

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 10 日現在

機関番号：32680

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460177

研究課題名(和文)カルノシンによる亜鉛神経細胞死保護機構：脳血管性認知症治療薬開発の為の基盤研究

研究課題名(英文)Neuroprotective mechanism of carnosine against zinc-induced neurotoxicity: a possible drug for vascular dementia

研究代表者

川原 正博 (Kawahara, Masahiro)

武蔵野大学・薬学研究所・教授

研究者番号：40224828

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：カルノシン(アラニルヒスチジン)の神経保護作用メカニズムを検討した結果、カルノシンおよびその誘導体であるアンセリンは、小胞体ストレスを抑制することによって亜鉛の神経毒性を軽減することが判明した。さらに、thapsigarginやtunicamycinなどの小胞体ストレス誘導剤による細胞死に対しても保護作用を示すことも判明した。さらに、カルノシンの経口投与はlipopolysaccharide誘発性の肺疾患に対しても保護作用を示すことが判明した。カルノシン及び類縁化合物のHPLCを用いる簡便な定量系を開発しており、神経疾患の予防・治療薬としてのカルノシンの活用の可能性が明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Carnosine (-alanyl histidine) is a small dipeptide abundantly present in the muscles and brains. Carnosine has numerous beneficial characteristics, including the maintenance of the acid-base balance, antioxidant, metal chelating, anti-crosslinking, and anti-glycation activities. We investigated the neuroprotective effects of carnosine and the related compounds, and found that carnosine attenuated zinc-induced neurodegeneration, which plays central roles in the pathogenesis of vascular dementia. Furthermore, carnosine and its analogue anserine inhibited zinc-induced endoplasmic reticulum (ER)-stress, and attenuated the neurotoxicity induced by ER-stress inducers such as thapsigargin. We developed a convenient method to quantify the amount of carnosine using HPLC equipped with the carbon column, and investigated the amount of carnosine and anserine in various foods or in muscles of Thoroughbred horses. Our results are useful in the development of drugs for vascular dementia.

研究分野：神経生化学、分析化学

キーワード：神経毒性 亜鉛 銅 カルシウム 小胞体ストレス アルツハイマー病 プリオン病 老年性認知症

1. 研究開始当初の背景

老年性認知症患者数は高齢人口の増大とともに予想を超えて増加してきており、2013年8月時点で既に400万人を突破している。老年性認知症の約3分の1を占める脳血管性認知症は、脳梗塞に伴う脳虚血後に生じる遅延性神経細胞死が原因と考えられている。虚血後、神経細胞の異常興奮に伴い神経終末から過剰に放出されるグルタミン酸が、細胞内Ca²⁺ホメオスタシスの異常を引き起こし、神経細胞死の引き金を引くと考えられてきたが、近年の研究から、必須元素である亜鉛(Zn)が大きく関与することが判明している(Shuttleworth & Weiss, *Trends Pharmacol. Sci.*(2011))。Znは、シナプス小胞内に局在し、神経細胞の興奮時にグルタミン酸と共に300µM以上の高濃度で放出され、グルタミン酸による神経細胞死を増強する(Koh et al., *Science* (1996))。また、亜鉛キレーターであるCaEDTAの投与によって脳虚血後の神経細胞死や梗塞の増悪が抑制されることが報告されている(Calderone et al. *J. Neurosci.* (2004))。

従って、「亜鉛による神経細胞死のメカニズムを明らかにし、これを抑制することによって、脳虚血後の遅延性神経細胞死を抑制し、最終的には脳血管性認知症を予防・治療することが可能となり得る」。

申請者らは、このような発想の元に低濃度のZnによってアポトーシス様の神経細胞死を起こすGT1-7細胞(不死化視床下部神経細胞)を見だし、これを*in vitro*モデル系としてZnによる神経細胞死メカニズムの研究を行ってきた。その結果、ミトコンドリア内エネルギー産生系や細胞内Ca²⁺ホメオスタシスなどが細胞死に大きく関与することを見いだしている(Koyama et al., *J. Clin. Toxicology* (2012))。

さらに、申請者らは、脳血管性認知症予防・治療薬の探索を目的として、GT1-7細胞を用いる神経細胞を亜鉛神経毒性から保護する物質のスクリーニング系を開発し、農産物抽出液、魚介類抽出液などの探索を行った(Kawahara et al., *Frontiers in CNS Drug Discovery*, (2010))。その結果、顕著な保護活性が見られたウナギ抽出液やウルメイワシ抽出液などを用いて活性成分の単離・構造解析を行い、カルノシン(carnosine; βアラニル-ヒスチジン)およびヒスチジンが神経細胞保護活性成分であることを明らかにしている(Konoha et al., *Trace Nutr. Res.* (2006), Sadakane et al., *Trace Nutr. Res.*(2007))。また、構造活性相関解析の結果、D-ヒスチジンにも神経細胞保護活性があることを見いだしている(Kawahara et al., *Metallomics* (2013))。

カルノシンが多く含まれる嗅球は虚血時にも冒されにくく、カルノシンは虚血実験動物モデルにおいても虚血後の神経細胞死を抑制することが報告されている(Min et al., *J. Neurosci. Res* (2008))。さらに、カルノシンおよびヒスチジンはZnキレート能を持つにも

関わらず、細胞内Zn流入は抑制しないことなどから、キレート能と保護活性とは、予想に反して関連しないことも明らかになった。一方、DNAマイクロアレイを用いてZn投与後の遺伝子発現を解析した結果、小胞体ストレス関連遺伝子(GADD45、p8など)およびシナプス可塑性関連遺伝子Arc(activity-regulated cytoskeleton)の発現が顕著に増大することが明らかになった。GADD45は小胞体ストレスセンサー蛋白であり、Arcは脳由来神経栄養因子(BDNF)やシナプス活動によって誘導され、シナプス可塑性や記憶学習に重要な働きを示す。両者とも、虚血時に発現が増大することが報告されている。カルノシンおよびヒスチジンはこれらの遺伝子発現を抑制することも明らかになった(Mizuno and Kawahara, *Intern. J. Mol. Sci.* (2013), Kawahara et al., *Metallomics* (2014))。

また、申請者はカルノシンが抗クロスリンク作用を持っていることに着目し、プリオン病の原因蛋白であるプリオン蛋白断片ペプチド(PrP106-126)の高次構造変化と神経毒性に及ぼすカルノシンの影響を調べた結果、カルノシンがPrP106-126のコンフォメーション変化を抑制し、その神経細胞死を抑制することを明らかにしている(Kawahara, et al., *Metallomics* (2011))。アルツハイマー病発症モデルマウスにカルノシンを経口投与するとAβPの蓄積が抑制され、学習能力の低下が抑えられる(Corona et al., *Plos One*(2012))との報告を考えると、カルノシンは、脳血管性認知症のみならずアルツハイマー病やプリオン病の予防・治療薬にも成り得る。このような結果を基に、申請者等は、カルノシンが神経細胞保護に働いており、脳血管性認知症の予防・治療薬に成り得るという発想に至り、特許を出願し、認定された(特許番号取得手続き中、特願2006-145857発明者:川原正博他「脳血管性認知症の予防または治療薬」)。また、D-ヒスチジンについても特許を取得している(特許第5294194号)。

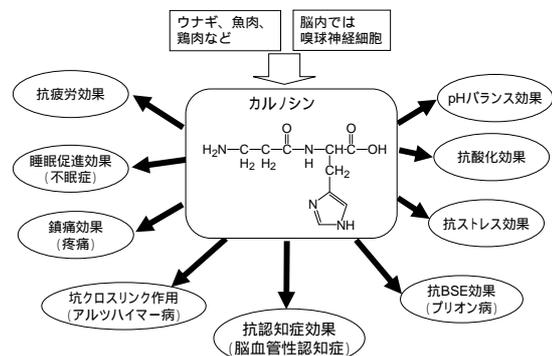


図1 カルノシンの作用

2. 研究の目的

本研究では、これまでの結果を更に発展させ、Znによる神経細胞死メカニズムにおける小胞体ストレス、細胞内Ca²⁺ホメオスタシス、Arcの関与をGT1-7細胞及び初代培養神

神経細胞系を用いて遺伝子発現解析、薬理学実験などによって明らかにするとともに、カルノシンの作用メカニズムを明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

神経細胞に対する毒性試験

既に、GT1-7 細胞あるいは初代培養ラット大脳皮質、海馬神経細胞系を用いて、Zn による神経細胞死を観察する系は確立しており、これを用いて様々な薬物の効果を観察する。細胞生存率は、WST-1 法あるいは LDH 法によって定量化する。

これまでに、L 型 Ca^{2+} チャネルブロッカーや高濃度の Ca^{2+} などが Zn による神経細胞死を抑制する一方で、KCl など細胞内 Ca^{2+} を増加させる薬物が細胞死を増強するなど、細胞内 Ca^{2+} ホメオスタシスとの関与を示唆する結果を得ている(Koyama et al., *J Clin Toxicology* (2012))。この結果を更に拡張して、小胞体 (ER)からの Ca^{2+} 放出を抑制する thapsigargin 等の小胞体ストレス誘起物質、dantrolene 等の小胞体ストレス抑制物質の作用を調べる。また、カルノシンのアナログであるアンセリン、ヒスチジン関連化合物などの作用を比較検討する。

亜鉛による神経細胞死の過程における遺伝子発現変動の解析

予備的な実験として、Zn 投与後の GT1-7 細胞における遺伝子発現変動を DNA マイクロアレイにより検討した結果、金属結合能を持つメタロチオネインや亜鉛トランスポーター ZnT-1 の発現が上昇することが明らかになっている。また、記憶・学習に重要な働きを持ち、脳由来神経栄養因子 (BDNF) や Ca^{2+} 流入によって発現が誘導される Arc、小胞体ストレス関連遺伝子である GADD38、p8 など数十種の遺伝子発現が増加あるいは減少していることを見出している。また、GT1-7 細胞とラット海馬初代培養神経細胞との比較、Zn による神経細胞死過程とアルミニウム (Al) による神経細胞死過程で、それぞれ異なる遺伝子発現が誘導されることも見だしている。そこで、これらの遺伝子に加えて小胞体ストレスセンサーである PERK、CHOP などの遺伝子発現に対する Zn およびカルノシンの影響について、real-time PCR 法を用いて検討する。また、Zn に対する感受性が高い GT1-7 細胞と他の神経細胞 (初代培養神経細胞、PC-12 細胞) とを比較することによって、Zn による神経細胞死メカニズム解明の手がかりとする。カルノシンが、これらの遺伝子発現に及ぼす影響を検討することによって、疾患の発症メカニズムとの関連を探る。

細胞内 Zn の定量

カルノシンは金属キレート能をもつため、Zn を細胞外でキレートすることによって神経毒性を軽減するメカニズムが考えられる。そこで、Zn 投与 30 分~1 時間後の細胞内 Zn 量をメタロアッセイキット (Metallogenesis

社)により定量し、カルノシン等の効果を検討する。

4. 研究成果

カルノシンの神経保護効果について GT1-7 細胞系を用いて詳細に検討した。細胞内 Zn 定量の結果、カルノシン投与によって細胞内 Zn 取り込み量には変化が無いことが判明した。また、Zn トランスポーター ZnT-1 の発現にも変化が無いことから、カルノシンは Zn をキレートすることによってその毒性を軽減しているのでは無いことが判明した。一方、カルノシン及びその誘導体であるアンセリン (1-methyl carnosine) は、Zn によって誘導される小胞体関連遺伝子 (GADD45、GADD34、CHOP) や Arc の発現を抑制した。また、両者共に小胞体ストレス誘導剤である thapsigargin や tunicamycin による細胞死を抑制することが判明した (Mizuno et al., *Metallomics* (2015))。小胞体ストレスは、脳血管性認知症のみならず、アルツハイマー病など様々な神経疾患で重要な役割を果たしていることが報告されており、カルノシンが他の疾患にも有効であることが示唆された。

カルノシン、アンセリンなどのジペプチドは筋肉中あるいは脳内に豊富に存在する。しかしながら、水溶性が高いため、通常 HPLC によるペプチド分析に用いられる ODS 系等では分離が困難である。そこで、carbonsil カラムを用いてカルノシン類を簡便に定量分析する系を開発した。その結果、カルノシン及びアンセリンは、水抽出し加熱する飲みの簡便な前処理後、10 分以内に定量分析することが可能となった。

この系を用いて、鶏肉、牛肉等の食品中のカルノシン類の定量分析を行った (Mori et al., *Biomed. Res. Trace Eleme* (2015))。その結果、鶏肉、豚肉、牛肉など様々な食品中にカルノシンあるいはアンセリンが高濃度で存在していることが明らかになった。

また、カルノシンは運動機能とも関連することが報告されている。そこで、サラブレッドの様々な筋肉 (中臀筋、上腕三頭筋、咬筋、胸鎖乳突筋等) 中のカルノシン含量を測定した。その結果、サラブレッド筋肉中にはカルノシンのみが存在しており、筋肉部位による差が大きく、最も高い中臀筋では咬筋の 4 倍近く高濃度で存在していることが判明した。ウマでは 3 種類の筋肉繊維 (Type I、Type IIa、Type IIx) が存在することが知られており、集中的に早さを必要とする運動において用いられる中臀筋では Type IIx が多いことが報告されている。一方、持続力を必要とする咬筋では Type I が多いことが報告されている。従って、種々の筋肉中のカルノシン含量と Type IIx 含量とが関連していることを示唆する結果が得られた (Mori et al., *Trace Nutrient Res* (2015))。

この結果は、カルノシンの運動能力との関係を示唆するものであり、カルノシンの摂取

が運動能力向上につながる可能性を示唆している。

さらに、これらの研究の過程で、Znによる神経毒性メカニズムについてのさらなる詳細な検討を行い、種々の金属イオンとZnの協同効果を調べた結果、低濃度の銅イオン(Cu²⁺)の共存によって、Znの神経毒性は顕著に増強されることが明らかとなった。一方、Al³⁺はZnによる神経細胞死を濃度依存的に抑制した(Tanaka and Kawahara, *Front Neurosci.* (2017))。

CuはZn同様にシナプス小胞内に局在して神経興奮時に放出されることが判明しており、脳虚血時に協同的に作用する可能性が考えられる。従って、この発見は、脳血管性認知症の発症メカニズム解明に重要な働きを持つと考えられる。このような結果を基に、シナプスにおける金属-金属間相互作用および金属-タンパク質間相互作用が、脳血管性認知症のみならず、アルツハイマー病、プリオン病、パーキンソン病等の神経疾患発症の鍵となるのではと言う“シナプス仮説”を提唱した(Kawahara et al., *Metallomics* (2017))。今後、この作業仮説を用いて、神経疾患発症における金属の役割についてさらに研究を進めていきたいと考えている。

さらに、カルノシンの抗酸化活性が神経系以外に及ぼす影響に着目して、肺疾患モデルマウスに対する作用について検討した。

その結果、カルノシンは、LPS (lipopolysaccharide)によって誘導される肺障害モデルマウスに対して有効であることが判明した(Tanaka et al., *Sci Rep* (2017))。この結果から、カルノシンが急性呼吸窮迫症候群(ARDS)の治療薬となり得る可能性が示唆された。

本研究において得られた以上の結果から、カルノシンが脳血管性認知症のみならず他の神経疾患や肺疾患をはじめとする他の疾患においても有効な予防・治療法となる可能性が示唆された。カルノシンは既に胃潰瘍薬Polaprezincとして使用されているため、安全性に問題は無く、水溶性で有り加熱にも安定なため、カルノシンを含有するサプリメントによってこれらの疾患の予防・治療が可能となれば、社会的にも大きな貢献となると考えられる。

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. Kawahara M, Kato-Negishi M, Tanaka K: Cross talk between neurometals and amyloidogenic proteins at the synapse and the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Metallomics*. 2017, doi: 10.1039/c7mt00046d.
2. Tanaka K, Niino T, Ishihara T, Sugizaki T,

- Tanafuji A, Takayama T, Kanda Y, Tamura F, Kurotsu S, Kawahara M, Mizushima T: Protective and therapeutic effect of felodipine against bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice *Sci Rep.*, in press
3. Tanaka K and Kawahara M: Copper Enhances Zinc-Induced Neurotoxicity and the Endoplasmic Reticulum Stress Response in a Neuronal Model of Vascular Dementia. *Front Neurosci.* 11, 58 (2017). doi: 10.3389/fnins.2017.00058.
4. Tanaka K, Sugizaki T, Kanda Y, Tamura F, Niino T, Kawahara M: Preventive Effects of Carnosine on Lipopolysaccharide-induced Lung Injury. *Sci Rep.* 7, 42813. (2017). doi: 10.1038/srep42813.
5. Tanaka K, Tamura F, Sugizaki T, Kawahara M, Kuba K, Imai Y, Mizushima T. Evaluation of Lecithinized Superoxide Dismutase for the Prevention of Acute Respiratory Distress Syndrome in Animal Models. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 56, 179-190. (2017). doi: 10.1165/rcmb.2016-0158OC.
6. 川原正博: 神経疾患と微量元素、*臨床検査* 61(2),174-178 (2017)
7. 川原正博: 微量元素の生体機能と疾患 - アルミニウムと神経疾患、*日本臨床*, 74(7), 1176-1185 (2016).
8. Mizuno D, Konoha-Mizuno K, Mori M, Yamazaki K, Haneda T, Koyama H, Kawahara M: An in vitro system comprising immortalized hypothalamic neuronal cells (GT1-7 Cells) for evaluation of the neuroendocrine effects of essential oils. *Evid Based Complement Alternat Med.* 34394 (2015) 2. doi: 10.1155/2015/34394.
9. Mori, M, D. Mizuno, K. Konoha-Mizuno, Y. Sadakane, M. Kawahara: Quantitative analysis of carnosine and anserine in foods by performing high performance liquid chromatography. *Biomedical Research on Trace Elements.* 26:147-152 (2015).
10. M. Mori, D. Mizuno, K. Konoha-Mizuno, Y. Sadakane, M. Kawahara: Carnosine concentration in the muscle of thoroughbred horses and its implications in exercise performance. *Trace Nutrients Research.* 32:49-53 (2015).
11. M. Mori, T. Ichibangase, S. Yamashita, I. Kijima-Suda, M. Kawahara, K. Imai: Quantification of horse plasma proteins altered by xylazine using the fluorogenic derivatization-liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Equine Sci.* 26: 141-146 (2015).
12. Mizuno D, Konoha-Mizuno D, Mori M, Sadakane Y, Koyama H, Ohkawara S, Kawahara M: Protective activity of carnosine and anserine against zinc-induced neurotoxicity: a possible treatment for vascular

- dementia, *Metallomics*, 7(8):1233-9 (2015)
DOI: 10.1039/c5mt00049a
13. 川原正博、水野大：微量元素と神経疾患：シナプス間隙における疾患関連タンパクと金属との相互作用、*Biomed Trace Elem Res*, 26 (1),10-22, 2015.
 14. Mizuno D, Koyama H, Ohkawara S, Sadakane Y, Kawahara M: Involvement of trace elements in the pathogenesis of prion diseases, *Curr Pharam Biotech* 2014;15(11):1049-57.
 15. Mizuno D and Kawahara M: Carnosine: A Possible Drug for Vascular Dementia, *J Vasc Med.Surg*, 2: 3 (2014), doi.org/10.4172/2329-6925.1000146.
 16. Kawahara M, Mizuno D, Koyama H, Konoha K, Ohkawara S, Sadakane Y.: Disruption of zinc homeostasis and the pathogenesis of senile dementia, *Metallomics*. 6, 209-19, (2014). doi: 10.1039/c3mt00257h.
 17. 川原正博、水野大：ニューロメタルとアミロイド形成タンパク質のクロストーク、*日本衛生学雑誌* 69, 155-165 (2014).
 18. 川原正博、定金豊、水野大：神経疾患と亜鉛、*亜鉛栄養治療*,5, 4-15 (2014).

〔学会発表〕(計 30 件)

1. 田中 健一郎, 森 美和子, 水野 大, 定金豊, 川原 正博: 食品中カルノシンの carbon カラム HPLC による定量分析、*日本薬学会 第 137 年会* (仙台国際センター (仙台) 2017.03.24-27)
2. 水野 大, 水野 敬子, 川原 正博, 久合田 伸子, 山崎 健太郎: マクロファージ由来細胞株 RAW264.7 を用いたアロマセラピー精油の免疫調節作用スクリーニング系、*日本薬学会 第 137 年会* 仙台国際センター(仙台) 2017.03.24-27)
3. 神田 侑季, 川原正博、田中健一郎: LPS 急性肺傷害に対する抗酸化ペプチド・カルノシンの予防効果の検討、*第 90 回日本薬理学会年会*(長崎ブリックホール(長崎) 2017.03.17-19)
4. 田中健一郎、川原正博: 食品中カルノシンの定量分析および肺障害に対する効果、*新アミノ酸分析研究会 第 6 回学術講演会*、(武田先端知センター(東京) 2016.11.04)
5. 森美和子、川原正博: サラブレッド筋肉中のカルノシン濃度: 筋肉種による差異と運動能力との関連、*第 58 回競争馬に関する調査研究発表会*、(東京大学 (東京) 2016.11.28)
6. Kawahara M, Mizuno D, Tanaka K.: Metal-metal interactions in zinc-induced neurotoxicity: the possible involvements in the pathogenesis of vascular dementia, *Neuroscience 2016* (San Diego Convention Center (San Diego), U.S.A., 2016. 11.12-16)
7. 水野 大, 水野敬子, 川原正博, 山崎健太郎: 乱用薬物の現状と、その神経毒性をスクリーニングする培養細胞を用いた系の開発に関する報告、*日本社会医療学会 第 17 会学術集会*、(九州保健福祉大学 (延岡) 2016.10.29-30)
8. 川原正博、田中健一郎: 亜鉛による神経細胞死における金属間相互作用、*第 27 回日本微量元素学会学術集会*、(京都大学 (京都) 2016.07.30-31)
9. Kawahara M, Nakamura A and Mizuno D: Neuroprotective and neuroendocrine effects of essential oils on immortalized hypothalamic neurons, *17th International Symposium on Olfaction and Taste* (Pacifico Yokohama(Yokohama), 2016.06.05-09)
10. 田中健一郎、川原正博: 急性肺傷害に対するカルノシンの保護効果の解析、*第 26 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(SRM2016)*、(札幌大学 (札幌) 2016.06.17-18)
11. 栗原奈緒美、森 美和子、水野 大、田中健一郎、川原正博: 食品中カルノシンおよびアンセリンの HPLC による定量分析、*第 33 回日本微量栄養学会学術集会* (京都リサーチパーク (京都) 2016.06.25)
12. 森 美和子、一番ヶ瀬 智子、山下 正三、須田 功、川原 正博、今井 一洋: FD-LC-MS/MS 法を使用したキシラジン投与後のウマ血漿中変動タンパク質の解析、*日本薬学会 第 136 年会* パシフィコ横浜 (横浜) 2016.03.26-29)
13. 森 美和子、水野 大、水野 - 木葉敬子、定金豊、川原正博: 筋肉中カルノシンおよびアンセリンの順相 HPLC による定量分析、*新アミノ酸分析研究会* (2015.12.07、武田先端知センター (東京))
14. 森美和子、水野大、定金豊、川原正博: カルノシンおよびアンセリンの HPLC による定量分析およびその神経保護作用機構の解析、*第 28 回バイオメディカル分析化学シンポジウム* (2015.08.21-08.22、長崎大学 (長崎))
15. Mizuno D, Mori M, Asakawa N, Murohisa K, Yamamoto R, and Kawahara M: Molecular Mechanism of Neuroprotective activity by Carnosine and Anserine, *第 25 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(SRM2015)*、(2015.05.30 ~ 05.31、長崎大学 (長崎))
16. 森美和子、木葉一水野敬子、水野大、定金豊、川原正博: カルノシンの神経保護作用及び筋肉中含量の解析、*第 32 回日本微量栄養学会* (2015.05.30、京都リサーチパーク (京都))
17. 川原正博、水野大: カルノシンによる神経細胞保護メカニズムの解析、*日本微量元素学会* (2015.07.04-07.05、札幌大学 (札幌))
18. Mizuno D and Kawahara M: Involvement of endoplasmic reticulum stress and calcium dyshomeostasis in zinc-induced neurotoxicity, *Society for Neuroscience* (Washington

- Convention Center (Washington D.C., U.S.A.), 2014.11.15-19)
19. 川原正博、水野大：金属が脳内アミロイド蛋白のコンフォメーション変化及び神経毒性に及ぼす影響、第41回日本毒性学会学術年会シンポジウム(2014.07.02、神戸国際会議場(神戸))【招待講演】
 20. 川原正博、水野大：亜鉛による神経細胞死メカニズムの検討、日本微量元素学会第25回年会シンポジウム「ジンクシグナリングの最前線」(2014.07.03-04、岡山大学(岡山))【招待講演】
 22. 川原正博、水野大：神経疾患と微量元素、日本微量元素学会第25回年会シンポジウム「疾患と微量元素」(2014.07.03-04、岡山大学(岡山))【招待講演】
 23. 川原正博：脳内のヤヌス～神経疾患発症における亜鉛の役割～、第9回近畿亜鉛栄養治療研究会(2014.08.02、シノテスト大阪支社(大阪))【招待講演】
 24. 水野大、菅亜由美、小林清美、小山裕也、定金豊、川原正博：カルノシン、アンセリン類の順相HPLCによる分離分析およびその神経細胞死抑制機構の解析、第4回新アミノ酸分析研究会(2014.11.17、東京大学(東京))
 25. 水野大：日本の予防接種制度を、予防接種禍から考える、日本社会医療学会第15回記念大会(九州保健福祉大学(宮崎))(2014.10.27)
 26. 水野大、板倉のり子、志村綾子、田村優衣、眞崎花織、村田直也、吉田靖華、小山裕也、川原正博：アロマセラピー精油 in vitro 機能評価系の開発、第27回バイオメディカル分析科学シンポジウム(帝京大学(東京)) 2014.08.30)
 27. 森美和子、一番ヶ瀬智子、山下正三、須田功、川原正博、今井一洋：血漿プロテオミクスを指向したアルブミン除去前処理法の検討(2)、第27回バイオメディカル分析科学シンポジウム(帝京大学(東京)) 2014.08.30)
 28. 志村綾子、村田直也、田村優衣、眞崎花織、板倉のり子、吉田靖華、水野大、川原正博：培養細胞を用いる精油の機能評価系の開発、日本微量栄養学会年会、(関西大学(大阪)) 2014.06.07)
 29. 水野大、菅亜由美、川原正博：亜鉛神経細胞死におけるカルノシンの役割(Role of carnosine in the neurodegenerative processes induced by zinc)、第24回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(SRM2014)(京都薬科大学(京都)) 2014.06.17)
 30. 水野大、高橋千紜、金子奈央、定金豊、川原正博：脳血管性認知症予防・治療薬としてのカルノシンの作用メカニズム解明、日本薬学会第134年会(熊本大学(熊本)) 2014.03.27-30)

〔図書〕(計 5 件)

1. Kawahara M, Tanaka K, and Mizuno D: Disruption of metal homeostasis and the pathogenesis of prion diseases, In Prion (ed by Y. Tutar, ISBN 978-953-51-5046-6, pp111-129 (2017)
2. Mizuno D and Kawahara M: Link between metal homeostasis and neurodegenerative diseases: crosstalk of metals and amyloidogenic proteins at the synapse, In Metallomics-Recent Analytical Techniques and Applications-, (eds Ogra, Y and Hirata, T) Springer, ISBN 978-4431564614, pp285-314 (2017).
3. Kawahara M, Tanaka K and Mizuno D: Neuroprotective Effects of Carnosine: Possible Treatment for Neurodegenerative Disease, In Carnosine: Physiological Effects and Research Insights, (ed by D. Wells) Nova Science Publishers, ISBN: 978-1-53610-136-2, pp83-112 (2016).
4. Kawahara M: Link between aluminum neurotoxicity and neurodegenerative disorders with a focus on beta-amyloid, In Aluminum Neurotoxicity: From Subtle Molecular Lesions to Neurological Diseases, (ed by Ankica Jelenković) Nova publication, ISBN: 978-1-63484-762-9, pp111-142 (2016).
5. Mizuno D and Kawahara M: Oligomerization of proteins and neurodegenerative diseases, In Oligomerization, (ed by Claire Lesieur, ISBN 980-953-307-1130-3(2014).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川原 正博 (KAWAHARA Masahiro)
 武蔵野大学・薬学研究所・教授
 研究者番号：40224828

(2) 研究分担者

水野 大 (MIZUNO Dai)
 山形大学・医学部・准教授
 研究者番号：70380061

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()