

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07993

研究課題名(和文) アストロサイトの部位特異性に基づく α -シヌクレイン動態および神経障害機構の解明

研究課題名(英文) Studies of neurodegenerative processes and alpha-synuclein expression focusing on regional specificity of astrocytes.

研究代表者

宮崎 育子 (Miyazaki, Ikuko)

岡山大学・医歯薬学域・講師

研究者番号：40335633

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)：環境毒ロテノン誘発ドパミン神経障害は中脳アストロサイト-ミクログリア相互連関を介して惹起されることを明らかにした。中脳アストロサイトがドパミン神経細胞における α -シヌクレイン(α -syn)発現を誘導することを示した。ロテノン曝露による中脳グリア細胞分泌分子の網羅的検討により、炎症反応関連分子の増加、抗酸化分子や α -syn凝集・細胞間伝播抑制分子の低下がみられた。ロテノン投与パーキンソン病モデルマウスでは、中枢のみならず末梢腸管神経系においても α -syn集積と神経変性がみられたが、両者が一致しない脳部位もあった。部位特異的神経障害には細胞内 α -syn集積に加え他の要因が関与すると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、グリア細胞の部位特異性や神経-グリア連関が注目されつつある。本研究では、アストロサイトの部位特異性が神経細胞での α -syn発現動態を規定すること、ロテノン誘発ドパミン神経障害においては部位特異的アストロサイト-ミクログリア相互連関が重要であることを明らかにした。また、孤発性パーキンソン病における特定の神経系におけるLewy小体を伴う神経障害機構を解明するためには、アストロサイト-ミクログリア相互連関の部位特異性に着目する必要があることを提示した。また、本研究でのグリア細胞が部位特異的に分泌する神経障害性分子の同定結果は、今後の神経保護薬開発に寄与する。

研究成果の概要(英文)：In this study, we revealed that mesencephalic astrocyte-microglia interaction promoted a pesticide rotenone-induced dopaminergic neurotoxicity. In addition, we demonstrated that mesencephalic astrocytes upregulated alpha-synuclein expression in the dopaminergic neurons. We examined secreted molecules from rotenone-treated mesencephalic astrocyte and microglia co-culture by LC-MS/MS analysis. It is demonstrated increase in the inflammatory molecules and decrease in the antioxidants and a protein which inhibits alpha-synuclein aggregation and cell-to-cell propagation. In rotenone-injected parkinsonian mice, we observed alpha-synuclein aggregation and neurodegeneration not only in the central nervous system but also peripheral enteric nervous system. However, change in the alpha-synuclein expression and neurodegeneration are not parallel in some brain region. These results suggest some factors in addition to alpha-synuclein aggregation are involved in region-specific neurodegeneration.

研究分野：神経分子病態学，神経病態薬理学

キーワード：パーキンソン病 α -シヌクレイン ロテノン アストロサイト ミクログリア ドパミン神経障害

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病(PD)の主病変は選択的な黒質ドパミン(DA)神経の消失と考えられてきたが、現在では中枢神経系のみならず消化管 Auerbach 神経叢や心臓の交感神経終末など末梢自律神経系をも侵しうる全身病と考えられている。Lewy 小体, Lewy neurite の出現が下部脳幹, 嗅球から始まり, 中脳, 扁桃核へと上行し, 病勢の進行とともにやがては大脳皮質へと広がるという Braak 仮説が提唱され, また, 胎児黒質組織の移植を受けた PD 患者の剖検脳で, 移植片の神経細胞内に Lewy 小体が検出されたことから, Lewy 小体の主要構成成分である α -シヌクレイン(α -syn)の凝集・蓄積および伝播が PD 発症の重要な要因として注目されている。 α -syn 伝播は神経細胞間に限らず, 神経からアストロサイトへの伝播もあり (Lee, et al., J. Biol. Chem., 2010), 実際, α -syn 異常蓄積はアストロサイトでも認められる。最近では, 神経細胞が異常凝集タンパクを細胞外へと放出し, アストロサイトを含むグリア細胞がその分解を担うという報告もある (Deleidi, et al., Int. J. Alzheimer's Dis., 2012)。一方, α -syn 過剰発現による神経障害は数多く報告されているものの, 脳内における α -syn 発現レベルは部位により異なり, 必ずしも PD 病態とは一致しない。また, Lewy 小体は神経学的健常脳においても認められることから, PD 発症には Lewy pathology 以外の因子も関与すると考えられる。

我々はこれまでに, アストロサイトの部位特異的な反応性の差異について報告してきた (Miyazaki et al., Glia, 2011; Asanuma, Miyazaki et al., PLoS ONE, 2014; Murakami, Miyazaki et al., Neurochem Res., 2015)。さらに, ロテノン誘発神経毒性における中枢神経系および末梢腸管神経系の神経-グリア連関について検討した結果, アストロサイト(様細胞)の部位特異的な機能不全によりロテノン神経毒性が惹起されることを見出した。これらの知見より, アストロサイト(様細胞)の部位特異性がその部位の神経細胞における α -syn 動態および神経脆弱性を規定するという本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

本研究では, グリア細胞の部位特異性がもたらす神経細胞内 α -syn 動態と環境毒ロテノン誘発 α -syn 凝集体形成・選択的神経障害との連関について検討し, PD における中枢および末梢神経系の Lewy 小体形成および神経障害機構の解明を目指した。

3. 研究の方法

(1) グリア細胞が神経細胞内 α -syn 動態に及ぼす影響とロテノン誘発神経障害との連関の解析

15 日齢 SD ラット胎仔中脳あるいは線条体を用いて, 中脳神経細胞単独培養, 中脳あるいは線条体のグリア細胞培養(アストロサイト+ミクログリア共培養), アストロサイト単独培養, ミクログリア単独培養を作製した。中脳あるいは線条体グリア細胞培養をあらかじめロテノン(5 nM)で 48 時間処置し, 各培養上清を回収し, 中脳神経細胞単独培養に添加した。48 時間後のチロシン水酸化酵素(TH)陽性 DA 神経, グルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)陽性 GABA 神経, トリプトファン水酸化酵素(TPH2)陽性セロトニン(5-HT)神経における α -syn 発現および細胞生存率を免疫染色により評価した。また, 中脳あるいは線条体からのグリア細胞培養, アストロサイト単独培養, ミクログリア単独培養をロテノン(5 nM)で 48 時間処置した培養上清をそれぞれ回収し, 中脳神経細胞単独培養に添加し, 48 時間後の DA 神経における α -syn 発現および細胞生存率を免疫染色により評価した。

(2) ロテノン誘発ドパミン神経障害への部位特異的アストロサイト-ミクログリア連関の関与

中脳あるいは線条体からアストロサイト, ミクログリアをそれぞれ単離し, アストロサイト 88%+ミクログリア 12% 共培養, アストロサイト 98.8%+ミクログリア 1.2% 共培養を作製し, ロテノン(5 nM)で 48 時間処置した。各培養上清を中脳神経細胞に添加し, 48 時間後の DA 神経細胞数を計測した。

(3) ロテノン誘発ドパミン神経障害をもたらす中脳グリア細胞分泌分子の網羅的検索

中脳あるいは線条体からのグリア細胞培養にロテノン(5 nM)を 48 時間添加し, 培養上清を SDS-PAGE で泳動後, 銀染色を行い, ロテノン処置した中脳グリア細胞でのみ増減したバンドを切り出し, LC-MS/MS 解析を行った。

(4) 低用量ロテノン慢性皮下投与 PD モデルマウスでの中枢・末梢神経系における α -syn 凝集体形成, 神経障害およびグリア細胞の動態変化

雄性 C57BL/6J マウス(8 週齢)にロテノン(2.5 mg/kg/day)を浸透圧ミニポンプを用いて 4 週間慢性皮下投与を行った。脳と腸管の切片を作製し, 神経細胞マーカー(TH, コリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT), α -tubulin)と α -syn の二重染色を行った。また, アストロサイト(様細胞)の動態を S100 β , GFAP 染色により, ミクログリアの動態を Iba1 染色により検討した。

4. 研究成果

(1) 研究の主な成果

グリア細胞が神経細胞内 -syn 動態に及ぼす影響とロテノン誘発神経障害との関連の解析

ロテノン処置した中脳アストロサイトあるいはミクログリア単独培養の培養液添加では DA 神経細胞数に変化はみられず、中脳グリア細胞培養(アストロサイト+ミクログリア共培養)をロテノン処置した培養液添加で DA 神経障害が惹起されることがわかった。この結果より、本研究着想に至る根拠となったロテノン曝露による中脳アストロサイトの機能破綻はミクログリアとの相互作用により引き起こされ、アストロサイト-ミクログリア連関が DA 神経障害をもたらすことが明らかとなった。そこで、グリア細胞が神経細胞における -syn 発現に及ぼす影響について検討した結果、中脳グリア細胞(アストロサイト+ミクログリア共培養)、中脳アストロサイト培養液添加で中脳神経細胞における -syn 発現が誘導され、中脳ミクログリア培養液添加では -syn 発現誘導はみられなかった。線条体グリア細胞、アストロサイト、ミクログリア培養液添加ではいずれも中脳神経細胞における -syn 発現には影響を及ぼさなかった。以上の結果より、中脳アストロサイトが神経細胞における -syn 発現を規定することが明らかとなった。

中脳グリア細胞培養液の添加による中脳神経細胞における -syn 発現誘導は、主に TPH2 陽性 5-HT 神経と TH 陽性 DA 神経で惹起されることがわかった。そこで、-syn 発現誘導と神経障害の相関を検討するため、ロテノンで処置した中脳グリア細胞の培養液を中脳神経細胞に添加し、48 時間後の 5-HT 神経、GABA 神経、DA 神経における -syn 発現と細胞生存率を評価した。TPH2 陽性 5-HT 神経細胞ではロテノン処置により -syn 発現がさらに誘導され、神経細胞数はむしろ増加するのに対して、GAD 陽性 GABA 含有神経細胞は -syn 発現および細胞生存率ともに変化はみられなかった。また、TH 陽性 DA 神経細胞では細胞生存率が約 70%に低下し、残存する神経細胞における -syn 発現は一様ではなく細胞により異なる動態を示した。これは DA 神経細胞が障害される過程で -syn 発現動態が変化することを示唆する。以上の結果より、中脳グリア細胞が分泌する何らかの因子が 5-HT 神経細胞や DA 神経細胞における -syn 発現を高発現させることが明らかとなった。ロテノン誘発神経毒性に関しては、細胞内 -syn 発現誘導だけでは神経細胞死は惹起されず、他の要因が関与することが示唆された。

ロテノン誘発 DA 神経障害への部位特異的アストロサイト-ミクログリア連関の関与

初代培養グリア細胞培養のアストロサイトとミクログリアの存在比率は線条体と中脳で異なり、中脳グリア細胞ではアストロサイト 88%+ミクログリア 12%、線条体グリア細胞ではアストロサイト 98.8%+ミクログリア 1.2%で中脳グリア細胞の方がミクログリアを多く含有していることがわかった。そこで、線条体グリア細胞を中脳グリア細胞と同じアストロサイト 88%+ミクログリア 12%共培養となるよう作製し、また中脳グリア細胞を線条体グリア細胞と同じアストロサイト 98.8%+ミクログリア 1.2%共培養となるように作製した。これら共培養系をロテノン(5 nM)で 48 時間処置し、各培養上清を中脳神経細胞に添加し、48 時間後の DA 神経細胞数を計測した。線条体グリア細胞培養を中脳と同じアストロサイトとミクログリアの比率(アストロサイト 88%+ミクログリア 12%)に合わせてロテノン処置をしても、DA 神経障害は惹起されず、中脳グリア細胞の培養上清でのみ DA 神経細胞死がみられた。この結果は、中脳特異的アストロサイト-ミクログリア相互連関がロテノン誘発 DA 神経障害を惹起することを示している。一方、中脳グリア細胞培養を線条体と同じアストロサイトとミクログリアの比率(アストロサイト 98.8%+ミクログリア 1.2%)に合わせてロテノン処置をしても、DA 神経障害は惹起されなかった。これは、ミクログリアがわずか 1.2%と少ないため、本来みられるアストロサイト-ミクログリアの相互作用が消失したためと考えられる。

ロテノン誘発 DA 神経障害をもたらす中脳グリア細胞分泌分子の網羅的検索

DA 神経障害をもたらすロテノン処置中脳グリア細胞の培養上清中の分子を網羅的に検索した結果、alpha-2-macroglobulin, heat shock protein 90 など炎症反応に関わる分子が増加する一方、peroxiredoxin 1, DJ1, superoxide dismutase 2 などの抗酸化分子や 14-3-3 protein といった -syn の凝集・細胞間伝播を抑制する分子が低下していることがわかった。この結果を踏まえ、アストロサイトが特異的に発現・分泌する抗酸化分子メタロチオネイン(MT-1)に着目し、ロテノン処置した中脳あるいは線条体グリア細胞の培養上清中の MT-1 量を ELISA で測定した。線条体グリア細胞の培養上清中 MT-1 量はロテノンを曝露しても変化はみられなかったが、中脳グリア細胞培養上清では有意な低下がみられた。そこで、MT-1 リコンビナント蛋白を中脳グリア細胞培養液に加え、中脳神経細胞に添加したところ、ロテノン曝露による DA 神経細胞死がほぼ完全に抑制された。以上の結果より、中脳グリア細胞を介したロテノン誘発 DA 神経障害において MT-1 低下という抗酸化機構の破綻が重要な役割を果たすことが示唆された。

低用量ロテノン慢性皮下投与 PD モデルマウスでの中枢・末梢神経系における -syn 凝集体形成、神経障害およびグリア細胞の動態変化

低用量ロテノン慢性皮下投与マウスでは、黒質の DA 神経細胞、延髄迷走神経背側運動核でのコリン作動性神経細胞、腸管筋間神経叢の変性脱落と -syn の集積がみられた。また、これらの部位における -syn 発現はグリア細胞ではなく残存する神経細胞でみとめられた。黒質および線条体でのアストロサイト、ミクログリアの形態変化および細胞数を免疫染色により検討し

た結果、Iba1 陽性ミクログリアは線条体、黒質両部位において形態および細胞数に変化はみられなかったが、S100 陽性アストロサイトは黒質で細胞数が有意に低下した。GFAP 陽性活性化アストロサイトの形態および細胞数は線条体、黒質ともに変化はみられなかった。さらに、ロテノン投与マウスは、オープンフィールドテストによる自発運動量測定、ロータロッドテストによる協調運動評価、シリンダーテストによる四肢の機能評価の全てにおいて有意な低下を示し、糞便排泄評価において腸管機能障害もみられた。以上の結果より、低用量ロテノン慢性皮下投与マウスでは、中枢神経系のみならず末梢の腸管神経系においても α -syn 集積をともなった神経変性が惹起されることが明らかとなった。ロテノン投与マウスの延髄舌下神経核では α -syn 集積はみられたが、迷走神経背側運動核と異なりコリン作動性神経の脱落はみられなかったことから、ロテノン誘発神経障害には α -syn 発現誘導の他に部位特異的神経障害メカニズムが関与すると考えられる。

(2) 得られた成果の国内外における位置づけとインパクト

近年、グリア細胞の部位特異性や神経-グリア連関が注目されつつある。本研究では、特定の脳部位を用いてアストロサイト、ミクログリア単独培養およびアストロサイト+ミクログリア共培養を確立することに成功した。グリア細胞の部位特異性のみならずグリア細胞間の相互作用、さらには神経-アストロサイト-ミクログリア連関について検討することにより、アストロサイトの部位特異性が神経細胞での α -syn 発現動態を規定すること、ロテノン誘発 DA 神経障害においては部位特異的アストロサイト-ミクログリア相互連関が重要であることを明らかにした。本研究により、孤発性パーキンソン病における特定の神経系における Lewy 小体を伴う神経障害機構を解明するためには、アストロサイト-ミクログリア相互連関の部位特異性に着目する必要性があることを提示した。

(3) 今後の展望

本研究では、孤発性パーキンソン病における DA 神経障害機構の解明を目指し、DA 神経が関与する線条体、中脳を用いてアストロサイト-ミクログリア連関が DA 神経に及ぼす影響について検討したが、今後は末梢腸管神経系や延髄迷走神経背側運動核、嗅球といったパーキンソン病の病態がみられる他の部位に関しても神経-グリア連関について検討したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Masai Kaori, Kuroda Keita, Isooka Nami, Kikuoka Ryo, Murakami Shinki, Kamimai Sunao, Wang Dengli, Liu Keyue, Miyazaki Ikuko, Nishibori Masahiro, Asanuma Masato	4. 巻 39
2. 論文標題 Neuroprotective Effects of Anti-high Mobility Group Box-1 Monoclonal Antibody Against Methamphetamine-Induced Dopaminergic Neurotoxicity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurotoxicity Research	6. 最初と最後の頁 1511 ~ 1523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12640-021-00402-5	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 Tabuchi Hironori, Kitamura Yoshihisa, Ushio Soichiro, Kan Shiho, Wada Yudai, Sumiyoshi Yusuke, Izushi Yasuhisa, Miyazaki Ikuko, Asanuma Masato, Sendo Toshiaki	4. 巻 238
2. 論文標題 Influence of 5-HT2A receptor function on anxiety-like behavior induced by a combination treatment with doxorubicin and cyclophosphamide in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Psychopharmacology	6. 最初と最後の頁 3607 ~ 3614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00213-021-05979-5	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 Isooka Nami, Miyazaki Ikuko, Asanuma Masato	4. 巻 75
2. 論文標題 Glial cells as possible targets of neuroprotection through neurotrophic and antioxidative molecules in the central and enteric nervous systems in Parkinson's disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Medica Okayama	6. 最初と最後の頁 549 ~ 556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18926/AMO/62767	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 Asanuma Masato, Miyazaki Ikuko	4. 巻 22
2. 論文標題 Glutathione and Related Molecules in Parkinsonism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8689 ~ 8689
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22168689	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 Kitamura Yoshihisa, Ushio Soichiro, Sumiyoshi Yusuke, Wada Yudai, Miyazaki Ikuko, Asanuma Masato, Sento Toshiaki	4. 巻 106
2. 論文標題 N-Acetylcysteine Attenuates the Anxiety-Like Behavior and Spatial Cognition Impairment Induced by Doxorubicin and Cyclophosphamide Combination Treatment in Rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmacology	6. 最初と最後の頁 286 ~ 293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000512117	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 浅沼幹人, 宮崎育子	4. 巻 156
2. 論文標題 パーキンソン病での神経保護標的としてのアストロサイトの抗酸化分子	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本薬理学雑誌	6. 最初と最後の頁 14 ~ 20
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 宮崎育子, 浅沼幹人	4. 巻 156
2. 論文標題 アストロサイトの亜鉛関連分子を標的としたパーキンソン病治療戦略	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本薬理学雑誌	6. 最初と最後の頁 76 ~ 80
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 Miyazaki Ikuko, Iooka Nami, Imafuku Fuminori, Sun Jin, Kikuoka Ryo, Furukawa Chieko, Asanuma Masato	4. 巻 21
2. 論文標題 Chronic Systemic Exposure to Low-Dose Rotenone Induced Central and Peripheral Neuropathology and Motor Deficits in Mice: Reproducible Animal Model of Parkinson's Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3254 ~ 3254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21093254	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 Kidani Naoya, Hishikawa Tomohito, Hiramatsu Masafumi, Nishihiro Shingo, Kin Kyohei, Takahashi Yu, Murai Satoshi, Sugiu Kenji, Yasuhara Takao, Miyazaki Ikuko, Asanuma Masato, Date Isao	4. 巻 21
2. 論文標題 Cerebellar Blood Flow and Gene Expression in Crossed Cerebellar Diaschisis after Transient Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4137 ~ 4137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21114137	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 Kikuoka Ryo, Miyazaki Ikuko, Kubota Natsuki, Maeda Megumi, Kagawa Daiki, Moriyama Masaaki, Sato Asuka, Murakami Shinki, Kitamura Yoshihisa, Sendo Toshiaki, Asanuma Masato	4. 巻 10
2. 論文標題 Mirtazapine exerts astrocyte-mediated dopaminergic neuroprotection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20698
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-77652-4	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 Miyazaki Ikuko, Asanuma Masato	4. 巻 1
2. 論文標題 The Rotenone Models Reproducing Central and Peripheral Features of Parkinson ' s Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 NeuroSci	6. 最初と最後の頁 1 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/neurosci1010001	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 Miyazaki Ikuko, Asanuma Masato	4. 巻 9
2. 論文標題 Neuron-Astrocyte Interactions in Parkinson ' s Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 2623 ~ 2623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9122623	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 Isooka Nami, Miyazaki Ikuko, Kikuoka Ryo, Wada Kouichi, Nakayama Erika, Shin Kotaro, Yamamoto Daichi, Kitamura Yoshihisa, Asanuma Masato	4. 巻 132
2. 論文標題 Dopaminergic neuroprotective effects of rotigotine via 5-HT1A receptors: Possibly involvement of metallothionein expression in astrocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 104608 ~ 104608
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2019.104608	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 Asanuma Masato, Miyazaki Ikuko, Funada Masahiko	4. 巻 -
2. 論文標題 The neurotoxicity of psychoactive phenethylamines "2C series" in cultured monoaminergic neuronal cell lines.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Forensic Toxicology	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) 10.1007/s11419-020-00527-w	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 Miyazaki Ikuko, Kikuoka Ryo, Isooka Nami, Takeshima Mika, Sonobe Kanau, Arai Rei, Funakoshi Hidemaru, Quin Kyle E., Smart Jonathan, Zensho Kazumasa, Asanuma Masato	4. 巻 138
2. 論文標題 Effects of maternal bisphenol A diglycidyl ether exposure during gestation and lactation on behavior and brain development of the offspring	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Food and Chemical Toxicology	6. 最初と最後の頁 111235 ~ 111235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.fct.2020.111235	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 Nakahara Kengo, Fujikawa Kana, Hiraoka Hideki, Miyazaki Ikuko, Asanuma Masato, Ito Akihiro, Takasugi Nobumasa, Uehara Takashi	4. 巻 42
2. 論文標題 Attenuation of Macrophage Migration Inhibitory Factor-Stimulated Signaling via S-Nitrosylation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1044 ~ 1047
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00025	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 -

〔学会発表〕 計28件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 宮崎育子, 浅沼幹人
2. 発表標題 アストロサイトにおけるメタロチオネインを標的としたドパミン神経保護.
3. 学会等名 第48回日本毒性学会学術年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miyazaki, I., Kikuoka, R., Isooka, N., Murakami, S., Sogawa, C., Sogawa, N, Kitamura, Y., Asanuma, M.
2. 発表標題 Rotenone-induced dopaminergic neurotoxicity mediated by astrocyte-microglia interaction.
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅沼幹人, 宮崎育子, 西山千春, 菊岡亮, 名越 武, Kyle Quin, 禅正和真
2. 発表標題 妊娠・授乳期エポキシ樹脂BADGE曝露による新生仔マウス脳発達異常におけるエストロゲン レセプターの関与.
3. 学会等名 第43回日本生物学的精神医学会・第51回日本神経精神薬理学会合同年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 村上真樹, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人
2. 発表標題 アストロサイト-ミクログリア連関がもたらす農薬ロテノン誘発ドパミン神経障害.
3. 学会等名 第43回日本生物学的精神医学会・第51回日本神経精神薬理学会合同年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 村上真樹, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人
2. 発表標題 アストロサイト - ミクログリア連関を介したロテノン誘発ドパミン神経障害へのメタロチオネインの関与.
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 正井加織, 菊岡 亮, 名越 武, 十川千春, 十川紀夫, 宮崎育子, 浅沼幹人
2. 発表標題 メタロチオネイン欠損マウスにおける脳梁形成不全.
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 十川紀夫, 奥村雅代, 宮崎育子, 富田美穂子, 金銅英二, 十川千春, 浅沼幹人
2. 発表標題 LPS投与による機械的刺激反応閾値低下における金属結合タンパク質メタロチオネインの関与.
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 正井加織, 菊岡 亮, 名越 武, 十川千春, 十川紀夫, 宮崎育子, 浅沼幹人
2. 発表標題 メタロチオネイン欠損による脳梁形成不全の増悪.
3. 学会等名 第75回日本解剖学会中国・四国支部学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮崎育子
2. 発表標題 ロチゴチンによるアストロサイトを標的としたドパミン神経保護
3. 学会等名 ニュープロパッチ 8周年記念講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮崎育子, 磯岡奈未, 菊岡 亮, 北村佳久, 浅沼幹人
2. 発表標題 5-HT1Aアゴニストによるアストロサイトのメタロチオネイン発現誘導とドパミン神経保護.
3. 学会等名 第14回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人
2. 発表標題 アストロサイト - ミクログリア連関がもたらすロテノン誘発ドパミン神経障害.
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮崎育子, 西山千春, 菊岡 亮, 名越 武, Kyle Quin, 磯岡奈未, 禅正和真, 浅沼幹人
2. 発表標題 妊娠・授乳期エポキシ樹脂曝露による新生仔マウスの脳発達異常へのエストロゲン受容体 の関与.
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miyazaki, I., Kikuoka, R., Isooka, N., Sogawa, C., Sogawa, N., Kitamura, Y., Asanuma, M.
2. 発表標題 Region-specific glial dysfunction promotes rotenone neurotoxicity.
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮崎育子, 村上真樹, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人
2. 発表標題 ロテノン誘発ドパミン神経障害におけるアストロサイト - ミクログリア連関.
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今福史智, Jin Sun, 磯岡奈未, 上舞 直, 清水崇司, 豊田俊明, 岡本裕成, 菊岡 亮, 宮崎育子, 浅沼幹人
2. 発表標題 パーキンソン病モデルマウスにおける杜仲抽出物のメタロチオネイン発現誘導および神経保護効果.
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今福史智, Jin Sun, 磯岡奈未, 上舞 直, 清水崇司, 豊田俊明, 岡本裕成, 菊岡 亮, 宮崎育子, 浅沼幹人
2. 発表標題 パーキンソン病モデルマウスにおける杜仲抽出物のメタロチオネイン発現誘導および神経保護効果.
3. 学会等名 第34回創薬・薬理フォーラム岡山
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮崎育子
2. 発表標題 アストロサイトのセロトニン1A受容体を標的としたドパミン神経保護.
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Asanuma, M., Okumura-Torigoe, N., Miyazaki, I., Murakami, S., Kitamura, Y. and Sendo, T.
2. 発表標題 Region-specific features of astrocytes against dopaminergic neurotoxin-induced oxidative stress.
3. 学会等名 14th European Meeting on Glial Cells in Health and Disease (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyazaki, I., Asanuma, M., Murakami, S., Kikuoka, R., Isooka, N., Sogawa, C., Sogawa, N. and Kitamura, Y.
2. 発表標題 Regional differences in reaction of astrocytes against rotenone contribute to dopaminergic neurodegeneration.
3. 学会等名 14th European Meeting on Glial Cells in Health and Disease (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyazaki, I., Asanuma, M., Murakami, S., Kikuoka, R., Isooka, N., Sogawa, C., Sogawa, N. and Kitamura, Y.
2. 発表標題 Involvement of region-specific glial dysfunction in rotenone neurotoxicity.
3. 学会等名 VI Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyazaki, I., Isooka, N., Kikuoka, R., Wada, K., Nakayama, E., Shin, K., Yamamoto, D., Kitamura, Y., Asanuma, M.
2. 発表標題 Rotigotine protects dopaminergic neurons via astrocytic serotonin 1A receptors.
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 禅正和真, 新居 麗, 園部奏生, 船越英丸, 中山恵利香, 進 浩太郎, 山本大地, Kyle Quin, 浅沼幹人
2. 発表標題 妊娠・授乳期のエポキシ樹脂曝露が新生仔マウスに及ぼす行動毒性.
3. 学会等名 第46回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅沼幹人, 奥村 (鳥越) 菜央, 宮崎育子, 村上真樹, 北村佳久, 千堂年昭
2. 発表標題 ドパミン神経毒による酸化ストレスに対するアストロサイトの分子発現および神経保護作用の部位特異性.
3. 学会等名 第13回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス (MDSJ)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮崎育子, 浅沼幹人, 村上真樹, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久
2. 発表標題 部位特異的アストロサイト機能不全がもたらすロテノン誘発ドパミン神経障害.
3. 学会等名 第13回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス (MDSJ)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菊岡 亮, 宮崎育子, 村上真樹, 北村佳久, 千堂年昭, 浅沼幹人
2. 発表標題 抗うつ薬ミルタザピンの神経 - グリア連関を介したドパミン神経保護作用.
3. 学会等名 第31回創薬・薬理フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菊岡 亮, 野村昌紀, 磯岡奈未, 宮崎育子, 十川紀夫, 十川千春, 北村佳久, 浅沼幹人
2. 発表標題 老齡メタロチオネインノックアウトマウスにおける脳組織学的変化.
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 磯岡奈未, 宮崎育子, 和田晃一, 菊岡 亮, 古川智英子, 北村佳久, 浅沼幹人
2. 発表標題 ロテノン投与パーキンソン病モデルにおけるコーヒー成分のメタロチオネイン発現誘導と神経保護効果.
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮崎育子, 浅沼幹人, 村上真樹, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久
2. 発表標題 ロテノン誘発部位特異的アストロサイト機能不全によるドパミン神経障害へのメタロチオネインの関与.
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2019
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 浅沼幹人, 宮崎育子	4. 発行年 2021年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 6
3. 書名 生命金属ダイナミクス 生体内における金属の挙動と制御 パーキンソン病と亜鉛結合蛋白	

〔産業財産権〕

〔その他〕

岡山大学学術研究院医歯薬学域 (医学系)・脳神経機構学 https://okayama-medicalneuro.com
--

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	浅沼 幹人 (Asanuma Masato) (00273970)	岡山大学・医歯薬学域・教授 (15301)	

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