

平成 30～令和 2 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)
総合研究報告書 (H30-医薬-一般-004)
危険ドラッグ及び関連代謝物の有害作用解析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物質の有害性簡易スクリーニング法の開発

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 講師）

【研究概要】

[研究テーマ：危険ドラッグおよび類似物質の有害性簡易スクリーニング法の開発]

[緒言] 危険ドラッグおよび類似物質の神経毒性発現の蓋然性の簡便で感度の高いスクリーニング方法を見出すために、炎症惹起に働く起炎物質 damage-associated molecular patterns (DAMPs) の代表として知られる核内 DNA 結合タンパク質 High mobility group box-1 (HMGB1) と細胞内での酸化ストレスとして活性酸素種生成に着目して、各種乱用薬物、危険ドラッグのマウスおよびモノアミン系培養神経細胞での HMGB1 への影響と細胞内活性酸素種生成を検討した。

[方法] メタンフェタミン(METH)急性投与神経毒性モデルマウスにおける HMGB1 の関与を検討した。また、モノアミン系セロトニン含有培養神経細胞株 B65 細胞に 13 種の乱用薬物、危険ドラッグ(METH, MDMA, methylone, 4FMP, PMMA, 2CT-7, 2CT-4, 2C-C, PP, 5MeO-DMT, 5MeO-MIPT, harmaline, harmine)を添加し、曝露早期 3 時間後の起炎物質 HMGB1 の発現動態ならびに蛍光物質 dihydroethidine (dHEt) を用いた細胞内活性酸素種生成を検討した。

[結果] METH 投与によりマウス血中 HMGB1 の増加ならびに線条体神経細胞での HMGB1 の核外移行がみられ、抗 HMGB1 抗体の静脈内投与は METH 投与による HMGB1 の変化とドパミン(DA)神経障害を有意に抑制した。B65 細胞への乱用薬物、危険ドラッグ曝露 3 時間後の早期から 2CT-7 を除く多くの薬剤で HMGB1 の核外移行が認められ、神経細胞障害と相関した。さらに、13 種いずれの薬剤においても曝露 3 時間後の早期にしかも低濃度から細胞内での dHEt シグナル増加が認められ、形態的な神経細胞障害との間に強い相関が認められた。

[考察] 抗 HMGB1 抗体の神経保護効果は、血中 HMGB1 の中和で高体温や血液脳関門の破綻が抑制され、末梢からの起炎物質の侵入が軽減でき、これらが DA 神経終末の脱落抑制効果に関与すると考えられた。また、培養 B65 細胞への乱用薬物、危険ドラッグ暴露早期の HMGB1 の核外移行は、特に神経炎症の鋭敏な指標となりうると考えられた。さらに、活性酸素種生成が見られなかった薬剤も含め、いずれの薬剤でも活性酸素種生成が曝露 3 時間後にしかも低濃度からみられ、神経細胞障害と強く相関したことから、dHEt による活性酸素種検出は感度の高い細胞障害指標といえる。

[結論] 本研究より、培養神経細胞株での HMGB1 の発現および核外移行や蛍光物質 dHEt を用いた活性酸素種生成の評価は、神経炎症や酸化ストレスについての鋭敏かつ有用な神経毒性発現の蓋然性のスクリーニング方法となりうると考えられた。

緒言

危険ドラッグおよび覚せい剤など乱用薬物による神経障害において神経炎症は重要な役割を果たすと考えられる。核内 DNA 結合タンパク質 High mobility group box-1 (HMGB1)は、組織損傷時に細胞外へ放出され、RAGE、Toll-like receptor に結合し炎症惹起に働く damage-associated molecular patterns (DAMPs)として知られている。本研究では、神経細胞毒性発現の共通の作用点となりうる神経炎症関連標的分子と想定される起炎物質 DAMPs の代表である HMGB1 に着目し、まずは覚せい剤メタンフェタミン(METH)急性投与神経毒性モデルマウスにおける HMGB1 の発現動態ならびにドパミン(DA)神経毒性に対する抗 HMGB1 抗体の効果について検討し、次いでモノアミン系培養神経細胞系を用いて各種乱用薬物、危険ドラッグによる HMGB1 の発現動態の変化について検討し、その有害性指標としての可能性について評価した。

また、乱用薬物による神経障害において活性酸素種生成など酸化ストレスは重要な役割を果たすと考えられている。これまでに、ミトコンドリアでの活性酸素種生成の蛍光指示薬を用いて、いくつかの危険ドラッグについては形態変化がほとんどみられない比較的低濃度の暴露早期において活性酸素種生成を検出できることを報告してきた。本研究では、危険ドラッグ曝露早期の細胞内での酸化ストレスをミトコンドリアに限らず広く評価するために、モノアミン系培養神経細胞系を用いて各種乱用薬物、危険ドラッグ添加による細胞内活性酸素種生成を蛍光物質により検出し、その有害性評価の指標としての可能性について総合的に評価した。

1) 神経炎症関連分子 HMGB1 を指標にして 1 (1 年目)

神経細胞毒性発現の共通の作用点となりうる神経炎症関連標的分子と想定される起炎物

質 DAMPs の代表である HMGB1 に着目し、METH 急性投与神経毒性モデルマウスにおける HMGB1 の発現動態ならびに DA 神経毒性に対する抗 HMGB1 抗体の効果について検討した。

METH 投与により、惹起されるモノアミン系神経障害に関連する高体温、DA トランスポーター(DAT)の減少、DA 神経終末の脱落とともに、起炎物質 HMGB1 の末梢血中での増加ならびに線条体神経細胞での HMGB1 の核から細胞質への移行・放出がみられることを明らかにした。さらに、抗 HMGB1 抗体末梢投与によって METH による DAT の脱落およびミクログリアの活性化が抑制され、脳内 HMGB1 の核外移行も抑制されたことから、末梢血中の HMGB1 が抗体により中和され、高体温ならびに血液脳関門の破綻が抑制されて、末梢からの起炎物質の侵入が軽減でき、これらが DA 神経終末の脱落抑制効果に関与することが考えられた。すなわち、抗 HMGB1 抗体が末梢で作用することによって METH による脳内神経毒性を抑制する可能性が示唆された。HMGB1 は乱用薬物により惹起される神経細胞毒性発現の共通分子となりうる可能性があると考えられた。

2) 神経炎症関連分子 HMGB1 を指標にして 2 (2 年目)

モノアミン系セロトニン含有培養神経細胞株 B65 細胞を用いて 13 種の乱用薬物、危険ドラッグ(METH, MDMA, methylone, 4FMP, PMMA, 2CT-7, 2CT-4, 2C-C, PP, 5MeO-DMT, 5MeO-MIPT, harmaline, harmine)添加による起炎物質 HMGB1 の発現動態の変化について検討した。3 時間曝露により、2C-C, 2CT-4 > harmaline, harmine > 2CT-7 (形態的变化: 100 μ M \sim) > MDMA (500 μ M \sim) > PP, METH, PMMA, methylone, 4FMP (1 mM \sim) > 5MeO-MIPT, 5MeO-DMT (2 mM \sim)の順で、著明な細胞死が観察された。培養 B65 細胞への 3 時間曝露により、4FMP, 2CT-7, 5MeO-DMT を除く薬剤では、HMGB1 の核外移行、細胞外放出を示す核内 HMGB1 シグナル強度の有意な減

少が認められた。、その作用の強さは 2CT-4, 2C-C (50 μ M \sim) > harmaline (50 μ M \sim) > harmine (100 μ M \sim) > PP (500 μ M \sim) > METH (500 μ M \sim), PMMA (1 mM \sim) > MDMA, methylone (1 mM \sim) > 5MeO-MIPT (1 mM) の順であった。曝露 3 時間後の早期から 2CT-7 を除く多くの薬剤で HMGB1 の核外移行・細胞外放出を示す核内 HMGB1 シグナル強度の減少が認められ、神経細胞障害性と相関することを明らかにできた。HMGB1 の発現および核外移行は神経障害、特に神経炎症の鋭敏な指標となりうると考えられた。

3) 酸化ストレスマーカー-dHEt を指標にして (3 年目)

危険ドラッグ曝露早期の細胞内での酸化ストレスをミトコンドリアに限らず広く評価するために、モノアミン系培養神経細胞系を用いて各種乱用薬物、危険ドラッグ(METH, MDMA, methylone, 4FMP, PMMA, 2CT-7, 2CT-4, 2C-C, PP, 5MeO-DMT, 5MeO-MIPT, harmaline, harmine) 添加による細胞内活性酸素種生成を蛍光物質 dihydroethidine (dHEt) により検出し、その有害性を評価する指標としての可能性について総合的に評価した。モノアミン系培養神経細胞株 B65 細胞への 3 時間曝露により、いずれの薬剤においても、活性酸素種生成を示す dHEt のシグナルの顕著な増加が認められた。細胞における明らかな dHEt のシグナルの出現濃度は、2CT-4 (50 μ M \sim), 2CT-7 (50 μ M \sim) > 2C-C (50 μ M \sim), harmaline (50 μ M \sim) > harmine (50 μ M \sim) > MDMA (250 μ M) > methylone (500 μ M \sim), PP (500 μ M \sim) > PMMA (500 μ M \sim), 4FMP (500 μ M \sim) > METH (500 μ M \sim), 5MeO-DMT (500 μ M \sim) > 5MeO-MIPT (500 μ M \sim) の順であり、細胞数減少の出現濃度で示される細胞毒性の強度、2C-C (100 μ M \sim), 2CT-4 (100 μ M \sim) > harmaline (100 μ M \sim), harmine (100 μ M \sim) > 2CT-7 (100 μ M \sim) > MDMA (500 μ M \sim) > PP (1 mM \sim), METH (1 mM \sim), PMMA (1 mM \sim), methylone (1 mM \sim), 4FMP (1 mM \sim) > 5MeO-MIPT (2 mM), 5MeO-DMT (2

mM \sim) ときれいに相関していた。各種乱用薬物、危険ドラッグのモノアミン系培養神経細胞への曝露により、細胞内での活性酸素種生成が曝露 3 時間後の早期に低濃度から認められ、その酸化ストレス誘導性と形態的な神経細胞障害性との間に強い相関が認められることを明らかにできた。培養神経細胞株での蛍光物質 dHEt を用いた活性酸素種生成の評価は、鋭敏かつ有用な神経毒性発現の蓋然性のスクリーニング方法となりうると考えられた。

【総括】

13 種の乱用薬物、危険ドラッグ(METH, MDMA, methylone, 4FMP, PMMA, 2CT-7, 2CT-4, 2C-C, PP, 5MeO-DMT, 5MeO-MIPT, harmaline, harmine) の起炎物質 HMGB1 への影響について検討した。まず、METH 急性投与神経毒性モデルマウスにおける HMGB1 の関与を検討したところ、METH 投与により末梢血中 HMGB1 の増加ならびに線条体神経細胞での HMGB1 の核外移行・放出がみられることを明らかにした。また、抗 HMGB1 抗体の静脈内投与により METH 投与によるこれらの HMGB1 の変化と DA 神経障害を有意に抑制することができた。さらに、モノアミン系培養神経細胞系を用いて乱用薬物、危険ドラッグを添加したところ、曝露 3 時間後の早期から 2CT-7 を除く多くの薬剤で HMGB1 の核外移行が認められ、神経細胞障害性と相関することを明らかにできた。

さらに、活性酸素種生成を検出する蛍光物質 dHEt を用いた検討を行なったモノアミン系培養神経細胞での細胞内酸化ストレスの評価では、ミトコンドリアでの活性酸素種生成の蛍光指示薬による検出法では活性酸素種生成が見られなかった 2C-C, 2CT-4 も含め、13 種いずれの薬剤においても細胞内での活性酸素種生成が曝露 3 時間後の早期にしかも低濃度から認められ、その酸化ストレス誘導性と形態的な神経細胞障害性との間に強い相関が認められることを明らかにできた。

以上より、培養神経細胞株での HMGB1 の

発現および核外移行や蛍光物質 dHEt を用いた活性酸素種生成の評価は、神経炎症や酸化ストレスについての鋭敏かつ有用な神経毒性発現の蓋然性のスクリーニング方法となりうると考えられた。

【研究業績】

1. 論文発表

- 1) Murakami, S., Miyazaki, I., Asanuma, M.: Neuroprotective effect of fermented papaya preparation by activation of Nrf2 pathway in astrocytes. *Nutr. Neurosci.*, 21 (3): 176-184, 2018. doi.org/10.1080/1028415X.2016.1253171.
- 2) Tanaka, K., Yagi, T., Nanba, T., Asanuma, M.: Application of single prolonged stress induces post-traumatic stress disorder-like characteristics in mice. *Acta Med. Okayama*, 72 (5): 479-485, 2018.
- 3) Nakamura, Y., Kitamura, Y., Sumiyoshi, Y., Naito, N., Kan, S., Ushio, S., Miyazaki, I., Asanuma, M., Sendo, T.: Involvement of 5-HT_{2A} receptor hyperfunction in the anxiety-like behavior induced by doxorubicin and cyclophosphamide combination treatment in rats. *J. Pharmacol. Sci.*, 138(3): 192-197, 2018. doi: 10.1016/j.jphs.2018.10.001
- 4) Asanuma, M., Okumura-Torigoe, N., Miyazaki, I., Murakami, S., Kitamura, Y., Sendo, T.: Region-specific neuroprotective features of astrocytes against oxidative stress induced by 6-hydroxydopamine. *Int. J. Mol. Sci.*, 20(3): 598, 2019. doi:10.3390/ijms20030598
- 5) Miyazaki, I., Iooka, N., Wada, K., Kikuoka, R., Kitamura, Y., and Asanuma, M.: Effects of enteric environmental modification by coffee components on neurodegeneration in rotenone-treated mice. *Cells*, 8(3): 221, 2019. doi:10.3390/cells8030221
- 6) Nakahara, K., Fujikawa, K., Hiraoka, H., Miyazaki, I., Asanuma, M., Ito, A., Takasugi, N. and Uehara, T.: Attenuation of macrophage migration inhibitory factor-stimulated signaling via S-nitrosylation. *Biol. Pharm. Bull.*, 42(6): 1044-1047, 2019. doi: 10.1248/bpb.b19-00025
- 7) Asanuma, M., Miyazaki, I. and Funada, M.: The neurotoxicity of psychoactive phenethylamines "2C series" in cultured monoaminergic neuronal cell lines. *Forensic Toxicol.*, 38: 394-408, 2020. https://doi.org/10.1007/s11419-020-00527-w
- 8) Iooka, N., Miyazaki, I., Kikuoka, R., Wada, K., Nakayama, E., Shin, K., Yamamoto, D., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Dopaminergic neuroprotective effects of rotigotine via 5-HT_{1A} receptors: possibly involvement of metallothionein expression in astrocytes. *Neurochem. Int.*, 132: 104608, 2020. doi: 10.1016/j.neuint.2019.104608
- 9) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Iooka, N., Takeshima, M., Sonobe, K., Arai, R., Funakoshi, H., Quin, K.E., Smart, J., Zensho, K. and Asanuma, M.: Effects of maternal bisphenol A diglycidyl ether exposure during gestation and lactation on behavior and brain development of the offspring. *Food Chem. Toxicol.*, 138: 111235, 2020. https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111235
- 10) Miyazaki, I., Iooka, N., Imafuku, F., Sun, J., Kikuoka, R., Furukawa, C. and Asanuma, M.: Chronic systemic exposure to low-dose rotenone induced central and peripheral neuropathology and motor deficits in mice: reproducible animal model of Parkinson's disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 21(9): 3254, 2020. doi:10.3390/ijms21093254
- 11) Kidani, N., Hishikawa, T., Hiramatsu, M., Nishihira, S., Kin, K., Takahashi, Y., Murai, S., Sugi, K., Yasuhara, T., Miyazaki, I., Asanuma, M. and Date, I.: Cerebellar blood flow and gene expression in crossed cerebellar

- diaschisis after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Int. J. Mol. Sci.*, 21(11): 4137, 2020. doi: 10.3390/ijms21114137
- 12) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: The rotenone models reproducing central and peripheral features of Parkinson's disease. *NeuroSci*, 1(1): 1-14, 2020. doi: 10.3390/neurosci1010001
- 13) Kikuoka, R., Miyazaki, I., Kubota, N., Maeda, M., Kagawa, D., Moriyama, M., Sato, A., Murakami, S., Kitamura, Y., Sendo, T. and Asanuma, M.: Mirtazapine exerts astrocyte-mediated dopaminergic neuroprotection. *Sci. Rep.*, 10(1): 20698, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77652-4>
- 14) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Neuron-Astrocyte Interactions in Parkinson's Disease. *Cells*, 9(12): 2623, 2020. doi.org/10.3390/cells9122623
- 15) Kitamura, Y., Ushio S., Sumiyoshi, Y., Wada, Y., Miyazaki, I., Asanuma, M. and Sendo, T.: N-acetylcysteine attenuates the anxiety-like behavior and spatial cognition impairment induced by doxorubicin and cyclophosphamide combination treatment in rats. *Pharmacology*, 2020, Dec 22: 1-8. doi: 10.1159/000512117 (Online ahead of print)
- 16) Shimaoka, S., Hamaoka, H., Inoue, J., Asanuma, M., Tooyama, I. and Kondo, Y.: Lactoferrin-like immunoreactivity in distinct neuronal populations in the mouse central nervous system. *Acta Med. Okayama*, in press.
- 17) 浅沼幹人, 宮崎育子: パーキンソン病での神経保護標的としてのアストロサイトの抗酸化分子. 日本薬理学雑誌, 2021, 156: 14-20.
- 18) 浅沼幹人, 宮崎育子: パーキンソン病と亜鉛結合蛋白, 城 宜嗣, 津本浩平監修, 古川良明, 神戸大朋編, 生命金属ダイナミクス 生体内における金属の挙動と制御, エヌ・ティー・エス, 東京, 2021, pp304-309.
- 19) 宮崎育子, 浅沼幹人: アストロサイトの亜鉛関連分子を標的としたパーキンソン病治療戦略. 日本薬理学雑誌, in press.
2. 学会発表
- 1) 浅沼幹人, 宮崎育子: アストロサイトの亜鉛関連分子を標的とした神経病態修飾薬. Disease-modifying drugs for neurodegenerative diseases targeting zinc-related molecules in astrocytes. 日本薬学会第138年会シンポジウム: 認知機能から神経疾患—日韓によるニューロジックとその関連分子からの新展開—, 金沢, 2018.3.27.
- 2) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 船越英丸, Kyle Quin, 禅正和真, 村上真樹, 竹島美香, 三好 耕, 浅沼幹人: 妊娠・授乳期におけるエポキシ樹脂曝露の新生仔マウス脳への影響. 第123回日本解剖学会総会, 東京, 2018.3.28-30.
- 3) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Isooka, N., Murakami, S., Kitamura, Y., Asanuma, M.: Possible involvement of metallothionein in rotenone-induced dopaminergic neurotoxicity. 第59回日本神経学会学術大会, 札幌, 2018.5.23-26.
- 4) Naito, N., Kitamura, Y., Nakamura, Y., Sumiyoshi, Y., Kan, S., Miyazaki, I., Asanuma, M., Sendo, T.: Involvement of enhanced 5-HT2A receptor function on doxorubicin and cyclophosphamide-induced anxiety-like behavior in rats. 31st The International College of Neuropsychopharmacology (CINP World Congress), Vienna, Austria, 2018.6.16-19.
- 5) Kitamura, Y., Okada, A., Hongo, S., Otsuki, K., Miki, A., Miyazaki, I., Asanuma, M., Sendo, T.: Influence of benzodiazepine medications and GABAA receptor function on the pentobarbital-induced sleep behavior of lipopolysaccharide-treated mice. 31st The International College of Neuropsychopharmacology (CINP World Congress), Vienna, Austria, 2018.6.16-19.

- 6) 宮崎育子, 磯岡奈未, 菊岡 亮, 和田晃一, 中山恵利香, 進 浩太郎, 山本大地, 北村佳久, 浅沼幹人: ロチゴチンによるアストロサイトのセロトニン 1A レセプターを標的としたドパミン神経保護. 第 12 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ), 京都, 2018.7.5-7.
- 7) 黒田啓太, 磯岡奈未, 菊岡 亮, 村上真樹, 大熊 佑, 宮崎育子, 劉 克約, 西堀正洋, 浅沼幹人: メタンフェタミン神経毒性に対する HMGB1 抗体の保護効果. 第 29 回創薬・薬理フォーラム, 岡山, 2018.7.14.
- 8) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 中山恵利香, 進 浩太郎, 山本大地, Quin E. Kyle, 船越英丸, 禅正和真, 浅沼幹人: 母体へのエポキシ樹脂 BADGE 暴露が新生仔マウス脳にもたらす影響. 第 45 回日本毒性学会学術年会, 大阪, 2018.7.18-20.
- 9) 浅沼幹人: アストロサイトの抗酸化防御機構を標的にした神経保護薬探索と末梢先行性のパーキンソン病病態におけるグリア細胞. 特別講演, 第 29 回霧島神経薬理フォーラム, 由布市, 2018.8.18.
- 10) Asanuma, M., Miyazaki, I., Isooka, N., Kikuoka, R., Wada, K., Nakayama, E., Shin, K., Yamamoto, D., Kitamura, Y.: Rotigotine protects dopaminergic neurons by targeting serotonin 1A receptors on astrocytes. 22nd International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Hong Kong, China, 2018.10.5-9.
- 11) Miyazaki, I., Isooka, N., Kikuoka, R., Wada, K., Kitamura, Y., Asanuma, M.: Neuroprotective effects of coffee ingredients against rotenone induced neurodegeneration in parkinsonian model. 22nd International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Hong Kong, China, 2018.10.5-9.
- 12) 浅沼幹人, 宮崎育子, 禅正和真, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 新居 麗, 園部奏生, 船越英丸, 中山恵利香, 進 浩太郎, 山本大地, Kyle Quin: 妊娠・授乳期エポキシ樹脂暴露産仔マウス脳への影響に関する組織学的・行動学的検討. 日本解剖学会第 73 回中国・四国支部学術集会, 徳島, 2018.10.20-21.
- 13) 磯岡奈未, 和田晃一, 古川智英子, 宮崎育子, 浅沼幹人: パーキンソン病モデルマウスにおけるメタロチオネインを介したカフェイン酸, クロロゲン酸の神経保護効果. メタルバイオサイエンス研究会 2018, 仙台, 2018.11.16.
- 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, 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 5-HT1A 受容体を介したメタロチオネイン発現誘導とドパミン神経保護. メタルバイオサイエンス研究会 2018, 仙台, 2018.11.16.
- 15) 宮崎育子, 浅沼幹人: アストロサイトにおけるメタロチオネイン発現を標的とした神経保護. メタルバイオサイエンス研究会 2018 シンポジウム: メタロチオネイン研究の最新動向, 仙台, 2018.11.17.
- 16) 磯岡奈未, 和田晃一, 古川智英子, 宮崎育子, 浅沼幹人: ロテノン誘発神経毒性に対するカフェイン酸, クロロゲン酸の神経保護効果. 第 134 回日本薬理学会近畿部会, 神戸, 2018.11.23.
- 17) 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: 抗鬱薬ミルタザピンの神経-グリア連関を介したドパミン神経保護効果. 第 134 回日本薬理学会近畿部会, 神戸, 2018.11.23.
- 18) Miyazaki, I., Isooka, N., Wada, K., Kikuoka, R., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Treatment with coffee ingredients protects central and myenteric neurons in parkinsonian model. 第 92 回日本薬理学会年会, 大阪, 2019.3.14-16.
- 19) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 禅正和真, 新居 麗, 園部奏生, 船越英丸, 中山恵利香, 進 浩太郎, 山本大地, Kyle Quin, 浅沼

- 幹人: 妊娠・授乳期にエポキシ樹脂曝露した新生仔マウスの脳発達に関する組織学的・行動学的解析. 第 124 回日本解剖学会総会, 新潟, 2019.3.27-29.
- 20) Miyazaki, I., Isooka, N., Kikuoka, R., Wada, K., Nakayama, E., Shin, K., Yamamoto, D., Kitamura, Y., Asanuma, M.: Rotigotine protects dopaminergic neurons via astrocytic serotonin 1A receptors. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 2019.5.22-25.
- 21) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 禪正和真, 新居 麗, 園部奏生, 船越英丸, 中山恵利香, 進 浩太郎, 山本大地, Kyle Quin, 浅沼幹人: 妊娠・授乳期のエポキシ樹脂曝露が新生仔マウスに及ぼす行動毒性. 第 46 回日本毒性学会学術年会, 徳島, 2019.6.26-28.
- 22) Asanuma, M., Okumura-Torigoe, N., Miyazaki, I., Murakami, S., Kitamura, Y. and Sendo, T.: Region-specific features of astrocytes against dopaminergic neurotoxin-induced oxidative stress. 14th European Meeting on Glial Cells in Health and Disease, Porto, 2019.7.10-13.
- 23) Miyazaki, I., Asanuma, M., Murakami, S., Kikuoka, R., Isooka, N., Sogawa, C., Sogawa, N. and Kitamura, Y.: Regional differences in reaction of astrocytes against rotenone contribute to dopaminergic neurodegeneration. 14th European Meeting on Glial Cells in Health and Disease, Porto, 2019.7.10-13.
- 24) 浅沼幹人, 奥村 (鳥越) 菜央, 宮崎育子, 村上真樹, 北村佳久, 千堂年昭: ドパミン神経毒による酸化ストレスに対するアストロサイトの分子発現および神経保護作用の部位特異性. 第 13 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ), 東京, 2019.7.25-27.
- 25) 宮崎育子, 浅沼幹人, 村上真樹, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久: 部位特異的アストロサイト機能不全がもたらすロテノン誘発ドパミン神経障害. 第 13 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ), 東京, 2019.7.25-27.
- 26) 菊岡 亮, 宮崎育子, 村上真樹, 北村佳久, 千堂年昭, 浅沼幹人: 抗うつ薬ミルタザピンの神経-グリア連関を介したドパミン神経保護作用. 第 31 回創薬・薬理フォーラム, 岡山, 2019.7.27.
- 27) Miyazaki, I., Asanuma, M., Murakami, S., Kikuoka, R., Isooka, N., Sogawa, C., Sogawa, N. and Kitamura, Y.: Involvement of region-specific glial dysfunction in rotenone neurotoxicity. VI AsCNP2019, Fukuoka, 2019.10.11-13.
- 28) 菊岡 亮, 野村昌紀, 磯岡奈未, 宮崎育子, 十川紀夫, 十川千春, 北村佳久, 浅沼幹人: 老齡メタロチオネインノックアウトマウスにおける脳組織学的変化. メタルバイオサイエンス研究会 2019, 東京, 2019.10.29.
- 29) 磯岡奈未, 宮崎育子, 和田晃一, 菊岡 亮, 古川智英子, 北村佳久, 浅沼幹人: ロテノン投与パーキンソン病モデルにおけるコーヒー成分のメタロチオネイン発現誘導と神経保護効果. メタルバイオサイエンス研究会 2019, 東京, 2019.10.30.
- 30) 宮崎育子, 浅沼幹人, 村上真樹, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久: ロテノン誘発部位特異的アストロサイト機能不全による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 2019, 東京, 2019.10.30.
- 31) 磯岡 奈未, 宮崎 育子, 菊岡 亮, 和田 晃一, 中山 恵利香, 進 浩太郎, 山本 大地, 北村 佳久, 浅沼 幹人: ロチゴチンのアストロサイトセロトニン 1A 受容体を標的としたドパミン神経保護効果. 第 32 回創薬・薬理フォーラム, 岡山, 2019.12.21.
- 32) 浅沼幹人: Glutathione in astrocytes as a target of neuroprotection. シンポジウム: 中枢神経における GSH 産生促進を介する神経保護機構, 第 93 回日本薬理学会年会, 横浜, 2020.3.16. (誌上開催)
- 33) 宮崎育子, 浅沼幹人, 村上真樹, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久:

- 農薬ロテノン曝露によるアストロサイトの部位特異的反応性の差異と神経細胞に及ぼす影響. 第 125 回日本解剖学会総会, 宇部, 2020.3.27. (誌上開催)
- 34) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Isooka, N., Sogawa, C., Sogawa, N., Kitamura, Y., Asanuma, M.: Region-specific glial dysfunction promotes rotenone neurotoxicity. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 2020.8.31-9.2 (誌上発表)
- 35) 浅沼幹人: パーキンソン病と生体金属, 金属結合蛋白. シンポジウム: 生命金属で切り開く神経疾患の解明, 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 2020.9.2. (Web 動画配信)
- 36) 宮崎育子, 村上真樹, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: ロテノン誘発ドパミン神経障害におけるアストロサイト-ミクログリア連関. メタルバイオサイエンス研究会 2020, 千葉, 2020.11.6-7 (オンライン発表)
- 37) 今福史智, Jin Sun, 磯岡奈未, 上舞 直, 清水崇司, 豊田俊明, 岡本裕成, 菊岡 亮, 宮崎育子, 浅沼幹人: パーキンソン病モデルマウスにおける杜仲抽出物のメタロチオネイン発現誘導および神経保護効果. メタルバイオサイエンス研究会 2020, 千葉, 2020.11.6-7 (オンライン発表)
- 38) 今福史智, Jin Sun, 磯岡奈未, 上舞 直, 清水崇司, 豊田俊明, 岡本裕成, 菊岡 亮, 宮崎育子, 浅沼幹人: パーキンソン病モデルマウスにおける杜仲抽出物のメタロチオネイン発現誘導および神経保護効果. 第 34 回創薬・薬理フォーラム, 岡山, 2020.12.26 (オンライン発表)
- 39) 宮崎育子, 磯岡奈未, 菊岡 亮, 北村佳久, 浅沼幹人: 5-HT1A アゴニストによるアストロサイトのメタロチオネイン発現誘導とドパミン神経保護. 第 14 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ), 福岡, 2021.2.22-24 (Web 動画配信)

3. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得：特になし

実用新案登録：特になし

その他：特になし