有機カチオン膜輸送体による神経幹細胞の機能制御と精神神経疾患治療への応用

中道 範隆,^{*,†} 増尾 友佑, 加藤 将夫

Possible Treatment of Neuropsychiatric Disorders by Promotion of Neuronal Differentiation through Organic Cation Transporters

Noritaka Nakamichi,^{*,†} Yusuke Masuo, and Yukio Kato

Faculty of Pharmacy, Kanazawa University; Kakuma-machi, Kanazawa, Ishikawa 920-1192, Japan.

(Received August 8, 2018)

Neurons differentiated from neural stem cells mature to form a neuronal network. Neuronal maturation enables neurotransmission that regulates brain function. Therefore, abnormal neuronal differentiation causes dysfunction in neurotransmission, and is involved in the onset of various neuropsychiatric disorders. Most of the drugs currently available for the treatment of neuropsychiatric disorders act on membrane receptors and reuptake transporters of neurotransmitters, and control neurotransmission. These membrane proteins have a high affinity for a specific neurotransmitter, and are highly expressed in synapses. By contrast, xenobiotic transporters have a relatively lower affinity for neurotransmitters, but widely recognize various organic compounds, and are also expressed in brain neural cells. It has remained largely unknown why such xenobiotic transporters are expressed in neural cells that play a key role in neurotransmission. We have therefore attempted to clarify the physiological roles of organic cation transporters (OCTs) in neural stem cells in order to obtain new insight into the treatment of neuropsychiatric disorders. The carnitine/organic cation transporter OCTN1/SLC22A4 is expressed at much higher levels in neural stem cells compared with other OCTs, and promotes their differentiation into neurons through the uptake of the food-derived hydrophilic antioxidant ergothioneine after oral administration. In this review, we introduce current topics on the physiological/pathophysiological roles of OCTs in neural stem cells, and discuss their possible application to the treatment of neuropsychiatric disorders.

Key words—neural stem cell; organic cation transporter; neuropsychiatric disorder; neuronal differentiation; carnitine/organic cation transporter 1; ergothioneine

はじめに

神経幹細胞は、神経細胞、アストロサイト、オリゴデンドロサイトへの多分化能を有したまま自己複製できる未分化細胞であり、発達脳において豊富に存在するが成体脳では減少する。一方、ヒトを含む哺乳動物の成体脳においても海馬歯状回や側脳室下帯において、神経新生が確認されている。^{1,2)} 神経幹細胞から分化した神経細胞が成熟して神経回路網を形成し、神経細胞間で情報伝達が行われることにより正常な脳機能が発揮される。哺乳動物中枢神経細胞はひどく損傷を受けると再生できない^{3,4)} ことか

ら、神経幹細胞による神経細胞の補填が脳機能の恒常性維持に重要である。したがって、神経幹細胞の神経分化能の異常は、神経情報伝達障害を引き起こす一因となり、種々の精神神経疾患の発症や増悪に関与する。実際に神経新生の抑制はうつ病や認知症の発症と関連し、⁵⁻⁷⁾ 抑制された神経新生を緩和することで抑うつ症状が改善される。^{8,9)} また、うつ病治療薬には神経新生促進作用を有するものが多い。¹⁰⁻¹²⁾ したがって、神経幹細胞の神経分化促進はうつ病を始めとする精神神経疾患の有力な治療戦略である。

臨床使用されている精神神経疾患治療薬の多くは、情報伝達物質の受容体や再取り込み膜輸送体に作用して神経情報伝達を調整する。これら臨床使用薬の標的となる膜タンパク質は、特定の神経伝達物質に対し高い選択性と親和性を示し、シナプスに高発現する。一方、特定の化合物に高い親和性を示さ

金沢大学医薬保健研究域薬学系 (〒920-1192 石川県金沢市角間町)

現所属：[†]高崎健康福祉大学薬学部 (〒370-0033 群馬県高崎市中大類町 60)

*e-mail: nakamichi@takasaki-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 138 年会シンポジウム S42 で発表した内容を中心に記述したものである。

ず幅広い基質認識性を有する異物取り込み膜輸送体が、神経細胞や神経幹細胞に機能的に発現することが近年報告されている。^{13,14)} 高度な脳機能の維持に働く神経細胞や神経幹細胞に生体異物を取り込む膜輸送体が存在すること自体が謎であり、神経系細胞における役割はほとんど明らかとなっていない。そこで異物取り込み膜輸送体の神経幹細胞における(病態)生理学的意義を解明することにより、精神神経疾患治療に新たな知見を得ようと試みた。

神経幹細胞に発現する有機カチオン膜輸送体

神経幹細胞の細胞膜には種々の膜受容体や膜輸送体が発現している。神経幹細胞は情報伝達を行う神経細胞とは異なりシナプスを形成しないことから、神経伝達物質による膜受容体の活性化よりも、膜輸送体による細胞内の生理活性物質濃度の制御が細胞の機能調節に重要と考えられる。膜輸送体はその性質から次の3つに分類することができる。ATP 依存的に細胞内の不要物を能動的に細胞外へと汲み出す排出膜輸送体。情報伝達物質やアミノ酸など細胞活動に必要な物質を細胞内へと取り込む生理的膜輸送体。そして、生体異物を細胞内へと輸送する異物取り込み膜輸送体である。異物取り込み膜輸送体は、肝臓や腎臓に発現し、薬など生体異物の代謝や排泄に関与する。前者2つの膜輸送体は、細胞増殖を繰り返す代謝能の高い神経幹細胞に発現することは理にかなっており、実際に神経幹細胞に機能的に発現している。¹⁵⁻¹⁸⁾ 一方、異物取り込み膜輸送体もまた神経幹細胞に発現するが、その生理的役割は明らかとなっていない。神経細胞では異物取り込み膜輸送体の中でも有機カチオン膜輸送体が疾患時にモノアミン神経伝達物質の低親和性膜輸送体として働く可能性が示されている^{19,20)} が、シナプスを形成しない神経幹細胞での役割は不明である。そこで異物取り込み膜輸送体の中でも有機カチオン膜輸送体に着目し、まずどのような有機カチオン膜輸送体が神経幹細胞に発現するのかを明らかにした。

マウス由来培養神経幹細胞における有機カチオン膜輸送体の発現について調べたところ、特異な発現プロファイルを示した。Carnitine/organic cation transporter 1 (OCTN1) の発現が顕著に高く、次に OCTN2 及び OCTN3 がわずかに発現しており、その他の有機カチオン膜輸送体 organic cation transporter (OCT) 1-3, multidrug and toxic compound

extrusion (MATE), plasma membrane monoamine transporter (PMAT) はいずれも定量限界以下 (<60 copies/ μ g total RNA) であった。¹⁴⁾ 野生型 (WT) マウス由来の神経幹細胞は OCTN1 に特異性の高い基質 ergothioneine (ERGO) を時間依存的に取り込んだが、*octn1* 遺伝子欠損 (*octn1*^{-/-}) マウス由来の神経幹細胞は ERGO をほとんど細胞内に取り込まなかった。したがって、神経幹細胞には OCTN1 が主要な有機カチオン膜輸送体として機能的に発現しており、細胞の機能調節になんらかの役割を果たしていると推察される。そこでわれわれは神経幹細胞に発現する有機カチオン膜輸送体として OCTN1/SLC22A4 に着目することにした。

膜輸送体 OCTN1 は、SLC22A ファミリーに属する膜輸送体であり、OCT と 30% 程度の相同性を示す。同膜輸送体は、有機カチオン性化合物を pH 依存的に、食物由来の抗酸化物質 ERGO を Na⁺ 依存的に輸送する。また、OCTN1 は神経幹細胞のほか、神経細胞²¹⁾ やミクログリア²²⁾ にも機能的に発現しており、脳以外にも腎臓、肝臓、消化管等全身に幅広く発現している。²³⁻²⁵⁾ WT マウスでは脳を含むほぼすべての臓器において食物由来と思われる ERGO が検出されるが、*octn1*^{-/-} マウスでは検出限界以下となる。²⁶⁾ 以上のように、生体内の ERGO 濃度は膜輸送体 OCTN1 により制御されている。そこで次に、膜輸送体 OCTN1 が良好な *in vivo* 基質 ERGO を細胞内へ取り込むことにより、神経幹細胞の分化能にどのような影響を及ぼすのかについて検討を加えた。

有機カチオン膜輸送体 OCTN1 による神経幹細胞の神経分化促進

培養神経幹細胞に抗酸化物質 ERGO を曝露すると、神経分化促進因子 Math1 の誘導を伴い、神経細胞への分化が促進され、アストロサイトへの分化は抑制された (Fig. 1)。¹⁴⁾ 一方、抗酸化物質 edaravone, ascorbic acid への曝露は、神経幹細胞の分化能にほとんど影響を及ぼさなかった。これら3つの抗酸化物質はいずれも神経幹細胞内の活性酸素種を減少させた (Fig. 1)。また、WT 由来の神経幹細胞では ERGO 曝露による神経分化促進がみられたが、*octn1*^{-/-} マウス由来の神経幹細胞では ERGO 曝露による神経分化促進は起こらなかった。したがって、膜輸送体 OCTN1 を介した ERGO の神経幹細

Fig. 1. Physiological Roles of OCTN1-mediated Uptake of ERGO in Neural Stem Cells

ERGO is transported into the intracellular space by OCTN1 and deletes reactive oxygen species. ERGO promotes cellular differentiation into neurons and suppresses them into astrocytes through unidentified mechanisms independent of its antioxidant effects.

胞内への取り込みは、抗酸化作用以外のメカニズムを介して神経分化を促進する (Fig. 1)。そこで次に、膜輸送体 OCTN1 を介した ERGO の取り込みがどのようなメカニズムで神経分化を促進するのかについて検討を加えた。

Mammalian target of rapamycin (mTOR) complex 1 (mTORC1) は細胞内アミノ酸センサーとして働き、細胞の増殖や分化を制御する。^{27,28)} ERGO はアミノ酸である (Fig. 1) ことから、mTORC1 の活性化を介して神経分化を促進する可能性が考えられる。mTORC1 の阻害剤である rapamycin は、ERGO による神経分化の促進を抑制した。また、培養神経幹細胞に ERGO を曝露すると、mTORC1 及びその下流シグナルである p70 ribosomal protein S6 kinase 1 のリン酸化タンパクの発現が増加した。したがって、ERGO は mTORC1 シグナルの活性化を介して神経分化を促進することが示唆された。ERGO は神経新生の促進を介して抗うつ様作用を示す²⁹⁾ ことから、ERGO は mTORC1 シグナルの活性化を介して抗うつ効果を発揮する可能性がある。抗うつ薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI) もまた mTORC1 シグナルを活性化し、その活性化を介して抗うつ効果を発揮する。^{30,31)} SSRI が mTORC1 シグナルを活性化するのに数日を要する³⁰⁾ のに対して、ERGO は数時間以内に mTORC1 を活性化させた。臨床使用されている抗うつ薬が効果を発揮するまで

に数週間を要することが問題となっており、その一因として SSRI は mTORC1 の活性化に時間を要することが挙げられる。³¹⁻³³⁾ mTORC1 シグナルを素早く活性化する化合物が即効性の抗うつ効果を有する可能性があり、近年麻酔薬の ketamine が mTORC1 を短時間で活性化させ、即効性の抗うつ効果を示すことが報告されている。³²⁻³⁴⁾ 神経幹細胞における mTORC1 シグナルの素早い活性化が即効性の抗うつ効果と関連するのかは明らかとなっていないが、ketamine と同じく ERGO も即効性の抗うつ効果を示すのかは、今後の重要な検討課題である。

神経栄養因子 brain-derived neurotrophic factor (BDNF) は、ERGO と同様に神経分化促進因子 Math1 の誘導を伴い神経分化を促進する³⁵⁾ ことから、ERGO が神経栄養因子を誘導する可能性についても検討を加えた。培養神経幹細胞に ERGO を曝露すると、曝露 12 時間後から神経栄養因子 neurotrophin 5 (NT5) が有意に誘導された。しかしながら、ERGO は他の神経栄養因子 nerve growth factor, BDNF, neurotrophin 3 は誘導しなかった。ERGO による神経分化の促進は、NT5 に対する受容体の 1 つである tropomyosin receptor kinase B (TrkB) の阻害剤により抑制された。また、培養神経幹細胞に ERGO を曝露すると、TrkB のリン酸化タンパクの発現が増加した。したがって、ERGO は NT5 の誘導及びそれに続く TrkB の活性化を介して神経分化を促進する可能性が示された。BDNF と同様に神経栄養因子 NT5 もまた、うつ病の発症に関与することが示されている。³⁶⁾ SSRI は BDNF を誘導するのに対して ERGO は NT5 を誘導することから、SSRI と ERGO は異なるメカニズムで抗うつ効果を発揮する可能性がある。遺伝子変異により BDNF の分泌が低下するうつ病患者では SSRI に対して抵抗性を示すことが問題となっており、^{37,38)} ERGO は SSRI 治療抵抗性の患者に対して有効かもしれない。

膜輸送体 OCTN1 を標的とした精神神経疾患治療の可能性

OCTN1 の良好な *in vivo* 基質 ERGO は食品由来の抗酸化物質であり、哺乳動物の脳において組織 100 g あたり 0.2–1 mg 程度検出される。^{26,39)} 脳室内投与された ERGO は海馬や大脳皮質ほか、いずれの脳領域にも広く分布する。²¹⁾ また、各脳領域にお

ける ERGO 濃度は OCTN1 の発現レベルと正の相関を有する。²¹⁾ 他の臓器と同様に、脳の各領域においても ERGO の分布は膜輸送体 OCTN1 によって制御されると推察される。ERGO を混餌によってマウスに摂取させると、血液、血漿、脳、肝臓、腎臓のいずれにおいても投与量依存的に組織中の ERGO 濃度は増加した。²⁹⁾ また、海馬歯状回における神経新生が促進した。²⁹⁾ したがって、ERGO は経口摂取後に消化管吸収されて、血液脳関門を通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可能性が示された。

ERGO の経口摂取は抗うつ薬のスクリーニング系として汎用される強制水泳試験及び尾懸垂試験においてマウスの無動時間を有意に短縮したことから、ERGO の経口摂取により抗うつ効果が発揮される可能性が示された。²⁹⁾ 尾懸垂試験においては 12 mg/100 g diet の ERGO 投与量から効果がみられ、これは体重 70 kg のヒトに換算するとおおよそ 100 mg/d の摂取量となり、容易に摂取可能な量である。²⁹⁾ このように水溶性低分子化合物の低用量摂取で抗うつ効果が発揮されることは大変興味深い。これまでも resveratrol や curcumin が抗うつ効果を発揮する可能性が示されている^{40,41)} が、それらはいずれも疎水性化合物であり、経口摂取後の体内動態に不明な点が多い。また、脳内移行性がよくないため効果を発揮するのに高用量摂取する必要があるが、resveratrol や curcumin の高用量長期摂取は肝障害を引き起こす。^{42,43)} 予期せぬ副作用を避けるためにも、ERGO のように 1 つの膜輸送体により体内動態が制御される水溶性低分子化合物に着目して創薬を進めることは有力な戦略である。次に、うつ病以外の精神神経疾患治療の可能性についても考察した。

ERGO の経口摂取は記憶学習障害マウスにおいて記憶学習能力の改善効果を示す。⁴⁴⁾ また、ヒトにおいて軽度認知機能障害患者の血液⁴⁵⁾ やパーキンソン病患者の血清⁴⁶⁾ 中の ERGO 濃度が低下する。これらは ERGO が抗酸化作用や神経分化促進作用によって脳の恒常性維持に重要な役割を果たしていることを示唆する。脳内 ERGO 濃度の低下は精神神経疾患をより発症し易くするのかもしれない。実際にヒトにおいて、膜輸送体 OCTN1 の遺伝子変異は炎症性疾患であるクローン病や関節リウマチの発症に関与することが示されている。^{26,47,48)} 膜輸送体

Fig. 2. Physiological Roles of OCTN1-mediated Uptake of ERGO in the Brain

ERGO is highly distributed in the brain after oral ingestion, promotes cellular differentiation into neurons through the induction of NT5 in neural stem cells, and exerts antidepressant-like effects. Although intracerebrally administered neurotrophic factors also promote neuronal differentiation of neural stem cells, peripherally administered neurotrophic factors cannot penetrate into the brain across the blood-brain barrier.

OCTN1 の機能と精神神経疾患に対する脆弱性が関連するのは、今後の重要な検討課題である。

おわりに

神経幹細胞に発現する有機カチオン膜輸送体の生理的役割を解明することにより、経口摂取された水溶性アミノ酸 ERGO が血液脳関門を通過して脳内へと移行し、膜輸送体 OCTN1 によって神経幹細胞内に取り込まれた後、神経栄養因子 NT5 を誘導して神経分化を促進し、抗うつ作用を発揮する可能性が示された (Fig. 2)。精神神経疾患の根本的治療が困難な要因として、損傷を受けた哺乳動物中枢神経細胞は再生できないことが挙げられる。^{3,4)} 一方、近年ヒト成体脳でも神経新生が起こることが明らかとなり、^{1,2)} 内在性神経幹細胞の活性化による精神神経疾患治療が着目されている。神経新生促進作用を有する神経栄養因子 BDNF を脳室内投与すると抗うつ効果が示される⁴⁹⁾ が、末梢投与では神経栄養因子は脳内に移行しない⁵⁰⁾ ため、脳移行性が臨床応用の障壁となる (Fig. 2)。したがって、有機カチオン膜輸送体基質の経口投与により、脳内で神経栄養因子を誘導して神経分化を促進する本アプローチは、精神神経疾患の有用な治療戦略となる。以上のように、神経幹細胞の神経分化を制御する有機カチオン膜輸送体 OCTN1 は、精神神経疾患の新規治療標的分子として期待される。

謝辞 本研究の遂行にあたり、多大なるご協力を頂きました金沢大学医薬保健研究域薬学系分子薬物治療学研究室のメンバーに深く感謝致します。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Knoth R., Singec I., Ditter M., Pantazis G., Capetian P., Meyer R. P., Horvat V., Volk B., Kempermann G., *PLoS One*, **5**, e8809 (2010).
- 2) Ming G. L., Song H., *Neuron*, **70**, 687–702 (2011).
- 3) Horner P. J., Gage F. H., *Nature*, **407**, 963–970 (2000).
- 4) Hilliard M. A., *J. Neurochem.*, **108**, 23–32 (2009).
- 5) Eisch A. J., Petrik D., *Science*, **338**, 72–75 (2012).
- 6) LaDage L. D., *Integr. Comp. Biol.*, **55**, 372–383 (2015).
- 7) Le Grand J. N., Gonzalez-Cano L., Pavlou M. A., Schwamborn J. C., *Cell Mol. Life Sci.*, **72**, 773–797 (2015).
- 8) Sahay A., Hen R., *Nat. Neurosci.*, **10**, 1110–1115 (2007).
- 9) Snyder J. S., Soumier A., Brewer M., Pickel J., Cameron H. A., *Nature*, **476**, 458–461 (2011).
- 10) Warner-Schmidt J. L., Duman R. S., *Hippocampus*, **16**, 239–249 (2006).
- 11) Li Y., Luikart B. W., Birnbaum S., Chen J., Kwon C. H., Kernie S. G., Bassel-Duby R., Parada L. F., *Neuron*, **59**, 399–412 (2008).
- 12) Perera T. D., Park S., Nemirovskaya Y., *Neuroscientist*, **14**, 326–338 (2008).
- 13) Sanchez-Covarrubias L., Slosky L. M., Thompson B. J., Davis T. P., Ronaldson P. T., *Curr. Pharm. Des.*, **20**, 1422–1449 (2014).
- 14) Ishimoto T., Nakamichi N., Hosotani H., Masuo Y., Sugiura T., Kato Y., *PLoS One*, **9**, e89434 (2014).
- 15) Gilley J. A., Kernie S. G., *Eur. J. Neurosci.*, **34**, 1712–1723 (2011).
- 16) Ogura M., Kakuda T., Takarada T., Nakamichi N., Fukumori R., Kim Y. H., Hinoi E., Yoneda Y., *PLoS One*, **7**, e48270 (2012).
- 17) Islam M. O., Kanemura Y., Tajria J., Mori H., Kobayashi S., Hara M., Yamasaki M., Okano H., Miyake J., *Neurosci. Res.*, **52**, 75–82 (2005).
- 18) Yamamoto A., Shofuda T., Islam M. O., Nakamura Y., Yamasaki M., Okano H., Kanemura Y., *J. Neurosci. Res.*, **87**, 2615–2623 (2009).
- 19) Vialou V., Balasse L., Callebaut J., Launay J. M., Giros B., Gautron S., *J. Neurochem.*, **106**, 1471–1482 (2008).
- 20) Nakamichi N., Kato Y., *Biol. Pharm. Bull.*, **40**, 1146–1152 (2017).
- 21) Nakamichi N., Taguchi T., Hosotani H., Wakayama T., Shimizu T., Sugiura T., Iseki S., Kato Y., *Neurochem. Int.*, **61**, 1121–1132 (2012).
- 22) Ishimoto T., Nakamichi N., Nishijima H., Masuo Y., Kato Y., *Neurochem. Res.*, **43**, 116–128 (2018).
- 23) Tamai I., Yabuuchi H., Nezu J., Sai Y., Oku A., Shimane M., Tsuji A., *FEBS Lett.*, **419**, 107–111 (1997).
- 24) Gründemann D., Harlfinger S., Golz S., Geerts A., Lazar A., Berkels R., Jung N., Rubbert A., Schömig E., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 5256–5261 (2005).
- 25) Gründemann D., *Prev. Med.*, **54**, S71–S74 (2012).
- 26) Kato Y., Kubo Y., Iwata D., Kato S., Sudo T., Sugiura T., Kagaya T., Wakayama T., Hirayama A., Sugimoto M., Sugihara K., Kaneko S., Soga T., Asano M., Tomita M., Matsui T., Wada M., Tsuji A., *Pharm. Res.*, **27**, 832–840 (2010).
- 27) Bar-Peled L., Sabatini D. M., *Trends Cell Biol.*, **24**, 400–406 (2014).
- 28) Wolfson R. L., Chantranupong L., Saxton R. A., Shen K., Scaria S. M., Cantor J. R., Sabatini D. M., *Science*, **351**, 43–48 (2016).
- 29) Nakamichi N., Nakayama K., Ishimoto T., Masuo Y., Wakayama T., Sekiguchi H., Sutoh K., Usumi K., Iseki S., Kato Y., *Brain Behav.*, **6**, e00477 (2016).
- 30) Park S. W., Lee J. G., Seo M. K., Lee C. H., Cho H. Y., Lee B. J., Seol W., Kim Y. H., *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **17**, 1831–1846 (2014).
- 31) Xu D., Sun Y., Wang C., Wang H., Wang Y.,

- Zhao W., Bao G., Wang F., Cui Z., Jiang B., *Neuropharmacology*, **128**, 181–195 (2018).
- 32) Li N., Lee B., Liu R. J., Banasr M., Dwyer J. M., Iwata M., Li X. Y., Aghajanian G., Duman R. S., *Science*, **329**, 959–964 (2010).
- 33) Ignácio Z. M., Réus G. Z., Arent C. O., Abelaira H. M., Pitcher M. R., Quevedo J., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **82**, 1280–1290 (2016).
- 34) Zhou W., Wang N., Yang C., Li X. M., Zhou Z. Q., Yang J. J., *Eur. Psychiatry*, **29**, 419–423 (2014).
- 35) Ito H., Nakajima A., Nomoto H., Furukawa S., *J. Neurosci. Res.*, **71**, 648–658 (2003).
- 36) Shimizu E., Hashimoto K., Okamura N., Koike K., Komatsu N., Kumakiri C., Nakazato M., Watanabe H., Shinoda N., Okada S., Iyo M., *Biol. Psychiatry*, **54**, 70–75 (2003).
- 37) Egan M. F., Kojima M., Callicott J. H., Goldberg T. E., Kolachana B. S., Bertolino A., Zaitsev E., Gold B., Goldman D., Dean M., Lu B., Weinberger D. R., *Cell*, **112**, 257–269 (2003).
- 38) Colle R., Gressier F., Verstuyft C., Deflesselle E., Lépine J. P., Ferreri F., Hardy P., Guiloux J. P., Petit A. C., Fève B., Falissard B., Becquemont L., Corruble E., *J. Affect. Disord.*, **175**, 233–240 (2015).
- 39) Cheah I. K., Halliwell B., *Biochim. Biophys. Acta*, **1822**, 784–793 (2012).
- 40) Hurley L. L., Akinfiresoye L., Kalejaiye O., Tizabi Y., *Behav. Brain Res.*, **268**, 1–7 (2014).
- 41) Seo H. J., Wang S. M., Han C., Lee S. J., Patkar A. A., Masand P. S., Pae C. U., *Expert Rev. Neurother.*, **15**, 269–280 (2015).
- 42) Kumaran M. S., Dabas G., Kapadia A. B., Parsad D., *Dermatol. Ther.*, **31**, e12578 (2018).
- 43) Qiu P., Man S., Li J., Liu J., Zhang L., Yu P., Gao W., *J. Agric. Food Chem.*, **64**, 2765–2771 (2016).
- 44) Song T. Y., Lin H. C., Chen C. L., Wu J. H., Liao J. W., Hu M. L., *Free Radic. Res.*, **48**, 1049–1060 (2014).
- 45) Cheah I. K., Feng L., Tang R. M. Y., Lim K. H. C., Halliwell B., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **478**, 162–167 (2016).
- 46) Hatano T., Saiki S., Okuzumi A., Mohny R. P., Hattori N., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **87**, 295–301 (2016).
- 47) Pochini L., Scalise M., Galluccio M., Indiveri C., *J. Biomol. Screen.*, **18**, 851–867 (2013).
- 48) Tamai I., *Biopharm. Drug Dispos.*, **34**, 29–44 (2013).
- 49) Tikhonova M., Kulikov A. V., *Chin. J. Physiol.*, **55**, 284–293 (2012).
- 50) Alcalá-Barraza S. R., Lee M. S., Hanson L. R., McDonald A. A., Frey W. H. 2nd, McLoon L. K., *J. Drug Target.*, **18**, 179–190 (2010).