

令和元年6月14日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11513

研究課題名(和文)ミトコンドリアDNA傷害細胞におけるストレス応答とその制御

研究課題名(英文)Stress response and its control in mitochondrial DNA damaged cells

研究代表者

富田 和男 (TOMITA, Kazuo)

鹿児島大学・医歯学域歯学系・助教

研究者番号：60347094

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ミトコンドリアDNAを欠失し、ミトコンドリアが障害を受けた 0細胞を用い、その性質と酸化ストレスを制御する因子について検討した。その結果、0細胞は、酸化ストレスの一つである過酸化水素に対して感受性を示した。このことから、ミトコンドリア機能が酸化ストレスに対する感受性に重要であることが示唆された。また、酸化ストレスに対する感受性は細胞膜状態の変化が重要で、その細胞膜状態を規定しているのは、細胞内の抗酸化酵素の減少よりもむしろ、細胞内酸化酵素の亢進であるという知見が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、酸化ストレスに感受性のミトコンドリアDNAを欠失した 0細胞において、親株に比べて遺伝子発現だけでなく細胞と外界を隔てる細胞膜の状態が変化していることを明らかにした。このことは、細胞膜状態を制御することによりがん細胞をよりストレスに感受性な状態にできる可能性を示す結果であり、今後、細胞膜状態を変化させる薬剤を用いてより効果的ながん治療を行う際に重要な知見を提供すると考えられ、社会的意義は大きい。また、これまでは抗酸化能を高めるということに主眼が置かれがちであったが、細胞内酸化酵素(リボキシゲナーゼ等)の関与も示唆され、治療に対して抗酸化以外のアプローチも提示できた。

研究成果の概要(英文)：We investigated the factor that regulate oxidative stress using 0 cells, which lack mitochondrial DNA (mtDNA). As a result, 0 cells show sensitivity against hydrogen peroxide.

0 cells also show higher plasma membrane lipid peroxidation than that of its parental cells. Furthermore, this plasma membrane status is mainly due to the lipid oxidative enzyme activity such as ALOX, but not anti-oxidative enzyme activity. Our results show that the mitochondria is important for the sensitivity to oxidative stress. Moreover, the plasma membrane state was defined by the enhancement of intracellular oxidative enzymes rather than the decrease of intracellular antioxidant enzymes.

研究分野：薬理学

キーワード：ミトコンドリア 酸化ストレス 遺伝子発現変化 細胞膜状態

1. 研究開始当初の背景

ミトコンドリアはエネルギー代謝を主要な役割とする細胞内小器官と理解されてきたが、最近になって、老化、アポトーシス、細胞分化等に関与し、生命にとってきわめて重要な役割を果たしていることが明らかとなってきた。また、ミトコンドリアは動物細胞において核以外で唯一 DNA が存在する器官であり、この DNA (mtDNA) に変異が起こると、パーキンソン病や糖尿病をはじめとするさまざまな病気が発症するという報告がある (Wallace, Ann Rev Pathol. 2010.)。さらに、老化に伴い、mtDNA 量自体は増加するものの mtRNA の発現が減少することにより、mtRNA/mtDNA の比率が減少することもわかっている (Barientos et al, Mol Brain Res. 1997)。現在までに、mtDNA を欠失した細胞株 (ρ^0 細胞) が樹立されているが、differential display 法により、 ρ^0 細胞では親株細胞に比べ、グルコース代謝やアポトーシス関連遺伝子の活性化が起きているという報告 (Biswas et. al., Gene 2005.)、143B 由来の ρ^0 細胞に他の正常細胞由来の mtDNA を戻すと、腫瘍形成が押さえられるという報告がなされている (Kaiparettu et. al., PLOS ONE 2013.)。

2. 研究の目的

mtDNA 傷害細胞におけるミトコンドリア由来活性酸素量と遺伝子発現・解糖系・電子伝達系活性の変化を検討し、さらに、活性酸素の量をコントロールすることで、それらの発現がどのように変化するかを調べ、mtDNA 傷害による酸化ストレス応答の機序を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

・ ρ^0 細胞における遺伝子発現およびタンパク質発現変化の検討

骨肉腫由来細胞株の ρ^0 細胞と親株細胞から RNA を抽出し、予備的な DNA アレイ実験で発現変化が認められた遺伝子群のプライマーを用いて SYBR Green を用いた定量 PCR を行った。また、子宮頸がん由来細胞株 HeLa および 舌がん由来細胞株 SAS についてもその ρ^0 細胞と親株について RNA を抽出し、SYBR Green を用いた定量 PCR 法にて酸化酵素、酸化酵素等の遺伝子発現を SYBR Green を用いた定量 PCR にて解析を行った。

・ ρ^0 細胞と親株における細胞内活性酸素量の検討

HeLa および SAS 細胞におけるミトコンドリア由来活性酸素を mitoSOX、内在性の過酸化水素量を HYDROP、細胞内ヒドロキシラジカルの量を HPF にて検出した。

・ ρ^0 細胞と親株における脂質過酸化度合いの検討

細胞膜脂質過酸化について、各細胞を固定後 4-HNE 抗体を用いて免疫染色を行い、脂質の過酸化を半定量解析した。過酸化水素処理後の細胞膜脂質過酸化についても同様に検討を行った。

4. 研究成果

骨肉腫由来細胞株の ρ^0 細胞と親株における遺伝子発現については、ミトコンドリア関連遺伝子のみならず、分子シャペロンや酸化酵素群の遺伝子発現が変化していることが明らかとなった。ミトコンドリア関連遺伝子については、ミトコンドリアに局在し、活性酸素を消去する酵素である MnSOD、ミトコンドリア膜の物質輸送に関わる TOM22 の遺伝子発現が亢進していた。分子シャペロンにおいては、HSP90a、HSP72、HSP70 等の発現が有意に亢進していた。 ρ^0 細胞におけるこれらの遺伝子発現の亢進は、細胞内で活性酸素量が上昇し、それにより細胞内構成要素が親株に比べてよりダメージを受け、そのダメージを修復させようとしているのではないかと考察された。

また、HeLa および SAS の ρ^0 細胞においては、酸化ストレスの一つである過酸化水素に感受性を示すことが明らかとなったが、過酸化水素を分解するカタラーゼの酵素活性は亢進しておらず (図 1)、他の酸化酵素のタンパク質発現も概ね亢進していないことが明らかとなった。ミトコンドリア由来活性酸素量は ρ^0 細胞で減少 (図 2)、内在性の過酸化水素量は、過酸化水素処理を行うと親株に比べ、その増大のタイミングが早まっていること、細胞内ヒドロキシラジカルの量は ρ^0 細胞で亢進していることが明らかとなった (図 3)。脂質の過酸化については、HeLa および SAS の ρ^0 細胞では親株に比べ HNE の量が亢進しており (図 4)、過酸化水素処理後の脂質過酸化のタイミングが親株と比べ早くなっていることが明らかとなった (図 5)。さらにこの酸化を制御する因子の頂補としてリポキシゲナーゼの関与が示唆された。

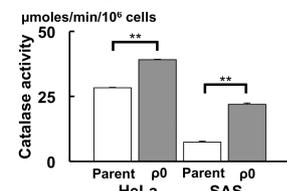


図1 カタラーゼアッセイ.

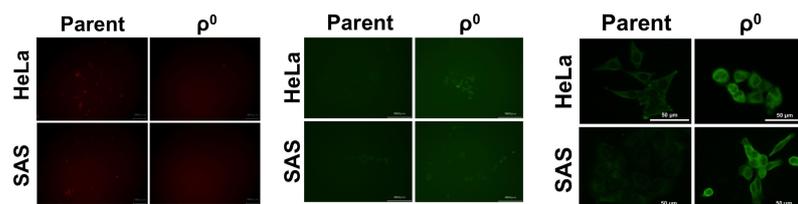


図2 ρ^0 細胞におけるミトコンドリア由来活性酸素量.

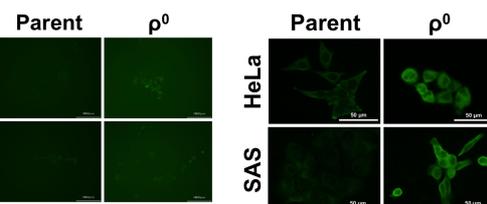


図3 ρ^0 細胞におけるヒドロキシラジカル量.

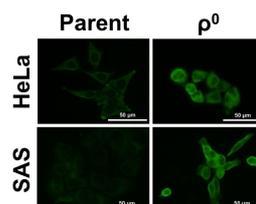


図4 ρ^0 細胞における脂質過酸化の量.

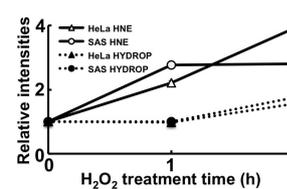


図5 脂質過酸化とH₂O₂取り込みのタイミング.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 17 件)

- 1) 五十嵐健人、富田和男、桑原義和、山西沙祐里、古川みなみ、宮脇正一、栗政明弘、佐藤友昭。2Gy/日のストレス関連病態における GABA 応答障害の関与。東北医科薬科大学研究誌 **657-10** 2018 (査読あり)。
- 2) 桑原義和、富田和男、北原秀治、五十嵐健人、漆原佑介、齋藤陽平、佐藤友昭、栗政明弘、福本学。標準的放射線療法に抵抗性を示すがん細胞の不思議な性質。東北医科薬科大学研究誌 **65** 11-19 2018 (査読あり)。
- 3) Kuwahara Y, Tomita K, Takahashi S, Urushihara Y, Saito Y, Roudkenar MH, Roushandeh AM, Sato T, Kurimasa A, Fukumoto M. Mitochondrial dysfunction in cross-resistance of clinically relevant radioresistant cells to X-rays and docetaxel. *J Cancer Sci & Therapy* **10**(12) 379-383 2018 (査読あり)。
- 4) Kuwahara Y, Tomita K, Urushihara Y, Sato T, Kurimasa A, Fukumoto M. Sato T. Association between radiation-induced cell death and clinically relevant radioresistance. *Histochemistry and Cell Biology* **150**(6) 649-659 2018 (査読あり)。
- 5) Tomita K, Kuwahara Y, Takashi Y, Igarashi K, Nagasawa T, Nabika H, Kurimasa A, Fukumoto M, Nishitani Y, Sato T. Clinically Relevant Radioresistant Cells Exhibit Resistance to H₂O₂ by Decreasing Internal H₂O₂ and Lipid Peroxidation. *Tumor biology* **40**(9) 2018 (査読あり)。
- 6) Takashi Y, Tomita K, Kuwahara Y, Nabika H, Igarashi K, Nagasawa T, Kurimasa A, Fukumoto M, Nishitani Y, Sato T. Data on the aquaporin gene expression differences among ⁰, clinically relevant radioresistant, and the parental cells of human cervical cancer and human tongue squamous cell carcinoma. *Data in Brief* **20** 402-410 2018 (査読あり)。
- 7) 桑原義和、富田和男、漆原佑介、齋藤陽平、佐藤友昭、栗政明弘、福本学。2Gy/日のX線分割照射に抵抗性を示すがん細胞の樹立と解析。東北医科薬科大学研究誌 **64** 39-48 2017 (査読あり)。
- 8) 富田和男、桑原義和、高裕子、並河英紀、西谷佳浩、漆原佑介、山西沙祐里、古川みなみ、宮脇正一、栗政明弘、福本学、佐藤友昭。ミトコンドリア障害細胞における酸化ストレス感受性と細胞膜動態。東北医科薬科大学研究誌 **64** 49-55 2017 (査読あり)。
- 9) Kuwahara Y, Roudkenar MH, Urushihara Y, Saito Y, Tomita K, Roushandeh AM, Sato T, Kurimasa A, Fukumoto M. Clinically relevant radioresistant cells: a simple model to understand cancer radioresistance. *Med Mol Morphol* **50**(4) 195-204 2017 (査読あり)。
- 10) Kuwahara Y, Roudkenar MH, Urushihara Y, Saito Y, Tomita K, Roushandeh AM, Sato T, Kurimasa A, Fukumoto M. X-Ray Induced Mutation Frequency at the Hypoxanthine Phosphoribosyltransferase Locus in Clinically Relevant Radioresistant Cells. *International Journal of Medical Physics Clinical Engineering and Radiation Oncology* **6** 377-391 2017 (査読あり)。
- 11) Furukawa M, Tsukahara T, Tomita K, Iwai H, Sonomura T, Miyawaki S, Sato T. Neonatal maternal separation delays the GABA excitatory-to-inhibitory functional switch by inhibiting KCC2 expression. *BBRC* **493**(3) 1243-1249 2017 (査読あり)。
- 12) Tomita K, Kuwahara Y, Takashi Y, Tsukahara T, kurimasa A, Fukumoto M, Nishitani Y, Sato T. Sensitivity of Mitochondrial DNA Depleted ⁰ Cells to H₂O₂ Depends on the Plasma Membrane Status. *BBRC* **490**(2) 330-335 2017 (査読あり)。
- 13) Nandakumar A, Uwatoko F, Yamamoto M, Tomita K, Majima H, Akiba S, Koriyma C. Radiation-induced Epstein-Barr virus reactivation in gastric cancer cells with latent EBV infection. *Tumor Biology* **39**(7) 2017 (査読あり)。
- 14) 桑原義和、鈴木正敏、漆原佑介、齋藤陽平、山本由美、富田和男、佐藤友昭、山本文彦、栗政明弘、福本学。放射線で誘発される細胞死:アポトーシス、オートファジー、ネクロトーシス。東北医科薬科大学研究誌 **63** 63-70 2016 (査読あり)。
- 15) Indo HP, Majima HJ, Terada M, Suenaga S, Tomita K, Yamada S, Higashibata A, Ishioka N, Kanekura T, Nonaka I, Haukins CL, Davis MJ, St Clair DK, Mukai C. Changes in mitochondrial homeostasis and redox status in astronauts following long stays in space. *Scientific Reports* **6** 39015 2016 (査読あり)。
- 16) Masuhara M, Tsukahara T, Tomita K, Furukawa M, Miyawaki S, Sato T. A relation between osteoclastogenesis inhibition and membrane-type estrogen receptor GPR30. *Biochemistry and Biophysics Reports* **8** 389-394 2016 (査読あり)。
- 17) Maeda K, Kawai H, Sanada M, Terashima T, Ogawa N, Idehara R, Makiishi T, Yasuda H,

Sato S, Hoshi K, Yahikozawa H, Nishi K, Itoh Y, Ogasawara K, Tomita K, Indo H, Majima HJ. Similar clinical phenotype and segregation of mitochondrial 3243A>G mutation in two pairs of monozygotic twins. *JAMA Neurology* 73(8) 990-993 2016 (査読あり).

[学会発表](計 47 件)

- 1) 田中康一、富田和男、北中順恵、北中純一、佐藤友昭、竹村基彦、西山信好. Effects of purine and pyrimidine nucleosides on hydrogen peroxide-induced thymidine incorporation. 第 92 回日本薬理学会年会. 2019.
- 2) 長澤大成、富田和男、桑原義和、五十嵐健人、高裕子、佐藤友昭. Analysis of hydrogen peroxide resistance mechanism on hydrogen peroxide resistant cancer cells. 第 92 回日本薬理学会年会. 2019.
- 3) 北中順恵、北中純一、天津優紀恵、大澤礼奈、佐藤実歩、橋本紘卓、久富衣璃菜、喜多尾衣莉、三村真梨、中村美裕、田上健太、田中康一、富田和男、佐藤友昭、西山信好、竹村基彦. Histamine H3 receptor inverse agonists attenuate methamphetamine-induced hyperlocomotion in mice via histamine H1 receptors. 第 92 回日本薬理学会年会. 2019.
- 4) 北中純一、北中順恵、神取恭史、村上綾香、村谷和樹、中野多絵、田中康一、富田和男、佐藤友昭、西山信好、竹村基彦. Tetrabenazine attenuates morphine-induced hyperlocomotion, but not antinociception, in mice. 第 92 回日本薬理学会年会. 2019.
- 5) 五十嵐 健人、富田和男、佐藤友昭. The usefulness of KCC2 to analyze the effect of irradiation on rodent neuron. 第 92 回日本薬理学会年会. 2019.
- 6) 富田 和男、桑原 義和、五十嵐 健人、高 裕子、長澤 大成、並河 英紀、田中 康一、北中 純一、北中 順恵、竹村 基彦、西山 信好、福本 学、西谷 佳浩、栗政 明弘、佐藤 友昭. Involvement of ALOX in resistance or sensitivity of cancer treatment via plasma membrane oxidation state. 第 92 回日本薬理学会年会. 2019.
- 7) 桑原 義和、富田 和男、五十嵐 健人、齋藤 陽平、佐藤 友昭、栗政 明弘、福本 学. 放射線耐性ががん細胞の不都合な性質. 第 4 回治療耐性がん細胞研究協議会. 2019.
- 8) 富田 和男、桑原 義和、高 裕子、五十嵐健人、長澤大成、漆原 佑介、山西 沙祐里、宮脇 正一、西谷 佳浩、栗政 明弘、福本 学、佐藤 友昭. CRR 細胞における細胞膜酸化制御因子の検索. 第 4 回治療耐性がん細胞研究協議会. 2019.
- 9) 富田 和男. 放射線/薬剤耐性がん細胞における過酸化水素耐性機構の解析. 平成 30 年度鹿児島大学歯学部同窓会学術講演会. 2018.
- 10) 五十嵐健人、富田 和男、佐藤 友昭. X 線照射後の初代培養神経細胞における Cl- トランスポーター発現解析. 第 71 回日本薬理学会西南部会. 2018.
- 11) 富田 和男、桑原 義和、高 裕子、五十嵐健人、長澤 大成、並河 英紀、田中 康一、北中 純一、北中 順恵、栗政 明弘、西谷 佳浩、西山 信好、竹村 基彦、福本 学、佐藤 友昭. 細胞膜酸化状態はがんの治療耐性を制御する. 第 71 回日本薬理学会西南部会. 2018.
- 12) 高 裕子、富田 和男、桑原 義和、五十嵐 健人、長澤 大成、並河 英紀、田中 康一、西谷 佳浩、西山 信好、佐藤 友昭. 過酸化水素処理における ^{18}O 細胞の膜状態変化とアクアポリン 3, 8, 9 の発現. 第 71 回日本薬理学会西南部会. 2018.
- 13) 大内 裕也、富田 和男、佐藤友昭 鷓浦 啓、並河 英紀. 過酸化水素の脂質二重膜透過挙動に対する酸化脂質の影響. 第 69 回コロイドおよび界面化学討論会. 2018.
- 14) 大内 裕也、佐藤友昭、富田 和男、鷓浦 啓、並河 英紀. Effect of Oxidized lipid on permeation of hydrogen peroxide across lipid bilayer. 平成 30 年度化学系学協会東北大会. 2018.
- 15) 富田和男、高裕子、五十嵐健人、西谷佳浩、佐藤友昭. 治療耐性がん細胞は親株に比べ内在性過酸化水素と過酸化脂質の上昇のタイミングの遅延により過酸化水素に耐性を示す 第 60 回歯科基礎医学会. 2018.
- 16) 高裕子、富田和男、五十嵐健人、西谷佳浩、佐藤友昭. 過酸化水素処理による ^{18}O 細胞の膜状態変化とその感受性. 第 60 回歯科基礎医学会 2018.
- 17) 富田 和男、桑原 義和、高 裕子、五十嵐 健人、長澤 大成、山西 沙祐里、大内 裕也、並河 英紀、田中 康一、北中 純一、北中 順恵、漆原 佑介、宮脇 正一、栗政 明弘、西谷 佳浩、福本 学、佐藤 友昭. CRR 細胞における過酸化水素耐性機構の解析. 第 20 回 応用薬理シンポジウム 2018.
- 18) 田中康一、富田和男、北中順恵、北中純一、塚原飛央、佐藤友昭、竹村基彦、西山信好. 培養アストロサイトの酸化ストレス DNA 障害におけるヌクレオシド輸送体を介したチミジン取り込みのメカニズム. 第 41 回日本神経科学大会 2018.
- 19) 北中純一、北中順恵、田中康一、富田和男、塚原飛央、佐藤友昭、西山信好、竹村基彦. アグマチンは脳ヒスタミンレベルを上昇し覚せい剤によるマウスの過運動や常同行動を減弱する. 第

- 41 回日本神経科学大会 2018.
- 20) 北中順恵、北中純一、天津優紀恵、大澤礼奈、佐藤実歩、橋本紘卓、久富衣璃菜、喜多尾衣莉、三村真梨、中村美裕、田上健太、田中康一、富田和男、塚原飛央、佐藤友昭、西山信好、竹村基彦 ヒスタミン H₃ 受容体逆作動薬は覚せい剤によるマウスの異常行動を改善する 第 41 回日本神経科学大会. 2018.
- 21) Kazuo Tomita, Yoshikazu Kuwahara, Yuko Takashi, Sayuri Yamanishi, Hideki Nabika, Koh-ichi Tanaka, Junichi Kitanaka, Nobue Kitanaka, Motohiko Takemura, Nobuyoshi Nishiyama, Shouichi Miyawaki, Manabu Fukumoto, Yoshihiro Nishitani, Akihiro Kurimasa, Tomoaki Sato. Analysis of oxidative stress response in clinically relevant radioresistant cells. WCP2018. 2018.
- 22) Junichi Kitanaka, Nobue Kitanaka, Yoshiro Kubota, Yumi Mimura, Yukiya Okada, Sayaka Ogura, Koh-ichi Tanaka, Kazuo Tomita, Takao Tsukahara, Tomoaki Sato, Nobuyoshi Nishiyama, F. Scott Hall, George R. Uhl, Motohiko Takemura. Memantine induces stereotyped behaviors in mice. WCP2018. 2018.
- 23) Koh-ichi Tanaka, Nobue Kitanaka, Junichi Kitanaka, Kazuo Tomita, Takao Tsukahara, Tomoaki Sato, Motohiko Takemura, Nobuyoshi Nishiyama. Mechanism of thymidine incorporation into acid insoluble fraction via nucleo-side transporters on oxidative stress DNA injury. WCP2018. 2018.
- 24) Nobue Kitanaka, Junichi Kitanaka, Yukie Amatsu, Rena Ozawa, Miho Sato, Kotaku Hashimoto, Erina Hisatomi, Eri Kitao, Mari Mimura, Miyu Nakamura, Kenta Tagami, Koh-ichi Tanaka, Kazuo Tomita, Takao Tsukahara, Tomoaki Sato, Nobuyoshi Nishiyama, F. Scott Hall, George R. Uhl, Motohiko Takemura. Histamine H₃ receptor inverse agonists alleviate methamphetamine-induced behavioral abnormalities in mice via histamine H₁ receptors. WCP2018. 2018.
- 25) Minami Furukawa, Takao Tsukahara, Sayuri Yamanishi, Kazuo Tomita, Yuko Takashi, Koh-ichi Tanaka, Junichi Kitanaka, Nobue Kitanaka, Motohiko Takemura, Nobuyoshi Nishiyama, Yoshihiro Nishitani, Shouichi Miyawaki, Tomoaki Sato. Neonatal maternal separation delays the GABA excitatory-to-inhibitory functional switch by inhibiting KCC2 expression and induces developmental disorders-like behaviors in mice. WCP2018. 2018.
- 26) Yuko Takashi, Kazuo Tomita, Yoshikazu Kuwahara, Sayuri Yamanishi, Hideki Nabika, Koh-ichi Tanaka, Junichi Kitanaka, Nobue Kitanaka, Motohiko Takemura, Nobuyoshi Nishiyama, Shouichi Miyawaki, Yoshihiro Nishitani, Tomoaki Sato. Sensitivity for hydrogen peroxide in 0 cells and involvement of membrane status. WCP2018. 2018.
- 27) Hiroko P Indo, Shigeaki Suenaga, Kazuo Tomita, Hiromu Ito, Hirofumi Matsui, Hideyuki J Majima. Analysis of Oxidative Stress Marker, mitochondrial DNA copy numbers and Mitochondrial DNA Oxidation among 135 persons who live in Amami islands, high centenarian population District in Kagoshima. 19th SFRR Biennial Meeting 2018.
- 28) 大内裕也、富田和男、佐藤友昭、鶴浦啓、並河英紀. 化学発光法を用いた過酸化水素の脂質二重膜透過の評価. 日本化学会 第 98 回 春季年会. 2018.
- 29) 富田和男、桑原義和、高裕子、五十嵐健人、漆原佑介、山西沙祐里、宮脇 正一、栗政明弘、西谷佳浩、福本学、佐藤 友昭. CRR 細胞における過酸化水素耐性メカニズムの解析. 第 3 回治療耐性がん細胞研究協議会 セミナー. 2018.
- 30) 富田和男、桑原義和、高裕子、並河英紀、塚原飛央、古川みなみ、田中康一、漆原佑介、北中純一、北中順恵、栗政明弘、西谷佳浩、宮脇正一、西山信好、竹村基彦、福本学、佐藤友昭. 治療耐性がん細胞における過酸化水素耐性メカニズムの解析. 第 70 回日本薬理学会西南部会. 2017.
- 31) 高裕子、富田和男、桑原義和、並河英紀、塚原飛央、古川みなみ、田中康一、北中 純一、北中順恵、西谷佳浩、宮脇 正一、西山 信好、竹村 基彦、佐藤 友昭. 過酸化水素処理による 0 細胞の膜状態変化とその感受性. 第 70 回日本薬理学会西南部会. 2017.
- 32) 古川みなみ、塚原飛央、富田和男、高裕子、田中康一、北中 純一、北中 順恵、西谷佳浩、竹村 基彦、西山 信好、宮脇 正一、佐藤 友昭. 母子分離雄性マウスに対する GABA スイッチを介した高次機能への影響. 第 70 回日本薬理学会西南部会. 2017.
- 33) 古川みなみ、塚原飛央、富田和男、高裕子、佐藤友昭. 母子分離ストレスは雄性マウスにおいて GABA スイッチの時期を遅らせ、発達性障害様行動異常を誘発する. 第 59 回歯科基礎医学会学術大会. 2017.
- 34) 塚原飛央、古川みなみ、富田和男、岩井治樹、高裕子、園村貴弘、佐藤友昭. ストレスによる GPR30 過剰発現は Akt-WNK1 の過敏反応を惹起し、KCC2 を不活化させることで、GABA 抑制機能を低下させる. 第 59 回歯科基礎医学会学術大会. 2017.

- 35) 富田和男、高裕子、塚原飛央、古川みなみ、西谷佳浩、佐藤友昭. 治療耐性がん細胞における酸化ストレス応答機構の解析. 第 59 回歯科基礎医学会学術大会. 2017.
- 36) 塚原飛央、古川みなみ、富田和男、佐藤友昭. 母子分離ストレスは雄性マウスにおいて GABA スイッチの時期を遅らせ、発達性障害様行動異常を誘発する. 第 10 回鹿児島神経科学研究会. 2017.
- 37) 北中順恵、北中純一、中野多絵、神取恭史、村谷和樹、村上綾香、田中康一、富田和男、塚原飛央、佐藤友昭、西山信好、竹村基彦. VMAT2 阻害薬テトラベナジンはマウスにおけるモルヒネ誘導過運動を減弱するが鎮痛効果には影響しない. 第 40 回日本神経科学大会. 2017.
- 38) 北中純一、北中順恵、天津優紀恵、佐藤実歩、久富衣璃菜、喜多尾衣莉、中村美裕、田中康一、富田和男、塚原飛央、佐藤友昭、西山信好、竹村基彦. ヒスタミン H3 受容体逆作動薬ピトリサントは、マウスにおいて H1 受容体を介して覚せい剤誘導過運動を減弱する. 第 40 回日本神経科学大会. 2017.
- 39) 田中康一、富田和男、北中順恵、北中純一、塚原飛央、佐藤友昭、竹村基彦、西山信好. 酸化ストレス障害におけるヌクレオシド輸送に対する細胞内カルシウムの影響. 第 40 回日本神経科学大会. 2017.
- 40) 古川みなみ、塚原飛央、富田和男、宮脇正一、佐藤友昭. 幼少期ストレスが高次機能に及ぼす影響. 第 58 回日本口腔機能学会. 2017.
- 41) 古川みなみ、塚原飛央、富田和男、田中康一、北中順恵、北中純一、竹村基彦、西山信好、宮脇正一、佐藤友昭. 母子分離は KCC2 のダウンレギュレーションにより GABA 機能変化の時期を遅延する. 第 90 回日本薬理学会. 2017.
- 42) 北中順恵、北中純一、三村有美、久保田義朗、小倉紗耶香、岡田行矢、田中康一、富田和男、塚原飛央、佐藤友昭、西山信好、竹村基彦. マウスに対するメマンチンの中樞作用および末梢作用. 第 90 回日本薬理学会. 2017.
- 43) 北中純一、北中順恵、中野多絵、神取恭史、村谷和樹、村上綾香、田中康一、富田和男、塚原飛央、佐藤友昭、西山信好、竹村基彦. テトラベナジンはマウスにおけるモルヒネ誘導過運動を減弱する. 第 90 回日本薬理学会. 2017.
- 44) 田中康一、富田和男、北中順恵、北中純一、塚原飛央、佐藤友昭、竹村基彦、西山信好. 酸化ストレス障害におけるチミジン取り込みへ細胞内カルシウムの影響. 第 90 回日本薬理学会. 2017.
- 45) 塚原飛央、古川みなみ、富田和男、田中康一、北中順恵、北中純一、竹村基彦、西山信好、宮脇正一、佐藤友昭. 17 エストラジオールは、反復ストレス負荷卵巣摘出マウスの海馬において GPR30 を介して SPAK-KCC2 シグナルを制御する. 第 90 回日本薬理学会. 2017.
- 46) 桑原義和、漆原佑介、富田和男、佐藤友昭、栗政明弘、福本学. これまでに分かった放射線耐性細胞の特徴と X 線照射で誘発される細胞死. 第二回 治療耐性がん細胞研究協議会セミナー. 2017.
- 47) 富田和男、桑原義和、塚原飛央、古川みなみ、佐藤友昭. 細胞の酸化ストレス応答およびミトコンドリア動態について. 第二回 治療耐性がん細胞研究協議会セミナー. 2017.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕 出願状況 (計 0 件) 取得状況 (計 0 件)

〔その他〕ホームページ等: <https://researchmap.jp/read0092259/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 佐藤 友昭
 ローマ字氏名: Sato Tomoaki
 所属研究機関名: 鹿児島大学
 部局名: 医歯学域歯学系
 職名: 教授
 研究者番号 (8 桁): 10284887

研究分担者氏名: 桑原 義和
 ローマ字氏名: Kuwahara Yoshikazu
 所属研究機関名: 東北医科薬科大学
 部局名: 医学部
 職名: 准教授
 研究者番号 (8 桁): 00392225