

令和3～令和5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)
危険ドラッグと関連代謝物の有害作用評価と乱用実態把握に関する研究(21KC1003)

総合研究報告書

分担研究報告書 [3年間のまとめ]

危険ドラッグおよび関連化合物の有害性発現に関わる

標的生体分子系の探索研究

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機構学 講師）

【研究概要】

[研究テーマ：危険ドラッグおよび関連化合物の有害性発現に関わる標的生体分子系の探索研究]

[緒言] これまでのドパミン系神経細胞 CATH.a 細胞ならびにセロトニン含有神経細胞 B65 細胞を用いた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、毒性発現のプロファイルならびに構造毒性相関に関する検討結果から、それぞれの薬剤のモノアミントランスポーターのドパミントランスポーター(DAT)あるいはセロトニントランスポーター(SERT)への直接作用が神経毒性発現の端緒となっている可能性が考えられたので、モノアミントランスポーターを標的とした危険ドラッグの有害性スクリーニングの可能性について検討した。

[方法] ①非神経細胞 CHO 細胞、DAT あるいは SERT を恒常的に発現している CHO-DAT 細胞、CHO-SERT 細胞を用いて、12 種の乱用薬物/危険ドラッグの 24 時間曝露による細胞毒性および形態変化について検討した。②危険ドラッグ/乱用薬物の DAT への作用の有無を評価するために、ドパミン系神経細胞 CATH.a 細胞を用いて、アルキン化ドパミン(DAtracer)および危険ドラッグ/乱用薬物を反応させ、固定後クリック反応でドパミンを蛍光標識することで DAT への競合反応の有無を検出するアッセイ系の構築を試みた。また、マウス線条体の粗膜分画から免疫沈降で得られた DAT 蛋白を蛍光標識し、危険ドラッグ/乱用薬物と反応させ、BEACON により蛍光偏光を測定することにより DAT への結合活性の有無を評価する *in vitro* 評価系の確立についても試みた。③非細胞 *in vitro* 評価系を確立するためには、DAT 蛋白のみならず関連蛋白の存在が重要と考えられる。そこで、脳組織粗膜分画標品に直接アルキン化ドパミン(DAtracer)および危険ドラッグ/乱用薬物を添加・反応させ、蛍光アジドとのクリック反応により DAT への競合反応を *in vitro* で評価することを試みた。

[結果と考察] ①フェネチルアミン系ドラッグの細胞毒性が、CATH.a 細胞ならびに B65 細胞などの培養神経細胞株では顕著であるのに比べ、CHO-DAT 細胞、CHO-SERT 細胞では全く認められなかったことから、これらのドラッグの神経毒性発現には神経伝達物質の存在および放出が必要であることが示唆された。危険ドラッグおよび類似関連化合物の有害性スクリーニングに適した分子の探索には、神経伝達物質モノアミンの取り込み、貯蔵、放出ができる機構をもっている培養神経細胞株を用いる必要があると考えられる。②CATH.a 細胞を用いて DAtracer を反応

させ、クリック反応による蛍光標識を行ったところ、DAtracer の DAT への結合と考えられる細胞膜上の蛍光陽性シグナルが、濃度依存的に増加することが確認でき、非標識ドパミンの同時添加により抑制されたことから、DAtracer の DAT への作用に対してドパミンが競合していると考えられ、DAT への競合反応の有無を蛍光顕微鏡で検出するクリックケミストリーのアッセイ系を確立できた。また、フェネチルアミン系、ピペラジン系の危険ドラッグ/乱用薬物のうち、methylone, 4FMP > MDMA > METH, PMMA > PP の順で、DAtracer の蛍光シグナルが同時添加で抑制され、DAT への競合拮抗作用を有していることを評価できた。しかし、検出される蛍光シグナルは強くなく一様の変化を示さないものもあり、蛍光シグナル抑制の判断は容易ではなく、定量性に課題が残る。危険ドラッグの DAT 結合活性の BEACON での *in vitro* 評価系の確立については、免疫沈降では十分な DAT 蛋白量を得ることができなかった。③マウス線条体の粗膜分画に DAtracer を反応させ、クリック反応による蛍光標識を行ったところ、DAtracer の DAT への結合と考えられる蛍光シグナルが確認できた。また、MDMA > METH, PMMA > methylone の順で、DAtracer の蛍光シグナルが同時添加で抑制された。これら危険ドラッグ/乱用薬物の DAT あるいはドパミンレセプターへの競合拮抗と考えられる作用は、前年度の CATH.a 細胞を用いた DAtracer のクリックケミストリーの結果と 4FMP を除いて同様の結果であった。

[結論] ①フェネチルアミン系ドラッグの細胞毒性発現には神経伝達物質の存在および放出が必要であることが示唆され、危険ドラッグおよび類似関連化合物の有害性スクリーニングに適した分子の探索には、神経伝達物質モノアミンの取り込み、貯蔵、放出ができる機構をもっている培養神経細胞株を用いる必要があると考えられた。②ドパミン系神経細胞を用いて、アルキル化ドパミンおよび危険ドラッグ/乱用薬物を添加・反応させ、蛍光アジドとのクリック反応でドパミンを蛍光標識し、DAT への競合反応の有無を蛍光顕微鏡で検出するクリックケミストリーでのアッセイ系を構築することができた。methylone, 4FMP > MDMA > METH, PMMA > PP の順で、アルキル化ドパミンの蛍光シグナルが同時添加で抑制され、DAT への競合拮抗作用を有していることを評価できた。

③用量依存性や非特異的結合の抑制、粗膜分画標品中の酸化酵素類の影響に関する検討は今後の課題となるものの、粗膜分画標品を用いたクリックケミストリーは細胞培養を要さない薬剤の特定神経系への作用評価法として有用となるかもしれない。

【緒言】

これまでのモノアミン系神経細胞を用いた危険ドラッグおよび類似関連化合物の神経毒性および毒性構造関連の検討結果から、モノアミントランスポーターのドパミントランスポーター(DAT)やセロトニントランスポーター(SERT)への作用が神経毒性発現の端緒となっている可能性が考えられた。そこで、モノアミントランスポーターを標的とした危険ドラッグの有害性スクリーニングの可能性について検討した。

【結果と考察】

1) モノアミントランスポーター恒常発現細胞への危険ドラッグ暴露による細胞毒性とドパミン系神経細胞、セロトニン含有細胞との比較 (1年目)

1年目は DAT や SERT を恒常的に発現している chinese hamster ovary (CHO)細胞(CHO-DAT, CHO-SERT)を用いて、モノアミントランスポーターを標的とした 12 種の乱用薬物、危険ドラッグ暴露による細胞毒性および形態変化について検討し、有害性スクリーニングの可能性について検討した。

覚せい剤 methamphetamine (METH), MDMA,

構造類似体の methylone, 4-fluoroamphetamine (4FMP), 4-methoxymethamphetamine (PMMA) などのフェネチルアミン系ドラッグの細胞毒性が、ドパミン系神経細胞 CATH.a 細胞ならびにモノアミン系セロトニン含有神経細胞 B65 細胞などの培養神経細胞株では顕著であるのに比べ、CHO-DAT 細胞、CHO-SERT 細胞では全く認められなかったことから、これらのドラッグの神経毒性発現には神経伝達物質の存在および放出が必要であることが示唆された。危険ドラッグおよび類似関連化合物の有害性スクリーニングに適した分子の探索には、神経伝達物質モノアミンの取り込み、貯蔵、放出ができる培養神経細胞株を用いる必要があると考えられた。

2) クリック反応でのアルキン化ドパミン標識法を用いた DAT 恒常発現 CHO 細胞およびドパミン系神経細胞 CATH.a 細胞における危険ドラッグの DAT への作用の評価 (2年目)

2年目は、DAT 恒常発現 CHO-DAT 細胞に加えて、ドパミンの取り込み、貯蔵、放出機構をもっているドパミン系神経細胞 CATH.a 細胞を用いて、アルキン化ドパミンおよび危険ドラッグ/乱用薬物を細胞に添加・反応させた後に固定し、蛍光アジドとのクリック反応でドパミンを蛍光標識し、標識ドパミンと危険ドラッグ/乱用薬物の DAT への競合反応の有無を検出するクリックケミストリーでのアッセイ系の構築を試みた。また、マウス線条体の粗膜分画から DAT 抗体による免疫沈降で得られた DAT 蛋白を蛍光標識し、危険ドラッグあるいは類似関連化合物と反応させ、BEACON により蛍光偏光を測定することにより DAT への結合活性の有無を評価する *in vitro* 評価系の確立についても試みた。

CHO-DAT 細胞にアルキン化ドパミン (DAtracer) を添加・反応させた後に固定し、クリック反応により蛍光アジドでドパミンの蛍光標識を試みたところ、蛍光シグナルは観察できなかった。危険ドラッグ/類似関連化合物のモ

ノアミントランスポーターへの作用を検討するには、モノアミンの取り込み、貯蔵、放出の機構をもつ培養神経細胞株を用いる必要性が考えられた。

次に、CATH.a 細胞を用いて、アルキン化ドパミン (DAtracer) を反応させ、固定後クリック反応による蛍光標識を行ったところ、アルキン化ドパミンの DAT への結合と考えられる細胞膜上の蛍光陽性シグナルが、濃度依存的に増加することが確認でき、非標識ドパミンの同時添加により抑制されたことから、アルキン化ドパミン (DAtracer) の DAT への作用に対して非標識ドパミンが競合していると考えられ、DAT への競合反応の有無を蛍光顕微鏡で検出するクリックケミストリーのアッセイ系を確立できた。フェネチルアミン系、ピペラジン系のドラッグ、methylone, 4FMP > MDMA > METH, PMMA > PP の順で、アルキン化ドパミンの蛍光シグナルが同時添加で抑制されており、DAT への競合拮抗作用を有していることが認められた。しかし、検出される蛍光シグナルは強くなく一様の変化を示さないものもあり、蛍光シグナル抑制の判断は容易ではなく、定量性に課題が残った。

さらに、迅速に危険ドラッグおよび類似関連化合物の DAT への結合、取り込み活性を評価するためには、培養細胞や動物などを用いない *in vitro* 評価系が有用であると考えられる。そこで、線条体粗膜分画から DAT 抗体を用いた免疫沈降により抽出した DAT 蛋白を蛍光標識して、危険ドラッグと反応させ BEACON による蛍光偏光の変化により DAT 結合活性を評価することを試みたが、線条体粗膜分画から得られる DAT 蛋白量が BEACON アッセイを行うに十分でなくアッセイ系を確立することはできなかった。

3) クリック反応でのアルキン化ドパミン標識法を用いた危険ドラッグの線条体粗膜分画への作用の評価 (3年目)

迅速に危険ドラッグおよび類似関連化合物の DAT への結合、取り込み活性を評価するためには、培養細胞を用いない非細胞系 *in vitro* 評価

系が有用であると考えられる。非細胞系において DAT への作用の有無を評価するためには、DAT 蛋白のみならず連関蛋白の存在が重要と考えられた。そこで3年目は、脳組織粗膜分画に直接アルキン化ドパミン(DAtracer)および危険ドラッグ/乱用薬物を添加・反応させ、蛍光アジドとのクリック反応により DAT への競合反応を *in vitro* で評価することを試みた。

マウス線条体の粗膜分画に DAtracer を反応させ、クリック反応による蛍光標識を行ったところ、DAtracer の DAT への結合と考えられる蛍光シグナルが確認できた。また、フェネチルアミン系、ピペラジン系の危険ドラッグ/乱用薬物のうち、MDMA > METH, PMMA > methylone の順で、DAtracer の蛍光シグナルが同時添加で抑制された。これら危険ドラッグ/乱用薬物の DAT あるいはドパミンレセプターへの競合拮抗と考えられる作用は、2年目の CATH.a 細胞を用いた DAtracer のクリックケミストリーの結果と 4FMP を除いて同様の結果であった。用量依存性や非特異的結合の抑制、粗膜分画標品中の酸化酵素類の影響に関する検討は今後の課題となるものの、粗膜分画標品を用いたクリックケミストリーは細胞培養を要さない薬剤の特定神経系への作用評価法として有用となるかもしれない。

【総括】

危険ドラッグおよび類似関連化合物、特に METH, MDMA, methylone, 4FMP, PMMA などのフェネチルアミン系ドラッグの有害性スクリーニングに適した分子の探索には、神経伝達物質モノアミンの取り込み、貯蔵、放出ができる機構をもっている培養神経細胞株を用いる必要があると考えられた。ドパミン系神経細胞 CATH.a 細胞を用いて、アルキン化ドパミンおよび危険ドラッグ/乱用薬物を添加・反応させ、蛍光アジドとのクリック反応でドパミンを蛍光標識し、DAT への競合反応の有無を蛍光顕微鏡で検出するクリックケミストリーでのアッセイ系を構築することができた。この方法を用

いて、アルキン化ドパミン(DAtracer)の DAT への作用に対してフェネチルアミン系、ピペラジン系の乱用薬物/危険ドラッグが競合拮抗作用乱用を有することをスクリーニングすることができた。また、脳組織粗膜分画標品に直接アルキン化ドパミン(DAtracer)および危険ドラッグ/乱用薬物を添加・反応させ、蛍光アジドとのクリック反応により DAT への競合反応をみるクリックケミストリーでは、用量依存性や酸化酵素類の影響に関する検討が必要なものの、フェネチルアミン系、ピペラジン系の危険ドラッグ/乱用薬物がアルキン化ドパミンの DAT あるいはドパミンレセプターに対する作用と競合拮抗していることを示すことができた。アルキン化物質とアジド化物質とのクリック反応での蛍光標識法(クリックケミストリー)は、アルキン化ドパミン(DAtracer)の DAT への取り込み、結合をみるだけでなく、リガンドをアルキン化あるいはアジド化してクリック反応で標識することにより、様々なトランスポーターやレセプターへの危険ドラッグ/乱用薬物の結合活性の評価できる有用なツールとなりうると考えられた。

【研究業績】

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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(1): 14-20.
- 3) 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, 2021, 156(2), 76-80.
- 4) 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*, 2021, 75(2): 153-167. doi: 10.18926/AMO/61894
- 5) Isooka, N., Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Glial cells as possible targets of neuroprotection through neurotrophic and antioxidative molecules in the central and enteric nervous systems in Parkinson's disease. *Acta Med. Okayama*, 2021, 75(5): 549-556. doi: 10.18926/AMO/62767
- 6) Asanuma, M. and Miyazaki, I.: Glutathione and related molecules in parkinsonism. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, 22(16), 8689. doi: 10.3390/ijms22168689
- 7) 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*, 2021, 106(5-6): 286-293. doi: 10.1159/000512117
- 8) Masai, K., Kuroda, K., Isooka, N., Kikuoka, R., Murakami, S., Kamimai, S., Wang, D., Liu, K., Miyazaki, I., Nishibori, M. and Asanuma, M.: Neuroprotective effects of anti-high mobility group box-1 monoclonal antibody against methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity. *Neurotox. Res.*, 2021, 39(5): 1511-1523. doi: 10.1007/s12640-021-00402-5
- 9) Tabuchi, H., Kitamura, Y., Ushio, S., Kan, S., Wada, Y., Sumiyoshi, Y., Izushi, Y., Miyazaki, I., Asanuma, M. and Sendo, T.: Influence of 5-HT2A receptor function on anxiety-like behavior induced by a combination treatment with doxorubicin and cyclophosphamide in rats. *Psychopharmacology*, 2021, 238: 3607-3614. doi: 10.1007/s00213-021-05979-5
- 10) Imafuku, F., Miyazaki, I., Sun, J., Kamimai, S., Shimizu, T., Toyota, T., Okamoto, Y., Isooka, N., Kikuoka, R., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Central and enteric neuroprotective effects by *Eucommia ulmoides* extracts on neurodegeneration in rotenone-induced parkinsonian mouse. *Acta Med. Okayama*, 2022, 76(4): 373-383. doi: 10.18926/AMO/63889
- 11) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Multifunctional Metallothioneins as a Target for Neuroprotection in Parkinson's Disease. *Antioxidants*, 12(4): 894, 2023. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox12040894>
- 12) Murata, H., Phoo, M.T.Z., Ochi, T., Tomonobu, N., Yamamoto, K., Kinoshita, R., Miyazaki, I., Nishibori, M., Asanuma, M. and Sakaguchi, M.: Phosphorylated SARM1 is involved in the pathological process of rotenone-induced neurodegeneration. *J. Biochem.*, 174(6): 533-548, 2023. doi: 10.1093/jb/mvad068
- 13) Masai, K., Nakayama, Y., Shin, K., Sugahara, C., Miyazaki, I., Yasuhara, T., Date, I. and Asanuma, M.: Neurogenesis impairment with glial activation in the hippocampus-connected regions of intracerebroventricular streptozotocin-injected mice. *Neurosci. Lett.*, 820: 137598, 2024. doi: 10.1016/j.neulet.2023.137598
2. 学会発表
- 1) 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, 2021.2.24 (Web)
- 2) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: アストロサイト-ミクログリア連関がもたらすロテノン誘発ドパミン神経障害. 第94回日本薬理学会年会, 札幌, 2021.3.8

- 3) 宮崎育子, 西山千春, 菊岡 亮, 名越 武, Kyle Quin, 磯岡奈未, 禪正和真, 浅沼幹人: 妊娠・授乳期エポキシ樹脂曝露による新生仔マウスの脳発達異常へのエストロゲン受容体 β の関与. 第 126 回日本解剖学会総会, 名古屋 (Web), 2021.3.28
- 4) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Isooka, N., Murakami, S., Sogawa, C., Sogawa, N., Kitamura, Y., Asanuma, M.: Rotenone-induced dopaminergic neurotoxicity mediated by astrocyte-microglia interaction. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 2021.5.19
- 5) 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を標的としたドパミン神経保護. シンポジウム: 生体金属部会シンポジウム ~メタロチオネイン機能の新たな展開~, 第 48 回日本毒性学会学術年会, 神戸, 2021.7.9
- 6) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 村上真樹, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: アストロサイト-ミクログリア連関がもたらす農薬ロテノン誘発ドパミン神経障害. 第 43 回日本生物学的精神医学会・第 51 回日本神経精神薬理学会合同年会, 京都, 2021.7.14
- 7) 浅沼幹人, 宮崎育子, 西山千春, 菊岡亮, 名越 武, Kyle Quin, 禪正和真: 妊娠・授乳期エポキシ樹脂 BADGE 曝露による新生仔マウス脳発達異常におけるエストロゲン β レセプターの関与. 第 43 回日本生物学的精神医学会・第 51 回日本神経精神薬理学会合同年会, 京都, 2021.7.16
- 8) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 村上真樹, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: アストロサイト-ミクログリア連関を介したロテノン誘発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 2021, 横浜, 2021.10.27
- 9) 正井加織, 菊岡 亮, 名越 武, 十川千春, 十川紀夫, 宮崎育子, 浅沼幹人: メタロチオネイン欠損マウスにおける脳梁形成不全. メタルバイオサイエンス研究会 2021, 横浜, 2021.10.27
- 10) 十川紀夫, 奥村雅代, 宮崎育子, 富田美穂子, 金銅英二, 十川千春, 浅沼幹人: LPS 投与による機械的刺激反応閾値低下における金属結合タンパク質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 2021, 横浜, 2021.10.27
- 11) 正井加織, 菊岡 亮, 名越 武, 十川千春, 十川紀夫, 宮崎育子, 浅沼幹人: メタロチオネイン欠損による脳梁形成不全の増悪. 第 75 回日本解剖学会中国・四国支部学術集会 (オンライン), 2021.10.30
- 12) 正井加織, 中山裕太, 宮崎育子, 浅沼幹人: ストレプトゾトシン脳室内投与による孤発性アルツハイマー病モデルマウスの行動学的・組織学的検討. 第 31 回神経行動薬理若手研究者の集い, 福岡 (オンライン), 2022.3.6.
- 13) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 村上真樹, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: 部位特異的アストロサイト-ミクログリア連関がもたらすロテノン誘発ドパミン神経障害. 第 95 回日本薬理学会年会, 博多 (オンライン), 2022.3.7.
- 14) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 村上真樹, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: 農薬ロテノン曝露による部位特異的アストロサイト-ミクログリア相互連関とドパミン神経細胞への影響. 第 127 回日本解剖学会総会・全国学術集会, オンライン, 2022.3.28.
- 15) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Isooka, N., Murakami, S., Sogawa, C., Sogawa, N., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Region-specific astrocyte-microglia interaction promotes rotenone-induced dopaminergic neurotoxicity, 第 63 回本神経学会学術大会, 東京, 2022.5.18.
- 16) 宮崎育子, 西山千春, 菊岡 亮, 名越 武, Kyle Quin, 禪正和真, 浅沼幹人: 妊娠・授乳期エポキシ樹脂 BADGE 曝露に

- よる新生仔マウス脳発達異常におけるエストロゲン受容体 β の関与. 第49回日本毒性学会学術年会, 札幌, 2022. 7. 1.
- 17) 浅沼幹人, 宮崎育子, 都 明希, 小林壯太郎, 津田光希, 小野鈴香, 正井加織: 農薬ロテノン慢性皮下投与パーキンソン病モデルマウスにおける腸管細胞環境の変化. 第49回日本毒性学会学術年会, 札幌, 2022. 7. 2.
- 18) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Targeting zinc-binding protein metallothionein in astrocytes for dopaminergic neuroprotection. The 8th International Symposium on Metallomics, Kanazawa, Japan, 2022.7.12.
- 19) 宮崎育子, 小林壯太郎, 津田光希, 都 明希, 小野鈴香, 正井加織, 浅沼幹人: パーキンソン病の脳腸病態を再現しうるモデル動物における腸管神経障害機構の検討. 第16回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ), 東京, 2022. 7. 22.
- 20) 宮崎育子, 正井加織, 進 浩太郎, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: パーキンソン病の脳腸病態を再現しうるモデル動物におけるメタロチオネイン発現変化. メタルバイオサイエンス研究会 2022, 京都, 2022. 10. 19.
- 21) 西田優花, 嶋田勝光, 十川千春, 宮崎育子, 富田美穂子, 薮島弘之, 浅沼幹人, 村上 聡, 十川紀夫: 抜歯後組織修復における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 2022, 京都, 2022. 10. 20.
- 22) 浅沼幹人, 宮崎育子, 進 浩太郎, 都 明希, 正井加織, 小林壯太郎, 津田光希, 小野鈴香: パーキンソン病の脳・腸神経変性を再現できるロテノン曝露モデルマウスにおける腸管細胞環境の変化. 第96回日本薬理学会年会, 横浜, 2022. 12. 2.
- 23) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: パーキンソン病モデルにおける α シヌクレイン発現と神経変性へのグリア細胞部位特異性の関与. 第96回日本薬理学会年会, 横浜, 2022. 12. 2.
- 24) 浅沼幹人, 宮崎育子, 進 浩太郎, 都 明希, 小林壯太郎, 津田光希, 小野鈴香, 小川賢透, 正井加織: 脳・腸神経変性を再現できるパーキンソン病モデルにおける腸管バリア機能の破綻, 炎症反応. 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会, 仙台, 2023.3.18.
- 25) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: 中脳神経細胞における α シヌクレイン発現とロテノン誘発神経障害へのグリア細胞部位特異性の関与. 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会, 仙台, 2023.3.19.
- 26) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Isooka, N., Sogawa, C., Sogawa, N., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Mesencephalic glia contributes to alpha-synuclein expression and neurotoxicity in parkinsonian model, 第64回本神経学会学術大会, 千葉, 2023.6.1.
- 27) 宮崎育子, 浅沼幹人: 部位特異的アストロサイト-ミクログリア連関がもたらすドパミン神経障害. シンポジウム: ミクログリア毒性学, 第50回日本毒性学会学術年会, 横浜, 2023.6.19.
- 28) 正井加織, 中山裕太, 進浩太郎, 宮崎育子, 浅沼幹人: ストレプトゾトシン脳室内投与孤発性アルツハイマー病モデルマウスにおけるグリア細胞活性化の領域特異性. 第66回日本神経化学学会大会, 神戸, 2023.7.6.
- 29) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: ロテノン曝露による中脳神経細胞における α シヌクレイン発現誘導と神経障害へのグリア細胞部位特異性の関与. 第17回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ), 大阪, 2023.7.21.
- 30) 浅沼幹人: 危険ドラッグの神経細胞毒性発現の蓋然性スクリーニングにむけた標的の生体分子系の探索. シンポジウム: 危険ドラッグにおける乱用・流通規制の現状と研

究の最前線, 第 53 回日本神経精神薬理学会年会, 東京, 2023.9.7.

- 31) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: パーキンソン病の環境要因農薬ロテノンによる中脳ドパミン神経障害と α シヌクレイン発現へのグリア部位特異性の関与. 第 53 回日本神経精神薬理学会年会, 東京, 2023.9.7.
- 32) 浅沼幹人, 一瀬愛花, 三澤一華, 小川賢透, 進浩太郎, 宮崎育子: メタロチオネイン発現を誘導するアストロサイトのセロトニン 1A 受容体刺激による神経突起伸長作用の検討. メタルバイオサイエンス研究会 2023, 岐阜, 2023.10.5-6.

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