薬物活性学分野

Department of Chemico-Pharmacological Sciences
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University
http://square.umin.ac.jp/kmyakuri/

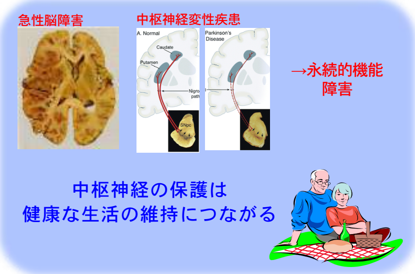
教 授　香月 博志（かつき ひろし）
准教授　関 貴弘（せき たかひろ）
助 教　倉内 祐樹（くらうち ゆうき）
博士後期課程2名、博士前期課程5名
学部生9名　　（2019年4月現在）

熊本日日新聞
2013年8月2日

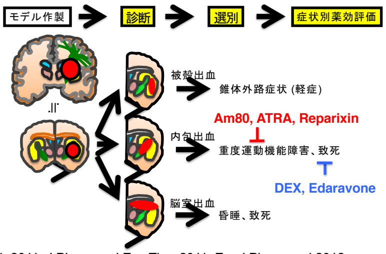
熊本日日新聞
2013年8月14日

当研究室では現在、中枢神経系の疾患を対象とした薬理学的研究を展開しています。

1. 中枢神経変性疾患の病理形成機序に関する研究
   - 脳出血の病理形成機序の解析（香月）
   - 視床下部オレキシンニューロンの変性機序の解析（香月）
   - 脊髄小脳失調症発症機序の解析（関）
   - 神経疾患発症機序の解析（倉内）
   - 神経変性疾患と関連した細胞内タンパク質分解系の解析（関）
   - ミクログリアによる脳病態制御機構の解析（香月）
2. 中枢神経保護薬の作用に関する研究
   - 脳出血治療薬の探索とその作用機序の解析（香月）
   - 中脳ドパミンニューロン保護薬の探索とその作用機序の解析（香月、倉内）
   - 核内受容体リガンドの中枢作用の解析（香月、倉内）
   - 細胞内タンパク質分解系を標的とした新規神経保護薬の探索（関）

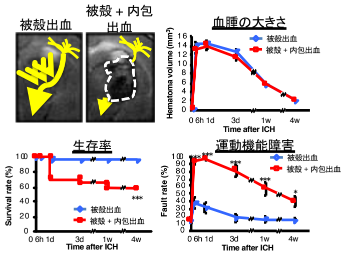


❖ 脳出血病態モデル作成と治療薬候補の探索・作用機序解析



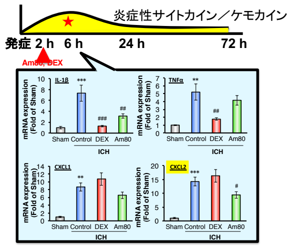
J Cereb Blood Flow Metab 2011; J Pharmacol Exp Ther 2011; Eur J Pharmacol 2012; Neuroscience 2012; PLoS One 2013; J Neurosci Res 2016; J Pharmacol Exp Ther 2017; J Neurosci Res 2017; J Neuroimmunol 2019

内包への出血拡大が予後不良の原因となる



Mean ± S.E.M, n = 26 - 27, ***p<0.001, *p<0.05 vs 被殻出血

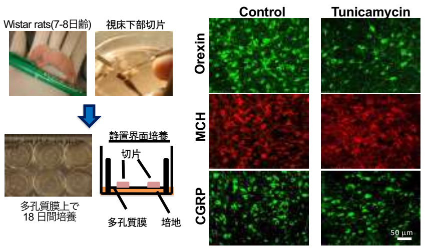
脳出血治療薬候補はケモカイン産生を抑制する

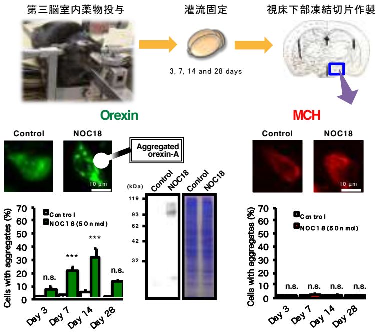


Mean ± S.E.M, n = 5 - 9, ***p<0.001, **p<0.01 vs Sham. ##p<0.01 #p<0.05 vs ICH + Control.

❖ ナルコレプシー等に関連する視床下部オレキシンニューロンの変性機序解析

オレキシンニューロンは他のニューロンと比較して小胞体ストレスに対する感受性が高い

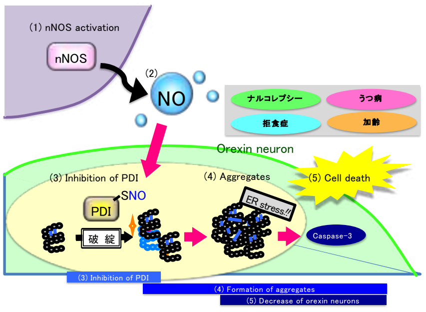




Mean ± SEM. n=4-7. ***p<0.001 vs. control.

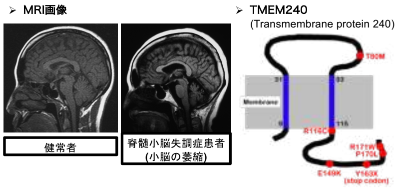
J Neurosci Res 2010; Peptides 2010; Neuroscience 2010; Neurosci Res 2010; Neuroscience 2011; J Neurosci 2013; Neurochem Int 2014 Biochem Biophys Res Commun 2017; Biol Pharm Bull 2018

一酸化窒素(NO)がオレキシンニューロンの選択的変性を誘導する

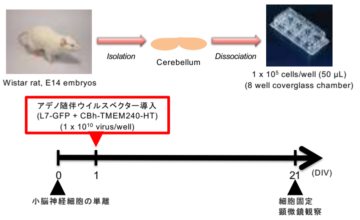


❖ 脊髄小脳失調症21型の発症機序解析

脊髄小脳失調症21型患者においてTMEM240の遺伝子変異が同定された

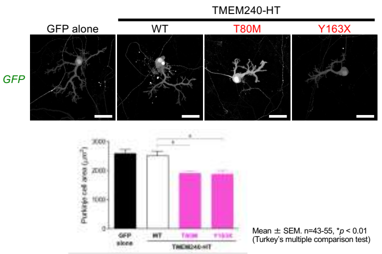


小脳神経細胞の単離と遺伝子導入



Genes Cells 2016; Neurobiol Dis 2018; Mol Cell Neurosci 2018

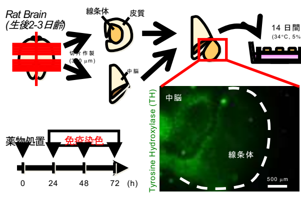
TMEM240変異体導入によりプルキンエ細胞の樹状突起形成が低下する



Mean ± SEM. n=43-55, *p < 0.01 (Turkey's multiple comparison test)

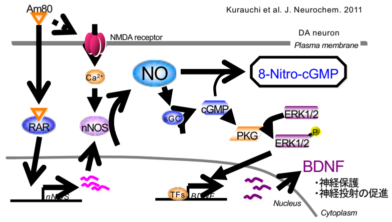
❖ パーキンソン病等に関連する中脳ドパミンニューロンの生存・機能の調節機構の解析

中脳-線条体組織切片共培養系



中脳ドパミンニューロンにおけるレチノイドシグナル

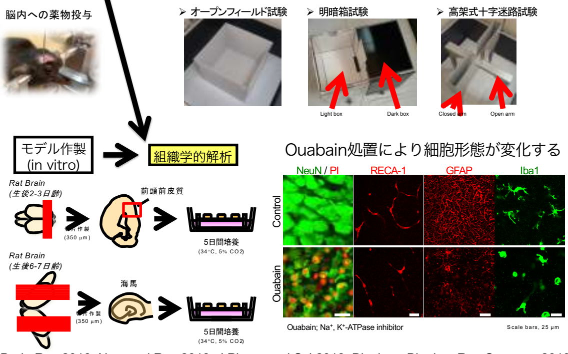
Kurauchi et al. J. Neurochem. 2011



Neuroscience 2009; J Neurochem 2009; J Neurochem 2011; Br J Pharmacol 2012; Neuroscience 2013; Eur J Pharmacol 2015; J Pharmacol Sci 2015; Eur J Pharmacol 2016, J Pharmacol Sci 2018; Biochem Biophys Res Commun 2019

❖ 精神疾患モデル作成と治療・予防薬の探索

モデル作製 (in vivo) → 行動解析
1) 活動量 (オープンフィールド試験)
2) 不安様行動 (明暗箱試験、高架式十字迷路試験)



Brain Res 2016; Neurosci Res 2018; J Pharmacol Sci 2018; Biochem Biophys Res Commun 2019