

定年退職にあたり、研究紀要編集委員会より“私の研究歴”の執筆依頼を受けた。退職前の6年間は学部長を拝命しており、およそ研究とは無縁の生活を送ってきた。申し訳ないが“お断りしよう！”と意を決し、依頼文を見直した。ナント“諾否”を選ぶ欄が無い！そのうちに“受けてくれますか？”とか確認が来るだろうと、忙しさにかまけて放っておいたら、ズルズルと時間だけが過ぎてしまい、締め切りまで2週間となってしまった。慌てて研究関連の資料を探すも、何も無い。それもそのはず、特任教授室（と称するタコ部屋）に移動する際、全て破棄した（スペースの関係で破棄せざるを得なかった）のだ。おまけに、パソコンに入っているはずの古い研究データを呼び出してみるも、怪しげな記号が虚しく羅列されるばかり。そんなわけで、正確な画像や数値の裏づけなしに、記憶を頼りにこの原稿を書かせていただくことをお許し願いたい。

さて改めて私の研究歴を振り返ってみると、その内容から前期と後期に分けられるように思う。前期は卒業研究から海外留学までの期間で、主にモルヒネ依存性発現機構に関する研究を中心に行った。後期は海外留学以降で、各種受容体チャネルの生理や薬理について分子レベルでの研究を遂行した。

そもそも“研究っぽいこと”のし始めは、大学2年（昭和42年）の薬理研究会（核酸班）でのこと。文献を参考に大腸菌のDNAをアルコール沈殿させ、この白いモヤモヤが「生命の源か〜！？」と感激したのを覚えている。その後、学園紛争で途切れた“研究っぽいこと”は、昭和44年の卒業研究で再開された。卒業研究では、「モルヒネ耐性や依存性の発現に免疫機構が関与しているのではないか？」との仮説を検証した。ここでモルヒネ耐性とは、モルヒネを連続使用することにより、鎮痛作用などの薬理作用が減弱してゆくことを、また依存性とは、連続投与の休止または拮抗薬の投与により禁断症状（体重減少など）が現れることをいう。モルヒネ耐性や依存性の発現に関して、免疫機構の関与を疑った理由を説明する。則ち「投与されたモルヒネがハプテンとして働き、生体内でモルヒネに対する特異抗体が生成しているのではないか？」というものである。もしそうであれば、モルヒネ投与の繰り返しがブースター（追加免疫）として働き、生成されるモルヒネ抗体が増加し、薬理作用を示すことができる遊離型のモルヒネ濃度が低下する。すなわち鎮痛作用の減弱が説明できる。また休薬あるいは拮抗薬の投与により、モルヒネを結合していないモルヒネ抗体が血中に増加する。この遊離型モルヒネ抗体が、高濃度で何らかのアドバースリアクションを起こす。それが禁断症状で、それを寛解させるにはモルヒネ投与が必要になると想定した。

学園紛争明けで、1年間で2年分の講義や実習と並行させながらの卒業研究であった。まず、モルヒネを連続投与したラットの血清中に実際にモルヒネ抗体が存在するか否かを、オキテロニー法（Ouchterlony method：寒天培地を用いた二重免疫拡散法）により検討した。抗原には、モルヒネのみならず人工抗原（モルヒネを結合させたアルブミン）を用いて評価したが、明確な反応（沈降線）は認められなかった⁴⁾。さらに免疫反応（アッセイ）の感度が大幅に高い受動皮膚アナフィラキシー反応「Passive Cutaneous Anaphylaxis（PCA）法」を用いて再検討した。しかし、残念ながら特異抗体の生成はこの方法でも確認

できなかった⁵⁾。今にして思えば、この卒業研究が私の一生を決めたといっても過言ではない！自分で考え、仮説を立て、自分で確認・検証することの繰り返し。卒業研究に力を入れることは、本学の理念・目的である自主創造型パーソンの育成に最善の方法だと思っている。学部長時代には言えなかったが、国家試験の合格率を上げる根本療法の1つが、充実した卒業研究であると信じている。

さてその後、理工学部薬学科に奉職してからも、“モルヒネ依存性発現機構に関する研究”がメインテーマであった。但し、初めての学会発表および学術論文は、共に「Destomycin Aの薬理作用機序について」というタイトルで、昭和48年に報告した¹⁾。ボス（村越善衛教授）のもう1つの研究テーマである“駆虫薬の作用機構に関する生化学的研究”をお手伝いさせていただいた結果である^{2) 3) 8)}。さてメインテーマの発現機構解明には、丸ごと動物では限界があるので、よりシンプルなモデル実験系を探索した。すなわち、実際にモルヒネ依存性を発現している（モルヒネ連続投与によりその鎮痛効力が減退し、投薬中止により体重減少などの禁断症状を示す）動物より臓器を摘出し、*in vitro*で依存性を確認できるモデル実験系を以下の3つの指標を基に探索した。

- ① モルヒネによる、受容体を介した特異的（拮抗薬で遮断される）な作用が存在すること。
- ② モルヒネの連続適用により、その特異的な作用が減弱されてゆく（耐性発現）こと。
- ③ モルヒネ投与の中断または拮抗薬の投与により禁断症状が発現（依存性発現）すること。

その結果、ラット海馬スライスの誘発電位やマウス輸精管の細胞内電位を指標に用い、実際にモルヒネ耐性・依存性を発現していることを実験的に確認した^{7) 12)}。また、モルモット回腸やマウス輸精管の収縮張力を指標にしたマグヌス実験においても、同様のことを確認した¹³⁾。このマグヌス実験の副産物として、モルモット輸精管の収縮相にこれまで知られていなかった新たな収縮相（Prephasic Contraction）を見出し、その性状についても追求した⁶⁾。今にして思えば、いわゆるCa induced Ca release現象を見ていたのではないかと思われる、その後盛んになったCaイメージングの実験を取り入れていればと悔やまれる。

さて、研究者としては学位取得がそのスタートラインであるが、当時の理工学部薬学科には学位審査権がなかった。そこで、多くは学位取得のために私学研修員としての内地留学制度を活用していた。私も村越教授の計らいで、千葉大学医学部の第一生理学教室に昭和56年4月より私学研修員として1年間派遣していただいた。研修員修了後も同教室に委託研究生として、学位を頂く昭和63年3月まで所属させて頂いた。そこでは、第一生理学のみならず第二生理学並びに解剖学の講義を受講させていただき、専任講師となった際の本学での講義（生理学・解剖学）に備えた。千葉大学医学部第一生理学教室は、本間三郎教授、神田健郎助教授、中島祥夫専任講師、溝手助手、当間助手、大学院生（林、佐藤、元山、豊田）、研究生（岩田）と数名の技術職員からなる大所帯であった。千葉大での研究生活は、これ迄の日大でのそれと比べて時間の流れがゆったりしており、講義や実習もあることはあるが、自由な時間は桁違いに多いものであった。しかし、お世話になった神田助教授は「教育業務が負担で研究に専心できない」との理由で、程なく研究所（東京都老人研）に移られてしまった。「日大の研究環境に比べて遥かに恵まれているのに…？」とカルチャーショックを受けたのを記憶している。

さて、千葉大での研究内容であるが、いわゆる電気生理が中心であった。神経生理が専門の教室であり、非侵襲的に神経の電気活動を記録して、病気の診断・治療に応用しよう

というのが中心題目であった。私はその基礎研究として、蛙の縫工筋を用いて、筋線維直接刺激または支配神経刺激により生ずる筋の活動電位を等間隔に置かれた 16 本の記録電極から測定し、コンピューター処理をして、画像表示させた。画像は 2 次元表示で、X 軸が距離、Y 軸が時間を表し、電位の大きさは画像の色合いで表示させた (Fig. 1)。

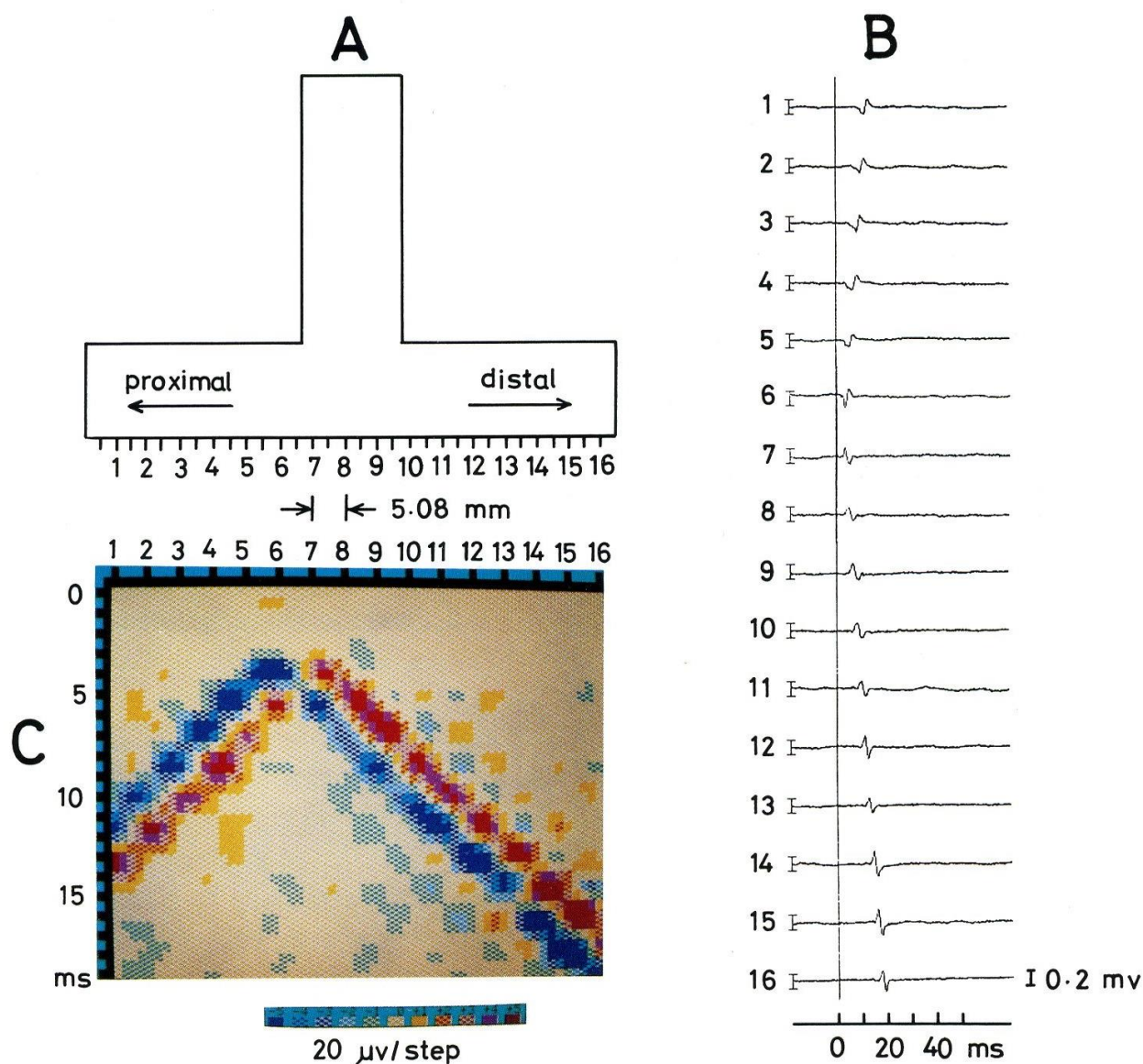


Fig. 1. Recording and analyzing procedures of UDLT. A: recording electrode array made by embedding a linear IC-connector with 32 pins in an acrylic handle. B: spike potentials simultaneously recorded from 16 bipolar recording electrodes. Numbers on each trace correspond to those of A. The vertical line drawn through the 16 recordings indicates the starting time for the computer processing. C: UDLT processed from the recordings shown in B. Time-lag from the starting line is shown as the ordinate (at 1 ms interval), electrode distance as the abscissa (at 5.08 mm interval). Blue indicates negative while red positive potential.

これを一次元潜時等電位図 (Uni-Dimensional Latency Topography : UDLT) と命名し、得られた等電位線の傾斜から筋活動電位の伝導速度が計算でき、両側性伝導の開始位置から神経筋接合部の位置が特定できる^{9) 10) 11)}。これらの仕事をまとめて、学位論文 (題名 : 一次元潜時等電位図による筋活動電位の伝導速度の測定と筋繊維伝導速度分布) とした。こ

の研究はその後第一生理学教室で継承・発展され、現在では潜時脳電図トポグラフィ検査として臨床応用もされている。

さて昭和 63 年に本学が理工学部薬学科から薬学部として独立した際、新たに機能形態学研究室が設置され、その専任講師として配属された。教授には松戸歯学部より村上 元先生が赴任され、薬学部での研究がスタートした。ただし、研究費はほとんど無く、ほ乳類を用いての研究は不可能であった。グラントも取れず、この時期が長い研究生活で最も貧しかった気がする。学生実習用に持ち込んだマグヌス装置を用い、ほ乳類では無く二枚貝（ムラサキイガイ）の側糸前牽引筋（斜紋筋）を用い、横紋筋や平滑筋とは異なるその収縮特性を調べた¹⁴⁾。

そんな折、運良く薬学部で最初の日本大学海外派遣研究員・長期の機会に恵まれた。これまでに、細胞や臓器レベルで依存性の発現を確認できていたので、その分子機構を解明するため、分子レベルでの検討を企図した。そこで平成 3 年 9 月より、ボルチモアにある米国国立麻薬研究所*の Molecular Neurobiology (ボスは George R. Uhl) に Visiting Associate として 1 年半留学した。

* NIDA-ARC (National Institutes on Drug Abuse - Addiction Research Center)

研究本部の NIH はメリーランド州ベセスダ (ワシントン D.C. 郊外の高級住宅街) に置かれているが、NIDA-ARC はその目的 (麻薬研究) から麻薬常習者の多いボルチモアの下町に設立されたとのことである。研究所はフランシス・スコット・キーメディカルセンターの敷地内にあり、ジョンズ・ホプキンス大学医学部との間はシャトルバスで結ばれている。ボスのジョージもジョンホプの助教授で、頻繁に往復していた。従って、ラボのセミナーには毎回ノーベル賞クラスの研究者が登場し、詳しい内容は解らないまでも、ウタタ寝もせずそのオーラを楽しませて頂いた。ジュリアス・アクセルロッド、利根川進博士、スーザン・アマラ (NA トランスポータークローニング)、歴代の研究所長のマイク・クーハーやロンドン博士、日本から呼び出された南雅文博士 (京大大学院学生: κ -オピオイド受容体クローニング) 等々。セミナーは毎週開かれていたので、世界の多くの頭脳に接しさせて頂いたことになる。

さて、肝心の研究内容について述べよう。私が留学した時のジョージのラボは、コカインの研究で盛り上がっていた。当時留学していた日本人研究者 (島田昌一、北山滋雄ほか) が中心となり、DAT (Dopamine Transporter) がまさにクローニングされたばかりであった。DAT はコカインの作用点であるので、部屋をあげてその研究に追われていた。従って、直前にクローニングされた幾つかのクローンは、手付かずの状態で放置されていた。そんな中で私に任されたのが、新規な GABA 受容体クローンの薬理学的研究である。このクローンは、欧米人に多い常染色体劣性の遺伝性疾患である CFTR (cAMP 依存性 Cl^- チャンネル) 遺伝子を釣るため、 Cl^- チャンネルのコンセンサスリージョンをプローブにして釣り上げられたものの中にあつた。GABA に反応し Cl^- を通す受容体チャンネルであることまでは突き止められていた。 Cl^- イオンを通すことから、私の得意な電気生理学的手法が使えると思い、やらせてもらうことにした。この新規な受容体は、クローニングに用いたライブラリーが網膜由来であつたので、Retina (網膜) の R のギリシャ文字 ρ を当て GABA ρ 受容体、またはこれまでに知られていた GABA_A 受容体や GABA_B 受容体と明らかに異なることから、GABA_C 受容体とも呼ばれた。実験方法は、主にアフリカツメガエル卵母細胞を用いた二電極膜電位固

定法により、新規クローンの生理学的・薬理学的特徴について検討した。GABA_A受容体やGABA_B受容体との比較から、GABA_C受容体の特徴について記すと

- ① GABA_C受容体はGABA_A受容体と同様、イオンチャンネル内蔵型の受容体である（GABA_B受容体は代謝調節型の受容体）。
- ② GABA_A受容体は α 、 β 、 γ 、 δ サブユニットからなるヘテロマーが機能的受容体チャンネルを構成するが、GABA_C受容体は $\rho 1$ または $\rho 2$ サブユニットのホモマーで機能的受容体チャンネルを構成できる。
- ③ GABA_C受容体はGABA_A受容体と異なり、ベンゾジアゼピンやニューロステロイドによる受容体機能の調節が見られない。
- ④ GABAで活性化されCl⁻電流を生ずるところはGABA_A受容体と共通であるが、薬理学的プロフィールが明らかに異なる。
- ⑤ 特にCAMP*という薬物は、GABA_C受容体に対してはGABA自身よりも高い固有活量（intrinsic activity）を示すのに、GABA_A受容体に対しては固有活量はゼロであり、何らアゴニスト活性を示さない。

* CAMP : *cis*-(2-(aminomethyl)-cyclopropyl-carboxylic acid

などである。1年半の留学生活で得られたデータを4編の論文にまとめ、薬理系の一流雑誌に筆頭著者として発表することができた^{15) 16) 17) 18)}。余談であるが、ボルチモアでの生活の一端について、思い出すまま記してみたい。

1) 至福の研究生生活

留学中の研究生生活はまさに至福の時と言ってよく、目が覚めたら研究を始め、眠くなったら帰って寝るという毎日であった。フランシススコットキーメディカルセンターのスタッフアパートに住み、ラボまで歩いて5分という理想的な居住環境。但し、土日まで実験しているのは、日本・中国・韓国の東洋人だけであった。

2) 最初の夜の恐怖

スタッフアパートでの最初の夜、長旅の疲れを抱えたまま床に着いたが、ほどなく屋根の上で飛行機が飛び交う音。「すわ湾岸戦争がここまで飛び火したか!？」と身構えていたら朝を迎えた。翌日日本人に話したら、ドクターヘリが病院屋上のヘリポートへ頻繁に発着しているのだとのこと。

3) 徹底したプロ根性

ラボでは、前述のゲストスピーカーの歓迎パーティーや毎月の誕生パーティーなど、頻繁に懇親会の類が開かれた。美味しい料理はたくさん出ているのに、飲み物は清涼飲料水のみ！ 麻薬撲滅のための研究所であり、依存性誘発物（酒とタバコ）はラボ内では厳禁である。酒・タバコ三昧の日大での経験からすると、まさにカルチャーショック！ 但し、ラボの外では驚くほどの勢いで飲んでいたのでひと安心！

4) 日本人同士の助け合い

何と言っても頼りになるのが、日本人同士の絆である。単身赴任の研究バカで、それまでは洗濯機も触ったことがなく、料理といえばカップ麺にお湯を注ぐだけの生活。見かねて夕食に呼んでくれ、洗濯機の使い方を教えてくれたのは日本人研究者の奥様方であった。毎週末に開かれる日本人パーティーは、英語から解放される憩いのひと時であった。

5) 物価が安い（ゴルフ、ビール、肉、卵など）

ゴルフは11ドルで1ラウンドでき、夏時間には研究を終えてからしばしばラウンドした。今では信じられないが100を切ったこともしばしば！ それゆえ「練習さえすれば…」との負け惜しみが現在の口癖となってしまった。また幸せなことにビールが安く、1ドルで缶ビール2本は買えた。従って、入国当初の夕食はビールとナッツのみで済ませていた。

6) 危険と隣り合わせ

先日（本年4月27日）もボルティモアで市民が暴徒化し、非常事態宣言が出されたとの

ニュースがありました。厳然とした人種差別が存在し、ここへ行ってはいけないという黒人街の場所を最初に教えられたものでした。ボルチモアは、殺人の多さに関して全米でも5本の指に入る所だそうです。誇張もあるのですが、独立記念日の花火（の音）と共にダウンタウンでは発砲（殺人）があると聞かされました。事実、すぐ隣のアパートに強盗が入ったことがあったが、捜査の警官曰く「命が取られなくてよかった」で終了！

さて留学から戻ってからも、暫くは GABA_c 受容体の研究を継続し、PKC による受容体機能の調節機構について検討した^{24) 29)}。GABA_c 受容体は、ホモテトラマーで受容体チャンネルを形成することから、アゴニスト結合からチャンネル開口に至る分子内シグナル伝達機構の解明には最適であると思われ、生物物理の観点からは面白い。しかし、本業である薬による修飾が期待薄なので、更なる追求は断念した。その代わりに、今後薬の発展が期待される神経細胞死に関連した領域の研究に軌道修正した。多くの研究者にお願いして、AMPA 受容体や NMDA 受容体、更にはグルタミン酸トランスポーターのクローンを分けていただき、いわゆる神経細胞死の発症機構やその治療薬の開発を目指した。はじめに手がけたのが、ニューロラチリズムの発現機構に関する研究であった。千葉大学薬学部の池上教授や本学の草間國子教授との共同研究である。ニューロラチリズムとは、ある種のマメ (*Lathyrus sativus*) を継続摂取すると、それに含まれている神経毒性アミノ酸の β -ODAP により、運動神経が選択的に損傷を受けるというものである。 β -ODAP はグルタミン酸に類似した構造を有することから、AMPA 受容体・NMDA 受容体や各種グルタミン酸トランスポーターに対する影響を検討し、特に強力な AMPA 受容体アゴニストでありグルタミン酸トランスポーターに対しても抑制作用を有することを見出した^{20) 21) 23) 27) 30) 36) 38) 43) 53) 55) 60)}。また同時に行ったプロジェクトとして、NMDA 受容体のポリアミンサイトに作用する薬物の探索を行った。この研究は千葉大学薬学部の五十嵐教授との共同研究である。ポリアミンはグルタミン酸受容体の一種である NMDA 受容体を脱分極時には促進し、過分極時には阻害（チャンネル・ブロック）することが知られている²⁶⁾。そこで、ポリアミン誘導体を用いて NMDA 受容体を阻害し神経細胞死を抑制する薬物の開発を模索した^{34) 37) 40) 44) 47) 48) 49) 50) 51) 52) 54) 57)}。

学部長を拝命してから定年までの6年間は、研究とは無縁（したくても出来ない）の生活であった。毎日のように難問が生じ、まさに自転車操業で、じっくり文献を読み研究の構想を練るという時間は持てなかった。しかし幸いにも同様の実験方法を用い、創薬に向けた研究を益子准教授が引継いでくれている。また、研究室の木澤教授は一貫して呼吸器系の研究を継続されており、論文に名前を乗せていただいた^{19) 22) 25) 28) 31) 32) 35) 42) 56) 59)}。この場を借りてご両名に御礼申し上げる。

その他にも学外の親友との共同研究2報^{46) 58)}、教科書執筆（共著）4編^{33) 39) 41) 45)}を公表することができた。結局、現学会報告213報、教科書執筆を含めた論文掲載60報の研究生活であった。以上、私の研究歴を概観するとテーマは一貫していないが、夫々に強い思い入れがあり、充実した研究生活を送らせて頂けたことに感謝している。

報告論文（報告順）

1) Destomycin A の薬理作用機序について

村越 善衛、新村 宗敏、牧村 瑞恵、草間 貞、守屋 芳子
日本大学薬学研究報告、**12**、1-13、昭和48年6月

2) Asthmolysin の薬理作用について

渡瀬 道子、牧村 瑞恵、草間 貞、新村 宗敏、村越 善衛
日本大学薬学研究報告、**13**、12-19、昭和49年6月

3) Chlorobutanol の平滑筋弛緩作用機構

草間 貞、村越 善衛

日本大学薬学研究報告、**14**、1-7、昭和50年6月

- 4) Morphine 依存性発現機構に関する研究 - Morphine 人工抗原の作成について -
青木 正忠、草間 貞、久保山 昇、村越 善衛
日本大学薬学研究報告、**14**、8-14、昭和50年6月
- 5) Morphine 依存性発現機構に関する研究 - Morphine 抗体の作成について -
青木 正忠、草間 貞、久保山 昇、牧村 瑞恵、村越 善衛
日本大学薬学研究報告、**15**、14-20、昭和51年6月
- 6) モルモット輸精管の収縮について - 特に Prephasic Contraction を中心に -
草間 貞、村越 善衛
日本大学薬学研究報告、**15**、21-33、昭和51年6月
- 7) Morphine 依存性発現機構に関する研究 - Morphine の海馬誘発電位に対する影響 -
熊井 俊夫、山本 晃、桑田 信博、草間 貞、牧村 瑞恵、村越 善衛
日本大学薬学研究報告、**18**、18-29、昭和54年3月
- 8) Poly (vinylpyrrolidone) (PVP) の分子量分布の測定
田村 孝夫、牧村 瑞恵、草間 貞、江口 國子、村越 善衛
日本大学薬学研究報告、**18**、30-38、昭和54年3月
- 9) Effects of electrical constants on conduction velocity of action potentials measured with unidimensional latency-topography in frog skeletal muscle fibers
本間 三郎、岩田 幸一、草間 貞、中島 祥夫
Japanese Journal of Physiology、**33**、711-720、昭和58年10月
- 10) 一次元潜時等電位図による筋活動電位の伝導速度の測定と筋線維伝導速度分布
草間 貞
千葉医学雑誌、**63**、103-111、昭和62年4月
- 11) Location of endo-plate region and measurement of conduction velocity of action potential in human muscle by unidimensional latency-topography
中島 祥夫、草間 貞
Japanese Journal of Physiology、**38**、93-99、昭和63年2月
- 12) Withdrawal like responses of rat hippocampal slice following brief exposure to morphine
草間 貞、村越 善衛、村上 元
Japanese Journal of Pharmacology、**56** (2)、213-216、平成3年6月
- 13) Contractile response of guinea pig ileum by repetitive application of morphine
草間 貞、村越 善衛、村上 元
General Pharmacology、**23** (3)、391-396、平成4年7月
- 14) Inhibitory action of McN-A-343 on acetylcholine-induced contraction in molluscan smooth muscle
草間 貞、木澤 靖夫、村上 元
Comparative Biochemistry and Physiology、**102C** (3)、489-493、平成4年9月
- 15) GABA p2 receptor pharmacological profile: GABA recognition site similarities to p1

- 草間 貞、Wang, T-L., Guggino, W.B., Cutting, G.R., and Uhl, G.R.
European Journal of Pharmacology、245 (1)、83—84、平成5年3月
- 1 6) Pharmacology of GABA ρ 1 and GABA α/β receptors expressed in *Xenopus* oocytes and COS cells
草間 貞、Spivak, C.E., Whiting, P., Dawson, V.L., Schaeffer, J.C. and Uhl, G.R.
British Journal of Pharmacology、109 (1)、200—206、平成5年5月 (1993)
- 1 7) Mutagenesis of the GABA ρ 1 receptor alters agonist affinity and channel gating
草間 貞、Wang, J-B., Spivak, C.E. and Uhl, G.R.
NeuroReport、5 (10)、1209—1212、平成6年6月 (1994)
- 1 8) GABA ρ 1 receptor: inhibition by protein kinase C activators
草間 貞、櫻井 学、木澤 靖夫、G.R. Uhl、村上 元
European Journal of Pharmacology、291 (3)、431—434、平成7年11月 (1995)
- 1 9) Effects of ET antagonists (PD 143296 and PD 145065) on contractions in guinea pig hilar bronchus induced endothelin-1 and its related peptide
中島 羊奈子、木澤 靖夫、中野 淳子、小竹 宏幸、稲見 孝光、草間 貞、村上 元
Receptor、5、177—183、平成7年9月 (1995)
- 2 0) Effects of β -ODAP and its biosynthetic precursor on the electrophysiological activity of cloned glutamate receptors
草間 國子、池上 文雄、草間 貞、Lambein, F.、渡邊 和子
Environmental Toxicology and Pharmacology、2、339—342、平成8年12月 (1996)
- 2 1) Neurological action of β -ODAP and related *Lathyrus* toxins: a possible relationship to neurolathyrism
池上 文雄、草間 國子、草間 貞、渡邊 和子、Lambein, F.
In “Lathyrus and lathyrism, a decade of progress” Eds: R. Tekle Haimanot and F. Lambein, University of Ghent, Belgium. 1997, 3—7、平成9年 (1997)
- 2 2) Synergistic actions of pentobarbital and dihydropyridine Ca^{2+} antagonists on guinea pig isolated thoracic aorta
稲見 孝光、中野 淳子、木澤 靖夫、小竹 宏幸、中島 羊奈子、草間 貞、村上 元
Fundamental and Clinical Pharmacology、11、448—453、平成9年9月 (1997)
- 2 3) Inhibitory activity of a naturally occurring heterocyclic β -substituted alanine, β -(isoxazolin-5-on-4-yl)-L-alanine, on the L-glutamate/L-aspartate transporter (GLAST) expressed in *Xenopus* oocytes
草間 國子、草間 貞、渡邊 和子、Lambein, F.、池上 文雄
Molecular Brain Research、52 (1)、166—169、平成9年12月 (1997)
- 2 4) Consensus phosphorylation sites of human $GABA_C/GABA\rho$ receptors are not critical for inhibition by protein kinase C activation
草間 貞、畑間 康二、櫻井 学、木澤 靖夫、G.R. Uhl、村上 元
Neuroscience Letters、255、17—20、平成10年10月 (1998)
- 2 5) Antigen-induced elevation of immunoreactive endothelin-1 (ET-1) levels in ovalbumin-

sensitized guinea pig airway tissue

木澤 靖夫、小竹 宏幸、草間 貞、齋藤 清茂、村上 元

Comparative Biochemistry & Physiology, Part C、122、239-243、
平成11年2月(1999)

- 26) Stimulatory and inhibitory properties of aminoglycoside antibiotics at N-methyl-D-aspartate receptors
T. Masuko, T. Kuno, K. Kashiwagi, T. Kusama, K. Williams, K. Igarashi
The Journal of pharmacology and experimental therapeutics、290、1026-1033、
平成11年5月11日(1999)
- 27) Synthesis & pharmacological activity of β -(isoxazol-5-O-yl)-L-alanine
F. Ikegami, A. Yamamoto, T. Sekine, T. Ishikawa, K. K-Eguchi, T. Kusama, K. Watanabe
Chem. Pharm. Bull.、48(2)、278-280(2000) 平成12年2月
- 28) Involvement of angiotensin II and endothelin-1 in the development of submandibular gland hypertrophy in response to isoproterenol in rats
K. Hayashi, K. Saito, Y. Kizawa, M. Sano, T. Kusama, K. Iwamoto, H. Murakami
Comp. Biochem. Physiol. Part C 126、123-128(2000) 平成12年6月
- 29) Activation of protein kinase C induces internalization of GABA_C receptor in *Xenopus* oocytes
T. Kusama, K. Hatama, K. Saito, Y. Kizawa, H. Murakami
The Japanese Journal of Physiology、50、429-435(2000) 平成12年8月
- 30) Effects of β -ODAP, the *Lathyrus sativus* neurotoxin, and related natural compounds on cloned glutamate receptors and transporters expressed in *Xenopus* oocytes
T. Kusama, K. Kusama-Eguchi, F. Ikegami, A. Yamamoto, Y-H. Kuo, F. Lambein & K. Watanabe
Research Com. Pharmacol Toxicol.、5(1 & 2)、37-55(2000) 平成12年8月
- 31) Effects of endothelin-1 and nitric oxide on proliferation of cultured guinea pig bronchial smooth muscle cells
Yasuo Kizawa, Nozomi Ohuchi, Kiyoshige Saito, Tadashi Kusama, Hajime Murakami
Comparative Biochemistry and Physiology, Part C、128、495-501(2001) 平成13年4月
- 32) Proliferative effects of angiotensin II & endothelin-1 on guinea pig gingival fibroblast cells in culture
N. Ohuchi, K. Koike, M. Sano, T. Kusama, Y. Kizawa, K. Hayashi, Y. Taniguchi, M. Ohsawa, K. Iwamoto & H. Murakami
Comp. Biochem. Physiol. Part C、132、451-460(2002) 平成14年8月
- 33) わかりやすい 疾患と処方薬の解説 2003
監修：佐藤 哲男、出版：アークメディア、p22、p26-27、平成14年12月28日
- 34) Polyamine transport, accumulation, and release in brain
Takashi Masuko, Kuniko Kusama, Kaori Sakata, Tadashi Kusama, Shigeyuki Chaki, Shigeru Okuyama, Keith Williams, Keiko Kashiwagi and Kazuei Igarashi*
J. Neurochemistry 84(3)、610-617(2003) 平成15年2月

- 3 5) Pharmacological properties of angiotensin II receptors in cultured rabbit gingival fibroblasts
Nozomi Ohuchi, Kazuhiko Hayashi, Katsuo Koike, Yasuo Kizawa, Tadashi Kusama, Masami Ohsawa, Yumiko Taniguchi, Keishi Iwamoto, Masakazu Sano, Hajime Murakami
Comparative Biochemistry and Physiology, Part C, 137, 281-289 (2004) 平成16年3月
- 3 6) Partial involvement of group I metabotropic glutamate receptors in the neurotoxicity of 3-*N*-oxalyl-L-2,3-diaminopropanoic acid (L- β -ODAP)
Kuniko Kusama-Eguchi*, Tadashi Kusama, Atsuhiko Suda, Takashi Masuko, Makoto Yamamoto, Fumio Ikegami, Kazuei Igarashi, Yu-Haey Kuo, Fernand Lambein, Kazuko Watanabe
Biol. Pharm. Bull., **27**(7), 1052-1058 (2004) 平成16年7月
- 3 7) Monoamines directly inhibit *N*-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus* oocytes in a voltage-dependent manner
Takashi Masuko, Ikuko Suzuki, Yasuo Kizawa, Kuniko Kusama-eguchi, Kazuko Watanabe, Keiko Kashiwagi, Kazuei Igarashi, and Tadashi Kusama*
Neurosci. Lett., **371**(1), 30-33 (2004)
- 3 8) A rat model of neurolathyrism: repeated injection of L- β -ODAP induces the paraparesis of the hind legs
Kuniko Kusama-Eguchi*, Fumio Ikegami, Tadashi Kusama, Kazuei Igarashi, Kazuko Watanabe
Amino Acids, 28, 139-143 (2005)
- 3 9) 生物系薬学 I. 生命体の成り立ち
編集：日本薬学会、出版：東京化学同人、p22-26、平成17年3月18日発行
- 4 0) Design and Synthesis of A Novel Water-Soluble NMDA Receptor Antagonist Having 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane Group
Takashi MASUKO, Koichi METORI, Yasuo KIZAWA, Tadashi KUSAMA, and Muneharu MIYAKE*
Chem. Pharm. Bull., **53** (4) 444-447 (2005) 4月
- 4 1) 新しい機能形態学 - ヒトの成り立ちとその働き
編集：小林静子/馬場広子/平井みどり
出版：廣川書店、p115-146、平成17年5月25日発行
- 4 2) Effects of dexamethasone and aminophylline on survival of Jurkat and HL-60 cells
Yasuo KIZAWA, Minori FURUYA, Kiyoshige SAITO, Takashi MASUKO, and Tadashi KUSAMA*
Biol. Pharm. Bull., **29** (2) 281-285 (2006) 2月
- 4 3) Neurotoxicity and pharmacology of *Lathyrus sativus* extracts of high and low toxicity strains
Kuniko Kusama-Eguchi^a *, Atsuhiko Suda^a, Fumio Ikegami^b, Tadashi Kusama^c, Yoshio Ogawa^a, and Kazuko Watanabe^a
J. Nat. Med., **60**(2), 107-112 (2006)
- 4 4) Cyclophane and acyclic cyclophane: novel channel blockers to inhibit

N-methyl-D-aspartate receptor

- Takashi Masuko ^a, Hiroki Nagaoka ^a, Muneharu Miyake ^a, Koichi Metori ^a, Yasuo Kizawa ^a, Keiko Kashiwagi ^b, Kazuei Igarashi ^b and Tadashi Kusama ^{a,*}
Neurochem. Int., **50**(2), 443-449 (2007)
- 4 5) 新しい機能形態学 - ヒトの成り立ちとその働き 第2版
編集：小林静子／馬場広子／平井みどり
出版：廣川書店、p115-146、平成19年3月25日発行
- 4 6) Phosphorylation of ERK in trigeminal spinal nucleus neurons following passive jaw movement in rats with chronic temporomandibular joint inflammation.
Ikuko Suzuki 1), Toshiyuki Harada 2), Masatake Asano 3), Yoshiyuki Tsuboi 4), Masahiro Kondo 4), Junichi Kitagawa 5), Nobuhito Gionhaku 2), Tadashi Kusama 1) and Koichi Iwata 4,6)
J Orofac Pain. 21(3):225-31 (2007) .
- 4 7) Cleft-type cyclophanes confer neuroprotection against excitatory neurotoxicity in vitro and in vivo through inhibition of NMDA receptors
Takashi Masuko, Yuta Nemoto, Hiroki Nagaoka, Muneharu Miyake, Yasuo Kizawa, Kuniko Kusama-Eguchi, Keiko Kashiwagi, Kazuei Igarashi and Tadashi Kusama*
Neuropharmacology, **53** (4), 515-523 (2007)
- 4 8) Synthesis of a novel water-soluble NMDA receptor antagonist
Takashi Masuko, Tadashi Kusama, Hiroki Nagaoka, Koichi Metori, Yasuo Kizawa, and Muneharu Miyake*
J. Heterocyclic Chem. **45**, 383-387 (2008)
- 4 9) Differential effects of linear and cyclic polyamines on NMDA receptor activities
Takashi Masuko, Muneharu Miyake, Kuniko Kusama-Eguchi, Tohru Koike, Eiichi Kimura, Yasuo Kizawa, Keiko Kashiwagi, Kazuei Igarashi and Tadashi Kusama*
Neurochemistry International, **53** (1-2), 38-44 (2008)
- 5 0) Synthesis of a Novel Water-Soluble Cleft-Type Cyclophane as an *N*-Methyl-D-aspartate Receptor Antagonist
Takashi MASUKO, Tadashi KUSAMA, Rie NAMIKI, Koichi METORI, Yasuo KIZAWA, and Muneharu MIYAKE*
Chem. Pharm. Bull. **57**(1), 95-98 (2009)
- 5 1) Synthesis of two novel water-soluble cleft-type cyclophanes effective as *N*-methyl-D-aspartate receptor antagonist.
Takashi MASUKO, Tadashi KUSAMA, Rie NAMIKI, Koichi METORI, Yasuo KIZAWA and Muneharu MIYAKE*
HETEROCYCLES **78** (10), 2549 - 2558 (2009)
- 5 2) Neuroprotection by Tosyl-Polyamine Derivatives through the Inhibition of Ionotropic Glutamate Receptors
Takashi Masuko, Rie Namiki, Yuta Nemoto, Muneharu Miyake, Yasuo Kizawa, Toyofumi Suzuki, Keiko Kashiwagi, Kazuei Igarashi and Tadashi Kusama*
JPET 331 (2) , 522-530 (2009)
- 5 3) Hind-limb paraparesis in a rat model for neurolathyrism results from lumbar

and sacral motor neuron degeneration and is associated with apoptosis and an impaired VEGF system in the spinal cord

Kuniko Kusama-Eguchi^{1*}, Yoshiko Yamazaki¹, Tadashi Ueda², Atsuhiko Suda¹, Yukari Hirayama¹, Fumio Ikegami³, Kazuko Watanabe¹, Mike May⁵, Fernand Lambein⁵ and Tadashi Kusama⁴

J. Comp. Neurol. **518**(6), 928–942 (2010)

- 5 4) Synthesis of water-soluble polyamine derivatives effective as *N*-methyl-D-aspartate receptor antagonists
Takashi MASUKO, Shuhei YOSHIDA, Koichi METORI, Yasuo KIZAWA, Tadashi KUSAMA, and Muneharu MIYAKE*
Chem. Pharm. Bull. **58**(6), 862-867 (2010)
- 5 5) Sulfur amino acids deficiency caused by grass pea diet plays an important role in the toxicity of L-β-ODAP by increasing the oxidative stress: Studies on a motor neuron cell line
Kuniko Kusama-Eguchi*, Naduki Yoshino, Ai Minoura, Kazuko Watanabe, Tadashi Kusama, Fernand Lambein, Fumio Ikegami
Food and Chemical Toxicology **49** (3), 636-643 (2011)
- 5 6) Targeting phosphoinositide-3-kinase-d with theophylline reverses corticosteroid insensitivity COPD
To Y., Ito K., Kizawa Y., Failla M., Ito M., Kusama T., Elliott W.M., Hogg J.C. Adcock I.M., and Barnes P.J.*
Am J Respir Crit Care Med **182**(7), 897–904 (2010)
- 5 7) Antagonism of NMDA receptors by butanesulfonyl-homospermine guanidine and neuroprotective effects in *in vitro* and *in vivo*.
Takashi Masuko, Toyofumi Suzuki, Muneharu Miyake, Kuniko Kusama-Eguchi, Yasuo Kizawa, Kazuo Tomono, Keiko Kashiwagi, Kazuei Igarashi, Tadashi Kusama
Neurosci. Lett., **506**, 251-255 (2012)
- 5 8) Inhibitory Action of Antidepressants on Mouse Betaine/GABA Transporter (BGT1) Heterologously Expressed in Cell Cultures
Gerile, Chiharu Sogawa, Kazumi Ohyama, Takashi Masuko, Tadashi Kusama, Katsuya Morita, Norio Sogawa, Shigeo Kitayama * International Journal of Molecular Sciences, Int. J. Mol. Sci. **13**, 2578-2589 (2012)
- 5 9) Toll-like receptor 3 stimulation causes corticosteroid-refractory airway neutrophilia and hyperresponsiveness enhanced by cigarette smoke exposure in mice
Genki Kimura, Keitaro Ueda, Shouichi Eto, Yuji Watanabe, Takashi Masuko, Tadashi Kusama, P Barnes, Kazuhiro Ito, and Yasuo Kizawa*
CHEST, **144** (1), 99-105 (2013)
- 6 0) New insights into the mechanism of neurolathyrism: L-β-ODAP triggers [Ca²⁺]_i accumulation and cell death in primary motor neurons through transient receptor potential channels and metabotropic glutamate receptors
Kuniko Kusama-Eguchi^{1,2*}, Takaaki Miyano², Makoto Yamamoto^{2,3}, Atsuhiko Suda², Yoshihisa Ito³, Kumiko Ishige³, Mayuko Ishii¹, Yoshio Ogawa², Kazuko Watanabe², Fumio Ikegami⁵, and Tadashi Kusama⁴
Food and chemical toxicol. **67**, 113-122 (2014)