

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：33919

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K12345

研究課題名(和文) 有機ヒ素化合物中毒による小脳症状発症機序解明と解毒剤探索 治療法の提案を目指して

研究課題名(英文) Investigation of molecular mechanism of neurological symptoms induced by diphenylarsinic acid and search for curative agents

研究代表者

根岸 隆之(Negishi, Takayuki)

名城大学・薬学部・准教授

研究者番号：80453489

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)：有機ヒ素化合物ジフェニルアルシン酸(DPAA)による神経症状発症機序の解明とその治療法の提案を目指した。DPAAはラット小脳由来アストロサイトにおいてMAPキナーゼの活性化をはじめとする異常活性化を引き起こす。本研究により、DPAAによる異常活性化にカルパインやNF- κ Bなどの活性化が関与していること、ヒト小脳由来アストロサイトにおいても同様の異常活性化が生じること、DPAAによる異常活性化を抑制するにはいわゆる抗酸化物質よりもチオール基を含有する化合物(N-アセチルシステイン等)が有効であるが、異常活性化抑制効果があるからといって回復促進効果があるとは限らない、などの知見が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒ素化合物汚染は今後も重要な課題であり、今回のDPAAについても神栖の事例が示すように正確な由来等は未だわかっておらず日本国内で再び発生する可能性は十分にあり、さらに中国を含むアジア諸国や欧米でも事故が発生する可能性がある。このような事故がまた発生する前に、事故発生時に迅速に対応するための情報を提供できるよう努める。また無機ヒ素との神経影響の表現型の相違の理由を考察しながら、世界を汚染するヒ素化合物の複雑極まる生体影響の理解と対策に貢献したい。

研究成果の概要(英文)：Diphenylarsinic acid (DPAA) was one of non-natural arsenic compounds found in the well water in Kamisu, Ibaraki, Japan in 2003, which induced neurological symptoms in people having used this well water. Here, we tried to elucidate the underlying mechanism of neurological symptoms by DPAA, and to propose a mechanism-based treatment for DPAA intoxication. DPAA caused aberrant astrocyte activation including MAP kinase activation in rat cultured cerebellar astrocytes. Here, we revealed that 1) important cellular signaling pathways such as calpain and NF- κ B involved in aberrant astrocyte activation; 2) DPAA induced the same aberrant activation in normal human cerebellar astrocytes as in rat astrocytes; 3) thiol-containing compounds (N-acetylcysteine, etc.) might be more promising chemicals than so-called antioxidants for suppressing DPAA-induced abnormal activation; 4) agents suppressing DPAA-induced aberrant astrocyte activation could not necessarily show a recovery-promoting effect.

研究分野：神経毒性学

キーワード：有機ヒ素化合物 アストロサイト 神経症状 小脳 ジフェニルアルシン酸

1. 研究開始当初の背景

ヒ素化合物による環境汚染(主に地下水汚染)は東アジアや南アジアをはじめ世界中で発生しており、そこで暮らす人々に重大な健康被害(皮膚疾患、がん、代謝疾患、および神経疾患等)をもたらしている。一般にヒ素化合物の毒性の強さは、無機ヒ素(3価)>無機ヒ素(5価)>有機ヒ素(3価・5価)といわれるが、これは細胞毒性試験や急性毒性試験(LD₅₀)といった単純に死を指標とする試験に基づいた知見である。本研究で扱うジフェニルアルシニン酸(DPAA)は自然界には存在しない人工的な5価の有機ヒ素化合物であり、2003年茨城県神栖町(当時)の井戸水ヒ素汚染事故の主因物質である。DPAAは戦時に毒ガス兵器として開発されたジフェニルクロロアルシニンやジフェニルシアノアルシニンの原料として用いられた化合物であり(注: DPAAは毒ガスではない) DPAAが含まれるコンクリートブロックが混入した土壌が神栖町の施設の埋戻しに用いられた結果、DPAAが井戸水に混入し、その水を生活用水としていた住民にめまい、ふらつき、歩行困難といった小脳症状(運動における協調性・予測性の障害)脳血流量の異常、そして胎児期にばく露したと考えられる小児の精神遅滞や多動を伴う発達障害といった無機ヒ素中毒とは異なった影響がみられた。当時の井戸水はヒ素にして4.5 mg/Lに達していた(水質環境基準は0.01 mg/L)既にコンクリート塊は除去され、井戸水の汚染も薄れているが、当時発症した住民には未だに頭痛などの関連症状がみられているのが現実である。世界を騒がせている無機ヒ素中毒に関しては生体影響について多くの研究がなされており、医薬品としてジメルカプロール(BAL)、ジメルカプトコハク酸(Succimer)をはじめとする重金属中毒の解毒剤が治療薬として適用されることが多い。ところが、有機ヒ素化合物中毒、特にこのDPAA中毒については全く知見が無かったため、汚染源からの避難(井戸水の使用中止)以外の手は打てなかった。

研究開始当初の状況としては、DPAAの影響についてまずはラット小脳細胞培養系(神経細胞、アストロサイト、ミクログリア共存)における網羅的遺伝子発現解析といった*in vitro*の結果と*in vivo*での検証結果をあわせ、DPAAによる小脳のアストロサイトにおける酸化ストレス応答因子の発現と神経・血管作動性サイトカインの放出を明らかにした。注目すべきは「DPAAは神経細胞ではなくアストロサイトに選択的に影響を与える」ことである。アストロサイトは神経細胞を機能的・栄養的に支えるとともに血液脳関門の脳側のゲートとなるグリア細胞である。従って、DPAAによるアストロサイトの異常活性化と続くサイトカインの異常放出が小脳症状や脳血流異常の原因であると考えた。また、ラットに事故時相当濃度のDPAAを長期間飲水ばく露すると生化学・組織学的にはアストロサイトの活性化と小脳組織グルタチオン濃度の低下がみられ、行動学的にはDPAAばく露により小脳症状とみられる歩行異常と多動、そして記憶学習障害が生じることを明らかにした。続いてラット小脳由来培養アストロサイトにおけるDPAAによる細胞増殖、MAPキナーゼ(ERK1/2、p38MAPK、SAPK/JNK)の活性化、転写因子の活性化、および脳内サイトカイン群(MCP-1等)の放出を明らかにした。さらに、細胞内の重要なシグナルカスケードである三種のMAPキナーゼ活性化がアストロサイト異常活性化に果たす役割を薬理的に検証し、三者三様の役割を明らかにした。しかしながら、実際のヒトにおけるDPAA中毒の治療を見据えるとまさかMAPキナーゼ阻害剤を脳内に投与するわけにもいかず、このモデルを用いた異常活性化抑制薬の探索を画策していた。当時の段階では、著名な抗酸化物質であるN-アセチル-L-システイン(NAC)がDPAAによるアストロサイトの異常活性化を抑制し得ることを明らかにしていた。また他の細々した実験結果や過去の知見から妥当な異常活性化メカニズムを模索して以下の作業仮説に至った。脳内のアストロサイトは侵入してきたDPAAを有害な異物とみなしDPAAに対しグルタチオン(GSH)による抱合(解毒)を試みるが、逆にそのGSH抱合体の中でヒ素が3価になり反応性が上がりGSHからある種のタンパク質のシステイン残基に乗り移ることでそのタンパク質の機能障害が生じ、結果として異常活性化してしまう。そしてこの研究の成果はますますこの仮説を支持するものとなった(後述)。つまり、このタンパク質に結合したDPAAを引きはがすことが症状緩和につながるすると、解毒薬としてはやはり抗酸化剤よりチオール基が有望ではないだろうか。これが本研究の着想に至った経緯である

2. 研究の目的

本研究は「有機ヒ素化合物中毒による小脳症状発症機序解明と解毒剤探索-治療法の提案を目指して」と題して、茨城県の井戸水ヒ素汚染事故の主因物質であるジフェニルアルシニン酸(DPAA)により生じる神経影響の機序を解明し、そしてDPAAばく露中止後の早期回復を可能とする薬物の提案を目指し、DPAAによる培養小脳アストロサイトの異常活性化とDPAA飲水ばく露により生じる行動異常をエンドポイントとして、DPAA中毒に際しての治療薬候補の探索を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では主に生後 2 日目の Wistar ラット小脳由来の培養アストロサイトをを用いた。ラット小脳由来アストロサイトは血清含有 DMEM/F-12 にて増殖培養を行い、薬物等ばく露は無血清 ITS-X 含有 DMEM/F-12 を用いて行った。ヒト小脳由来アストロサイトは ScienCell Research Laboratories 社から購入し、専用培養液で培養して播種してから血清含有 DMEM/F-12、続いて無血清 ITS-X 含有 DMEM/F-12 に置換して薬物等ばく露を行った。細胞生存率やグルタチオン濃度の測定は市販のキットを用いて行った。タンパク質発現解析のための Westernblotting 等は定法に従って行った。

4. 研究成果

以下、本研究の成果を簡単に説明する。

1) DPAA によるアストロサイト異常活性化のメカニズム解明

DPAA による異常活性化に関するグルタチオンの関与を検討したところ、まず DPAA はアストロサイトにおいて GSH 合成酵素の発現上昇を引き起こし、細胞外の GSH の濃度上昇、つまり細胞外への GSH 分泌を促すことが明らかとなった。この事実と、先述の DPAA による異常活性化を抑制する NAC のラジカルスカベンジャーとしての抗酸化能力に注目し、DPAA による異常活性化における酸化ストレスの役割の検討を行った。まず、有名なラジカルスカベンジャーである Tiron や Trolox 等の DPAA による異常活性化に対する効果を検討したが意外にも全く影響を抑制できなかった。そこで、細胞内の ROS 濃度を蛍光指示薬 DCFDA で評価したところ DPAA ばく露により細胞内 ROS は減少していた。したがって、DPAA は ROS を発生するどころか低下させるか、もしくは HO-1 などの DPAA により誘導される抗酸化酵素が働き過ぎて ROS レベルを低下させているのと考えた。そこで、この HO-1 を阻害すれば DPAA の影響は増悪するであろうと考えて安易に HO-1 阻害剤スズプロトポルフィリン (TPP) の効果の評価したが、逆に TPP は DPAA の影響を抑制した。従って、DPAA・酸化ストレス・MAP キナーゼ活性化は毒性学的に容易に想像できる物語であったが捨てることとなり、先述のチオール仮説に基づいた解毒薬探索に舵をきった。ところが、GSH (還元型) の DPAA に対する効果を検討したところ同濃度の NAC に比べるとわずかであった。少なくとも細胞外の GSH は DPAA による異常活性化とそれほど深い関係はなさそうに見えた。

また、DPAA による異常活性化に関与する細胞内シグナル伝達を模索し(経路がわかれば治療薬候補が増える) DPAA による異常活性化にはカルパインの活性化が関与していることが明らかとなり、カルパイン阻害剤をひとつの解毒薬として提案することに成功した。また、細胞にストレスがかかると活性化することが知られている NF- κ B についても評価したところ予想通り DPAA により NF- κ B の核内移行(活性化)が確認され、その阻害は DPAA による異常活性化を部分的ではあるが抑制した。DPAA による過剰なリン酸化が異常活性化の本質であれば脱リン酸化酵素を活性化すれば影響は抑えられると考え、DPAA による異常活性化に対する C2 セラミド (C2C) の効果を検討したところ、予想通り異常活性化に対して抑制的效果を示した。これらは今後詳細をつめて報告する予定である。

2) DPAA に対する感受性におけるヒト・ラット間の種差

これまで DPAA の生物学的影響に関しては実験動物としてラットを選び行ってきた(マウスでも良かったが神経系の細胞の培養はラットの方が容易である)。一方で、ラット小脳由来アストロサイトにおける DPAA の影響を詳述することに成功するたびに、ヒトでのリスクはいかほどなのかという疑問が生じる。そこで、ScienCell Research Laboratories 社で販売されているヒト小脳由来アストロサイトを購入、培養し DPAA の影響を精査した。その結果、ヒト小脳由来アストロサイトはラット由来のそれと比較して抵抗性が高い(影響を受けにくい)が、異常活性化の表現型はほぼ同じ(分泌亢進するサイトカインも同じ)ことが明らかとなり、ヒト由来の正常細胞における DPAA の影響を明らかにするとともに、ラットの実験モデルとしての有用性も提示することに成功した。以上の成果は神経毒性学の専門誌である *NeuroToxicology* に掲載された (Sasaki *et al.*, 2022)。

3) DPAA によるアストロサイト異常活性化をエンドポイントとした解毒薬のスクリーニング

上述のとおり、ラジカルスカベンジャーよりはチオール基含有化合物に期待を寄せることとなり、NAC、GSH に加えて、重金属中毒解毒薬(キレート剤)である、ジメルカプロール (BAL)、ジメルカプトコハク酸 (DMSA)、ジメルカプトプロパンスルホン酸 (DMPS)、D-ペニシラミン (DPEN) などの効果を評価した。DPAA と同時投与した場合に顕著な抑制効果がみられたのは DMSA と DPEN であり、BAL は異常活性化を増悪し、DMSA は全く効果がなかった。種類が少ないもののこの構造活性相関解析から DPAA による異常活性化を抑制する化合物の必要条件は-SH と-COOH であることが示唆される。むろん、GSH に大した抑制効果がみられなかったので十分条件ではない。これからもさらに有用な異常活性化抑制薬候補を探索したい。ところで、

DPAA と同時投与という条件は実験モデルとしては明快だがそれは異常活性化抑制効果である。実際の事故はたいていばく露したがゆえに症状があらわれることで事態が明らかとなる。実際に症状があるヒトはその時点で DPAA から避難しているはずであり、そのヒトに適用し治療することを考えるならば、実験モデルでも DPAA による異常活性化を確認した後に投薬し、その回復促進効果を検証すべきである。そこで、ラット小脳由来アストロサイトに DPAA (10 μ M、96 時間) をばく露し、培養液を交換することで DPAA フリーにして被験薬を投薬する系を確立した。DPAA フリーにすると 3 時間ではほとんど変化がないが 6 時間から徐々に回復をはじめ、24 時間でほとんどもとの状態に回復した。そこで、DPAA ばく露中止後 6 時間と 24 時間における、異常活性化抑制薬 NAC、DMSA、DPEN、そして C2C の回復促進薬としての可能性を評価したが、全く回復促進効果はなかった。この結果が示唆するところは、異常活性化抑制薬 X は DPAA がタンパク質に結合することは抑制できても、結合した DPAA を解離させることはできない、ということである。しかしながら普遍化するほど多種の薬物をやったわけではないので今後も検討を続けたい。

4) 総括 (反省)

本研究の成果により有機ヒ素化合物の影響メカニズムに関する知見をかなり深めることに成功したと自負している。しかし、残念ながらアストロサイトにおける DPAA による異常活性化を抑制できる薬物でも既に生じた異常活性化を有効に鎮火できるわけではない、という事実が明らかとなった。鋭意努力はしたものの評価した異常活性化抑制薬の中から回復促進薬の候補をみつけることができなかった。しかしながら、評価系はきれいに完成したので今後もひきつづき *in vitro* で異常活性化抑制薬と回復促進薬の探索を行い、さらに *in vivo* での回復促進効果の検証にまでたどりつきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Mst Sharifa Jahan, Takuji Ito, Sachika Ichihashi, Takanobu Masuda, Md Eliusur Rahman Bhuiyan, Ikuko Takahashi, Hyota Takamatsu, Atsushi Kumanogoh, Takamasa Tsuzuki, Takayuki Negishi, Kazunori Yukawa	4. 巻 22
2. 論文標題 PlexinA1 deficiency in BALB/cAJ mice leads to excessive self-grooming and reduced prepulse inhibition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IBRO Reports	6. 最初と最後の頁 276-289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ibror.2020.10.004	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 Hossain Md. Mosharaf, Tsuzuki Takamasa, Sakakibara Kazuki, Imaizumi Fumitaka, Ikegaya Akihiro, Inagaki Mami, Takahashi Ikuko, Ito Takuji, Takamatsu Hyota, Kumanogoh Atsushi, Negishi Takayuki, Yukawa Kazunori	4. 巻 14
2. 論文標題 PlexinA1 is crucial for the midline crossing of callosal axons during corpus callosum development in BALB/cAJ mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0221440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0221440	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 Shoto Sasaki, Takayuki Negishi, Takamasa Tsuzuki, Kazunori Yukawa	4. 巻 88
2. 論文標題 Diphenylarsinic acid induced activation of MAP kinases, transcription factors, and oxidative stress-responsive factors and hypersecretion of cytokines in cultured normal human cerebellar astrocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurotoxicology	6. 最初と最後の頁 196-207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuro.2021.12.002	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30件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 根岸隆之、佐々木翔斗、若杉周弥、高木梓弓、柴田朋香、都築孝允、湯川和典
2. 発表標題 有機ヒ素化合物ジフェニルアルシン酸によるアストロサイトの異常活性化とチオール基含有キレート剤
3. 学会等名 第47回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木翔斗、都築孝允、湯川和典、根岸隆之
2. 発表標題 ジフェニルアルシン酸の長期ばく露によるヒト小脳由来培養正常アストロサイトの異常活性化：MAPキナーゼのリン酸化、転写因子・酸化ストレス応答因子の発現誘導、グルタチオンの分泌亢進
3. 学会等名 第47回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 根岸隆之、高野真帆、佐々木翔斗、都築孝允、湯川和典
2. 発表標題 培養ラット小脳由来アストロサイトにおけるジフェニルアルシン酸による酸化ストレスとMAPキナーゼカスケードの異常活性化
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木翔斗、都築孝允、湯川和典、根岸隆之
2. 発表標題 培養ヒト小脳由来正常アストロサイトにおけるジフェニルアルシン酸ばく露によるMAPキナーゼのリン酸化、転写因子・酸化ストレス応答因子の発現誘導、およびグルタチオンの放出
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 玉城亜寿香、都築孝允、岩脇茉柚、中江夏水、村井克行、佐々木翔斗、根岸隆之、湯川和典 持久的トレーニングとビタミンC投与の併用が肥満マウスの耐糖能に与える影響
2. 発表標題 持久的トレーニングとビタミンC投与の併用が肥満マウスの耐糖能に与える影響
3. 学会等名 第75回日本体力医学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中江夏水、都築孝允、玉城亜寿香、山田貴子、飯田哲郎、小池晃彦、豊田行康、根岸隆之、湯川和典
2. 発表標題 運動トレーニングとブシコースの摂取がマウスの骨格筋におけるAMPK及びMAPKシグナルに与える影響
3. 学会等名 第75回日本体力医学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木翔斗、根岸隆之、都築孝允、湯川和典
2. 発表標題 メチル水銀ばく露によるラット小脳由来培養アストロサイトにおけるMAPキナーゼ、転写因子、および酸化ストレス応答因子の活性化
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 湯川和典、Mst Sharifa Jahan、鈴木愛紗美、久津名桃望、高橋郁子、都築孝允、根岸隆之
2. 発表標題 プレキシシンA1欠損マウスにおける統合失調症様行動とパルプアルブミン発現介在ニューロンの酸化ストレス亢進
3. 学会等名 第98回日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 根岸隆之、佐々木翔斗、若杉周弥、大石悠稀、柴田朋香、高木梓弓、北別府愛、近藤優帆、高野真帆、中嶋真唯、都築孝允、湯川和典
2. 発表標題 ジフェニルアルシン酸によるヒト・ラット小脳由来アストロサイトの異常活性化と感受性における種差
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 都築孝允、吉原利典、根岸隆之、湯川和典、内藤久士
2. 発表標題 キサントキシダーゼの阻害が一過性運動後における骨格筋の細胞内シグナル伝達系に与える影響
3. 学会等名 第65回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富田琢斗、高橋郁子、高月裕美子、Laboni Mst Sharifa Jahan、Bhuiyan Mohammad Eliusur Rahman、豊田彩織、伊藤祐未、大槻佳奈、中村真佐子、都築孝允、根岸隆之、湯川和典
2. 発表標題 カテキン類がヒヨコ角膜実質細胞におけるケラタン硫酸鎖の伸長に関わる酵素群の遺伝子発現に与える影響
3. 学会等名 第65回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木翔斗、住吉信尚、石田貴啓、都築孝允、湯川和典、根岸隆之
2. 発表標題 ジフェニルアルシン酸による異常活性化に対し高い抵抗性を示すヒト由来アストロサイト：ラット小脳由来アストロサイトとの比較
3. 学会等名 第65回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 根岸隆之、佐々木翔斗、若杉周弥、住吉信尚、石田貴啓、山田怜奈、金俊孝、小岩優美子、大石悠稀、高木梓弓、柴田朋香、北別府愛、近藤優帆、高野真帆、中嶋真唯、湯川和典
2. 発表標題 ジフェニルアルシン酸によるラット小脳由来アストロサイトの異常活性化とチオール含有重金属キレート剤の保護効果
3. 学会等名 Neuro2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 都築孝允、吉原利典、岩脇茉柚、村井克行、玉城亜寿香、中井夏水、根岸隆之、湯川和典、内藤久士
2. 発表標題 持久的トレーニングは肥満・糖尿病に伴う褐色脂肪の炎症関連シグナルの亢進を抑制する
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Md. Mosharaf Hossain, Takamasa Tsuzuki, Kazuki Sakakibara, Fumitaka Imaizumi, Akihiro Ikegaya, Mami Inagaki, Ikuko Takahashi, Takuji Ito, Hyota Takamatsu, Atsushi Kumanogoh, Takayuki Negishi, Kazunori Yukawa
2. 発表標題 PlexinA1 is crucial for the midline crossing of cingulate axons in the developing corpus callosum under BALB/cAJ genetic background
3. 学会等名 Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木翔斗、住吉信尚、石田貴啓、都築孝允、湯川和典、根岸隆之
2. 発表標題 ジフェニルアルシン酸のばく露時間に伴うヒトおよびラット小脳由来アストロサイトの異常活性化：抵抗性における種差
3. 学会等名 第25回ヒ素シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 根岸隆之, 若杉周弥, 佐々木翔斗, 都築孝允, 湯川和典
2. 発表標題 ジフェニルアルシン酸によるアストロサイト異常活性化のチオール基含有化合物による抑制
3. 学会等名 第25回ヒ素シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木 翔斗、都築 孝允、湯川 和典、根岸 隆之
2. 発表標題 ジフェニルアルシン酸ばく露に伴うヒト小脳由来培養アストロサイトの濃度・時間依存的異常活性化
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富田琢斗、高橋郁子、高月裕美子、Laboni Mst Sharifa Jahan、Bhuiyan Mohammad Eliusur Rahman、都築孝允、根岸隆之、湯川和典
2. 発表標題 培養下のヒヨコ角膜実質細胞においてカテキン類が硫酸化糖鎖の伸長に関わる酵素群の遺伝子発現量に与える影響
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Laboni Mst Sharifa Jahan, Bhuiyan Mohammad Eliusur Rahman, Erina Hiraoka, Minako Kouhara, Ikuko Takahashi, Takamasa Tsuzuki, Takayuki Negishi, Kazunori Yukawa
2. 発表標題 Schizophrenia-like behavior and the decrease of parvalbumin-expressing interneurons in plexinA1-deficient mice
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 根岸隆之、佐々木翔斗、佐藤彩花、加藤万里奈、吉田 光、若杉周弥、都築孝允、湯川和典
2. 発表標題 ジメルカプトコハク酸はジフェニルアルシン酸によるアストロサイトの異常活性化に対して抑制効果はあっても回復促進効果はない
3. 学会等名 第48回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木翔斗、都築孝允、湯川和典、根岸隆之
2. 発表標題 ジフェニルアルシン酸ばく露によるヒト小脳由来正常アストロサイトにおける脳内サイトカインの分泌亢進
3. 学会等名 第48回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 根岸隆之、近藤優帆、佐々木翔斗、都築孝允、湯川和典
2. 発表標題 ジフェニルアルシン酸による培養ラット小脳アストロサイトの異常活性化におけるPKCの役割
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木翔斗、根岸隆之、都築孝允、湯川和典
2. 発表標題 ラット小脳由来アストロサイトにおけるメチル水銀誘発性の MAPキナーゼ、転写因子、および酸化ストレス応答因子の活性化
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木翔斗、根岸隆之、都築孝允、湯川和典
2. 発表標題 ラット小脳由来アストロサイトにおけるメチル水銀による MAPキナーゼ、転写因子、および酸化ストレス応答因子の異常活性化と抗酸化物質による抑制
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 根岸隆之
2. 発表標題 有機ヒ素化合物ジフェニルアルシン酸中毒による神経症状の発症メカニズムの理解とそれに基づいた 治療法提案の試み
3. 学会等名 第64回日本神経化学学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 都築孝允、村井克行、根岸隆之、湯川和典
2. 発表標題 持久的運動が肥満マウスの褐色脂肪における炎症関連タンパク質および脱共役タンパク質発現に与える影響
3. 学会等名 第29回運動生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 都築孝允、上島将史、牧原謙成、小池晃彦、豊田行康、根岸隆之、湯川和典
2. 発表標題 高シヨ糖食摂取マウスの耐糖能改善における運動トレーニングとブシコース摂取の併用効果
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加順梨紗、都築孝允、鈴木 良、上島将史、牧原謙成、根岸隆之、湯川和典
2. 発表標題 持久的トレーニングとケルセチン投与の併用が肥満マウスのインスリン抵抗性に与える影響
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上島将史、都築孝允、牧原謙成、根岸隆之、湯川和典
2. 発表標題 ケルセチン投与は健常および肥満マウスの骨格筋における運動後のAMPK活性化を抑制する
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021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