

ミクログリアの活性化を介する黒質線条体系
ニューロン変性の機序とその防御

1 8 5 9 0 0 5 2

平成18年度～平成19年度科学研究費補助金
(基盤研究(C)) 研究成果報告書

平成20年5月

研究代表者 香 月 博 志

熊本大学大学院医学薬学研究部教授

はしがき

近年、ミクログリアの活性化を伴う炎症性応答がアルツハイマー病やパーキンソン病を含むさまざまな中枢神経変性疾患の病理形成において重要な役割を果たす可能性が指摘されている。中脳黒質ドパミンニューロンの選択的な変性と脱落を特徴とするパーキンソン病については、患者の脳内においてドパミンニューロンの細胞体が位置する黒質周辺や、ドパミンニューロン軸索の投射先である線条体にミクログリアの活性化が認められること、また実験的に黒質周辺のミクログリアを活性化させるとドパミンニューロンの変性が誘導されることなどが報告されている。しかし、パーキンソン病と関連したドパミンニューロンの変性を誘導する因子は多岐にわたっており、各障害性因子の作用におけるミクログリアの関与の程度についてはほとんど不明である。

研究代表者はこれまで、脳組織構築を保った状態でニューロンを培養維持できる脳切片培養系を用いて、中脳ドパミンニューロンの変性と保護に関する研究を実施してきた。その過程で、リポ多糖処置によるミクログリアの活性化に伴って中脳ドパミンニューロンに遅延性の変性が誘導されること、その細胞死誘導機序において炎症性サイトカインの産生よりはむしろ一酸化窒素 (NO) の産生が重要な役割を担っていることなどを報告してきた。本研究ではこれらの知見を基にして、諸種の刺激による直接的あるいは間接的なミクログリアの活性化がもたらす脳組織の病理変化、特にドパミンニューロンの変性・脱落の機序の解析、ならびに新規の作用機序を有することが期待される神経保護薬の作用の解析を行い、以下に要約するような新知見を得た。

実験には、新生仔ラット脳より調製し、多孔質膜上にて静置維持した培養中脳組織切片を用いた。2～3週間培養維持して安定させた組織切片に対して薬物処置を行い、免疫組織化学的手法を用いて組織内のドパミンニューロン、ミクログリアやその他の細胞種を同定し、生存ニューロンの計数や神経突起の形態変化、グリアの分布や形状の変化等について観察を行った。培養組織全体の傷害の指標として、乳酸デヒドロゲナーゼ遊離量の測定と propidium iodide 取り込みによる蛍光強度変化の測定を行った。また培地を回収して Griess 法を用いて亜硝酸濃度を測定することにより、NO 産生量を推定した。特定のタンパクあるいは遺伝子の発現変化はウエスタンブロッティング法および RT-PCR 法により解析した。

中脳組織に対する障害性因子として主に MPP^+ 、アジ化ナトリウム、トロンビン、インターフェロン- γ ($\text{IFN-}\gamma$)／リポ多糖を用いた。 MPP^+ とアジ化ナトリウムはミトコンドリアの機能障害を起こすことによって細胞毒性を示す薬物であり、特に MPP^+ はドパミントランスポータを介して細胞に取込まれることから、まずニューロンへの直接作用によって障害を誘導すると考えられる。一方、リポ多糖はミクログリアに発現している Toll-like receptor の刺激を介して作用を発現するため、ミクログリアの活性化誘導が前面に現れる。また、トロンビンはニューロンとミクログリアの両者に発現している protease-activate receptor を介して作用する。したがって、タイプの異なるこれら因子の作用を比較検討することによって、中脳ドパミンニューロンの変性誘導におけるミクログリアの役割について総合的に理解することが可能であると考えた。

(1) ミクログリアの活性化により誘導されるドパミンニューロン変性に対するレチノイド受容体リガンドの作用とその機序の解析

培養ミクログリアの活性化を抑制することなどが近年報告されているレチノイド受容体リガンドの作用を検討した。レチノイド受容体サブタイプ ($\text{RAR}\alpha$ - γ , $\text{RXR}\alpha$ - γ) のうち $\text{RAR}\alpha$ および $\text{RAR}\beta$ に対して強いアゴニスト活性を有する Am80 は、 $\text{IFN-}\gamma$ ／リポ多糖の誘導するドパミンニューロン死を抑制したが、 RXR アゴニストの HX630 は無効であった。また通常 RAR と RXR はヘテロ二量体を形成して遺伝子転写を制御していると考えられているが、HX630 は Am80 と併用した場合に Am80 のドパミンニューロン保護作用を遮断した。予想外なことに、Am80 は $\text{IFN-}\gamma$ ／リポ多糖による NO 産生の増大やミクログリアの活性化型形態への移行に影響を与えなかった。そこで Am80 の神経保護作用を媒介する機序について種々の検討を行った結果、脳由来神経栄養因子 (BDNF) が重要な役割を果たしていることを見出した。すなわち、Am80 の処置は中脳組織における BDNF mRNA 発現レベルを増大させた。また BDNF 中和抗体の適用は $\text{IFN-}\gamma$ ／リポ多糖の誘導するドパミンニューロン死に対する Am80 の保護効果を顕著に抑制した。さらに TrkB のキナーゼ活性の阻害薬である K252a、あるいは TrkB の下流シグナルとして BDNF の神経栄養効果を媒介することが知られる PI3-キナーゼや MEK の阻害薬を適用することによっても Am80 のドパミンニューロン保護作用は消去された。培養中脳組織において $\text{RAR}\alpha$ および $\text{RAR}\beta$ の発現は主としてニューロンに認められたことから、 $\text{RAR}\alpha/\beta$ 刺激によって産生の増大した BDNF がオートクリン／パラクリン性にドパミンニューロンを保護することが示唆された。

(2) ドパミン神経毒およびミクログリアの活性化により誘導されるニューロン変性に対する resveratrol の作用とその機序の解析

ポリフェノール系化合物の resveratrol は、MPP⁺、アジ化ナトリウムあるいはトロンビンの誘発するドパミンニューロン死を濃度依存的かつ顕著に抑制した。Resveratrol は sirtuin ファミリーのヒストン脱アセチル化酵素を活性化することが知られているが、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬は MPP⁺毒性に対する resveratrol の神経保護作用に影響を与えなかった。一方、resveratrol は MPP⁺による活性酸素種産生増大やグルタチオンの枯渇を顕著に抑制したことから、resveratrol の抗酸化性の性質がドパミンニューロン保護作用に関与することが示唆された。DNA アルキル化薬の誘発するドパミンニューロン死および p53 アセチル化の亢進は resveratrol や NAD によって抑制されたので、障害性の刺激の種類によっては resveratrol の sirtuin 活性化作用がドパミンニューロン保護作用に関与する場合もあることが示された。

(3) ミクログリアの活性化によるドパミンニューロン変性誘導を内因性に制御する因子としてのヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) の役割の解析

ドパミンニューロン変性の制御における HO-1 の役割について検討した。IFN- γ /リポ多糖の誘導するドパミンニューロン死は、HO-1 阻害薬や可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)阻害薬の適用によって増悪され、逆に HO-1 活性化薬や cGMP アナログの適用によって抑制された。IFN- γ /リポ多糖、NO ドナー、cGMP アナログの処置は中脳組織内の細胞に HO-1 の発現を誘導した。また、ドパミンニューロンにおいて IFN- γ /リポ多糖処置後に見られる HO-1 の誘導は sGC 阻害薬によって抑制された。以上の結果から、ミクログリア活性化を伴う炎症条件下において、NO-cGMP 経路を介した HO-1 の発現誘導がドパミンニューロンの内因性保護機構として機能していることが示唆された。

パーキンソン病の治療は現在ドパミン神経伝達を賦活するなどの対症療法のみが行われており、ニューロン保護に基づく治療は実現していない。本研究は、特にミクログリアの活性化を介するドパミンニューロンの変性に注目し、諸種の薬物の作用解析を通じてその機序の解明を試みた。また、ドパミンニューロン保護戦略としてのミクログリアの制御の可能性を探るとともに、新たなパーキンソン病治療法の確立に資する基礎知見の集積に努めた。なかでも、成体脳における機能のほとんど解明されていないレチノイド受容体のリガンドが顕著なドパミンニューロン保護効果を有するこ

とを見出した点は、パーキンソン病治療薬の新たなシード候補の提案につながりうるという点で特筆すべきものである。

ミクログリアの活性化はアルツハイマー病などの他の慢性的中枢神経変性疾患や脳卒中、脳外傷などの急性脳障害においてもニューロンの変性誘導に関与するとの証拠が報告されている。ニューロン変性に関連したミクログリアの挙動や機能について本研究によって得られた知見は、これら種々の疾患状況下での病理形成に関する理解にも大きく資するものと考えられる。

研究組織

研究代表者：香月博志（熊本大学大学院医学薬学研究部薬物活性学分野・教授）

研究協力者：磯濱洋一郎（熊本大学大学院医学薬学研究部・准教授）
久恒昭哲（熊本大学大学院医学薬学研究部・助教）
倉内祐樹、道永昌太郎、木村滋、竹森幸子
武井啓典、川崎美鶴、高松史恵、堀江一郎

共同研究者：京都大学薬学研究科薬品作用解析学分野
赤池昭紀（教授）、久米利明（准教授）、泉安彦（助教）
柴田治樹、藤本真二、大川原賦、浜 康博、小田 徹
山本憲幸、大西正俊、渡辺佳典、高田宜則、森本典子
栗本恵実、黒須真介、角中ちひろ、水野景太
植島崇文、高木美佳子

京都大学薬学研究科生体機能解析学分野
金子周司（教授）、白川久志（助教）

同志社女子大学薬学部薬理学研究室
高鳥悠記（特任助教）

藤本製薬株式会社
高畑和恵、枋川宣永

交付決定額（配分額）

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合 計
平成 1 8 年度	1,900,000	0	1,900,000
平成 1 9 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
総 計	3,500,000	480,000	3,980,000

研究発表

(1) 雑誌論文

(1-A) 英文

- 1) Shirakawa H, Katsuki H, Kume T, Kaneko S, Akaike A.
Aminoglutethimide prevents excitotoxic and ischemic injuries in cortical neurons.
Br J Pharmacol. 2006 Apr;147(7):729-736. 査読有
- 2) Fujimoto S, Katsuki H, Kume T, Akaike A.
Thrombin-induced delayed injury involves multiple and distinct signaling pathways in the cerebral cortex and the striatum in organotypic slice cultures.
Neurobiol Dis. 2006 Apr;22(1):130-142. 査読有
- 3) Kaneko S, Kawakami S, Hara Y, Wakamori M, Itoh E, Minami T, Takada Y, Kume T, Katsuki H, Mori Y, Akaike A.
A critical role of TRPM2 in neuronal cell death by hydrogen peroxide.
J Pharmacol Sci. 2006 May;101(1):66-76. 査読有
- 4) Katsuki H, Okawara M, Shibata H, Kume T, Akaike A.
Nitric oxide-producing microglia mediate thrombin-induced degeneration of dopaminergic neurons in rat midbrain slice culture.
J Neurochem. 2006 Jun;97(5):1232-1242. 査読有
- 5) Kume T, Taguchi R, Katsuki H, Akao M, Sugimoto H, Kaneko S, Akaike A.
Serofendic acid, a neuroprotective substance derived from fetal calf serum, inhibits mitochondrial membrane depolarization and caspase-3 activation.
Eur J Pharmacol. 2006 Aug 7;542(1-3):69-76. 査読有
- 6) Takada-Takatori Y, Kume T, Sugimoto M, Katsuki H, Sugimoto H, Akaike A.
Acetylcholinesterase inhibitors used in treatment of Alzheimer's disease prevent glutamate neurotoxicity via nicotinic acetylcholine receptors and phosphatidylinositol 3-kinase cascade.
Neuropharmacology. 2006 Sep;51(3):474-486. 査読有

- 7) Hama Y, Katsuki H, Tochikawa Y, Suminaka C, Kume T, Akaike A.
Contribution of endogenous glycine site NMDA agonists to excitotoxic retinal damage in vivo.
Neurosci Res. 2006 Nov;56(3):279-285. 査読有
- 8) Takada-Takatori Y, Kume T, Sugimoto M, Katsuki H, Niidome T, Sugimoto H, Fujii T, Okabe S, Akaike A.
Neuroprotective effects of galanthamine and tacrine against glutamate neurotoxicity.
Eur J Pharmacol. 2006 Nov 7;549(1-3):19-26. 査読有
- 9) Fujimoto S, Katsuki H, Ohnishi M, Takagi M, Kume T, Akaike A.
Thrombin induces striatal neurotoxicity depending on mitogen-activated protein kinase pathways *in vivo*.
Neuroscience. 2007 Jan 19;144(2):694-701. 査読有
- 10) Okawara M, Katsuki H, Kurimoto E, Shibata H, Kume T, Akaike A.
Resveratrol protects dopaminergic neurons in midbrain slice culture from multiple insults.
Biochem Pharmacol. 2007 Feb 15;73(4):550-560. 査読有
- 11) Yamamoto N, Sawada H, Izumi Y, Kume T, Katsuki H, Shimohama S, Akaike A.
Proteasome inhibition induces glutathione synthesis and protects cells from oxidative stress: relevance to Parkinson disease.
J Biol Chem. 2007 Feb 16;282(7):4364-4372. 査読有
- 12) Izumi Y, Sawada H, Yamamoto N, Kume T, Katsuki H, Shimohama S, Akaike A.
Novel neuroprotective mechanisms of pramipexole, an anti-Parkinson drug, against endogenous dopamine-mediated excitotoxicity.
Eur J Pharmacol. 2007 Feb 28;557(2-3):132-140. 査読有
- 13) Ohnishi M, Katsuki H, Fujimoto S, Takagi M, Kume T, Akaike A.
Involvement of thrombin and mitogen-activated protein kinase pathways in hemorrhagic brain injury.
Exp Neurol. 2007 Jul;206(1):43-52. 査読有

- 14) Oda T, Kume T, Katsuki H, Niidome T, Sugimoto H, Akaike A.
Donepezil potentiates nerve growth factor-induced neurite outgrowth in PC12 cells.
J Pharmacol Sci. 2007 Aug;104(4):349-354. 査読有
- 15) Katsuki H, Watanabe Y, Fujimoto S, Kume T, Akaike A.
Contribution of endogenous glycine and D-serine to excitotoxic and ischemic cell death in rat cerebrocortical slice cultures.
Life Sci. 2007 Aug 9;81(9):740-749. 査読有
- 16) Fujimoto S, Katsuki H, Ohnishi M, Takagi M, Kume T, Akaike A.
Plasminogen potentiates thrombin cytotoxicity and contributes to pathology of intracerebral hemorrhage in rats.
J Cereb Blood Flow Metab. 2008 Mar;28(3):506-515. 査読有
- 17) Izumi Y, Yamamoto N, Kume T, Katsuki H, Sawada H, Akaike A.
Regulation of intracellular dopamine levels by dopaminergic drugs: involvement of vesicular monoamine transporter.
Eur J Pharmacol. 2008 Mar 17;582(1-3):52-61. 査読有
- 18) Takei H, Baba Y, Hisatsune A, Katsuki H, Miyata T, Yokomizo K, Isohama Y.
Glycyrrhizin inhibits interleukin-8 production and nuclear factor- κ B activity in lung epithelial cells, but not through glucocorticoid receptors.
J Pharmacol Sci. 2008 Mar;106(3):460-468. 査読有
- (1-B) 和文
 - 1) 香月博志
組織培養を用いた中枢神経細胞変性機序と神経保護薬の作用に関する研究
Pharma VISON NEWS, 2007 Feb;9:17-20. 査読無
 - 2) 香月博志, 赤池昭紀, 浜康博, 渡辺佳典
内在性グリシン結合部位リガンドによるNMDA誘発網膜障害の制御
眼薬理, 2007 Aug;21(1):41-43. 査読無
 - 3) 香月博志
ニューロン, グリアと神経保護薬
脳 2 1, 2007 Oct;10(4):370-375. 査読無

(2) 学会発表

- 1) 渡辺佳典, 香月博志, 野中美妃, 藤本真二, 久米利明, 赤池昭紀
大脳皮質培養切片における内在性 NMDA 受容体グリシン結合部位リガンドによるニューロン死誘導の制御
第 109 回日本薬理学会近畿部会, H18. 6. 16, 倉敷アイビースクエア(倉敷市)
- 2) 高鳥悠記, 久米利明, 香月博志, 杉本八郎, 赤池昭紀
アポトーシス性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アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の保護作用機序
第 29 回日本神経科学大会, H18. 7. 19, 国立京都国際会館 (京都市)
- 3) 高畑和恵, 恒川広子, 平見智映子, 吉見健二, 島津誠一郎, 米田文郎, 香月博志, 赤池昭紀
Multiple mechanisms behind the antiparkinsonian activity of (-)-1-(Benzofuran-2-yl)-2-propylaminopentane.
第 29 回日本神経科学大会, H18. 7. 19, 国立京都国際会館 (京都市)
- 4) 香月博志, 黒須真介, 久米利明, 赤池昭紀
視床下部オレキシンニューロンにおける興奮毒性: NR2B 型 NMDA 受容体の関与と GABA_A 受容体刺激による保護
第 29 回日本神経科学大会, H18. 7. 21, 国立京都国際会館 (京都市)
- 5) 藤本真二, 香月博志, 大西正俊, 久米利明, 赤池昭紀
トロンビン誘発障害における MAPK 経路の寄与
第 29 回日本神経科学大会, H18. 7. 21, 国立京都国際会館 (京都市)
- 6) 赤池昭紀, 香月博志, 浜康博, 渡辺佳典
内在性グリシン結合部位リガンドによる NMDA 誘発網膜障害の制御
第 26 回日本眼薬理学会, H18. 9. 23, 福井商工会議所(福井市)
- 7) 大西正俊, 香月博志, 藤本真二, 久米利明, 赤池昭紀
出血性脳障害におけるトロンビンと MAP キナーゼ経路の関与
第 110 回日本薬理学会近畿部会, H18. 11. 10, ぱるるプラザ京都(京都市)
- 8) 高田宜則, 久米利明, 水野景太, 香月博志, 赤池昭紀
培養大脳皮質ニューロンにおけるグルタミン酸神経毒性に対する sulforaphane の保護作用
第 110 回日本薬理学会近畿部会, H18. 11. 10, ぱるるプラザ京都(京都市)

- 9) 浜康博, 香月博志, 角中ちひろ, 久米利明, 赤池昭紀
内在性グリシン結合部位アゴニストによる NMDA 誘発網膜障害の制御
ファーマバイオフォーラム 2006, H18. 12. 10, 明治薬科大学(東京)
- 10) 藤本真二, 香月博志, 大西正俊, 久米利明, 赤池昭紀
出血性神経細胞障害におけるセリンプロテアーゼの関与
第 80 回日本薬理学会年会, H19. 3. 14, 名古屋国際会議場(名古屋市)
- 11) 森本典子, 久米利明, 香月博志, 杉本八郎, 赤池昭紀
ニューロンとの接触による培養アストロサイトの $\alpha 7$ ニコチン受容体の発現減少
第 80 回日本薬理学会年会, H19. 3. 14, 名古屋国際会議場(名古屋市)
- 12) 香月博志
トロンビン-MAP キナーゼシグナル経路と出血性脳障害
第 80 回日本薬理学会年会, H19. 3. 15, 名古屋国際会議場(名古屋市)
- 13) 高鳥悠記, 久米利明, 香月博志, 新留徹広, 杉本八郎, 藤井健志, 岡部進, 赤池昭紀
ドネペジル慢性処置によるニコチン受容体アップレギュレーションと神経保護作用に対する感受性上昇の機序
第 80 回日本薬理学会年会, H19. 3. 15, 名古屋国際会議場(名古屋市)
- 14) 栗本恵実, 香月博志, 久米利明, 赤池昭紀
中脳培養切片における炎症性ドパミンニューロン変性に対するレチノイドの作用
日本薬学会第 127 年会, H19. 3. 30, 富山大学(富山市)
- 15) 高鳥悠記, 久米利明, 香月博志, 新留徹広, 杉本八郎, 藤井健志, 岡部進, 赤池昭紀
ニコチン受容体アップレギュレーションによる donepezil の神経保護作用に対する感受性上昇の機序の解析
日本薬学会第 127 年会, H19. 3. 30, 富山大学(富山市)
- 16) 水野景太, 高田宜則, 久米利明, 香月博志, 赤池昭紀
培養線条体細胞における酸化ストレスに対するイソチオシアネート類の保護作用
日本薬学会第 127 年会, H19. 3. 30, 富山大学(富山市)

- 17) 香月博志, 赤池昭紀
中脳ドパミンニューロンの炎症性変性における NO の役割
第 7 回日本 NO 学会学術集会, H19. 5. 17, ピアザ淡海(大津市)
- 18) 浜康博, 香月博志, 角中ちひろ, 久米利明, 赤池昭紀
CI 流入に依存した興奮毒性による網膜神経節細胞死
第 111 回日本薬理学会近畿部会, H19. 6. 15, 名古屋ガーデンパレス(名古屋市)
- 19) 黒須真介, 香月博志, 久米利明, 赤池昭紀
脱分極刺激あるいは発火抑制による視床下部オレキシンニューロンの選択的消失
第 111 回日本薬理学会近畿部会, H19. 6. 15, 名古屋ガーデンパレス(名古屋市)
- 20) 泉安彦, 澤田秀幸, 山本憲幸, 久米利明, 香月博志, 赤池昭紀
グルタミン酸誘発ドパミンニューロン死における内在性ドパミンの関与
第 30 回日本神経科学大会, H19. 9. 11, パシフィコ横浜(横浜市)
- 21) 堀江一郎, 礒濱洋一郎, 久恒昭哲, 香月博志
炎症性サイトカインによる水チャネル aquaporin-3 遺伝子の発現抑制作用
第 60 回日本薬理学会西南部会, H19. 11. 22, ワールドコンベンションサミット(宮崎市)
- 22) 川崎美鶴, 久恒昭哲, 礒濱洋一郎, 香月博志
膜結合型ムチン MUC1 は特異的抗体の結合によって細胞内局在が変化する
第 60 回日本薬理学会西南部会, H19. 11. 22, ワールドコンベンションサミット(宮崎市)
- 23) 香月博志, 栗本恵実, 久米利明, 赤池昭紀
レチノイド受容体作用薬の中脳ドパミンニューロン保護作用
第 60 回日本薬理学会西南部会, H19. 11. 22, ワールドコンベンションサミット(宮崎市)
- 24) 香月博志, 栗本恵実, 久米利明, 赤池昭紀
中脳ドパミンニューロンの炎症性変性に対するレチノイド受容体リガンドの作用
日本レチノイド研究会第 18 回学術集会, H19.11.24, 東京大学工学部(東京)

- 25) 香月博志
神経変性疾患治療薬としてのレチノイド受容体リガンドの可能性
薬学研究フォーラム in 東京 2008, H20. 3. 14, 日本薬学会長井記念館(東京)
- 26) 倉内祐樹, 香月博志
炎症性中脳ドパミンニューロン変性の内因性制御因子としてのヘムオキシゲナーゼ-1
第 81 回日本薬理学会年会, H20. 3. 17, パシフィコ横浜(横浜市)
- 27) 高木美佳子, 香月博志, 藤本真二, 大西正俊, 久米利明, 赤池昭紀
出血性脳障害におけるポリアミンの関与
日本薬学会第 128 年会, H20. 3. 28, パシフィコ横浜(横浜市)
- 28) 堀江一郎, 磯濱洋一郎, 久恒昭哲, 香月博志
炎症性サイトカインによる水チャネル aquaporin-3 遺伝子の発現抑制作用
日本薬学会第 128 年会, H20. 3. 28, パシフィコ横浜(横浜市)
- 29) 高松史恵, 近藤真己子, 久恒昭哲, 香月博志, 磯濱洋一郎
Aquaporin-1 の種々の点変異体における CO₂ ガス透過性の変化
日本薬学会第 128 年会, H20. 3. 28, パシフィコ横浜(横浜市)

(3) 図 書

- 1) Katsuki H, Akaike A.
Brain slice preparation for evaluation of the pathophysiological functions of D-serine.
D-Amino acids: a new frontier in amino acid and protein research. (edited by R. Konno et al.), pp. 181-186, Nova Science Publishers, New York, 2007.

研究成果による産業財産権の出願・取得状況
該当なし

研究発表論文集 目次

英文原著

頁

- 1 Aminoglutethimide prevents excitotoxic and ischemic injuries in cortical neurons.
Shirakawa H, Katsuki H, Kume T, Kaneko S, Akaike A.
Br J Pharmacol. 2006 Apr;147(7):729-736.

- 9 Thrombin-induced delayed injury involves multiple and distinct signaling pathways in the cerebral cortex and the striatum in organotypic slice cultures.
Fujimoto S, Katsuki H, Kume T, Akaike A.
Neurobiol Dis. 2006 Apr;22(1):130-142.

- 22 A critical role of TRPM2 in neuronal cell death by hydrogen peroxide.
Kaneko S, Kawakami S, Hara Y, Wakamori M, Itoh E, Minami T, Takada Y, Kume T, Katsuki H, Mori Y, Akaike A.
J Pharmacol Sci. 2006 May;101(1):66-76.

- 33 Nitric oxide-producing microglia mediate thrombin-induced degeneration of dopaminergic neurons in rat midbrain slice culture.
Katsuki H, Okawara M, Shibata H, Kume T, Akaike A.
J Neurochem. 2006 Jun;97(5):1232-1242.

- 44 Serofendic acid, a neuroprotective substance derived from fetal calf serum, inhibits mitochondrial membrane depolarization and caspase-3 activation.
Kume T, Taguchi R, Katsuki H, Akao M, Sugimoto H, Kaneko S, Akaike A.
Eur J Pharmacol. 2006 Aug 7;542(1-3):69-76.

- 52 Acetylcholinesterase inhibitors used in treatment of Alzheimer's disease prevent glutamate neurotoxicity via nicotinic acetylcholine receptors and phosphatidylinositol 3-kinase cascade.
Takada-Takatori Y, Kume T, Sugimoto M, Katsuki H, Sugimoto H, Akaike A.
Neuropharmacology. 2006 Sep;51(3):474-486.

- 65 Contribution of endogenous glycine site NMDA agonists to excitotoxic retinal damage *in vivo*.
Hama Y, Katsuki H, Tochikawa Y, Suminaka C, Kume T, Akaike A.
Neurosci Res. 2006 Nov;56(3):279-285.
- 72 Neuroprotective effects of galanthamine and tacrine against glutamate neurotoxicity.
Takada-Takatori Y, Kume T, Sugimoto M, Katsuki H, Niidome T, Sugimoto H, Fujii T, Okabe S, Akaike A.
Eur J Pharmacol. 2006 Nov 7;549(1-3):19-26.
- 80 Thrombin induces striatal neurotoxicity depending on mitogen-activated protein kinase pathways *in vivo*.
Fujimoto S, Katsuki H, Ohnishi M, Takagi M, Kume T, Akaike A.
Neuroscience. 2007 Jan 19;144(2):694-701.
- 88 Resveratrol protects dopaminergic neurons in midbrain slice culture from multiple insults.
Okawara M, Katsuki H, Kurimoto E, Shibata H, Kume T, Akaike A.
Biochem Pharmacol. 2007 Feb 15;73(4):550-560.
- 99 Proteasome inhibition induces glutathione synthesis and protects cells from oxidative stress: relevance to Parkinson disease.
Yamamoto N, Sawada H, Izumi Y, Kume T, Katsuki H, Shimohama S, Akaike A.
J Biol Chem. 2007 Feb 16;282(7):4364-4372.
- 108 Novel neuroprotective mechanisms of pramipexole, an anti-Parkinson drug, against endogenous dopamine-mediated excitotoxicity.
Izumi Y, Sawada H, Yamamoto N, Kume T, Katsuki H, Shimohama S, Akaike A.
Eur J Pharmacol. 2007 Feb 28;557(2-3):132-140.
- 117 Involvement of thrombin and mitogen-activated protein kinase pathways in hemorrhagic brain injury.
Ohnishi M, Katsuki H, Fujimoto S, Takagi M, Kume T, Akaike A.
Exp Neurol. 2007 Jul;206(1):43-52.

- 127 Donepezil potentiates nerve growth factor-induced neurite outgrowth in PC12 cells.
Oda T, Kume T, Katsuki H, Niidome T, Sugimoto H, Akaike A.
J Pharmacol Sci. 2007 Aug;104(4):349-354.
- 133 Contribution of endogenous glycine and D-serine to excitotoxic and ischemic cell death in rat cerebrocortical slice cultures.
Katsuki H, Watanabe Y, Fujimoto S, Kume T, Akaike A.
Life Sci. 2007 Aug 9;81(9):740-749.
- 143 Plasminogen potentiates thrombin cytotoxicity and contributes to pathology of intracerebral hemorrhage in rats.
Fujimoto S, Katsuki H, Ohnishi M, Takagi M, Kume T, Akaike A.
J Cereb Blood Flow Metab. 2008 Mar;28(3):506-515.
- 153 Regulation of intracellular dopamine levels by dopaminergic drugs: involvement of vesicular monoamine transporter.
Izumi Y, Yamamoto N, Kume T, Katsuki H, Sawada H, Akaike A.
Eur J Pharmacol. 2008 Mar 17;582(1-3):52-61.
- 163 Glycyrrhizin inhibits interleukin-8 production and nuclear factor- κ B activity in lung epithelial cells, but not through glucocorticoid receptors.
Takei H, Baba Y, Hisatsune A, Katsuki H, Miyata T, Yokomizo K, Isohama Y.
J Pharmacol Sci. 2008 Mar;106(3):460-468.

和文総説

頁

- 172 組織培養を用いた中枢神経細胞変性機序と神経保護薬の作用に関する研究
香月博志
Pharma VISON NEWS, 2007 Feb;9:17-20.
- 176 内在性グリシン結合部位リガンドによるNMDA誘発網膜障害の制御
香月博志, 赤池昭紀, 浜康博, 渡辺佳典
眼薬理, 2007 Aug;21(1):41-43.

- 179 ニューロン, グリアと神経保護薬
香月博志
脳 21, 2007 Oct;10(4):370-375.

英文著書
頁

- 185 Brain slice preparation for evaluation of the pathophysiological
functions of D-serine.
Katsuki H, Akaike A.
D-Amino acids: a new frontier in amino acid and protein research.
(edited by R. Konno et al.), pp. 181-186, Nova Science Publishers,
New York, 2007.