

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 25 日現在

機関番号：15301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24659431

研究課題名(和文)セロトニン神経作用薬による筋萎縮性側索硬化症の新規治療法の開発

研究課題名(英文)Development of neuroprotective therapy for amyotrophic lateral sclerosis using serotonergic reagent

研究代表者

浅沼 幹人(Asanuma, Masato)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：00273970

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：セロトニン1Aレセプターアゴニスト8-OH-DPATを用いて、筋萎縮性側索硬化症(ALS)モデルマウスでの発症遅延・進行抑制効果の検討、初代培養神経細胞障害に対する保護効果とそのメカニズムについての検討を行った。発症前および発症後からの8-OH-DPAT連日投与により、発症遅延・進行抑制効果が認められた。運動症状発現後からの8-OH-DPAT投与は、ALSモデルの頸髄・腰髄において運動神経保護効果を発揮した。また、その神経保護効果は、アストロサイトのセロトニン1Aレセプターとそれに続く転写因子Nrf2の活性化を介するアストロサイトでのメタロチオネインの発現・放出によることも明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We examined neuroprotective effects of serotonin-1A receptor agonist 8-OH-DPAT on progressive motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) model mice and in primary culture cells. The pre-treatments of 8-OH-DPAT prior to onset of motor symptoms delayed disease onset. The chronic post-treatments of the drug after the onset significantly inhibited disease progression and showed protective effects on motor neuron loss in the cervical and lumbar spinal cords in the ALS models. Furthermore, we revealed that the neuroprotective effects are based, in part, on expression and release of metallothionein in/from astrocytes via serotonin-1A receptors and sequent activation of transcription factor Nrf2.

研究分野：神経薬理化学

キーワード：筋萎縮性側索硬化症 アストロサイト セロトニン 運動障害 メタロチオネイン

#### 1. 研究開始当初の背景

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、脊髄、脳幹および大脳皮質の運動ニューロンが変性・脱落し、不可逆的かつ進行性の全身性運動麻痺を呈する神経変性疾患である。ALSの運動ニューロン障害には、活性酸素種による酸化ストレス、ミトコンドリア障害、炎症反応などの関与が報告されているが、グルタミン酸(Glu)による興奮性神経障害も注目されている。細胞外Gluはアストロサイトに特異的なGluトランスポーターGLT1によって除去されることから、ALSにおけるアストロサイトの関与は大きい。実際、ALS患者およびALS動物モデルの運動ニューロン脱落部位ではアストロサイトのGLT1の機能障害および著明な低下が認められる(Rothstein et al., 1995)。また、遺伝子操作によるアストロサイトのGLT1発現誘導(Guo et al., 2003)、アストロサイトに発現している抗酸化分子のマスター転写因子Nrf2の過剰発現(Vargas et al., 2008)、アストロサイトでのSOD1変異除去(Yamanaka et al., 2008)あるいはアストロサイト自体の移植により(Lepore et al., 2008)、ALSモデルの運動ニューロン障害の抑制や生存期間の延長が認められた。以上より、アストロサイトのGLT1および抗酸化機構の重要性が注目された。

われわれは、アストロサイトの抗酸化分子を賦活化する薬剤の神経保護効果に関する一連の研究を行い、新規抗パーキンソン病薬ゾニサミド(ZNS)がアストロサイトへの作用を介してグルタチオン(GSH)量を増加させ、神経保護効果を発揮することを明らかにした(Asanuma, Miyazaki et al., Ann. Neurol., 2010)。また、ZNS同様にアストロサイトに作用し、GSH量を増加させる薬剤を探索した結果、buspironeを含むセロトニン神経作用薬がGSHだけでなく、アストロサイトのGLT1および強力な抗酸化分子であるメタロチオネイン(MT)発現を誘導することを見出した。

#### 2. 研究の目的

アストロサイトにおけるGLT1はALS治療ターゲットであること、アストロサイトが特異的に発現するMTは神経保護機能を有すること(Miyazaki et al., FEBS Lett., 2007; Miyazaki et al., GLIA, 2011)、ALSモデルにおいてMT欠損によりALS発症促進および生存期間の短縮が報告されていた(Nagano et al., 2001)ことから、投薬によりアストロサイトのGLT1、MTさらにはGSHを増加させるセロトニン神経作用薬がALS治療薬となりうると想定された。そこで、セロトニン神経作用薬によりALSモデルにおけるアストロサイトのGLT1および抗酸化分子の賦活による神経保護、すなわち神経を標的とした従来のALS治療法とは異なるアストロサイトを標的とした神経保護薬を見出すことを目指した。

#### 3. 研究の方法

具体的には、セロトニン作用薬のうちアストロサイトの抗酸化防御機構を最も賦

活させる薬剤の検索、ALSモデル動物へのセロトニン神経作用薬投与によるALS発症遅延・進行抑制効果の検討、初代培養細胞を用いた神経障害に対するセロトニン神経作用薬の保護効果とアストロサイトの関与、そのメカニズムについての検討を行った。

#### 4. 研究成果

アストロサイトの抗酸化防御機構を最も賦活させるセロトニン作用薬の検索：

セロトニン神経作用薬のうち、アストロサイトの抗酸化防御機構のGSH、MTの発現を賦活する薬剤が、セロトニン1Aレセプターアゴニスト活性を有するbuspirone、8-OH-DPATなどの薬剤であることを明らかにした。特に、セロトニン1Aレセプターフルアゴニストの8-OH-DPATがアストロサイトでのGSH、MTの発現を最も増加させることを見いだした。したがって、ALSモデルに投与するセロトニン神経作用薬として8-OH-DPATを用いることとした。

ALSモデル動物へのセロトニン神経作用薬投与による発症遅延・進行抑制効果の検討：

筋萎縮性側索硬化症(ALS)のモデルマウスであるヒトSOD1G93A mutant transgenic mice (G93A)を用いて発症時期、生存期間、罹病期間、体重変化、rotarod test等による運動機能の変化を評価し、投与時期、投与量、評価法などを設定した。8-OH-DPAT投与開始時期を発症前投与では8週齢からとした。2012年度は、ALSモデルのヒトSOD1G93A mutant マウスに8-OH-DPATの発症前からの連日投与および発症後からの連日投与を行い、発症時期、生存期間、罹病期間、運動障害を評価した。8-OH-DPATの発症前(9週齢)からの連日投与により発症遅延効果が認められた。また、8-OH-DPATを発症後(10週齢)から連日投与したところ、5-6週目から懸垂試験や開脚反射での運動障害の進行を抑制する効果がみられた。

以上の検討から、ALSモデルを用いた行動学的検討で、発症前および発症後からの8-OH-DPAT連日投与の発症遅延効果および進行抑制効果を明らかにすることができた。

さらに、SOD1G93A mutant マウスに8-OH-DPATを運動症状発現後(10週齢)から連日投与し、経時的(3, 6週後)に、頸髄、胸髄、腰髄の組織切片を用いて組織学的評価を行った。Nissl染色では、8-OH-DPAT投与3週後のマウスにおいて、頸髄・腰髄の前角における運動神経細胞数の低下が有意に抑制され、特に頸髄においては保護効果が顕著であった。また8-OH-DPAT投与6週後でも、頸髄前角の運動神経細胞数の低下が有意に抑制され、腰髄においても抑制傾向がみられた。胸髄では、神経細胞の保護効果は見られなかった。さらに、8-OH-DPAT投与により、MTを発現しているGFAP陽性活性化アストロサイトの割合が、頸髄および腰髄の前角において有意に増加していた。

以上の組織学的検討により、8-OH-DPATはALSモデルマウスの頸髄・腰髄において運動神経保護効果を発揮することが明らかになっ

た。また、8-OH-DPAT 投与によるアストロサイトにおける MT 発現誘導が、運動神経保護効果に關与する可能性が示唆された。

#### 初代培養神経障害に対する保護効果とそのメカニズムの検討：

神経アストロサイト共培養系において8-OH-DPAT処置が、酸化ストレスによる神経細胞死に対して保護効果を発揮すること、あらかじめ8-OH-DPATで処置したアストロサイトの培養液が酸化ストレスによる神経細胞死を有意に抑制し保護効果を有することを明らかにできた。さらに、その8-OH-DPATの神経保護効果は、アストロサイトのセロトニン1Aレセプターとそれに続く転写因子Nrf2の活性化を介する主にアストロサイトでのMTの発現・放出によることも明らかにした。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 22 件)

1) Asano, T., Koike, M., Sakata, S., Takeda, Y., Nakagawa, T., Hatano, T., Ohashi, S., Funayama, M., Yoshimi, K., Asanuma, M., Toyokuni, S., Mochizuki, H., Uchiyama, Y., Hattori, N. and Iwai, K.: Possible involvement of iron-induced oxidative insults in neurodegeneration. *Neurosci. Lett.*, 査読有, 588: 29-35, 2015. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.12.052

2) Kita, T., Asanuma, M., Miyazaki, I. and Takeshima, M.: Protective effects of phytochemical antioxidants on neurotoxin-induced degeneration of dopaminergic neurons. *J. Pharmacol. Sci.*, 査読有, 124: 313-319, 2014. <http://dx.doi.org/10.1254/jphs.13R19CP>

3) Kasahara, K., Miyoshi, K., Murakami, S., Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Visualization of astrocytic primary cilia in the mouse brain by immunofluorescent analysis using the cilia marker Arl13b. *Acta Med. Okayama*, 査読有, 68: 317-322, 2014. <http://escholarship.lib.okayama-u.ac.jp/amo/vol68/iss6/1>

4) Asanuma, M., Miyazaki, I., Murakami, S., Diaz-Corrales, F.J. and Ogawa, N.: Striatal astrocytes act as a reservoir for L-DOPA. *PLoS ONE*, 査読有, 9(9): e106362, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0106362

5) Ohmori, I., Kawakami, N., Liu, S., Wang, H., Miyazaki, I., Asanuma, M., Michiue, H., Matsui, H., Mashimo, T. and Ouchida, M.: Methylphenidate improves learning impairments and hyperthermia-induced seizures caused by a Scn1a mutation. *Epilepsia*, 査読有, 55(10): 1558-1567, 2014. DOI: 10.1111/epi.12750

6) Murakami, S., Miyazaki, I., Sogawa, N., Miyoshi, K. and Asanuma, M.: Neuroprotective effects of metallothionein against rotenone-induced myenteric neurodegeneration in parkinsonian mice. *Neurotox. Res.*, 査読有, 26: 285-98, 2014. DOI:

10.1007/s12640-014-9480-1

7) Miyoshi, K., Kasahara, K., Murakami, S., Takeshima, M., Kumamoto, N., Sato, A., Miyazaki, I., Matsuzaki, S., Sasaoka, T., Katayama, T. and Asanuma, M.: Lack of dopaminergic inputs elongates the primary cilia of striatal neurons. *PLoS ONE*, 査読有, 9(5): e97918, 2014. DOI:

10.1371/journal.pone.0097918

8) Miyake, A., Kitamura, Y., Miyazaki, I., Asanuma, M. and Sendo, T.: Effects of (+)-8-OH-DPAT on the duration of immobility during the forced swim test and hippocampal cell proliferation in ACTH-treated rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 査読有, 122: 240-245, 2014. DOI: 10.1016/j.pbb.2014.04.003

9) Onoue, Y., Kuwatsuka, K., Miyazaki, I., Asanuma, M., Kitamura, Y. and Sendo, T.: Effects of bupropion and pramipexole on cell proliferation in the hippocampus of adrenocorticotrophic hormone-treated rats. *Biol. Pharm. Bull.*, 査読有, 37: 327-330, 2014. <http://dx.doi.org/10.1248/bpb.b13-00749>

10) Tachibana, H., Ogawa, D., Sogawa, N., Asanuma, M., Miyazaki, I., Terami, N., Hatanaka, T., Horiguchi, C.S., Nakatsuka, A., Eguchi, J., Wada, J., Yamada, H., Takei, K. and Makino, H.: Metallothionein deficiency exacerbates diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic mice. *Am. J. Physiol.-Renal Physiol.*, 査読有, 306(1):F105-115, 2014. DOI: 10.1152/ajprenal.00034.2013

11) 喜多大三, 浅沼幹人, 宮崎育子, 竹島美香: お茶の旨味成分テアニンの培養アストログリア細胞における細胞保護効果. 九州栄養福祉大学研究紀要, 査読有, 10: 179-191, 2013.

12) Miyazaki, I., Asanuma, M., Murakami, S., Takeshima, M., Torigoe, N., Kitamura, Y. and Miyoshi, K.: Targeting 5-HT1A receptors in astrocytes to protect dopaminergic neurons in parkinsonian models. *Neurobiol. Dis.*, 査読有, 59: 244-256, 2013. DOI: 10.1016/j.nbd.2013.08.003

13) Asanuma, M., Miyazaki, I., Diaz-Corrales, F.J., Higashi, Y., Namba, M. and Ogawa, N.: Transplantation of melanocytes obtained from the skin ameliorates apomorphine-induced abnormal behavior in rodent hemi-parkinsonian models. *PLoS ONE*, 査読有, 8(6): e65983, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0065983

14) Kuwatsuka, K., Hayashi, H., Onoue, Y., Miyazaki, I., Koyama, T., Asanuma, M., Kitamura, Y. and Sendo, T.: The mechanisms of electroconvulsive stimuli in BrdU-positive cells of the dentate gyrus in ACTH-treated rats. *J. Pharmacol. Sci.*, 査読有, 122: 34-41, 2013. <http://dx.doi.org/10.1254/jphs.13015FP>

15) 浅沼幹人, 宮崎育子: アストロサイトと Parkinson 病治療. 神経内科, 査読無, 79: 257-261, 2013.

- 16) 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. DOI: 10.1016/j.lfs.2013.01.031
- 17) 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, 査読有, 9: 45-58, 2012.
- 18) 林 宏美, 土居真穂, 尾上由華, 鍛塚圭子, 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*, 査読有, 132: 173-178, 2012.  
http://dx.doi.org/10.1248/yakushi.132.173
- 19) 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. DOI: 10.1007/s11064-012-0813-2
- 20) Tanaka, K., Ogo, H., Kaji, H., Miyatake, K., Tokudome, E., Sonoda, K., Ogawa, N. and Asanuma, M.: Dipeptidyl compounds ameliorate the serum-deprivation-induced reduction in cell viability via the neurotrophin-activating effect in SH-SY5Y cells. *Neurol. Res.*, 査読有, 34: 619-622, 2012. DOI: 10.1179/1743132812Y.0000000001
- 21) 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. DOI: 10.3747/pdi.2011.00032
- 22) 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. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.11.014

〔学会発表〕(計 51 件)

- 1) 村上真樹, 宮崎育子, 浅沼幹人: パパイア発酵食品のアストロサイトにおける Nrf2 活性化作用. 第 88 回日本薬理学会年会, 名古屋, 2015.3.20.
- 2) 宮崎育子, 菊岡亮, 久保田菜月, 前田恵実, 香川大樹, 村上真樹, 北村佳久, 浅沼幹人: パーキンソン病モデルマウスにおけるミルタザピンの神経保護効果. 第 88 回日本薬理学会年会, 名古屋, 2015.3.19.
- 3) 三好耕, 松崎伸介, 宮崎育子, 浅沼幹人,

- 片山泰一: ドパミン欠乏による線条体ニューロンの 1 次繊毛の伸長. 第 41 回日本脳科学学会, 福井, 2014.11.22.
- 4) 宮崎育子, 村上真樹, 浅沼幹人: パーキンソン病モデルにおけるアストロサイトでの L-DOPA 取り込み. 第 24 回日本臨床神経薬理学会・第 44 回日本神経精神薬理学会合同年会, 名古屋, 2014.11.22.
- 5) Kitamura, Y., Yoneda, S., Miyazaki, I., Asanuma, M., Sendo, T.: Involvement of BDNF in doxorubicin and cyclophosphamide-induced spatial cognition in rats. 44th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington, D.C., U.S.A., 2014.11.15-19.
- 6) 中野剛志, 鳥越菜央, 村上真樹, 宮崎育子, 浅沼幹人, 北村佳久, 千堂年昭: ALS モデルマウスにおけるセロトニン 1A アゴニストによる神経保護効果の検討. 第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学学会大会合同年会, 奈良, 2014.9.29.
- 7) 宮崎育子, 村上真樹, 浅沼幹人: アストロサイトは L-DOPA のリザーバーとなりうる. 第 37 回日本神経科学大会, 横浜, 2014.9.13.
- 8) 三好 耕, 笠原恭輔, 宮崎育子, 松崎伸介, 黒田啓介, 貝淵弘三, 浅沼幹人, 片山泰一: Disc1 遺伝子 exon 6 に欠損を持つマウスを用いた Disc1 の解析. 第 37 回日本神経科学大会, 横浜, 2014.9.12.
- 9) 村上真樹, 宮崎育子, 十川紀夫, 浅沼幹人: ロテノン誘発パーキンソン病モデルマウスの中樞および腸管神経系におけるメタロチオネインの変化. 第 67 回日本酸化ストレス学会学術集会, 京都, 2014.9.4-5.
- 10) 村上真樹, 宮崎育子, 十川紀夫, 浅沼幹人: 農薬ロテノン誘発パーキンソン病モデルマウスにおける中樞および腸管神経障害とメタロチオネインによる神経保護. 第 21 回創薬・薬理フォーラム, 岡山, 2014.7.26.
- 11) 村上真樹, 宮崎育子, 浅沼幹人: ロテノン皮下投与による中樞・末梢神経系における経時的組織学的変化. 第 125 回日本薬理学会近畿部会, 岡山, 2014.6.20.
- 12) 宮崎育子, 村上真樹, 鳥越菜央, 北村佳久, 浅沼幹人: アストロサイトを介したレベチラセタムのドパミン神経保護効果に関する検討. 第 125 回日本薬理学会近畿部会, 岡山, 2014.6.20.
- 13) 宮崎育子, 村上真樹, 浅沼幹人: パーキンソン病モデルマウスにおけるレベチラセタムの神経保護とアストロサイトの関与. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 2014.5.24.
- 14) 宮崎育子, 村上真樹, 鳥越菜央, 北村佳久, 浅沼幹人: パーキンソン病モデルマウスにおけるレベチラセタムによる神経保護効果. 第 87 回日本薬理学会年会, 仙台, 2014.3.19.
- 15) 浅沼幹人, 宮崎育子: 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 25 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，東京，2014.1.9.

16) 鳥越菜央，宮崎育子，村上真樹，北村佳久，千堂年昭，浅沼幹人：酸化ストレスに対するアストロサイトの神経保護作用における、脳部位特異的プロファイリング。第20回創薬・薬理フォーラム岡山，岡山，2013.12.21.

17) Yoneda, S., Hattori, S., Nakamura, H., Watanabe, S., Koyama, T., Miyazaki, I., Asanuma, M., Kitamura, Y. and Sendo, T.: Comparative study of psychological response on treatment with doxorubicin and cyclophosphamide between rats and mice. 43rd Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, U.S.A., 2013.11.13.

18) Nakamura, H., Yoneda, S., Miyake, A., Koyama, T., Miyazaki, I., Asanuma, M., Kitamura, Y. and Sendo, T.: Ketamine exerts antidepressant-like effects during the forced swim test in adrenocorticotrophic hormone-treated rats. 43rd Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, U.S.A., 2013.11.9.

19) Kitamura, Y., Miyake, A., Hattori, S., Koyama, T., Miyazaki, I., Asanuma, M. and Sendo, T.: Involvement of the 5-HT1A receptor function in the 8-OH-DPAT treatment on neurogenesis in ACTH-treated rats. 43rd Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, U.S.A., 2013.11.9.

20) 村上真樹，宮崎育子，鳥越菜央，十川紀夫，浅沼幹人：環境毒誘発性パーキンソン病モデルマウスの中枢・末梢神経系障害におけるアストロサイトとメタロチオネインの関与。第23回日本臨床神経精神薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会合同年会，沖縄，2013.10.25.

21) 宮崎育子，村上真樹，竹島美香，村上真樹，三好 耕，北村佳久，浅沼幹人：セロトニン1A アゴニストによるアストロサイトにおけるメタロチオネイン発現誘導とドパミン神経保護。第23回日本臨床神経精神薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会合同年会，沖縄，2013.10.25.

22) 鳥越菜央，宮崎育子，村上真樹，北村佳久，千堂年昭，浅沼幹人：線条体アストロサイトが酸化ストレスに対して発現誘導する因子の網羅的解析。第23回日本臨床神経精神薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会合同年会，沖縄，2013.10.25.

23) 喜多大三，浅沼幹人，宮崎育子，竹島美香：お茶の旨味成分テアニンの神経保護機構に関する研究 - 培養アストログリア細胞におけるテアニンの細胞保護効果について - 第23回日本臨床神経精神薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会合同年会，沖縄，2013.10.25.

24) 三好 耕，松崎伸介，宮崎育子，浅沼幹人，片山泰一：ニューロンの1次繊毛の解析。第40回日本脳科学学会，浜松，2013.9.28.

25) 浅沼幹人，宮崎育子：創薬標的としての

アストロサイトのメタロチオネイン。メタルバイオサイエンス研究会2013，シンポジウム：メタロチオネイン研究の新展開。メタロチオネインと疾患、創薬を探る(1)，静岡，2013.9.26.

26) 北村佳久，服部紗代，米田紗緒里，三宅彩香，小山敏広，宮崎育子，浅沼幹人，千堂年昭：ラットの行動変化から推察する抗がん剤投与による精神機能変化 - ドキソルピシンおよびシクロホスファミド投与による影響 - 第26回日本サイコロジ学会，大阪，2013.9.20-21.

27) 宮崎育子，浅沼幹人：平成25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」研究班夏の班会議およびワークショップ，京都，2013.8.29.

28) 米田紗緒里，服部紗代，中村紘子，渡邊沙織，村上真樹，宮崎育子，浅沼幹人，北村佳久，千堂年昭：抗がん剤投与動物における精神機能および神経新生に関する検討。第24回霧島神経薬理フォーラム，鹿児島，2013.8.18.

29) Miyazaki, I., Murakami, S., Takeshima, M., and Asanuma, M.: Neuroprotective effects of serotonin1A agonist target astrocytes. XI European Meeting on Glial Cells in Health and Disease, Berlin, Germany, 2013.7.5-6.

30) Asanuma, M. and Miyazaki, I.: Astrocytes in the striatum act as a reservoir of L-DOPA but less convert to dopamine. XI European Meeting on Glial Cells in Health and Disease, Berlin, Germany, 2013.7.3-4.

31) 三好 耕，笠原恭輔，村上真樹，宮崎育子，黒田啓介，貝淵弘三，片山泰一，浅沼幹人：Mice carrying a 25-base-pair deletion in exon 6 of the Disc1 gene lack the Disc1 protein。第11回世界生物学的精神医学会国際会議・第35回日本生物学的精神医学会合同大会，京都，2013.6.23.

32) 村上真樹，宮崎育子，十川紀夫，浅沼幹人：ロテノン神経毒性に対する中枢および末梢神経系のニューロンとグリアの変化とメタロチオネインの関与。第36回日本神経科学大会 第56回日本神経化学学会大会・第23回日本神経回路学会大会合同大会，京都，2013.6.22.

33) 宮崎育子，村上真樹，竹島美香，鳥越菜央，三好 耕，北村佳久，浅沼幹人：セロトニン1A アゴニストによる神経-アストロサイト連関の修飾。第36回日本神経科学大会・第56回日本神経化学学会大会・第23回日本神経回路学会大会合同大会，京都，2013.6.22.

34) 宮崎育子，村上真樹，竹島美香，三好 耕，浅沼幹人：セロトニン1A アゴニストによるアストロサイトを標的としたドパミン神経保護。第54回日本神経学会学術大会，東京，2013.5.29.

35) 村上真樹，宮崎育子，鳥越菜央，十川紀夫，浅沼幹人：中枢および末梢神経系におけるロテノンによる神経変性に対するメタロ

チオネインの関与．第 86 回日本薬理学会年会，福岡，2013.3.23.

36) 三宅彩香，北村佳久，服部紗代，小山敏広，宮崎育子，浅沼幹人，千堂年昭：ACTH 反復投与ラットにおける 5-HT1A 受容体アゴニストの抗うつ効果および海馬神経新生に与える影響．第 86 回日本薬理学会年会，福岡，2013.3.21.

37) 北村佳久，服部紗代，三宅彩香，小山敏広，宮崎育子，浅沼幹人：ドキシソルピシンおよびシクロホスファミド投与ラットにおける精神機能変化および病態機序解明．第 86 回日本薬理学会年会，福岡，2013.3.21.

38) 鳥越菜央，宮崎育子，村上真樹，小山敏広，北村佳久，浅沼幹人：アストロサイトの部位特異的プロファイリングと、その抗酸化防御機構を標的とした神経保護．第 86 回日本薬理学会年会，福岡，2013.3.21.

39) 宮崎育子，村上真樹，竹島美香，鳥越菜央，三好 耕，北村佳久，浅沼幹人：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.

40) 浅沼幹人，宮崎育子：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.

41) 服部紗代，三宅彩香，小山敏広，宮崎育子，浅沼幹人，北村佳久：ドキシソルピシン，シクロホスファミド処置ラットにおける精神障害の評価および解析．第 6 回次世代を担う若手医療科学シンポジウム，京都，2012.11.23.

42) 三宅彩香，小山敏広，宮崎育子，浅沼幹人，北村佳久：ACTH 反復投与ラットにおける 5-HT1A 受容体アゴニストの海馬神経新生および細胞内シグナリング伝達系に関する検討．第 6 回次世代を担う若手医療科学シンポジウム，京都，2012.11.23.

43) 浅沼幹人：アストロサイトとパーキンソン病治療．オープニングセミナー 1，第 6 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres，京都，2012，10，11.

44) 宮崎育子，村上真樹，三好 耕，浅沼幹人：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.

45) 三好 耕，笠原恭輔，村上真樹，宮崎育子，浅沼幹人：Primary cilia and extra-synaptic neurotransmission. 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，2012.9.30.

46) 三好 耕，笠原恭輔，村上真樹，宮崎育子，黒田啓介，貝淵弘三，片山泰一，浅沼幹人：マウス Disc1 遺伝子 exon6 の 25 塩基対の欠損は Disc1 タンパクの発現を消失させる．第 34 回日本生物学的精神医学会，神戸，2012.9.28.

47) 三好 耕，笠原恭輔，村上真樹，宮崎育子，黒田啓介，貝淵弘三，片山泰一，浅沼幹

人：Disc1 に 25 塩基対の欠損を持つマウスの解析．第 35 回日本神経科学大会，名古屋，2012.9. 21.

48) 浅沼幹人：アストロサイトの部位特異的プロファイルに基づく神経保護薬の開発をめざして．ワークショップ II，H24 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，2012，7，24.

49) 浅沼幹人，宮崎育子：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」研究班夏の班会議ならびにワークショップ，仙台，2012，7，23-24.

50) 宮崎育子，浅沼幹人：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.

51) 浅沼幹人：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.

〔図書〕(計 1 件)

1) 浅沼幹人，宮崎育子：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．高橋良輔，漆谷 真，山中宏二，樋口真人編，脳内環境-維持機構と破綻がもたらす疾患研究，メディカルドゥ，大阪，2014，220 (pp102-107).

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経機構学：<http://www.okayama-u.ac.jp/user/mnb>  
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科神経情報学：<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・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