

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25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：2010～2012
 課題番号：22590934
 研究課題名（和文） 全身病としてのパーキンソン病における神経終末障害とアストログリア様細胞の関与
 研究課題名（英文） Systemic neurodegeneration and involvement of astroglial cells in Parkinson's disease.
 研究代表者
 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

研究成果の概要（和文）：

農薬でミトコンドリア Complex I 阻害剤であるロテノンを慢性皮下投与したラットを用いた検討により、ロテノン神経毒性は中枢よりも末梢神経の方が脆弱であること、また中枢神経系と同様に、腸管神経叢周囲にも GFAP 陽性アストログリアが存在し、ロテノン神経障害発現に伴って、GFAP 陽性アストログリアの活性化が惹起されることを明らかにした。初代培養細胞を用いた検討により、ロテノン神経毒性発現にはアストログリアが関与しており、とくに中枢神経系においては、ロテノン曝露により中脳アストログリアから特異的に分泌される何らかの因子がドパミン神経障害を惹起すること、さらに抗酸化分子メタロチオネインがこのドパミン神経障害を阻止しうる分子であることを見出した。

研究成果の概要（英文）：

In this study, we revealed that GFAP-positive glial cells were distributed along the myenteric plexus in the ileum and ascending colon of rotenone-chronically treated rats, preceding central dopaminergic neurodegeneration, suggesting possible involvement of enteric glial cells in rotenone-induced cytotoxicity of enteric neuronal cells which precedes neurodegeneration in central nervous system. Using primary cultured cells, we also proposed a possible involvement of some molecules secreted from rotenone-treated mesencephalic astroglia in rotenone-induced dopaminergic neurotoxicity, and revealed that metallothionein could protect dopaminergic neurons against rotenone toxicity.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012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，ロテノン，アストログリア，末梢神経障害，腸管神経叢，ドパミン神経，メタロチオネイン，グルタチオン

1. 研究開始当初の背景

孤発性パーキンソン病(PD)は無動・寡動，安静時振戦，筋固縮，姿勢反射障害という四大運動症状を伴う進行性で原因不明の神経

変性疾患である。これまで孤発性PD病の主病変は選択的な黒質ドパミン(DA)神経の消失と考えられてきたが，現在では中枢神経系のみならず末梢自律神経系をも侵しうる全

身病と考えられるようになった。実際に、PDにおける神経細胞脱落は黒質に限局せず、青斑核や迷走神経背側核などでもみられる。さらに、PDの特徴であるLewy小体出現はこれらの部位で必発し、中枢神経系および末梢自律神経系に広範に分布している。BraakらはLewy小体、Lewy neuriteの出現分布を剖検脳で検討した結果、PDの病理変化は脳幹下部、嗅球から始まり、経過とともに脳幹を上行し、病勢の進行とともにやがては大脳皮質へと広がるという仮説を提唱した(Braak et al. Neurobiol. Aging, 24: 197, 2003)。この仮説によると、発症前にすでに迷走神経背側核、青斑核に変性がみられており、中脳黒質緻密部のDA神経に変性が及んではじめてPDの運動症状が出現すると考えられる。Orimoらは、脊髄交感神経節細胞の変化に先行して、交感神経の神経終末のLewy neuriteを伴う変性が生じること、また、交感神経節後線維の脱落がみられる症例が、後にPDの運動症状を呈するようになることを報告している(Orimo et al., Brain, 131: 642, 2008)。さらに、PD患者の腸管のAuerbach神経叢においてLewy小体を伴う変性脱落がみられる。以上のことから、PDは末梢からLewy小体の出現を伴う神経変性が上行し、中脳に至った段階で運動症状を発症する、いわば全身病として捉えることができる。さらに、従来PDの随伴症状と考えられていた便秘、起立性低血圧、嗅覚障害などは、運動症状発現以前から認められ、それぞれ腸管、心臓交感神経、嗅神経における神経終末変性に対応していることから、最近ではPDの前駆症状と考えられている。

われわれはこれまでに、PDでのDAの酸化体でDA神経特異的酸化ストレスであるDAキノンによる神経障害機構とその保護に関する一連の研究を行い、キノン体がPD病態形成において重要な役割を果たすこと、またキノン還元酵素NQO1の賦活薬、強力な抗酸化能を有するグルタチオン(GSH)、金属代謝分子メタロチオネイン(MT)がDAキノン障害性を軽減し、治療応用できる可能性を明らかにした(Miyazaki et al., Clin. Neuropharmacol., 28: 155, 2005; Miyazaki et al., FASEB J., 20: 571, 2006; Miyazaki et al., FEBS Lett., 581: 5003, 2007; Asanuma et al., Neurosci. Res., 60: 106, 2008)(平成18-19年度科研費 若手研究(B))。

GSH合成の基質となるシステインは、その酸化体であるシスチンとしてシスチン-グルタミン酸交換トランスポーター(xCT)を介して取り込まれるが、神経細胞はxCTを欠いており、GSH合成は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(Wang et al., J. Neurochem., 74: 1434, 2000; Shih et al., J. Neurosci., 26: 10514, 2006)。最近われわれは、新規抗パーキンソン病薬ゾニサミドがxCTの発現誘導を介する強力なGSH増加作用、アストログリア増殖促進作用を有し、神経保護効果を示すことを明らかにした(Asanuma, Miyazaki et al., Ann. Neurol., 67: 239-249, 2010)。また、強力な抗酸化分子であるMTが、酸化ストレスに対してアストログリアにおいてのみ誘導され神経保護に働くことを発見した(Miyazaki et al., J. Neurochem., 110(Suppl. 2): 107, 2009)。このように脳内においてはアストログリアのDAキノン消去能をはじめとする抗酸化機構が重要であり、神経-アストログリア連関が新規神経保護薬開発の標的となりうる。以上のことから、脳内のみならず末梢においても神経-アストログリア様細胞連関が存在し、末梢神経保護において重要な働きを担っていると想定された。

2. 研究の目的

孤発性PDを神経終末からの変性が末梢から中枢へと上行する全身病として捉え、さらに脳内線条体、心臓、結腸の神経周囲に存在するアストログリアおよびアストログリア様細胞の抗酸化機構に着目し、ロテノン慢性投与PDモデルの中枢・末梢神経障害とアストログリア(様細胞)の動態、およびロテノン誘発神経障害へのアストログリアの関与について検討した。これにより、PDの前駆症状に関係する臓器での末梢神経終末変性にアストログリア様細胞の抗酸化機構の破綻が関与していることを明らかにし、PD発症機序の解明、さらにアストログリア(様細胞)への作用を介した新規神経保護薬という全く新しい治療方策の開発を目指した。

3. 研究の方法

(1)ロテノン慢性皮下投与PDモデルの中枢・末梢神経障害およびアストログリア(様細胞)の形態変化について、①Lewis系ラット、

②C57BL/6J マウス, ③MT ノックアウトマウスを用いて検討した. また, (2)ロテノン誘発神経毒性へのアストログリア様細胞の関与について, ①SD 系ラット中脳・線条体初代培養細胞, ②SD 系ラット腸管初代培養細胞, ③MT ノックアウトマウス中脳・線条体初代培養細胞を用いて検討した.

4. 研究成果

(1)ロテノン慢性投与PDモデルの中脳・末梢神経障害およびアストログリア(様細胞)の形態変化

①Lewis 系ラットを用いた検討:

雄性 Lewis 系ラット(7 週齢)にロテノン(2.4 mg/kg/day)を浸透圧ミニポンプを用いて 3 週間慢性皮下投与したところ, 線条体 DAT 輸送体のシグナルが低下した個体がみられたものの, 有意な変化は認められず, 黒質のチロシン水酸化酵素(TH)陽性神経細胞数, 線条体の TH 陽性シグナルも有意な変化はみられなかった. 回腸, 上行結腸の切片を用いて β -tubulin III および vesicle acetylcholine transporter (VAcHT)の免疫染色を行い, 腸管神経叢の確認およびアセチルコリン神経障害を評価した. その結果, ロテノン投与群の回腸および上行結腸の腸管神経叢において神経細胞の β -tubulin III 陽性シグナルの著明な低下が認められた. さらにアストログリアのマーカーである GFAP, S100 β の免疫染色により, 腸管神経叢周囲にアストログリア(様細胞)の局在を認め, ロテノン投与群において GFAP 陽性アストログリア様細胞が増加していた. これらの結果より, 中枢神経系と同様に, 腸管神経叢周囲にも GFAP 陽性アストログリアが存在すること, ロテノン神経毒性は中枢よりも末梢神経の方が脆弱であること, またロテノン神経障害発現に伴って, GFAP 陽性アストログリアの活性化が惹起されることを見出した.

②C57BL/6J マウスを用いた検討:

雄性C57BL/6Jマウス(8週齢)にロテノン(50 mg/kg/day)を3, 6週間慢性皮下投与した. ロテノン3週間投与では黒質, 線条体のTH陽性シグナルに変化はみられなかったが, 上行結腸の神経叢における β -tubulin III陽性シグナルが有意に低下していた. また, ロテノン投与6週後では線条体TH陽性シグナルの有意な低下が認められた. これにより, C57BL/6J マウスにおいてもロテノン神経毒性は中枢よ

りも末梢神経の方がより脆弱であることが示唆された.

③MT ノックアウトマウスを用いた検討:

野生型マウスおよびMTノックアウトマウス(8週齢)にロテノン(50 mg/kg/day)を4週間投与した. 野生型マウスではロテノン投与により, 線条体TH陽性シグナルの低下が認められたが, 線条体DAT陽性シグナルは変化がみられなかった. 一方, MTノックアウトマウスではロテノン投与により, 線条体THおよびDAT陽性シグナルの有意な低下が認められ, TH陽性シグナルの低下は野生型に比べ著明であった. 野生型マウスでは線条体のGFAP陽性アストログリアの増加がみられたが, MTノックアウトマウスでは有意な変化がみられなかった. また, MTノックアウトマウスではロテノン投与により腸管神経叢における β -tubulin III陽性シグナルの低下がみられた. これらの結果より, MTノックアウトマウスでは野生型マウスに比べ, ロテノン神経障害が著明であることがわかった.

(2)ロテノン誘発神経毒性へのアストログリア様細胞の関与

①SD 系ラット中脳・線条体初代培養細胞を用いた検討:

SD 系ラット胎仔(15 日齢)からの中脳神経細胞単独培養系, 中脳神経細胞と中脳アストログリアの共培養系および中脳神経細胞と線条体アストログリアの共培養系に, それぞれロテノン(1-5 nM)を 24 時間曝露した. ロテノン曝露により中脳神経細胞単独培養系, 中脳神経細胞と線条体アストログリアとの共培養系では神経毒性は認められなかったが, 中脳神経細胞と中脳アストログリアの共培養系では有意な TH 陽性細胞数の減少がみられた.

SD 系ラット中脳神経細胞と中脳アストログリアの共培養系および中脳神経細胞と線条体アストログリアの共培養系に, それぞれロテノン(1-5 nM)を 24 時間曝露し, GFAP で染色した. 線条体アストログリアはロテノンの濃度依存的に GFAP 陽性シグナルの増強がみられるのに対し, 中脳アストログリアではロテノン曝露による GFAP 陽性シグナルの増強は認められず, むしろ減少傾向があった. 線条体アストログリアあるいは中脳アストログリアの単独培養系にロテノン(1-5 nM)を 24 時間曝露すると, 線条体アストログリアでは細胞外 GSH 量の増加がみられたが, 中脳ア

ストログリアでは細胞外 GSH 量に変化はみられなかった。また、ロテノン曝露 6 時間後のミトコンドリアの活性を Mito Tracker で検討したところ、線条体アストログリアではロテノン曝露により、Mito Tracker のシグナル増強がみられたが、中脳アストログリアではむしろ減少傾向がみられた。さらに、ロテノンを曝露した線条体アストログリアあるいは中脳アストログリアの培養液を中脳神経細胞単独培養系に添加したところ、ロテノン曝露線条体アストログリアからの培養液添加では TH 陽性細胞数に変化はみられなかったが、ロテノン曝露中脳アストログリアの培養液添加では TH 陽性 DA 神経細胞数が有意に減少した。これらの結果より、ロテノンによる神経毒性発現には中脳アストログリアから分泌される何らかの分子が関与していることが示唆された。また、アストログリア単独培養系へのロテノン添加実験により、線条体アストログリアではロテノン曝露により反応性にアストログリアの活性化が惹起されるが、中脳アストログリアではその反応性が認められず、むしろロテノン曝露による機能不全がみられた。

②SD 系ラット腸管初代培養細胞を用いた検討：

SD 系ラット胎仔(15 日齢)の腸管を用いて腸管神経叢の初代培養系を確立した。神経細胞は β -tubulin III および VACHT の免疫染色により、またアストログリア様細胞は GFAP および S100 β の免疫染色により確認した。腸管神経細胞単独培養系および腸管神経グリア共培養系にロテノン(1-5 nM)を 24 時間曝露したところ、腸管神経細胞単独培養系では変化は認められなかったが、神経グリア共培養系ではロテノン曝露により著明な β -tubulin III 陽性神経細胞数の減少がみられた。また、ロテノン処置により GFAP 陽性細胞の増加がみられた。これにより、腸管神経系においてもロテノン神経毒性発現にはアストログリア様細胞が関与していることが示唆された。

③MT ノックアウトマウス中脳・線条体初代培養細胞を用いた検討：

MT ノックアウトマウス胎仔(15 日齢)からの中脳神経細胞単独培養系、中脳神経細胞と中脳アストログリアの共培養系および中脳神経細胞と線条体アストログリアの共培養系に、それぞれロテノン(1-5 nM)を 24 時間

曝露した。中脳神経細胞単独培養系では、高濃度ロテノン曝露(5 nM)により TH 陽性 DA 神経細胞数の有意な減少がみられたが、低濃度ロテノン曝露(1, 2.5 nM)では変化がみられなかった。また、中脳神経細胞と線条体アストログリアあるいは中脳神経細胞と中脳アストログリアの共培養系ではロテノン曝露により濃度依存的な TH 陽性 DA 神経細胞数の減少がみられた。一方、野生型マウス(15 日齢)からの初代培養細胞を用いた検討では、SD 系ラット初代培養細胞へのロテノン添加実験と同様に、中脳神経細胞と中脳アストログリアの共培養系においてのみ、ロテノン曝露による DA 神経障害がみられた。MT ノックアウトマウス線条体あるいは中脳アストログリアにロテノン(5 nM)を 24 時間曝露した培養液を回収し、中脳神経細胞単独培養系に添加したところ、ロテノン曝露線条体アストログリアからの培養液添加では TH 陽性細胞数に変化はみられなかったが、ロテノン曝露中脳アストログリアの培養液添加では TH 陽性 DA 神経細胞数が有意に減少した。また、中脳神経細胞単独培養系へのロテノン(5 nM)添加による DA 神経障害は MT1 リコンビナント蛋白を添加することで阻止された。

以上の結果より、ロテノン神経毒性発現にはアストログリアが関与しており、とくに中枢神経系においては、ロテノン曝露により中脳アストログリアから特異的に分泌される何らかの因子が DA 神経障害を惹起すると考えられる。さらに、抗酸化分子 MT がロテノン誘発 DA 神経障害を阻止しうる分子であることを見出した。

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 18 件)

① Sogawa, N., Hirai, K., Sogawa, C., Ohyama, K., Miyazaki, I., Tsukamoto, G., Asanuma, M., Sasaki, A., Kitayama, S.: Protective effect of cepharanthin on cisplatin-induced renal toxicity through metallothionein expression. Life Sci., 査読有, 92: 727-732, 2013.

② 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, 33: 2462-2477, 2012.

③ Morinaga, H., Sugiyama, H., Inoue, T., Takiue, K., Kikumoto, Y., Kitagawa, M., Akagi,

S., Nakao, K., Maeshima, Y., Miyazaki, I., Asanuma, M., Hiramatsu, M. and Makino, H.: Effluent free radicals are associated with residual renal function and predict technique failure in peritoneal dialysis patients. *Perit. Dial. Int.*, 査読有, 32: 453-461, 2012.

④ Asanuma, M., Miyazaki, I., Kikkawa, Y., Kimoto, N., Takeshima, M., Murakami, S., Miyoshi, K.: Cyclooxygenase-independent neuroprotective effects of aspirin against dopamine quinone-induced neurotoxicity. *Neurochem. Res.*, 査読有, 37: 1944-1951, 2012.

⑤ 林 宏美, 土居真穂, 尾上由華, 鎌塚圭子, 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.

⑥ 喜多大三, 浅沼幹人, 宮崎育子, 竹島美香: テアニンの中樞作用に関する文献的考察. *九州栄養福祉大学研究紀要*, 査読無, 9: 45-58, 2012.

⑦ 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.

⑧ 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.

⑨ Asanuma, M. and Miyazaki, I.: A novel hypothesized clinical implication of zonisamide for autism Reply. *Ann. Neurol.*, 査読有, 69: 426-427, 2011.

⑩ 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.

⑪ 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.

⑫ 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.

⑬ 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.

⑭ 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.

⑮ 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.

⑯ 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.

⑰ 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.

⑱ 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.

〔学会発表〕 (計 51 件)

1) 宮崎育子, 他: 5-HT1aアゴニスト 8-OH-DPATによる神経保護効果はアストロサイトを標的とする. 第 86 回日本薬理学会年会, 福岡, 2013.3.21.

2) 浅沼幹人, 他: アストロサイトの部位特異的プロファイルがもたらす脳内環境と神経保護. 平成 24 年度新学術領域研究「脳内環境: 恒常性維持機構とその破綻」研究班冬の班会議, 京都, 2013.1.17.

3) 宮崎育子, 他: Rotenone-induced neurotoxicity in enteric and cerebral neuron-glia mixed culture. 第 55 回日本神経化学学会大会・第 11 回アジア太平洋神経化学学会, 神戸, 2012.10.1.

4) 浅沼幹人, 他: アストロサイトの部位特異

的プロファイルをもたらす脳内環境と神経保護。平成24年度新学術領域研究「脳内環境：恒常性維持機構とその破綻」研究班夏の班会議ならびにワークショップ，仙台，2012.7.23-24.

5) 宮崎育子，他：アストロサイトの抗酸化因子の賦活機構と神経保護候補薬剤の探索。第53回日本神経学会総会，東京，2012.5.25.

6) 浅沼幹人，他：アストロサイトを標的とする神経保護薬の開発。第11回国際バイオテクノロジー展/技術会議アカデミックフォーラム，東京，2012.4.27.

7) 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.

8) 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.

9) 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.

10) 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.

11) 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.

12) 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.

13) 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.

14) 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.

15) 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.

16) 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.

17) 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.

18) 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.

19) 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.

[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

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

(2) 研究分担者

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

中村 一文 (NAKAMURA KAZUFUMI)

岡山大学・大学病院・講師

研究者番号：10335630