

令和元年6月25日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08234

研究課題名(和文) ミクログリアの神経保護シフトの分子基盤と神経疾患治療への活用

研究課題名(英文) Purinergic regulation of dying cell phagocytosis and production of inflammatory and protective factors by microglia

研究代表者

秀 和泉 (Hide, Izumi)

広島大学・医歯薬保健学研究所(医)・助教

研究者番号：20253073

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：ラット初代ミクログリアにはLPS刺激に対する反応性の異なるサブセットが存在し、そのうち貪食ミクログリアはP2Y2受容体を介して死細胞を取り込むこと、またミクログリアによるニューロンの貪食にもP2Y2受容体が役割を果たすことが示された。さらにLPS誘発炎症性TNF- $\alpha$ やiNOSの発現もP2Y2受容体に依存する。さらに、P2Y2受容体はLPSやATPの刺激により発現が上昇したことから、炎症時に発現し特異的な役割を果たす可能性が示唆された。一方、保護的アクチビンA、抗炎症性IL-10はLPS/ATP刺激で著明に発現亢進し、この反応には新たにP2Y13受容体が関与することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の病態にはミクログリアの活性化と慢性炎症が関与する。また、自閉症などの神経疾患にも炎症とミクログリアの過剰な貪食の関与が示唆されている。本来脳を守るミクログリアが神経傷害を引き起こしてしまう機序として、本研究で示した異なる機能をもつサブセットの存在が考えられる。また、貪食にも炎症因子の産生にも関与するP2Y2受容体は自閉症治療薬スラミンの標的でもあり、スラミンは過剰な貪食と炎症反応を抑制することにより病態を改善する可能性がある。さらにP2Y13受容体の保護的役割も明らかとなり、今後、難治性神経疾患の新しい治療法の開発に繋がることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Microglia, resident macrophages of the CNS, play important roles in neuroprotection and neurodegeneration. Lipopolysaccharide (LPS) stimulation caused death of microglia, whereas a portion of microglia survived for a long time. The long-lived microglia were highly phagocytic and exerted protective function. Microglial P2Y2 receptor was involved in phagocytosis of dying cells or neurons. Expression of inflammatory mediators, TNF- $\alpha$  or iNOS, was also regulated via P2Y2 receptor. Production of protective factor, activin A, and anti-inflammatory cytokine IL-10 was mediated via P2Y13 receptor, suggesting a novel role of P2Y13 receptor in microglial neuroprotection.

研究分野：神経薬理学

キーワード：ミクログリア 貪食 トル様受容体4 P2Y受容体 ATP

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の急激な増加が大きな社会問題となっている。これらの病態の基盤には共通してミクログリアの活性化が関与する。また、統合失調症や自閉症などの病態にもミクログリアの過剰なシナプス貪食が関与することが示唆されており、神経疾患におけるミクログリアの重要性は益々注目されるようになってきた。ミクログリアは中枢神経に定住するマクロファージであり、発生においてはシナプス剪定により精密な神経回路を構築し、成体においては異物や死細胞を貪食除去し神経保護因子を放出してニューロンを保護するなど脳組織の恒常性維持において極めて重要な役割を果たしている。しかし、過剰な活性化により毒性変換すると炎症性因子を大量に放出し神経に傷害を与えるとともに、過剰な貪食により神経に対して傷害的に働くことが示されている。したがってミクログリアが保護的・傷害的作用を発揮する機序を明らかにし、ミクログリアの傷害的作用を選択的に抑え込むことが治療上重要であると考えられる。研究代表者らはラット初代ミクログリアを用いて、炎症誘発物質であるリポポリサッカライド (LPS) に対して異なる反応を示すサブセット、すなわち LPS 刺激により細胞死を起こす細胞群と長期に生存し続ける細胞群が存在することを報告した (Harada et al. 2011)。また、これらの生存ミクログリアは活発に死細胞を貪食し、共培養したニューロンをアポトーシスから保護することも明らかにしてきた (Kamigaki et al. 2016)。ミクログリアはトル様受容体とともに ATP などの細胞外ヌクレオチドにより強い制御を受けることから、本研究ではミクログリアの貪食サブセットによる死細胞貪食とニューロン貪食のリアルタイム定量解析を行い、P2 受容体による制御機構の解明を試みた。さらに、LPS 刺激による炎症性および保護的因子の産生における細胞外ヌクレオチドと P2 受容体の役割についても検討を行った。

### 2. 研究の目的

- 1) ラット初代ミクログリアを用いて、死細胞貪食のリアルタイムイメージングによる貪食の定量解析を確立し、ミクログリアの死細胞貪食における P2 受容体の関与を明らかにする。ニューロンとミクログリアを共培養し、ニューロン貪食における P2 受容体の役割を検討する。
- 2) 神経保護因子アクチビン A、VEGF、抗炎症性サイトカイン IL-10 に着目し、細胞外ヌクレオチドによる産生調節を検討し、関与する P2 受容体を同定する。LPS 刺激による炎症性 TNF- $\alpha$  と iNOS についても検討し、保護的因子と炎症性因子の制御機構の異同を明らかにする。

### 3. 研究の方法

使用細胞：ラット新生児 (生後 1 日) の大脳より混合グリア初代培養を調製し、10% FBS 含有 D-MEM 中で培養した。1 週間以降より振盪により浮遊する細胞を回収し、プラスチックディッシュに播種し、接着する細胞をミクログリアとして用いた。ニューロンは新生児大脳より調製し、B27 サプリメントを添加した Neurobasal A 培地で培養した。培養 3 日後より Ara-C (10 $\mu$ M) で 2 日間処置しアストロサイトを除去した。  
タイムラプス観察：細胞培養装置を位相差顕微鏡のステージに装着し、5% CO<sub>2</sub> 存在下 37 $^{\circ}$ C で 10 分毎に 18 時間ミクログリアのイメージを取得した。イメージからランダムに 50 個の細胞を選び、死ぬ細胞、何もしない細胞、死細胞を貪食する細胞、死細胞に接触するが貪食できない細胞の 4 グループに分け定量した。また、ニューロンを培養したディッシュにミクログリアを播種し、ミクログリアによるニューロン貪食をイメージングから解析した。  
遺伝子発現の定量解析：LPS または ATP (または ATP S) により刺激したミクログリアから RNeasy mini kit (QIAGEN) を用いて全 RNA を抽出した。合成した cDNA から目的遺伝子発現をリアルタイム PCR により解析し、アクチンの mRNA との比で定量化した。

### 4. 研究成果

- 1) タイムラプスイメージングを用いたミクログリアの死細胞貪食の定量解析  
ラット新生児から培養した初代ミクログリアには、LPS 刺激により細胞死を起こす細胞群と長期に渡り生存し続ける細胞群が存在する (Harada et al. 2011)。これらの細胞のリアルタイムイメージングにより、生存ミクログリアの一部は細胞死を起こしたミクログリアを活発に貪食することが示された。これらの細胞を定量化する目的で、イメージより 50 個の細胞をランダムに選択し、A. 死ぬ細胞、B. 何もしない細胞、C. 死細胞を貪食する細胞、D. 死細胞に接触するが貪食できない細胞、の 4 グループに分けそれぞれの全細胞数に対する割合 (%) を算出した。その結果、全体の約 20% のミクログリアに貪食能が認められた。LPS 刺激により貪食細胞数の割合が増加する傾向が認められ、より活発に移動し貪食する様子が観察された。
- 2) ミクログリアの死細胞貪食における P2 受容体の関与  
ミクログリアによる死細胞貪食は、P2Y<sub>2</sub> 受容体に親和性をもつ非選択的 P2 受容体拮抗薬スラミンの処置により有意に抑制された。また、選択的 P2Y<sub>2</sub> 受容体拮抗薬 AR-C118925 処

置でも同様の抑制効果が認められた。これらの拮抗薬存在下ではミクログリアは近隣の死細胞を認識し接触して取り込もうとするが取り込めない様子がリアルタイムで観察された。LPS 刺激を行った場合には、無刺激に比べてこれらの拮抗薬はより著明な抑制を示した。また、P2Y<sub>2</sub> 受容体に親和性のない非選択的 P2 受容体阻害薬 PPADS は貪食には影響を及ぼさなかった。これらの結果から、P2Y<sub>2</sub> 受容体は死細胞を見つける (find-me シグナル) 過程よりもむしろ貪食する (eat-me シグナル) 機構に役割を果たすことが確認された。さらに、これらの貪食制御は MerTK や Axl などの貪食受容体の調節を介して行われる可能性も見出した。

- 3) ミクログリアのニューロン貪食と P2 受容体の関与  
初代ニューロンとミクログリアを共培養することにより、ニューロンとミクログリアの相互作用と貪食をリアルタイムイメージングで解析した。pH 依存性蛍光標識薬 pHrodo SE を用いてニューロンを標識すると、貪食されてリソソームに取り込まれたニューロン断片のみ赤い蛍光を発することから、ミクログリアがニューロンを貪食しリソソーム内に取り込むことが確認された。したがって、この蛍光色素を用いることによりミクログリアによるニューロン貪食の定量化が可能となった。このニューロン貪食も非選択的 P2 受容体拮抗薬スラミンと選択的 P2Y<sub>2</sub> 受容体拮抗薬 AR-C118925 により抑制され、ニューロンを貪食する際にもミクログリアの P2Y<sub>2</sub> 受容体が重要な役割を果たすことが示された。
- 4) 細胞外 ATP による神経保護因子の産生促進と P2 受容体の関与  
ミクログリアのトル様受容体 4 活性化は、炎症性因子を産生し炎症を惹起するが、その一方で、神経保護作用を持つ因子や抗炎症性サイトカインを産生する。今回、神経保護作用をもつアクチピン A と VEGF に加え抗炎症性サイトカイン IL-10 が LPS 刺激により誘導され、これらの発現は ATP や ATP S の同時刺激により著明に促進された。LPS と ATP S の刺激による IL-10 産生は P2Y<sub>2</sub> 受容体拮抗薬とともに P2Y<sub>13</sub> 受容体拮抗薬 MRS2211 により強く抑制されることが示された。アクチピン A は ATP 単独刺激でも発現が誘導されるが、この反応も P2Y<sub>13</sub> 受容体拮抗薬 MRS2211 により抑制された。これらの結果から P2Y<sub>13</sub> 受容体は神経保護・抗炎症性因子の発現に役割を果たすことが明らかとなった。
- 5) 細胞外 ATP による炎症性因子の産生促進と P2 受容体の関与  
ミクログリアは LPS 刺激により TNF- $\alpha$  や NO などの炎症性因子を産生し、炎症を引き起こすことはよく知られている。ATP 刺激を加えると NO 合成酵素の発現は相乗的に亢進され、この作用は P2Y<sub>2</sub> 受容体拮抗薬により抑制された。LPS 刺激による TNF- $\alpha$  の発現では ATP 刺激による亢進は認められなかったが、P2Y<sub>2</sub> 遮断作用のあるスラミンや AR-C118925 の処置により有意に抑制された。したがって、P2Y<sub>2</sub> 受容体は死細胞の貪食を調節するとともに、炎症性因子の産生にも関わることが示された。また、TNF- $\alpha$  産生に対する P2Y<sub>13</sub> 受容体拮抗薬 MRS2211 の作用は認められなかったことから、炎症性因子と保護的・抗炎症性因子の産生には異なる P2 受容体を介した制御機構が存在することが示唆された。
- 6) LPS および ATP 刺激による P2Y<sub>2</sub> 受容体発現の調節  
P2Y<sub>2</sub> 受容体は細胞外 ATP 刺激により発現が上昇した。したがってプリン受容体は病態時の細胞外 ATP 濃度の上昇のセンサーとして働き P2Y<sub>2</sub> 受容体の発現を介して貪食や炎症性因子の発現など炎症反応の亢進を引き起こす可能性が考えられた。
- 7) まとめ  
ミクログリアの貪食作用は、過ぎれば過剰なシナプス貪食から神経機能の障害を引き起こし、また低下すれば アミロイドなどの除去が不十分となり認知機能の低下を引き起こすことが報告されている。最近、非選択的 P2 受容体拮抗薬スラミンに自閉症の症状を抑える作用が認められ、自閉症治療薬として臨床開発が進められている。この事実は自閉症の脳では ATP シグナルの亢進が生じていることを示唆している。また、母体の炎症も自閉症の発症の引金になりうるということが報告されている。今回、ミクログリアによる死細胞やニューロン貪食と炎症性因子の産生をスラミンが抑制することが明らかとなり、これらの作用と自閉症治療効果の関連が推測される。また、ミクログリアの P2Y<sub>13</sub> 受容体は保護・抗炎症性因子産生に関与することから、新しい創薬ターゲットとしての可能性が期待される。

#### <引用文献>

Harada K, Hide I, Seki T, Tanaka S, Nakata Y, Sakai N. Extracellular ATP differentially modulates Toll-like receptor 4-mediated cell survival and death of microglia. *J Neurochem* 2011, 116:1138-1147.  
Kamigaki M, Hide I, Yanase Y, Shiraki H, Harada K, Tanaka Y, Seki T, Shirafuji T, Tanaka S, Hide M, Sakai N. The Toll-like receptor 4-activated neuroprotective microglia subpopulation survives via granulocyte macrophage colony-stimulating factor and JAK2/STAT5 signaling. *Neurochem Int* 2016, 93:82-94.

## 5 . 主な発表論文等

### [ 雑誌論文 ] ( 計 9 件 )

Miyahara T, Adachi N, Seki T, Hide I, Tanaka S, Saito N, Irifune M and Sakai N: Propofol induced diverse and subtype-specific translocation of PKC families: J Pharmacol Sci( 査読有 ), 137:20-29. 2018.

DOI: 10.1016/j.jphs.2018.03.008

Matsuo K, Yanase Y, Irifuku R, Ishii K, Kawaguchi T, Takahagi S, Hide I, Hide M: The role of adenosine for IgE receptor-dependent degranulation of human peripheral basophils and skin mast cells. Allergy International( 査読有 ), 67: 524-526, 2018.

DOI: 10.1016/j.alit.2018.03.007

Shirafuji T, Ueyama T, Adachi N, Yoshino K, Sotomaru Y, Uwada J, Kaneoka A, Ueda T, Tanaka S, Hide I, Saito N and Sakai N. The Role of Cysteine String Protein Alpha (CSP $\alpha$ ) Phosphorylation at Serine 10, and 34, by Protein Kinase C $\gamma$  for Presynaptic Maintenance. J Neurosci. ( 査読有 ), 38 (2018) 278-290.

DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1649-17.2017

Yanase Y, Morioka S, Iwamoto K, Takahagi S, Uchida K, Kawaguchi T, Ishii K, Hide I, Hide M: Histamine and Toll-like receptor ligands synergistically induce endothelial cell gap formation by the extrinsic coagulating pathway: J Allergy Clin Immunol( 査読有 ), 141: 1115-1118.e7, 2018.

DOI: 10.1016/j.jaci.2017.07.026.

Shirafuji T, Ueyama T, Tanaka S, Hide I, Saito N and Sakai N. Validation of Anti-CSP $\alpha$ , SNAP25, Tyrosine Hydroxylase, Ubiquitin, Cleaved Caspase 3, and pSer PKC Motif Antibodies for Utilization in Western Blotting. Acta Histochem Cytochem( 査読有 ), 50 (2017) 177-180.

DOI: 10.1267/ahc.17028

Katarao K, Murakawa S, Asano M, Usuki N, Yamamoto H, Shirafuji T, Tanaka S, Hide I, Sakai N: The development of screening methods to identify drugs to limit ER stress using wild-type and mutant serotonin transporter. Acta Histochem Cytochem( 査読有 ), 49: 197-206, 2016.

DOI: 10.1267/ahc.16029.

Kamigaki M, Hide I, Yanase Y, Shiraki H, Harada K, Tanaka Y, Seki T, Shirafuji T, Tanaka S, Hide M, Sakai N. The Toll-like receptor 4-activated neuroprotective microglia subpopulation survives via granulocyte macrophage colony-stimulating factor and JAK2/STAT5 signaling. Neurochem Int( 査読有 ), 93:82-94, 2016

DOI: 10.1016/j.neuint.2016.01.003.

Miyagi T, Tanaka S, Hide I, Shirafuji T, Sakai N: The Subcellular Dynamics of the Gs-Linked Receptor GPR3 Contribute to the Local Activation of PKA in Cerebellar Granular Neurons. PLoS One( 査読有 ), 11: e0147466, 2016

DOI: 10.1371/journal.pone.0147466.eCollection 2016.

### [ 学会発表 ] ( 計 50 件 )

1. 原田佳奈、安部奈央、中嶋康陽、楠本 萌、中富一彰、平山実穂、岡本桃子、木村美月、秀 和泉、田中 茂、酒井規雄、石原熊寿、ポリリン酸は LPS によるマクロファージ細胞内情報伝達の活性化と炎症関連分子の産生を調節する、2019 年 3 月 23 日、日本薬学会第 139 年会、横浜市
2. 原田佳奈、安部奈央、中嶋康陽、楠本 萌、中富一彰、平山実穂、岡本桃子、木村美月、秀 和泉、田中 茂、酒井規雄、石原熊寿、ポリリン酸によるマクロファージ STAT1 制御機構と CXCL10, iNOS 産生抑制、2019 年 3 月 15 日、第 92 回日本薬理学会年会、大阪市
3. ト部智晶、原田佳奈、秀 和泉、田中 茂、河本昌志、酒井規雄、プロポフォルによる細胞内カルシウム上昇の機序。2018 年 3 月 14 日、第 92 回日本薬理学会年会、大阪市
4. 田中 茂、嶋田直人、白樺紘子、宮城達博、原田佳奈、秀 和泉、酒井規雄、海馬培養神経細胞に発現する GPR3 は軸索形成を促進する、2018 年 3 月 15 日、第 92 回日本薬理学会年会、大阪市
5. 原田佳奈、安部奈央、中嶋康陽、楠本 萌、中富一彰、平山実穂、岡本桃子、木村美月、秀 和泉、田中茂、酒井規雄、石原熊寿、マウス腹腔マクロファージにおけるサイトカイン産生に及ぼすポリリン酸の影響、2018 年 11 月 23 日、第 134 回日本薬理学会近畿部会、神戸市
6. M Asano, H Yamamoto, I Hide, S Tanaka, N Sakai, SKF-10047, a prototype Sigma-1 receptor agonist, facilitated the membrane trafficking and uptake activity of serotonin transporter and its mutant through the sigma-1 receptor-independent mechanism. 2018 年 11 月 4 日, Neuroscience 2018, San Diego USA
7. S Tanaka, N Shimada, M Yamamoto, T Miyagi, H Shiraki, I Hide, N Sakai. Intrinsic expression of G protein-coupled receptor 3 facilitates formation of neuronal polarity in hippocampal neurons. 2018 年 11 月 4 日, Neuroscience 2018, San Diego USA
8. N Sakai, M Asano, C Yokota, N Usuki, H Yamamoto, I Hide, et al. SKF-10047, a prototype Sigma-1 receptor agonist, facilitated the membrane trafficking and uptake activity of serotonin transporter and its mutant by the mechanism independent of Sigma-1receptor. 2018 年 9 月 8 日, 第 61 回日本神経化学会大会, 神戸市
9. I Hide, H Shiraki, Y Yanase, T Shirafuji, S Tanaka, N Sakai, Purinergic receptor is involved in dying cell phagocytosis and mediator production in Toll-like receptor 4-activated microglia. 2018 年 7 月 2 日, 第 91 回日本薬理学会年会、第 18 回国際薬理学・臨床薬理学会議、京都市

10. S Tanaka, Y Yanase, M Yamamoto, T Miyagi, H Shiraki, I Hide, N Sakai. Potential role of G-protein-coupled receptor 3 in mast cells following brain ischemia. 2018年7月3日、第91回日本薬理学会年会・第18回国際薬理学・臨床薬理学会議、京都市
11. N Sakai, M Asano, C Yokota, N Usuki, H Yamamoto, I Hide, S Tanaka, SKF-10047, a prototype Sigma-1 receptor agonist, accelerated the membrane trafficking and uptake activity of serotonin transporter and its mutant via the mechanism independent of Sigma-1receptor. 2018年7月2日、第91回日本薬理学会年会、第18回国際薬理学・臨床薬理学会議、京都市
12. 神垣真由美、秀 和泉、白榊紘子、田中 茂、酒井規雄、赤木宏行、LPS 刺激マイクログリアの長期生存における p38 のリン酸化と GM-CSF 受容体シグナルの関与、2018.6.1、第 133 回日本薬理学会近畿部会、広島市
13. 柳瀬雄輝、松尾佳美、川口智子、石井 香、秀 和泉、酒井規雄、秀 道広、ヒト好塩基球およびマスト細胞の脱顆粒に対するアデノシンの影響、2018年6月1日、第133回日本薬理学会近畿部会、広島市
14. 田中 茂、嶋田直人、宮城達博、白榊紘子、秀 和泉、白藤俊彦、酒井規雄、神経細胞において内在性に発現する GPR3 が神経極性形成に与える影響、Conbio2017 2017.12.7 神戸市
15. 秀 和泉、白榊紘子、益田顕拓、柳瀬雄輝、白藤俊彦、田中 茂、秀 道広、酒井規雄、マイクログリアの死細胞貪食のイメージング解析と P2Y<sub>2</sub> 受容体の関与、第 132 回日本薬理学会近畿部会 2017.11.24 豊中市
16. 田中 茂、嶋田直人、白榊紘子、猪川文朗、宮城達博、秀 和泉、白藤俊彦、酒井規雄、GPR3 を介した海馬神経極性形成促進のメカニズム、第 132 回日本薬理学会近畿部会 2017年11月24日 豊中市
17. Tanaka S, Shimada T, Miyagi T, Hide I, Shirafuji T, Sakai S. The potential role of G-protein-coupled receptor 3 in the formation of neuronal polarity in rat hippocampal neurons. Neuroscience 2017, 2017年11月12日 Washington DC USA
18. Shirafuji T, Ueyama T, Adachi N, Yoshino K, Tanaka S, Hide I, Saito N, Sakai N. The role of Cysteine string protein alpha (CSP $\alpha$ ) phosphorylation at Ser10 and Ser34 by PKC $\gamma$  for the presynaptic maintenance,第 23 回世界神経学会議/第 58 回日本神経学会学術大会, 16-21 Sep 2017, 京都市
19. 酒井規雄、荻尾一草、村川青矢、浅野昌也、白藤俊彦、秀 和泉、田中 茂、The development of screening methods to identify drugs, which can relieve ER stress, using wild-type and mutant serotonin transporter、第 61 回日本神経化学学会大会 2017年9月8日 仙台市
20. 酒井規雄、平川明樹、村川青矢、浅野昌也、秀 和泉、白藤俊彦、田中 茂、セロニントランスポーター (SERT) の膜輸送促進活性を持つ薬物検索の試み - 非ステロイド性抗炎症薬 Flurbiprofen の SERT に対する効果、第 21 回「活性アミンに関するワークショップ」2017年8月25日 京都市
21. 田中 茂、嶋田直人、宮城達博、秀 和泉、白藤俊彦、酒井規雄、ラット海馬神経細胞において内因性発現 GPR3 は神経極性を修飾する、第 40 回日本神経科学大会、2017年7月22日、千葉市
22. 酒井規雄、平川明樹、村川青矢、浅野昌也、秀 和泉、他、非ステロイド性抗炎症薬 Flurbiprofen のセロニントランスポーター(SERT)に対する効果、第 131 回日本薬理学会近畿部会、2017年6月30日(金) 名古屋市
23. 田中 茂、嶋田直人、平野耕一、亀岡 翼、小林亜紀、小栗直人、宮城達博、秀 和泉、白藤俊彦、柳瀬雄輝、酒井規雄、恒常的 Gs 活性化型受容体 GPR3 の T 細胞における発現と機能、第 131 回日本薬理学会近畿部会、2017年6月30日(金)、名古屋市
24. 白藤俊彦、上山健彦、吉野健一、足立直子、秀 和泉、田中 茂、齋藤尚亮、酒井規雄、PKC による CSP リン酸化の神経細胞生存における役割、第 90 回日本薬理学会年会 2017年3月16日 長崎市
25. 村川青矢、浅野昌也、荻尾一草、秀 和泉、白藤俊彦、田中茂、酒井規雄、セロニントランスポーター(SERT)の膜輸送を促進する薬物の検索 - 抗潰瘍薬の SERT 機能調節への効果、第 90 回日本薬理学会年会 2017年3月15日 長崎市
26. 嶋田直人、田中 茂、宮城達博、秀 和泉、白藤俊彦、酒井規雄、海馬神経細胞における GPR3 の神経極性形成に与える影響、第 90 回日本薬理学会年会 2017年3月15日 長崎市
27. 秀 和泉、白榊紘子、神垣真由美、柳瀬雄輝、白藤俊彦、田中 茂、秀 道広、酒井規雄、マイクログリアの TLR4 活性化を介した死細胞貪食における P2Y<sub>2</sub> 受容体の役割、第 90 回日本薬理学会年会、2017.3.15 長崎市
28. 村川青矢、浅野昌也、荻尾一草、秀 和泉、白藤俊彦、田中 茂、酒井規雄、セロニントランスポーターの膜輸送促進活性を持つ薬物の検索 - 抗潰瘍薬カルベノキソロンのケミカルシャペロンとしての効果、第 130 回日本薬理学会近畿部会 2016年11月19日 京都市
29. 嶋田直人、田中 茂、秀 和泉、白藤俊彦、酒井規雄、海馬神経細胞における GPR3 の神経極性に与える影響、第 130 回日本薬理学会近畿部会 2016年11月19日 京都市
30. T Shirafuji, T Ueyama, K-I Yoshino, N Adachi, S Tanaka, I Hide, N Saito, N Sakai, Analysis of PKC substrates in the nigro-striatum system: The role of CSP phosphorylation in the neuronal survival. Neuroscience meeting 2016, November 16, 2016, San Diego USA
31. S Tanaka, K Hirano, T Kameoka, T Miyagi, Y Yanase, I Hide, T Shirafuji, N Sakai, Potential role of G-protein coupled receptor 3 in regulating cytokine gene expression in the T lymphocytes. Neuroscience 2016, November 16, 2016, San Diego USA
32. 白榊紘子、秀 和泉、神垣真由美、柳瀬雄輝、白藤俊彦、田中 茂、秀 道広、酒井規雄、Toll-like receptor 4 活性化マイクログリアは P2Y<sub>2</sub> 受容体を介して血管内皮細胞増殖因子(VEGF)およびアクチビン A の発現誘導を亢進させる、第 59 回日本神経化学学会大会、2016年9月8日、福岡市
33. 酒井規雄、村川青矢、浅野昌也、荻尾一草、秀 和泉、他、セロニントランスポーターを用いた膜輸送促進活性を持つ薬物検索の試み、第 20 回活性アミンに関するワークショップ 2016年8月20日 筑波市
34. 白藤俊彦、上山健彦、吉野健一、足立直子、秀 和泉、田中 茂、齋藤尚亮、酒井規雄、黒質線条体系における PKC の基質の解析:Cysteine string protein リン酸化の細胞生存に対する役割 第 129 回日本薬理学会近畿部会、2016年6月24日、広島市

35. 酒井規雄, 村川青矢, 浅野昌也, 荊尾一草, 秀 和泉, 他, セロトニントランスポーター変異体を用いた膜輸送促進活性を持つ薬物検索の試み, 第 129 回日本薬理学会近畿部会 2016 年 6 月 24 日 広島市
36. 神垣真由美, 秀 和泉, 白樺紘子, 柳瀬雄輝, 田中 茂, 白藤俊彦, 秀 道広, 赤木宏行, 酒井規雄, Toll 様受容体4活性化ミクログリアのサブピュレーションは GM-CSF 自己分泌を介して長期生存し神経保護効果を示す, 第 129 回日本薬理学会近畿部会 2016 年 6 月 24 日 広島市
37. 田中 茂, 嶋田直人, 秀 和泉, 白藤俊彦, 酒井規雄, 小脳顆粒神経細胞における GPR3 を介した神経突起伸長メカニズムの解明, 第 129 回日本薬理学会近畿部会 2016 年 6 月 24 日 広島市
38. 白藤俊彦, 上山健彦, 吉野健一, 足立直子, 秀 和泉, 田中 茂, 齋藤尚亮, 酒井規雄, PKCgamma knockout Parkinson syndrome model: The role of PKCgamma for Parkinsonian symptoms. 第 57 回 日本神経学会学術大会 2016 年 5 月 20 日 神戸市
39. 白樺紘子, 秀 和泉, 神垣真由美, 星野 駿, 柳瀬雄輝, 白藤俊彦, 田中 茂, 秀 道広, 酒井規雄, ミクログリアの Toll-like receptor 4 およびプリン受容体を介した VEGF およびアクチビン A の相乗的発現誘導, 第 89 回日本薬理学会年会 2016 年 3 月 9 日 横浜市
40. 宮城達博, 田中 茂, 秀 和泉, 白藤俊彦, 酒井規雄, 小脳顆粒神経細胞における GPR3 の細胞内動態に伴う細胞局所での PKA 活性化, 第 89 回日本薬理学会年会 2016 年 3 月 9 日 横浜市
41. 白藤俊彦, 上山健彦, 吉野健一, 足立直子, 秀 和泉, 田中 茂, 齋藤尚亮, 酒井規雄, 黒質線条系における PKC 基質の解析: ドパミン遊離と神経細胞生存における PKC のリン酸化の役割, 第 89 回日本薬理学会年会 2016 年 3 月 10 日 横浜市
42. 田中 茂, 嶋田直人, 宮城達博, 秀 和泉, 白藤俊彦, 酒井規雄, GPR3 による神経突起伸張には G を介したシグナル伝達経路が関与する, 第 89 回日本薬理学会年会 2016 年 3 月 11 日 横浜 Siglec-1
43. 宇野珠世, 田中 茂, 宮城達博, 秀 和泉, 白藤俊彦, 入舩正浩, 酒井規雄, 3 5 型ニコチン受容体機能の cAMP を介した調節, 第 128 回日本薬理学会近畿部会 2015 年 11 月 20 日 大阪市
44. Tanaka S, Miyagi T, Hide I, Shirafuji T, Sakai N, Analyses of signaling pathways involved in the GPR3-mediated neurite outgrowth, 米国神経科学学会2015 2015年10月19日 米国シカゴ
45. 白藤俊彦, 秀 和泉, 田中 茂, 酒井規雄, ドパミン遊離における PKC によるリン酸化の役割, 第 19 回活性化アミンに関するワークショップ 2015 年 8 月 20 日 いわき市
46. 金岡杏純, 白藤俊彦, 上山健彦, 宇和田淳介, 吉野健一, 高橋英之, 足立直子, 秀 和泉, 田中 茂, 齋藤尚亮, 酒井規雄, リン酸化プロテオームを用いた黒質線条系における PKC の基質の解析, 第 38 回日本神経科学大会 2015 年 7 月 29 日 神戸市
47. 酒井規雄, 浅野昌也, 宮城達彦, 田中 茂, 白藤俊彦, 秀 和泉, シグマ1 受容体, 及びシグマ1 受容体リガンドによるセロトニントランスポーター機能調節, 第 38 回日本神経科学大会 2015 年 7 月 28 日 神戸市
48. 田中 茂, 亀岡 翼, 宮城達彦, 柳瀬雄輝, 秀 和泉, 白藤俊彦, 酒井規雄, T リンパ球に発現する GPR3 は実験的自己免疫性脳脊髄炎の病態発現を修飾する, 第 38 回日本神経科学大会 2015 年 7 月 28 日 神戸市
49. 酒井規雄, 浅野昌也, 横田智香, 白杵直人, 秀 和泉, 他, シグマ1 受容体及びシグマ1 受容体リガンドがセロトニントランスポーターの機能に及ぼす影響, 第 127 回日本薬理学会近畿部会 2015 年 6 月 26 日 岐阜市
50. 田中 茂, 宮城達博, 白藤俊彦, 秀 和泉, 酒井規雄, 恒常的 Gs 活性化型受容体 GPR3 を介した神経突起伸長メカニズムの検討, 第 127 回日本薬理学会近畿部会 2015 年 6 月 26 日 岐阜市

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕ホームページ

広島大学大学院医歯薬保健学研究科神経薬理学研究室

<http://home.hiroshima-u.ac.jp/yakuri/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名: 酒井規雄

ローマ字氏名: SAKAI NORIO

所属研究機関名: 広島大学

部局名: 大学院医歯薬保健学研究科 (医)

職名: 教授

研究者番号 (8 桁): 70263407

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名: 田中 茂

ローマ字氏名: TANAKA SHIGERU

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。