

令和 4 年 5 月 6 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03374

研究課題名(和文) アミロイド 誘発亜鉛イオン毒性の制御によるアルツハイマー病の新規防御戦略

研究課題名(英文) Preventive strategy against Alzheimer's disease by metallothionein induction

研究代表者

武田 厚司 (Takeda, Atsushi)

静岡県立大学・薬学部・客員教授

研究者番号：90145714

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー病の原因物質と考えられているアミロイド 1-42 (A 1-42) は細胞外Zn²⁺と結合し、海馬神経細胞に速やかに取り込まれる。細胞内ではZn-A 1-42複合体からZn²⁺が遊離する。アドレナリン 受容体アゴニストであるイソプロテレノールはメタロチオネイン(MT)レベルを上昇させ、A 1-42由来のZn²⁺毒性を軽減し、神経細胞死を阻止した。漢方薬である人參養榮湯、イグサ成分であるデヒドロエフソールを予め経口投与すると、同様にMT誘導合成を介して神経細胞死は阻止された。MT誘導合成によるA 1-42由来のZn²⁺毒性軽減はアルツハイマー病の新たな予防戦略となることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞内亜鉛恒常性に関与するメタロチオネイン(MT)を脳内で誘導合成することにより、A 1-42由来のZn²⁺毒性が軽減し、海馬神経細胞死が阻止できることを実験動物で示すことに成功した。MT誘導合成のために経口投与される人參養榮湯、デヒドロエフソールは自発運動量などに影響を与えない毒性の低い物質である。本研究成果は、アルツハイマー病発症を予防する独創的、かつ斬新的なものであり、超高齢社会である日本でのアルツハイマー病の予防戦略として大いに期待される。

研究成果の概要(英文)：Human amyloid-1-42 (A 1-42), a causative peptide in Alzheimer's disease pathogenesis captures extracellular Zn²⁺ and readily taken up into hippocampal neurons followed by intracellular Zn²⁺ dysregulation. In contrast, metallothioneins, zinc-binding proteins can capture Zn²⁺ released from intracellular Zn-A 1-42 complexes, resulting in protection of hippocampal neurodegeneration by A 1-42-induced Zn²⁺ toxicity. The present study indicates that pre-administration of Ninjin-yoei-to, a Kampo medicine and dehydroeffusol, a phenanthrene isolated from *Juncus effusus* prevent A 1-42-mediated neurodegeneration in the dentate gyrus by induced synthesis of metallothioneins, which reduces intracellular Zn²⁺ toxicity induced by A 1-42. Ninjin-yoei-to and dehydroeffusol, novel inducers of metallothioneins, may protect A 1-42-induced pathogenesis in Alzheimer's disease.

研究分野：神経科学

キーワード：亜鉛 アミロイド アルツハイマー病 メタロチオネイン

1. 研究開始当初の背景

軽度認知機能障害は物忘れを特徴とし、この障害をもったヒトは5年間で約50%がアルツハイマー病に進行する。アルツハイマー病発症前に認知機能低下を予防することが重要である。正常な海馬において「神経細胞に細胞外 Zn^{2+} が過剰に流入すると記憶が一過性に障害される」との考えに基づき、アルツハイマー病の原因物質と考えられているアミロイド β_{1-42} ($A\beta_{1-42}$) が細胞外 Zn^{2+} と結合し、海馬神経細胞に取り込まれ、記憶を一過性に障害することを明らかにした。一方、この障害は細胞内外 Zn^{2+} キレーターで回避されることを明らかにした。 $A\beta_{1-42}$ 誘発 Zn^{2+} 毒性はアルツハイマー病克服のカギであることを示してきた。

2. 研究の目的

神経細胞内 Zn^{2+} 濃度 (~ 100 pM) は細胞外 (~ 10 nM) と比べて低いため、 $Zn-A\beta_{1-42}$ 複合体が神経細胞に取り込まれると、細胞内では $Zn-A\beta_{1-42}$ から Zn^{2+} が遊離する。この Zn^{2+} 濃度が ~ 10 nM に達すると、神経細胞死が惹起される。 $A\beta_{1-42}$ による遊離 Zn^{2+} の増加をブロックするために、 Zn^{2+} 結合タンパク質であるメタロチオネイン (MT) を予め海馬で誘導し、 $A\beta_{1-42}$ 誘発海馬神経細胞死を阻止する。

3. 研究の方法

アドレナリン β 受容体活性化による海馬でのメタロチオネイン (MT) 誘導合成を検討する。アドレナリン β 受容体アゴニストであるイソプロテレノールをマウス側脳室に $A\beta_{1-42}$ とともに投与し、海馬歯状回で MT レベルが上昇し、 $A\beta_{1-42}$ 由来の Zn^{2+} レベルの上昇が阻止されるかを検討する。また、漢方薬である人參養榮湯、イグサ成分であるデヒドロエフソールを予め経口投与し、同様に、MT レベルが上昇し、 $A\beta_{1-42}$ 由来の Zn^{2+} レベルの上昇が阻止されるかを検討する。MT 誘導合成を介して歯状回神経細胞死が阻止されるかを明らかにする。

4. 研究成果

アルツハイマー病の原因物質と考えられているアミロイド β_{1-42} ($A\beta_{1-42}$) の神経細胞における集積はその発症と密接に関係する。脳細胞外液に放出された $A\beta_{1-42}$ は $100\sim 500$ pM に達すると、細胞外 Zn^{2+} と結合し、シナプス神経活動に依存せずに海馬神経細胞に速やかに取り込まれる。細胞内では、 Zn^{2+} 濃度が低いため $Zn-A\beta_{1-42}$ 複合体から Zn^{2+} が遊離し、神経細胞死を惹起する。この細胞内 Zn^{2+} 毒性を軽減するために、アドレナリン β 受容体アゴニストであるイソプロテレノールをマウス側脳室に $A\beta_{1-42}$ とともに投与すると、海馬歯状回ではメタロチオネイン (MT) レベルが上昇し、 $A\beta_{1-42}$ 由来の Zn^{2+} レベルの上昇が阻止された。その結果、歯状回では神経細胞死が阻止された。さらに、漢方薬である人參養榮湯、イグサ成分であるデヒドロエフソールを予め経口投与することにより、海馬歯状回で MT レベルは上昇し、同様に神経細胞死は阻止された。これらの経口投与により実験動物の自発運動量などは変化せず、これらの物質の毒性は極めて低いと推測された。MT 誘導合成による $A\beta_{1-42}$ 由来の Zn^{2+} 毒性軽減はアルツハイマー病の新たな予防戦略となることを実験動物レベルで示した。

発表論文 (28 報)

1. Haruna Tamura, Ryusuke Nishio, Nana Saeki, Misa Katahira, Hiroki Morioka, Haruna Tamano, Atsushi Takeda: Paraquat-induced intracellular Zn^{2+} dysregulation causes dopaminergic degeneration in the substantia nigra, but not in the striatum. **NeuroToxicology**, 90, 136-144 (2022).
2. Yuya Kawano, Kotaro Tamura, Mako Egawa, Haruna Tamano, Atsushi Takeda: Isoproterenol, an adrenergic β receptor agonist, induces metallothionein synthesis followed by canceling amyloid β_{1-42} -induced neurodegeneration. **BioMetals**, doi.org/10.1007/s10534-022-00365-w.
3. Ryusuke Nishio, Hiroki Morioka, Azusa Takeuchi, Nana Saeki, Ryo Furuhata, Misa Katahira, Takato Chinenn, Haruna Tamura, Haruna Tamano, Atsushi Takeda: Intracellular hydrogen peroxide produced by 6-hydroxydopamine is a trigger for nigral dopaminergic degeneration of rats via rapid influx of extracellular Zn^{2+} . **NeuroToxicology**, 89, 1-8 (2022).
4. Yudai Ishikawa, Ryusei Itoh, Rin Tsujimoto, Haruna Tamano, Atsushi Takeda: Isoproterenol injected into the basolateral amygdala rescues amyloid β_{1-42} -induced conditioned fear memory deficit via reducing intracellular Zn^{2+} toxicity. **Neurosci Lett.**, 766, 136353 (2022).
5. Haruna Tamano, Haruna Tokoro, Daichi Murakami, Ryo Furuhata, Satoko Nakajima, Nana Saeki, Misa Katahira, Aoi Shioya, Yukino Tanaka, Mako Egawa, Atsushi Takeda: Preventive effect of

- Ninjin-yoei-to, a Kampo medicine, on amyloid β_{1-42} -induced neurodegeneration via intracellular Zn^{2+} toxicity in the dentate gyrus. **Exp. Anim.**, 70, 514-521 (2021).
6. Haruna Tamano, Mako Takiguchi, Nana Saeki, Misa Katahira, Aoi Shioya, Yukino Tanaka, Mako Egawa, Toshiyuki Fukuda, Hiroki Ikeda, Atsushi Takeda: Dehydroeffusol prevents amyloid β_{1-42} -mediated hippocampal neurodegeneration via reducing intracellular Zn^{2+} toxicity. **Mol. Neurobiol.**, 58, 3603-3613 (2021).
 7. Satoko Nakajima, Nana Saeki, Haruna Tamano, Ryusuke Nishio, Misa Katahira, Azusa Takeuchi, Atsushi Takeda: Age-related vulnerability to nigral dopaminergic degeneration in rats via Zn^{2+} -permeable GluR2-lacking AMPA receptor activation. **NeuroToxicology**, 83, 69-76 (2021).
 8. Miki Suzuki, Haruna Tamano, Atsushi Takeda: Corticosteroid receptor-mediated synaptic Zn^{2+} dynamics in the hippocampus and its significance. **Metalomics Res.**, rev22-30 (2021).
 9. Yuichi Sato, Mako Takiguchi, Haruna Tamano and Atsushi Takeda: Extracellular Zn^{2+} -dependent amyloid- β_{1-42} neurotoxicity in Alzheimer's disease pathogenesis. **Biol. Trace Elem. Res.**, 199, 53-61 (2021).
 10. 武田厚司、玉野春南 : Zn^{2+} 毒性からみたアルツハイマー病の病態解析と新たな防御戦略. 日薬理誌 (Folia Pharmacol. Jpn.) 156, 71~75 (2021).
 11. Haruna Tamano, Junichi Togo, Yuichi Sato, Aoi Shioya, Munekazu Tempaku, Atsushi Takeda: Retention period of amyloid β_{1-42} in the brain extracellular fluid as the toxicological determinant in freely moving rats. **Biol Pharm. Bull.**, 43, 1975-1978 (2020).
 12. Haruna Tamano, Yudai Ishikawa, Aoi Shioya, Ryusei Itoh, Naoya Oneta, Ryota Shimaya, Mako Egawa, Paul A. Adlard, Ashley I. Bush, Atsushi Takeda: Adrenergic β receptor activation reduces amyloid β_{1-42} -mediated intracellular Zn^{2+} toxicity in dentate granule cells followed by rescuing impairment of dentate gyrus LTP. **NeuroToxicology**, 79, 177-183 (2020).
 13. Zsolt Datki, Zita Galik-Olah, Emese Janosi-Mozes, Viktor Szegedi, Janos Kalman, Ákos Gábor Hunya, Livia Fulop, Haruna Tamano, Atsushi Takeda, Paul A Adlard, Ashley I Bush: Alzheimer risk factors age and female sex induce cortical A β aggregation by raising extracellular zinc. **Mol. Psychiatry**, 25, 2728-2741 (2020).
 14. Toshiyuki Fukuda, Yuichi Sato, Mako Takiguchi, Takahiro Yamamoto, Hiroyasu Murasawa, Akiko Pawlak, Hiroyuki Kobayashi, Haruna Tamano, Atsushi Takeda: Dehydroeffusol rescues amyloid β_{25-35} -induced spatial working memory deficit. **Plant Foods Hum. Nutr.**, 75, 279-282 (2020).
 15. Haruna Tamano, Mako Takiguchi, Yukino Tanaka, Taku Murakami, Paul A. Adlard, Ashley I. Bush, Atsushi Takeda: Preferential neurodegeneration in the dentate gyrus by amyloid β_{1-42} -induced intracellular Zn^{2+} dysregulation and its defense strategy. **Mol. Neurobiol.**, 57, 1875-1888 (2020).
 16. 玉野春南、武田厚司: ニューロジンの陽と陰. **Biomed. Res. Trace Elements**, 31, 92-97 (2020).
 17. Atsushi Takeda, Haruna Tamano: New insight into Parkinson's disease pathogenesis from reactive oxygen species-mediated extracellular Zn^{2+} influx. **J. Trace Elem. Med. Biol.**, 61, 126545 (2020).
 18. Haruna Tamano, Yuichi Sato, Mako Takiguchi, Taku Murakami, Toshiyuki Fukuda, Hirokazu Kawagishi, Miki Suzuki, Atsushi Takeda: CA1 LTP attenuated by corticosterone is canceled by effusol via rescuing intracellular Zn^{2+} dysregulation. **Cell. Mol. Neurobiol.**, 39, 975-983 (2019).
 19. Haruna Tamano, Ryusuke Nishio, Hiroki, Morioka, Ryo Furuhata, Yuuma Komata, Atsushi Takeda: Paraquat as an environmental risk factor in Parkinson's disease accelerates age-related degeneration

- via rapid influx of extracellular Zn^{2+} into nigral dopaminergic neurons. **Mol. Neurobiol.**, 56, 7789-7799 (2019).
20. Haruna Tamano, Mako Takiguchi, Ryota Shimaya, Paul A. Adlard, Ashley I. Bush, Atsushi Takeda: Extracellular Zn^{2+} -independently attenuated LTP by human amyloid β_{1-40} and rat amyloid β_{1-42} . **Biochem. Bioph. Res. Co.**, 514, 888-892 (2019).
 21. Haruna Tamano, Naoya Oneta, Aoi Shioya, Paul A. Adlard, Ashley I. Bush, Atsushi Takeda: In vivo synaptic activity-independent co-uptakes of amyloid β_{1-42} and Zn^{2+} into dentate granule cells in the normal brain. **Sci. Rep.**, 9: 6498 (2019).
 22. Ryusuke Nishio, Hanuna Tamano, Hiroki Morioka, Azusa Takeuchi and Atsushi Takeda: Intake of heated leaf extract of *Coriandrum sativum* contributes to resistance to oxidative stress via decreases in heavy metal concentrations in the kidney. **Plant Foods Hum. Nutr.**, 74, 204-209 (2019).
 23. Haruna Tamano, Hiroki Suzuki, Shuhei Kobuchi, Paul A. Adlard, Ashley I. Bush, Atsushi Takeda: Difference in ability for extracellular Zn^{2+} influx between human and rat amyloid β_{1-42} and its significance. **NeuroToxicology**, 72, 1-5 (2019).
 24. Haruna Tamano, Hiroki Suzuki, Taku Murakami, Hiroaki Fujii, Paul A. Adlard, Ashley I. Bush, Atsushi Takeda: Amyloid β_{1-42} -induced rapid Zn^{2+} influx into dentate granule cells attenuates maintained LTP followed by memory loss. **Mol. Neurobiol.**, 56, 5041-5050 (2019).
 25. Haruna Tamano, Hiroki Morioka, Ryusuke Nishio, Azusa Takeuchi, Atsushi Takeda: Blockade of rapid influx of extracellular Zn^{2+} into nigral dopaminergic neurons overcomes Paraquat-induced Parkinson's disease in rats. **Mol. Neurobiol.**, 56, 4539-4548 (2019).
 26. Miki Suzuki, Yuichi Sato, Kotaro Tamura, Haruna Tamano, Atsushi Takeda: Rapid intracellular Zn^{2+} dysregulation via membrane corticosteroid receptor activation affects in vivo CA1 LTP. **Mol. Neurobiol.**, 56, 1356-1365 (2019).
 27. Haruna Tamano, Ryusuke Nishio, Hiroki Morioka, Atsushi Takeda: Extracellular Zn^{2+} influx into nigral dopaminergic neurons plays a key role for pathogenesis of 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's disease in rats. **Mol. Neurobiol.**, 56, 435-443 (2019).
 28. Haruna Tamano and Atsushi Takeda: Age-dependent modification of intracellular Zn^{2+} -buffering in the hippocampus and its impact. **Biol. Pharm. Bull.**, 42, 1070-1075 (2019).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Haruna Tamano, Mako Takiguchi, Nana Saeki, Misa Katahira, Aoi Shioya, Yukino Tanaka, Mako Egawa, Toshiyuki Fukuda, Hiroki Ikeda, Atsushi Takeda	4. 巻 in press
2. 論文標題 Dehydroeffusol prevents amyloid 1-42-mediated hippocampal neurodegeneration via reducing intracellular Zn ²⁺ toxicity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol. Neurobiol.	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） 10.1007/s12035-021-02364-3	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 Satoko Nakajima, Nana Saeki, Haruna Tamano, Ryusuke Nishio, Misa Katahira, Azusa Takeuchi, Atsushi Takeda	4. 巻 83
2. 論文標題 Age-related vulnerability to nigral dopaminergic degeneration in rats via Zn ²⁺ -permeable GluR2-lacking AMPA receptor activation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 NeuroToxicology	6. 最初と最後の頁 69-76
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuro.2020.12.014	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 Haruna Tamano, Junichi Togo, Yuichi Sato, Aoi Shioya, Munekazu Tempaku, Atsushi Takeda	4. 巻 43
2. 論文標題 Retention period of amyloid 1-42 in the brain extracellular fluid as the toxicological determinant in freely moving rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biol Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 1975-1978
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b20-00565	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 Haruna Tamano, Yudai Ishikawa, Aoi Shioya, Ryusei Itoh, Naoya Oneta, Ryota Shimaya, Mako Egawa, Paul A. Adlard, Ashley I. Bush, Atsushi Takeda	4. 巻 79
2. 論文標題 Adrenergic receptor activation reduces amyloid 1-42-mediated intracellular Zn ²⁺ toxicity in dentate granule cells followed by rescuing impairment of dentate gyrus LTP	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 NeuroToxicology	6. 最初と最後の頁 177-183
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuro.2020.06.001	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 Zsolt Datki, Zita Galik-Olah, Emese Janosi-Mozes, Viktor Szegedi, Janos Kalman, Akos Gabor Hunya, Livia Fulop, Haruna Tamano, Atsushi Takeda, Paul A Adlard, Ashley I Bush	4. 巻 25
2. 論文標題 Alzheimer risk factors age and female sex induce cortical A aggregation by raising extracellular zinc	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol. Psychiatry	6. 最初と最後の頁 2728-2741
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-020-0800-y	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 Toshiyuki Fukuda, Yuichi Sato, Mako Takiguchi, Takahiro Yamamoto, Hiroyasu Murasawa, Akiko Pawlak, Hiroyuki Kobayashi, Haruna Tamano, Atsushi Takeda	4. 巻 75
2. 論文標題 Dehydroeffusol rescues amyloid 25-35-induced spatial working memory deficit	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 lant Foods Hum. Nutr.	6. 最初と最後の頁 279-282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11130-020-00816-0	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 Haruna Tamano, Mako Takiguchi, Yukino Tanaka, Taku Murakami, Paul A. Adlard, Ashley I. Bush, Atsushi Takeda	4. 巻 57
2. 論文標題 Preferential neurodegeneration in the dentate gyrus by amyloid 1-42-induced intracellular Zn2+ dysregulation and its defense strategy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol. Neurobiol.	6. 最初と最後の頁 1875-1888
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-019-01853-w	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 Toshiyuki Fukuda, Yuichi Sato, Mako Takiguchi, Takahiro Yamamoto, Hiroyasu, Murasawa, Akiko Pawlak, Hiroyuki Kobayashi, Haruna Tamano, Atsushi Takeda	4. 巻 in press
2. 論文標題 Dehydroeffusol rescues amyloid 25-35-induced spatial working memory deficit	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Plant Foods Hum. Nutr.	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) 10.1007/s11130-020-00816-0	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 Haruna Tamano, Mako Takiguchi, Yukino Tanaka, Taku Murakami, Paul A. Adlard, Ashley I. Bush, Atsushi Takeda	4. 巻 57
2. 論文標題 Preferential neurodegeneration in the dentate gyrus by amyloid 1-42-induced intracellular Zn ²⁺ dysregulation and its defense strategy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol. Neurobiol.	6. 最初と最後の頁 1875-1888
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-019-01853-w	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 Sato Y, Takiguchi M, Tamano H, Takeda A	4. 巻 in press
2. 論文標題 Extracellular Zn ²⁺ -Dependent Amyloid- 1-42 Neurotoxicity in Alzheimer's Disease Pathogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biol Trace Elem Res.	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) 10.1007/s12011-020-02131-w	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 Tamano H, Takeda A	4. 巻 42
2. 論文標題 Age-Dependent Modification of Intracellular Zn ²⁺ Buffering in the Hippocampus and Its Impact	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull.	6. 最初と最後の頁 1070-1075
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00631	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 Tamano H, Sato Y, Takiguchi M, Murakami T, Fukuda T, Kawagishi H, Suzuki M, Takeda A	4. 巻 39
2. 論文標題 CA1 LTP attenuated by corticosterone is canceled by effusol via rescuing intracellular Zn ²⁺ dysregulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell. Mol. Neurobiol.	6. 最初と最後の頁 975-983
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10571-019-00693-5	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 Tamano H, Nishio R, Morioka H, Furuhashi R, Komata Y, Takeda A	4. 巻 56
2. 論文標題 Paraquat as an environmental risk factor in Parkinson's disease accelerates age-related degeneration via rapid influx of extracellular Zn ²⁺ into nigral dopaminergic neurons	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol. Neurobiol.	6. 最初と最後の頁 7789-7799
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-019-01642-5	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 Haruna Tamano, Mako Takiguchi, Ryota Shimaya, Paul A. Adlard, Ashley I. Bush, Atsushi Takeda	4. 巻 514
2. 論文標題 Extracellular Zn ²⁺ -independently attenuated LTP by human amyloid 1-40 and rat amyloid 1-42	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Co.	6. 最初と最後の頁 888-892
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.05.037	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 Haruna Tamano, Naoya Oneta, Aoi Shioya, Paul A. Adlard, Ashley I. Bush, Atsushi Takeda	4. 巻 9
2. 論文標題 In vivo synaptic activity-independent co-uptakes of amyloid 1-42 and Zn ²⁺ into dentate granule cells in the normal brain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 6498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-43012-0	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 Ryusuke Nishio, Haruna Tamano, Hiroki Morioka, Azusa Takeuchi and Atsushi Takeda	4. 巻 74
2. 論文標題 Intake of heated leaf extract of Coriandrum sativum contributes to resistance to oxidative stress via decreases in heavy metal concentrations in the kidney	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Plant Foods Hum. Nutr.	6. 最初と最後の頁 204-209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11130-019-00720-2	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 Haruna Tamano, Hiroki Suzuki, Shuhei Kobuchi, Paul A. Adlard, Ashley I. Bush, Atsushi Takeda	4. 巻 72
2. 論文標題 Difference in ability for extracellular Zn ²⁺ influx between human and rat amyloid 1-42 and its significance	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 NeuroToxicology	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuro.2019.01.005	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 Haruna Tamano, Hiroki Suzuki, Taku Murakami, Hiroaki Fujii, Paul A. Adlard, Ashley I. Bush, Atsushi Takeda	4. 巻 56
2. 論文標題 Amyloid 1-42-induced rapid Zn ²⁺ influx into dentate granule cells attenuates maintained LTP followed by memory loss	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol. Neurobiol.	6. 最初と最後の頁 5041-5050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-018-1429-6	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 Haruna Tamano, Hiroki Morioka, Ryusuke Nishio, Azusa Takeuchi, Atsushi Takeda	4. 巻 56
2. 論文標題 Blockade of rapid influx of extracellular Zn ²⁺ into nigral dopaminergic neurons overcomes Paraquat-induced Parkinson's disease in rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol. Neurobiol.	6. 最初と最後の頁 4539-4548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-018-1398-9	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 Miki Suzuki, Yuichi Sato, Kotaro Tamura, Haruna Tamano, Atsushi Takeda	4. 巻 56
2. 論文標題 Rapid intracellular Zn ²⁺ dysregulation via membrane corticosteroid receptor activation affects in vivo CA1 LTP	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol. Neurobiol.	6. 最初と最後の頁 1356-1365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-018-1159-9	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 Haruna Tamano, Ryusuke Nishio, Hiroki Morioka, Atsushi Takeda	4. 巻 56
2. 論文標題 Extracellular Zn ²⁺ influx into nigral dopaminergic neurons plays a key role for pathogenesis of 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's disease in rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol. Neurobiol.	6. 最初と最後の頁 435-443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-018-1075-z	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 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 武田厚司
2. 発表標題 亜鉛イオン神経毒性の制御による進行性神経変性疾患の新規防御戦略
3. 学会等名 第93回日本薬理学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武田厚司
2. 発表標題 シナプス亜鉛イオン動態制御破綻による進行性神経変性疾患に向けた革新的防御
3. 学会等名 第97回日本生理学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Atsushi Takeda
2. 発表標題 New insight of age-related amyloid 1-42-mediated Zn ²⁺ toxicity into Alzheimer's diseases
3. 学会等名 International Society for Trace Element Research in Humans XIII (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武田厚司
2. 発表標題 亜鉛イオン神経毒性の制御による進行性神経変性疾患の新規防御戦略
3. 学会等名 第93回日本薬理学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武田厚司
2. 発表標題 シナプス亜鉛イオン動態制御破綻による進行性神経変性疾患に向けた革新的防御
3. 学会等名 第97回日本生理学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武田厚司
2. 発表標題 微量元素と認知機能
3. 学会等名 第30回日本微量元素学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武田厚司
2. 発表標題 進行性神経変性疾患における年齢依存的なZn ²⁺ 毒性とその防御戦略
3. 学会等名 第19回日本抗加齢医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------