

令和 2 年 6 月 6 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08965

研究課題名(和文)慢性腎臓病による海馬機能低下における小胞体ストレスの役割および新規治療薬の開発

研究課題名(英文) Pathological role of endoplasmic reticulum stress in the hippocampal dysfunction seen in chronic kidney disease

研究代表者

小菅 康弘 (KOSUGE, Yasuhiro)

日本大学・薬学部・准教授

研究者番号：70383726

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：認知機能障害は、慢性腎臓病(CKD)の合併症のひとつである。本研究は、成熟ニンニク由来成分の S-Allyl-L-Cysteine (SAC)がCKDマウスにおける治療効果を検討した。小胞体ストレスマーカーである78-kDa glucose-regulated proteinのCKDマウス海馬での発現は、SACの投与により抑制された。また、SACは、腎機能低下を示す血清BUN値の増加を改善するとともに、糸球体面積の増加を有意に抑制した。以上より、SACはCKDに伴う認知機能障害を軽減する治療薬になることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、我が国でもライフスタイルの変化によりCKDや糖尿病などの生活習慣病患者数は増加の一途を辿っている。CKDに伴う合併症の発症は患者の余命および日常生活に大きな影響を与えるため、病態メカニズムの解明や治療法の確立は急務である。小胞体ストレスの関与を解明した本研究の成果は、CKDにおける高次脳機能障害の発症機序の解明にとどまらず、これらの合併症に対する治療薬の開発にも役立つものであると考える。

研究成果の概要(英文)：Cognitive dysfunction is a known complication of chronic kidney disease (CKD). Our previous study demonstrated that endoplasmic reticulum (ER) stress as well as oxidative stress are induced in the hippocampus of CKD mice. The present study evaluated the effects of S-allyl-L-cysteine (SAC) on the hippocampus and kidney dysfunctions of CKD mice. Treatment of the mice with SAC decreased the expression level of 78-kDa glucose-regulated protein (GRP78), an indicator of ER stress, in the hippocampus. SAC also restored the blood urea nitrogen (BUN) level in the blood and the increase in glomerular area in CKD mice. On the other hand, Tempol, a free radical scavenger, did not affect the increase of GRP78 and kidney dysfunction induced by CKD. These results may provide new insight into the therapeutic potency of SAC and its derivatives on cognitive dysfunction in the patients with CKD.

研究分野：神経化学・薬理薬

キーワード：慢性腎臓病 海馬 記憶 尿毒素 小胞体ストレス

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

食生活や生活習慣の急激な変化により、慢性腎臓病 (Chronic kidney disease; CKD) に罹患する患者数は世界的に増大している。CKD は、腎障害を示す所見 (微量アルブミン尿を含むタンパク尿などの尿異常、画像診断や血液検査、病理所見で腎障害が認められる) や腎機能低下 (血清クレアチニン値をもとに推算した糸球体濾過量が 60 mL/min/1.73m² 未満) が慢性的に続く状態と定義されている。CKD は、人類の健康を脅かす重大な病気であるにもかかわらず、自覚症状に乏しいため、その恐ろしさについてはあまり認知されていないのが現状である。近年、CKD の患者では、心臓病や脳卒中などの心血管疾患の発症が増加することが指摘されつつあり、いかに CKD を治療し、心血管疾患を予防するかが大きな問題となっている。また、腎機能障害は認知症の危険因子となることが注目されている。なかでも、CKD 患者の約 80% に認知機能の異常が見られ、CKD が重症化するにつれて認知機能障害が増加するとの報告もある (Murray AM et al., 2008)。しかし、これらの腎不全による認知機能低下の病態メカニズムについては不明な点が多く、これまでに解明されている知見としては、腎不全による記憶障害には酸化ストレスが関連するとの報告 (Fujisaki K et al., 2014) に留まり、いまだ顕著な治療効果を示すものは報告されていない。この問題を打破するために、小胞体の機能異常によって生じる小胞体ストレスの関与を明らかにする必要があるのではないかと考えるに至った。

これまで、研究代表者は、酸化ストレスが関与すると考えられていたアルツハイマー病の原因因子の amyloid β -peptide (A β) が引き起こす細胞毒性に、小胞体の機能異常によって生じる小胞体ストレスが関与し、成熟ニンニクエキス中に含まれる S-allyl-L-cysteine (SAC) がこの小胞体ストレスを緩和することで細胞死抑制効果を示すことを報告している。また、この SAC の細胞保護効果を化学修飾により増強した化合物の合成にも成功しているだけでなく、化学合成した Indirubin 誘導体およびフラボノイド誘導体にも小胞体ストレス誘発細胞死抑制作用があることを見出している。

2. 研究の目的

本研究では、研究代表者が保有する各種の小胞体ストレス抑制薬をツールとして用いることにより、小胞体ストレスの関与を起点として、CKD における海馬機能障害の病態メカニズムを解き明かすとともに治療薬開発を試みることを目的とする。特に、記憶の形成に重要な役割を演じている海馬神経細胞における変化について重点的に解析することをポイントとした。また、ドラッグ・リポジショニングの観点から、既存の神経疾患に有効な治療薬の中から、小胞体ストレス抑制を示す化合物のスクリーニングを通して、治療薬の開発の可能性についても検証することとした。

3. 研究の方法

(1) 5/6 腎臓摘出モデルマウスの作成法

8 週齢の C57BL/6J 雄性マウスを 3 種混合麻酔 (塩酸メドミジン 0.3 mg/kg、ミダゾラム 4 mg/kg、酒石酸ブトルフェノール 5 mg/kg) 下にて左腎臓の 2/3 を摘出し、翌 9 週齢時に同麻酔下で右腎臓を全摘出した。偽処置マウスでは、皮膚および筋肉の切開のみを行った。なお、全ての動物実験は、日本大学動物実験委員会の審議を経て承認を受け (AP14P004-3)、日本大学動物実験運営内規に基づいて行った。

(2) 使用細胞 (HT22 細胞)

マウス海馬神経細胞由来の HT22 細胞 (米国 Salk 研究所 David Schubert 教授より供与された) は、10% fetal bovine serum (FBS) を含む Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) で、10% CO₂ / 95% air、37 °C、加湿条件下のインキュベーター内で培養した。

(3) 細胞生存の評価

細胞の生死の評価には MTT 法を用いた。薬物処理終了後、MTT (250 μ g/mL) を添加し、37°C、3 時間インキュベートした後、SDS 溶解液 (50% dimethylformamide、20% SDS、pH 4.7) を加えた。室温で一晩静置した後、マイクロプレートリーダー (SH-1000 Lab Microplate Reader, Corona Electoric) により吸光度 (吸光極大 570 nm、Reference 640 nm) を測定した。

(4) Western Blot 法

各処置後の脳部位および培養細胞は、RIPA buffer [150 mM NaCl, 50 mM Tris-HCl (pH7.6)、2.5% NP-40、0.1% SDS、0.5% Triton-X、complete™ mini 1 Tab]を用いて、細胞抽出液を作成した。Sample buffer [80 mM Tris-HCl (pH 6.8)、3% SDS、10% glycerol、5% 2-mercapto ethanol、0.2% bromophenol blue]を用いて SDS 化した後、5%~12.5%polyacrylamide gel を用いて電気泳動した。泳動終了後に Immobilon™-P Transfer Membrane (Millipore)に転写し、室温で1時間ブロッキングを行った。その後、TBST (Tris-buffered saline, 0.5% Tween 20)で洗浄し、各種の一次抗体と4℃で一晩反応させ、HRP で標識された二次抗体を室温で1時間反応させた。終了後、TBSTで洗浄し、ECLにより発色させた。得られた各バンドは、scion image soft wareを用いて解析した。

(5) 血清生化学値の測定

深麻酔下で経心的に採血した後、30分静置した。その後、25℃、1500Gで15分間遠心分離し、得られた血清のみを用いて total protein (TP), albumin (ALB), blood urea nitrogen (BUN), creatinine (CRE), uric acid (UA), sodium (Na), potassium (K), chlorine (Cl), calcium (Ca), inorganic phosphorus (IP), total cholesterol (T-CHO), glucose (GLU), glycoalbumin (GA)を測定した。

(6) 組織染色法

薬物投与終了後のマウスを4% paraformaldehyde (PFA)により灌流固定し、脳および腎臓を摘出した。摘出した脳および腎臓をPFA中に一晩浸漬後、エタノールおよびキシレンにより脱水処理し、パラフィン包埋した。マイクロトームにより作製したパラフィン切片を、キシレン及びエタノールにより脱パラフィン処理した後、Hematoxylin Eosin 染色または Masson trichrome 染色を行った。

4. 研究成果

(1) HT22 細胞を用いた小胞体ストレス抑制薬の検索

小胞体ストレスの誘導薬の1つである Tunicamycin (TM)が誘発する細胞死に対して、既存の精神神経系疾患（脳梗塞、パーキンソン病、認知症、不安症、気分障害、統合失調症）治療薬が及ぼす影響について評価したところ、12種類の化合物に細胞死抑制効果があることが明らかとなった。なかでも、注意欠陥・多動性障害 (AD/HD)の治療に使用される Methylphenidate (MPH)に強力な細胞保護作用が認められた(Fig. 1)。また、MPHの小胞体ストレス抑制作用は、小胞体膜に存在する sigma-1 受容体の活性化が細胞保護作用に関与することが報告されている Imipramine の機序とは異なるものであった。この MPH の保護メカニズムについては、*in vivo* レベルでの検証も含めて今後の詳細な検討が必要である。

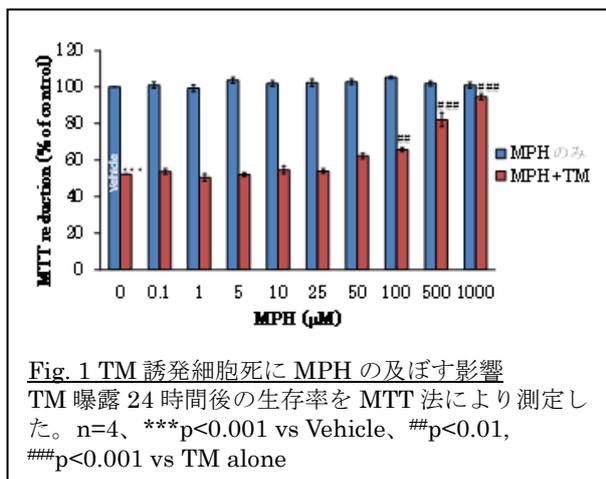


Fig. 1 TM 誘発細胞死に MPH の及ぼす影響
TM 曝露 24 時間後の生存率を MTT 法により測定した。n=4, ***p<0.001 vs Vehicle, ###p<0.01, ####p<0.001 vs TM alone

(2) CKD モデルマウスでの検証

5/6 腎摘 CKD モデルマウスへの抗酸化物質 Tempol (TMP) の処置が海馬神経細胞における 8-OHdG の蓄積を軽減させるだけでなく、CKD に伴う短期記憶の欠損を改善することが報告されている (Fujisaki K et al., 2014)。そこで、CKD による記憶障害治療薬開発の一環として、TMP と小胞体ストレス抑制作用を持つことが報告されている SAC が 5/6 腎摘 CKD モデルマウスの腎機能低下や脳内ストレス関連タンパク質の発現増加に及ぼす影響を検討した。SAC 及び TMP は、秤量した後、水で溶かし 50 mL チューブに各々全量加えた。その後、メスシリンダーを用いて希釈し、飲料水とした。SAC は 1g/L となるように、また、TMP は 3mM (0.52g/L) になるように精製水に溶解したものを右腎摘出 8 日後から 8 週間給水ビンにて自由飲水させた。なお、飲

水量から求めた推定投与量は、SAC が約 360mg/kg/day であり、TMP は約 200mg/kg/day であった。また、対照群には精製水を飲水させた。

各個体の投与開始日の体重と比較したマウスの一日あたりの平均体重増加量は、Sham 群、CKD-Water 群、CKD-TMP 群、CKD-SAC 群全てで緩やかな増加傾向を示したものの有意なものではなかった。同様に、飲水量の経時変化についても検討した。薬物投与開始直後の 1 週目または 2 週目では TMP 群および SAC 群の飲水量は、Water 群と比較して低下する傾向が認められたものの有意な差はなく、これらの差ですら時間経過とともに解消された。さらに、摂餌量の経時変化についても検討したが、全ての群で顕著な差は認められなかった。

SAC 及び TMP 投与による CKD モデルマウスの血清値の変化に検討した。腎機能の指標となる血清 BUN 値、血清 CRE 値、血清 Ca 値は、Sham 群と比較して水を投与した CKD 群では有意に増加した。また、SAC を投与した CKD 群では、水を投与した CKD 群と比較して、血清 BUN 値および血清 Ca 値の増加が改善する傾向を示した。一方、TMP を投与した CKD 群では顕著な変化は認められなかった。

SAC 及び TMP 投与が CKD モデルマウスの海馬、大脳皮質、小脳における小胞体ストレスマーカータンパク質 GRP94、GRP78 および Calreticulin の発現レベルに及ぼす影響を Western blot 法を用いて検討した。Fig. 2 に示した海馬において、CKD-Water 群の GRP78 の発現レベルは、Sham 群と比較して有意に増加した。また、GRP94 および Calreticulin の発現レベルも増加した。これに対し、CKD-SAC 群の GRP94、GRP78 および Calreticulin の発現レベルは、CKD-Water 群と比較して減少傾向を示し、その発現レベルは Sham 群と同程度まで低下した。一方、海馬における CKD-TMP 群の GRP94、GRP78 および Calreticulin の発現レベルは、CKD-Water 群と比較して増加する傾向を示し、薬物投与によりストレス応答が亢進することが明らかになった。また、大脳皮質においても検討したが、海馬とは異なり、CKD-Water 群や CKD-TMP 群の各小胞体ストレスマーカータンパク質の発現レベルは、Sham 群と同程度であった。これに対し CKD-SAC 群の GRP94 及び GRP78 の発現レベルは、Sham 群、CKD-Water 群、CKD-TMP 群と比較して減少した。さらに、小脳においても検討したが、Sham 群、CKD-Water 群、CKD-TMP 群、CKD-SAC 群のいずれの群においても顕著な発現変化は認められなかった。このように脳の領域により異なった応答を示すことが明らかとなったものの、SAC は CKD に伴う小胞体ストレスの亢進を抑制する作用があることが明らかとなった。

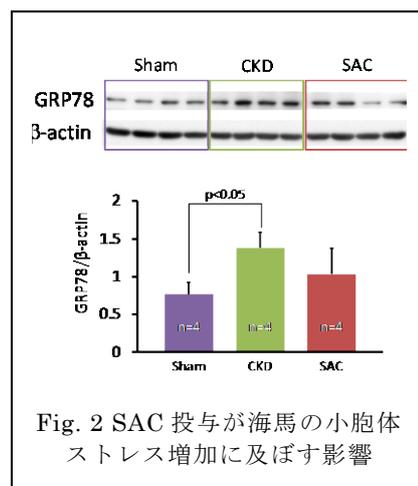


Fig. 2 SAC 投与が海馬の小胞体ストレス増加に及ぼす影響

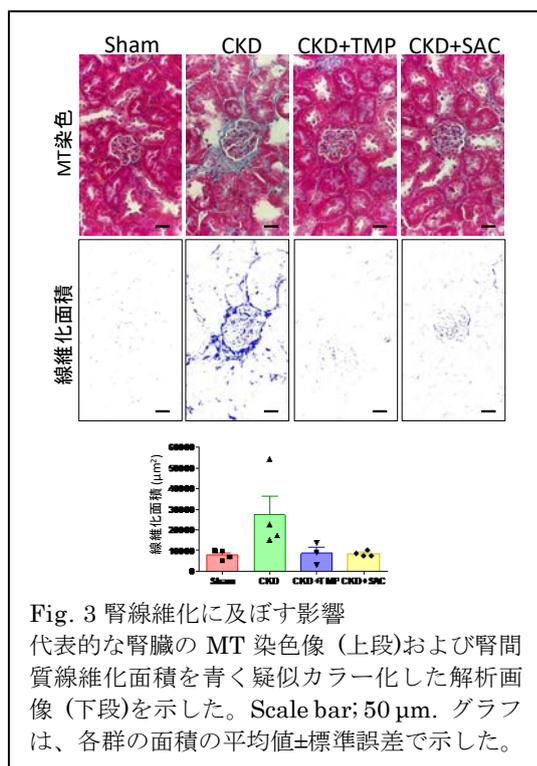


Fig. 3 腎線維化に及ぼす影響
代表的な腎臓の MT 染色像 (上段) および腎間質線維化面積を青く疑似カラー化した解析画像 (下段) を示した。Scale bar; 50 µm. グラフは、各群の面積の平均値 ± 標準誤差で示した。

最後に、腎臓の病理学的変化に及ぼす影響を Hematoxylin Eosin 染色及び Masson trichrome 染色を行うことにより検討した。Sham 群、CKD 群、CKD-TMP 群、CKD-SAC 群の各切片を用いて Hematoxylin Eosin 染色を行い、糸球体面積を個測定したところ、Sham 群の糸球体面積と比較して、CKD 群、CKD-TMP 群、および CKD-SAC 群の糸球体面積は有意に増加した。興味深いことに、CKD 群の糸球体面積と比較して CKD-TMP 群や CKD-SAC 群の糸球体面積は有意に減少した (Fig. 3)。さらに、Masson trichrome 染色により腎組織の線維化を評価した。その結果、CKD 群の線維化面積は、Sham 群の線維化面積と比較して約 3.5 倍に増加したが、CKD-TMP 群および CKD-SAC 群の線維化面積は、Sham 群で検出された線維化面積と同程度にまで低下した。

まとめ

本研究成果により、CKD で生じる海馬機能低下には、腎機能低下に伴う尿毒症による小胞体ストレスの増加が関与する可能性が明らかとなった。また、SAC には、CKD モデルマウスにおける小胞体ストレスを抑制する傾向が認められたため、投与法の改善や化学修飾等で SAC の保護作用を増強することで CKD 誘発記憶障害治療薬となる可能性が示された。本研究では、既存の神経疾患治療薬の中から新たに小胞体ストレス抑制を示す化合物を見出すことに成功した。今後、これらの化合物の *in vivo* モデルでの解析を進めることで、治療薬の開発へと繋げていきたいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Kosuge, Y	4. 巻 19
2. 論文標題 Neuroprotective mechanisms of S-allyl-L-cysteine in neurological disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental and Therapeutic Medicine	6. 最初と最後の頁 1565-1569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.3892/etm.2019.8391	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kosuge Y, Nango H, Kasai H, Yanagi T, Mawatari T, Nishiyama K, Miyagishi H, Ishige K, Ito Y	4. 巻 2020
2. 論文標題 Generation of Cellular Reactive Oxygen Species by Activation of the EP2 Receptor Contributes to Prostaglandin E2-Induced Cytotoxicity in Motor Neuron-Like NSC-34 Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oxidative Medicine and Cellular Longevity	6. 最初と最後の頁 6101838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1155/2020/6101838	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kosuge Y, Kaneko E, Nango H, Miyagishi H, Ishige K, Ito Y.	4. 巻 2020
2. 論文標題 Bidens pilosa Extract Administered after Symptom Onset Attenuates Glial Activation, Improves Motor Performance, and Prolongs Survival in a Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oxidative Medicine and Cellular Longevity	6. 最初と最後の頁 1020673
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1155/2020/1020673.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nakayama W, Fujiwara Y, Kosuge Y, Monthakantirat O, Fujikawa K, Watthana S, Kitanaka S, Makino T, Ishiuchia K.	4. 巻 29
2. 論文標題 Phlenundines D and E, new Lycopodium alkaloids from Phlegmariurus nummulariifolius, and their regulatory effects on macrophage differentiation during tumor development	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Phytochemistry Letters	6. 最初と最後の頁 98-103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1016/j.phyto.2018.11.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wada T, Ichihashi Y, Suzuki E, Kosuge Y, Ishige K, Uchiyama T, Makishima M, Nakao R, Oishi K, Shimba S.	4. 巻 19
2. 論文標題 Deletion of Bmal1 Prevents Diet-Induced Ectopic Fat Accumulation by Controlling Oxidative Capacity in the Skeletal Muscle.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 E2813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19092813 [Indexed for MEDLINE] Free PMC Article	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kosuge Y, Miyagishi H, Yoneoka Y, Yoneda K, Nango H, Ishige K, Ito Y.	4. 巻 119
2. 論文標題 Pathophysiological role of prostaglandin E2-induced up-regulation of the EP2 receptor in motor neuron-like NSC-34 cells and lumbar motor neurons in ALS model mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurochem Int.	6. 最初と最後の頁 132-139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2017.06.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kosuge Y, Osada N, Shimomura A, Miyagishi H, Wada T, Ishige K, Shimba S, Ito Y.	4. 巻 677
2. 論文標題 Relevance of the hippocampal endoplasmic reticulum stress response in a mouse model of chronic kidney disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurosci Lett.	6. 最初と最後の頁 26-31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2018.04.021.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kosuge Y, Saito H, Haraguchi T, Ichimaru Y, Ohashi S, Miyagishi H, Kobayashi S, Ishige K, Miyairi S, Ito Y.	4. 巻 27
2. 論文標題 Indirubin derivatives protect against endoplasmic reticulum stress-induced cytotoxicity and down-regulate CHOP levels in HT22 cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioorg Med Chem Lett.	6. 最初と最後の頁 5122-5125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2017.10.069.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nango H, Kosuge Y, Miyagishi H, Sugawa K, Ito Y, Ishige K.	4. 巻 135
2. 論文標題 Prostaglandin E2 facilitates neurite outgrowth in a motor neuron-like cell line, NSC-34.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Pharmacol Sci.	6. 最初と最後の頁 64-71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2017.09.001.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計12件(うち招待講演 0件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 小菅 康弘, 宮岸 寛子, 八木 沙英子, 高橋 裕也, 下村 晃子, 南郷 拓嗣, 石毛 久美子, 伊藤 芳久.
2. 発表標題 成熟ニンニク由来成分S-allyl-L-cysteineは慢性腎臓病モデルマウスにおける海馬のストレス増加を抑制する
3. 学会等名 第21回応用薬理シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuhiro Kosuge, Toru Imai, Hiroshi Nango, Hiroko Miyagishi, Yoshihisa Ito, Kumiko Ishige.
2. 発表標題 MOLECULAR MECHANISM FOR THE NEUROPROTECTIVE EFFECT OF S-ALLYL-L-CYSTEINE AGAINST ENDOPLASMIC RETICULUM STRESS-INDUCED NEURONAL DEATH.
3. 学会等名 2019 International Garlic Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 檜原 利佳, 小菅 康弘, 堀越 苑子, 南郷 拓嗣, 宮岸 寛子, 石毛 久美子.
2. 発表標題 注意欠陥・多動性障害(ADHD)治療薬の小胞体ストレス誘発細胞死に対する保護効果.
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉村 奈菜, 小菅 康弘, 南郷 拓嗣, 宮岸 寛子, 石毛 久美子
2. 発表標題 Prostaglandin D2の運動ニューロン様株化細胞NSC-34の神経突起伸長に及ぼす影響.
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小菅 康弘, 南郷 拓嗣, 設樂 尊人, 塩原 頼太, 宮岸 寛子, 石毛 久美子, 伊藤 芳久.
2. 発表標題 宮古ピデンス・ピローサは、筋萎縮性側索硬化症マウスの運動ニューロン死を抑制し、運動機能を改善し、生存期間を延長する.
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 馬場 清香, 小菅 康弘, 三浦 基文, 櫻原 利佳, 南郷 拓嗣, 宮岸 寛子, 鳥山 正晴, 本橋 重康, 石毛 久美子.
2. 発表標題 Methylphenidateの小胞体ストレス誘発細胞死に対する保護効果
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小菅康弘、八木沙英子、大山みどり、高橋裕也、下村晃子、長田暢弘、南郷拓嗣、石毛久美子、伊藤芳久
2. 発表標題 慢性腎臓病モデルマウスにおける海馬小胞体ストレス応答に対するS-allyl-L-cysteineの保護効果
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大山みどり、小菅康弘、八木沙英子、南郷拓嗣、石毛久美子、伊藤芳久
2. 発表標題 低用量ストレプトゾチン誘発緩徐進行性糖尿病モデルマウス海馬における細胞内シグナル伝達系の変化
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 八木沙英子、小菅康弘、大山みどり、下村晃子、長田暢弘、石毛久美子、伊藤芳久
2. 発表標題 5/6腎摘慢性腎不全モデルマウスの海馬における小胞体ストレス関連因子の発現変化
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kosuge Y, Nango H, Ishige K, Ito Y.
2. 発表標題 Pathogenic role of EP2 receptors up-regulation in motor neuron-like NSC-34 cells and lumbar motor neurons in ALS model mice
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nango H, Kosuge Y, Sato M, Shibikawa Y, Tazaki M, Ito Y, Ishige K.
2. 発表標題 Prostaglandin E2 induces differentiation of NSC-34 cells with neuron-like features
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小菅 康弘, 齋藤 弘明, 南郷 拓嗣, 石毛 久美子, 宮入 伸一, 伊藤 芳久
2. 発表標題 インディルピン誘導体の小胞体ストレス誘発細胞死に対する保護効果
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 薬物送達用組成物および医薬組成物	発明者 金沢貴憲、小菅康弘	権利者 学校法人日本大 学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-115688	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	三枝 禎 (SAIGUSA Tadashi) (50277456)	日本大学・松戸歯学部・教授 (32665)	