

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年3月31日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591082

研究課題名（和文） アストログリアのドパミンキノンセンサー分子賦活による新規パーキンソン病治療戦略

研究課題名（英文） A novel therapeutic strategy for Parkinson's disease by activation of dopamine quinone-sensing molecules in astroglia

研究代表者

浅沼 幹人 (ASANUMA MASATO)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：00273970

研究成果の概要（和文）：

アストログリアでのグルタチオンおよびメタロチオネインの発現誘導およびその放出が、ドパミン神経特異的酸化ストレスであるドパミンキノンによるドパミン神経障害に対する抗酸化機構として重要であることを明らかにできた。神経・グリア培養系およびパーキンソン病モデルマウスを用いた検討により、セロトニンアゴニストがアストログリアの増殖誘導ならびにドパミンキノンセンサー分子賦活を介したドパミン神経保護作用を併せ持ったパーキンソン病治療薬となり得る可能性を示すことができた。

研究成果の概要（英文）：

We revealed that induction and sequent release of glutathione or metallothionein in astroglia play an antioxidative protective role against neurotoxicity induced by dopamine neuron-specific oxidative stress in this study. Using neuron-astroglia coculture and parkinsonian model mice, we also proposed a possible therapeutic strategy for Parkinson's disease that a serotonin receptor agonist can protect dopamine neurons via activation of dopamine quinone-sensing molecules in astroglia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：神経分子病態学，神経病態薬理学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：パーキンソン病，ドパミン，アストログリア，抗酸化機構，グルタチオン，メタロチオネイン，ドパミンキノン，神経細胞障害

## 1. 研究開始当初の背景

ドパミンキノンは、小胞外遊離ドパミンの酸化過程で生成され、チロシン水酸化酵素、ドパミントランスポーター、パーキンなどのパーキンソン病関連蛋白に結合し、キノプロテイン（キノン結合タンパク）となりその機能を障害する。これまでに我々は、このドパミン神経選択的障害因子であるドパミンキ

ノンに着目し、少なくともパーキンソン病病態およびL-DOPA長期投与による遊離ドパミンの過剰状態およびメタンフェタミンによるドパミン神経障害においては、ドパミンキノンはドパミン神経特異的酸化ストレスとして障害性に働くことを明らかにした (Asanuma et al., Neurotox. Res., 5: 165, 2003; Miyazaki et al., Clin. Neuropharmacol., 28: 155,

2005; Miyazaki et al., FASEB J., 20: 571, 2006). また、神経細胞内の代表的な内因性抗酸化物質であるグルタチオンは、一般的な活性酸素種の消去に働くだけでなく、それ自身のシステイン残基でドパミンキノンに結合することにより、機能蛋白へのドパミンキノン障害性から神経細胞を防御している。実際に我々は、ドパミンキノン生成およびそれによる神経細胞死が、グルタチオンによって抑制されることを見出した(平成 14-16 年度科研費 基盤研究(C), Haque et al., BBA, 1619: 39, 2003)。さらに、グルタチオン、金属代謝分子メタロチオネインやキノン還元酵素 NQ01 の賦活薬、数種のドパミンアゴニストが、ドパミンキノン消去し、その障害性を軽減することを示し、ドパミンキノン生成抑制・消去に働く分子がパーキンソン病病態やメタンフェタミン誘発ドパミン神経障害に対して治療応用できる可能性を提唱した(平成 17-19 年度科研費 基盤研究(C), Miyazaki et al., FEBS Lett., 581: 5003, 2007)。

グルタチオン合成では基質のシステインが必須であり、酸化体であるシスチンをシスチン-グルタミン酸交換トランスポーター xCT を介して取り込み、システインに還元し得られるが、神経細胞は xCT を欠いており、グルタチオン合成を近接するアストログリアの xCT でのシスチン取り込みに依存するという神経アストログリア連関が存在する。また、アストログリアに特異的に存在するグルタミン酸トランスポーター GLT-1 は、細胞外の過剰なグルタミン酸を速やかに除去し、グルタミン酸による神経障害を回避している。さらに、ドパミンキノン障害性除去に働く NQ01, xCT, メタロチオネイン, グルタチオン合成酵素を含むグルタチオン関連酵素群やこれらの分子を誘導する抗酸化因子のマスター転写因子 Nrf2 は、主にアストログリアに発現している。アストログリアから分泌される S100 $\beta$  蛋白はアストログリア増殖に働く。これまでに我々は、新規抗パーキンソン病薬のゾニサミドが xCT および S100 $\beta$  蛋白の発現を誘導し、アストログリアを増殖させ、さらにグルタチオン合成を賦活化し、ドパミン神経障害に対し阻止・保護効果を発揮することを見出した(平成 18-20 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業)。

これらのことから、アストログリアにおけるドパミンキノン関連抗酸化機構および神経アストログリア連関が新規ドパミン神経保護薬探索の標的となりうると期待された。また、アストログリア自体がドパミンセンサーとして機能している可能性が考えられ、ア

ストログリアの増殖誘導によりドパミン神経障害を阻止できると想定された。

## 2. 研究の目的

ドパミン神経特異的酸化ストレスであるドパミンキノン障害性を除去するグルタチオン合成機構を含む内在性防御機構の多くがアストログリア上に発現している点に着目し、パーキンソン病病態でのドパミンキノン神経障害性に対するこれらアストログリアの抗酸化機構の役割、その賦活ならびにアストログリアの増殖誘導によるドパミン神経保護効果について、神経・グリア培養系およびパーキンソン病モデルマウスを用いて検討した。これにより、アストログリアでの抗酸化機構のドパミンキノンセンサー分子である修飾とそれによる神経アストログリア連関の賦活という新たな作用点を標的としたパーキンソン病のドパミン神経障害に対する治療方策を開発することを目指した。

## 3. 研究の方法

神経細胞・アストログリア分離共培養系、マウスおよびパーキンソン病モデルマウスを用いて、(1)ドパミン/L-DOPA誘発ドパミンキノン神経障害時のグルタチオン合成、アストログリアでの xCT, グルタチオン合成酵素, メタロチオネイン, Nrf2 など抗酸化機構および GLT-1 の変化, (2)アストログリア増殖誘導による xCT, メタロチオネイン, GLT-1 の変化およびグルタチオン合成賦活の有無, (3)アストログリアでの抗酸化機構阻害によるドパミン神経障害への影響, (4)パーキンソン病モデルでのドパミンキノン神経障害に対するアストログリアの抗酸化機構の賦活ならびにアストログリア増殖誘導の神経保護効果について検討した。

## 4. 研究成果

### (1)ドパミンキノン神経障害時のアストログリア抗酸化機構の変化とそのメカニズム:

中脳初代培養神経細胞へのドパミン添加により、濃度依存的な細胞生存率の低下とキノプロテイン(キノン結合タンパク)の増加を認めた。また、初代培養アストロサイトへのドパミン添加により、メタロチオネイン、グルタチオンの誘導・合成および Nrf2 の核内移行が認められた。中脳初代培養神経細胞をアストログリアと共培養すると、ドパミン神経障害が減弱された。さらに、あらかじめドパミン処置したアストログリアの培養液を中脳初代培養神経細胞に添加すると、ドパミンによる神経細胞死およびキノン体生成

が減弱され、この培養液の神経保護効果は抗メタロチオネイン抗体による中和反応で消失した。したがって、アストログリアでのグルタチオンおよびメタロチオネインの発現誘導およびその放出が、酸化ストレスによるドパミン神経障害に対する抗酸化機構として重要であると考えられた。

さらに、それらの抗酸化機構分子の発現誘導のメカニズムについて検討した。ドパミン添加による初代培養アストログリアでのメタロチオネイン発現誘導は、ドパミントランスポーター阻害剤により抑制されたが、ドパミンアンタゴニストでは影響されなかった。また、グルタチオン合成やメタロチオネイン発現を誘導する転写因子 Nrf2 の核移行ならびに DNA 結合活性の亢進がドパミン添加により認められ、これもドパミントランスポーター阻害剤により抑制された。これにより、過剰ドパミン曝露によりアストログリアはドパミントランスポーターを介してドパミンを取込み、Nrf2 の活性化を介して、それにより制御されるグルタチオンやメタロチオネインといった抗酸化分子の合成・発現を誘導するメカニズムを明らかにできた。

#### (2)パーキンソン病モデルマウスでの L-DOPA 連日投与によるドパミンキノン神経障害時のアストログリア抗酸化機構の変化：

マウス線条体への 6-OHDA 注入による片側パーキンソン病モデルマウスに L-DOPA 連日投与を行ったところ、最終投与 1 日後の障害側線条体のアストログリアが増殖・活性化しており、活性化アストログリアにおけるメタロチオネインの発現が著しく亢進していた。

#### (3)メタンフェタミン投与によるドパミンキノン神経障害時のアストログリア抗酸化機構の変化：

パーキンソン病モデルと同様に線条体でのドパミン放出を介してドパミンキノン毒性を惹起する覚せい剤メタンフェタミン投与マウスでは、アストログリアの増殖・活性化ならびにメタロチオネイン発現の著しい亢進が線条体において特異的に認められた。

以上(1)～(3)の研究により、アストログリアでのグルタチオンおよびメタロチオネインの発現誘導およびその放出が、酸化ストレス特にドパミンキノンによるドパミン神経障害に対する抗酸化機構として重要であることを明らかにできた。特に過剰ドパミンによる酸化ストレス負荷時のアストログリアにおけるメタロチオネインの発現誘導のメカニズムとその神経保護効果については、英文原著論文として報告できた (Miyazaki et al: Astrocyte-derived metallothionein protects

dopaminergic neurons from dopamine quinone toxicity. *Glia*,59: 435, 2011) .

#### (4)アストログリア増殖誘導によるアストログリアの抗酸化機構の変化：

初代培養線条体アストログリアあるいはアストログリア細胞株 C6 細胞に、セロトニン 5HT1A アゴニスト 8-OH-DPAT および buspirone を添加して、アストログリアの増殖誘導がみられる至適条件を見いだした。また、C6 細胞での 8-OH-DPAT 添加によるアストログリアの増殖は、5HT1A アンタゴニスト WAY100635 および S100  $\beta$  抗体添加で抑制され、5HT1A アゴニストによるアストログリア増殖が 5HT1A レセプターへの作用とそれに続く S100  $\beta$  分泌によることを明らかにできた。

正常マウスおよび片側パーキンソン病モデルマウスに 8-OH-DPAT を連日投与し、アストログリアが増殖することを明らかにし、その至適濃度を見いだした。さらに、8-OH-DPAT 連日投与により線条体のグルタチオン量が増加し、ドパミン神経機能が亢進することも明らかにした。

#### (5)パーキンソン病モデルマウスにおけるアストログリアの増殖誘導ならびに抗酸化機構賦活によるドパミン神経保護効果：

平成21、22年度の基礎検討で得られた脳内アストログリアの増殖を誘導する至適投与量で8-OH-DPATを正常マウスに連日投与した。8-OH-DPAT連日投与により線条体でのアストログリアの増殖誘導、グルタチオン増加だけでなく、GLT-1およびメタロチオネインの発現が誘導された。さらに、6-OHDA線条体注入片側パーキンソン病モデルマウスに8-OH-DPATを1週間連日投与し、ドパミン神経保護効果について検討した。黒質のドパミン神経細胞の脱落および腹側線条体のドパミン神経終末の脱落がともに、8-OH-DPAT連日投与により抑制された。また、8-OH-DPAT投与により、メタロチオネインの発現が健常側線条体および障害側腹側線条体において有意に増加していた。

これらにより、5HT1Aアゴニスト8-OH-DPATがアストログリアの増殖誘導を介したドパミン神経保護作用を併せ持ったパーキンソン病治療薬となり得る可能性を示すことができた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 21 件)

1) Diaz-Corrales, F. J., Miyazaki, I., Asanuma, M., Ruano, D. and Rios, R. M.: Centrosomal aggregates and Golgi

fragmentation disrupt vesicular trafficking of DAT. *Neurobiol. Aging*, 査読有, in press.

2) 林 宏美, 土居真穂, 尾上由華, 鋤塚圭子, 三宅彩香, 小山敏広, 四宮一昭, 宮崎育子, 浅沼幹人, 北村佳久: ACTH 反復投与ラットにおける海馬細胞新生の減少及びそのメカニズムに関する検討. *薬学雑誌*, 査読無, 132: 173-178, 2012.

3) 浅沼幹人, 宮崎育子: パーキンソン病とアストロサイト-新たな神経保護療法の標的. *Clinical Neuroscience*, 査読無, 29: 1295-1297, 2011.

4) Miyoshi, K., Kasahara, K., Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Factors that influence primary cilium length. *Acta Med. Okayama*, 査読有, 65: 279-285, 2011.

5) Asanuma, M. and Miyazaki, I.: A novel hypothesized clinical implication of zonisamide for autism Reply. *Ann. Neurol.*, 査読有, 69: 426-427, 2011.

6) Ogawa, D., Asanuma, M., Miyazaki, I., Tachibana, H., Wada, J., Sogawa, N., Sugaya, T., Kitamura, S., Maeshima, Y., Shikata, K. and Makino, F.: High glucose increases metallothionein expression in renal proximal tubular epithelial cells. *Exp. Diabetes Res.*, 査読有, 2011:534872, 2011.

7) Takeshima, M., Murata, M., Urasoe, N., Murakami, S., Miyazaki, I., Asanuma, M. and Kita, T.: Protective effects of baicalein against excess L-DOPA-induced dopamine quinone neurotoxicity. *Neurol. Res.*, 査読有, 33: 1050-1056, 2011.

8) Ishida, S., Kawasaki, Y., Araki, H., Asanuma, M., Matsunaga, H., Sendo, T., Kawasaki, H., Gomita, Y. and Kitamura, Y.: Alpha7 nicotinic acetylcholine receptors in the central amygdaloid nucleus alter naloxone-induced withdrawal following a single exposure to morphine. *Psychopharmacology*, 査読有, 214: 923-931, 2011.

9) Kitamura, Y., Doi, M., Kuwatsuka, K., Onoue, Y., Miyazaki, I., Shinomiya, K., Koyama, T., Sendo, T., Kawasaki, H., Asanuma, M. and Gomita, Y.: Chronic treatment with imipramine and lithium increases cell proliferation in the hippocampus in adrenocorticotrophic hormone-treated rats. *Biol. Pharm. Bull.*, 査読有, 34: 77-81, 2011.

10) Miyazaki, I., Asanuma, M., Kikkawa, Y., Takeshima, M., Murakami, S., Miyoshi, K., Sogawa, N. and Kita, T.: Astrocyte-derived metallothionein protects dopaminergic neurons from dopamine quinone toxicity. *Glia*, 査読有, 59: 435-451, 2011.

11) Doi, M., Miyazaki, I., Nagamachi, T.,

Shinomiya, K., Matsunaga, H., Sendo, T., Kawasaki, H., Asanuma, M., Gomita, Y. and Kitamura, Y.: Effects of imipramine and lithium on the suppression of cell proliferation in the dentate gyrus of the hippocampus in adrenocorticotrophic hormone-treated rats. *Acta Med Okayama*, 査読有, 64: 219-223, 2010.

12) Kitamura, Y., Yagi, T., Kitagawa K., Shinomiya, K., Kawasaki H., Asanuma, M. and Gomita, Y.: Effects of bupropion on the forced swim test and release of dopamine in the nucleus accumbens in ACTH-treated rats. *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.*, 査読有, 382: 151-158, 2010.

13) Morimoto, N., Nagai, M., Miyazaki, K., Ohta, Y., Kurata, T., Takehisa, Y., Ikeda, Y., Matsuura, T., Asanuma, M. and Abe, K.: Induction of parkinsonism-related proteins in the spinal motor neurons of transgenic mouse carrying a mutant SOD1 gene. *J. Neurosci. Res.*, 査読有, 88: 1804-1811, 2010.

14) Asanuma, M., Miyazaki, I., Diaz-Corrales, F.J., Kimoto, N., Kikkawa, Y., Takeshima, M., Miyoshi, K. and Murata, M.: Neuroprotective effects of zonisamide target astrocyte. *Ann. Neurol.*, 査読有, 67: 239-249, 2010.

15) Kita, T., Miyazaki, I., Asanuma, M., Takeshima, M. and Wagner, G.C.: Dopamine-induced behavioral changes and oxidative stress in methamphetamine-induced neurotoxicity. *Int. Rev. Neurobiol.*, 査読有, 88: 43-64, 2009.

16) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Approaches to prevent dopamine quinone-induced neurotoxicity. *Neurochem. Res.*, 査読有, 34: 698-706, 2009.

17) Miyoshi, K., Kasahara, K., Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Lithium treatment elongates primary cilia in the mouse brain and in cultured cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 査読有, 388: 757-762, 2009.

18) Miyoshi, K., Kasahara, K., Miyazaki, I., Shimizu, S., Taniguchi, M., Matsuzaki, S., Tohyama, M. and Asanuma, M.: Pericentrin, a centrosomal protein related to microcephalic primordial dwarfism, is required for olfactory cilia assembly in mice. *FASEB J.*, 査読有, 23: 3289-3297, 2009.

19) Tanaka, K., Yagi, T., Shimakoshi, R., Azuma, K., Nanba, T., Ogo, H., Tamura, A. and Asanuma, M.: Effects of galantamine on L-NAME-induced behavioral impairment in Y-maze task in mice. *Neurosci. Lett.*, 査読有, 462: 235-238, 2009.

20) Kitagawa, K., Kitamura, Y., Miyazaki, T., Miyaoka, J., Kawasaki, H., Asanuma, M., Sendo, T. and Gomita, Y.: Effects of pramipexole on the duration of immobility during the forced swim test in normal and ACTH-treated rats.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 査読有, 380: 59-66, 2009.

21) Tsuji, T., Asanuma, M., Miyazaki, I., Miyoshi, K. and Ogawa, N.: Reduction of nuclear peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  expression in methamphetamine-induced neurotoxicity and neuroprotective effects of ibuprofen. Neurochem. Res., 査読有, 34: 764-774, 2009.

〔学会発表〕(計 69 件)

1) 村上真樹, 他: ロテノン暴露パーキンソン病モデルの腸管神経叢での神経障害とメタロチオネインの関与. メタロチオネインおよびメタルバイオサイエンス研究会 2011, 名古屋, 2011.12.8.

2) 宮崎育子, 他: ロテノン曝露パーキンソン病モデルの腸管神経叢における神経障害およびグリア細胞の関与. 第 64 回日本薬理学会西南部会, 福岡, 2011.11.20.

3) 浅沼幹人, 他: アストロサイトに取り込まれた L-DOPA およびドパミンの代謝に関する検討. 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京, 2011.10.27.

4) 浅沼幹人, 宝田剛志, 中川貴之, 成田 年, 小泉修一, 宮崎育子: スタディグループ 3. 「神経精神疾患の治療標的としてのアストロサイト」第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京, 2011.10.27.

5) 浅沼幹人, 村上真樹, 宮崎育子: ロテノン曝露の腸管神経叢における神経およびグリア細胞への影響. 第 5 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres, 品川, 2011.10.7.

6) 宮崎育子, 村上真樹, 浅沼幹人: 線条体アストロサイトに取り込まれた L-DOPA の利用効率. 第 54 回日本神経化学学会大会, 加賀市, 2011.9.26.

7) 浅沼幹人, 村上真樹, 宮崎育子: L-DOPA の初代培養ドパミン神経保護効果およびそれに対する 3-OMD の抑制作用はアストロサイトを標的としている. 第 54 回日本神経化学学会大会, 加賀市, 2011.9.26.

8) 村上真樹, 他: ロテノン慢性投与パーキンソン病モデルにおける腸管神経叢ニューロンおよびグリアの変化. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 2011.9.15.

9) 宮崎育子, 他: 腸管神経叢ニューロンおよびグリアに対するロテノン曝露の影響. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 2011.9.15.

10) 浅沼幹人, 他: L-DOPA によるドパミン神経細胞増殖作用と 3-OMD の抑制効果におけるアストロサイトの関与. 第 52 回日本神

経学会総会, 名古屋, 2011.5.20.

11) 浅沼幹人: アストロサイトの抗酸化防御機構からみた神経障害と神経保護. 特別講演 2, 平成 22 年度 NHO 臨床共同研究班会議・第 5 回川棚神経科学の会, 長崎 川棚, 2010, 11, 20.

12) 宮崎育子, 他: フェニルアルキルアミン系違法ドラッグによるモノアミン神経毒性に関する検討. 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会合同年会, 仙台, 2010.9.16.

13) 竹島美香, 他: 緑茶成分テアニンのアストロサイトでの抗酸化機構の賦活作用とドパミン神経保護効果. 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会合同年会, 仙台, 2010.9.15.

14) 宮崎育子, 他: アストロサイトによるドパミンキノン毒性に対する神経保護. 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経化学学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会合同大会, 神戸, 2010.9.3.

15) 浅沼幹人, 宮崎育子: 線条体アストロサイトにおける L-DOPA およびドパミンの取り込みと代謝. 第 51 回日本神経学会総会, 東京, 2010.5.21.

16) 浅沼幹人: アストロサイトを標的とした神経保護の可能性. 第 51 回日本神経学会総会 ランチョンセミナー5, 東京, 2010.5.20.

17) 土居真穂, 他: ACTH 反復投与ラットを用いた海馬歯状回における細胞増殖およびアストログリア活性に及ぼす影響. 第 83 回日本薬理学会年会, 大阪, 2010.3.17.

18) 宮崎育子, 他: 活性化アストロサイトにおけるドパミントランスポーターを介したドパミン特異的メタロチオネイン誘導. 第 83 回日本薬理学会年会, 大阪, 2010.3.16.

19) 竹島美香, 他: L-テアニンはアストロサイトのグルタチオンを増加させ, 過剰ドパミンによる神経細胞死を抑制する. 第 83 回日本薬理学会年会, 大阪, 2010.3.16.

20) 竹島美香, 他: ドパミンキノン誘発神経障害に対するバイカレインの保護効果. 第 19 回日本臨床精神神経薬理学会・第 39 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 京都, 2009.11.14.

21) 宮崎育子, 浅沼幹人: 酸化ストレスに対するアストロサイトでのメタロチオネイン発現はドパミン神経保護的に作用する. メタロチオネインおよびメタルバイオサイエンス研究会 2009, 東京, 2009.10.16.

22) 浅沼幹人: アストロサイトの抗酸化防御機構を標的とした神経保護. ランチョンセミナー19, 第 68 回日本脳神経外科学会総会,

東京, 2009, 10, 15.

23) 浅沼幹人: 酸化ストレスの評価の pitfall-神経科学からの話題. 特別講演 I ランチョンセミナー, 第 21 回腎とフリーラジカル研究会, 岡山, 2009, 9, 26.

24) 宮崎育子, 他: メタンフェタミン神経毒性におけるアストロサイトでのメタロチオネイン発現誘導. 第 32 回日本神経科学大会, 名古屋, 2009.9.18.

25) Miyazaki, I., et al.: Neuroprotective properties of astrocytes through induction of quinone-quenching molecules in parkinsonian model. 22th Biennial Meeting of the International Society for Neurochemistry (ISN)/the Asian-Pacific Society for Neurochemistry (APSN) Joint Meeting, Busan, Korea, 2009.8.25.

26) Asanuma, M., et al.: Reduction of PPAR- $\gamma$  in methamphetamine-induced neurotoxicity and protective effects of interferon- $\gamma$ . 22th Biennial Meeting of the International Society for Neurochemistry (ISN)/the Asian-Pacific Society for Neurochemistry (APSN) Joint Meeting, Busan, Korea, 2009.8.24.

27) 浅沼幹人, 他: メタンフェタミン神経毒性に対するインターフェロン $\gamma$ および PPAR $\gamma$  アゴニストの保護効果. 第 52 回日本神経化学学会大会, 伊香保, 2009.6.22-24.

28) 宮崎育子, 他: アストロサイトにおけるメタロチオネイン発現誘導によるドパミン神経保護. 第 52 回日本神経化学学会大会, 伊香保, 2009.6.22-24.

29) Miyazaki, I., Asanuma, M.: L-DOPA treatment-specific induction of metallothionein in reactive astrocytes in the striatum of parkinsonian model and its neuroprotective effects against dopaminergic neurotoxicity. 13th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Paris, 2009, 6, 10.

30) Asanuma, M., Miyazaki, I.: A novel anti-parkinsonian agent zonisamide has astrocyte-proliferating effect and neuroprotective effect against 6-OHDA-induced dopaminergic neurodegeneration. 13th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Paris, 2009, 6, 8.

31) 浅沼幹人, 宮崎育子: パーキンソン病モデルのアストロサイトでのキノン消去分子の誘導を介した抗酸化機構. 第 50 回日本神経学会総会, 仙台, 2009.5.20.

他 38 件

〔図書〕 (計 3 件)

① Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Antioxidative and neuroprotective effects of metallothioneins on dopaminergic neurons. In: (ed.) Kozyrev, D. and Slutsky, V., *Handbook of Free Radicals: Formation, Types and Effects*, Nova Science

Publishers, New York, pp557-568, 2010.

② 北村佳久, 浅沼幹人, 宮崎育子, 四宮一昭, 五味田裕: 視床下部-下垂体-副腎皮質系過活動モデルを用いた治療抵抗性うつ病モデルの作製および創薬への応用. 日本薬理学会編, 実験薬理学 実践行動薬理学, 金芳堂, 京都, 2010, pp138-146.

③ 浅沼幹人: 酸化ストレスの評価の pitfall-神経科学からの話題. 福永恵, 榎野博史監修, 腎とフリーラジカル第 10 集, 東京医学社, 東京, 2010, pp32-35.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.okayama-u.ac.jp/user/brainsci>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

浅沼 幹人 (ASANUMA MASATO)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号: 00273970

### (2) 研究分担者

宮崎 育子 (MIYAZAKI IKUKO)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号: 40335633

### (3) 連携研究者