

機関番号：32403

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790750

研究課題名(和文) 糖尿病と一過性脳虚血併発における脳梗塞悪化に対する機能性食品の改善効果

研究課題名(英文) Neuroprotective effects of a water-soluble extract from culture medium of *Ganoderma lucidum* mycelia against transient cerebral ischemia in streptozotocin-diabetic rats

研究代表者

岩田 直洋 (IWATA, NAOHIRO)

城西大学・薬学部・助手

研究者番号：50552759

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、糖尿病(DM)に一過性脳虚血を併発した際に生じる脳梗塞悪化のメカニズムを明らかにすると共に代替医療を目指す為に、機能性食品摂取による予防・治療への有用性を解明することを目的とした。DMラットに一過性脳虚血処置を行い、抗酸化食品である霊芝菌糸体培養培地抽出物(WER)の効果を検討した。その結果、DMラットの脳では酸化ストレスおよび炎症反応が平常時から惹起されており、虚血/再灌流時にはこの反応がさらに増強され、脳障害が悪化した。これに対して、WER(1g/kg/day)を2週間経口投与した群では炎症性関連因子の発現を顕著に抑制することにより脳保護効果を示すことを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Diabetes mellitus is known to exacerbate cerebral ischemic injury. In the present study, we investigated anti-inflammatory effects of oral supplementation of a water-soluble extract from culture medium of *Ganoderma lucidum* mycelia (WER) on cerebral injury caused by middle cerebral artery occlusion and reperfusion (MCAO/Re) in rats with streptozotocin-induced diabetes. The diabetic state markedly aggravated MCAO/Re-induced cerebral damage, as assessed by infarct volume. Pretreatment with WER for two weeks significantly suppressed the exacerbation of damage in the brain of diabetic rats. WER also suppressed the production of superoxide radical, activation of HMGB1, and expression of proinflammatory cytokines in the ischemic penumbra.

These results suggest that daily intake of WER attenuates the exacerbation of cerebral ischemic injury in a diabetic state, which may be attributed to anti-apoptotic and anti-inflammatory effects via the improvement of augmented oxidative stress in the brain.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般(含心身医学)

キーワード：糖尿病 一過性脳虚血 酸化ストレス 霊芝菌糸体培養培地抽出物(WER) 抗酸化食品

1. 研究開始当初の背景

脳血管疾患は、現在の日本人の死因の第4位に位置し、中でも脳梗塞による死因が高い割合を占めている。脳梗塞は、寝たきりの主要な原因であり、脳血管疾患発症が患者の生活の質(QOL)を著しく低下させることから、日本のみならず世界的に大きな社会問題として、その対策が急務となっている。

脳は体重のわずか2%ほどの臓器であるにもかかわらず、酸素消費量は全体の20%を占めるために、活性酸素種(ROS)を発生しやすい臓器である。また、脳は神経細胞やグリア細胞、血管内皮細胞などから構成されており、グリア細胞および血管内皮細胞は虚血に対して比較的強く、神経細胞は虚血に対して極めて脆弱である。一過性脳虚血発作は24時間以内に消滅する可逆的な脳血流の閉塞を特徴とするが、虚血に対して脆弱な神経細胞にあっては、一過性の虚血であっても神経細胞死が引き起こされる。また、脳虚血を繰り返し発症することで、脳梗塞を併発する確率が上昇すると同時に、虚血および再灌流時に発生する酸化ストレスが引き金となり、神経細胞をアポトーシスに導く。

2011年の国際糖尿病連合(IDF)の報告によると、糖尿病は、世界の成人人口のおよそ8.3%にあたる3億6600万人が抱える疾病であり、年間460万人以上が糖尿病の合併症で死亡している。慢性的な高血糖は、ROSや活性酸素種(RNS)などの酸化ストレスを増大させ、脳虚血やアテローム性動脈硬化症などの疾患に対する主要な危険因子となる。これまでに、1型および2型糖尿病モデル動物を用いた研究から、糖尿病併発時に虚血性脳障害が悪化すること、実際、臨床現場における糖尿病患者では、非糖尿病患者と比べて脳卒中の発症率が約2~3倍高く、さらに予後不良や死亡率の増大をきたすことが報告されているものの、その詳細なメカニズムは明らかではない。

以上のような背景からこれまでに糖尿病と一過性脳虚血の両疾患において、酸化ストレスに注目して医薬品の代替として疾病の予防を目的とした食品を探索し、それらの有効性や安全性について検証してきた。数十種類の天然物の中から血糖上昇抑制作用とともに抗酸化作用を示す食品を探索した結果、霊芝菌糸体を一定期間培養した後、培地ごと破碎して熱水抽出して得られた霊芝菌糸体培養培地抽出物(WER)が有効であることを明らかにした。さらに、ストレプトゾトシンによって誘発した糖尿病態(DM)ラットの一過性脳虚血処置において、非糖尿病態(non-DM)ラットに比べて顕著に脳障害が悪化することを確認し、これがWERの経口投与によって抑制されることを見出した。このような虚血性脳障害のメカニズムの一因には、先に述べたように酸化ストレスや炎症関連因子の発現によるアポトーシスが大きな役割を占めるとされてきたものの、WERは脳細

胞に対してアポトーシスだけでなくネクローシスにおいても抑制作用を示す可能性が認められたことから、WERの脳保護効果が、従来の抗酸化作用のみでは説明ができず、その作用メカニズムの更なる検討が必要であると考えた。そこで、WERによる脳保護作用のメカニズムを解明することにした。

2. 研究の目的

本研究は、糖尿病(DM)ラットに一過性脳虚血を併発した際に生じる脳梗塞悪化のメカニズムを明らかにするとともに代替医療を目指す為に、機能的食品摂取による予防・治療への有用性を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 霊芝菌糸体培養培地抽出物の調製

霊芝菌糸体培養培地抽出物は、野田食菌工業(株)において製造された「WER」を使用した。霊芝菌糸体をバガス(砂糖キビ搾汁残渣)と脱脂した米糠の混合固形培地に接種し、約3.5ヶ月培養後、子実体発生直前に培地ごと破碎し、熱水抽出、噴霧乾燥したものをWERとした。

(2) 実験動物

Sprague-Dawley系雄性ラット(5週齢)に50mg/kgでストレプトゾトシン(STZ)を腹腔内投与し、1週間後の血糖値が300mg/dL以上の個体をさらに4週間飼育し、糖尿病態(DM)ラットとして実験に用いた。STZは、50mMクエン酸緩衝液(pH4.5)に用時調製して使用した。また、クエン酸緩衝液のみを投与し、同様に飼育したものを非糖尿病態(non-DM)ラットとした。抗酸化食品の投与は、8週齢のラットに胃ゾンデを用いてWER(1g/kg)あるいはアスコルビン酸(100mg/kg)または蒸留水を1日1回、2週間経口投与した。

(3) 生体内酸化ストレスおよび抗酸化力の評価

血中の酸化ストレスは、d-ROMs test kit(WisnerII)を用い、活性酸素・フリーラジカル自動分析装置(F.R.E.E.; Free Radical Elective Evaluator)にてヒドロペルオキシド濃度を指標として測定した。酸化ストレス単位1CARR U.は、0.08mg/dLの過酸化水素に相当する。抗酸化力測定は、BAP test kit(WisnerII)を用いた。脳組織における過酸化脂質をTBA法により評価し、また、抗酸化酵素(SOD、Catalase、GPx)活性についても評価した。

(4) 中大脳動脈閉塞/再灌流(MCAO/Re)モデルの作製

ラットをハロタンで麻酔し、仰臥位に固定後、頸部を正中切開し、右総頸動脈から内頸動脈分岐部を露出し、総頸動脈と外頸動脈、

さらに内頸動脈の翼口蓋枝を結紮した。先端を丸くした4-0外科用ナイロン糸製の塞栓子を右総頸動脈から内頸動脈を経て中大脳動脈起始部まで挿入し、血管を閉塞した。MCAO処置から120分後、ラットを再度ハロタン麻酔し、塞栓子をゆっくりと引き抜き、血液を再灌流(Re)させた。その後、切開部を縫合し、餌および水が自由に摂取できる環境で飼育した。また、擬似手術処置(sham)群には、正中切開のみを行った。また、手術が一定に行われていることを確認するため脳血流量をDoppler flowmetryを用いて測定した。

(5) 脳梗塞巣体積の測定

摘出した脳組織をステンレス製ブレインマトリックスを用いて、脳切片を作成した。梗塞巣体積を評価するために2% 2, 3, 5-トリフェニルテトラゾリウムクロライド(TTC)で染色し、脳梗塞領域は、画像解析ソフト(Scion Image 1.62)を用いて算出した。

(6) 炎症関連因子の発現評価

虚血/再灌流後に採取した脳皮質ペナンプラのサンプルからRNeasy Mini Kit(QIAGEN)を用いてTotal RNAを抽出した。逆転写後、iCycler thermal cycler(Bio-Rad)を用いて炎症関連遺伝子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、COX-2、MMP-9)の発現を解析した。また、Western blot法および免疫染色法を用いてタンパク質の発現および局在性を評価した。

4. 研究成果

(1) 糖尿病態ラットの虚血性脳障害悪化のメカニズム

平常時の糖尿病態ラットにおける酸化ストレスの関与

DM群の酸化ストレス度は、non-DM群の約2倍と有意に増加していた。さらに、BAPテストにより測定した抗酸化力は、non-DM群と比較し、DM群で有意に低下していた(図1)。

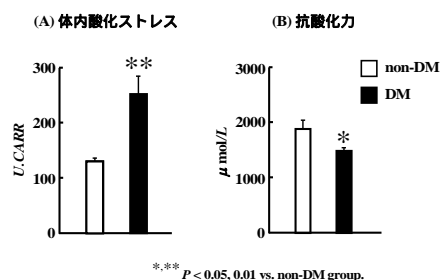


図1 糖尿病態ラットにおける酸化ストレス度および抗酸化力

さらに、脳組織の過酸化脂質含量は、non-DM群と比べて、DM群において分画したすべての脳部位(皮質、海馬+線条体、小脳、脳幹)において1.3から2倍程度有意に増加しており、この結果は、酸化ストレス度、抗酸化力の結果を反映してDMでは脳組織が酸化ストレス状態であることを示していた。生体のホメオスタシスの維持のため、ROSによる種々の毒性に対して除去機能の存在が重要であ

るため、脳組織中の抗酸化酵素の活性を測定した結果、SOD、CatalaseおよびGPx活性については、non-DM群と比べて、DM群のほぼすべての脳部位において有意な低下が認められた。

虚血/再灌流処置による炎症の関与

MCAO/Re後に摘出した脳から梗塞巣体積を測定した結果、non-DMでは、MCAO/Re後12時間から梗塞巣が形成されはじめ徐々に梗塞巣体積が増加し、48時間以降に梗塞巣が同側半球の約50%となった。一方、DM群では、再灌流30分後の早期から梗塞巣が確認され、すでに6時間後において約50%の梗塞巣が認められ、24時間後では80%程度まで上昇した(図2)。real time RT-PCR法を用いて炎症関連遺伝子の発現推移を解析した結果、DMラットの脳皮質ペナンプラでは、sham群においてすでにTNF- α 、IL-1 β の発現がそれぞれ約2.0、5.6倍に上昇しており、加えて、虚血/再灌流処置早期からこれらの発現が顕著に上昇した。一方、TNF- α 、IL-1 β の下流に位置するIL-6、COX-2、MMP-9の発現は、虚血/再灌流後に両遺伝子の発現に遅れて経時的に上昇した。また、DMではnon-DMラットに比べて、これら遺伝子の発現が早期から上昇した。以上のことから、糖尿病態ラットの脳では、sham群においてすでに炎症反応が誘発されている可能性が強く示唆された。

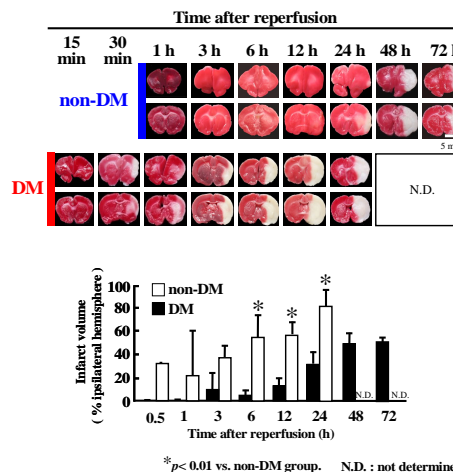


図2 ラットの一過性脳虚血処置による経時的な障害の評価

虚血/再灌流処置によるHMGB1の関与

High mobility group box 1 (HMGB1)は、DNAの立体構造の維持に重要な役割を果たすDNA結合性非ヒストンタンパク質として通常すべての細胞の核内に存在しているが、活性化した単球やマクロファージなど、あるいは壊死した細胞では核内から受動的に細胞質ゾルを経て細胞外へ放出される。細胞外へ遊離したHMGB1は、様々な細胞膜上に存在する糖化タンパク質受容体(Receptor for advanced glycation end products: RAGE)あるいはtoll-like receptor-2 (TLR2)やTLR4などの受容体との相互作用を介してNF- κ Bを活性化し、炎症反応やアポトーシスの

引き金となる。そこで HMGB1 を指標として non-DM と DM ラットでその挙動を比較検討した。脳組織切片を用いて HMGB1 の局在性の評価した結果、non-DM 群では、虚血/再灌流 6 から 12 時間後にかけて核から細胞質へ徐々に移行した。これに対して、DM 群では、すでに sham 処置群において HMGB1 の一部が細胞質に移行していることが確認され、さらに虚血/再灌流早期に細胞質から細胞外に放出された。細胞外へ放出された HMGB1 の挙動をさらに追跡する為に、脳脊髄液 (CSF) と血液中 (図 3) の HMGB1 を Western blot 法によって測定した。その結果、CSF では、non-DM と DM 両群の sham とともに HMGB1 はほとんど検出されなかったのに対して、non-DM 群で脳虚血処置後経時的に増加した。一方、DM 群では、再灌流 1 時間後に急激に増加し、non-DM 群と比べて約 3.4 倍、12 時間後でも約 1.4 倍量存在した。さらに、血液中の HMGB1 量は、non-DM 群で徐々に増加したのに対して、DM 群では虚血/再灌流 1 時間の早期に急激に増加し、一旦 6 時間で減少し、その後上昇する 2 相性のパターンを示した。この間、常に non-DM 以上の存在量を示しており、この発現パターンは、脳障害の度合いと相関していた。

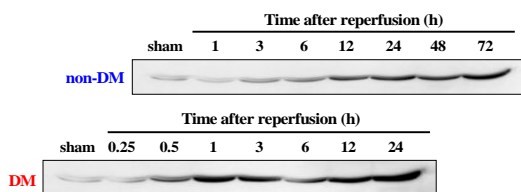


図3 一過性脳虚血処置によるHMGB1の細胞外放出

さらに、HMGB1-受容体 (RAGE、TLR) 相互作用による細胞内シグナル (p38、ERK1/2、Akt、NF- κ B) についても検討した結果、non-DM 群に比べ、DM 群では虚血/再灌流早期から受容体の発現増加およびシグナル伝達の活性化が認められた。以上の結果から、糖尿病態では非糖尿病態と比べて ROS の産生量が上昇しており、虚血/再灌流により HMGB1 の細胞内分布が早期から変化し、細胞外に放出された多量の HMGB1 が RAGE や TLR2/4 の受容体との相互作用を介して、細胞内シグナル伝達系を活性化させ、炎症および細胞死を惹起することが示唆された

(2) 糖尿病態ラットの虚血性脳障害に対する抗酸化食品の効果

アスコルビン酸 (AA) 摂取による効果

AA と WER の抗酸化力を、スーパーオキシドアニオン消去能および DPPH ラジカル消去能を指標として *in vitro* にて評価した。AA は、ラジカル除去剤として脳保護に用いられているエダラボンと比べてスーパーオキシドアニオン消去能が約 40 倍強く、また、安定な人工的ラジカルである DPPH ラジカルに対して約 1.8 倍強いことが認められた。一方、

WER の DPPH ラジカル消去能は、AA と比べて劣るもののスーパーオキシドアニオン消去能はエダラボンと同等であった。そこで次に、AA および WER の 2 週間経口投与後の虚血/再灌流に対する脳保護効果について検討した。その結果、non-DM 群の虚血/再灌流処置ラットでは、脳の線条体および皮質に梗塞巣が認められたが、AA (100 mg/kg) 投与群では梗塞巣が顕著に減少した。一方、DM ラット群における梗塞巣では、non-DM 群と比べ、視床や皮質全体に及ぶ著しい梗塞巣の拡大 (約 2.4 倍) が確認された。これに対して、AA 投与群では、皮質および視床の一部にのみ梗塞巣が減少した (図 4)。また、AA による脳保護効果を検討するために AA 輸送に参与するトランスポーターの発現を評価した。DM では、虚血/再灌流後に SVCT2 (sodium-coupled ascorbic acid transporter 2) の発現増加が認められず、酸化ストレスによる血中の AA 枯渇を招いている可能性とともに、酸化型 AA の輸送に参与する GLUT1 (glucose transporter 1) の発現が平常時から減少傾向にあることから、これら 2 点が脳障害悪化の要因となっていると考えられた。これに対して、DM ラットへの AA 投与によって、non-DM 群と同レベルにまでトランスポーターの発現が改善していることから、AA の脳への移行量が高まった可能性が示唆された。従って、AA の脳への移行の増加によって脳の虚血/再灌流による過剰な ROS の産生を抑制し、過酸化脂質産生の抑制などが結果的に脳保護に寄与している可能性が考えられた。

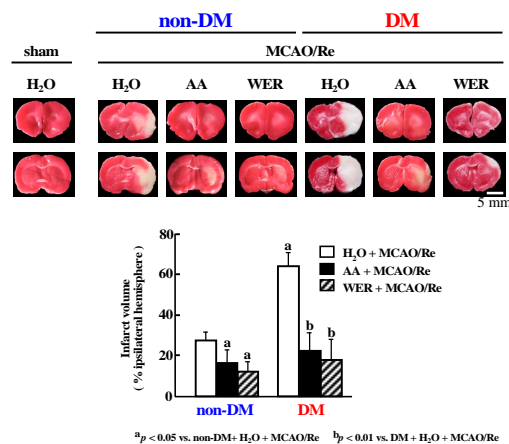


図4 一過性脳虚血障害に対する霊芝菌系培養培地抽出物およびアスコルビン酸の効果

霊芝菌系培養培地抽出物 (WER) 摂取による効果

DM ラットにおける WER の脳保護効果は AA 群以上に認められた (図 4)。WER による脳保護効果の一端として、DM で上昇した体内酸化ストレスを WER の日常的な摂取によって non-DM のレベルにまで低下させ、脳においては抗酸化酵素活性の低下や過酸化脂質の増加を顕著に抑制した。

また、DM ラットの脳虚血併発時の障害悪化に関わるネクローシスに注目し、この経路の

引き金として考えられる HMGB1 をマーカーとしてその挙動を調査することで、WER の脳保護効果との関連を検討した。まず、虚血/再灌流後の HMGB1 の細胞内挙動に及ぼす WER の作用を、脳皮質ペナンプラの冠状切片を用いた免疫蛍光染色により解析した。その結果、non-DM 群では、虚血/再灌流処置 24 時間後において神経細胞の HMGB1 が核内から細胞質へ移行することが認められたが、2 週間の WER 投与ラットにおいては、この現象はほとんど確認されなかった。一方、DM 群では虚血/再灌流処置前から HMGB1 の細胞質移行が認められ、再灌流 3 時間後には相当量が移行したのに対して、WER 投与群では HMGB1 の細胞外放出のみならず細胞質への移行も顕著に抑制された。

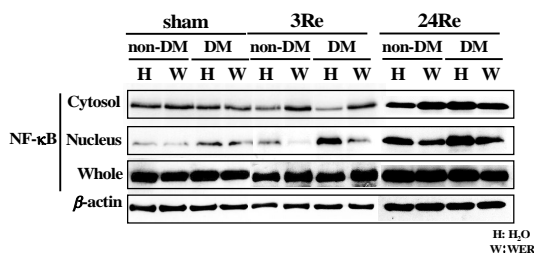


図5 WER投与におけるNF-κB核内移行の抑制

さらに、HMGB1 経路の下流に位置する NF-κB の挙動を調査したところ、non-DM 群では虚血により経時的な NF-κB の核移行が認められたのに対して、DM 群では、sham ですでに NF-κB の核内移行が観察され、虚血処置によりさらにその移行が促進された。一方、WER 投与により核内移行が有意に抑制された (図 5)。以上の結果から、WER は虚血/再灌流後の ROS 産生を抑制して炎症メディエーターの HMGB1 による細胞内情報伝達カスケードを遮断して炎症関連因子の発現やシグナル伝達系の活性化を抑制することで脳障害の増悪を防ぐと考えられた。

本研究では、虚血性脳障害メカニズムの一端を解明することができた。特に、糖尿病態下で脳虚血を併発した際の脳障害が増加するメカニズムについて、HMGB1 の寄与を明らかにすることができた。さらに、体内酸化ストレス度を軽減する食品・食品成分が、脳障害のリスク軽減に寄与する可能性を見出す基礎的データが取得できた。

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 4 件)

Naohiro Iwata, Mari Okazaki, Meiyuan Xuan, Shinya Kamiuchi, Hirokazu Matsuzaki, Yasuhide Hibino. Orally Administered Ascorbic Acid Suppresses Neuronal Damage and Modifies Expression of SVCT2 and GLUT1

in the Brain of Diabetic Rats with Cerebral Ischemia-Reperfusion. *Nutrients*, 査読有, 6(4), 1554-1577 (2014) DOI : 10.3390/nu6041554.

Shinya Kamiuchi, Yuri Sindo, Yuka Utsumi, Naohiro Iwata, Mari Okazaki, Fumiko Suzuki, Hiroshi Iizuka, Satoshi Asano, Hirokazu Matsuzaki, Yasuhide Hibino. Influence of a Water-Soluble Extract from Culture Medium of *Ganoderma lucidum* Mycelia (WER) on Carbohydrate Metabolism in the Liver of Type 2 Diabetic Mice. *Japanese Society for Complementary and Alternative Medicine*, 査読有, 11(1), 57-66, (2014)

Hirokazu Matsuzaki, Yuta Shimizu, Naohiro Iwata, Shinya Kamiuchi, Fumiko Suzuki, Hiroshi Iizuka, Yasuhide Hibino, Mari Okazaki. Antidepressant-like effects of a water-soluble extract from the culture medium of *Ganoderma lucidum* mycelia in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 査読有, 13:370 (2013) DOI : 10.1186/1472-6882-13-370.

Meiyuan Xuan, Mari Okazaki, Naohiro Iwata, Shinya Kamiuchi, Fumiko Suzuki, Hiroshi Iizuka, Yasuhide Hibino. Protective Effects of a Water-Soluble Extract from Culture Medium of *Lentinus Edodes* Mycelia against Neuronal Damage after Hypoxia-Ischemia in Mice. *Japanese Society for Complementary and Alternative Medicine*, 査読有, 8 (2) 99-107 (2011)

[学会発表](計 16 件)

玄 美燕, 岩田 直洋, 鈴木 龍一郎, 高島 諒平, 神内 伸也, 鈴木 史子, 宮野 義之, 飯塚 博, 白瀧 義明, 岡崎 真理, 日比野 康英: 霊芝菌糸体培養培地抽出物 (MAK) 中のシリンガ酸による神経保護効果の検討, 日本薬学会第 134 年会 2014 年 3 月 28 日 熊本大学

神内 伸也, 新藤 由梨, 内海 有香, 岩田 直洋, 岡崎 真理, 鈴木 史子, 宮野 義之, 飯塚 博, 浅野 哲, 日比野 康英: 2 型糖尿病モデルマウスにおける霊芝菌糸体培養培地抽出物 (MAK) の糖・脂質代謝に与える影響, 日本薬学会第 134 年会 2014 年 3 月 28 日 熊本大学

高島 諒平, 玄 美燕, 鈴木 龍一郎, 岩田 直洋, 岡崎 真理, 神内 伸也, 鈴木 史子, 飯塚 博, 白瀧 義明, 日比野 康英: 霊芝菌糸体培養培地抽出物 (MAK) の抗酸化活性成分による神経保護効果の検討, 第 16 回日本補完代替医療学会学術集会 2013

年 11 月 30 日 金沢勤労者プラザ
岡邑 香里, 神内 伸也, 岩田 直洋, 岡崎
真理, 鈴木 史子, 飯塚 博, 浅野 哲, 日
比野 康英: L6 細胞による霊芝菌糸体培
養培地抽出物(MAK)の GLUT4 膜移行シグ
ナル経路の解析, 第 16 回日本補完代替
医療学会学術集会 2013 年 11 月 30 日
金沢勤労者プラザ

岩田 直洋, 岡崎 真理, 玄 美燕, 神内 伸
也, 鈴木 史子, 飯塚 博, 日比野 康英:
糖尿病ラットの虚血性脳障害に対する
霊芝菌糸体培養培地抽出物(MAK)とエダ
ラボンの併用効果, 第 16 回日本補完代替
医療学会学術集会 2013 年 11 月 30 日
金沢勤労者プラザ

玄 美燕, 北村 恵美奈, 岡崎 真理, 岩田
直洋, 神内 伸也, 松崎 広和, 日比野 康
英: 2 型糖尿病モデルマウスの低酸素脳
虚血後における炎症関連遺伝子の発現増
強, 第 57 回日本薬学会関東支部大会
2013 年 10 月 26 日 帝京大学

岩田 直洋, 岡崎 真理, 神内 伸也, 松崎
広和, 鈴木 史子, 飯塚 博, 日比野 康
英: HMGB1 を指標としたラットの一過性
脳虚血時の炎症反応と霊芝菌糸体培養培
地抽出物による脳保護効果, 第 133 年会
日本薬学会 2013 年 3 月 29 日 パシフ
ィコ横浜

玄 美燕, 高島 諒平, 鈴木 龍一郎, 岡崎
真理, 岩田 直洋, 神内 伸也, 鈴木 史子,
飯塚 博, 白瀧 義明, 日比野 康英: 霊
芝菌糸体培養培地抽出物中の抗酸化活性
を示す神経保護成分の探索, 第 133 年会
日本薬学会 2013 年 3 月 29 日 パシフ
ィコ横浜

内海 有香, 神内 伸也, 岩田 直洋, 岡
崎 真理, 鈴木 史子, 飯塚 博, 浅野
哲, 日比野 康英: 2 型糖尿病マウスにお
ける霊芝菌糸体培養培地抽出物の肝糖質
代謝調節による血糖上昇抑制作用, 第 15
回 日本補完代替医療学会 2012 年 11 月
18 日 京王プラザホテル

高山 寛子, 岩田 直洋, 岡崎 真理, 神
内 伸也, 松崎 広和, 日比野 康英: ラッ
トの一過性脳虚血障害に対するエタネル
セプトの効果, 第 56 回日本薬学会関東
支部大会 2012 年 10 月 13 日 昭和大学
旗の台キャンパス

岩田 直洋, 岡崎 真理, 高山 寛子, 神
内 伸也, 日比野 康英: ラットの一過性
脳虚血障害に対するエタネルセプトの保
護効果, 生体機能と創薬シンポジウム
2012 2012 年 8 月 30 日 神戸学院大学
ポートアイランドキャンパス

岩田 直洋, 中野 理加, 岡崎 真理, 神
内 伸也, 松崎 広和, 鈴木 史子, 飯塚
博, 日比野 康英: 糖尿病態ラットの虚血
性脳障害に対する霊芝菌糸体培養培地抽
出物(MAK)の保護効果, 第 132 年会 日
本薬学会 2012 年 3 月 29 日 北海道大

学
玄 美燕, 岡崎 真理, 岩田 直洋, 神内
伸也, 松崎 広和, 鈴木 史子, 飯塚 博,
日比野 康英: KK-4¹ マウスの低酸素脳虚
血障害に対する霊芝菌糸体培養培地抽出
物(MAK)の脳保護効果作用メカニズムの
解析, 第 132 年会 日本薬学会 2012 年 3
月 29 日 北海道大学

岩田 直洋, 岡崎 真理, 高村 恵美子,
神内 伸也, 松崎 広和, 日比野 康英:
Effects of sodium nitrite on
ischemia/reperfusion-induced

cerebral injury in non-diabetic and
diabetic rats, 第 85 回 日本薬理学会
年会 2012 年 3 月 14 日 京都国際会館

玄 美燕, 岡崎 真理, 岩田 直洋, 神内
伸也, 松崎 広和, 鈴木 史子, 飯塚 博,
日比野 康英: マウス低酸素脳虚血障害に
対する椎茸菌糸体培養培地抽出物(LEM)
の保護作用, 第 14 回 日本補完代替医療
学会 2011 年 11 月 5 日 石川県文教会
館

高山 寛子, 岡崎 真理, 中野 理加, 岩
田 直洋, 神内 伸也, 松崎 広和, 鈴木
史子, 飯塚 博, 日比野 康英: 糖尿病ラ
ットの虚血性脳障害に対する霊芝菌糸体
培養培地抽出物(MAK)の脳保護効果の解
明, 第 14 回 日本補完代替医療学会
2011 年 11 月 5 日 石川県文教会館

〔図書〕(計 1 件)

Naohiro Iwata, Mari Okazaki, Rika
Nakano, Chisato Kasahara, Shinya
Kamiuchi, Fumiko Suzuki, Hiroshi
Iizuka, Hirokazu Matsuzaki, Yasuhide
Hibino. INTECH, Diabetes-Mediated
Exacerbation of Neuronal Damage and
Inflammation After Cerebral Ischemia
in Rat: Protective Effects of
Water-Soluble Extract from Culture
Medium of *Ganoderma lucidum* Mycelia,
215-240 (2012)

ISBN: 978-953-51-0290-8

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩田 直洋 (IWATA NAOHIRO)
城西大学・薬学部・助手
研究者番号: 50552759

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし