

200821616B

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

老化に伴う認知症に有効な神経保護薬の臨床応用と
その評価法の確立

平成18年度～20年度 総合研究報告書

研究代表者 丸山 和佳子

平成21 (2009) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告書	
老化に伴う認知症に有効な神経保護薬の臨床応用とその評価法の確立	_____ 1
丸山和佳子	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	_____ 7
III. 研究成果の刊行物・別刷	_____ 22

総合研究報告書

老化に伴う認知症に有効な神経保護薬の臨床応用とその評価法の確立

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：老化に伴う認知症であるアルツハイマー病(AD)およびパーキンソン病(PD)に対する新たな治療法を開発することを目的として研究を行った。現在のAD、PDに対する治療は神経伝達物質を補うことにより症状を緩和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。これら神経変性疾患の根治療法として、脳内に蓄積した異常蛋白(ADの amyloid beta protein, PDの alpha-synuclein)を除去する免疫療法を始めとして脳内への遺伝子導入療法、神経栄養因子注入療法、異常蛋白合成酵素阻害剤等が世界的な規模で研究されている。これらの治療法は細胞あるいは動物実験レベルでは良好な結果が得られているものの、安全性、侵襲性の問題を解決するために未だ臨床応用に時間を要すると考えられる。また、医療経済的にも、多くの患者に安価で安全な治療を提供することが求められており、患者に対する安全性が既に確立している薬剤/食品由来成分による神経保護は保険財政面にとって有望なものである。

propargylamine 化合物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る。現在その一部はB型モノアミン酸化酵素阻害剤として欧米で認可されている。しかし、申請者らは本薬剤には酵素阻害とは独立した神経保護作用をもつことを報告した。propargylamine 化合物の中でも最も神経保護作用の高かった rasagiline は、ニホンザル脳脊髄液中の神経栄養因子を持続的に増加させた。さらに、新たな marker として酸化ストレス関連タンパク質の測定法を開発した。現実、米国における rasagiline の neuromodulator としての作用がFDAに申請されている。また、日本における臨床治験(phase I)が計画されている。また、食品由来のジペプチドである leu-Ileu がストレス下マウスの脳内BDNFを増加させ、幹細胞新生を促進させることが証明された。

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

新畑 豊・国立長寿医療センター 先端医療部 第二アルツハイマー型痴呆科 医長

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
新田淳美・名古屋大学大学院 医学研究科 医療薬学・医学部 附属病院薬剤部 助教授

直井信・財団法人国際岐阜バイオ研究所 客員研究部門（脳神経研究分野） 部長

辻本賀英・大阪大学大学院 医学研究科 細胞死制御研究部門 教授

A 研究目的

急速に超高齢化社会を迎えつつあるわが国において、要介護高齢者を支えるための人的、社会的負担は増大の一途をたどっている。わが国の要介護者の中でも認知障害をもつ高齢者については200万人に達するとの試算がなされており、早急に治療あるいは予防法の確立が望まれる。本研究課題では所謂“団塊の世代”が高齢化する2025年までに神経保護薬を実用化することを目標として研究を行った。本研究課題の神経保護薬候補としては既に type B monoamine oxidase 阻害薬としてパーキンソン病患者に海外（米国およ

びEU）で認可されている rasagiline および鮭などの食品中に存在することが報告されている Leu-Ile をリーディング化合物とした。神経保護作用の機序を明らかとするための基礎実験、特に、薬剤による転写活性制御機構やミトコンドリア由来のシグナル伝達制御機構について基礎研究を行った。さらに、動物（ニホンザルおよびマウス）を用いたインビボの実験を行った。これらの研究と並行して認知症の早期診断、あるいは治療効果を客観的に判断するバイオマーカーについて、画像診断、臨床症状、生体サンプルの生化学的解析を行った。

B 研究方法

オス成獣ニホンザル 5 頭に対し rasagiline 0.1, 0.25, 2 mg/day を 4 週間投与（皮下注射）し、脳脊髄液（CSF）内の神経栄養因子である GDNF、BDNF を ELISA 法により測定した。その後、至適量と考えられた 0.25 mg/day の rasagiline を 4 か月間投与し、経時的に CSF および血漿を採取した。CSF、血漿中の神経栄養因子（BDNF、GDNF、NT-3、NGF）、血漿中の代謝関連ホルモン（insulin、IGF-1）、血糖、脂質（中性脂質、総コレステロール、LDL、HDL）を測定した。Leu-Ile を 2 週間の慢性強制水泳試験

を荷したマウスに投与し、水泳時の無動時間について検討した。Leu-Ile 投与マウスについて、脳内BDNFタンパク質量をELISA法で測定した。また、脳内神経再生についてBrdUの神経細胞内取り込みを用いて検討した。神経保護薬のターゲットとして、細胞内酸化ストレスセンサーとミトコンドリアにおける細胞死シグナルについて検討を行った。Rasagiline、(-)deprenyl等のPropargylamine構造をもつB型モノアミン酸化酵素(monoamine oxidase, MAO-B)阻害剤は抗アポトーシス活性を持つ遺伝子 Bcl-2、GDNF等のmRNA、タンパクを誘導し神経保護活性を示す。しかしMAO-B阻害剤がMAO-Aのみを発現している神経細胞で保護活性を示すことから標的タンパクの同定が問題となっていた。MAO-Aを発現しているSH-SY5Y細胞にMAO-Bを強制発現させ、MAO-A, MAO-B細胞モデルを作成し、propargylamineによる神経保護活性へのMAOの関与を明らかにした。

国立長寿医療センター神経内科物忘れ外来に通院した認知症患者に対し、スクリーニングテストとして広く用いられている簡易高次脳機能検査であるMini-Mental State Examination (MMSE)のパーキンソン病 (PD) とアルツハイマー病 (AD) 失点内容を比較検討した。その中で連続通院中の

アルツハイマー病患者 36 名 (男性 16 名、女性 20 名) に対し、MMSE 得点の縦断的变化を調べた。末梢サンプル(血漿あるいは尿)で測定可能なsurrogate marker候補の中で、酸化ストレスの指標として酸化脂質の特異抗体を作成した。アルツハイマー病(AD)、パーキンソン病(PD)、の剖検脳を本抗体を用いて免疫染色を行うと共に、CSFのWestern blottingを行った。さらに、CSFのタンパク質についてペプチダーゼ処理後LC-MS/MSにより酸化脂質修飾アミノ酸の定量、同定を行った。

C, D 結果と考察

ニホンザルへの Rasagiline 投与後 CSF 中の BDNF、GDNF は増加した。血漿中 BDNF、GDNF は CSF 中のそれらと相関は認められなかった。統計学的には有意ではなかったものの rasagiline は IGF-1 及びインスリンに対して抑制効果を持ち、血糖、中性脂肪、総コレステロール、LDL、HDL 及びアミラーゼには影響を与えないことが示された。性ステロイドに対しては、上述のように明確な季節変動が見られたことから、分泌動態に悪影響を及ぼさずむしろ健康維持に役立つことが示唆された。MAO-A 細胞では rasagiline は $1 \text{ nM} \sim 10 \text{ nM}$ と $10 \text{ }\mu\text{M}$ の 2 相性に Bcl-2 を有意に増加した。MAO-A に対する siRNA を用

い MAO-A タンパクと活性を減少させると、rasagiline に対する感受性が低下した。また Bcl-2 の誘導は MAO 活性を阻害する高濃度でのみ認められた。また(-)deprenyl は MAO-A、MAO-B 共に $1 \mu\text{M} \sim 10 \text{ nM}$ でのみ Bcl-2 を誘導した。これらの結果から rasagiline は MAO-A に親和性の高い結合部位を持ち、ERK1/2-NF- κB シグナル経路を介して抗アポトーシスタンパクを誘導し神経細胞を保護すると考えられた。一方 MAO-B と rasagiline, MAO-A/B と(-)deprenyl の結合は酵素の活性部位との親和性の低いものであった。

Leu-Ile は慢性強制水泳試験を負荷したマウスの無動時間を減少させた。Leu-Ile 投与マウスの海馬内 BDNF タンパク質量が増加し、歯状回における BrdU の神経細胞内取り込みが増加していることから、Leu-Ile は神経栄養因子を増加させることで神経の可塑性を促進することが示唆された。

rasagiline は既に欧米では酵素阻害剤として PD に認可されており、現在 neuromodulator としての申請が FDA になされている。また、Leu-Ile については鮭などの食品成分として既に報告があり、構造的にも毒性をもつ可能性は低い。現在臨床応用に向けて計画が進行している。これら

は神経保護薬の中でも最も臨床に近い経口薬と考えられる。

神経保護薬を実際に患者に対し投与するに際して、最も重要な点は適切な surrogate marker を設定することである。将来の治験に向けた起訴的な患者データの蓄積を行った。

国立長寿医療センター病院物忘れ外来に受診者の平均年齢は 77.1 ± 8.1 歳で 60 才未満 2.5%、60 代 18.6%、70 代 33.9%、80 代 40.7%、90 代 4.2% であり、70 歳代～80 歳代が大部分を占めていた。病名別内訳として、アルツハイマー病が圧倒的に多く全体の 66.9% を占めた。ついで軽度認知障害 (MCI) が多く 15.9% であり、レビー小体型認知症 5.1%、前頭側頭型認知症、脳血管性認知症、正常者が各々 4.2% であった。3 単語の想起は AD より早期より失点がみられた。PD では MMSE 総得点 21 以下では作図問題が不良の例が増え、計算課題の低下は総得点が同程度の AD より見られやすい傾向がみられた。同程度の総得点でもその内容には疾患による差があり、AD では短期記憶に関する項目がより低下がみられやすい事が示された。PD では MMSE 得点が良好な群でも AD より明らかな大脳皮質のブドウ糖代謝低下がみられ、後頭葉の低下が顕著であった。後部帯状回の低下は AD より後方に目立ち海馬は保たれていた。MMSE がより低下した例では前頭葉内

外側面の低下が目立った。これらの機能低下部位は、ADでの即時記憶低下、PDでの視覚認知低下、working memory 関連課題の得点低下に関連するものと推察された。一方縦断的検討では、個々の得点変化には大きなばらつきがあり多くの例では得点の低下がみられたが、追跡期間中に得点が無変化へ上昇例した例が7例みられた。年間変化率は -9.2 ～ $+5.8$ 点/年で平均 -1.5 ± 2.7 点/年であった。初回MMSE得点が一般的に認知症スクリーニングのカットオフ得点に相当する23点以下の群と24点以上の群に分け、年間得点変化率の差を調べた結果、各々 -1.3 ± 3.3 点/年、 -1.8 ± 1.0 点/年で当初の得点が高い者に得点低下が目立つ可能性が示唆された。初診時年齢、男女間の差はみられなかった。

Rasagiline はニホンザルのCSF中、そしておそらくは脳内の神経栄養因子を増加させることから、少数のphase I studyであればこれが臨床的に使用可能であると考えられる。しかしながら、多数の外来患者に対する surrogate marker としてはより汎用性が高い marker が必要である。酸化ストレスは神経変性疾患の病因および進行に密接に関わる分子である。今回我々はAD、PDの脳内、CSF内で増加しており、血漿および尿中で測定可能な酸化脂質の抗体を作成

した。その結果ADの脳内およびCSF中で増加する新たな酸化脂質修飾タンパク質の存在が示され、現在症例を増やして検討を行っている（特許申請予定）

E 結論

経口投与可能な神経保護薬について、臨床的な研究を進展させるため、その作用メカニズムの解明と surrogate marker の確立が必要である。本研究課題ではそのための基盤となる成果を得ることができた。

F 研究発表

論文発表については一覧表にまとめた通りである。

学会発表については別冊報告書2007、2008、2009を参照のこと

G 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1) 発明の名称：Akt 活性化剤

(2006年8月31日国際公開)

2007年8月7日国内移行（特願2007-504648）

出願人：国立大学法人名古屋大学

発明者：新田淳美，鍋島俊隆

2) 発明の名称：精神障害関連遺伝子及びその利用

(2006年9月8日国際公開)

2007年8月16日国内移行（特願2007-505883）

2007年9月4日米国移行（番号未定）

出願人：国立大学法人名古屋大学

発明者：新田淳美，丹羽美苗，鍋島俊隆

3) 発明の名称：脳内酸化抑制剤および

びその使用

2007年10月23日国際出願
(PCT/JP2007/070628)

出願人：国立大学法人名古屋大学

発明者：新田淳美，鍋島俊隆

4) 発明の名称：抗うつ・抗不安剤

2008年1月24日出願（特願
2008-013630）

出願人：協和発酵工業株式会社，国
立大学法人名古屋大学

発明者：新田淳美，日比陽子，鍋島
俊隆，森下幸治，池田武史

5) 発明の名称：脳内酸化抑制剤およ
びその使用

2008年5月2日国際公開
(W02008/050754A1)

出願人：国立大学法人名古屋大学，協
和発酵バイオ株式会社（米国を除く
すべての指定国），新田淳美，鍋島
俊隆（米国のみ）

発明者：新田淳美，鍋島俊隆

6) 発明の名称：抗うつ・抗不安剤

2009年1月23日国際出願
(PCT/JP2009/051027)

出願人：協和発酵バイオ株式会社，
国立大学法人名古屋大学（米国を除
くすべての指定国），新田淳美，日
比陽子，鍋島俊隆，森下幸治，池田
武史（米国のみ）

発明者：新田淳美，日比陽子，鍋島
俊隆，森下幸治，池田武史

7) 発明の名称：眼科用薬剤

2008年8月11日出願（特願
2008-206491）

出願人：株式会社ニデック，国立大
学法人名古屋大学

発明者：中谷正義，篠原結子，平林
美紀，鈴木千智，西村茂，新田淳美，
日比陽子

2. 実用新案登録
なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

2008 年度

書籍

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
直井信、丸山和佳子	細胞内酸化還元状態と神経細胞死制御	大澤俊彦、丸山和佳子	脳内老化制御とバイオマーカー	シーエムシー出版社	大阪	2009	印刷中
丸山和佳子	酸化ストレス	山本光利	パーキンソン病.	中外医学社	東京	2008	26-38
丸山和佳子	神経細胞の老化と食品バイオマーカーを中心に	大澤俊彦、丸山和佳子	食品シリーズ	シーエムシー出版	大阪	2009	印刷中
新田淳美	精神・神経変性疾患治療薬と精神疾患関連遺伝子の発見.	名古屋大学	unite 2008 (和文シーズ集)	名古屋大学	名古屋	2008	27-28
Nitta, A	The state of drug dependence.	Nagoya University	Technology at a Glance	Nagoya University	Nagoya	2009	In press

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Naoi M, Maruyama W, Yi H, Yamaoka Y, Akao Y, Shamoto-Nagai M, Tribl F, Tanaka M, Riederer P	Neuromelanin selectively induces apoptosis in dopaminergic SH-SY5Y cells by S-glutathionylation: Involvement of the protein and melanin components.	J Neurochem	105	2489-2500	2008
Liu X, Yamada N, Maruyama W, Osawa T	Formation of dopamine adducts derived from brain polyunsaturated fatty acids: Mechanism for Parkinson's disease.	J Biol Chem.	283	34887-34895	2008
<u>Shamoto-Nagai M., Maruyama W., Kato Y., Osawa T</u>	Oxidation of polyunsaturated fatty acids induces protein oligomerization and may initiate neuronal death process in Parkinson disease.	J. Clin. Biochem. Nutr.	43	Suppl 1:343-346	2008
丸山和佳子	野菜(植物性食品)摂取の 効果	臨床栄養	112(2)	156-159	2008
丸山和佳子、 永井雅代、 直井信	酸化ストレス	日本臨床増刊号 パーキン ソン病—基礎・臨床研究の アップデート—	印刷中		2009
新畑豊、伊藤 健吾	アルツハイマー病診療の 現状と画像診断への期待	PET journal		16-19	2008
Nishimura T, Oishi T, Suzuki J, Matsuda K, Takahashi T	Development of the superlaryngeal vocal tract in Japanese macaques: Implications for the evolution of the descent of the larynx.	American Journal of Physical Anthropology	135	182-194	2008
Naoi M, Maruyama W	Functional mechanism of neuroprotection by inhibitors of type B monoamine oxidase in Parkinson's disease.	Expert Opinion Neuro- therapeutics	印刷中		2009

Naoi M, Maruyama W, Yi H, Inaba K, Akao Y, Shamoto-Nagai M.	Mitochondria in neurodegenerative disorders: a regulator for oxidative stress, neuronal death and regulator	J Neural Transm,	印刷中		2009
Miron T, Wickek M, Sharp A, Nakagawa Y, Naoi M, Nozawa Y, Akao Y.	Allicin inhibits cell growth and induces apoptosis through the mitochondrial pathway in HL60 and U937 cells	J Nutr Biochem	19(8)	524-535	2008
Niwa, M., Nitta, A., Cen, X., Kitaichi, K., Ozaki, N., Yamada, K. and Nabeshima, T.	A novel molecule 'shati' increases dopamine uptake via the induction of tumor necrosis factor- α in pheochromocytoma-12 cells.	J. Neurochem.	107	1697-1708	2008
Kawanokuchi, J., Shimizu, K., Nitta, A., Yamada, K., Mizuno, T., Takeuchi, H. and Suzumura, A	Production and functions of IL-17 in microglia.	J. Neuroimmunol.	194	54-61	2008
Alkam, T., Nitta, A., Mizoguchi, H., Itoh, A., Murai, R., Nagai, T., Yamada, K. and Nabeshima, T.	The extensive nitration of neurofilament light chain in the hippocampus is associated with the cognitive impairment induced by amyloid β in mice.	J. Pharmacol. Exp. Ther.	327	137-147	2008
Cen, X., Nitta, A., Ibi, D., Zhao, Y., Niwa, M., Taguchi, K., Hamada, M., Ito, Y., Ito, Y., Wang, L. and Nabeshima, T.	Identification of Piccolo as a regulator of behavioral plasticity and dopamine transporter internalization.	Mol. Psychiatry	13	451-463	2008
Villard, V., Espallergues, U., Keller,	Anti-amnesic and neuroprotective effects of the	Neuropsychopharmacology	in press		2009

E., Alkam, T., Nitta, A., Yamada, K., Nabeshima, T., Vamvakides, A. and Maurice, T.	aminotetrahydrofuran derivative ANAVEX1-41 against amyloid β 25-35 -induced toxicity in mice.				
日比陽子, 新田 淳美, 鍋島俊 隆, 山田清文	脳由来神経栄養因子およ びグリア細胞由来神経栄 養因子と神経精神疾患と の関係.	日本神経精神薬理学雑誌		In press	2009
Alkam, T., Nitta, A., Mizoguchi, H., Saito, K., Seshima, M., Itoh, A., Yamada, K. and Nabeshima, T.	Restraining tumor necrosis factor-alpha by thalidomide prevents the Abeta-induced impairment of recognition memory in mice.	Behav. Brain Res.	189	100-106	2008
Suzuki, C., Isaka, Y., Shimizu, S., Tsujiimoto, Y., Takabatake, Y., Ito, T., Takahara, S. and Imai, E.	Bel-2 protects tubular epithelial cells from ischemia reperfusion injury by inhibiting apoptosis	Cell Transplant	17	223-229	2008
Han, M. S., Park, S. Y., Shinzawa, K., Kim, S., Chung, K. W., Lee, J. H., Kwon, C. H., Lee, K. W., Lee, J. H., Park, C. K., Chung, W. J., Hwang, J. S., Yan, J. J., Song, D. K., Tsujiimoto, Y., Lee, M. S	Lysophosphatidylcholine as a death effector in the lipoapoptosis of hepatocytes.	J Lipid Res. 49: 84-97	49	84-97	2008
Youn, D.-Y., Lee, D.-H., Lim, M.-H., Yoon, J.-S., Lim, J. H.,	Bis deficiency results in early lethality with metabolic deterioration and involution of the spleen and thymus	American J. Physiol. Endocrinol. Metab.	295	E1349-57	2008

Jung, S. E., Yeum, C. E., Park, C. W., Youn, H.-J., Lee, J.-S., Lee, S.-B., Ikawa, M., Okabe, M., Tsujiimoto, Y. and Lee, J.-H						
---	--	--	--	--	--	--

2007 年度

書籍

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, Akao Y, Yi H, Yamaoka Y, Shamoto-Nagai M.	Neuroprotection by propargylamines in Parkinson's disease: intracellular mechanism underlying the anti-apoptotic function and search for clinical markers.	Gerlach M, Deckert J, Double K, Koutsilier i E.	Neuro-psychiatric Disorders: An Integrative Approach	Springer Wien New York	Austria	2007	121-131

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shamoto-Nagai M., Maruyama W., Kato Y., Osawa T	Oxidation of polyunsaturated fatty acids induces protein oligomerization and may initiate neuronal death process in Parkinson disease.	J. Clin. Biochem. Nutr.	In press		2008
Naoi M, Maruyama W, Yi H, Yamaoka Y, Akao Y, Shamoto-Nagai M, Tribl F, Tanaka M, Riederer P	Neuromelanin selectively induces apoptosis in dopaminergic SH-SY5Y cells by S-glutathionylation: Involvement of the protein and melanin components.	J Neurochem	In press		2008

Shamoto-Nagai M, Maruyama W, Hashizume Y, Yoshida M, Osawa T, Riederer P, Naoi M.	In parkinsonian substantia nigra, alpha-synuclein is modified by acrolein, a lipid-peroxidation product, and accumulates in the dopamine neurons with inhibition of proteasome activity.	J Neural Transm.	14	1559-1567	2007
Mizoguchi K, Sun N, Jin XL, Kase Y, Takeda S, Maruyama W, Tabira T	Saikokaryukotsuboreito, a herbal medicine, prevents chronic stress-induced dysfunction of glucocorticoid negative feedback system in rat brain.	Pharmacol Biochem Behav.	86(1)	55-61	2007
丸山和佳子	野菜（植物性食品）摂取の効果	臨床栄養	112(2)	156-159	2007
Nihashi T, Yatsuya H, Hayasaka K, Kato R, Kawatsu S, Arahata Y, Iwai K, Takeda A, Washimi Y, Yoshimura K, Mizuno K, Kato T, Naganawa S, Ito K	Direct comparison study between FDG-PET and IMP-SPECT for diagnosing Alzheimer's disease using 3D-SSP analysis in the same patients.	Radiat Med.	25(6)	255-62	2007
新畑豊, 加藤隆司, 伊藤健吾	分子イメージング-パーキンソン病-	日本臨牀	65(2)	327-331	2007
加藤隆司, 伊藤健吾, 新畑豊	高齢者にみられる画像診断-高齢者にみられる画像変化を中心に-核医学	日独医報	52(4)	22-31	2007
Kawakami K., Takai-Kawakami K., Tomonaga M., Suzuki J., Kusaka F., Okai T	Spontaneous smile and spontaneous laugh: An intensive longitudinal case study. Infant Behavior and Development 30: 146-152, 2007. Development of the laryngeal air sac in chimpanzees.	Int J. Primatol	28	483-492	2007

Nishimura T., Mikami A., Suzuki J., Matsuzawa T	Development of the laryngeal air sac in chimpanzees	Int J. Primatol	In press		2008
Niwa, M., Nitta, A., Shen, L., Noda, Y. and Nabeshima, T.	Involvement of glial cell-line derived neurotrophic factor inhibitory effects of a hydrophobic dipeptide Leu-Ile on morphine-induced sensitization and rewarding effects.	Behav. Brain Res	179	167-171	2007
Alkam, T., Nitta, A., Mizoguchi, H., Itoh, A. and Nabeshima, T.	A natural scavenger of peroxynitrites, rosmarinic acid, protects against impairment of memory induced by A β 25-35.	Behav. Brain Res.	180	152-160	2007
Murai, R., Noda, Y., Matsui, K., Kamei, H., Mouri, A., Matsuba, K., Nitta, A., Furukawa, H. and Nabeshima, T.	Hypofunctional glutamatergic neurotransmission in the prefrontal cortex is involved in the emotional deficit induced by repeated treatment with phencyclidine in mice: implications for abnormalities of glutamate release and NMDA-CaMK II signaling.	Behav. Brain Res.	180	152-160	2007
Niwa, M., Nitta, A., Yamada, Y., Nakajima, A., Saito, K., Seishima, M., Shen, L., Noda, Y., Furukawa, S. and Nabeshima, T.	An inducer for glial cell line-derived neurotrophic factor and tumor necrosis factor- α protects against methamphetamine-induced rewarding effects and sensitization.	Biol. Psychiatry	61	890-901	2007
Niwa, M., Nitta, A., Yamada, Y., Nakajima, A., Saito, K., Seishima, M., Noda, Y. and Nabeshima, T.	Tumor necrosis factor- α and its inducer inhibit morphine-induced rewarding effects and sensitization.	Biol. Psychiatry	62	658-668	2007

Yan, Y., Yamada, K., Niwa, M., Nagai, T., Nitta, A. and Nabeshima, T.	Enduring vulnerability to reinstatement of methamphetamine-seeking behavior in glial cell line-derived neurotrophic factor mutant mice.	FASEB J.	21	1994-2004	2007
Mizoguchi, H., Yamada, K., Niwa, M., Mouri, A., Mizuno, T., Noda, Y., Nitta, A., Itohara, S., Banno, Y. and Nabeshima, T.	Reduction of methamphetamine-induced sensitization and reward in matrix metalloproteinase-2 and -9 deficient mice.	J. Neurochem.	100	1579-1588	2007
Mizoguchi, H., Yamada, K., Mouri, A., Niwa, M., Mizuno, T., Noda, Y., Nitta, A., Itohara, S., Banno, Y. and Nabeshima, T.	Role of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of MMP in methamphetamine-induced behavioral sensitization and Reward: implications for dopamine receptor down-regulation and dopamine release	J. Neurochem.	102	1548-1560	2007
Niwa, M., Nitta, A., Mizoguchi, H., Ito, Y., Noda, Y., Nagai, T. and Nabeshima, T.	A novel molecule 'shati' is involved in methamphetamine-induced hyperlocomotion, sensitization, and conditioned place preference.	J. Neurosci.	27	7604-7615	2007
Amioka, K., Kuzuya, T., Kushihara, H., Ejiri, M., Nitta, A. and Nabeshima, T.	Carvedilol increases ciclosporin bioavailability by inhibiting P-glycoprotein-mediated transport.	Pharm. Pharmacol.	59	1383-1387	2007
Wang, D., Noda, Y., Tsunekawa, H., Zhou, Y., Miyazaki, M., Senzaki, K., Nitta, A. and Nabeshima, T.	Role of NMDA receptors in antidepressant-like effects of sigma-1 receptor agonist SA-4503 in olfactory bulbectomized rats.	J. Pharmacol. Exp. Ther.	322	1305-1387	2007

Niwa, M., Nitta, A., Yamada, K. and Nabeshima, T.	The roles of glial cell line-derived neurotrophic factor, Tumor Necrosis Factor- α , and an inducer of these factors in drug dependence.	J. Pharmacol. Sci.	104	116-121	2007
Mouri, A., Noda, Y., Noda, A., Nakamura, T., Tokura, T., Yura, Y., Nitta, A., Furukawa, H. and Nabeshima, T.	Involvement of a dysfunctional dopamine-D1/NMDA-NR1 and CaMK II pathway in the impairment of latent learning in a model of schizophrenia induced by phencyclidine.	Mol. Pharmacol.	71	1598-1609	2007
Wang, D., Noda, Y., Zhou, Y., Nitta, A., Furukawa H. and Nabeshima, T.	Synergistic effect of combined treatment with risperidone and galantamine on phencyclidine	Neuropharmacology	53	379-389	2007
Wang, D., Noda, Y., Zhou, Y., Mouri, A., Mizoguchi, H., Nitta, A., Chen, W. and Nabeshima, T	The allosteric potentiation of nicotinic acetylcholine receptors by galantamine ameliorates the cognitive dysfunction in beta amyloid ₂₅₋₃₅ i. c. v. -injected mice: involvement of dopaminergic systems.	Neuropsychopharmacology	32	1261-1271	2007
Yan, Y., Yamada, K., Mizoguchi, H., Noda, Y., Nagai, T., Nitta, A. and Nabeshima, T.	Reinforcing effects of morphine are reduced in tissue plasminogen activator (tPA)-knockout mice.	Neuroscience	146	50-59	2007

Cen, X., Nitta, A., Ibi, D., Zhao, Y., Niwa, M., Taguchi, K., Hamada, M., Ito, Y., Ito, Y., Wang, L. and Nabeshima, T.	dentification of piccolo as a regulator of behavioral plasticity and dopamine transporter internalization.	Mol. Psychiatry	in press		2008
Alkam, T., Nitta, A., Mizoguchi, H., Saito, K., Seshima, M., Itoh, A., Yamada, K. and Nabeshima, T.	Restraining tumor necrosis factor-alpha by thalidomide prevents the Abeta-induced impairment of recognition memory in mice.	Behav. Brain Res.	in press		2008
Kawanokuchi, J., Shimizu, K., Nitta, A., Yamada, K., Mizuno, T., Takeuchi, H. and Suzumura, A.	Production and functions of IL-17 in microglia.	J. Neuroimmunol.	in press		2008
Miron T, Wilchek M, Sharp A, Nakagawa Y, Naoi M, Nozawa Y, Akao Y.	Allicin inhibits cell growth and induces apoptosis through mitochondrial pathway in HL60 and U937 cells	J Neutr Biochem	In press		2008
Tsujimoto, Y. and Shimizu, S.	Role of the mitochondrial membrane permeability transition in cell death.	Apoptosis	12	835-840	2007
Mizuta, K., Shimizu, S., Matsuoka, Y., Nakagawa, T., Tsujimoto, Y.	A Bax/Bak-independent mechanism of cytochrome c release.	J. Biol. Chem.	282	16623-166 30	2007

Kajitani, K., Fujihashi, M., Kobayashi, Y., Shimizu, S., Tsujiimoto, Y. and Miki, K.	Crystal structure of human cyclophilin D in complex with its inhibitor, cyclosporin A at 0.96 Å resolution.	Proteins	70	1635-1639	2008
Shinzawa, K., Sumi, H., Ikawa, M., Matsuoka, Y., Okabe, M., Sakoda, S. and Tsujiimoto, Y.	Neuroaxonal dystrophy caused by group VIA phospholipase A ₂ deficiency in mice: a model of human neurodegenerative disease.	J. Neurosci.	in press		2008

2006 年度

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版 年
Shamoto-Nagai M, Maruyama W, Yi H, Akao Y, Tribl F, Gerlach M, Osawa T, Riederer P, Naoi M.	Neuromelanin induces oxidative stress in mitochondria through release of iron: mechanism behind the inhibition of 26S proteasome.	J Neural Transm.	113(5)	633-644	2006
Maruyama W, Shamoto-Nagai M, Akao Y, Riederer P, Naoi M	The effect of neuromelanin on the proteasome activity in human dopaminergic SH-SY5Y cells.	J Neural Transm	Suppl . (70)	125-132	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	J Neural Transm.	113(2)	125-135	2006
Yi H, Maruyama W, Akao Y, Takahashi T, Iwasa K, Youdim MB, Naoi M.	N-Propargylamine protects SH-SY5Y cells from apoptosis induced by an endogenous neurotoxin, N-methyl(R) salsolinol, through stabilization of mitochondrial membrane	J Neural Transm.	113(1)	21-32	2006

	and induction of anti-apoptotic Bcl-2.				
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.	J Neurochem.	96(2)	541-549	2006
Naoi M, Maruyama W, Akao Y, Yi H, Yamaoka Y	Involvement of type A monoamine oxidase in neurodegeneration: regulation of regulation of mitochondrial signaling leading to cell death or neuroprotection.	J Neural Transm	Suppl: (71)	67-77	2006
Naoi M, Maruyama W, Yi H, Akao Y, Yamaoka Y, Shamoto-Nagai M.	Neuroprotection by propargylamines in Parkinson's disease: intracellular mechanism underlying the anti-apoptotic function and search for clinical markers.	J Neural Transm	In press		2007
Yamamoto N, Matsubara E, Maeda S, Minagawa H, Takashima A, Maruyama W, Michikawa M., Yanagisawa K.,	A ganglioside-induced toxic soluble Abeta assembly. Its enhanced formation from Abeta bearing the Arctic mutation..	J Biol Chem	In press		2007
Mizoguchi K, Sun N, Jin XL, Kase Y, Takeda S, Maruyama W, Tabira T.	Saikokaryukotsuboreito, a herbal medicine, prevents chronic stress-induced dysfunction of glucocorticoid negative feedback system in rat brain.	Pharmacol Biochem Behav.	86(1)	55-61.	2007
Tsujimoto, Y., Nakagawa, T. and Shimizu, S.	Mitochondrial membrane permeability transition and cell death	Biochem. Biophys. Acta (BBA)	1757	1297-1300	2006