

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07973

研究課題名(和文) 病理的インスリン分泌亢進の分子機構

研究課題名(英文) Molecular mechanism underlying pathophysiological insulin secretion during early type 2 diabetes mellitus.

研究代表者

沼澤 聡 (NUMAZAWA, Satoshi)

昭和大学・薬学部・教授

研究者番号：80180686

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)：2型糖尿病初期に認められる高インスリン血症は、その予後と密接に関係しているとともに、アルツハイマー型認知症や大腸がんなどのリスク因子にもなっている。本研究は膵島細胞が酸化ストレスに高感受性であることに着目し、そのインスリン分泌における意義を明らかにすることを目的とした。本研究により、グルコース取り込みにより細胞内で発生した活性酸素がレドックス感受性TRPチャネルを活性化することが鋭敏なインスリン応答において生理的役割を担っていることが明らかになった。一方、持続的高血糖や脂質異常症で生じた親電子性物質がTRPチャネルの持続的活性化を引き起こし、病理的インスリン分泌に繋がることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Hyperinsulinemia often observed in the early type 2 diabetes mellitus has been shown to be associated with a higher risk of Alzheimer's disease and colorectal cancer. The present study focuses on characteristics of islet beta cells, which are susceptible to oxidative stress, and aims to clarify its pathophysiological significance. The present study demonstrated that the redox-sensitive TRP channels activated by reactive oxygen species produced in cells in response to the glucose uptake may have a physiological role in fast-acting insulin secretion. On the other hand, it is suggested that electrophiles produced by sustained high blood glucose levels as well as hyperlipidemia induces persistent activation of the TRP channel, inducing pathological insulin secretion.

研究分野：毒性学

キーワード：高インスリン血症 酸化ストレス TRPチャネル 膵島 活性酸素

1. 研究開始当初の背景

1-1 糖尿病と高インスリン血症

糖尿病の中でも2型糖尿病は、生活習慣や遺伝的要因などによりインスリン抵抗性をきたす疾患であり、我が国でも食生活や運動習慣などの生活習慣の変化や高齢化に伴い、糖尿病有病者やその予備群が増加している。糖尿病は高血圧症、脂質異常症などとともに、脳卒中、急性心筋梗塞などの重篤疾病の危険因子となる。また、網膜症、腎症、神経障害などの合併症は患者 QOL を低下させるとともに、生命予後を大きく左右することから、糖尿病の予防と治療は今後の生活習慣病対策における重要な課題となっている。

2 型糖尿病初期段階では、組織インスリン抵抗性と相前後してしばしば高インスリン血症が認められる。持続的な高インスリン状態はインスリン受容体のダウンレギュレーションや機能変化を介してインスリン抵抗性を増悪するため、糖尿病の予後と密接な関係がある。また、高血圧だけでなく動脈硬化、虚血性心疾患や大腸がん (Chang & Ulrich, *Diabetologia*, 46, 595-607, 2003) など、さまざまな生活習慣病の発症に関与し、さらに脳血管性やアルツハイマー型認知症のリスク因子にもなっている (Biessels et al., *Lancet Neurol.*, 5, 64-74, 2006) ことから、高インスリン血症は極めて重要な病態生理学的所見であるといえる。しかしながら、その発症メカニズムに関しては、血糖値を正常化するための代償的な生体応答として膵島の過形成が生じることは示されているものの、その分子機構に関してはほとんど明らかにされていない。現在高インスリン血症の治療は食事療法を中心に行われているが、高インスリン血症を引き起こす分子実体が明らかになれば、エビデンスに基づく生活習慣の指導をはじめ新規サプリメントや治療薬の開発に繋がり、高インスリン血症を引き起こす種々疾患の予防や予後改善に貢献できるものと期待される。

1-2 膵島細胞と活性酸素

インスリン分泌を担う膵細胞では、活性酸素 (ROS) を消去するスーパーオキシドディスムターゼ、グルタチオンペルオキシダーゼやカタラーゼなどの発現が極めて低いことが明らかになっている (Cornelius et al., *Free Radic Biol Med*, 14, 409-420, 1993)。また、これら抗酸化酵素に加え、細胞内レドックス制御に重要な役割を演じるグルタチオン (GSH) が、細胞のシスチン/グルタミン酸トランスポーター (Xc-) 活性が低いために低レベルに維持されていることを明らかにしている (Numazawa et al., *Am J Physiol Cell Physiol*, 295, C468-474, 2008)。低レベルのシスチンの補充により細胞内 GSH 量は劇的に増加すると同時に、酸化ストレスに対して抵抗性を示すことから、GSH 量が膵島細胞の糖毒性において重要な要因となることが示唆された。

それでは、なぜ膵島細胞では抗酸化因子が低レベルに維持されているのか？その生理的意義についてはほとんど報告がなく、細胞の機能すなわちグルコース誘発インスリン分泌 (GSIS) との関連性に興味を持たれた。現在定説となっているインスリン分泌機構は、細胞外グルコースを細胞が取り込むと、細胞内 ATP レベルの増加と ATP 依存性 K チャネル (KATP) の閉鎖による細胞膜の脱分極が生じ、電位依存性 Ca²⁺ チャネル (VDCC) が開口することによる Ca²⁺ の細胞内流入がトリガーとなり、インスリン顆粒の開口放出が起こるといったものである。また、グルコース代謝

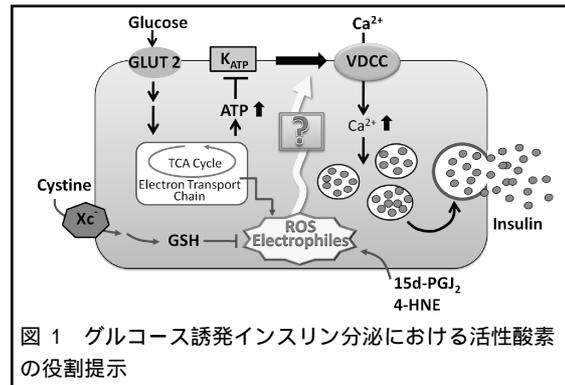


図1 グルコース誘発インスリン分泌における活性酸素の役割提示

物が細胞内 Ca²⁺ 濃度 ([Ca²⁺]_i) 上昇を契機とする開口放出機構に直接作用し増強する経路も知られている。いずれにしてもこれらの定説はグルコース代謝の結果インスリン分泌が生じるものであるが、この一連のインスリン分泌の惹起経路過程の内、[Ca²⁺]_i 上昇からインスリン分泌を惹起する点については明白であるが、[Ca²⁺]_i 上昇に至る細胞内イベントについては KATP-VDCC 経路以外のカチオンチャネルの関与も示唆されて (Drews et al., *Adv Exp Med Biol* 654, 115-163, 2010) おり、不明な点が残されている (図1)。

1-3 インスリン分泌における親電子物質感受性 TRP チャネルの役割

ROS が、代謝非依存性 GSIS のシグナルとして機能することが示唆されている (Pi et al., *Diabetes* 56, 1783-1791, 2007)。この仮説は、細胞内 ROS 消去系システムが細胞で低レベルに調節されている事実を良く説明し得る。しかしながら、どのようなメカニズムによりインスリン分泌が生じるのかについての細部は依然として不明である。すでに、膵島細胞に発現する非選択的カチオンチャネルである TRP チャネルの内、1 価金属を選択的に透過する TRPM5 や ROS で直接活性化される TRPM2 が GSIS に関与し、これらの欠損がいずれも前糖尿病病態を模倣することが明らかにされている (Colsooul et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 107, 5208-5213, 2010; Uchida et al., *Diabetes* 60, 119-126, 2011)。これらの研究により、TRP チャネルが生理的インスリン分泌機構 (GSIS) の一部を構成していることは広く受け入れられつつある。一方、比較的解析が進んでいない TRPA1 が膵島

や培養細胞で発現が高いこと、TRPA1の活性化が $[Ca^{2+}]_i$ 上昇とインスリン分泌を誘導することを我々が初めて明らかにし (Numazawa *et al.*, *Biol Pharm Bull*, **35**, 346-354, 2012) 他のグループ (Cao *et al.*, *PLoS One*, **7**, e38005, 2012) も異なる実験系で追跡した。TRPA1 アゴニストである4-ヒドロキシノネナール (4-HNE) や 15-deoxy-12,14-prostaglandin J2 (15d-PGJ2) などの親電子性物質は、2型糖尿病に随伴する高脂血症で増加することが知られており、これら親電子性の脂質代謝物に感受性が高いTRPA1などのカチオンチャネルの活性化と高インスリン血症の関連性に期待が持たれた。

2. 研究の目的

本申請研究では、これまで主に培養細胞を用いて示した、「細胞内外で生じた活性酸素や親電子性物質をTRPチャネルが感知して Ca^{2+} 流入とインスリン分泌を惹起する」という実験仮説を、遺伝子改変動物等を用いて証明することを目的とする。特に、TRPチャネルの中でTRPA1のインスリン分泌における機能を明らかにすることにより、生理的GSISと病理的インスリン分泌を作用する中心分子の異同を示す。本研究は、糖尿病予後の改善や治療標的を見出すことに繋がるものと考えられる。

3. 研究の方法

3-1 実験動物と膵島の単離

実験では雄性C57BL/6系(三協ラボサービス株式会社)およびNrf2遺伝子改変(Itoh K. *et al.* *Biochem Biophys Res Commun* **236**, 313-322, 1997)マウスを用いた。

膵臓を常法によりコラゲナーゼP溶液(Roche, 1.8 U/ mg, 0.25 mg/mL)により消化し、ハンドピッキング法により膵島を分離した。その後1 mM EGTAにより膵島細胞を分散し、ポリリジンでコートしたカバーガラスに播種し接着させた。一部の実験では、分散させずに膵島をそのまま実験に用いた。

3-2 $[Ca^{2+}]_i$ 応答

膵島細胞を5 μ M Fura2/AMで30分前処理した後、カバーガラスまたは膵島を顕微鏡上の灌流チャンバーにセットし、5.0 mM グルコース(5G)含有HKRB液(135mM NaCl, 3.6mM KCl, 2mM NaHCO₃, 0.5mM NaH₂PO₄, 0.5mM MgCl₂, 1.5mM CaCl₂)を循環させた。その後、20Gまたは、AITC(アリルイソチオシアネート)100 μ Mを循環させ、細胞内 Ca^{2+} の濃度の変化を測定した。測定は、Meta Fluor(日本ローパー社製)で行った。細胞内 Ca^{2+} の濃度は、340 nmと380 nmで励起される510nmの蛍光の比(Fex 340 nm/ Fex 380 nm)より求めた。

3-3 インスリン分泌量

96-wellプレートに膵島を1 wellあたり5個/150 μ L入れ、5G HKRBを20 μ L/hで循環させた。その後25G HKRBまたは100 μ M AITC

にスイッチして30分毎のサンプルを回収した。サンプル中のインスリン量は、超高感度マウスインスリン測定キット(森永生科学研究所)を用いて測定した。

4. 研究成果

4-1 膵島の $[Ca^{2+}]_i$ 応答

Nrf2は活性酸素や親電子物質を消去・除去する一連のタンパク質群の発現を担う転写因子である。Nrf2の欠損では、ミトコンドリアの細胞内呼吸で産生される活性酸素が増加することが明らかになっている(Kovac *et al.*, *Biochim Biophys Acta* **1850**, 794-801, 2015)。そこで、Nrf2遺伝子改変動物の分散膵島細胞を用いて、20G刺激による $[Ca^{2+}]_i$ 応答を検討した。その結果、Nrf2-/+と比較しNrf2-/-マウス由来の膵島細胞では、 $[Ca^{2+}]_i$ が顕著に増加した(図2A, B)。さらに、膵島を分散させずにそのままCa応答を検出した場合も、ほぼ同様にNrf2遺伝子改変動物で強いCa応答が認められた(図2C)。

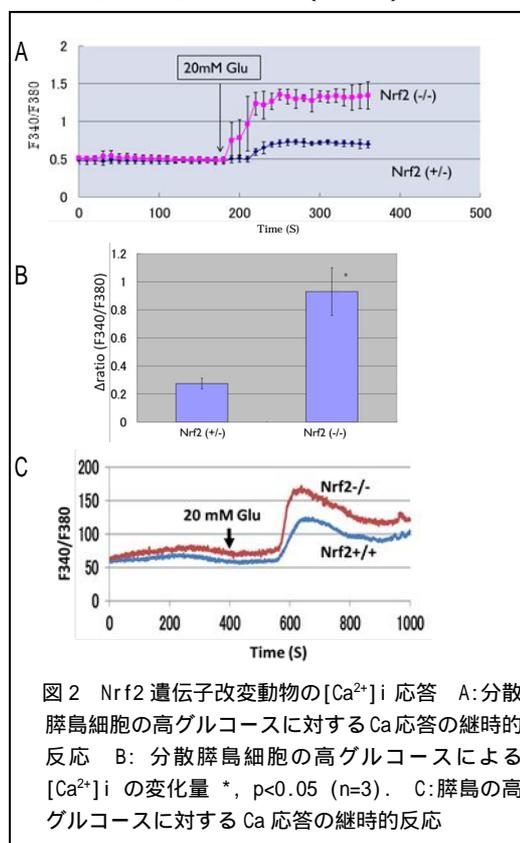


図2 Nrf2 遺伝子改変動物の $[Ca^{2+}]_i$ 応答 A:分散膵島細胞の高グルコースに対するCa応答の継続的反応 B: 分散膵島細胞の高グルコースによる $[Ca^{2+}]_i$ の変化量 *, $p < 0.05$ (n=3). C:膵島の高グルコースに対するCa応答の継続的反応

以上の結果より、高グルコース刺激に対するCa応答は、ROSにより一部正に制御されていることが強く示唆された。 $[Ca^{2+}]_i$ の増加は、GSISのサロゲートマーカーとして捉えることができる。従って、ROS消去において中心底な役割を担うGSHレベルが膵島では低く調節されていることは、血中グルコースの取り込みによりミトコンドリアで発生するROSを鋭敏に検知してインスリン分泌に繋げるための生理的意義として重要性を持つものと推定される。

次にTRPA1アゴニストAITCに対する膵島

細胞の応答性を検討した。高グルコース刺激による分散膵島細胞 Ca 応答が持続的であった(図 2A)のに対し、AITCは一過性の Ca 応答を引き起こした(図 3A)。この一過性の Ca 応答のパターンは、ラット 細胞由来 RINm5F 細胞で認められた Ca 応答性(Numazawa *et al.*, Biol Pharm Bull, **35**, 346-354, 2012)に類似した。AITC は膵島からのインスリン分泌を高グルコース刺激と同程度以上に促進し(図 3B) AITC にインスリン分泌促進作用があることが明らかになった。また、他の TRPA1 アゴニストであるシンナムアルデヒド(200 μ M) 4-HNE(10 μ M)や 15d-PGJ2(5 μ M)も類似の Ca 応答を誘導したが、TRPV1 アゴニストであるカプサイシン(5 μ M)は効果を示さなかった。AITC による膵島細胞の Ca 応答は、TRPA1 阻害剤の HC-030031(10 μ M)で抑制されたが、TRPV1 のアンタゴニストである capsazepine(30 μ M)では阻害されなかった。

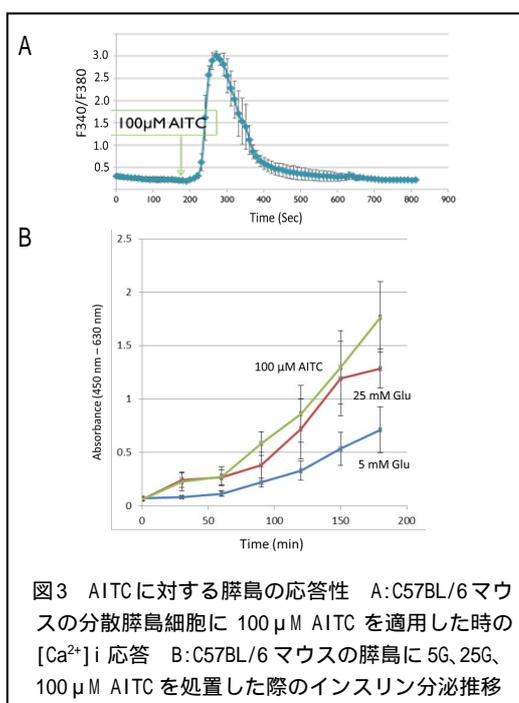


図3 AITCに対する膵島の応答性 A:C57BL/6マウスの分散膵島細胞に100 μ M AITCを適用した時の $[Ca^{2+}]_i$ 応答 B:C57BL/6マウスの膵島に5G、25G、100 μ M AITCを処置した際のインスリン分泌推移

以上の結果より、膵島細胞では TRPA1 の刺激によって Ca 応答とインスリン分泌が生じることが明らかになった。高脂肪食を負荷したマウスでは、膵島特異的に 4-HNE が蓄積することが報告(Higashi *et al.*, Biochem Biophys Res Commun, **461**, 612-617, 2015)されており、脂質異常症により膵島に蓄積した 4-HNE 等の親電子物質が TRPA1 を刺激することにより持続的なインスリン分泌に繋がっていることが示唆された。

一方、過酸化水素で活性化される TRPM2 が GSIS に関与することが明らかにされており(Uchida *et al.*, Diabetes **60**, 119-126, 2011)本研究においても過酸化水素が膵島の Ca 応答を引き起こすことを確認している。従って、細胞外グルコース濃度の上昇に応答する生理的 GSIS には主に TRPM2 などの ROS で直接活性化される TRP チャンネルが関与し、

これに加えて持続的高血糖や随伴する脂質異常症などの病理的条件下では TRPA1 などの親電子物質感受性 TRP チャンネルが持続的インスリン分泌に関わっていることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 13 件)

1 Hirata T, Cho YM, Suzuki I, Toyoda T, Akagi JI, Nakamura Y, Numazawa S, Ogawa K. (2018)

4-Methylthio-3-butenyl isothiocyanate mediates nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 activation by regulating reactive oxygen species production in human esophageal epithelial cells. *Food Chem Toxicol.* **111**:295-301. (査読有)

2 沼澤 聡 (2017) 神経毒の歴史と分類. *Clinical Neuroscience.* **35**:1380-1384. (査読無)

3 Hataoka K, Kaizaki-Mitsumoto A, Numazawa S. (2017) Alpha-PVP induces the rewarding effect via activating dopaminergic neuron. *J Toxicol Sci.* **42**:539-543. (査読有)

4 Kaizaki-Mitsumoto A, Hataoka K, Funada M, Odanaka Y, Kumamoto H, Numazawa S. (2017) Pyrolysis of UR-144, a synthetic cannabinoid, augments an affinity to human CB1 receptor and cannabimimetic effects in mice. *J Toxicol Sci.* **42**:335-341. (査読有)

5 Kanemaru Y, Suzuki T, Sassa A, Matsumoto K, Adachi N, Honma M, Numazawa S, Nohmi T. (2017) DNA polymerase kappa protects human cells against MMC-induced genotoxicity through error-free translesion DNA synthesis. *Genes Environ.* **39**:6. (査読有)

6 Nawata S, Kohyama N, Uchida N, Numazawa S, Ohbayashi M, Kobayashi Y, Iwata M, Nakajima T, Saito H, Izuka A, Yamamoto T. (2016) The pharmacokinetics of mianserin suppositories for rectal administration in dogs and healthy volunteers: a pilot study. *J Pharm Health Care Sci.* **2**:12. (査読有)

7 Ashino T, Yamamoto M, Numazawa S. (2016) Nrf2/Keap1 system regulates vascular smooth muscle cell apoptosis for vascular homeostasis: role in neointimal formation after vascular injury. *Sci Rep.* **6**:26291. (査読有)

8 Xu Z, Ohtaki H, Watanabe J, Miyamoto K, Murai N, Sasaki S, Matsumoto M, Hashimoto H, Hiraizumi Y, Numazawa S, Shioda S. (2016) Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) contributes to the proliferation of hematopoietic progenitor cells in murine bone marrow via PACAP-specific receptor.

Sci Rep, 6:22373. (査読有)

9 Kaizaki-Mitsumoto A, Noguchi N, Yamaguchi S, Odanaka Y, Matsubayashi S, Kumamoto H, Fukuhara K, Funada M, Wada K, Numazawa S. (2016) Three 25-NBOMe-type drugs, three other phenethylamine-type drugs (25I-NBMD, RH34 and escaline), eight cathinone derivatives and a phencyclidine analog MMXE, newly identified in ingredients of drug products before they were sold on the drug market. *Forensic Toxicol*, **34**, 108-114. (査読有)

10 Hori M, Nakamachi T, Shibato J, Rakwal R, Shioda S, and Numazawa S. (2015) Unraveling the Progression of Ischemic Core Genome-Wide by Bioinformatics Analysis of Permanent Middle Cerebral Artery Occlusion (PMCAO) Mouse Model Brain Regions Genes. *Transcriptomics*, **3**:2. (査読有)

11 松澤有希, 伊藤雄太, 鈴木悠花, 奥村恵子, 神山泰介, 大蔵晋平, 末木博彦, 真鍋厚史, 沼澤聡, 中田土起丈 (2015) ニッケルとパラジウムの交叉感作に関する検討. *日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会雑誌*, **9**, 169-174. (査読有)

12 Hori M, Nakamachi T, Shibato J, Rakwal R, Shioda S, and Numazawa S. (2015) Unraveling the specific ischemic core and penumbra transcriptome in permanent middle cerebral artery occlusion model mice brain treated with neuropeptide PACAP38. *Microarrays*, **4**, 2-24. (査読有)

13 芦野隆, 沼澤聡 (2015) Nrf2 酸化ストレス応答系による血管内膜肥厚制御. *昭和学会雑誌*, **75**, 120-125. (査読有)

[学会発表](計 31 件)

1 沼澤聡, 澤口聡子, 生体の巢構造データの nested analysis による追加解析からもたらされたこと. 第 88 回日本衛生学会学術総会(シンポジウム), 2018 年 3 月, 東京.

2 芦野隆, 寺島実華子, 川添祐美, 柴肇一, 真鍋厚史, 沼澤聡. エンドトキシンショックによる多臓器障害における長鎖分割ポリリン酸の保護効果. *日本薬学会第 138 年会*, 2018 年 3 月, 金沢.

3 服部夏実, 沼澤聡, 熊本浩樹. 危険ドラッグ中に含まれる不純物の分析. *日本薬学会第 138 年会*, 2018 年 3 月, 金沢.

4 旗岡恭子, 光本(貝崎)明日香, 大澤美佳, 船田正彦, 沼澤聡. 危険ドラッグ燃焼煙中に含まれる XLR-11 熱分解物の中枢作用. *日本薬学会第 138 年会*, 2018 年 3 月, 金沢.

5 渡邊円香, 光本(貝崎)明日香, 沼澤聡. メラトニン代謝物 5-メトキシトリプタミンの中枢作用. *日本薬学会第 138 年会*, 2018 年 3 月, 金沢.

6 芦野隆, 山本雅之, 沼澤聡. Nrf2 欠損による薬物代謝能低下とシトクロム P450 誘導能

の低下. *フォーラム 2017 衛生薬学・環境トキシコロジー*, 2017 年 9 月, 仙台.

7 芦野隆, 山本雅之, 沼澤聡. Nrf2 欠損によるペントバルビタール代謝遅延とシトクロム P450 遺伝子発現抑制. 第 44 回日本毒性学会学術年会, 2017 年 7 月, 横浜.

8 寺島実華子, 芦野隆, 田中大貴, 瀧上彩香, 川添祐美, 柴肇一, 真鍋厚史, 沼澤聡. エンドトキシンショックにおける長鎖分割ポリリン酸の致死率低下効果. 第 44 回日本毒性学会学術年会, 2017 年 7 月, 横浜.

9 沼澤聡. 神経剤 VX の毒性. 第 39 回日本中毒学会総会・学術集会(パネルディスカッション), 2017 年 6 月, つくば.

10 光本(貝崎)明日香, 服部夏実, 渡邊円香, 宮本和幸, 田中広紀, 粟屋真理子, 渡邊徹, 林宗貴, 沼澤聡. メラトニン中毒例におけるメラトニンおよび代謝物の血中濃度測定. 第 39 回日本中毒学会総会・学術集会, 2017 年 6 月, つくば.

11 沼澤聡. 新興デザイナー・ドラッグの精神に及ぼす影響. *日本歯科保存学会 2017 年度春期学術大会(第 146 回)(招待講演)*, 2017 年 6 月, 青森.

12 服部夏実, 沼澤聡. ICP-MS を用いた危険ドラッグ中の金属パターン分析. *日本薬学会第 137 年会*, 2017 年 3 月, 仙台.

13 旗岡恭子, 光本(貝崎)明日香, 沼澤聡. 合成カンナビノイド UR-144 熱分解物のマウスにおける精神薬理作用. *日本薬学会第 137 年会*, 2017 年 3 月, 仙台.

14 光本(貝崎)明日香, 渡邊円香, 宮本和幸, 佐々木純, 林宗貴, 沼澤聡. 急性カフェイン中毒例におけるカフェインおよび代謝物の血中濃度推移. *日本薬学会第 137 年会*, 2017 年 3 月, 仙台.

15 光本(貝崎)明日香, 旗岡恭子, 服部夏実, 田中佐知子, 沼澤聡. Alpha-PVP induces the rewarding effect via activating dopaminergic neuron. 第 90 回日本薬理学会年会, 2017 年 3 月, 長崎.

16 沼澤聡. 新興デザイナー・ドラッグの精神作用と毒性. *日本法科学技術学会第 22 回学術集会(特別講演)*, 2016 年 11 月, 東京.

17 綿山真由, 甘利美佳, 吉川佳那, 芦野隆, 山本雅之, 沼澤聡. Nrf2/Keap1 酸化ストレス応答システムによるマクロファージおよび血管平滑筋細胞遊走制御を介した血管内膜肥厚抑制機構. *フォーラム 2016 衛生薬学・環境トキシコロジー*, 2016 年 9 月, 東京.

18 服部夏実, 沼澤聡. 危険ドラッグ中の有害金属の分析. *フォーラム 2016 衛生薬学・環境トキシコロジー*, 2016 年 9 月, 東京.

19 清水菜津美, 旗岡恭子, 光本(貝崎)明日香, 沼澤聡. -PVP の精神作用発現機構. *フォーラム 2016 衛生薬学・環境トキシコロジー*, 2016 年 9 月, 東京.

20 光本(貝崎)明日香, 旗岡恭子, 沼澤聡. 吸入曝露による合成カンナビノイドの毒性評価. *日本法中毒学会第 35 年会*, 2016 年 7

月，大阪。

21 旗岡恭子，光本(貝崎)明日香，沼澤聡。精神依存性に対する合成カンナビノイドと合成カチノンの併用効果，*日本法中毒学会第35年会*，2016年7月，大阪。

22 宮本和幸，丸田雄一，高安弘美，渡邊円香，光本(貝崎)明日香，田中広紀，向後麻里，佐々木純，沼澤聡，林宗貴。血液透析が奏功した急性カフェイン中毒の2例，*第38回日本中毒学会総会・学術集会*，2016年7月，新潟。

23 芦野隆，山本雅之，沼澤聡。Monocyte chemotactic protein-1による単球/マクロファージ浸潤・遊走におけるレドックス感受性転写因子Nrf2の役割，*第43回日本毒性学会学術年会*，2016年6月，名古屋。

24 沼澤聡。転写因子Nrf2の核移行制御に関わる情報伝達，*第43回日本毒性学会学術年会(シンポジウム)*，2016年6月，名古屋。

25 阿部和正，青木悟，光本(貝崎)明日香，沼澤聡。CPP法を用いた危険ドラッグ成分の精神依存性評価，*日本薬学会第136年会*，2016年3月，横浜。

26 青木悟，阿部和正，高橋瑠里子，光本(貝崎)明日香，沼澤聡。危険ドラッグの吸入暴露装置の開発と検証，*日本薬学会第136年会*，2016年3月，横浜。

27 高橋瑠里子，光本(貝崎)明日香，日下部幸祐，石井歩，沼澤聡。類似カチノン系指定薬物がマウスに与える影響，*日本薬学会第136年会*，2016年3月，横浜。

28 沼澤聡。最近の薬物乱用の動向。*日本中毒学会東日本地方会第30回学術集会(トピックス)*，2016年1月，東京。

29 沼澤聡。新興デザイナー・ドラッグの現状と今後，*第9回日本緩和医療薬学会(教育講演)*，2015年10月，横浜。

30 徐枝芳，大滝博和，渡邊潤，平泉裕，沼澤聡，塩田清二。Expression and localization of PACAP specific receptor (PAC1R) in the mouse bone marrow. *第36回日本炎症・再生医学会*，2015年7月，東京。

31 光本(貝崎)明日香，野口直輝，山口紗希，小田中友紀，松林智子，熊本浩樹，船田正彦，和田，沼澤聡。新規危険ドラッグ原料の構造決定，*日本法中毒学会第34年会*，2015年6月，福岡。

〔図書〕(計4件)

1 沼澤聡(2018年)臨床中毒学，トキシコロジー，日本毒性学会教育委員会編，朝倉書店，352-358ページ。

2 沼澤聡(2017年)総論 免疫測定法，薬毒物試験法と注解，日本薬学会編，東京化学同人，19-23ページ。

3 沼澤聡(2016年)SB045 代表的な中毒原因物質の解毒処置法を説明できる，SB046 代表的な中毒原因物質(乱用薬を含む)の試験法を列挙し、概説できる，スタンダード薬学シリーズ 5 衛生薬学 健康と環境，東京化

学同人，291-305ページ。

4 沼澤聡(2016年)SB027 毒物劇物の取扱いに係る規定について概説できる，スタンダード薬学シリーズ 1 薬学総論 薬学と社会，東京化学同人，186-193ページ。

〔その他〕

ホームページ等

<http://www10.showa-u.ac.jp/~toxicol/index.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

沼澤 聡 (NUMAZAWA, Satoshi)

昭和大学・薬学部・教授

研究者番号：80180686

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

光本(貝崎) 明日香 (KAIZAKI-MITSUMOTO, Asuka)

昭和大学・薬学部・講師

研究者番号：70407443

(4) 研究協力者

石井 俊一 (ISHII, Shunichi)

田中 万穂 (TANAKA, Maho)

濱口 桃絵 (HAMAGUCHI, Momoe)

大野 小百合 (Ohno, Sayuri)