

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 25 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460092

研究課題名(和文)膜輸送体OCTN1による神経細胞の機能制御機構とうつ病治療への応用に関する研究

研究課題名(英文)Elucidation of neural control mechanisms by solute carrier OCTN1 and the application to treatment of depression

研究代表者

中道 範隆 (NAKAMICHI, Noritaka)

金沢大学・薬学系・准教授

研究者番号：10401895

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：中枢神経系細胞に発現する膜輸送体OCTN1の生理学的役割を解明する目的で、OCTN1による神経細胞の機能制御メカニズムおよびそのうつ病治療への応用の可能性について検討した。その結果、OCTN1による水溶性アミノ酸ergothioneineの取り込みは、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ことが示された。また、同作用を介して海馬歯状回における神経新生を促進することにより、抗うつ効果を発揮する可能性がある。さらに、OCTN1が抗うつ薬の効果に影響を及ぼす可能性も示された。

研究成果の概要(英文)：To clarify the physiological role of solute carrier OCTN1 expressed in the central nervous system, we examined neural control mechanisms by OCTN1 and the possible application to treatment of depression. The obtained results suggest that OCTN1-mediated ergothioneine uptake may promote neuronal differentiation via activation of mTOR and induction of neurotrophic factors, orally ingested ergothioneine may promote neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus and alleviate symptoms of depression via the effects, and OCTN1 may modulate the pharmacological effects of antidepressants.

研究分野：細胞薬理学

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 15-20%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 (*octn1<sup>-/-</sup>*) 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 が神経系前駆細胞 (neural progenitor cells; NPCs) および神経細胞に機能的に発現しており、NPCs 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 NPCs では有機カチオントランスポーターの中でも OCTN1 が主要なトランスポーターであり、培養日数の経過に伴い機能的な発現が著しく増加することを見出した。これらより脳神経細胞において OCTN1 が特異的な役割を担っている可能性が示される。しかしながら、OCTN1 による神経細胞機能制御の細胞内メカニズム、OCTN1 の病態生理学的意義や薬物治療学的意義については明らかとなっていない。

うつ病の病態生理として神経細胞の機能異常が見られることから、OCTN1 がうつ病の発症と関与している可能性を考えた。実際に予備検討として、OCTN1 の生体内基質である ERGO 含有餌をマウスに与えることにより、うつ症状の指標となる強制水泳試験における無動時間が短縮したことから、この仮説が支持される。また、OCTN1 は幅広い基質認識性を持つ有機カチオントランスポーターであり、アルツハイマー病治療薬 donepezil や抗てんかん薬 gabapentine が OCTN1 の基質となることから、抗うつ薬が OCTN1 の基質となり、その体内動態や薬効発現において OCTN1 が重要な役割を果たしている可能性が考えられる。さらに、我々は OCTN1 過剰発現細胞を用いた検討において、臨床で汎用される抗うつ薬 paroxetine によって ERGO の細胞内への取り込みが阻害されることを見出した。したがって、OCTN1 に影響を及ぼす抗うつ薬の使用は、他の OCTN1 の基質となる薬物との併用により、互いの体内動態に影響を及ぼす可能性も考えられる。さらに強制水泳試験における無動時間の短縮に加え、ERGO が NMDA や  $\beta$ -amyloid あるいは cisplatin によって引き起こされる神経細胞障害に対して保護効果を示すことから、ERGO の摂取によりうつ症状が改善することが期待される。

本研究では、OCTN1 による神経細胞の機能制御メカニズムを解析し、うつ病の発症機序との関連、および OCTN1 のうつ病発症機序への関与、抗うつ薬の体内動態や薬効発現への関与、抗うつ薬の OCTN1 を介した薬物間相互作用について検討し、神経細胞の機能制御メカニズムを解明すること、うつ病の治療に有用な新しい知見を得ることを目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) 細胞培養法

#### マウス大脳皮質由来培養 NPCs

野生型および *octn1*<sup>-/-</sup>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 を添加したメディアウム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  $\alpha$ -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。

#### ヒト胎児由来腎上皮細胞株 (HEK293)

*octn1* 遺伝子を過剰に発現させた HEK293 細胞 (HEK293/OCTN1) を 10 % FBS 含有 DMEM 培地に懸濁して 10 cm シャーレに播き、37 °C、5% CO<sub>2</sub> インキュベーター中で培養した。48 時間後、細胞が約 5 割コンフルエントになってから、10 cm シャーレに 1.1 g/ 20 mL の酪酸を 100  $\mu$ L 添加した。酪酸添加 24 時間後の細胞を実験に用いた。

#### (2) [<sup>3</sup>H]ERGO 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 ([<sup>3</sup>H]ERGO) を含むメディアウム中でインキュベートした。また、野生型および *octn1*<sup>-/-</sup>マウス右側脳室に [<sup>3</sup>H]ERGO を投与した後、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) および脈絡叢を回収した。反応終了後、細胞あるいは組織を可溶化し、シンチレーションカクテルを加え、細胞あるいは組織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により測定した。

#### (3) 定量 PCR 法

培養終了後の細胞から、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  $\mu$ g 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。

#### (4) ウェスタンブロット法

培養終了後、細胞をホモジナイズし、SDS 電気泳動を行い、泳動終了後のゲルを、polyvinylidene difluoride 膜にブロッティングしたのち、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。

#### (5) 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 時間ブロッッキングを行った。一次抗体と 4 °C 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。

#### (6) 行動試験

##### 強制水泳試験

マウスを尾が底に届かない程度の深さまで水温 25 °C の水を注いだビーカーに入れ、5 分間のうち泳いで移動している時間と無動の時間を計測し、無動時間を抑うつ症状の指標として評価した。

##### 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 3 分間撮影した。無動時間を抑うつ症状の指標として評価した。

##### 自発運動量測定試験

新しい床敷きを入れたケージにマウスを 1 匹ずつ入れ、1 時間慣らした後、ケージの中での自発運動量をビデオカメラで 5 分間撮影した。AVS4YOU Software Navigator を用いて 1 秒ごとの画像に変換し、PhotoShifter を用いて画像を圧縮し、ImageJ を用いてマウスの動いた距離を測定した。

#### (7) 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法

血液サンプルおよび臓器ホモジネートは、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 (Nacal Tesque, Cosmosil HILIC (ERGO), 5C18-MS- (imipramine; IMP)) 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 (ERGO) あるいはメタノールと 20 mM リン酸バッファー (IMP) 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。

#### (8) 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。

### 4. 研究成果

#### (1) OCTN1 基質 ERGO による NPCs の神経分化制御機構

我々はこれまでに、NPCs には機能的な OCTN1 が発現していること、OCTN1 基質 ERGO 添加条件下で NPCs を培養することにより神経分化能が促進することを明らかとしている。そこで本研究では、OCTN1 基質 ERGO による NPCs の神経分化促進機構について検討を加えた。まず、ERGO 曝露による神経分化促進が OCTN1 を介した反応であることを *octn1*<sup>-/-</sup> マウス由来 NPCs を用いて検討した。野生型および *octn1*<sup>-/-</sup> マウス大脳皮質由来培養 NPCs において放射標識された OCTN1 基質 [<sup>3</sup>H]ERGO の取り込み活性を測定したところ、野生型由来 NPCs では時間依存的な取り込み活性の増加が観察されたのに対して、*octn1*<sup>-/-</sup> 由来 NPCs では取り込み活性の増加は見られなかった。これら NPCs を ERGO 添加条件下で培養したところ、野生型由来 NPCs では神経細胞マーカー  $\alpha$ -tubulin 陽性細胞数が増加、アストロサイトマーカー GFAP 陽性細胞数が減少したのに対して、*octn1*<sup>-/-</sup> 由来 NPCs ではいずれの細胞数にも変化は見られなかった。したがって、ERGO による NPCs の神経分化促進は、OCTN1 による細胞内取り込みを介した作用であることが確認された。

次に、ERGO による NPCs の神経分化促進の細胞内機構について検討を加えた。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哺乳類ラパマイシン標的蛋白質 (mammalian target of rapamycin; 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 NPCs 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 NPCs 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。

#### (2) OCTN1 基質 ERGO によるうつ症状改善効果

抗うつ薬の薬効評価系として汎用される強制水泳試験を用い、ERGO 含有餌摂取の影響を検討した。ERGO を混合した餌あるいは ERGO と同量のアスコルビン酸を 2 週間摂取させたところ、ERGO 含有餌摂取群における無動時間が、非摂取群に比べ有意に減少した一方、アスコルビン酸にそのような効果は全くなかった。同じマウスで測定した自発運動量には顕著な差がなかったことから、無動時間の減少は自発運動量の増加によるものではなく、ERGO はうつ症状抑制作用を有する可能性が示された。ERGO 含有餌摂取時の血中および組織中濃度を測定したところ、摂取群で高い ERGO が検出され、特に脳では血中の 1/3 程度が検出されたことから、ERGO が血液脳関門を通過し、脳に効率良く移行することが示された。

次に、強制水泳試験と同様に抗うつ薬の薬効評価系として使用される尾懸垂試験を行い、ERGO 含有餌のうつ症状抑制作用の投与量依存性を評価した。ERGO を食餌中に 0.012~1.2 mg/g となるように混ぜて投与したところ、脳および血漿、血液、肝臓、腎臓中の ERGO 濃度が投与量依存的に増加していることが明らかとなった。また、尾懸垂試験において 0.12 および 1.2 mg/g ERGO 含有餌を投与した群において、マウスの無動時間が ERGO 含有餌非摂取群に比べて有意に減少し、うつ症状抑制作用を示した。

また、ERGO のうつ症状抑制作用のメカニズムとして抗酸化作用、神経新生促進作用の 2 つの可能性が考えられる。今回我々は、ERGO 含有餌摂取による神経新生促進作用の仮説について着目し、検討を行った。慢性的なストレス負荷によって神経新生が抑制され、尾懸垂試験や強制水泳試験において無動時間が延長することが報告されているため、ストレスによる無動時間延長を ERGO 含有餌摂取により抑制できるかについて調べた。ERGO 含有餌を摂取させ、慢性的なストレス (2 時間の拘束ストレスを 5 日に 1 回 + 2 週間の隔離飼育) を負荷したところ、ERGO 含有餌摂取群における無動時間は減少傾向にあった。しかしながら、ストレス負荷によって無動時間の延長は観察されなかった。ストレス応答性に萎縮が見られる脾臓の重量およびストレス応答性ホルモン corticosterone の血漿中濃度を測定したところ、ストレス負荷群で脾臓重量の減少傾向と血漿中 corticosterone 濃度の増加傾向は見られたが、有意な差ではなかった。また、増殖性細胞のマーカー 5-bromo-2'-deoxyuridine と幼若神経細胞のマーカー doublecortin の二重染色によつ

て海馬歯状回における神経新生を評価したところ、非ストレス負荷群において ERGO 含有餌摂取による両陽性細胞数の増加が観察された。一方、ストレス負荷群では神経新生抑制が観察されず、ERGO 含有餌による影響も観察されなかった。これについては今後ストレス負荷条件の検討を行う必要があると考えられる。

以上より、経口摂取された ERGO は消化管から吸収された後、血液脳関門を透過して脳へと分布し、海馬歯状回における神経新生を促進することにより、抗うつ作用を発揮する可能性が示された。

### (3) OCTN1 が抗うつ薬治療に及ぼす影響

OCTN1 が神経細胞に機能的に発現していることから、抗うつ薬により神経細胞に発現する OCTN1 を介した薬物間相互作用が起こる可能性が考えられる。そこで、HEK293/OCTN1 への  $^3\text{H}$ ERGO の取り込みに抗うつ薬が及ぼす影響を検討した。三環系抗うつ薬の IMP、desipramine 存在下において  $^3\text{H}$ ERGO の取り込みは濃度依存的に減少し、その  $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ 116  $\mu\text{M}$ 、94.1  $\mu\text{M}$  であった。SSRI の paroxetine、fluoxetine、fluvoxamine についても同様に  $^3\text{H}$ ERGO が濃度依存的に減少し、阻害は paroxetine、fluoxetine、fluvoxamine の順で強かった。Paroxetine、fluoxetine、fluvoxamine の  $\text{IC}_{50}$  値は 45.8  $\mu\text{M}$ 、54.9  $\mu\text{M}$ 、200  $\mu\text{M}$  であった。SNRI の milnacipran は  $^3\text{H}$ ERGO の取り込み阻害が最も弱く、その  $\text{IC}_{50}$  値は 1230  $\mu\text{M}$  であった。したがって、OCTN1 は種々の抗うつ薬に親和性を有し、その基質輸送能が抗うつ薬によって阻害される可能性が示された。

次に、OCTN1 に対する  $\text{IC}_{50}$  値が臨床使用時の血中濃度に最も近かった IMP の抗うつ作用に OCTN1 がどのような影響を及ぼすのかを解明する目的で、*octn1*<sup>-/-</sup>マウスを用いた強制水泳試験を行った。その結果、野生型マウスと比較して *octn1*<sup>-/-</sup>マウスでは、より低濃度で IMP がマウスの無動時間を短縮した。したがって、OCTN1 は三環系抗うつ薬 IMP の抗うつ作用発現を減弱させる可能性が示された。この OCTN1 の IMP に対する影響が、IMP の体内動態変動によるものかを検討したが、IMP 投与後の脳中および血漿中濃度に野生型および *octn1*<sup>-/-</sup>マウス間で変化は見られなかった。

一方、野生型および *octn1*<sup>-/-</sup>マウス右側脳室に  $^3\text{H}$ ERGO を投与した後、CSF および脈絡叢を回収し、その放射活性を測定した。CSF からの  $^3\text{H}$ ERGO の消失は、野生型マウスと比較して *octn1*<sup>-/-</sup>マウスにおいて遅かった。また、脈絡叢における  $^3\text{H}$ ERGO 放射活性は、野生型マウスと比較して *octn1*<sup>-/-</sup>マウスにおいて顕著に低かった。さらに、マウス脳凍結切

片を作製し、OCTN1 抗体を用いて蛍光免疫染色を行ったところ、側脳室の脈絡叢に OCTN1 陽性の蛍光シグナルが確認された。以上より、脈絡叢には機能的な OCTN1 が発現しており、OCTN1 基質 ERGO の CSF からの排出を促進する可能性を見出した。したがって、*octn1*<sup>-/-</sup>マウスでは CSF 中の IMP 濃度が高くなり、その薬効が増強された可能性が考えられる。

以上のように、膜輸送体 OCTN1 による ERGO 取り込みは、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ことが示された。また、同作用を介して海馬歯状回における神経新生を促進することにより、抗うつ効果を発揮する可能性がある。さらに、OCTN1 が抗うつ薬の効果に影響を及ぼす可能性も示された。これらのことから膜輸送体 OCTN1 はうつ病をはじめとする精神・神経疾患の治療標的となる可能性が示された。今後さらにその詳細なメカニズムを解明することにより、現在発症機構が不明な精神・神経疾患の発症機構やあるいは治療法や予防法に画期的な知見をもたらすことが期待される。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 13 件)

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*, e00477, 2016, 査読有. DOI: 10.1002/brb3.477.

Takarada, T., Ogura, M., Nakamichi, N., Kakuda, T., Nakazato, R., Kokubo, H., Ikeno, S., Nakamura, S., Kutsukake, T., Hinoi, E., Yoneda, Y. Upregulation of slc38a1 gene along with promotion of neurosphere growth and subsequent neuronal specification in undifferentiated neural progenitor cells exposed to theanine. *Neurochem Res*, 41(1-2), 5-15, 2016, 査読有. DOI: 10.1007/s11064-015-1591-4.

Shimizu, T., Masuo, Y., Takahashi, S., Nakamichi, N., Kato, Y. Organic cation transporter Octn1-mediated uptake of food-derived antioxidant ergothioneine into infiltrating macrophages during

intestinal inflammation in mice. *Drug Metab Pharmacokinet*, 30(3), 231-239, 2015, 査読有. DOI: 10.1016/j.dmpk.2015.02.003.

Takarada, T., Nakamichi, N., Kakuda, T., Nakazato, R., Kokubo, H., Ikeno, S., Nakamura, S., Hinoi, E., Yoneda, Y. Daily oral intake of theanine prevents the decline of 5-bromo-2'-deoxyuridine incorporation in hippocampal dentate gyrus with concomitant alleviation of behavioral abnormalities in adult mice with severe traumatic stress. *J Pharmacol Sci*, 127(3), 292-297, 2015, 査読有. DOI: 10.1016/j.jphs.2014.12.018.

Ishimoto, T., Nakamichi, N., Hosotani, H., Masuo, Y., Sugiura, T., Kato, Y. Organic cation transporter-mediated ergothioneine uptake in mouse neural progenitor cells suppresses proliferation and promotes differentiation into neurons. *PLoS One*, 9(2), e89434, 2014, 査読有. DOI: 110.1371/journal.pone.0089434.

Nakamichi, N., Shima, H., Asano, S., Ishimoto, T., Sugiura, T., Matsubara, K., Kusuhashi, H., Sugiyama, Y., Sai, Y., Miyamoto, K., Tsuji, A., Kato, Y. Involvement of carnitine/organic cation transporter OCTN1/SLC22A4 in gastrointestinal absorption of metformin. *J Pharm Sci*, 102(9), 3407-3417, 2013, 査読有. DOI: 10.1002/jps.23595.

#### [学会発表](計44件)

石本 尚大, 中道 範隆, 増尾 友佑, 加藤 将夫 (2016) 水溶性アミノ酸エルゴチオネインによる神経分化促進メカニズムの解析. 第89回日本薬理学会年会, パシフィコ横浜(神奈川県), 3月9日~11日.

Ishimoto, T., Nakamichi, N., Masuo, Y., Kato, Y. (2015) Ergothioneine promotes neuronal differentiation via induction of neurotrophin 5 in cultured neural stem cells. 第58回日本神経化学学会大会, 大宮ソニックシティ(埼玉県), 9月11日~13日.

Ishimoto, T., Nakamichi, N., Masuo, Y., Kato, Y. (2015) Analysis on mechanisms underlying promotion of neuronal differentiation by ergothioneine in neural stem cells. 25th Biennial Meeting ISN-APSN, Cairns Convention Centre (Cairns), Aug 23-27.

石本 尚大, 中道 範隆, 中山 敬悟, 増尾 友佑, 加藤 将夫 (2015) 膜輸送体 OCTN1/SLC22A4 によるエルゴチオネイン脳内分布は神経新生を促進する. 第10回トランスポーター研究会年会, 慶應義塾大学薬学部(東京都), 6月9日~10日.

中道 範隆, 清水 善仁, 増尾 友佑, 加藤 将夫 (2015) ストレスホルモンがヒト腎近位尿管上皮細胞の膜輸送活性に及ぼす影響. 日本薬学会第135年会, 兵庫医療大学(兵庫県), 3月26日~28日.

中道 範隆, 増尾 友佑, 加藤 将夫 (2014) 膜輸送タンパク質 OCTN1/SLC22A4 を標的とする精神神経疾患治療. 第57回日本神経化学学会大会, 奈良県文化会館(奈良県), 9月29日~10月1日.

中道 範隆, 西山 美沙, 石本 尚大, 増尾 友佑, 加藤 将夫 (2014) GABA 受容体作用薬の効果に及ぼす有機カチオントランスポーター-OCTN1 の関与. 日本薬学会第134年会, 熊本大学(熊本県), 3月27日~30日.

中道 範隆, 田中 悠一, 石本 尚大, 細谷 拓史, 増尾 友佑, 加藤 将夫 (2014) 膜輸送体 *octn1* 遺伝子欠損マウスの海馬におけるシナプス形成異常. 第87回日本薬理学会年会, 仙台国際センター(宮城県), 3月19日~21日.

中道 範隆, 石本 尚大, 中山 敬悟, 増尾 友佑, 加藤 将夫 (2013) 神経幹細胞に発現する OCTN1 の機能と病態生理学的意義. 第35回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 東京大学本郷キャンパス(東京都), 11月21日~22日.

#### [その他]

ホームページ等

<http://www.p.kanazawa-u.ac.jp/~bunyak/>

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

中道 範隆 (NAKAMICHI, Noritaka)  
金沢大学・薬学系・准教授  
研究者番号: 10401895

##### (2) 研究分担者

該当なし

##### (3) 連携研究者

加藤 将夫 (KATO, Yukio)  
金沢大学・薬学系・教授  
研究者番号: 30251440