

令和元年6月27日現在

機関番号：32305

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08266

研究課題名(和文)膜輸送体OCTN1による神経細胞内制御機構解明と精神・神経疾患バイオマーカー探索

研究課題名(英文)Elucidation of intracellular mechanisms underlying neuronal maturation promoted by solute carrier OCTN1 and biomarker exploration in neuropsychiatric disorders

研究代表者

中道 範隆 (NAKAMICHI, Noritaka)

高崎健康福祉大学・薬学部・教授

研究者番号：10401895

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)：膜輸送体OCTN1の薬物治療学的意義を解明する目的で、OCTN1による神経成熟促進の細胞内メカニズム、およびOCTN1の良好な生体内基質ergothioneine (ERGO) がストレス性精神・神経疾患のバイオマーカーとなる可能性について検討した。その結果、OCTN1を介した細胞内へのERGOの取り込みは神経栄養因子の誘導およびmTORやTrkBシグナルの活性化を介して神経分化や神経成熟を促進することが示された。また、うつ症状の重症度と血中ERGO濃度の間に正の相関傾向があり、ERGOがストレス性精神・神経疾患のバイオマーカーとなる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ERGOによる神経分化および神経成熟促進の細胞内メカニズムが解明されたことにより、水溶性化合物の経口摂取により神経細胞内シグナルを活性化できることが示された。ERGOをシード化合物とする精神・神経疾患の新規治療薬開発への発展が期待される。また、ERGOがストレス性精神・神経疾患のバイオマーカーとなる可能性が示され、今後さらに研究が進むことにより早期診断への応用が期待される。今回の研究をモデルケースとして、他の疾患のバイオマーカー探索にも応用できる。

研究成果の概要(英文)：To clarify the pharmacotherapeutic role of the carnitine/organic cation transporter OCTN1, we examined intracellular mechanisms underlying neuronal differentiation and maturation promoted by OCTN1 and whether the in vivo substrate of OCTN1, ergothioneine (ERGO), is available as a biomarker for depression. OCTN1-mediated ERGO uptake promoted neuronal differentiation and maturation through the induction of neurotrophic factors and the activation of mechanistic target of rapamycin (mTOR) and tropomyosin receptor kinase B (TrkB) signaling. There was a positive correlation between the severity of depressive symptoms and ERGO concentration in the blood, suggesting that ERGO could be used as a biomarker for stress-induced neuropsychiatric disorders including depression.

研究分野：神経薬理学

キーワード：脳・神経 脳神経疾患 神経科学 薬理学 輸送担体

1. 研究開始当初の背景

うつ病は罹患率の非常に高い精神疾患であり、生涯有病率はおおよそ 7-15%程度にも上るといわれている。また、重度になれば社会生活に著しい支障をきたすことから、うつ病に対する有効な治療法の確立は我が国の最優先課題の一つである。近年、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) のように副作用が少なく比較的高いコンプライアンスを得られる治療薬が開発されたが、奏効率は 60~70%程度と十分な効果が得られない場合も多くある。また、薬効発現に数週間を要するなど作用機序が十分に解明されているとはいえず、うつ病の薬物治療には未だ不明な点が多く残されているのが現状である。モノアミン仮説やモノアミン受容体仮説、近年では神経栄養因子仮説など、うつ病の発症機序にはいくつかの仮説が提唱されているが、いずれも抗うつ薬の作用機序を説明するのに十分なものはなく、未だ明らかとなっていない分子機構が抗うつ薬の作用発現やうつ病の発症に関与しているものと推察される。

溶質輸送担体 (SLC トランスポーター) は、基質認識性や生理的役割から生理的トランスポーターと薬物トランスポーターに分類することができる。うつ病の薬物治療に SSRI や SNRI が用いられていることから明らかなように、神経伝達物質の輸送担体である生理的トランスポーターは既に精神・神経疾患の治療標的として考えられている。一方、生体異物である薬物の輸送に関与する薬物トランスポーターと精神・神経疾患の発症あるいは治療との関連はほとんど解明されていない。しかしながら、近年薬物トランスポーターによる神経伝達物質の輸送や薬物トランスポーター欠損マウスが抗不安薬処置マウスと同様の行動薬理学的性質を示す可能性、さらには有機カチオントランスポーター OCT2 がパーキンソン病の発症機序に関与する可能性等が示されており、生理的トランスポーターと同様に薬物トランスポーターの精神・神経疾患治療標的としての可能性やその発症機序への関与が着目されている。

2. 研究の目的

近年、我々は薬物トランスポーターに分類されるカルニチン/有機カチオントランスポーター OCTN1 の遺伝子欠損マウスを作製し、抗酸化物質 ergothioneine (ERGO) が生体内基質であることを見出し、OCTN1 が小腸、肝臓、腎臓および脳において機能的に発現していることを明らかとした。さらに、脳において OCTN1 が神経幹細胞および神経細胞に機能的に発現しており、神経幹細胞から神経細胞への分化や神経細胞の成熟を制御している可能性を示した。また、我々は最近の研究成果として、OCTN1 の良好な生体内基質 ERGO が経口摂取後に脳へと移行し、神経新生を促進することによって、抗うつ作用を発揮する可能性を見出した。しかしながら、OCTN1 を介した ERGO の細胞内取り込みによる神経分化促進や神経成熟制御の細胞内メカニズムの詳細については明らかとなっていない。これまでに ERGO が神経分化を促進させる転写制御因子 math1 の誘導を伴い、神経分化を促進する可能性が示されている。Math1 の誘導を伴い神経分化を促進する分子として、神経栄養因子が報告されている。また、ERGO はアミノ基およびカルボキシル基を有するアミノ酸である。そこで、神経栄養因子を誘導する上流シグナルとして、アミノ酸感受性シグナルである mechanistic target of rapamycin (mTOR) の関与を考えた。一方、OCTN1 のシナプス形成制御への関与は明らかとなっていないため、先ず OCTN1 がシナプス形成制御に関与することを確認し、次に神経分化促進と同じく mTOR や tropomyosin receptor kinase B (TrkB) シグナルが関与するのかについて検討を加えることにした。

一方、うつ病をはじめとする精神・神経疾患の発症を早期発見することが難しいことの一因として、有効なバイオマーカーの不在が挙げられる。症状から発症が確定した段階では、長期間の治療が必要なまでに病状が進行していることが多い。そこで健康診断時の血液検査等で簡便かつ早期に精神・神経疾患の発症を診断する方法の開発が望まれる。コルチゾールはストレス応答性に分泌されストレスの指標となるが、生体にはフィードバック機構が備わっているため、血中コルチゾール濃度の増加は長時間持続しない。そこでコルチゾール応答性に長時間持続する生体反応として、腎尿細管上皮細胞の膜輸送体発現変動に着目した。また、ERGO は生体内で代謝が少ない安定な化合物であり、その血中濃度は腎尿細管上皮細胞に発現する OCTN1 による再吸収によって制御されている。以上の知見から、コルチゾールに曝露されたときの腎尿細管上皮細胞 OCTN1 発現が変動することにより、生体内基質である ERGO の血中濃度が変動するため、ERGO がストレス性精神・神経疾患のバイオマーカーとなる可能性が考えられる。

以上より、本研究では、OCTN1 による神経分化・成熟の細胞内制御メカニズムを解明すること、ストレス性精神・神経疾患のバイオマーカーとして ERGO が使用できる可能性を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1)細胞培養法

マウス大脳皮質由来培養神経幹細胞

マウス胎児脳より大脳皮質を摘出し、bFGF および EGF を含む無血清培地中にて非接着培養を行った。細胞塊を回収し、再懸濁してから ERGO を添加した培地中で再度非接着培養を行った。次いで、細胞塊を回収、再懸濁後、増殖因子を含まない血清添加培地中にて接着培養し、分化誘導を行った。分化誘導後の細胞について、神経細胞マーカー α -tubulin あるいはアストロサイトマーカー glial fibrillary acidic protein (GFAP) を一次抗体として免疫染色を行い、各抗体陽性細胞数を指標に細胞分化能を評価した。

マウス海馬由来初代培養神経細胞

マウス胎児脳より海馬を摘出し、酵素処理により細胞を分散した後、Neurobasal™ Media, Electro 中で接着培養を行った。その後、3日毎に半量の培地交換を行い、9-12日間培養して実験に使用した。

ヒト腎尿細管上皮細胞株 (HK-2)

HK-2 細胞 (human kidney-2 cell) を 10% FBS 含有 DMEM/Ham's F-12 培地に懸濁してディッシュに播き、37℃, 5% CO₂ インキュベーター中で培養した。その後、2日毎に培地交換を行い、実験に使用した。

(2)定量 PCR 法

培養終了後の細胞あるいはマウスの大脳皮質・海馬から、核酸抽出試薬 ISOGEN (ニッポンジーン) を用いて total RNA を抽出した。得られた total RNA 1 µg を逆転写酵素と反応させることにより、cDNA を調製した。この cDNA を鋳型として、THUNDERBIRD SYBR qPCR Mix (TOYOBO) を用いた PCR 反応を行った。ハウスキーピング遺伝子 (GAPDH あるいは 36B4) に対する相対値として目的遺伝子の発現量変化を評価した。

(3)ウェスタンブロット法

培養終了後の細胞あるいはマウスの大脳皮質・海馬をホモジナイズし、SDS 電気泳動を行い、泳動終了後のゲルを、polyvinylidene difluoride 膜にプロットしたのち、Block ace (DS ファーマバイオメディカル) 中で1時間ブロッキングを行った。一次抗体と室温で2時間反応させたのち、各抗体の免疫動物に対応するペルオキシダーゼ標識された二次抗体と室温で1時間反応させた。ECL™ 検出用試薬と1分間反応させ、ルミノ・イメージアナライザーにより抗体陽性プロットを検出した。得られた免疫陽性プロットは、画像解析ソフト ImageJ を用いて光学濃度 (OD 値) を算出することにより、数値化して評価した。

(4)免疫染色法

培養終了後の細胞を 4% paraformaldehyde で固定し、3%ウシ血清アルブミン中で1時間ブロッキングを行った。また、マウスを灌流固定した後、脳切片を作製し、Block ace 中で1時間ブロッキングを行った。一次抗体と4℃で一晩反応させた後、各抗体の免疫動物に対応する Alexa Fluor 色素あるいはビオチンで標識された二次抗体と反応させた。染色後のサンプルは顕微鏡による観察を行い、画像を取得して解析を行った。

(5)[³H]ERGO および [³H]carnitine 放射活性の測定

培養終了後の細胞を放射標識された OCTN1 の典型基質 ([³H]ERGO) あるいは OCTN2 の典型基質 ([³H]carnitine) を含む培地中でインキュベートした。反応終了後、細胞を可溶化し、シンチレーションカクテルを加え、細胞に取り込まれた放射活性を液体シンチレーションカウンターにより測定した。

(6)尾懸垂試験

50 mL 遠沈管の先を切ったものにマウスの尻尾を入れ (マウスが尻尾を使ってよじ登ってくるのを防ぐため) ビニールテープで尻尾をスタンドに貼り付け、ビデオカメラで撮影した。無動時間を抑うつ症状の指標として評価した。

(7)ストレスマーカーの測定

Rabbit anti-sheep IgG がコーティングされた 96 well プレートに、希釈した血漿、corticosterone が結合した AChE tracer および corticosterone EIA antiserum を添加し、競

合法によって corticosterone の濃度を算出した。また、脾臓を取り出し血液を拭き取ってから重さを量り、体重で除することで体重あたりの脾臓重量を算出した。

(8) 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法

血液サンプルは、アセトニトリル沈殿後に遠心分離して除タンパクを行い、分析カラム (Nacalai Tesque, Cosmosil HILIC) にインジェクトした。10 mM 酢酸アンモニウムとアセトニトリルを 20:80 の割合で混合した移動相を用いて送液ポンプにより 1 mL/min の流速で溶出し、UV 検出により測定した。

4. 研究成果

(1) OCTN1 基質 ERGO による神経分化・成熟制御機構

我々はこれまでに、OCTN1 が脳において機能的に発現しており、神経細胞の分化や成熟に関与することを明らかとし、OCTN1 の良好な生体内基質 ERGO が抗うつ作用を有する可能性を示した。そこで本研究では、OCTN1 を介した ERGO の脳内分布がどのような作用機序で抗うつ効果を発揮するのかを、ERGO の神経分化やシナプス形成制御メカニズムの解析から明らかにしようと試みた。まず、OCTN1 による神経分化促進の細胞内メカニズムについて検討した。ERGO はアミノ基とカルボキシル基を有するアミノ酸であることから、アミノ酸受容センサーである機構的ラパマイシン標的タンパク質 mTOR のシグナル伝達が関与する可能性に着目した。マウス大脳皮質由来培養神経幹細胞に ERGO を曝露すると、リン酸化 mTOR の発現が増加し、さらに神経栄養因子 NT4/5 が誘導された。また、mTOR 阻害剤、NT4/5 受容体阻害剤、それら下流シグナル経路阻害剤のいずれの同時添加によっても、ERGO による神経分化促進は有意に抑制された。したがって、OCTN1 により神経幹細胞内に取り込まれた ERGO は、mTOR の活性化を介して神経栄養因子を誘導し、神経細胞への分化を促進すると推察される。

海馬由来初代培養神経細胞のメディウム中に ERGO を添加して培養し、各種神経マーカーの発現変動を調べたところ、シナプスマーカー Synapsin1、神経細胞骨格マーカー α -tubulin の mRNA 及びタンパク発現量が有意に増加した。また、Synapsin1 と神経細胞骨格タンパク MAP2 を 1 次抗体とした免疫染色を行ったところ、シナプス密度の指標となる神経突起 1 μ m 当たりの Synapsin1 陽性点の数が ERGO 曝露により有意に増加した。したがって、ERGO はシナプス形成促進作用を有する可能性が示された。次に、その作用機序を明らかにするため、ERGO が神経栄養因子を誘導するのかについて検討を加えた。海馬培養神経細胞を ERGO 添加条件下で培養すると、神経栄養因子の中でも NT-3、NT-5 の mRNA 発現が有意に増加した。さらに、TrkB 阻害剤の前処置により、ERGO による Synapsin1 の増加はみられなくなった。また、ERGO が mTOR シグナルの活性化に関与する可能性についても検討した。海馬培養神経細胞への ERGO 曝露により、mTOR のリン酸化が濃度依存的に増加した。以上より、ERGO は mTOR シグナルを活性化させて神経栄養因子 NT-3 及び NT-5 を誘導し、TrkB シグナルの活性化を介して海馬神経細胞におけるシナプス形成を促進する可能性が示された。

培養細胞で明らかとなった細胞内メカニズムと同様のメカニズムでマウスにおいても神経分化及びシナプス形成が促進されるのかについて検討を加えた。マウスに ERGO を経口摂取させたところ、培養細胞で明らかとなった細胞内メカニズムと同様のメカニズムで神経分化および神経成熟が促進されることが示された。OCTN1 の ERGO 細胞内取り込みによる神経分化・成熟促進の細胞内メカニズム解明は、うつ病だけでなく mTOR や TrkB シグナル異常の関与する他の精神・神経疾患治療に対しても有用な知見をもたらすことが期待される。経口摂取された薬物が神経細胞内で作用するためには、消化管吸収された後、血液脳関門を通過し、神経細胞内へと取り込まれる必要がある。しかしながら、水溶性の高い化合物は細胞膜透過性が低いいため、経口摂取後にほとんど神経細胞内まで到達しない。一方、ERGO の血中および臓器中濃度を制御している膜輸送体 OCTN1 は神経細胞を含む生体内に幅広く発現しているため、ERGO は水溶性化合物にも関わらず経口摂取後に神経細胞内へと送達される。本研究において OCTN1 の ERGO 細胞内取り込みを介した神経細胞の mTOR や TrkB シグナルの活性化が実証されたことにより、水溶性化合物の経口摂取による神経細胞内シグナル活性化の可能性が示された。

(2) OCTN1 基質 ERGO がストレス性精神・神経疾患のバイオマーカーとなる可能性

ストレスによる OCTN1 の腎尿細管上皮細胞における発現変動に着目し、ERGO がストレス性精神・神経疾患のバイオマーカーとなる可能性について検討を加えた。HK-2 細胞にコルチゾールを曝露後、種々の膜輸送体 mRNA 量を測定したところ、OCTN1 の発現上昇が確認された。一方、コルチゾール曝露によって、OCTN2をはじめ、MRP1、PEPT2等の膜輸送体の発現量に目立った変化は認められなかった。次に、HK-2 細胞において、OCTN1 の良好な基質である ERGO の放射標識体の取り込みを検討したとこ

る、デキサメタゾン曝露群において有意に増加した。一方、OCTN2 の良好な基質であるカルニチンの取り込み量に変化は見られなかった。ERGO の取り込み量の増加はコルチゾール曝露によっても観察され、また、添加するグルココルチコイドの濃度依存的に増加した。コルチゾール曝露による ERGO 取り込み活性の上昇について Eadie-Hofstee plot 解析を行ったところ、Vmax 値が増加し、発現量の増加と対応した。

ヒトでのうつ病発症に近いモデルとして、慢性ストレス負荷により増悪したうつ症状に対する ERGO の効果を調べるため、マウスに 3 週間継続的に 1 日 4 時間の拘束ストレスを負荷し、その期間中タモギタケエキス末混合餌を与え続けた。3 週間のストレス負荷終了後に尾懸垂試験を行い、ストレスマーカーである血漿中コルチコステロン、相対脾臓重量、体重を測定した。また、ストレスによる ERGO の動態変化を観察するため、血漿と尿を経時的に採取した。さらに、ERGO による抗うつ効果の作用機序を明らかにするため、神経新生マーカーであるダブルコルチンを 1 次抗体とした免疫組織学的解析により、ERGO の神経新生促進作用を評価した。その結果、ストレスを負荷したマウスでも尾懸垂試験、血漿中コルチコステロンに変化がなく、一方で、相対脾臓重量、体重は有意に減少していた。このとき、タモギタケエキス末投与による回復効果は見られなかった。ストレス負荷開始 1 週間後に ERGO の腎クリアランス比が減少しており、ERGO を体内に保持するために腎臓における再吸収が促進した可能性が考えられる。免疫組織学的解析により、タモギタケエキス末投与群でダブルコルチン陽性細胞数の増加傾向が観察され、ERGO がストレス条件下で神経新生を促進する可能性が示された。

さらに、うつ病患者の血中 ERGO 濃度を測定し、うつ重症度スコアである Beck Depression Inventory (BDI) との相関図を作製した。その結果、うつ症状の重症度と血中 ERGO 濃度の間に正の相関傾向が示された。以上より、ERGO がストレス性精神・神経疾患のバイオマーカーとなる可能性が示された。今後さらに研究が進むことにより、ERGO がストレス性精神・神経疾患の早期診断に利用されることが期待される。また、今回の研究をモデルケースとして、他の疾患時に変動する血中成分を腎尿細管上皮細胞に曝露することにより、他の疾患のバイオマーカー探索にも応用できる。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 16 件)

Ishimoto T, Masuo Y, Kato Y, Nakamichi N. Ergothioneine-induced neuronal differentiation is mediated through activation of S6K1 and neurotrophin 4/5-TrkB signaling in murine neural stem cells. *Cell Signal*. 2019; 53: 269-280. doi: 10.1016/j.cellsig.2018.10.012.

Masuo Y, Ohba Y, Yamada K, Al-Shammari AH, Seba N, Nakamichi N, Ogiwara T, Kunishima M, Kato Y. Combination Metabolomics Approach for Identifying Endogenous Substrates of Carnitine/Organic Cation Transporter OCTN1. *Pharm Res*. 2018; 35(11): 224. doi: 10.1007/s11095-018-2507-1.

Ishimoto T, Nakamichi N, Nishijima H, Masuo Y, Kato Y. Carnitine/Organic Cation Transporter OCTN1 Negatively Regulates Activation in Murine Cultured Microglial Cells. *Neurochem Res*. 2018; 43(1): 116-128. doi: 10.1007/s11064-017-2350-5.

Nakamichi N, Kato Y. Physiological Roles of Carnitine/Organic Cation Transporter OCTN1/SLC22A4 in Neural Cells. *Biol Pharm Bull*. 2017; 40(8): 1146-1152. doi: 10.1248/bpb.b17-00099.

Hashimoto N, Nakamichi N, Yamazaki E, Oikawa M, Masuo Y, Schinkel AH, Kato Y. P-Glycoprotein in skin contributes to transdermal absorption of topical corticosteroids. *Int J Pharm*. 2017; 521(1-2): 365-373. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.02.064.

Nakamichi N, Ishimoto T, Yamauchi Y, Masuo Y, Kato Y. Screening to Identify Multidrug Resistance-Associated Protein Inhibitors with Neuroblastoma-Selective Cytotoxicity. *Biol Pharm Bull*. 2016; 39(10): 1638-1645.

Futatsugi A, Masuo Y, Kawabata S, Nakamichi N, Kato Y. L503F variant of carnitine/organic cation transporter 1 efficiently transports metformin and other biguanides. *J Pharm Pharmacol*. 2016; 68(9): 1160-1169. doi: 10.1111/jphp.12574.

Nakamichi N, Nakayama K, Ishimoto T, Masuo Y, Wakayama T, Sekiguchi H, Sutoh K, Usumi K, Iseki S, Kato Y. Food-derived hydrophilic antioxidant ergothioneine is distributed to the brain and exerts antidepressant effect in mice. *Brain Behav*. 2016; 6(6): e00477.

doi: 10.1002/brb3.477.

[学会発表](計52件)

中尾 駿介, 中道 範隆, 増尾 友佑, 竹田 有花, 松本 聡, 鈴木 真, 加藤 将夫 (2019) 食物由来水溶性抗酸化物質エルゴチオネインによる物体認識記憶の向上と海馬神経細胞の成熟促進. 第92回日本薬理学会年会, 大阪国際会議場(大阪府), 3月14日~16日.

Nakamichi N, Masuo Y, Kato Y (2018) Functional regulation of neural stem cells by organic cation transporters. 2018 International Meeting on 22nd MDO and 33rd JSSX, Ishikawa Ongakudo (Kanazawa), Oct 1-5.

中道 範隆, 増尾 友佑, 加藤 将夫 (2018) 有機カチオン膜輸送体による神経幹細胞の機能制御と精神神経疾患治療への応用. 日本薬学会第138年会, 石川県立音楽堂他(石川県), 3月25日~28日.

Nakamichi N, Ishimoto T, Masuo Y, Kato Y (2018) Hydrophilic antioxidant ergothioneine promotes neuronal differentiation through activation of mTORC1 and NT5/TrkB signaling in neural stem cells. WCP2018, Kyoto International Conference Center (Kyoto), Jul 1-6.

Masuo Y, Nakamichi N, Kato Y (2017) Screening of Endogenous Substrates of SLC22A4 by Metabolomic Approach Based on Transporting Activity and Substrate Recognition. 日本薬物動態学会第32回年会, タワーホール船堀(東京都), 11月29日~12月1日.

中道 範隆, 中尾 駿介, 西山 美沙, 竹田 有花, 増尾 友佑, 松本 聡, 鈴木 真, 加藤 将夫 (2017) タモギタケ含有成分エルゴチオネインの摂取は記憶学習能力を向上させる. 第12回遺伝子栄養学研究会学術集会, 北広島クラッセホテル(北海道), 8月25日.

中道 範隆, 西島 ひかり, 石本 尚大, 増尾 友佑, 加藤 将夫 (2017) 培養マイクログリアに発現する膜輸送体 OCTN1 によるサイトカイン産生制御. 第90回日本薬理学会年会, 長崎ブリックホール(長崎県), 3月15日~17日.

中道 範隆, 田中 悠一, 松本 侑大, 石本 尚大, 堀川 雅人, 増尾 友佑, 加藤 将夫 (2017) FP001 ポリマーを用いた神経細胞の三次元培養. 日本薬学会第137年会, 仙台国際センター(宮城県), 3月24日~27日.

中道 範隆, 増尾 友佑, 加藤 将夫 (2016) 中枢に発現する膜輸送体 OCTN1 の生理的意義と精神・神経疾患治療への応用. 第38回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 名古屋市立大学大学院薬学研究科(愛知県), 11月17日~18日.

Nakamichi N, Masuo Y, Kato Y (2016) Physiological roles of organic cation transporters in the brain: Possible application to treatment of neuropsychiatric diseases. 2016 Annual Meeting of the Korean Society of Applied Pharmacology, Sookmyung Women's University (Seoul), Oct 7.

Nakamichi N, Masuo Y, Kato Y (2016) Physiological roles of solute carrier OCTN1/SLC22A4 expressed in brain parenchymal cells. The First International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network, Toyama International Conference Center (Toyama), Sep 12-13.

Ishimoto T, Nakamichi N, Masuo Y, Kato Y (2016) Food-derived antidepressant-like compound ergothioneine promotes neuronal differentiation via activating mTORC1 and neurotrophic factor signaling in neural stem cells. CINP 30th World Congress of Neuropsychopharmacology, COEX (Seoul), Jul 3-5.

中道 範隆, 増尾 友佑, 加藤 将夫 (2016) 中枢神経系に発現する有機カチオン膜輸送体の神経精神疾患治療における意義. 第46回日本神経精神薬理学会年会, COEX (ソウル), 7月2日~3日.

[その他]

ホームページ等

<https://researchmap.jp/nnakamichi>

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。