

低分子量生体内機能分子の神経変性疾患に伴う  
ニューロン死に対する保護機構

(課題番号 14370780)

平成 14 年度～平成 16 年度科学研究費補助金  
( 基盤 (B) (2) )  
研究成果報告書

平成 17 年 3 月

研究代表者 赤池 昭紀  
(京都大学薬学研究科 教授)

低分子量生体内機能分子の神経変性疾患に伴う  
ニューロン死に対する保護機構

(課題番号 14370780)

平成 14 年度～平成 16 年度科学研究費補助金  
( 基盤 (B) (2) )  
研究成果報告書

平成 17 年 3 月

研究代表者 赤池 昭紀

(京都大学薬学研究科 教授)

## はしがき

アルツハイマー病、パーキンソン病を含む種々の中枢神経変性疾患は脳内の特定部位のニューロン死を伴うことから、障害性の要因からニューロンを保護する薬物を開発することにより、これらの疾患を予防、治療することが可能になると考えられている。中枢神経系におけるニューロン死の主たる要因の一つとして、グルタミン酸受容体の過剰刺激等により惹起されるラジカルストレスが注目されており、我々はこれまで細胞死を指標として、グルタミン酸誘発ニューロン死を制御する生体内防御機構としての低分子量内在性物質に焦点を当てて検討を行った。

研究代表者がウシ胎仔血清より同定した分子量 382 の新規環状ジテルペンであるセロフェンド酸は、グルタミン酸によって惹起される大脳皮質ニューロンの細胞死を  $1\mu\text{M}$  以下の低濃度から顕著に抑制した。セロフェンド酸は NO ドナーによるニューロン死も抑制したが、グルタミン酸受容体チャネル応答には影響を及ぼさなかった。電子スピン共鳴の解析から、セロフェンド酸は NO とは直接反応しないが、ヒドロキシラジカルの生成を抑制することが明らかになった。ヒドロキシラジカルは NO の細胞毒性を媒介する主要な因子と考えられるので、セロフェンド酸は情報伝達分子としてのグルタミン酸や NO の生理機能に影響を及ぼすことなく、それらの障害性作用のみを抑制するユニークな内在性保護因子として働くことが示唆された。セロフェンド酸は、paraquat や過酸化水素によって誘発される培養線条体細胞の細胞死を有意に抑制した。セロフェンド酸の構造中に含まれる dimethyl sulfoxide (DMSO) を適用した場合にも同様の作用が認められたが、有効濃度域は約 3000 倍高いものであった。一方で、ヒドロキシルラジカルを捕捉する能力はセロフェンド酸と DMSO とで同程度であったことから、セロフェンド酸の神経保護作用には単なるラジカルの捕捉以外に別の要因が大きく寄与している可能性が示された。

セロフェンド酸と類似の物性を有し、種々の生理活性を発揮することが報告されているニューロステロイド類のグルタミン酸神経毒性に対する作用を検討した。Pregnenolone sulfate および pregnenolone hemisuccinate は NMDA 毒性を増強し、逆に pregnanolone sulfate は NMDA 毒性を抑制した。電気生理学的検討と細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  増大応答の測定の結果、ならびに諸種の酵素阻害薬の作用の検討結果から、これらニュー

ーロステロイド類による神経毒性の調節は主に NMDA 受容体チャンネルに対する直接の作用を介していること、古典的な核内ステロイド受容体の関与は少ないことが明らかとなった。

ついで、天然の抗酸化物質としてビタミン E 類縁体に着目し、その神経保護作用の抗力を 4 種類のビタミン E 同族体について比較検討した。過酸化水素により誘発される線条体ニューロンの細胞死に対する効果について検討したところ、 $\alpha$ -、 $\gamma$ -および  $\delta$ -tocotrienol は有意な保護作用を示したが、 $\alpha$ -tocopherol は無効であった。Tocotrienol 類は superoxide ドナーや NO ドナーによるニューロン死の誘導も有意に抑制し、グルタチオン枯渇によって誘導される DNA 断片化をも抑制した。さらに、staurosporine により誘導されるアポトーシス性細胞死は  $\alpha$ -tocotrienol によってのみ有意に抑制された。以上のことから、一部のビタミン E 同族体は抗酸化作用とは異なる機序を介してニューロンのアポトーシスを妨げることが示唆された。

アルツハイマー病治療薬として臨床適用されているドネペジルなどのアセチルコリンエステラーゼ阻害薬が、培養大脳皮質ニューロンに対するグルタミン酸の神経毒性を顕著に抑制することを見出した。ドネペジルの保護作用の発現には 24 時間以上の前処置が必要であり、また受容体遮断薬の作用の検討から、ニコチン性アセチルコリン受容体の刺激が保護作用の発現に必要であることが示唆された。さらに、ドネペジルの長時間処置は大脳皮質ニューロンにおけるニコチン性アセチルコリン受容体の発現量を増加させた。以上の結果は、アセチルコリン系の神経伝達の活性化が神経細胞の保護に有効であることを示唆している。

最後に、NMDA 受容体のグリシン調節部位を介する虚血誘発ニューロン死制御機構を解明する目的で、大脳皮質に高濃度分布することが報告されている D 体アミノ酸である D-セリンに着目して、急性大脳皮質切片を用いた研究を行った。Krebs 液中に維持した大脳皮質組織切片に NMDA の処置あるいは虚血（酸素およびグルコースの除去）負荷を行うことによって誘導されるニューロン死は、NMDA 受容体グリシン結合部位の遮断薬である DCKA によって顕著に抑制された。NMDA 適用時や虚血負荷時にグリシンあるいは D-セリンを添加してもニューロン死の誘導は促進されなかったことから、大脳皮質組織中では内在性のグリシン部位リガンドが十分量供給されていることが示唆された。また、D-セリンを選択的に分解する酵素 D-amino acid oxidase の適用によって NMDA および虚血誘発ニューロン死はほぼ完全に抑制された。したがって、大脳

皮質においては D-セリンがグリシン結合部位の主要な内在性リガンドとして働き、興奮毒性に伴うニューロン死の誘導に重要な役割を担っていることが示唆された。

興奮性神経毒性はニューロンに対するラジカルストレスを増大し、脳虚血などの原因による神経変性における重要な危険因子となるとともに、アルツハイマー病、脳血管性の認知症、パーキンソン病などに伴うニューロン死の要因となることも指摘されている。本研究の成果は、これらの神経変性疾患におけるニューロン死を制御する内在性保護因子の解明に重要な役割を果たすとともに、ニューロン死を標的とする神経疾患治療薬の探索研究に重要な基礎的資料の提供するものである。

## 研究組織

研究代表者：赤池昭紀（京都大学薬学研究科薬品作用解析学分野・教授）

研究分担者：香月博志（京都大学薬学研究科薬品作用解析学分野・助教授）

久米利明（京都大学薬学研究科薬品作用解析学分野・助手）

（研究協力者：吉田耕平、高田悠記、田口良太、河合裕子

作花範子、柴田治樹、中田大介、森 弘樹、小坂田文隆

泉 安彦、伊藤 謙、伊藤 亮、藤本真二、米澤 淳

加藤隆史、川戸優香、杉本充弘、西脇真由美、野中美妃

山口俊明、大川原賦、小田 徹、中西正弥、浜 康博

山本憲幸、高田宜則、谿 有紀、中川華月、中村智宏

渡辺佳典、高畑和恵、栃川宣永）

（共同研究者：京都大学薬学研究科名誉教授

佐藤公道（奈良先端科学技術大学院大学監事）

北海道大学薬学研究科薬理学分野

南 雅文（教授）

京都大学薬学研究科生体機能解析学分野

金子周司（教授）、中川貴之（助手）、白川久志（COE 研究員）

京都大学薬学研究科医療薬理学分野

川上聖子

京都大学薬学研究科創薬神経科学講座

杉本八郎（教授）、新留徹広（助教授）、木原武士（助手）

京都大学医学研究科臨床神経学研究領域（神経内科学教室）

下濱 俊（助教授）、澤田秀幸（助手）

大阪赤十字病院

本田孔士（病院長）、柏井 聡（眼科部長）

## 交付決定額（配分額）

（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成14年度	8,300	0	8,300
平成15年度	3,600	0	3,600
平成16年度	3,000	0	3,000
総計	14,900	0	14,900

## 研究発表

### (1) 学会誌等

#### (1-A) 英文

- 1) Kume, T., Asai, N., Nishikawa, H., Mano, N., Terauchi, T., Taguchi, R., Shirakawa, H., Osakada, F., Mori, H., Asakawa, N., Yonaga, M., Nishizawa, Y., Sugimoto, H., Shimohama, S., Katsuki, H., Kaneko, S. and Akaike, A.  
Isolation of a diterpenoid substance with potent neuroprotective activity from fetal calf serum.  
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99, 3288-3293 (2002)
- 2) Terauchi, T., Asai, N., Yonaga, M., Kume, T., Akaike, A. and Sugimoto, H.  
Synthesis and absolute configuration of serofendic acids.  
*Tetrahedron Lett.*, 43, 3625-3628 (2002)
- 3) Kume, T., Nishikawa, H., Taguchi, R., Hashino, A., Katsuki, H., Kaneko, S., Minami, M., Satoh, M. and Akaike, A.  
Antagonism of NMDA receptors by  $\sigma$  receptor ligands attenuates chemical ischemia-induced neuronal death in vitro.  
*Eur. J. Pharmacol.*, 455, 91-100 (2002)
- 4) Shirakawa, H., Katsuki, H., Kume, T., Kaneko, S., Ito, J. and Akaike, A.  
Regulation of *N*-methyl-D-aspartate cytotoxicity by neuroactive steroids in rat cortical neurons.  
*Eur. J. Pharmacol.*, 454, 165-175 (2002)
- 5) Kihara, T., Shimohama, S., Sawada, H., Honda, K., Nakamizo, T., Kanki, R., Yamashita, H. and Akaike, A.  
Protective effect of dopamine D2 agonists in cortical neurons via the phosphatidylinositol 3 kinase cascade.  
*J. Neurosci. Res.*, 70, 274-282 (2002)
- 6) Sawada, H., Ibi, M., Kihara, T., Honda, K., Nakamizo, T., Kanki, R., Nakanishi, M., Sakka, N., Akaike, A. and Shimohama, S.  
Estradiol protects dopaminergic neurons in a MPP<sup>+</sup>Parkinson's disease model.  
*Neuropharm.*, 42, 1056-1064 (2002)
- 7) Katayama, T., Minami, M., Nakamura, M., Ito, M., Katsuki, H., Akaike, A. and Satoh, M.  
Excitotoxic injury induces production of monocyte chemoattractant protein-1 in rat cortico-striatal slice cultures.  
*Neurosci. Lett.*, 328, 277-280 (2002)

- 8) Manabe, S., Kashii, S., Honda, Y., Yamamoto, R., Katsuki, H. and Akaike, A.  
Quantification of axotomized ganglion cell death by explant culture of the rat retina.  
*Neurosci. Lett.*, 334, 33-36 (2002)
- 9) Wang, X., Kashii, S., Zhao, L., Tonchev, B. A., Katsuki, H., Akaike, A., Honda, Y., Yamashita, J. and Yamashima, T.  
Vitamin B6 protects primate retinal neurons from ischemic injury.  
*Brain Res.*, 940, 36-43 (2002)
- 10) Yasuyoshi, H., Kashii, S., Kikuchi, M., Zhang, S., Honda, Y. and Akaike, A.  
New insight into the functional role of acetylcholine in developing embryonic rat retinal neurons.  
*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 43, 446-451 (2002)
- 11) Yoshida, K., Nakagawa, T., Kaneko, S., Akaike, A. and Satoh, M.  
Adenosine 5'-triphosphate inhibits slow depolarization induced by repetitive dorsal root stimulation via P2Y purinoceptors in substantia gelatinosa neurons of the adult rat spinal cord slices with the dorsal root attached.  
*Neurosci. Lett.*, 320, 121-124 (2002)
- 12) Kaneko, S., Cooper, B. C., Nishioka, N., Yamasaki, H., Suzuki, A., Jarvis, E. S., Akaike, A., Satoh, M. and Zamponi, W. G.  
Identification and characterization of novel human  $Ca_v2.2(\alpha_{1B})$  calcium channel variants lacking the synaptic protein interaction site.  
*J. Neurosci.*, 22, 82-92 (2002)
- 13) Takahata, K., Katsuki, H., Kobayashi, Y., Muraoka, S., Yoneda, F., Kume, T., Kashii, S., Honda, Y. and Akaike, A.  
Protective effects of selegiline and desmethylselegiline against *N*-methyl-D-aspartate-induced rat retinal damage.  
*Eur. J. Pharmacol.*, 458, 81-89 (2003)
- 14) Nakamizo, T., Kawamata, J., Yoshida, K., Kawai, Y., Kanki, R., Sawada, H., Kihara, T., Yamashita, H., Shibasaki, H., Akaike, A. and Shimohama, S.  
Phosphodiesterase inhibitors are neuroprotective to cultured spinal motor neurons.  
*J. Neurosci. Res.*, 71, 485-495 (2003)
- 15) Kitamura, Y., Ishida, Y., Takata, K., Mizutani, H., Kakimura, J., Inden, M., Nakata, J., Taniguchi, T., Tsukahara, T., Akaike, A. and Shimohama, S.  
Hyperbilirubinemia protects against focal ischemia in rats.  
*J. Neurosci. Res.*, 71, 544-550 (2003)
- 16) Osakada, F., Hashino, A., Kume, T., Katsuki, H., Kaneko, S. and Akaike, A.  
Neuroprotective effects of  $\alpha$ -tocopherol on oxidative stress in rat striatal cultures.  
*Eur. J. Pharmacol.*, 465, 15-22 (2003)

- 17) Takahata, K., Katsuki, H., Kume, T., Nakata, D., Ito, K., Muraoka, S., Yoneda, F., Kashii, S., Honda, Y. and Akaike, A.  
Retinal neuronal death induced by intraocular administration of a nitric oxide donor and its rescue by neurotrophic factors in rats.  
*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 44, 1760-1766 (2003)
- 18) Katsuki, H., Shibata, H., Takenaka, C., Kume, T., Kaneko, S. and Akaike, A.  
*N*-Methyl-D-aspartate receptors contribute to the maintenance of dopaminergic neurons in rat midbrain slice cultures.  
*Neurosci. Lett.*, 341, 123-126 (2003)
- 19) Takada, Y., Yonezawa, A., Kume, T., Katsuki, H., Kaneko, S., Sugimoto, H. and Akaike, A.  
Nicotinic acetylcholine receptor-mediated neuroprotection by donepezil against glutamate neurotoxicity in rat cortical neurons.  
*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 306, 772-777 (2003)
- 20) Takahata, K., Katsuki, H., Kume, T., Ito, K., Tochikawa, Y., Muraoka, S., Yoneda, F., Kashii, S., Honda, Y. and Akaike, A.  
Retinal neurotoxicity of nitric oxide donors with different half-life of nitric oxide release: involvement of *N*-Methyl-D-aspartate receptor.  
*J. Pharmacol. Sci.*, 92, 428-432 (2003)
- 21) Yamauchi, T., Kashii, S., Yasuyoshi, H., Zhang, S., Honda, Y. and Akaike, A.  
Mitochondrial ATP-sensitive potassium channel: a novel site for neuroprotection.  
*Inv. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 44, 2750-2756 (2003)
- 22) Yamauchi, T., Kashii, S., Zhang, S., Honda, Y., Ujihara, H. and Akaike, A.  
Inhibition of glutamate-induced nitric oxide synthase activation by dopamine in cultured rat retinal neurons.  
*Neurosci. Lett.*, 347, 155-158 (2003)
- 23) Shibata, H., Katsuki, H., Nishiwaki, M., Kume, T., Kaneko, S. and Akaike, A.  
Lipopolysaccharide-induced dopaminergic cell death in rat midbrain slice cultures: role of inducible nitric oxide synthase and protection by indomethacin.  
*J. Neurochem.*, 86, 1201-1212 (2003)
- 24) Taguchi, R., Nishikawa, H., Kume, T., Terauchi, T., Kaneko, S., Katsuki, H., Yonaga, M., Sugimoto, H. and Akaike, A.  
Serofendic acid prevents acute glutamate neurotoxicity in cultured cortical neurons.  
*Eur. J. Pharmacol.*, 477, 195-203 (2003)

- 25) Akaike, A., Katsuki, H. and Kume, T.  
Pharmacological and physiological properties of serofendic acid, a novel neuroprotective substance isolated from fetal calf serum.  
*Life Sci.*, 74, 263-269 (2003)
- 26) Sakka, N., Sawada, H., Izumi, Y., Kume, T., Katsuki, H., Kaneko, S., Shimohama, S. and Akaike, A.  
Dopamine is involved in selectivity of dopaminergic neuronal death by rotenone.  
*NeuroReport*, 14, 2425-2428 (2003)
- 27) Shimazu, S., Tsunekawa, H., Yoneda, F., Katsuki, H., Akaike, A. and Janowsky, A.  
Transporter-mediated actions of *R*-(-)-1-(benzofuran-2-yl)-2-propylaminopentane.  
*Eur. J. Pharmacol.*, 482, 9-16 (2003)
- 28) Katsuki, H., Yamamoto, R., Nakata, D., Kume, T. and Akaike, A.  
Neuronal nitric oxide synthase is crucial for ganglion cell death in rat retinal explant cultures.  
*J. Pharmacol. Sci.*, 94, 77-80 (2004)
- 29) Katsuki, H. and Akaike, A.  
Excitotoxic degeneration of hypothalamic orexin neurons in slice culture.  
*Neurobiology of Disease*, 15, 61-69 (2004)
- 30) Sawada, H., Kohno, R., Kihara, T., Izumi, Y., Sakka, N., Ibi, M., Nakanishi, M., Nakamizo, T., Yamakawa, K., Shibasaki, H., Yamamoto, N., Akaike, A., Inden, M., Kitamura, Y., Taniguchi, T. and Shimohama, S.  
Proteasome mediates dopaminergic neuronal degeneration, and its inhibition causes  $\alpha$ -synuclein inclusions.  
*J. Biol. Chem.*, 279, 10710-10719 (2004)
- 31) Kume, T., Katsuki, H. and Akaike, A.  
Endogenous factors regulating neuronal death induced by radical stress.  
*Biol. Pharm. Bull.*, 27, 964-967 (2004)
- 32) Inden, M., Kim, D., Gu, Y., Kitamura, Y., Kondo, J.-i., Tsuchiya, D., Taniguchi, T., Shimohama, S., Akaike, A., Sumi, S. and Inoue, K.  
Pharmacological characteristics of rotational behavior in hemiparkinsonian rats transplanted with mouse embryonic stem cell-derived neurons.  
*J. Pharmacol. Sci.*, 96, 53-64 (2004)
- 33) Osakada, F., Kawato, Y., Kume, T., Katsuki, H., Sugimoto, H. and Akaike, A.  
Serofendic acid, a sulfur-containing diterpenoid derived from fetal calf serum, attenuates reactive oxygen species-induced oxidative stress in cultured striatal neurons.  
*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 311, 51-59 (2004)

- 34) Fujimoto, S., Katsuki, H., Kume, T., Kaneko, S. and Akaike, A.  
Mechanisms of oxygen glucose deprivation-induced glutamate release from cerebrocortical slice cultures.  
*Neurosci. Res.*, 50, 179-187 (2004)
- 35) Osakada, F., Hashino, A., Kume, T., Katsuki, H., Kaneko, S. and Akaike, A.  
 $\alpha$ -Tocotrienol provides the most potent neuroprotection among vitamin E analogs on cultured striatal neurons.  
*Neuropharmacol.*, 47, 904-915 (2004)
- 36) Katsuki, H., Nonaka, M., Shirakawa, H., Kume, T. and Akaike, A.  
Endogenous D-serine is involved in induction of neuronal death by N-methyl-D-aspartate and simulated ischemia in rat cerebrocortical slices.  
*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 311, 836-844 (2004)

(1-B) 和文

- 1) 赤池昭紀, 香月博志, 久米利明  
神経細胞死・生存における NO の役割  
日薬理誌, 119, 15-20 (2002)
- 2) 赤池昭紀  
グルタミン酸神経毒性に対するビタミン D の神経保護作用  
*Clinical Neurosci.*, 20, 378-379 (2002)
- 3) 赤池昭紀  
中枢神経変性疾患と NO  
医学のあゆみ, 204, 577-581 (2003)
- 4) 赤池昭紀  
セロフェンド酸—胎仔血清から発見された神経保護物質—  
医学のあゆみ, 205, 1002-1003 (2003)
- 5) 赤池昭紀, 久米利明  
ドネペジルのニコチンアセチルコリン受容体への作用  
脳 21, 7, 59-63 (2004)
- 6) 赤池昭紀, 久米利明  
神経変性疾患とニコチン受容体  
医学のあゆみ, 210, 687-690 (2004)
- 7) 赤池昭紀, 久米利明  
セロフェンド酸—新規な内在性神経保護物質  
脳 21, 7, 87-92 (2004)

- 8) 香月博志、赤池昭紀  
睡眠障害と視床下部オレキシン  
医学のあゆみ, 209, 242-243 (2004)

(2) 口頭発表

(2-A) 国際学会・シンポジウムにおける発表

- 1) Akaike, A., Katsuki, H. and Kume, T.  
Pharmacological and physiological properties of serofendic acid, a novel neuroprotective substance isolated from fetal calf serum.  
The 4th International Symposium on Receptor Mechanisms, Signal Transduction and Drug Effects, Fukui, Japan (2003. 5)
- 2) Osakada, F., Kawato, Y., Kume, T., Katsuki, H., Kaneko, S. and Akaike, A.  
Protective effect of serofendic acid on reactive oxygen species-induced neurotoxicity.  
The 4th International Symposium on Receptor Mechanisms, Signal Transduction and Drug Effects, Fukui, Japan (2003. 5)
- 3) Shirakawa, H., Katsuki, H., Kume, T., Kaneko, S., Ito, J. and Akaike, A.  
Pregnenolone sulfate produces opposite effects on excitotoxicity induced by NMDA and kainate.  
The 4th International Symposium on Receptor Mechanisms, Signal Transduction and Drug Effects, Fukui, Japan (2003. 5)
- 4) Akaike, A., Katsuki, H. and Kume, T.  
NO and neuronal death.  
The 9th Southeast Asian-Western Pacific Regional Meeting of Pharmacologists, Busan, Korea (2003. 8)
- 5) Akaike, A.  
Donepezil protects neuronal cells against hypoxic and excitotoxic damage.  
The Annual Global Conference on Neuroprotection and Neuroregeneration, Zermatt, Switzerland (2004. 2)
- 6) Akaike, A.  
Search for neuroprotective metabolites-low molecular weight substances preventing neurodegeneration.  
2nd Japan-China Joint Meeting of Basic and Clinical Pharmacology, Shizuoka, Japan (2004. 9)
- 7) Akaike, A.  
Donepezil protects neurons against cytotoxic insults via a nicotinic receptor-mediated action.  
2nd Aricept Neuroprotection Advisory Board Meeting, Tokyo, Japan (2004.11)

## (2-B) 国内学会・シンポジウムにおける発表

- 1) 鈴木篤, 大森寛之, 木下真理子, 赤池昭紀, 佐藤公道, 金子周司  
新規鎮痛薬 ONO-2921 はヒト N 型 ( $\alpha_{1B}$ )  $Ca^{2+}$ チャネルを頻度依存的に抑制し、不活性チャネルを増加させる  
第75回日本薬理学会年会, 熊本 (2002. 3)
- 2) 木下真理子, Kellenberger, C., Luu, B., 鈴木篤, 赤池昭紀, 佐藤公道, 金子周司  
バッタ由来新規ペプチド PMP-D2 は *Xenopus* 卵母細胞に発現させた電位依存症  $\alpha_{1E}Ca^{2+}$  チャネルを選択的に阻害する  
第75回日本薬理学会年会, 熊本 (2002. 3)
- 3) 田口良太, 久米利明, 白川久志, 森弘樹, 小坂田文隆, 香月博志, 金子周司, 赤池昭紀, 浅井直樹, 真野成康, 寺内太朗, 浅川直樹, 世永雅弘, 西澤幸夫, 杉本八郎  
ウシ胎仔血清由来新規神経保護活性物質の作用  
日本薬学会第122年会, 千葉 (2002. 3)
- 4) 中田大介, 香月博志, 久米利明, 金子周司, 赤池昭紀  
Explant culture における核形態に基づいた網膜神経細胞死の評価  
第75回日本薬理学会年会, 熊本 (2002. 3)
- 5) 赤池昭紀, 香月博志, 久米利明  
神経細胞死・生存と NO  
第75回日本薬理学会年会, 熊本 (2002. 3)
- 6) 柴田治樹, 香月博志, 久米利明, 金子周司, 赤池昭紀  
ラット中脳培養切片におけるドパミンニューロンに対するミクログリア活性化およびミトコンドリア阻害の細胞毒性  
第75回日本薬理学会年会, 熊本 (2002. 3)
- 7) 久米利明, 田口良太, 香月博志, 金子周司, 赤池昭紀, 浅井直樹, 真野成康, 寺内太朗, 浅川直樹, 世永雅弘, 西澤幸夫, 杉本八郎  
ウシ胎仔血清由来新規神経保護活性物質の単離  
日本薬学会第122年会, 千葉 (2002. 3)
- 8) 赤池昭紀  
中脳黒質ドパミンニューロン死の制御  
千葉神経難病研究会, 千葉 (2002. 4)
- 9) 久米利明, 香月博志, 赤池昭紀  
NO 誘発ニューロン死を制御するウシ胎仔血清由来新規物質の単離  
第2回日本 NO 学会学術集会, 東京 (2002. 5)
- 10) 高田悠記, 米沢淳, 久米利明, 香月博志, 金子周司, 杉本八郎, 赤池昭紀  
培養大脳皮質細胞におけるグルタミン酸神経毒性に対するニコチン受容体を介した donepezil の保護作用  
第101回日本薬理学会近畿部会, 大阪 (2002. 6)

- 11) 中田大介, 香月博志, 加藤隆史, 久米利明, 赤池昭紀, 金子周司, 西川まき, 柏井聡, 本田孔士  
新生仔ラット網膜組織切片培養におけるグルタミン酸神経毒性の評価とその調節機構の検討  
第22回日本眼薬理学会, 東京都 (2002.9)
- 12) 赤池昭紀  
ウシ胎仔血清由来神経保護物質セロフェンド酸の単離  
創薬薬理フォーラム 第10回シンポジウム, 東京都 (2002.9)
- 13) 赤池昭紀  
興奮性アミノ酸に誘発される神経細胞死の制御  
第61回日本脳神経外科学会総会, 長野県松本市 (2002.10)
- 14) 片山貴博, 南雅文, 伊藤美聖, 中村美香, 山崎裕子, 香月博志, 赤池昭紀, 佐藤公道  
NMDAによる神経細胞障害はアストロサイトでの monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 産性・遊離を惹起する  
ファーマ・バイオフィォーラム 2002, 東京都 (2002.11)
- 15) 大町成樹, 赤池昭紀, 小西守周, 伊藤信行  
中脳黒質のドーパミン作動性ニューロンに特異的な新規神経栄養因子について  
ファーマ・バイオフィォーラム 2002, 東京都 (2002.11)
- 16) 川上聖子, 樋口里, 鈴木美緒, 久米利明, 赤池昭紀, 佐藤公道, 森泰生, 金子周司  
ラット培養大脳皮質ニューロンにおける TRPM2 の発現と H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 誘発 Ca<sup>2+</sup> 濃度上昇の関連性に関する検討  
第102回日本薬理学会近畿部会, 岡山 (2002.11)
- 17) 赤池昭紀  
中脳黒質ドーパミンニューロン死の制御  
埼玉パーキンソン病治療研究会, 埼玉県 (2002.11)
- 18) 森弘樹, 田口良太, 久米利明, 小坂田文隆, 香月博志, 金子周司, 赤池昭紀  
ウシ胎仔血清由来神経保護活性物質セロフェンド酸によるアポトーシス様ニューロン死の抑制  
第102回日本薬理学会近畿部会, 岡山 (2002.11)
- 19) 山田裕二, 鈴木篤, 中尾賢治, Conan.B.Cooper, 赤池昭紀, 佐藤公道, Zamponi, G. W., 金子周司  
GFP 標識ヒト N 型 Ca<sup>2+</sup>チャネルの電気生理学および薬理学的特性に関する検討  
第102回日本薬理学会近畿部会, 岡山 (2002.11)
- 20) 作花範子, 澤田秀幸, 泉安彦, 久米利明, 香月博志, 金子周司, 下濱俊, 赤池昭紀  
Rotenone のドーパミンニューロン選択的神経毒性に関する検討  
ファーマ・バイオフィォーラム 2002, 東京都 (2002.11)

- 21) 吉田耕平, 香月博志, 中溝知樹, 神吉理枝, 河合裕子, 下濱俊, 金子周司, 赤池昭紀  
ラット脊髄前角ニューロンにおけるリルゾール誘発電流についての検討  
第102回日本薬理学会近畿部会, 岡山 (2002. 11)
- 22) 河合裕子, 吉田耕平, 久米利明, 中溝知樹, 神吉理枝, 澤田秀幸, 香月博志, 金子周司, 下濱俊, 赤池昭紀  
脊髄ニューロンにおけるグルタミン酸神経毒性に対するセロフェンド酸の作用  
ファーマ・バイオフィォーラム 2002, 東京都 (2002. 11)
- 23) 伊藤美聖, 南雅文, 片山貴博, 中村美香, 山崎裕子, 香月博志, 赤池昭紀, 佐藤公道  
大脳皮質一線条体切片培養系におけるアストロサイトでの monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 産生・遊離に対する NMDA および ATP $\gamma$ S の効果  
第102回日本薬理学会近畿部会, 岡山 (2002. 11)
- 24) 片山貴博, 南雅文, 中村美香, 伊藤美聖, 香月博志, 赤池昭紀, 佐藤公道  
ラット大脳皮質\_線条体切片培養皮質系における Cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1(CINC-1)産生誘導に関する検討  
第123年会日本薬学会, 長崎 (2003. 3)
- 25) 白川久志, 香月博志, 久米利明, 金子周司, 伊藤壽一, 赤池昭紀  
培養大脳皮質細胞におけるカイニン酸誘発神経細胞死に対する pregnenolone sulfate の保護作用  
第76回日本薬理学会年会第80回日本生理学会大会, 福岡 (2003. 3)
- 26) 田口良太, 森弘樹, 川戸優香, 久米利明, 香月博志, 金子周司, 赤池昭紀  
セロフェンド酸による培養大脳皮質ニューロンにおけるアポトーシス性細胞死の抑制  
第76回日本薬理学会年会第80回日本生理学会大会, 福岡 (2003. 3)
- 27) 赤池昭紀  
ラジカル・ストレスによるニューロン死を制御する因子  
第123年会日本薬学会, 長崎 (2003. 3)
- 28) 赤池昭紀  
薬学モデル・コア・カリキュラムの現状と展望  
第76回日本薬理学会年会第80回日本生理学会大会, 福岡 (2003. 3)
- 29) 赤池昭紀  
教育講演ウシ胎仔血清由来新規神経保護物質セロフェンド酸の単離と薬理作用  
第76回日本薬理学会年会第80回日本生理学会大会, 福岡 (2003. 3)

- 30) 小坂田文隆, 橋野朝美, 久米利明, 香月博志, 金子周司, 赤池昭紀  
培養線条体ニューロンにおけるラジカル誘発細胞毒性に対する vitamin E  
類縁体の保護作用  
第 1 2 3 年会日本薬学会, 長崎 (2003. 3)
- 31) 柴田治樹, 香月博志, 久米利明, 金子周司, 赤池昭紀  
ラット中脳培養切片においてグリア細胞の活性化によって誘導されるドパ  
ミンニューロン死の機序  
第 1 2 3 年会日本薬学会, 長崎 (2003. 3)
- 32) 高田悠記, 米沢淳, 久米利明, 香月博志, 金子周司, 杉本八郎, 赤池昭紀  
培養大脳皮質細胞における中枢型アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の神  
経保護作用の機序  
第 7 6 回日本薬理学会年会第 8 0 回日本生理学会大会, 福岡 (2003. 3)
- 33) 香月博志, 赤池昭紀  
NMDA 受容体刺激を介する興奮毒性が培養視床下部オレキシンニューロ  
ンの選択的変性を誘発する  
第 7 6 回日本薬理学会年会第 8 0 回日本生理学会大会, 福岡 (2003. 3)
- 34) 赤池昭紀  
神経細胞におけるアポトーシスの制御  
第 6 回日本臨床救急医学会総会, 横浜市 (2003. 4)
- 35) 赤池昭紀  
神経細胞死を制御する内在性保護因子  
第 18 回 21 世紀の薬学を探る京都シンポジウム ニューロサイエンスと  
創薬 - 寄付講座「創薬神経科学講座」の設立にあたって-, 京都 (2003. 5)
- 36) 久米利明, 河合裕子, 中溝知樹, 神吉理枝, 澤田秀幸, 香月博志, 金子周司,  
下濱俊, 赤池昭紀  
ラット脊髄ニューロンにおけるグルタミン酸神経毒性に対するセロフェン  
ド酸の保護作用  
第 103 回日本薬理学会近畿部会, 福井 (2003. 5)
- 37) 赤池昭紀  
神経生存と NO-神経保護と神経毒性-  
ハイパジールフォーラム大阪 2003, 大阪 (2003. 6)
- 38) 金子周司, 赤池昭紀  
中枢ニューロンに発現する TRP チャネルの役割  
第 1 4 回高次脳機能障害シンポジウム -ニューロサイエンスの新展開,  
中枢神経疾患治療と薬学の貢献-, 札幌 (2003. 9)
- 39) 赤池昭紀  
神経保護薬: 興奮性アミノ酸により誘発される神経細胞死を制御する薬剤  
第 15 回日本脳循環代謝学会総会, 大阪 (2003.10)

- 40) 赤池昭紀  
神経細胞死を制御する内在性保護機構  
日本臨床麻酔学会第 23 回大会, 下関 (2003.10)
- 41) 藤本真二, 香月博志, 久米利明, 金子周司, 赤池昭紀  
培養大脳皮質切片において低酸素/グルコース除去により誘発されるグルタミン酸遊離の機序  
第 104 回日本薬理学会近畿部会, 大阪 (2003.11)
- 42) 泉安彦, 澤田秀幸, 作花範子, 山本憲幸, 久米利明, 香月博志, 下濱俊, 赤池昭紀  
ドパミンニューロンにおいて二価鉄は 6-OHDA 誘発アポトーシスを抑制する  
第 104 回日本薬理学会近畿部会, 大阪 (2003.11)
- 43) 久米利明, 香月博志, 赤池昭紀  
ニューロン生存におけるニコチン受容体の役割  
第 77 回日本薬理学会年会, 大阪 (2004. 3)
- 44) 香月博志, 赤池昭紀  
チロシンニトロ化と神経変性疾患  
第 77 回日本薬理学会年会, 大阪 (2004. 3)
- 45) 川上聖子, 高田悠記, 久米利明, 赤池昭紀, 金子周司  
ラット胎仔由来大脳皮質初代培養ニューロンにおける TRPM2 の役割に関する研究  
第 77 回日本薬理学会年会, 大阪 (2004. 3)
- 46) 平見智映子, 高畑和恵, 島津誠一郎, 米田文郎, 林恭造, 赤池昭紀  
ラット中脳培養切片における (-) - BPAP の神経栄養因子とそのレセプターの発現に対する効果  
第 77 回日本薬理学会年会, 大阪 (2004. 3)
- 47) 泉安彦, 澤田秀幸, 山本憲幸, 久米利明, 香月博志, 下濱俊, 赤池昭紀  
鉄はアミノクロームのメラニンへの変換促進によりドパミン誘発神経毒性を抑制する  
第 77 回日本薬理学会年会, 大阪 (2004. 3)
- 48) 野中美妃, 香月博志, 白川久志, 久米利明, 赤池昭紀  
急性大脳皮質切片を用いた興奮毒性および虚血における内在性 D - セリンの役割  
第 77 回日本薬理学会年会, 大阪 (2004. 3)
- 49) 赤池昭紀  
網膜における神経生存制御系としての NO  
第 108 回日本眼科学会総会, 東京 (2004. 4)

- 50) 赤池昭紀  
ニコチン受容体を介するドネペジルの神経保護作用  
第4回生化学マーカーサブコミッティ, 大阪 (2004.5)
- 51) 赤池昭紀  
京都大学薬学部における専門教育への取り組み  
薬学教育フォーラム 2004, 東京 (2004.6)
- 52) 高田悠記, 杉本充弘, 米沢淳, 久米利明, 香月博志, 杉本八郎, 赤池昭紀  
中枢型アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の神経保護作用における P13K  
シグナル経路の役割  
第105回日本薬理学会近畿部会, 徳島 (2004.6)
- 53) 白川久志, 香月博志, 久米利明, 赤池昭紀  
培養大脳皮質切片における AMPA 誘発神経細胞死に対する pregnenolone  
sulfate の保護作用  
第105回日本薬理学会近畿部会, 徳島 (2004.6)
- 54) 赤池昭紀  
ラジカル神経毒性を制御する内在性低分子量保護因子  
第4回関西フリーラジカル研究会, 大阪 (2004.9)
- 55) 香月博志, 赤池昭紀  
虚血性ニューロン死を誘発する内在性因子・イオンチャネル  
生体機能と創薬シンポジウム 2004, 名古屋 (2004.9)
- 56) 小坂田文隆, 川戸優香, 久米利明, 香月博志, 杉本八郎, 赤池昭紀  
ウシ胎仔血清由来生体内物質セロフェンド酸の酸化的ストレスに対する神  
経保護作用  
生体機能と創薬シンポジウム 2004, 名古屋 (2004.9)
- 57) 白川久志, 香月博志, 久米利明, 金子周司, 赤池昭紀  
ニューロアクティブステロイドによる興奮性神経毒性に対する制御  
第32回薬物活性シンポジウム, 大阪 (2004.11)
- 58) 西脇真由美, 香月博志, 柴田治樹, 久米利明, 赤池昭紀  
培養中脳切片における 3-nitrotyrosine の神経毒性発現機序の検討  
第106回日本薬理学会近畿部会, 京都 (2004.11)
- 59) 川戸優香, 久米利明, 小坂田文隆, 高田宜則, 香月博志, 赤池昭紀  
dbcAMP による SH-SY5Y 細胞のノルアドレナリン産生細胞への分化誘導  
第106回日本薬理学会近畿部会, 京都 (2004.11)

- 60) 小坂田文隆, 川戸優香, 久米利明, 香月博志, 杉本八郎, 赤池昭紀  
ウシ胎仔血清由来神経保護因子のセロフェンド酸は酸化的ストレス誘発ニューロン死を抑制する  
第23回メデイシナルケミストリーシンポジウム第12回日本薬学会医薬化学部会年会, つくば市 (2004.11)
- 61) 高田悠記, 杉本充弘, 米沢淳, 久米利明, 香月博志, 杉本八郎, 赤池昭紀  
中枢型ニコチン受容体を介するアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の神経保護作用  
第23回メデイシナルケミストリーシンポジウム第12回日本薬学会医薬化学部会年会, つくば市 (2004.11)
- 62) 田口良太, 久米利明, 香月博志, 杉本八郎, 赤池昭紀  
培養大脳皮質ニューロンにおける急性グルタミン酸神経毒性に対するセロフェンド酸の保護作用  
第23回メデイシナルケミストリーシンポジウム第12回日本薬学会医薬化学部会年会, つくば市 (2004.11)

### (3) 出版物

- 1) 赤池昭紀  
医学のあゆみ 中枢神経変性疾患と NO  
204, 577-581 (医歯薬出版、東京、2003)
- 2) 赤池昭紀 他 27 名  
グッドマン・ギルマン薬理書 第10版—薬物治療の基礎と臨床—  
(廣川書店、東京、2003)
- 3) 赤池昭紀 他 21 名  
薬剤師を取巻く法律と制度、(東京化学同人 (日本薬学会 編)  
薬学と社会 第9版、東京、2004)

# 研究発表論文集 目次

## 英文原著

1. Isolation of a diterpenoid substance with potent neuroprotective activity from fetal calf serum. 1  
Kume, T., Asai, N., Nishikawa, H., Mano, N., Terauchi, T., Taguchi, R., Shirakawa, H., Osakada, F., Mori, H., Asakawa, N., Yonaga, M., Nishizawa, Y., Sugimoto, H., Shimohama, S., Katsuki, H., Kaneko, S. and Akaike, A.  
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99, 3288-3293 (2002)
2. Synthesis and absolute configuration of serofendic acids. 7  
Terauchi, T., Asai, N., Yonaga, M., Kume, T., Akaike, A. and Sugimoto, H.  
*Tetrahedron Lett.*, 43, 3625-3628 (2002)
3. Antagonism of NMDA receptors by  $\sigma$  receptor ligands attenuates chemical ischemia-induced neuronal death in vitro. 11  
Kume, T., Nishikawa, H., Taguchi, R., Hashino, A., Katsuki, H., Kaneko, S., Minami, M., Satoh, M. and Akaike, A.  
*Eur. J. Pharmacol.*, 455, 91-100 (2002)
4. Regulation of *N*-methyl-D-aspartate cytotoxicity by neuroactive steroids in rat cortical neurons. 21  
Shirakawa, H., Katsuki, H., Kume, T., Kaneko, S., Ito, J. and Akaike, A.  
*Eur. J. Pharmacol.*, 454, 165-175 (2002)
5. Protective effect of dopamine D2 agonists in cortical neurons via the 10phosphatidylinositol 3 kinase cascade. 32  
Kihara, T., Shimohama, S., Sawada, H., Honda, K., Nakamizo, T., Kanki, R., Yamashita, H. and Akaike, A.  
*J. Neurosci. Res.*, 70, 274-282 (2002)
6. Estradiol protects dopaminergic neurons in a MPP<sup>+</sup>Parkinson's disease model. 41  
Sawada, H., Ibi, M., Kihara, T., Honda, K., Nakamizo, T., Kanki, R., Nakanishi, M., Sakka, N., Akaike, A. and Shimohama, S.  
*Neuropharm.*, 42, 1056-1064 (2002)
7. Eitotoxic injury induces production of monocyte chemoattractant protein-1 in rat cortico-striatal slice cultures. 50  
Katayama, T., Minami, M., Nakamura, M., Ito, M., Katsuki, H., Akaike, A. and Satoh, M.  
*Neurosci. Lett.*, 328, 277-280 (2002)
8. Quantification of axotomized ganglion cell death by explant culture of the rat retina. 54  
Manabe, S., Kashii, S., Honda, Y., Yamamoto, R., Katsuki, H. and Akaike, A.  
*Neurosci. Lett.*, 334, 33-36 (2002)

9. Vitamin B6 protects primate retinal neurons from ischemic injury. 58  
 Wang, X.-D., Kashii, S., Zhao, L., Tonchev, B. A., Katsuki, H., Akaike, A.,  
 Honda, Y., Yamashita, J. and Yamashima, T.  
*Brain Res.*, 940, 36-43 (2002)
10. New insight into the functional role of acetylcholine in developing embryonic rat 66  
 retinal neurons.  
 Yasuyoshi, H., Kashii, S., Kikuchi, M., Zhang, S., Honda, Y. and Akaike, A.  
*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 43, 446-451 (2002)
11. Adenosine 5'-triphosphate inhibits slow depolarization induced by repetitive 72  
 dorsal root stimulation via P2Y purinoceptors in substantia gelatinosa neurons of  
 the adult rat spinal cord slices with the dorsal root attached.  
 Yoshida, K., Nakagawa, T., Kaneko, S., Akaike, A. and Satoh, M.  
*Neurosci. Lett.*, 320, 121-124 (2002)
12. Identification and characterization of novel human Ca<sub>v</sub>2.2(α<sub>1B</sub>) calcium channel 76  
 variants lacking the synaptic protein interaction site.  
 Kaneko, S., Cooper, B. C., Nishioka, N., Yamasaki, H., Suzuki, A., Jarvis, E.  
 S., Akaike, A., Satoh, M. and Zamponi, W. G.  
*J. Neurosci.*, 22, 82-92 (2002)
13. Protective effects of selegiline and desmethylselegiline against N-methyl-D- 87  
 aspartate-induced rat retinal damage.  
 Takahata, K., Katsuki, H., Kobayashi, Y., Muraoka, S., Yoneda, F., Kume, T.,  
 Kashii, S., Honda, Y. and Akaike, A.  
*Eur. J. Pharmacol.*, 458, 81-89 (2003)
14. Phosphodiesterase inhibitors are neuroprotective to cultured spinal motor neurons. 96  
 Nakamizo, T., Kawamata, J., Yoshida, K., Kawai, Y., Kanki, R., Sawada, H.,  
 Kihara, T., Yamashita, H., Shibasaki, H., Akaike, A. and Shimohama, S.  
*J. Neurosci. Res.*, 71, 485-495 (2003)
15. Hyperbilirubinemia protects against focal ischemia in rats. 107  
 Kitamura, Y., Ishida, Y., Takata, K., Mizutani, H., Kakimura, J.-i., Inden, M.,  
 Nakata, J., Taniguchi, T., Tsukahara, T., Akaike, A. and Shimohama, S.  
*J. Neurosci. Res.*, 71, 544-550 (2003)
16. Neuroprotective effects of α-tocopherol on oxidative stress in rat striatal cultures. 114  
 Osakada, F., Hashino, A., Kume, T., Katsuki, H., Kaneko, S. and Akaike, A.  
*Eur. J. Pharmacol.*, 465, 15-22 (2003)
17. Retinal neuronal death induced by intraocular administration of a nitric oxide 122  
 donor and its rescue by neurotrophic factors in rats.  
 Takahata, K., Katsuki, H., Kume, T., Nakata, D., Ito, K., Muraoka, S., Yoneda,  
 F., Kashii, S., Honda, Y. and Akaike, A.  
*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 44, 1760-1766 (2003)

18. *N*-Methyl-D-aspartate receptors contribute to the maintenance of dopaminergic neurons in rat midbrain slice cultures. 129  
Katsuki, H., Shibata, H., Takenaka, C., Kume, T., Kaneko, S. and Akaike, A.  
*Neurosci. Lett.*, 341, 123-126 (2003)
19. Nicotinic acetylcholine receptor-mediated neuroprotection by donepezil against glutamate neurotoxicity in rat cortical neurons. 133  
Takada, Y., Yonezawa, A., Kume, T., Katsuki, H., Kaneko, S., Sugimoto, H. and Akaike, A.  
*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 306, 772-777 (2003)
20. Retinal neurotoxicity of nitric oxide donors with different half-life of nitric oxide release: involvement of *N*-Methyl-D-aspartate receptor. 139  
Takahata, K., Katsuki, H., Kume, T., Ito, K., Tochikawa, Y., Muraoka, S., Yoneda, F., Kashii, S., Honda, Y. and Akaike, A.  
*J. Pharmacol. Sci.*, 92, 428-432 (2003)
21. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channel: a novel site for neuroprotection. 144  
Yamauchi, T., Kashii, S., Yasuyoshi, H., Zhang, S., Honda, Y. and Akaike, A.  
*Inv. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 44, 2750-2756 (2003)
22. Inhibition of glutamate-induced nitric oxide synthase activation by dopamine in cultured rat retinal neurons. 151  
Yamauchi, T., Kashii, S., Zhang, S., Honda, Y., Ujihara, H. and Akaike, A.  
*Neurosci. Lett.*, 347, 155-158 (2003)
23. Lipopolysaccharide-induced dopaminergic cell death in rat midbrain slice cultures: role of inducible nitric oxide synthase and protection by indomethacin. 155  
Shibata, H., Katsuki, H., Nishiwaki, M., Kume, T., Kaneko, S. and Akaike, A.  
*J. Neurochem.*, 86, 1201-1212 (2003)
24. Serofendic acid prevents acute glutamate neurotoxicity in cultured cortical neurons. 167  
Taguchi, R., Nishikawa, H., Kume, T., Terauchi, T., Kaneko, S., Katsuki, H., Yonaga, M., Sugimoto, H. and Akaike, A.  
*Eur. J. Pharmacol.*, 477, 195-203 (2003)
25. Pharmacological and physiological properties of serofendic acid, a novel neuroprotective substance isolated from fetal calf serum. 176  
Akaike, A., Katsuki, H. and Kume, T.  
*Life Sci.*, 74, 263-269 (2003)
26. Dopamine is involved in selectivity of dopaminergic neuronal death by rotenone. 183  
Sakka, N., Sawada, H., Izumi, Y., Kume, T., Katsuki, H., Kaneko, S., Shimohama, S. and Akaike, A.  
*NeuroReport*, 14, 2425-2428 (2003)

27. Transporter-mediated actions of *R*-(-)-1-(benzofuran-2-yl)-2-propylaminopentane. 187  
 Shimazu, S., Tsunekawa, H., Yoneda, F., Katsuki, H., Akaike, A. and Janowsky, A.  
*Eur. J. Pharmacol.*, 482, 9-16 (2003)
28. Neuronal nitric oxide synthase is crucial for ganglion cell death in rat retinal explant cultures. 195  
 Katsuki, H., Yamamoto, R., Nakata, D., Kume, T. and Akaike, A.  
*J. Pharmacol. Sci.*, 94, 77-80 (2004)
29. Excitotoxic degeneration of hypothalamic orexin neurons in slice culture. 199  
 Katsuki, H. and Akaike, A.  
*Neurobiology of Disease*, 15, 61-69 (2004)
30. Proteasome mediates dopaminergic neuronal degeneration, and its inhibition causes  $\alpha$ -synuclein inclusions. 208  
 Sawada, H., Kohno, R., Kihara, T., Izumi, Y., Sakka, N., Ibi, M., Nakanishi, M., Nakamizo, T., Yamakawa, K., Shibasaki, H., Yamamoto, N., Akaike, A., Inden, M., Kitamura, Y., Taniguchi, T. and Shimohama, S.  
*J. Biol. Chem.*, 279, 10710-10719 (2004)
31. Endogenous factors regulating neuronal death induced by radical stress. 218  
 Kume, T., Katsuki, H. and Akaike, A.  
*Biol. Pharm. Bull.*, 27, 964-967 (2004)
32. Pharmacological characteristics of rotational behavior in hemiparkinsonian rats transplanted with mouse embryonic stem cell-derived neurons. 222  
 Inden, M., Kim, D., Gu, Y., Kitamura, Y., Kondo, J.-i., Tsuchiya, D., Taniguchi, T., Shimohama, S., Akaike, A., Sumi, S. and Inoue, K.  
*J. Pharmacol. Sci.*, 96, 53-64 (2004)
33. Serofendic acid, a sulfur-containing diterpenoid derived from fetal calf serum, attenuates reactive oxygen species-induced oxidative stress in cultured striatal neurons. 234  
 Osakada, F., Kawato, Y., Kume, T., Katsuki, H., Sugimoto, H. and Akaike, A.  
*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 311, 51-59 (2004)
34. Mechanisms of oxygen glucose deprivation-induced glutamate release from cerebrocortical slice cultures. 243  
 Fujimoto, S., Katsuki, H., Kume, T., Kaneko, S. and Akaike, A.  
*Neurosci. Res.*, 50, 179-187 (2004)
35.  $\alpha$ -Tocotrienol provides the most potent neuroprotection among vitamin E analogs on cultured striatal neurons. 252  
 Osakada, F., Hashino, A., Kume, T., Katsuki, H., Kaneko, S. and Akaike, A.  
*Neuropharmacol.*, 47, 904-915 (2004)

36. Endogenous D-serine is involved in induction of neuronal death by N-methyl-D-aspartate and simulated ischemia in rat cerebrocortical slices. 264  
Katsuki, H., Nonaka, M., Shirakawa, H., Kume, T. and Akaike, A.  
*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 311, 836-844 (2004)

## 和文総説

1. 神経細胞死・生存における NO の役割 273  
赤池昭紀, 香月博志, 久米利明  
*日薬理誌*, 119, 15-20 (2002)
2. グルタミン酸神経毒性に対するビタミン D の神経保護作用 279  
赤池昭紀  
*Clinical Neurosci.*, 20, 378-379 (2002)
3. 中枢神経変性疾患と NO 281  
赤池昭紀  
*医学のあゆみ*, 204, 577-581 (2003)
4. セロフェンド酸—胎仔血清から発見された神経保護物質— 286  
赤池昭紀  
*医学のあゆみ*, 205, 1002-1003 (2003)
5. ドネペジルのニコチンアセチルコリン受容体への作用 288  
赤池昭紀, 久米利明  
*脳* 21, 7, 59-63 (2004)
6. 神経変性疾患とニコチン受容体 293  
赤池昭紀, 久米利明  
*医学のあゆみ*, 210, 687-690 (2004)
7. セロフェンド酸—新規な内在性神経保護物質 297  
赤池昭紀, 久米利明  
*脳* 21, 7, 87-92 (2004)
8. 睡眠障害と視床下部オレキシン 303  
香月博志, 赤池昭紀  
*医学のあゆみ*, 209, 242-243 (2004)