

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：32680

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K06669

研究課題名(和文) アミロイド形成タンパク質の多量体化・チャネル形成・神経毒性発現に及ぼす金属の影響

研究課題名(英文) Effects of metals on oligomerization, channel formation, and neurotoxicity of amyloidogenic proteins

研究代表者

川原 正博 (Kawahara, Masahiro)

武蔵野大学・薬学部・教授

研究者番号：40224828

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー病(AD)、プリオン病、レビー小体型認知症(DLB)などの神経疾患におけるアミロイド形成タンパク質(それぞれアミロイドタンパク質、プリオンタンパク質、シヌクレイン)の多量体化が金属によって異なることをサイズ排除HPLCを用いて明らかにし、これらの結果を基に、シナプスにおけるプリオンタンパクの役割と微量金属の関与についての仮説を提唱した。さらに、三次元組織培養法に依る新たな神経デバイスを確立し、毒性試験のためのスクリーニング系を確立した。また、脳血管性認知症に関連する亜鉛による神経細胞死が微量の銅によって増強され、小胞体ストレス系、MAPキナーゼ系、ROSの関与を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

老年性認知症は年々増加傾向にあり、その予防・治療法の解明は社会的に急務である。アミロイド形成タンパク質のコンフォメーション変化と神経毒性に関しては不明の点が多く、本研究結果はアルツハイマー病、プリオン病などの神経疾患の治療法開発にもつながる結果である。また、本研究結果は脳血管性認知症の発症メカニズム解明と予防・治療薬開発に繋がる結果である。カルノシン(予防・治療薬として特許取得済み)の定量分析や神経保護作用に関する結果によって、カルノシンの補充療法が認知症予防に有効である可能性が示唆され、患者数減少につながれば、その社会的影響は大きいことが期待される。

研究成果の概要(英文)：We have investigated the effects of trace elements on the aggregation and conformational changes of amyloidogenic proteins including beta-amyloid protein, prion protein, alpha-synuclein, using size-exclusion HPLC, and investigated the neurotoxicity using cultured neurons. We also developed a new device of 3D-culture system of neurons. Based on these results, we have developed a hypothetical scheme about roles of trace elements and amyloidogenic proteins in the synapse, and the involvements of trace elements in the pathogenesis of prion diseases and other neurodegenerative diseases. Furthermore, we found that sub-lethal concentrations of copper remarkably exacerbated zinc-induced neurotoxicity plays a central role in the ischemia-induced neurodegeneration and pathogenesis of vascular type senile dementia. We also revealed that the ER stress pathway, the SAPK-JNK pathway, mitochondrial energy production failure, reactive oxygen species were involved in the neurodegenerative processes.

研究分野：分析化学、神経生化学

キーワード：小胞体ストレス 酸化ストレス カルシウムホメオスタシス 亜鉛 銅 コンフォメーション シナプス 神経細胞死

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、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病(AD)、脳血管性認知症(VD)、プリオン病(クロイツフェルト・ヤコブ病、牛海綿状脳症(BSE)など)レビー小体形認知症(DLB)はいずれも神経難病であり、その予防・治療法開発は急務である。AD、プリオン病、DLBでは疾患関連タンパク質(それぞれ $\beta$ アミロイドタンパク質(A $\beta$ P)、プリオンタンパク質(PrP<sup>C</sup>)、 $\alpha$ シヌクレイン( $\alpha$ -Syn))の異常蓄積と神経毒性とが発症の要因と考えられている。これらのタンパク質(アミロイド形成タンパク質)は一次構造が異なるにもかかわらず、 $\beta$ シート構造を持つ自己重合した多量体からなるアミロイド繊維を形成し、神経毒性を持つという共通点を持つ。さらに、いずれもシナプスに局在している。脳内には鉄(Fe)、亜鉛(Zn)、銅(Cu)、マンガン(Mn)などの微量元素が様々な部位に異なる濃度で存在し、神経情報の伝達や神経伝達物質の合成などに重要な役割を果たしている。一方、アルミニウム(Al)などの毒性元素も微量ながら血液脳関門を通過して脳内に侵入・蓄積する。近年、これら脳内金属のホメオスタシス異常が神経疾患の発症に関与していることが判明してきている。さらに、シナプスにおいてZnおよびCuなどの金属が高濃度で局在しており、過剰なZnによる神経細胞死が脳血管性認知症の発症に繋がることも報告されている。

我々は、多量体化に影響する因子としての微量元素に着目してAl、Zn、Cuなどの金属がA $\beta$ Pの多量体化及びコンフォメーション変化を促進することを見いだしており、さらに、脳血管性認知症(VD)とZn神経細胞死メカニズムの関わりについて研究し、Znに対する感受性が高いGT1-7細胞を用いて、小胞体ストレスの関与を明らかにしている。

### 2. 研究の目的

本研究では、金属によるアミロイド形成タンパク質の多量体化をサイズ排除HPLCによって詳細に解析し、多量体の単離を行う。単離した個々の多量体について神経毒性を検討することによって、コンフォメーション病に共通した発症メカニズムにおける金属の関与を明らかにすることを目的とする。併せて、多量体化及び毒性阻害物質のスクリーニングを行い、予防・治療薬開発の手がかりを得ることを目的とする。また、シナプスにおけるZn神経細胞死のメカニズムについてより詳細に解析する。

### 3. 研究の方法

#### (1) アミロイド形成タンパク質の金属による多量体化解析

A $\beta$ P、プリオンタンパク質断片ペプチド(PrP106-126)をAl、Zn、Cu、Mn、Feなど種々の金属イオン存在下でincubateすることによって多量体化させ、サイズ排除HPLCを用いて形成された多量体の分子種を解析する。さらに、CDスペクトル解析やチオフラビン蛍光法によって $\beta$ シート含量を測定する。

#### (2) 多量体の神経毒性解析

金属によって前処理した多量体タンパク質を培養神経細胞(ラット海場初代培養神経細胞、GT1-7細胞等)に投与し、Ca<sup>2+</sup>イメージングを用いて、細胞内Ca<sup>2+</sup>変動を解析する。また、神経細胞の3次元培養システムを確立し、これを用いて神経毒性を解析する。

さらに、金属自体による神経細胞死を解析するために、Znによる神経細胞死メカニズムを解析する。既に微量のCuがZn神経細胞死を増強することを見出しており、その詳細なメカニズムを検討する。

#### (3) 毒性阻害物質の探索

既にカルノシンが抗クロスリンク作用を持ち、PrP106-126 の多量体化及び毒性に影響することを見出しており、他の合成ペプチド等を対象として、多量体化および神経細胞死の過程における阻害物質のスクリーニングを行う。

#### 4. 研究成果

本研究期間内には、コロナ禍の影響もあり大学に出校出来ない期間も長く、研究の予定が大幅に変更となり、予定した成果に満たない部分があったが、下記のような成果を得ることが出来た。

##### (1) 金属によるアミロイド形成タンパクの多量体化

プリオンタンパク質断片ペプチド(PrP106-126)を、Zn, Cu, Al 等の金属の共存下で 37°C、7 日間 incubation した後、サイズ排除 HPLC を用いて解析した。その結果、図 1 に示すように PrP106-126 は多量体を形成するが、形成する多量体の種類や比率は金属によって大きく異なることが判明した。さらに、カラム、溶離液等を変更して分離条件の最適化を行った。このような結果を基に、プリオン病の発症における金属の関与について仮説を提唱した (Kawahara M et al., *Neurometals in the Pathogenesis of Prion Diseases Int J. Mol. Sci* (2021))。さらに、シナプスにおける金属とアミロイド形成タンパク質の相互作用についての仮説を提唱した(Kawahara M et al., *Amyloids: Regulators of Metal Homeostasis in the Synapse. Molecules* (2020)、川原正博他：神経疾患発症におけるアミロイド形成タンパク質とニューロメタルのクロストーク、*月刊「細胞」* (2022))。

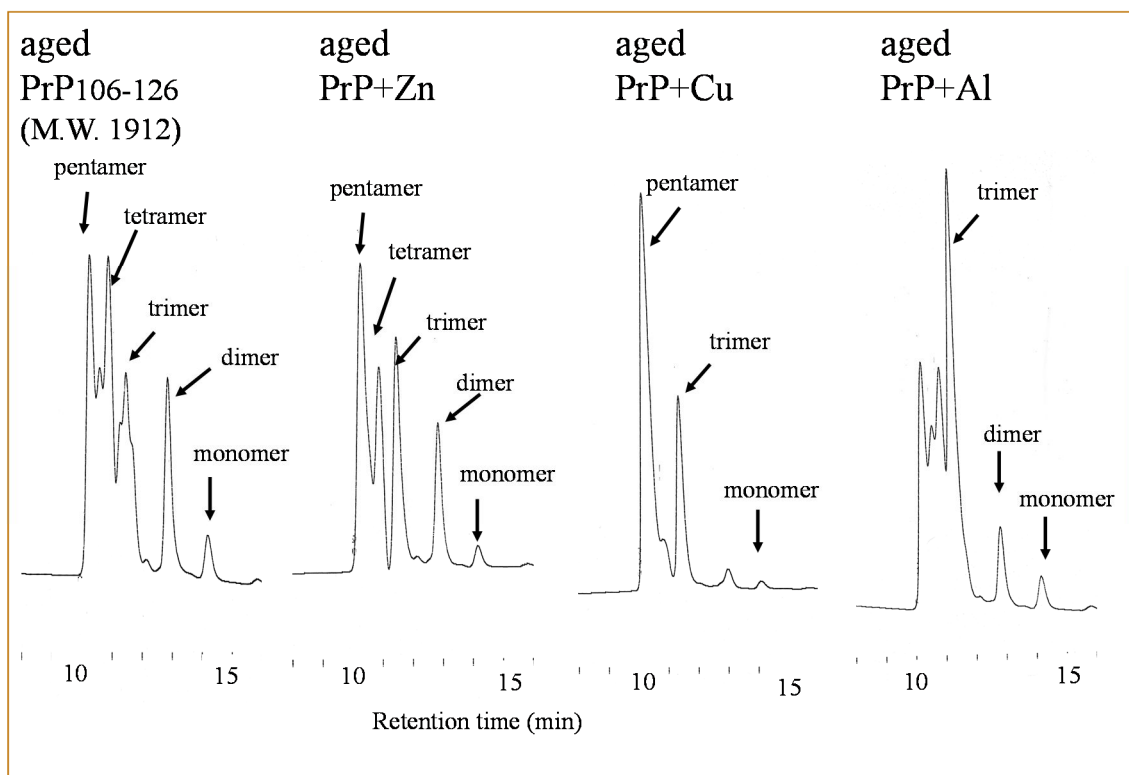


図 1 PrP106-126 多量体のサイズ排除 HPLC による解析

##### (2) 神経毒性解析

多量体化した PrP106-126 や AβP を GT1-7 細胞に投与し、細胞生存率を検討した。さらに、より生体に近い 3 次元細胞培養システムを確立し、毒性物質モデルとして過酸化水素等を用いて毒性スクリーニングに応用できることを明らかにした (Negishi et al., *Scientific Reports* (2022))。現在、このシステムを用いて神経毒性解析系の確立を進めており、将来的には多量体の毒性解析に応用する予定である。

また、脳血管性認知症解明を目的として、シナプスに豊富に存在する Zn による神経毒性メカ

ニズムの解明を行った。特に、微量の Cu の共存によって Zn 神経毒性が大幅に増強されることを見出しており、この Cu/Zn 神経細胞死に着目して、遺伝子発現解析等を駆使して研究を行った。その結果、図 2 に示すように、ATF4-CHOP-GADD34 経路を主とする小胞体ストレス系、SAPK-JNK 経路を主とする MAP キナーゼ系、ミトコンドリアにおけるエネルギー産生系、活性酸素 (ROS) の関与等を明らかにすることが出来た(Tanaka KI et al., *Biochem Biophys Res Commun* (2018), Tanaka KI, et al. *Toxicol Sci.*(2019), Nakano Y et al. *Metallomics.* (2020))。これらの結果を基に、シナプスにおける Cu と Zn の相互作用が脳血管性認知症の発症に果たす役割についての仮説を提唱しており、注目を集めている(Kawahara M, et al: Copper as a collaborative partner of zinc-induced neurotoxicity in the pathogenesis of vascular dementia. *Int J Mol Sci.* (2021)、川原正博他：脳血管性認知症発症における亜鉛と銅のクロストーク、*亜鉛栄養治療* (2019), Kawahara M et al., Crosstalk of copper and zinc in the pathogenesis of vascular dementia, *J. Clin Biol Nutr* (2022) )。

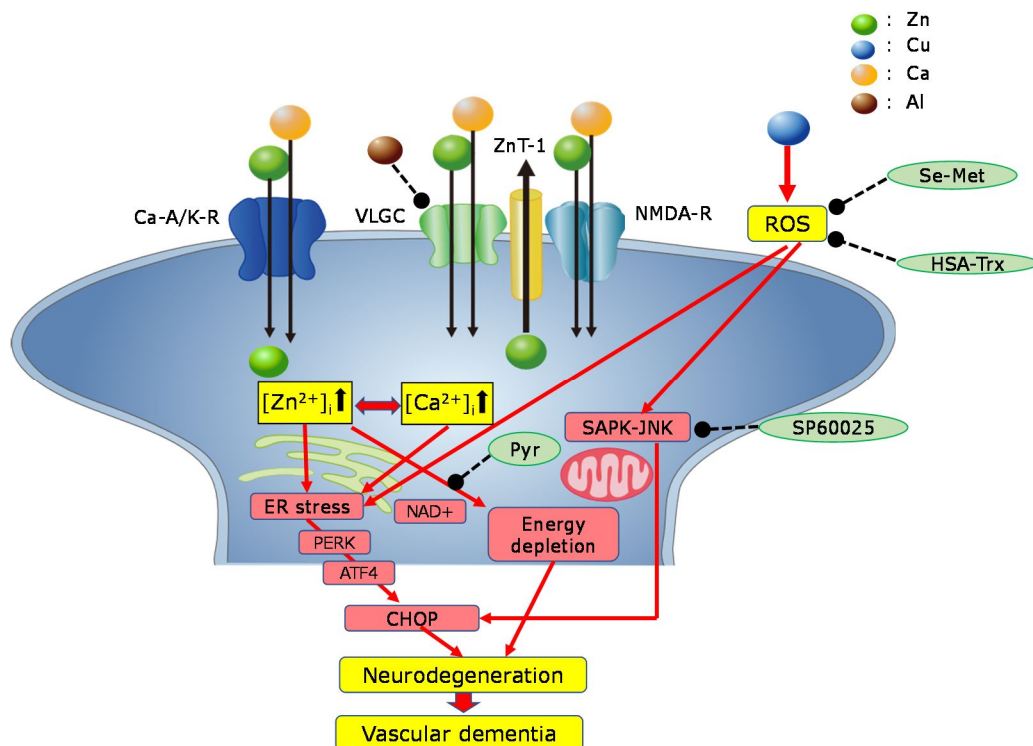


図 2 シナプスにおける銅 / 亜鉛神経細胞死 pathway と脳血管性認知症の発症

### (3) 毒性阻害物質の探索

これまでに、カルノシン( アラニル ヒスチジン )が Zn 神経毒性を軽減することを見出しており、既に脳血管性認知症予防・治療薬としての特許を取得している (川原正博他、特許第 5382633 号(2013)「脳血管性認知症の予防または治療用飲食物、その包装または容器ならびに脳血管性認知症の予防または治療薬」)。そこで、カルノシンおよび類縁物質であるアンセリン、ホモカルノシン等のカーボンカラム HPLC による定量系を確立し、食品中の含量解析や、脳内濃度の発達による変動を解析した。その結果、カルノシン類は鶏肉、牛肉、豚肉、魚肉中に高濃度で存在しているが、その量やカルノシン/アンセリン比率は種によって大きく異なることが判明した。また、ラット脳内ではアンセリンは存在せず、カルノシン及びホモカルノシンが存在することや、カルノシンは嗅球に特に多く存在しており、生後発達に伴って増加することも判明した (Kawahara et al., Carnosine as a Possible Drug for Zinc-Induced Neurotoxicity and Vascular Dementia. *Int J Mol Sci.* (2020))。

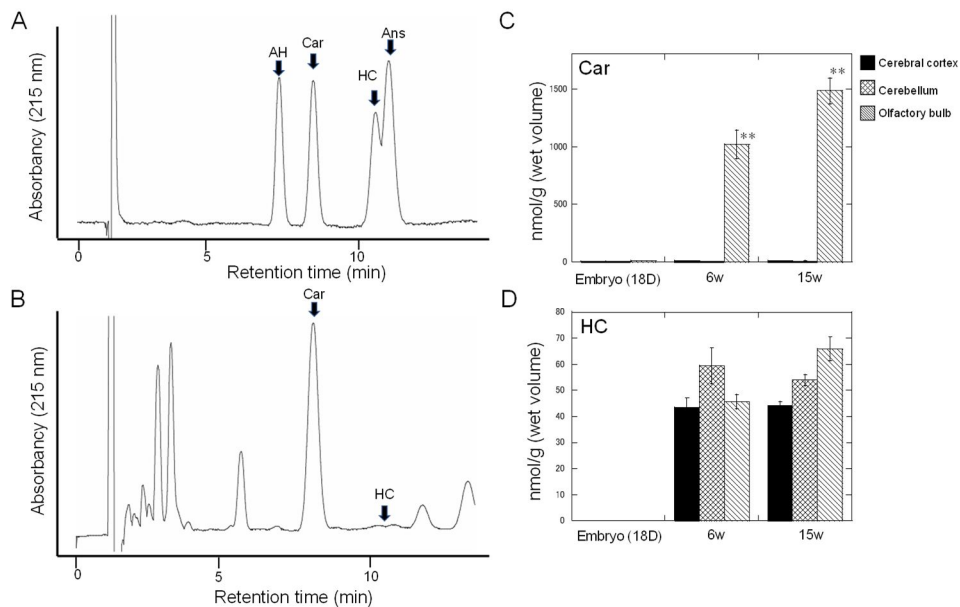


図3 カルノシン及び類縁物質のラット脳内における変動

A:標準物質 (AH:アラニルヒスチジン、Car:カルノシン、HC:ホモカルノシン、Ans:アンセリン)のクロマトグラム、B:ラット脳抽出液のクロマトグラム、C:大脳皮質、小脳、嗅球におけるカルノシンの発達による変化、D: C:大脳皮質、小脳、嗅球におけるホモカルノシンの発達による変化

さらに、カルノシンが肺疾患に有効であることや、パーキンソン病モデルの 6-OHDA (6-hydroxydopamine) による神経細胞死に対しても保護効果を持つことを見出した (Tanaka KI and Kawahara M. Carnosine and Lung Disease. *Curr Med Chem.* (2020), Kubota M et al., Carnosine suppresses neuronal cell death and inflammation induced by 6-hydroxydopamine in an in vitro model of Parkinson's disease. *PLoS One.* e0240448 (2020))。カルノシンは水溶性で、熱に安定であり副作用もなく、老化に伴い減少することが知られている。従って、カルノシンの補充療法が脳血管性認知症および他の疾患に対して有効と考えられる。

また、チオレドキシニン-ヒトアルブミン融合タンパク質やセレノメチオニンが ROS 産生を抑制することによって Cu/Zn 神経細胞死を軽減することも見出した ((Tanaka KI et al., *Neural Regen Res.* (2022), Nakano Y et al., *Metallomics* (2020), Tanaka KI et al., *Int J Pharm.*(2018)).従って、これらの抗酸化物質が脳血管性認知症の予防・治療薬として用いることが出来る可能性が考えられる。現在、他の物質についても検討を進めている。

以上の結果から、本研究の成果はアルツハイマー病、プリオン病などの神経疾患のメカニズム解明に貢献すると考えられる。また、本研究によって見出されたカルノシンをはじめとする毒性阻害物質は、脳血管性認知症や他の神経疾患の予防・治療薬となる可能性があり、社会的にも重要な成果であると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計39件（うち査読付論文 33件 / うち国際共著 27件 / うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 Tanaka Ken-ichiro, Shimoda Mikako, Kawahara Masahiro	4. 巻 17
2. 論文標題 Effects of selenium-containing compounds on Cu <sup>2+</sup> /Zn <sup>2+</sup> -induced neuronal cell death and potential application as therapeutic agents for neurological diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neural Regeneration Research	6. 最初と最後の頁 311 ~ 311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/1673-5374.317968	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 該当する
1. 著者名 Kawahara Masahiro, Tanaka Ken-Ichiro, Kato-Negishi Midori	4. 巻 1
2. 論文標題 Neurotoxicity of Aluminum and its link with neurodegenerative diseases.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Metallomics Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11299/metallomicsresearch.MR202104	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 該当する
1. 著者名 Kawahara Masahiro, Tanaka Ken-ichiro, Kato-Negishi Midori	4. 巻 22
2. 論文標題 Copper as a Collaborative Partner of Zinc-Induced Neurotoxicity in the Pathogenesis of Vascular Dementia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7242 ~ 7242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22147242	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 該当する
1. 著者名 Kawahara Masahiro, Kato-Negishi Midori, Tanaka Ken-ichiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Neurometals in the Pathogenesis of Prion Diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1267 ~ 1267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22031267	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 該当する

1. 著者名 Kubota Maho, Kobayashi Nahoko, Sugizaki Toshifumi, Shimoda Mikako, Kawahara Masahiro, Tanaka Ken-ichiro	4. 巻 15
2. 論文標題 Carnosine suppresses neuronal cell death and inflammation induced by 6-hydroxydopamine in an in vitro model of Parkinson's disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0240448 ~ 0240448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0240448	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 該当する

1. 著者名 Tanaka Ken-ichiro, Kasai Misato, Shimoda Mikako, Shimizu Ayane, Kubota Maho, Kawahara Masahiro	4. 巻 2019
2. 論文標題 Nickel Enhances Zinc-Induced Neuronal Cell Death by Priming the Endoplasmic Reticulum Stress Response	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oxidative Medicine and Cellular Longevity	6. 最初と最後の頁 1 ~ 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/9693726	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 該当する

1. 著者名 Kawahara Masahiro, Tanaka Ken-ichiro, Kato-Negishi Midori	4. 巻 70
2. 論文標題 Crosstalk of copper and zinc in the pathogenesis of vascular dementia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J. Clin Bio Nutr	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 該当する

1. 著者名 Kato-Negishi Midori, Sawayama Jun, Kawahara Masahiro, Takeuchi Shoji	4. 巻 12
2. 論文標題 Cell fiber-based 3D tissue array for drug response assay	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-11670-2	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 該当する

1. 著者名 川原正博、田中健一郎、根岸みどり	4. 巻 54
2. 論文標題 神経疾患発症におけるアミロイド形成タンパク質とニューロメタルのクロストーク	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 月刊「細胞」	6. 最初と最後の頁 35～38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 田中健一郎	4. 巻 37
2. 論文標題 微量金属元素のホメオスタシス崩壊が導く神経細胞死の誘導機構解明.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 薬学研究所の進歩	6. 最初と最後の頁 49-54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Tanaka Ken-ichiro, Shimoda Mikako, Kawahara Masahiro	4. 巻 17
2. 論文標題 Effects of selenium-containing compounds on Cu <sup>2+</sup> /Zn <sup>2+</sup> -induced neuronal cell death and potential application as therapeutic agents for neurological diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neural Regeneration Research	6. 最初と最後の頁 311～311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/1673-5374.317968	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 該当する

1. 著者名 Kawahara Masahiro, Tanaka Ken-ichiro, Kato-Negishi Midori	4. 巻 1
2. 論文標題 Neurotoxicity of Aluminum and its link with neurodegenerative diseases.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Metallomics Research	6. 最初と最後の頁 MR202104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 該当する



1. 著者名 Kawahara Masahiro, Tanaka Ken-ichiro, Kato-Negishi Midori	4. 巻 22
2. 論文標題 Copper as a Collaborative Partner of Zinc-Induced Neurotoxicity in the Pathogenesis of Vascular Dementia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7242 ~ 7242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22147242	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 該当する

1. 著者名 Kawahara Masahiro, Kato-Negishi Midori, Tanaka Ken-ichiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Neurometals in the Pathogenesis of Prion Diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1267 ~ 1267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22031267	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 該当する

1. 著者名 Tanaka Ken-ichiro, Kubota Maho, Shimoda Mikako, Hayase Tomoko, Miyaguchi Mamika, Kobayashi Nahoko, Ikeda Mayumi, Ishima Yu, Kawahara Masahiro	4. 巻 268
2. 論文標題 Thioredoxin-albumin fusion protein prevents urban aerosol-induced lung injury via suppressing oxidative stress-related neutrophil extracellular trap formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Environmental Pollution	6. 最初と最後の頁 115787 ~ 115787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.envpol.2020.115787	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 該当する

1. 著者名 Midori Kato Negishi, Jun Sawayama, Masahiro Kawahara, & ShojiTakeuchi	4. 巻 -
2. 論文標題 Cell fiber based 3D tissue array for drug response assay	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 該当する

1. 著者名 川原正博、田中健一郎、根岸みどり	4. 巻 54
2. 論文標題 神経疾患発症におけるアミロイド形成タンパク質とニューロメタルのクロストーク	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 月刊「細胞」	6. 最初と最後の頁 35-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 田中健一郎	4. 巻 37
2. 論文標題 微量金属元素のホメオスタシス崩壊が導く神経細胞死の誘導機構解明	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 薬学研究所の進歩	6. 最初と最後の頁 49-54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 田中健一郎	4. 巻 32
2. 論文標題 微量金属元素のホメオスタシス崩壊が導く神経細胞死の誘導機構解明	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedical Research on Trace Elements	6. 最初と最後の頁 16-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Kawahara M, Kato-Negishi M, Tanaka KI	4. 巻 22
2. 論文標題 Neurometals in the Pathogenesis of Prion Diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 1267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22031267	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 該当する

1. 著者名 Kubota M, Kobayashi N, Sugizaki T, Shimoda M, Kawahara M, Tanaka KI.	4. 巻 1
2. 論文標題 Carnosine suppresses neuronal cell death and inflammation induced by 6-hydroxydopamine in an in vitro model of Parkinson's disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0240448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0240448	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 該当する

1. 著者名 Nakano Y, Shimoda M, Okudomi S, Kawaraya S, Kawahara M, Tanaka KI.	4. 巻 12
2. 論文標題 Seleno-L-methionine suppresses copper-enhanced zinc-induced neuronal cell death via induction of glutathione peroxidase.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Metalloomics	6. 最初と最後の頁 1693-1701
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0mt00136h	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 該当する

1. 著者名 川原正博、水野大、定兼豊	4. 巻 11
2. 論文標題 神経疾患と亜鉛	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 亜鉛栄養治療	6. 最初と最後の頁 158-168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Sunagawa A, Negishi M, Nie M, Morimoto Y, Takeuchi S	4. 巻 1
2. 論文標題 Formation of a neuron-muscle construct using neural cell fibers and skeletal muscle tissue for biohybrid actuators	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 MicroTAS2020	6. 最初と最後の頁 991-992
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 該当する

1. 著者名 Kawahara M, Kato-Negishi M, Tanaka KI	4. 巻 25
2. 論文標題 Amyloids: Regulators of Metal Homeostasis in the Synapse	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 pii: E1441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25061441	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 該当する

1. 著者名 Kawahara M, Sadakane Y, Mizuno K, Kato-Negishi M, Tanaka KI.	4. 巻 21
2. 論文標題 Carnosine as a Possible Drug for Zinc-Induced Neurotoxicity and Vascular Dementia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 pii: E2570
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21072570	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 該当する

1. 著者名 Tanaka KI, Kawahara M.	4. 巻 27
2. 論文標題 Carnosine and Lung Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Curr Med Chem	6. 最初と最後の頁 1714-1725
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/0929867326666190712140545	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 該当する

1. 著者名 Tanaka KI, Shimoda M, Kasai M, Ikeda M, Ishima Y, Kawahara M	4. 巻 169
2. 論文標題 Involvement of SAPK/JNK Signaling Pathway in Copper Enhanced Zinc-Induced Neuronal Cell Death.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Toxicol Sci.	6. 最初と最後の頁 293-302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/toxsci/kfz043	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 該当する

1. 著者名 Kimura K, Nakano Y, Sugizaki T, Shimoda M, Kobayashi N, Kawahara M, Tanaka KI.	4. 巻 11
2. 論文標題 Protective effect of polaprezinc on cadmium-induced injury of lung epithelium.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Metallomics	6. 最初と最後の頁 1310-1320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9mt00060g.	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 該当する

1. 著者名 Tanaka KI, Kasai M, Shimoda M, Shimizu A, Kubota M, Kawahara M.	4. 巻 17
2. 論文標題 Nickel enhances zinc-induced neuronal cell death by priming the endoplasmic reticulum stress response.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oxid Med Cell Longev	6. 最初と最後の頁 9693726
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/9693726.	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 該当する

1. 著者名 Yamashita Y, Tanaka KI, Yamakawa N, Asano T, Kanda Y, Takafuji A, Kawahara M, Takenaga M, Fukunishi Y, Mizushima T.	4. 巻 17
2. 論文標題 Chemical modification-mediated optimisation of bronchodilatory activity of mepenzolate, a muscarinic receptor antagonist with anti-inflammatory activity.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical modification-mediated optimisation of bronchodilatory activity of mepenzolate, a muscarinic receptor antagonist with anti-inflammatory activity.	6. 最初と最後の頁 3339-3346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2019.06.016.	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 該当する

1. 著者名 川原正博、根岸みどり、田中健一郎	4. 巻 9
2. 論文標題 脳血管性認知症発症における亜鉛と銅のクロストーク	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 亜鉛栄養治療	6. 最初と最後の頁 56-65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 根岸みどり	4. 巻 9
2. 論文標題 人工細胞膜上のナノポア形成を利用したマイクロ RNA 検出技術	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ぶんせき	6. 最初と最後の頁 407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Tanaka KI1, Shimoda M1, Kasai M1, Ikeda M2, Ishima Y2, Kawahara M	4. 巻 Feb15
2. 論文標題 Involvement of SAPK/JNK signaling pathway in copper enhanced zinc-induced neuronal cell death.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Toxicol Sci. 2019 Feb 15. pii: kfz043. doi: 10.1093/toxsci/kfz043. [Epub ahead of print]	6. 最初と最後の頁 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/toxsci/kfz043	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 該当する

1. 著者名 Kawahara M, Tanaka KI, Kato-Negishi M.	4. 巻 10
2. 論文標題 Zinc, Carnosine, and Neurodegenerative Diseases.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nutrients. 2018 Jan 29;10(2). pii: E147. doi: 10.3390/nu10020147.	6. 最初と最後の頁 1-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu10020147	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 該当する

1. 著者名 Tanaka KI, Shimoda M, Kawahara M.	4. 巻 495
2. 論文標題 Pyruvic acid prevents Cu2+/Zn2+-induced neurotoxicity by suppressing mitochondrial injury.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun. 2018 Jan 1;495(1):1335-1341. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.11.152. Epub 2017 Nov 24.	6. 最初と最後の頁 1335-1341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.11.152	査読の有無 無
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 Sadakane Y, Kawahara M.	4. 巻 19
2. 論文標題 Implications of Metal Binding and Asparagine Deamidation for Amyloid Formation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci. 2018 Aug 19;19(8). pii: E2449. doi: 10.3390/ijms19082449.	6. 最初と最後の頁 1-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19082449	査読の有無 無
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 川原正博、根岸みどり、田中健一郎	4. 巻 54
2. 論文標題 亜鉛と神経疾患	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ファルマシア、54(7), 663-666 (2018).	6. 最初と最後の頁 663-666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 川原正博、田中健一郎、根岸みどり	4. 巻 37
2. 論文標題 神経系における亜鉛の役割、	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ClinicalNeuroscience	6. 最初と最後の頁 333-337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計42件 (うち招待講演 15件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 Kawahara Masahiro
2. 発表標題 Screening and Structure Determination of Protective Substances Against Senile Dementia: From Analytical Chemistry to Neurochemistry
3. 学会等名 31st International Symposium on Pharmaceutical and Biomedical Analysis (PBA2021) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川原正博
2. 発表標題 神経疾患発症における金属の影響：金属-金属および金属-タンパク質相互作用による神経細胞死
3. 学会等名 第74回日本酸化ストレス学会・第21回日本N0学会合同学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中健一郎
2. 発表標題 (研究奨励賞受賞講演)大気汚染による健康被害の予防法確立を目指して
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 根岸みどり
2. 発表標題 機能的な3次元神経組織構築のための細胞ファイバ技術
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会 / 第1回CJK国際会議(シンポジウム)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 3. 塩田沙智恵, 榊原緒妃菜, 久保田真帆, 下田実可子, 田中健一郎, 川原正博
2. 発表標題 6-hydroxydopamineによる神経細胞死・神経炎症に対するカルノシン(Ala-His)の有効性解析,
3. 学会等名 新アミノ酸分析研究会第11回学術講演会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 川原正博、徳永汐凜、田中健一郎
2. 発表標題 銅によって増強される亜鉛神経細胞死の分子メカニズム
3. 学会等名 第32回日本微量元素学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kawahara Masahiro
2. 発表標題 Screening and Structure Determination of Protective Substances Against Senile Dementia: From Analytical Chemistry to Neurochemistry
3. 学会等名 31st International Symposium on Pharmaceutical and Biomedical Analysis (PBA2021) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川原正博
2. 発表標題 神経疾患発症における金属の影響：金属-金属および金属-タンパク質相互作用による神経細胞死
3. 学会等名 第74回日本酸化ストレス学会・第21回日本NO学会合同学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川原正博
2. 発表標題 銅による神経毒性増強および神経疾患の発症
3. 学会等名 日本薬学会第141年会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 根岸みどり
2. 発表標題 機能的な3次元神経組織構築のための細胞ファイバ技術、第44回(2021.07.28-31)
3. 学会等名 日本神経科学大会 / 第1回CJK国際会議(シンポジウム)(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塩田沙智恵, 榊原緒妃菜, 久保田真帆, 下田実可子, 田中健一郎, 川原正博.
2. 発表標題 6-hydroxydopamineによる神経細胞死・神経炎症に対するカルノシン(Ala-His)の有効性解析, 2021年11月.
3. 学会等名 新アミノ酸分析研究会第11回学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川原正博、徳永汐凜、田中健一郎
2. 発表標題 銅によって増強される亜鉛神経細胞死の分子メカニズム
3. 学会等名 第32回日本微量元素学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中健一郎, 下田実可子, 高藤綾香, 高畑南咲, 門田佳人, 川上隆茂, 鈴木真也, 川原 正博
2. 発表標題 呼吸器疾患領域におけるメタロチオネインの機能解析
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川原正博、森 美和子、森田晃子、根岸みどり、田中健一郎
2. 発表標題 食肉中カルノシン類のHPLCによる定量分析
3. 学会等名 第31回日本微量元素学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 下田実可子, 田中健一郎, 中野由加里, 久保田真帆, 川原正博
2. 発表標題 Seleno-L-methionineによるCu/Zn依存神経細胞死の阻害効果
3. 学会等名 第31回日本微量元素学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中健一郎, 下田実可子, 中野由加里, 久保田真帆, 川原正博
2. 発表標題 亜鉛と銅の神経毒性に対するセレノメチオニンの効果
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中健一郎, 木村和真, 杉崎俊文, 中野由加里, 下田実可子, 川原正博
2. 発表標題 カドミウム依存の肺胞上皮細胞傷害に対するメタロチオネイン誘導剤の保護効果
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川原正博
2. 発表標題 アミノ酸・ペプチドから認知症の薬を創る
3. 学会等名 新アミノ酸分析研究会 第10回学術講演会 特別講演（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中健一郎
2. 発表標題 神経疾患や肺疾患の治療薬開発を目指したメタロミクス研究
3. 学会等名 第31回日本微量元素学会学術集会 受賞講演（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川原正博
2. 発表標題 銅による神経毒性増強および神経疾患の発症（シンポジウム「銅イオン：疾患との関連、その検出と制御」）
3. 学会等名 日本薬学会第141年会 （招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川原正博、田中健一郎：、
2. 発表標題 亜鉛による神経細胞死と老年性認知症
3. 学会等名 第46回日本毒性学会学術年会シンポジウム“ニューロジンの動態制御破綻からみた神経変性疾患研究の新展開”（2019.06.26～28、徳島）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tanaka K, Kawahara M
2. 発表標題 Mechanisms by which copper promotes zinc-induced neuronal cell death
3. 学会等名 ISTERH 2019 conference, (2019.09.22-26, Bali, Indonesia) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kawahara M, Shimoda M, Kubota M, Hiroki M, Tanaka KI
2. 発表標題 Molecular pathways of zinc-induced neurotoxicity: involvements in the pathogenesis of vascular dementia
3. 学会等名 The 6th meeting of International Society of Zinc Biology (ISZB2019), (2019.09.09-13, Kyoto, Japan) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kawahara M, Shimoda M, Kubota M, Hiroki M, Tanaka KI
2. 発表標題 Zinc neurotoxicity and the pathogenesis of vascular type dementia: synergistic interactions between copper and zinc
3. 学会等名 7th International Symposium on Metallomics (2019.06.30-07.03, Warsaw, Poland) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kawahara M, Shimoda M, Kubota M, Hiroki M, Kato-Negishi M, Tanaka KI
2. 発表標題 Carnosine as a possible drug for vascular dementia and lung diseases
3. 学会等名 15th International Symposium on Applied Bioinorganic Chemistry (ISABC), (2019.06.2-5, Nara, Japan) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tanaka K, Shimoda M, Takafuji A, Sugizaki T, Kawahara M.
2. 発表標題 Therapeutic effect of idebenone on pulmonary fibrosis via preferential suppression of fibroblast activity
3. 学会等名 CHEST Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中健一郎, 下田実可子, 廣木美香, 久保田真帆, 池田真由美, 異島優, 川原正博
2. 発表標題 亜鉛(Zn)/銅(Cu)の神経細胞死におけるSAPK/JNK経路の関与
3. 学会等名 第46回日本毒性学会学術年会 (2019.06.22-26, 徳島)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中 健一郎, 木村 和真, 杉崎 俊文, 中野 由加里, 下田 実可子, 川原 正博
2. 発表標題 パラブレジンクはメタロチオネイン誘導を介して、カドミウム依存の肺胞上皮細胞傷害を抑制する
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2019 (2019.10.29-30, 東京理科大、東京)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 根岸 みどり, 澤山 淳, 川原 正博, 竹内 昌治
2. 発表標題 ハイスループットスクリーニングのための3次元組織アレイ
3. 学会等名 日本薬学会第140年会 (京都、2020.03.25-28)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 久保田 真帆、鍋嶋 友惟子、中野 由加里、田中 健一郎、川原 正博
2. 発表標題 6-OHDA依存の神経細胞死に影響を与える微量金属の探索
3. 学会等名 日本薬学会第140年会（京都、2020.03.25-28）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中野 由加里、久保田 真帆、杉崎 俊文、川原 正博、田中 健一郎
2. 発表標題 胃潰瘍治療薬・パラプレジンの新たな薬理作用の発見
3. 学会等名 日本薬学会第140年会（京都、2020.03.25-28）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Midori Kato-Negishi, Jun Sawayama, and Shoji Takeuchi: , Proceedings of 23rd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Science, pp. 738-739
2. 発表標題 Fliber-shaped 3D tissue in a 96 well plate for high-throughput drug screening
3. 学会等名 Proceedings of 23rd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Science, pp. 738-739 (2019.10.27-31, Basel, Switzerland) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高藤綾香、木村和真、田中健一郎、川原正博
2. 発表標題 急性肺傷害発症後の抗酸化ペプチド・カルノシンの有効性解析
3. 学会等名 第35回日本微量栄養素学会学術集会（2018.6.9, 京都）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shimoda M, Tanaka K, Ishida T, Ishima Y, Kawahara M.
2. 発表標題 Preventive effect of Thioredoxin-Albumin Fusion Protein against Copper enhanced Zinc-induced neuronal cell death.
3. 学会等名 SRM2018 (2018.6.29-30, 宮城)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shimoda M, Shimizu A, Takafuji A, Ishida T, Ishima Y, Kawahara M, Tanaka K.
2. 発表標題 Preventive effect of Thioredoxin-Albumin Fusion Protein against Copper enhanced Zinc-induced Neurotoxicity.
3. 学会等名 WCP2018 (2018.7.1-6, 京都) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 下田実可子、葛西美里、清水綾音、川原正博、田中健一郎
2. 発表標題 亜鉛とニッケルの相互作用による神経細胞死の促進.
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2018 (2018.8.25, 福岡)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中健一郎、葛西美里、下田実可子、清水綾音、久保田真帆、川原正博
2. 発表標題 ニッケルは酸化ストレスを介して亜鉛による神経細胞死を促進する.
3. 学会等名 第6回メタロミクス研究フォーラム (2018.11.1-2, 東京)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 田中健一郎、葛西美里、下田実可子、清水綾音、久保田真帆、川原正博
2. 発表標題 亜鉛/ニッケルの相互作用による神経細胞死の促進とその促進機構の解明.
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2018(2018.10.11-14, 宮城)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中野由加里、木村和真、下田実可子、田中健一郎、川原正博
2. 発表標題 :ボラブレジンク (カルノシン-亜鉛錯体)はカドミウムによる肺胞上皮細胞傷害を抑制する.
3. 学会等名 第18回日本亜鉛栄養治療研究会・学術集会(2019.2.2, 大阪)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久保田真帆、田中健一郎、下田実可子、葛西美里、清水綾音、川原正博
2. 発表標題 金属-金属相互作用による神経細胞死に対するカルノシンの有効性の解析.
3. 学会等名 新アミノ酸分析研究会第8回学術講演会(2018.12.17, 東京)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川原正博
2. 発表標題 鉄の生理機能と神経疾患
3. 学会等名 第41回栄養アセスメント研究会教育セミナー(2018.06.30, 東京)(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川原正博
2. 発表標題 健康食品で認知症を予防する - 亜鉛とカルノシン -
3. 学会等名 神戸薬科大学 第26回健康食品講座 (2018.10.27、神戸) (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	根岸 みどり(加藤みどり)  (Negishi Midori)  (30300750)	武蔵野大学・薬学部・助教    (32680)	
研究分担者	田中 健一郎  (Ken-ichiro Tanaka)  (30555777)	武蔵野大学・薬学部・講師    (32680)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------