhibits a potent activity to suppress apoptosis induced by oxidative stress in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Bioorg. Med. Chem.* 12 (18) 4791-4801.

Naoi M, Maruyama W. (2004) Monoamine oxidase and the inhibitors: Involvement in cell death and survival of neurons. In: *Monoamine Oxidase inhibitors and their role in neurotransmission (drug development)* Török TL, Klebovich I. (eds), Medicina Publishing House, Budapest, 177-193..

直井信、丸山和佳子 (2004) 神経毒によるパーキンソン病モデル：細胞死機序の解明と神経保護薬の開発，*脳の科学増刊「パーキンソン病のすべて」* 26:157-164.

丸山和佳子、直井信 (2004) 神経保護薬、*内科* 93: 709-712

丸山和佳子、直井信 (2004) Parkinson 病の発症機序-Up date, *医学のあゆみ*, 208: 477-481

丸山和佳子、永井雅代、直井信(2004) 弧発性パーキンソン病におけるドパミン神経選択的細胞死の機序：酸化ストレスとプロテアソーム機能障害を結ぶもの

Prog. Med. 24: 3054-3058

実験用霊長類の心理的ストレスを評価する免疫学的指標と飼育環境のエンリッチ実験動物技術39, 97-104, 2004

Malignant NK/T-cell lymphoma associated with simian Epstein-Barr virus infection in a Japanese macaque (*Macaca fuscata*) in a Japanese macaque (*Macaca fuscata*) *Exp. Anim.*, 54, 101-105, 2005

Kamada, S., Kikkawa, U., Tsujimoto, Y., Hunter, T. Nuclear Translocation of Caspase-3 Is Dependent on Its Proteolytic Activation and Recognition of a Substrate-like Protein(s). *J. Biol. Chem.*, 280: 857-860, 2005

Cadden, IS., Johnston, BT., Connolly, R., Gates, D., Tsujimoto, Y., Eguchi, Y., McGinty, A. An investigation into the role of

- Bcl-2 in neuroendocrine differentiation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 326: 442-448, 2005
- Ono, M., Sawa, Y., Ryugo, M., Alechine, A.N., Shimizu, S., Sugioka, R., Tsujimoto, Y., and Matsuda, H. BH4 peptide derivative from Bcl-xL attenuates ischemia/reperfusion injury through anti-apoptotic mechanism in rat hearts. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 27:117-121, 2005
- Zhang, L., Shimizu, S., and Tsujimoto, Y. Two distinct Fas-activated signaling pathways revealed by an anti-tumor drug D609. *Oncogene*, 24:2954-2962, 2005
- Nakagawa, T., Shimizu, S., Watanabe, T., Yamaguchi, O., Otsu, K., Yamagata, H., Inohara, H., Kubo, T., and Tsujimoto, Y. Cyclophilin D-dependent mitochondrial permeability transition regulates some necrotic but not apoptotic death. *Nature* 434: 652-658, 2005
- Elinder, F., Akanda, N., Tofighi, R., Shimizu, S., Tsujimoto, Y., Orrenius, S. and Ceccatelli, S. Opening of plasma membrane voltage-dependent anion channels (VDAC) precedes caspase activation in neuronal apoptosis. *Cell Death Diff.* 12: 1134-1140, 2005
- Chen, C., Shimizu, S., Tsujimoto, Y. and Motoyama, N. Chk2 regulates transcription-independent 53-mediated apoptosis in response to DNA damage. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 333: 427-431, 2005
- Kamada, S., Kikkawa, U., Tsujimoto, Y. and Hunter, T. A-kinase anchoring protein 95 functions as a potential carrier for the nuclear translocation of active caspase-3 through an enzyme-substrate like association. *Mol. Cell. Biol.* 25: 9469-9477, 2005
- Tsujimoto, Y. and Shimizu, S. Another way to die: autophagic programmed cell death. *Cell Death Diff.* 12: 1528-1534, 2005
- Tsuruta, F., Sunayama, J., Mori, Y., Hattori S., Shimizu, S., Tsujimoto, T., Yoshioka, K. and Gotoh, Y. JNK promotes Bax translocation to mitochondria through phosphorylation of 14-3-3 proteins. *EMBO J.* 23: 1889-1899, 2004
- Hitomi, J., Katayama, T., Eguchi, Y., Kudo, T., Taniguchi, M., Koyama, Y., Manabe, T., Yamagishi, S., Bando, Y., Imaizumi, K., Tsujimoto, Y. and Tohyama M. Involvement of caspase-4 in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and Ab-induced cell death. *J. Cell Biol.* 165: 347-356, 2004
- Zhang, L., Shimizu, S., Sakamaki, K., Yonehara, S., and Tsujimoto, Y. A caspase-8-independent signalling pathway activated by Fas ligation leads to exposure of Bax N-terminus. *J. Biol. Chem.* 279: 33865-33874, 2004
- Lee, J.-H., Jeon M.-H., Seo Y.-J., Lee, Y.-J., Ko J. H., Tsujimoto, Y. and Lee, J.-H. CA repeats in the 3' UTR of bcl-2 mRNA mediate constitutive decay of bcl-2 mRNA. *J. Biol. Chem.* 279: 42758-42764, 2004
- Shigeomi Shimizu, S., Kanaseki, T., Mizushima, N., Mizuta, K., Arakawa-Kobayashi, S., Thompson, C. B., and Tsujimoto, Y. A role of Bcl-2 family of proteins in non-apoptotic programmed cell death dependent on autophagy genes. *Nature Cell Biol.* 6:1221-1228, 2004
- Sugioka, R., Shimizu, S. and Tsujimoto, Y. Fzo1, a protein involved in mitochondrial fusion, inhibits apoptosis. *J. Biol. Chem.* 279: 52726-52734, 2004
- Kanamori, D., Okamura, T., Yamamoto, H., Shimizu, S., Tsujimoto, Y., and Ueyama, N. Structure of the small-molecule Bcl-2 inhibitor (BH3I-2) and its related simple model in protonated and deprotonated forms. *Bull Chem. Soc. Jap.* 77: 2057-2064, 2004
- Kamada, S., Kikkawa, U., Tsujimoto, Y., Hunter, T. Nuclear Translocation of Caspase-3 Is Dependent on Its Proteolytic Activation and Recognition of a Substrate-like Protein(s). *J. Biol. Chem.*, 280: 857-860, 2005
- Cadden, IS., Johnston, BT., Connolly, R., Gates, D., Tsujimoto, Y., Eguchi, Y., McGinty, A. An investigation into the role of Bcl-2 in neuroendocrine differentiation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 326: 442-448, 2005
- Ono, M., Sawa, Y., Ryugo, M., Alechine, A.N., Shimizu, S., Sugioka, R., Tsujimoto, Y., and Matsuda, H. BH4 peptide derivative from Bcl-xL attenuates ischemia/reperfusion injury through anti-apoptotic mechanism in rat hearts. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 27:117-121, 2005

Zhang, L., Shimizu, S., and Tsujimoto, Y.
Two distinct Fas-activated signaling pathways
revealed by an anti-tumor drug D609.
Oncogene, in press.

Nakagawa, T., Shimizu, S., Watanabe, T.,
Yamaguchi, O., Otsu, K., Yamagata, H.,
Inohara, H., Kubo, T., and Tsujimoto, Y.
Cyclophilin D-dependent mitochondrial
permeability transition regulates some necrotic
but not apoptotic death. *Nature*, in press

Nakaya Y., Yamane T., Shiraishi H.,
Matsubara E., Wang H.-Q., Sato T., Wang R.,
De Strooper B., Shoji M., Komano H.,
Yanagisawa K., Ihara Y., Paul E. Fraser P.E.,
St George-Hyslop P., and Nishimura M.
Random mutagenesis of Presenilin 1 identifies
novel mutants exclusively generating longer
Amyloid β peptides

J. Biol. Chem. 280:19070-19077, 2005

Shiraishi H., Marutani T., Wang H.-Q.,
Maeda Y., Kurono Y., Takashima A., Araki
W., Nishimura M., Yanagisawa K., and
Komano H

Reconstitution of γ -secretase by truncated
presenilin (PS) fragments revealed that PS C-
terminal transmembrane domain is critical for
formation of γ -secretase complex
Genes to Cells 11:83-93, 2006

Nogalska A., Engel W.K., McFerrin J.,
Kokame K., Komano H., and Askanas V.
Homocysteine-induced endoplasmic reticulum
protein (Herp) is up-regulated in sporadic
inclusion-body myositis and in endoplasmic
reticulum stress-induced cultured human
muscle fibers

J. Neurochem. 96: 1491-1499, 2006

Araki W., Saito S., Takahashi-Sasaki N.,
Shiraishi H., Komano H., and Murayama K.S.
Characterization of APH-1 mutants with a
disrupted transmembrane GxxxG motif

J. Mol. Neurosci. 印刷中 2006

Shiraishi H., Sai X., Wang H.-Q., Maeda Y.,
Kurono Y., Nishimura M., Yanagisawa K., and
Komano H.

PEN-2 enhances g-cleavage after the formation
of Presenilin heterodimer.

J. Neurochemistry 90: 1402-1413 (2004)

Hashimoto M, Nitta A, Fukumitsu H, No
moto H, Cen X., Nitta A., Ohya

S., Zhao Y., Ozawa N., Mouri A., I
bi D., Wang L., Suzuki M., Saito K., I
to Y., Kawagoe T., Noda Y., Ito Y.,

Furukawa S., and Nabeshima T., (2
006) An analogue of dipeptide-like structur
e of FK506 increases GDNF expression th
rough CREB activated by Hsp90/Akt signali
ng pathway. *J. Neurosci.* in press

Yan Y., Nitta A., Mizoguchi H., Yamada K.,
and Nabeshima T., (2006) Relapse of
methamphetamine-seeking behavior in
C57BL/6J mice demonstrated by a
reinstatement procedure involving intravenous
self-administration. *Behav Brain Res.* 15,
137-143.

Mizuno T., Kuno R., Nitta A., Nabeshima T.,
Zhang G., Kawanokuchi J., Wang J., Jin S.,
Takeuchi H., and Suzumura A., (2005)
Protective effects of nicergoline against neuronal
cell death induced by activated microglia and
astrocytes. *Brain Res.* 1066, 78-85.

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.,
(2005) 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.

Ishikawa K., Nitta A., Mizoguchi H., Mohri
A., Murai R., Miyamoto Y., Noda Y., Kitaichi
K., Yamada K., and Nabeshima T., (2005)
Effects of single and repeated administration of
methamphetamine or morphine on
neuroglycan C gene expression in the rat brain.
Int J Neuropsychopharmacol. 7, 1-9

Hashimoto M., Nitta A., Fukumitsu H.,
Nomoto H., Shen L. and Furukawa S. (200
5) Involvement of glial cell line-derived ne
urotrophic factor in activation processes of
rodent macrophages. *J. Neurosci. Res.* 79, 4
76-487.

Miyoshi M., Nadai M., Nitta A., Ueyama J.,
Shimizu A., Takagi K., Nabeshima T., Takagi
K., Saito K. and Hasegawa T. (2005) Role of
tumor necrosis factor- α in down-regulation of
hepatic cytochrome P450 and P-glycoprotein
by endotoxin. *Eur. J. Pharmacol.* 507, 229-
237. Shen L, Furukawa S (2005)

- Inflammation-induced GDNF improves locomotor function after spinal cord injury. *Neuroreport*. 16, 99-102
- Miyoshi M, Nadai M, Nitta A, Ueyama J, Shimizu A, Takagi K, Nabeshima T, Takagi K, Saito K, Hasegawa T (2005) Role of tumor necrosis factor-alpha in down-regulation of hepatic cytochrome P450 and P-glycoprotein by endotoxin. *Eur J Pharmacol.*, 507, 229-37
- Hashimoto M, Nitta A, Fukumitsu H, Nomoto H, Shen L, Furukawa S (2005) Involvement of glial cell line-derived neurotrophic factor in activation processes of rodent macrophages. *J. Neurosci. Res.*, 79, 476-487
- Yan Y, Mizuno T, Nitta A, Yamada K, Nabeshima T (2004) Nefiracetam attenuates methamphetamine-induced discriminative stimulus effects in rats. *Ann. N Y. Acad. Sci.*, 1025, 274-278.
- Zeng N, Nakajima A, He J, Nitta A, Yamada K, Nabeshima T (2004) Fos expression associated with the discriminative stimulus effects of methamphetamine in rats. *Ann. N Y. Acad. Sci.*, 1025, 236-241.
- Wang D, Noda Y, Zhou Y, Nitta A, Nabeshima T, Yu Q (2004) Effects of sodium houthuyfonate on phosphorylation of CaMK II, CREB and ERK 1/2 and expression of c-Fos in macrophages. *Int. Immunopharmacol.*, 4, 1083-1088.
- Nitta A, Nishioka H, Fukumitsu H, Furukawa Y, Sugiura H, Shen L, Furukawa S (2004) Hydrophobic dipeptide, Leu-Ile, protects against neuronal death by inducing BDNF and GDNF synthesis. *J. Neurosci. Res.*, 78, 250-258
- Yamada Y, Shimizu K, Nitta A, Soumiya H, Fukumitsu H, Furukawa S (2004) Axonal regrowth downregulates the synthesis of glial cell line-derived neurotrophic factor in the lesioned rat sciatic nerve. *Neurosci. Lett*, 364, 11-15
- Kinukawa H, Jikou T, Nitta A, Furukawa Y, Hashimoto M, Fukumitsu H, Nomoto H, Furukawa S (2004) cAMP/protein kinase A signal attenuates Ca²⁺-induced fibroblast growth factor-1 synthesis in rat cortical neurons. *J. Neurosci. Res.*, 77, 487-97
- Nitta A, Zheng WH, Quirion R (2004) Insulin-like growth factor-1 prevents neuronal cell death induced by corticosterone through the activation of the PI3K/Akt pathway. *J. Neurosci. Res.* 76, 98-103
- Hamdy MM, Noda Y., Miyazaki M., Mamiya Y., Nozaki A., Nitta A., Sayed M., Assi AA., Gomaa A., Nabeshima T (2004) Molecular mechanisms in dizocilpine-induced attenuation of development of morphine dependence: an association with cortical Ca²⁺/calmodulin-dependent signal cascade. *Behav. Brain Res.* 152, 263-270
- Mizoguchi H, Yamada K, Mizuno M, Mizuno T, Nitta A, Noda Y, Nabeshima T (2004) Regulations of methamphetamine reward by extracellular signal-regulated kinase 1/2/ets-like gene-1 signaling pathway via the activation of dopamine receptors. *Mol. Pharmacol.* 65, 1293-1301
- Maruyama W, Nitta A, Shamoto-Nagai M, Hirata Y, Akao Y, Furukawa S, Nabeshima T, Naoi M (2004) *N*-Propargyl-1(*R*)-aminoindan, rasagiline, increases glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in neuroblastoma SH-SY5Y cells through activation of NF- κ B transcription factor. *Neurochem. Int.* 44, 393-400
- Nakajima A, Yamada K, Nagai T, Uchiyama T, Miyamoto Y, Mamiya T, Nitta A, Mizuno M, Tran MH, Seto A, Yoshimura M, Kitaichi K, Hasegawa T, Saito K, Yamada Y, Seishima M, Sekikawa K, Kim HC and Nabeshima T (2004) Role of TNF- α in methamphetamine-induced drug dependence and neurotoxicity. *J. Neurosci.* 24, 2212-2215
- Nagai T, Yamada K, Yoshimura M, Ishikawa K, Miyamoto M, Hashimoto K, Noda Y, Nitta A and Nabeshima T (2004) Tissue plasminogen activator-plasmin system participates in the rewarding effect of morphine by regulating dopamine release. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 101, 3650-3655

学会発表

Naoi M. Possible role of salsolinol and Parkinson's disease. "Dopamine Oxidation and Parkinson's disease" SFN Satellite Meeting, November 11, 2005, Washington DC, USA

Maruyama W, Shamoto-Nagai M, Yi H, Riederer P, Naoi M. Neuromelanin inhibits 6S proteasome in dopamine neurons via increased oxidative

stress in mitochondria by released iron. 9th International Symposium on Parkinson Research, November 9-11, 2005, Washington DC, USA

Naoi M, Maruyama W, Yi H. Dopamine and dopamine quinone activate apoptotic signaling in mitochondria by different mechanisms. 35th Annual Meeting of Society for Neuroscience (SFN), November 12-16, 2005, Washington DC, USA

Maruyama W, Shamoto-Nagai M, Zecca L, Riederer P, Naoi M. Neuromelanin induces mitochondrial dysfunction and neuronal cell death: relevance to the pathogenesis of Parkinson's disease. 35th Annual Meeting of Society for Neuroscience (SFN), November 12-16, 2005, Washington DC, USA

Naoi M, Maruyama W, Shamoto-Nagai M, Yi H, Zecca L. Mechanism underlying cytotoxicity of neuromelanin and dopamine-quinone: Involvement in pathogenesis of Parkinson's disease. 19th International Pigment Cell Conference, "A Focus on Human Pigmentary Disease", September 18-22, 2005, Reston, Virginia, USA

Naoi M, Maruyama W, Nitta M, Nagai-Shamoto M, Youdim M. Propargylamines increase neurotrophic factors, GDNF and BDNF: Analyses of the CSF from parkinsonian patients and studies on cellular and animal models. 16th International Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders. June 5-9, 2005, Berlin, Germany

Maruyama W, Naoi M. The effect of neuromelanin on the proteasome activity in human dopaminergic SH-SY5Y cells. 6th International Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders. June 5-9, 2005, Berlin, Germany

Yi H, Akao Y, Maruyama W, Nagai-Shamoto M, Naoi M. Dopamine induces apoptosis through generation of superoxide and quinone. 6th International Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders. June 5-9, 2005, Berlin, Germany

Nagai M, Maruyama W, Naoi M, Zecca L, Riederer P. Neuromelanin inhibits the proteasome activity through increased oxidative stress. 6th International Congress on

Parkinson's Disease and Related Disorders. June 5-9, 2005, Berlin, Germany

Naoi M, Akao Y, Maruyama. Dopamine induces apoptosis through generation of superoxide and quinone. 78 回日本生化学会大会 2005年 10月19—23日、神戸

Maruyama W, Shamoto-Nagai M, Naoi M. Neuromelanin induces mitochondrial dysfunction and neuronal cell death through oxidative stress by released iron. 78 回日本生化学会大会 2005年 10月19—23日、神戸

丸山和佳子、直井信 ニューロメラニンは鉄の放出を介して 26S プロテアゾームを阻害する。第5回パーキンソン病フォーラム、2005年8月27日、浦安

丸山和佳子 直井信 蛋白質の酸化アルデヒド修飾はパーキンソン病の病因に関与する 第46回日本神経学総会、2005年5月25-27日、鹿児島

丸山和佳子、直井信 パーキンソン病における Propargylamine 化合物による神経保護療法：作用機序の解明と臨床応用の可能性 第13回カテコールアミンと神経疾患研究会、2005年4月23日、東京

Maruyama W, Shamoto-Nagai M, Naoi M. Role of mitochondrial dysfunction and oxidative modification of protein in neurodegeneration of Parkinson's disease. 34th Annual Meeting, Society for Neuroscience, October 23, 2004, San Diego, USA

Naoi M, Maruyama W, Yi H, Shih JC, Chen K. Monoamine oxidase type A is the site to decide cell death and survival. 34th Annual Meeting, Society for Neuroscience, October 24, 2004, San Diego, USA

Naoi M, Maruyama W, Yi H, Akao Y, Chen K, Shih JC Type A monoamine oxidase determines cell death and survival, 11th Amine Oxidase Workshop, "Amine Oxidases: Function and Dysfunction", July 25-29, 2004, St. Andrews, Scotland

Maruyama W, Shamoto-Nagai M, Youdim MBH, Naoi M. Propargylamines protect neuronal cell death through induction of neuroprotective proteins, 11th Amine Oxidase Workshop, "Amine Oxidases: Function and Dysfunction", July 25-29, 2004, St. Andrews, Scotland

- Naoi M, Maruyama W, Yi H, Shamoto-Nagai, Akao Y. Oxidative stress in mitochondrial: Decision to survival and death of neurons in neurodegeneration, ISN Satellite Meeting, "Oxidative Stress in Neurodegenerative Disorders", February 7-11, 2004, Guilin, China, p. 28-29.
- Yi H, Maruyama W, Akao Y, Naoi M. Induction of cell death by peroxynitrite: the intracellular mechanism and regulation, ISN Satellite Meeting, "Oxidative Stress in Neurodegenerative Disorders", February 7-11, 2004, Guilin, China. P. 62-64.
- Maruyama W, Nitta A, Nagai-Shamoto M, Naoi M. Mechanism behind neuroprotection by propargylamines. Neuro 2004, September 21-23, 2004, 大阪
- Naoi M, Maruyama W, Nagai-Shamoto M. Involvement of neuromelanin in selective vulnerability of dopamine neurons in Parkinson's disease. Neuro 2004, September 21-23, 2004, 大阪
- Shamoto-Nagai M, Maruyama W, Isobe K, Akao Y, Osawa T, Naoi M. neuromelanin inhibits enzymatic activity of 26S proteasome in dopaminergic SH-SY5Y cells; Involvement in Parkinson's disease. 77 回 日本生化学会大会 2004 年 10 月 13-16 日、横浜
- Maruyama W, Nagai M, Nitta A, Naoi M. Intracellular mechanism of neuroprotection by rasagiline an anti-Parkinson drug 77 回 日本生化学会大会、2004 年 10 月 13-16 日、横浜
- 丸山和佳子、直井信 パーキンソン病のプロテアソーム障害における酸化修飾タンパクの関与 第 45 回日本神経学会総会、平成 16 年 5 月 11-14 日、東京
- 直井信、丸山和佳子 経口投与可能な神経保護薬 rasagiline の作用機序の検討 第 45 回日本神経学会総会、平成 16 年 5 月 11-14 日、東京
- 丸山和佳子、永井雅代、直井信 弧発性パーキンソン病におけるドパミン神経選択的細胞死の機序：酸化ストレスとプロテアソーム機能障害を結ぶもの 第 12 回カテコールアミンと神経疾患研究会、平成 17 年 4 月 17 日、東京
- マカク病理解剖例における心臓病変の病理
- 組織学的検索 霊長類研究 20 supplement 50, 2004
- Tsujimoto, Y.
Mitochondrial membrane permeabilization during cell death
Cold Spring Harbor Meeting on "Programmed Cell Death"
9/21~9/25, 2005
Cold Spring Harbor, USA
- Tsujimoto, Y.
Mitochondrial membrane permeabilization during cell death
Bari International Conference on Mitochondria
12/18~12/22, 2005
Bari, Italy
- 辻本 賀英
Multiple mechanisms of cell death and their regulation by Bcl-2
第 28 回日本分子生物学会年会
平成 17 年 12 月 8 日
福岡
- 清水重臣、辻本賀英
JNKによるオートファジー様細胞死の制御
第 28 回日本分子生物学会年会
平成 17 年 12 月 8 日
福岡
- 柳田 寛、恵口 豊、辻本賀英
in vitro ブレッキング系を用いたアポトーシスブレッキングに関わる因子の同定
第 28 回日本分子生物学会年会
Tsujimoto, Y.
Programmed cell death and Cancer: Two distinct forms of programmed cell death induced by DNA damages
International Symposium on "Recent Advances in Apoptotic Research"
5/5~5/8, 2004 Seoul, Korea
- Tsujimoto, Y.
Regulation of non-apoptotic programmed cell death by the Bcl-2 family members
12th Euroconference on Apoptosis
9/17~9/20, 2004
Crete, Greece
- Tsujimoto, Y.
Regulation of apoptotic and non-apoptotic programmed cell death by Bcl-2 family.
AACR Special Conference ""
1/26~1/30, 2005
Hawaii, USA
- 辻本 賀英
Regulation of cell death via mitochondrial channel

第81回日本生理学会・シンポジウム

平成15年5月3日

札幌

青戸 守、辻本 賀英

Acinus 欠損マウスの解析

第81回日本生理学会

平成15年5月3日

札幌

Y. Tsujimoto

Regulation of programmed cell death by Bcl-2 family of proteins

16th International Congress of the IFAA
8/25, 2004

京都

清水 重臣、辻本 賀英

Bcl-2ファミリー蛋白によるnon-apoptotic
プログラム細胞死の制御

第27回日本分子生物学会年会

平成16年12月8日

神戸

中川崇、清水重臣、辻本賀英

サイクロフィリンDノックアウトマウスの解析

第27回日本分子生物学会年会

平成16年12月10日

神戸

中尾 斉仙、恵口 豊、児玉 高志、辻本
賀英

アポトーシス促進因子Baxの活性化に伴う構
造変化の解析

第27回日本分子生物学会年会

平成16年12月10日

神戸

新熊 忠信、恵口 豊、辻本 賀英

小胞体ストレス誘導性アポトーシスにおける
Cytochrome c の役割

第27回日本分子生物学会年会

平成16年12月10日

神戸

杉岡 梨恵、清水 重臣、辻本 賀英

ミトコンドリア融合に関与する因子Fzo1によ
るアポトーシス抑制

第27回日本分子生物学会年会

平成16年12月10日

神戸

水田健、清水重臣、辻本賀英

Bcl-2ファミリー蛋白質非依存的シトクロムc
漏出機構の解析

第27回日本分子生物学会年会

平成16年12月10日

神戸

駒野宏人

Effects of homocysteine on amyloid β -
protein generation

第48回日本神経化学学会大会シンポジウム「ア
ルツハイマー病発症の危険因子と防御因子-
予防と創薬への展開」2005年9月28日 福岡

丸谷寿裕、白石博久、王華芹、荒木亘、
西村正樹、柳澤勝彦、駒野宏人

Characterization of γ -secretase

complex reconstituted by truncated
presenilin fragments

第48回日本神経化学学会大会 2005年9月
28日 福岡

鄒 鶴、白石博久、高 美姫、キョウ建
生、于 文新、駒野宏人、柳澤勝彦、道川
誠

Deficiency in presenilin-1 and -2
alters overall glycosylation of
membrane proteins in fibroblasts:
protein specific up or down regulated
maturation by presenilin-1 and -2.

第48回日本神経化学学会 2005年9月28日
福岡

丸谷寿裕、白石博久、王華芹、荒木亘、
西村正樹、柳澤勝彦、駒野宏人

Analysis of active γ -secretase

complex reconstituted by truncated
presenilin (PS) fragments

第78回日本生化学会大会 2005年10月22日
神戸

Hiroto Komano

“Mechanism underlying the generation of
amyloid β -protein”

International Symposium Meeting for “Lon
gevity and Health”,

2004年9月20日, Jeju, Korea

Hiroto Komano

Mechanism underlying the regulation of p
resenilin-mediated γ -secretase activity

白石博久、王華芹、前田康弘、荒木亘、
西村正樹、柳澤勝彦、駒野宏人

プレセニンC末端配列の欠失によるAb産
生の促進

第27回日本神経科学学会、第47回日本神経
化学学会大会合同大会Neuro2004 (2004年9
月22日大阪)

白石博久、王華芹、前田康弘、荒木亘、
西村正樹、柳澤勝彦、駒野宏人

プレセニリン膜ドメインによる γ セクレターゼ活性の制御機構について

第23回日本痴呆学会 (2004年9月29日東京)

白石博久、王華芹、西村正樹、柳澤勝彦、駒野宏人

Roles of presenilin carboxyl-terminal tail in Ab generation and presenilin endoproteolysis

第77回日本生化学大会 (2004年10月15日横浜)

H. Shiraishi, H.-Q. Wang, Y. Maeda, M. Nishimura, K. Yanagisawa and H. Komano Roles of presenilin carboxyl-terminal tail in γ -secretase activity and presenilin endoproteolysis
34th Annual Meeting of Society for Neuroscience
San Diego, CA USA. Oct 23, 2004

駒野宏人

シンポジウム「家族性アルツハイマー病原因遺伝子 (APPおよびPresenilin) によるアミロイド β 蛋白産生および神経機能調節機構について」

第27回日本神経科学大会・第47回日本神経化学会大会合同大会Neuro2004 (2004年9月22日 大阪)

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, Jun.28-Jul.3, 2005)

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, Jun.28-Jul.3, 2005)

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, Aug.8, 2005)

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, Aug.8, 2005)

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-Ile, increases glial cell line-derived neurotrophic factor expression through CREB activated by Hsp90/Akt signaling pathway.

Taiwan-Japan Joint Seminar (Nagoya, Japan, Aug.8, 2005)

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-Ile on methamphetamine-induced dependence.

Taiwan-Japan Joint Seminar (Nagoya, Japan, Aug.8, 2005)

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 sigma1 receptor agonist, SA-4503.

Taiwan-Japan Joint Seminar (Nagoya, Japan, Aug.8, 2005)

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, Aug.8, 2005)

Cen, 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. (Poster presentation): An analogue of dipeptide-like structure of FK506 increases GDNF expression through CREB activated by Hsp90/Akt signaling pathway.

Japan-Canada: Joint Workshop on Brain Science (Tokyo, January 18, 2006)

Niwa, M., Nitta, A., Yamada, Y., Nakajima, A., Saito, K., Seishima, M., Shen, L., Noda, Y., Furukawa, S. and Nabeshima, T. (Poster presentation) : An inducer for GDNF and TNF- α protects methamphetamine-induced reward and sensitization.

Japan-Canada: Joint Workshop on Brain Science (Tokyo, January 18, 2006)

新田淳美：薬剤の適正使用を目指して - 遺伝子・動物・臨床研究すべての統合 - . 第10回鶴舞公開セミナー (名古屋, 2005. 4. 21)

丹羽美苗, 新田淳美, 山田裕一郎, 斉藤邦明, 清島満, Liya S., 野田幸裕, 鍋島俊隆 : GDNFの産生誘導剤Leu-Ileのメタンフェタミン依存抑制効果.

第107回日本薬理学会近畿部会 (金沢, 2005. 6. 24)

Yan, Y., Nitta, A., Mizoguchi, H., Yamada, K. and Nabeshima, T. : Relapse of METH dependence in C57BL/6J mice demonstrated by reinstatement of self-administration.

第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会合同年会 (大阪, 2005. 7. 6-8)

石川和宏, 新田淳美, 溝口博之, 毛利彰宏, 村井里菜, 宮本嘉明, 野田幸裕, 北市清幸, 山田清文, 鍋島俊隆 : メタンフェタミン連続投与による脳内ニューログリカンCの発現変化.

第51回日本薬学会東海支部総会・大会 (岐阜, 2005. 7. 12)

新田淳美, 丹羽美苗, 曾南, 伊東亜紀雄, 野田幸裕, 鍋島俊隆, 平松正行, 三輪将也 : 可塑的脳機能障害におけるニコチン性コリン作動性神経系の役割 (III) - ストレス誘発うつ病および学習記憶モデル動物の神経機能障害に対するニコチンの作用 - . 財団法人喫煙科学研究財団第20回平成16年度助成研究発表会 (東京, 2005. 7. 21)

新田淳美, 本多裕之, 古川昭栄, 古川美子 : タバコ成分中のカテコール化合物の神経栄養因子促進と神経保護効果. 財団法人20回平成16年度助成研究発表会 (東京, 2005. 7. 21)

新田淳美 (シンポジウム講演) : Action of hydrophobic dipeptide Leu-Ile on the neuroprotection and drug dependence. (奨励賞受賞シンポジウム)

第48回日本神経化学学会大会 (福岡, 2005. 9.

28-30)

丹羽美苗, 新田淳美, 山田裕一郎, 柴田葉子, 斉藤邦明, 清島満, Liya Shen, 野田幸裕, 鍋島俊隆 : A possibility of Leu-Ile as a novel therapeutic agent for morphine-induced dependence.

第48回日本神経化学学会大会 (福岡, 2005. 9. 28-30)

村井里菜, 野田幸裕, 毛利彰宏, 新田淳美, 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情動障害の発現における前頭前皮質グルタミン酸伝達系の関与.

第108回日本薬理学会近畿部会 (西宮, 2005.11.1)

Nabeshima, T., Nakajima, A., Nagai, T., Uchiyama, T., Miyamoto, Y., Mamiya, Y., He, J., Nitta, A., Mizuno, M., Manh, Hung, T., Seto, A., Yoshimura, M., Kitaichi, K., Hasegawa, T., Saito, K., Yamada, Y., Seisima, Y., Kenji, S., Kim, H., Yamada, K. : Tumor Necrosis Factor- α Protects Methamphetamine-Induced Drug Dependence and Neurotoxicity. 34th Society for Neuroscience 2004 (San Diego Oct. 24, 2004)

Kim, D.S., Shin, E.J., Nabeshima, T., Kim, W.K., Jung, M.E., Kwon, M.S., Kim, Y.J., Jung, B.D., Wie, M.B., Choi, K.H., Lim, Y.K., Jhoo, W.K., Park, D.H., Saito, K., Noda, Y., Nitta, A., Kim, H.C. : Dual Role of Tumor Necrosis Factor in The Dependence and Neurotoxicity Induced by Dextromethorphan. 34th Society for Neuroscience 2004 (San Diego Oct. 25, 2004)

Nitta, A., Nishikoka, H., Fukumitsu, H., Furukawa, Y., Nabeshima, T., Furukawa, S. : Hydrophobic Dipeptide, Leu-Ile, Protects Against Neuronal Death By Inducing BDNF and GDNF Synthesis. 34th Society for Neuroscience 2004 (San Diego Oct. 27, 2004)

Nagai, T., Yamada, K., Yoshimura, M., Ishikawa, K., Miyamoto, Y., Hashimoto, K., Noda, Y., Nitta, A., Takuma, K., Nabeshima, T. : Role of Tissue Plasminogen Activator-Plasmin System in The Rewarding Effect of Morphine. 34th Society for Neuroscience 2004 (San Diego Oct. 27, 2004)

Zeng, N., Nitta, A., Miyazaki, M., Noda, Y., Itoh A., Nabeshima, T. : Effects of Nicotine on Stress Response in Mice. 第7

回ニコチン・薬物依存研究フォーラム学術年会（東京，2004. 5. 29）

Yan Y, Nitta A, Yamada K, Mizoguchi H, Nagai T, Nabeshima T: Tissue plasminogen activator (t-PA) is involved in morphine-induced rewarding effects ニコチン・薬物依存研究フォーラム 第7回年会（東京，2004. 5. 29）

新田淳美，丹羽美苗，山田裕一郎，大谷晋，中島晶，斉藤邦明，清島満，Liya Shen，鍋島俊隆：メタンフェタミンによって誘導される神経毒性に対するTNF- α およびGDNFの影響 神経組織の成長・再生・移植研究会第19回学術集会（岐阜，2004. 6. 19）

山田喜久，清水克時，新田淳美，宗宮仁美，福光秀文，古川昭栄：損傷座骨神経の軸索再生に伴うグリア細胞由来神経栄養因子（GDNF）産生の経時的変化 神経組織の成長・再生・移植研究会第19回学術集会（岐阜，2004. 6. 19）

于一民，松山幸弘，中島正二郎，新田淳美，石黒直樹：methylprednisoloneがラット急性脊髄損傷におけるiNOSとapoptosisへ与える影響

神経組織の成長・再生・移植研究会第19回学術集会（岐阜，2004. 6. 19）

中島正二郎，松山幸弘，于一民，新田淳美，石黒直樹：ラット急性脊髄損傷モデルにおけるメチルプレドニゾロンのグリア細胞由来神経栄養因子産生に対する影響

神経組織の成長・再生・移植研究会第19回学術集会（岐阜，2004. 6. 19）

丹羽美苗，新田淳美，山田裕一郎，斉藤邦明，清島満，Liya Shen，鍋島俊隆：モルヒネ依存に対する疎水性ジペプチドLeu-Ileの抑制効果 神経組織の成長・再生・移植研究会第19回学術集会（岐阜，2004. 6. 19）

村井里菜，野田幸裕，永井拓，新田淳美，鍋島俊隆：フェンシクリジン連続投与によるグルタミン酸トランスポーターの発現変化

第50回日本薬学会東海支部大会（名古屋市，2004. 7. 3）

新田淳美，山田裕一郎，丹羽美苗，中島晶，Liya Shen，鍋島俊隆：メタンフェタミンの神経毒性に対する腫瘍壊死因子およびグリア細胞株由来神経栄養因子の影響

第31回日本トキシコロジー学会学術年会（大阪，2004. 7. 6-8）

Nitta A., Nabeshima T., Furukawa S.: Hydrophobic dipeptide, Leu-Ile, protects neuronal death by inducing BDNF and GDNF synthesis 日本トキシコロジー学会学術年会シンポジウム（大阪，2004. 7. 6-8）

Yijing Yan, 山田清文，新田淳美，溝口博之，永井拓，鍋島俊隆：t-PA is involved in morphine-induced rewarding effects 第34回日本神経精神薬理学会／第26回日本生物学的精神医学会・合同年会（東京，2004. 7. 21-23）

新田淳美（ワークショップ）：The effects of TNF- α on the methamphetamine-induced drug dependence；メタンフェタミンによる薬物依存に対するTNF- α およびジペプチドの治療薬としての可能性第34回日本神経精神薬理学会／第26回日本生物学的精神医学会・合同年会（東京，2004. 7. 21-23）

毛利彰宏，野田幸裕，野田明宏，由良義充，新田淳美，古川宏，鍋島俊隆：統合失調症モデルマウスに認められる認知障害とCa²⁺/calmodulin kinase IIの関与 第2回21世紀COEシンポジウム ポスター発表（名古屋，2004. 7. 23）

丹羽美苗，新田淳美，山田裕一郎，斉藤邦明，清島満，Liya Shen，野田幸裕，鍋島俊隆：モルヒネ依存形成における疎水性ジペプチドLeu-Ileの役割 第2回21世紀COEシンポジウム ポスター発表（名古屋，2004. 7. 23）

新田淳美，丹羽美苗，大谷晋，山田裕一郎，斉藤邦明，清島満，Liya Shen，古川昭栄，鍋島俊隆：疎水性ジペプチドLeu-Ileの神経保護および薬物依存抑制作用 第2回21世紀COEシンポジウム 若手発表（名古屋，2004. 7. 23）

新田淳美，山田裕一郎，丹羽美苗，中島晶，Liya Shen，鍋島俊隆：メタンフェタミンの神経毒性に対する腫瘍壊死因子およびグリア細胞株由来神経栄養因子の影響

第27回日本神経科学大会・第47回日本神経化学会大会合同大会（大阪，2004. 9. 21-23）

新田淳美，：Leu-Ile が脳内TNF α やGDNFを産生誘導

第34回日本神経精神薬理学会／第26回日本生物学的精神医学会（東京，2004. 7. 21-23）

新田淳美、古川昭栄、鍋島俊隆：神経栄養因子産生誘導化合物の糖尿病誘発神経変性疾患などの治療薬としての可能性第32回薬物活性シンポジウム－生活習慣病の克服へのアプローチ（大阪2004. 11. 2）

大谷晋、新田淳美、Cen Xiaobo, Zhao Yiglan、野田幸裕、川越徹也、鍋島俊隆：神経保護作用および薬物依存形成抑制作用を示す疎水性ジペプチドLeu-Ileの脳内結合タンパクの同定

第106回日本薬理学会近畿部会（京都2004. 11. 5.）

H. 知的財産権の出願・登録状況

G 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

Akt刺激薬 出願番号 特願2005-51829

（発明者 新田淳美、鍋島俊隆）

出願日 平成17年 2月25日

薬物依存関連遺伝子 出願番号 特願2005-59518

（発明者 新田淳美、鍋島俊隆）

平成17年 3月 3日

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍 2005年度

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Naoi M, Maruyama W, Shamoto-Nagai M, Kato Y, Tanaka M.	Oxidative stress in mitochondrial: The involvement in neurodegenerative diseases.	Surh Y-J, Packer L	Oxidative Stress, Inflammation and Health	Mercel Dekker	New York	2005	423- 444
Maruyama W, Akao Y, Nitta A, Naoi M.	Neuroprotection by rasagiline, N-propargyl-L-1R(+)-aminoindan, and related propargylamines is mediated by suppression of mitochondrial death signal and induction of anti-apoptotic genes	Surh Y-J, Packer L	Oxidative Stress, Inflammation and Health	Mercel Dekker	New York	2005	609 - 630
Naoi M, Maruyama W, Shamoto-Nagai M, Kato Y, Tanaka M.	Oxidative stress in mitochondrial: The involvement in neurodegenerative diseases.	Surh Y-J, Packer L	Oxidative Stress, Inflammation and Health	Mercel Dekker	New York	2005	423- 444
Takai-Kawakami, K., Kawakami, K., Tomonaga, M., Suzuki, J., Kusaka, F. Okai, T.	Human babies begin to laugh from the beginning.	Izdebski,K.	Voice & Emotions	Plural	San Diego, USA	2006	in press

書籍 2004年度

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Naoi M, Maruyama W.	Monoamine oxidase and the inhibitors: Involvement in cell death and survival of neurons.	Török T L, Klebovich I	Monoamine Oxidase inhibitors and their role in neurotransmission (drug development)	Medicina Publishing House	Budapest	2004	177-193
Zeng N, Nakajima A, He J, Nitta A, Yamada K, Nabeshima T.	Fos expression associated with the discriminative stimulus effects of methamphetamine in rats.	Syed F.Ali, Nabeshima T, Yanagiata T.	Current Status of Drug Dependence/Abuse Studies: Cellular and Molecular Mechanisms of Drugs of Abuse and Neurotoxicity	Ann N Y Acad Sci.	New York	2004	236-241
Yan Y, Mizuno T, Nitta A, Yamada K, Nabeshima T.	Nefiracetam attenuates methamphetamine-induced discriminative stimulus effects in rats.	Syed F.Ali, Nabeshima T, Yanagiata T.	Current Status of Drug Dependence/Abuse Studies: Cellular and Molecular Mechanisms of Drugs of Abuse and Neurotoxicity	Ann N Y Acad Sci.	New York	2004	274-278

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yi H, Akao Y, Maruyama W, Chen K, Shih J, Naoi M.	Type A monoamine oxidase is the target of an endogenous dopaminergic neurotoxin, N-methyl(R)salsolinol, leading to apoptosis in SH-SY5Y cells	Journal of Neurochemistry	96 (2)	541- 549	2006
Shamoto-Nagai M, Maruyama W, Yi H, Akao Y, Tribl F, Gerlach M, Osaawa T, Riederer P, Naoi M.	Neuromelanin induces oxidative stress in mitochondria through release of iron; mechanism behind the inhibition of 26S proteasome	Journal of Neural Transmission		In press	2006
Matsumoto K, Akao Y, Yi H, Shamoto-Nagai M, Maruyama W, Naoi M.	Overexpression of amyloid precursor protein induces susceptibility to oxidative stress in human neuroblastoma SH-SY5Y cells	Journal of Neural Transmission		In press	2006
Yi H, Maruyama W, Akao Y, Takahashi T, Iwasa K, Youdim MBH, Naoi M.	N-Propargylamine protects SH-SY5Y cells from apoptosis induced by an endogenous neurotoxin, N-methyl(R)salsolinol, through stabilization of mitochondrial membrane and induction of anti-apoptotic Bcl-2.	Journal of Neural Transmission	113 (2)	21-32	2006
Naoi M, Maruyama W, Shamoto-Nagai M, Yi H, Akao Y, Tanaka M.	Oxidative stress in mitochondria: Decision to survival and death of neurons in neurodegenerative disorders	Molecular Neurobiology	31 (1-3)	81-93	2005
Youdim MBH, Maruyama W, Naoi M	Neuropharmacological, neuroprotective and amyloid precursor processing properties of selective MAO-B inhibitor antiparkinsonian drug, rasagiline	Drugs of Today	41 (6)	369- 391	2005
Youdim MBH, Bar-Am O, Yogev-Falach M, Weinreb O, Maruyama W, Naoi M, Amit T.	Rasagiline: Neurodegeneration, neuroprotection, and mitochondrial permeability transition.	Journal of Neuroscience Research	79 (1-2)	172- 179	2005
Nakagawa Y, Iinuma M, Matsuura N, Yi K, Naoi M, Nakayama T, Nozawa Y, Akao Y.	A potent apoptosis-inducing activity of a Sesquiterpene lactone arucanolide, in HL60 cells: a crucial role of apoptosis-inducing factor.	Journal of Pharmacological Science	97 (2)	242- 252	2005

Suzuki, J., Goto, S., Kato, A., Hashimoto, C., Miwa, N., Takao, S., Ishida, T., Fukuoka, A., Nakayama, H., Doi, K., Isowa, K.	Malignant NK/T-cell lymphoma associated with simian Epstein-Barr virusinfection in a Japanese macaque (<i>Macaca fuscata</i>).	Experimental Animals	54	101-105	2005
Hamada, Y., Suzuki, J., Ohkura, S., Hayakawa, S.	Changes in testicular and nipple volume related to age and seasonality in Japanese macaques (<i>Macaca fuscata</i>), especially in the pre- and post-pubertal periods.	Primates	46	33-45	2005
Elinder, F., Akanda, N., Tofghi, R., Shimizu, S., Tsujimoto, Y., Orrenius, S. and Ceccatelli, S.	Opening of plasma membrane voltage-dependent anion channels (VDAC) precedes caspase activation in neuronal apoptosis.	Cell Death Diff.	12	1134-1140	2005
Chen, C., Shimizu, S., Tsujimoto, Y. and Motoyama, N.	Chk2 regulates transcription-independent 53-mediated apoptosis in response to DNA damage.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	12	427-431	2005
Kamada, S., Kikawa, U., Tsujimoto, Y. and Hunter, T.	A-kinase anchoring protein 95 functions as a potential carrier for the nuclear translocation of active caspase-3 through an enzyme-substrate like association.	Mol. Cell. Biol.	12	9469-9477	2005
Tsujimoto, Y. and Shimizu, S.	Another way to die: autophagic programmed cell death.	Cell Death Diff.	12	1528-1534	2005
Nakaya Y., Yamanaka T., Shiraishi H., Matsubara E., Wang H.-Q., Sato T., Wang R., De Strooper B., Shoji M., Komano H., Yanagisawa K., Ihara Y., Paul E. Fraser P.E., St George-Hyslop P., and Nishimura M.	Random mutagenesis of Presenilin 1 identifies novel mutants exclusively generating longer Amyloid β peptides	J. Biol. Chem.	280	19070-19077	2005
Shiraishi H., Marutani T., Wang H.-Q., Maeda Y., Kurono Y., Takashima A., Araki W., Nishimura M., Yanagisawa K., and Komano H.	Reconstitution of γ -secretase by truncated presenilin (PS) fragments revealed that PS C-terminal transmembrane domain is critical for formation of γ -secretase complex	Genes to Cells	11	83-93	2006