

平成 27～29 年度厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)  
総括研究報告書 (H27-医薬 A-一般-002)  
危険ドラッグおよび関連代謝産物の有害性予測法の確立と乱用実態把握に関する研究

分担研究報告書 [3年間のまとめ]

## 危険ドラッグおよび類似化学物質の精神・神経毒性発現の蓋然性に

### 関する簡易迅速スクリーニング法の開発

#### ～モノアミン酸化酵素阻害活性を指標にして～

分担研究者：浅沼幹人（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経制御学講座脳神経機構学 教授）

研究協力者：宮崎育子（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経制御学講座脳神経機構学 助教）

#### 【研究概要】

[研究テーマ：危険ドラッグおよび類似化学物質の精神・神経毒性発現の蓋然性に関する簡易迅速スクリーニング法の開発]

[緒言] 危険ドラッグおよび類似化学物質の精神・神経毒性発現の蓋然性を示す生体分子への作用を簡便に迅速に明らかにできる評価系、スクリーニング法の確立を目指して、危険ドラッグの精神・神経毒性発現の蓋然性を示す共通の作用点となりうると考えられるモノアミン酸化酵素 monoamine oxidase (MAO)の阻害活性について、フェネチルアミン系、ピペラジン系、インドールアルカロイド系などの危険ドラッグと規制薬物を用いて検討した。

[方法] 発光性 MAO 基質による MAO 活性の発光検出システムを用いて、精製された粉末・顆粒状の危険ドラッグおよび規制薬物の水溶液、ドラッグ付着ハーブからの抽出液、ドラッグ入りアロマオイルからの抽出液、水溶性アロマに混じた 8 種の乱用ドラッグの MAO 阻害活性を測定した。

[結果] 精製された粉末・顆粒状乱用ドラッグの水溶液の MAO 阻害活性を非常に高感度で検出できた。また、アロマオイルに混じた乱用ドラッグの MAO 阻害活性についても比較的高感度で検出することができた。しかし、ハーブからの抽出成分自体、アロマオイルからの抽出成分自体や水溶性アロマ自体が、MAO 活性検出系での発光量を抑制（約 50-60%）した。

[考察] 本検討の MAO 活性検出システムは小型キット化すれば、精製された粉末・顆粒状乱用ドラッグを溶解した水溶液では非常に高感度なスクリーニング法になると考えられる。しかし、ハーブからの抽出成分、アロマオイルからの抽出成分や乳化された水溶性アロマ自体が、検出システムの酵素以外の反応系に影響を与えている可能性が示されたことから、油系溶液に乱用ドラッグが混じられた場合には、本検討のような水溶液での検出システムでの検出が難しくなることが考えられる。

[結論] 本検討で用いた MAO 活性検出システムは小型キット化すれば、精製された粉末・顆粒状乱用ドラッグを溶解した水溶液の精神・神経毒性発現の蓋然性を簡便にスクリーニングする方法になる。ただし、油系溶液に混じた乱用ドラッグの MAO 阻害活性の検出には不適であり、複数の評価系が必要となる。

## 【緒言】

これまでに、培養神経細胞を用いて、危険(違法、脱法)ドラッグの神経細胞毒性に関する検討を行い、毒性発現のプロファイルならびに構造毒性相関を明らかにしてきた。

平成 15-17 年度には、当時乱用が社会問題となっていたインドールアルカロイド系合成薬剤である脱法ドラッグ 5MeO-DIPT および植物由来のハルマラの催幻覚成分である harmaline と harmine が、比較的低濃度でアポトーシス様モノアミン神経細胞死を惹起しうること、さらに合成麻薬 MDMA や覚醒剤メタンフェタミン (METH)との同時併用により細胞毒性が増強されること、MDMA の構造類似体のメチロン(平成 19 年 2 月麻薬指定)が、MDMA もしくは METH との併用で強いセロトニン神経毒性をもたらすことを明らかにした。

平成 19, 20 年度には、覚醒剤類似のフェネチルアミン系危険ドラッグ 4FMP(平成 19 年 4 月指定薬物)、PMMA(平成 19 年 4 月指定薬物)、ピペラジン系危険ドラッグ 4 種が、ドパミン系、セロトニン系神経細胞に対して強い細胞毒性を惹起することを明らかにした。

これに先立ち、平成 18 年度には、フェネチルアミン系危険ドラッグ「2C シリーズ」の 2CT-7 (平成 18 年 4 月麻薬)、2CT-4 (平成 19 年 4 月指定薬物、平成 20 年 1 月麻薬)、2CT-2 (平成 19 年 4 月指定薬物、平成 20 年 1 月麻薬)、2C-I (平成 19 年 4 月指定薬物、平成 20 年 1 月麻薬)が、単独でドパミン系、セロトニン系神経細胞において、MDMA、メチロンや METH よりもはるかに強い神経毒性を示すこと、またセロトニン系神経細胞においては、低濃度の MDMA もしくは METH との同時併用により、アポトーシス様の細胞死が相乗的に増強されることを明らかにした。平成 21, 22 年度には、「2C シリーズ」のなかでも、2C-C (平成 19 年 4 月指定薬物)、2C-C および類似体 trichloro-2C-H (T-2C-H) が、単独でドパミン系、セロトニン系神経細胞に対して強い神経細胞毒性を示すこと、形態変化が認められない低濃度あるいは早期におい

ても、ミトコンドリアでの活性酸素種生成を亢進させることを明らかにした。平成 23 年度には、2CT-7, 2CT-2, 2C-I が、比較的低濃度の暴露早期においてセロトニン系神経細胞のミトコンドリアでの活性酸素種生成を亢進させることを明らかにした。これらの結果から、「2C シリーズ」の共通骨格が、単独でドパミン系、セロトニン系神経細胞に対して強い細胞毒性を示すことを明らかにした。

平成 24 年度は、インドールアルカロイド系危険ドラッグの 5MeO-MIPT, 5MeO-DMT, 5MeO-DALT が 5MeO-DIPT よりも神経毒性が軽度であることを示し、5MeO-DIPT のインドール骨格に加え側鎖の diisopropyl 基が強い神経細胞毒性を惹起する可能性を推測できた。さらに、カチノン系危険ドラッグのエトカチノン、覚醒剤類似の para-chloroamphetamine (PCA)が、セロトニン系神経細胞にはほとんど毒性を示さず、カチノン骨格をもつ MDMA 類似のメチロンが、MDMA に比べて比較的毒性が弱いことから、カチノン骨格をとることによりモノアミン神経毒性が低下すると推測できた。平成 25 年度には、fluoro 基を有するカチノン系危険ドラッグが、モノアミン系神経細胞に対してほとんど形態変化をきたさないことを明らかにした。

さらに、平成 26 年度は、多種のドラッグの神経毒性-構造相関を包括的に再評価し、フェネチルアミン系危険ドラッグが有するカテコールアミンに類似した骨格が少なくともドパミン系神経細胞に対する強い親和性をもたらすこと、特に「2C シリーズ」については、2,5 位に dimethoxy 基を有する共通骨格によりドパミン系・セロトニン系神経細胞に対して、MDMA、メチロンや METH よりもはるかに強い毒性を発揮すること、カチノン類のベンゼン環の fluoro 基による修飾はさらにそのドパミン神経細胞毒性を低下させることなどを明らかにした。

これらの知見は、一定の構造を有する薬剤を指定薬物にすることで包括的に規制することの必要性、重要性を示すものである。しかし、次々に別の類似構造をもつ化学物質が製造さ

れ、流通・乱用されていることから、危険ドラッグおよび類似化学物質の危険性および精神・神経毒性を予測する技術、すなわち精神・神経毒性発現の蓋然性の指標となる生体分子への作用を簡便に迅速に評価できるスクリーニング法の確立が急務であると考えられた。

そこで、平成 27 年度は危険ドラッグの精神・神経毒性発現の蓋然性を示す共通の作用点となりうると考えられるモノアミン酸化酵素 monoamine oxidase (MAO)の阻害活性について、フェネチルアミン系、ピペラジン系、インドールアルカロイド系などの 8 種類の危険ドラッグ、規制乱用薬物を用いて検討した。また、危険ドラッグが吹き付けられたハーブからの MAO 阻害成分の検出の可能性を探るため、強い MAO 阻害活性を有する harmaline および harmine を浸透後乾燥させた 2 種類のハーブ(マローブルーフラワー、ペパーミントリーフ)を用いて、ドラッグ付着ハーブからの抽出液で MAO 阻害活性を検出できるか検討した。平成 28 年度は同様の MAO 活性検出システムを用いて、麻薬 MDPV の類似体でカチノン系危険ドラッグ MDB-C4, MDB-C5, MDB-C6, MDB-C7 の MAO 阻害活性について検討した。また、平成 28,29 年度は、危険ドラッグのなかでもアロマオイルとして販売、乱用されているものも多いことから、種々の乱用ドラッグが含まれたアロマオイルからの MAO 阻害成分の検出の可能性を探るため、8 種類の乱用ドラッグ METH, MDMA, 4FMP, PMMA, 2CT-7, 5MeO-DMT, harmaline, harmine を予め混入させておいた 2 種類の天然抽出アロマオイル(スウィートオレンジ、ラベンダー)を用いて、ドラッグ入りアロマオイルからの水溶成分抽出液で MAO 阻害活性を検出できるか検討した。また、近年精油を乳化させ親水性にした水溶性アロマが広く流通、販売され、嗜好されている。このような水溶性アロマは噴霧することで嗜好されるが、水溶性危険ドラッグあるいは溶剤で溶解させた危険ドラッグを混入させることが容易である。そこで、乱用ドラッグが含まれた水溶性アロマからの MAO 阻害成分の検出の可能性を探るため、上述 8 種類の乱

用ドラッグを予め溶解させておいた 2 種類の市販されている水溶性アロマ(グレープフルーツ、ラベンダー)を用いて、MAO 阻害活性を検出できるかについて検討した。

#### 1) 危険ドラッグおよび規制乱用薬物の MAO 活性への影響(1年目)

発光性 MAO 基質による MAO 活性の発光検出システムを用いれば、精製された粉末・顆粒状の危険ドラッグおよび規制薬物の MAO 阻害活性を非常に高感度で簡便に評価できることを明らかにした。ハルマラの催幻覚成分である harmaline および harmine が極めて高い MAO 阻害活性を有すること、フェネチルアミン系危険ドラッグの PMMA, 4FMP, 2CT-7 が METH や MDMA と同等のあるいはそれ以上の MAO 阻害活性を有することを確認できた。この MAO 活性検出システムは、危険ドラッグの精神・神経毒性発現の蓋然性をスクリーニングする有用な方策の一つとなりうると考えられた。

#### 2) 危険ドラッグ付着ハーブからの抽出液を用いた MAO 阻害活性検出(1年目)

危険ドラッグ(harmaline および harmine)が付着した 2 種類のハーブ(マローブルーフラワー、ペパーミントリーフ)を精製水に 30 分間浸した抽出液を用いて MAO 阻害成分の検出が可能かどうか検討した。harmaline および harmine 溶液に浸透させておいたマローブルーフラワーからの抽出液において MAO 阻害活性が検出できたが、意外なことにドラッグが付着していない乾燥ハーブ(マローブルーフラワー、ペパーミントリーフ)を精製水に浸した抽出液で MAO 活性の低下が認められた。これは、ハーブからの抽出成分自体が、強い MAO 阻害活性を有している可能性とこれらの抽出成分が MAO 活性検出システムの酵素以外の反応系に影響を与えている可能性が考えられた。

#### 3) カチノン系危険ドラッグの MAO 活性への影響(2年目)

MDB-C4, MDB-C5 は 100  $\mu$ M までの濃度で MAO 阻害活性を示さず、MDB-C6, MDB-C7 については MAO 阻害活性 ( $IC_{50}$ : 約 10 mM, 500  $\mu$ M) が認められたが、harmaline の MAO 阻害活性に比して非常に弱いものであった。これまでに、カチノン系危険ドラッグのエトカチノン、PCA が、セロトニン系神経細胞にはほとんど毒性を示さず、カチノン骨格をもつ MDMA 類似のメチロンが MDMA に比べて比較的毒性が弱いことから、カチノン骨格をとることによりモノアミン神経毒性が低下することを見出してきたが、MAO 阻害活性についてもカチノン骨格をとることにより弱まる可能性が考えられた。

4) ドラッグ入りアロマオイルからの水溶成分抽出液を用いた MAO 阻害活性検出 (2, 3 年目)

8 種類の乱用ドラッグ METH, MDMA, 4FMP, PMMA, 2CT-7, 5MeO-DMT, harmaline, harmine いずれのドラッグ入りアロマオイル (スウィートオレンジ、ラベンダー) からの水溶成分抽出液においても、ドラッグ無し対照群に比して検討した全ての乱用薬剤の MAO 阻害活性が検出できた。その MAO 阻害活性 ( $IC_{50}$ : 測定系での推定最終濃度として) は、harmaline, harmine ( $IC_{50}$ : 約 30 nM), PMMA ( $IC_{50}$ : 約 2.4  $\mu$ M) が著明であり、4FMP > MDMA > METH > 2CT-7 が中等度の MAO 阻害活性を呈し、5MeO-DMT の阻害活性は極めて弱くスウィートオレンジアロマオイルからの水溶成分抽出液でのみ認められ、ラベンダーアロマオイルからの水溶成分抽出液では認められなかった。

ドラッグの入っていない天然抽出アロマオイル (スウィートオレンジ、ラベンダー) に精製水を加えて遠心して得た水溶成分抽出液においても、アロマオイルを混じていない精製水あるいは <0.2% DMSO 加精製水での標準 MAO 活性に比べ、MAO 活性 (発光量) が約 50-60% に減少することが認められた。段階希釈したド

ラッグ無しのアロマオイルからの水溶成分抽出液において、どの濃度においてもほぼ同程度の発光量の抑制が認められた。

5) ドラッグ入り水溶性アロマを用いた MAO 阻害活性検出 (3 年目)

8 種類のいずれのドラッグ入り水溶性アロマおよびドラッグ無し対照群においても、MAO 活性を示す発光がほとんど認められず、ドラッグ無しの水溶性アロマにおいては、100 倍希釈した水溶性アロマ溶液でも原液とほとんど変わらない程度の発光量の抑制が認められた。

## 【総括】

本検討で用いた発光性 MAO 基質による MAO 活性の発光検出システムを用いれば、精製された粉末・顆粒状乱用ドラッグの水溶液の MAO 阻害活性を非常に高感度で簡便に評価でき、精神・神経毒性発現の蓋然性をスクリーニングする有用な方策の一つとなりうることを明らかにできた。また、ハーブに付着したドラッグ、アロマオイル、水溶性アロマに混じた乱用ドラッグの MAO 阻害活性の測定を試みた。アロマオイルに混じた乱用ドラッグの MAO 阻害活性については比較的高感度で検出することができた。しかし、ハーブからの抽出成分自体、アロマオイルからの抽出成分自体や乳化された水溶性アロマ自体が、MAO 活性検出システムの酵素以外の反応系に影響を与えている可能性が示されたことから、油系溶液に乱用ドラッグが混じられた場合には、本検討のような水溶液での検出システムでの検出が難しくなることが考えられる。複数の指標による精神・神経毒性発現の蓋然性の評価システムの確立が必要となる。

## 【研究業績】

### 1. 論文発表

1) Asano, T., Koike, M., Sakata, S., Takeda, Y.,

- Nakagawa, T., Hatano, T., Ohashi, S., Funayama, M., Yoshimi, K., Asanuma, M., Toyokuni, S., Mochizuki, H., Uchiyama, Y., Hattori, N. and Iwai, K.: Possible involvement of iron-induced oxidative insults in neurodegeneration. *Neurosci. Lett.*, 588: 29-35, 2015. doi: 10.1016/j.neulet.2014.12.052.
- 2) Murakami, S., Miyazaki, I., Miyoshi, K. and Asanuma, M.: Long-term systemic exposure to rotenone induces central and peripheral pathology of Parkinson's disease in mice. *Neurochem. Res.*, 40(6): 1165-1178, 2015. doi: 10.1007/s11064-015-1577-2.
  - 3) Kitamura, Y., Hattori, S., Yoneda, S., Watanabe, S., Kanemoto, E., Sugimoto, M., Kawai, T., Machida, A., Kanazaki, H., Miyazaki, I., Asanuma, M. and Sendo, T.: Doxorubicin and cyclophosphamide treatment produces anxiety-like behavior and spatial cognition impairment in rats: Possible involvement of hippocampal neurogenesis via brain-derived neurotrophic factor and cyclin D1 regulation. *Behav. Brain Res.*, 292: 184-193, 2015. doi: 10.1016/j.bbr.2015.06.007.
  - 4) Miyazaki, I., Murakami, S., Torigoe, N., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Neuroprotective effects of levetiracetam target xCT in astrocytes in parkinsonian model mice. *J. Neurochem.*, 136(1): 194-204, 2016. doi: 10.1111/jnc.13405.
  - 5) Sasaki, T., Liu, K., Agari, T., Yasuhara, T., Morimoto, J., Okazaki, M., Takeuchi, H., Toyoshima, A., Sasada, S., Shinko, A., Kondo, A., Kameda, M., Miyazaki, I., Asanuma, M., Borlongan, C.V., Nishibori, M. and Date, I.: Anti-high mobility group box 1 antibody exerts neuroprotection in a rat model of Parkinson's disease. *Exp. Neurol.*, 275(1): 220-231, 2016: doi:10.1016/j.expneurol.2015.11.003.
  - 6) Sogawa, C., Ikegame, M., Miyazaki, I., Ara, T., Imamura, Y., Okusha, Y., Ohyama, K., Asanuma, M., Sogawa, N., Yamamoto, T. and Kozaki, K.: Changes in metallothionein isoform expression in the bones of ovariectomized rats. *J. Hard Tissue Biol.*, 25(1): 21-26, 2016. <http://doi.org/10.2485/jhtb.25.21>
  - 7) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Serotonin 1A receptors on astrocytes as a potential target for treatment of Parkinson's disease. *Curr. Med. Chem.*, 23(7): 686-700, 2016. doi: 10.2174/0929867323666160122115057
  - 8) Takeshima, M., Miyazaki, I., Murakami, S., Kita, T. and Asanuma, M.: L-Theanine protects against excess dopamine-induced neurotoxicity in the presence of astrocytes. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 59(2): 93-99, 2016. <http://doi.org/10.3164/jcbtn.16-15>
  - 9) Asanuma, M. and Miyazaki, I.: 3-O-methyldopa inhibits astrocyte-mediated dopaminergic neuroprotective effects of L-DOPA. *BMC Neurosci.*, 17: 52, 2016. doi: 10.1186/s12868-016-0289-0.
  - 10) Tsuboi, C., Kawasaki, Y., Yoshitome, K., Yagi, K., Miura, T., Esumi, S., Miyazaki, I., Asanuma, M., Kitamura, Y. and Sendo, T.: In vitro quantitative determination of the concentration of the polymerization agent methyl 2-benzoylbenzoate in intravenous injection solution and the cytotoxic effects of the chemical on normal human peripheral blood mononuclear cells. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 23(10): 10262-10269, 2016. doi: 10.1007/s11356-016-6332-y
  - 11) Miyazaki, I., Murakami, S., Nakano, T., Torigoe, N., Kikuoka, R., Kitamura, Y., Sendo, T. and Asanuma, M.: Serotonin-1A agonist 8-OH-DPAT alleviates motor dysfunction and motor neuron degeneration in a model of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Pharmacol. Pharmaceut.*, 1(1): 1003, 2016.
  - 12) Kitamura, Y., Kanemoto, E., Sugimoto, M.,

- Machida, A., Nakamura, Y., Naito, N., Kanzaki, H., Miyazaki, I., Asanuma, M. and Sendo, T.: Influence of nicotine on doxorubicin and cyclophosphamide combination treatment-induced spatial cognitive impairment and anxiety-like behavior in rats. *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.*, 390(4): 369-378, 2017. doi: 10.1007/s00210-016-1338-z.
- 13) Kim, M.S., Takahashi, T., Lee, J.Y., Miura, N., Asanuma, M., Hwang, G.W. and Naganuma, A.: Identification of transcription factors activated by methylmercury in mouse brain. *Fundam. Toxicol. Sci.*, 4(1): 37-39, 2017. <http://doi.org/10.2131/fts.4.37>
- 14) Tanaka, K., Sonoda, K. and Asanuma, M.: Effect of alteration of glutathione content on cell viability in  $\alpha$ -synuclein-transfected SH-SY5Y cells. *Adv. Parkinson's Dis.*, 6: 93-100, 2017. <http://doi.org/10.2485/jhtb.25.21>
- 15) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Therapeutic strategy of targeting astrocytes for neuroprotection in Parkinson's disease. *Curr. Pharm. Design*, 23(33): 4936-4947, 2017. doi: 10.2174/1381612823666170710163731.
- 16) Murakami, S., Miyazaki, I., and Asanuma, M.: Neuroprotective effect of fermented papaya preparation by activation of Nrf2 pathway in astrocytes. *Nutr. Neurosci.*, 21(3): 176-184, 2018. published online 14 Nov 2016. <http://dx.doi.org/10.1080/1028415X.2016.1253171>
- 17) 浅沼幹人, 宮崎育子: Nrf2 . 高橋良輔, 山中宏二, 樋口真人, 漆谷 真編, 脳内環境辞典, メディカルドウ, 大阪, 2017, pp122-123.
2. 学会発表
- 1) 宮崎育子, 菊岡 亮, 久保田菜月, 前田恵実, 香川大樹, 村上真樹, 北村佳久, 浅沼幹人: パーキンソン病モデルマウスにおけるミルタザピンの神経保護効果. 第 88 回日本薬理学会年会, 名古屋, 2015.3.19.
- 2) 村上真樹, 宮崎育子, 浅沼幹人: パパイア発酵食品のアストロサイトにおける Nrf2 活性化作用. 第 88 回日本薬理学会年会, 名古屋, 2015.3.20.
- 3) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Kubota, N., Maeda, M., Kagawa, D., Murakami, S., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Neuroprotective profile of mirtazapine on astrocytes in parkinsonian mice. 第 56 回日本神経学会学術大会, 新潟, 2015.5.20-2015.5.23.
- 4) 宮崎育子, 菊岡 亮, 久保田菜月, 前田恵実, 香川大樹, 村上真樹, 北村佳久, 浅沼幹人: ミルタザピンのアストロサイトを標的としたドパミン神経保護効果. 第 45 回日本神経精神薬理学会 第 37 回日本生物学的精神医学会, 東京, 2015.9.24-2015.9.26.
- 5) 宮崎育子, 菊岡 亮, 久保田菜月, 前田恵実, 香川大樹, 村上真樹, 北村佳久, 浅沼幹人: パーキンソン病モデルマウスにおけるアストロサイトの 5-HT1A レセプターを標的とした神経保護. 第 9 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres, 東京, 2015.10.15-2015.10.17.
- 6) 浅沼幹人: アストロサイトを標的とした薬剤による神経変性疾患の病態修飾. 第 24 回 創薬・薬理フォーラム岡山, 教育講演, 岡山, 2015.12.20.
- 7) Murakami, S., Miyazaki, I., Asanuma, M.: Neuroprotective effect of fermented papaya preparation (SAIDO-PS501) via activation of astroglial anti-oxidative system. 第 89 回日本薬理学会年会, 横浜, 2016.3.10.
- 8) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Kubota, N., Maeda, M., Kagawa, D., Moriyama, M., Kume, A., Murakami, S., Kitamura, Y., Asanuma, M.: Serotonin 1A receptors on astrocytes as a target for dopaminergic neuroprotection. 第 89 回日本薬理学会年会, 横浜, 2016.3.11.
- 9) 宮崎育子, 糸 明日香, 三好 耕, 浅沼幹人: セロトニン 1A アゴニストによるアストロサイト 1 次繊毛の伸長. 第 121 回日本解剖

- 学会総会・全国学術集会, 郡山, 2016.3.29.
- 10) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Kubota, N., Maeda, M., Kagawa, D., Moriyama, M., Kume, A., Murakami, S., Kitamura, Y., Asanuma, M.: Mirtazapine protects dopaminergic neurons via astrocytes. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, 2016.5.21..
  - 11) 浅沼幹人, 宮崎育子, 村上真樹, 鳥越奈央, 中野剛志, 菊岡 亮, 北村佳久, 千堂年昭: 筋萎縮性側索硬化症モデルにおける運動障害および運動神経変性に対する 8-OH-DPAT の抑制効果. 第 46 回日本神経精神薬理学会年会, ソウル (韓国), 2016.7.3.
  - 12) 宮崎育子, 菊岡 亮, 久保田菜月, 前田恵実, 香川大樹, 守山雅晃, 桑 明日香, 村上真樹, 北村佳久, 浅沼幹人: 抗うつ薬ミルタザピンのアストロサイトを標的としたドパミン神経保護. 第 46 回日本神経精神薬理学会年会, ソウル (韓国), 2016.7.3.
  - 13) 菊岡 亮, 宮崎育子, 久保田菜月, 前田恵実, 香川大樹, 守山雅晃, 桑 明日香, 村上真樹, 北村佳久, 浅沼幹人: パーキンソン病モデルマウスにおけるミルタザピンの神経保護効果に関する検討. 第 46 回日本神経精神薬理学会年会, ソウル (韓国), 2016.7.3.
  - 14) 菊岡 亮, 宮崎育子, 久保田菜月, 前田恵実, 香川大樹, 守山雅晃, 桑 明日香, 村上真樹, 北村佳久, 浅沼幹人, 千堂年昭: パーキンソン病モデルマウスにおけるミルタザピンの神経保護効果. 第 27 回霧島神経薬理フォーラム, 志賀島, 2016.8.18.
  - 15) 宮崎育子, 菊岡 亮, 久保田菜月, 前田恵実, 香川大樹, 守山雅晃, 桑 明日香, 村上真樹, 北村佳久, 浅沼幹人: 抗うつ薬ミルタザピンのアストロサイトにおけるメタロチオネイン発現誘導およびドパミン神経保護効果. メタルバイオサイエンス研究会サテライト 2016, 静岡, 2016.8.18.
  - 16) 浅沼幹人, 宮崎育子, 村上真樹, 鳥越奈央, 中野剛志, 菊岡 亮, 北村佳久, 千堂年昭: ALS モデルの運動障害および運動神経変性に対するセロトニン 1A アゴニストの抑制効果. 第 10 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres, 京都, 2016.10.6-8.
  - 17) 宮崎育子, 村上真樹, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 北村佳久, 浅沼幹人: 農薬ロテノン暴露によるドパミン神経障害におけるアストロサイトの関与. 第 10 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres, 京都, 2016.10.6-8.
  - 18) Miyazaki, I., Murakami, S., Kikuoka, R., Isooka, N., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Rotenone-induced dopaminergic neurotoxicity mediated by astrocytes. 第 90 回日本薬理学会年会, 長崎, 2017.3.15.
  - 19) Isooka, N., Miyazaki, I., Kikuoka, R., Wada, K., Nakayama, E., Yamamoto, D., Shin, K., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Neuroprotective effects of rotigotine in parkinsonian mice. 第 90 回日本薬理学会年会, 長崎, 2017.3.15.
  - 20) 浅沼幹人, 宮崎育子, 竹島美香, 村上真樹, 三好 耕: 妊娠・授乳期におけるエポキシ樹脂暴露の産仔脳 1 次繊毛への影響. 第 122 回日本解剖学会総会・全国学術集会, 長崎, 2017.3.30.
  - 21) 宮崎育子, 磯岡奈未, 桑 明日香, 三好 耕, 浅沼幹人: セロトニン 1A アゴニストによる 1 次繊毛への影響. 第 122 回日本解剖学会総会・全国学術集会, 長崎, 2017.3.28.
  - 22) Miyazaki, I., Murakami, S., Kikuoka, R., Isooka, N., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Rotenone induces astrocyte-mediated non-cell autonomous dopaminergic neurotoxicity. 21st International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Vancouver, BC, Canada, 2017.6.4-8.
  - 23) Asanuma, M., Miyazaki, I., Kikuoka, R., Murakami, S., Isooka, N. and Kitamura, Y.: Neuroprotective effects of antidepressant mirtazapine against dopaminergic neurodegeneration in cultured cells and in parkinsonian mice possibly by targeting astrocytes. 21st International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders,

- Vancouver, BC, Canada, 2017.6.4-8.
- 24) 磯岡奈未, 和田晃一, 宮崎育子, 菊岡 亮, 浅沼幹人: ロテノン誘発パーキンソン病モデルへのコーヒー成分カフェイン酸, クロロゲン酸投与による神経保護効果. 第27回創薬・薬理フォーラム, 岡山, 2017.7.29.
  - 25) 菊岡 亮, 宮崎育子, 久保田菜月, 前田恵実, 香川大樹, 守山雅晃, 桑 明日香, 北村佳久, 浅沼幹人: 抗うつ薬ミルタザピンのアストロサイトにおけるメタロチオネイン発現誘導およびドパミン神経保護効果. 第27回創薬・薬理フォーラム, 岡山, 2017.7.29.
  - 26) Miyazaki, I., Murakami, S., Kikuoka, R., Isooka, N., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Rotenone-induced dopaminergic neurotoxicity promoted by mesencephalic astrocyte dysfunction. 23rd World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, 2017.9.18.
  - 27) Asanuma, M., Miyazaki, I., Isooka, N., Kikuoka, R., Wada, K., Nakayama, E., Shin, K., Yamamoto, D., and Kitamura, Y.: Neuroprotective effects of rotigotine against dopaminergic neurodegeneration by targeting astrocytes. 23rd World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, 2017.9.17.
  - 28) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 北村佳久, 浅沼幹人: 農薬ロテノンによるアストロサイト機能異常がもたらすドパミン神経障害. 第39回日本生物学的精神医学会・第47回日本神経精神薬理学会合同年会, 札幌, 2017.9.28-30.
  - 29) 磯岡奈未, 和田晃一, 宮崎育子, 浅沼幹人: コーヒー成分カフェイン酸, クロロゲン酸のPDモデルマウスにおける神経保護効果. 第39回日本生物学的精神医学会・第47回日本神経精神薬理学会合同年会, 札幌, 2017.9.28-30.
  - 30) 菊岡 亮, 宮崎育子, 久保田菜月, 前田恵実, 香川大樹, 守山雅晃, 桑 明日香, 村上真樹, 北村佳久, 浅沼幹人: アストロサイトを介したミルタザピンのドパミン神経保護に関する検討. 第39回日本生物学的精神医学会・第47回日本神経精神薬理学会合同年会, 札幌, 2017.9.28-30.
  - 31) 宮崎育子, 村上真樹, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 北村佳久, 十川千春, 十川紀夫, 浅沼幹人: 農薬ロテノンによる非細胞自律性ドパミン神経障害へのメタロチオネインの関与. メタルバイオサイエンス研究会 2017, 岡山, 2017.10.13.
  - 32) 菊岡 亮, 宮崎育子, 久保田菜月, 前田恵実, 香川大樹, 守山雅晃, 桑 明日香, 北村佳久, 浅沼幹人: 抗うつ薬ミルタザピンによるアストロサイトのメタロチオネイン発現誘導がもたらすドパミン神経保護. メタルバイオサイエンス研究会 2017, 岡山, 2017.10.13.
  - 33) 磯岡奈未, 和田晃一, 宮崎育子, 古川智英子, 浅沼幹人: パーキンソン病モデルにおけるコーヒー成分の神経保護効果とメタロチオネイン発現誘導. メタルバイオサイエンス研究会 2017, 岡山, 2017.10.13-14.
  - 34) 宮崎育子, 磯岡奈未, 菊岡 亮, 和田晃一, 北村佳久, 浅沼幹人: 農薬ロテノン暴露による腸管神経障害とコーヒー成分による神経保護. 第11回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ), 品川, 2017.10.26-28.
  - 35) Kikuoka, R., Miyazaki, I., Kubota, N., Maeda, M., Kagawa, D., Moriyama, M., Kume, A., Murakami, S., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Mirtazapine exerts astrocyte-mediated dopaminergic neuroprotection. 47th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2017), Washington, DC, 2017.11.11-15.
  - 36) 浅沼幹人: アストロサイトを介した神経変性抑制. シンポジウム, Current Trends in Parkinson's Disease 2018, 東京, 2018.1.28.