

令和 3 年 5 月 22 日現在

機関番号：32676

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2016～2020

課題番号：16H02684

研究課題名(和文) 神経ペプチドPACAPによる脳・脊髄損傷の新規予防・治療法の開発と臨床応用研究

研究課題名(英文) Development and clinical application research of new preventive treatment method by neuropeptide PACAP for brain and spinal cord injury.

研究代表者

塩田 清二 (Shioda, Seiji)

星薬科大学・先端生命科学研究所・教授

研究者番号：80102375

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,500,000円

研究成果の概要(和文)：遅発性神経細胞死に直接関与しているPAC1受容体のKOマウスの作成はできたが生直後に死ぬ個体が多く、個体数を増やす必要がある。PACAP KOマウスを用いた動物実験で内在性のPACAPが海馬の遅発性神経細胞死を抑制する他、神経再生・新生にも関与していることが分かった。さらに培養実験にてPACAPが軸索伸張因子であるCRMP2を発現させ、転写因子であるNrdA1を介して軸索伸張を促進させることも明らかにした。しかし、霊長類のマーマセットは動物個体がなかなか揃わず個体数を増やせないの目的に合った結果が出ていない。またPAC1Rのスーパーアゴニストについては目下検索中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、PACAPという神経ペプチドが遅発性神経細胞死を抑制する分子制御機構を明らかにした。さらにこのペプチドは海馬において神経細胞の再生や新生を促進することも明らかにした。脊髄損傷モデル動物においてPACAPは神経細胞死の抑制のみならず軸索伸張を起こさせて運動機能を回復させることを実証できた。このことから、PACAPは将来ヒトでの臨床応用も可能ではないかと考えられる。しかし、ペプチドには半減期が短いことなど臨床応用をするにあたり問題点もあり、最終的にはスーパーアゴニストの探索や化学合成などが必要であろう。今後さらに本研究を進展させることで多くの尊い人命救助ができる可能性が高い。

研究成果の概要(英文)：Though the preparation of the KO-mouse of PAC1 receptor which is directly concerned in the delayed neuronal death was possible, there are many individuals who die immediately after the birth, and it is necessary to increase the number of individuals. It was proven that the intrinsic PACAP suppressed the delayed neuronal death of the hippocampus in the animal experiment using PACAP KO mouse, and it was also concerned in nerve regeneration and newborn. In addition, it was also clarified that PACAP manifested CRMP2 which is the axon extension factor in the culture experiment, and that it promotes the axon extension through NrdA1 which is the transcription factor. However, primate marmosets are not suitable for purpose because animals cannot increase a small number of animals. Moreover, the superagonist of PAC1R is being searched at present.

研究分野：神経科学、ペプチド、機能形態学

キーワード：PACAP 神経ペプチド 神経細胞死 神経再生 神経新生 脳虚血 脊髄損傷

## 1. 研究開始当初の背景

下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド (PACAP) は 1989 年に羊の視床下部から単離・同定された 27 および 38 アミノ酸残基からなる神経ペプチドである。PACAP は他のペプチドと比較して神経組織に高発現し、極めて cAMP 産生が強力であることから、内分泌系や神経系の調節に重要な因子であると考えられている。さらに *in vivo* や *in vitro* での生理・薬理的解析から、PACAP の多彩な細胞生理的役割が明らかになっている。申請者らはこれまで長年に渡り、PACAP の機能解析を行っており、特に PACAP は「神経細胞の神経修復・神経再生促進作用」を持つペプチドであることを報告してきた。

これまでの研究で、我々は、PACAP が脳および脊髄における神経細胞死を超微量で抑制すること、PACAP が培養下のアストロサイトを刺激して IL-6 の産生を促すことを世界で始めて明らかにした(Shioda ら 1998; Ozawa, Shioda ら 1999)。さらに、PACAP による神経細胞死抑制の作用機序を解析し、PACAP の神経幹細胞からグリア細胞への分化誘導、さらに直接神経細胞に作用する系とグリア細胞から種々なサイトカイン分泌を介した系の 2 つの系の存在を報告している。申請者らは、神経細胞死の治療に PACAP を利用した臨床応用に向けて、様々なモデルマウスを用いて PACAP の神経細胞死の抑制を検証してきた。また、脳虚血・脳梗塞モデル動物を用いた実験では PACAP が MAP キナーゼを介して神経細胞死を抑制することを明らかにし、さらに、PACAP と IL-6 の遺伝子欠損(KO)マウスを用いて、PACAP が IL-6 の産生促進を介した神経細胞死経路の存在を証明し(Ohtaki, Shoda ら 2006, 2008)、さらに近年では、脊髄損傷モデルマウスを用いた PACAP の効果についても明らかにした(Matsumoto, Shioda ら 2016)。また最近、脳梗塞モデル動物を用いて PACAP の細胞死抑制と神経再生の機構をしらべていく過程で、PACAP が軸索伸張因子である CRMP2 (Collapsin Response Mediator Protein 2) の遺伝子発現を亢進し、生体下の脳虚血のペナンプラ領域および脊髄損傷の機能修復の過程での PACAP による CRMP2 を介した軸索伸張の可能性を明らかにした(Hori, Shioda ら 2010, 2018)。このように我々は、PACAP の神経細胞死抑制や神経修復・再生促進作用に関する動物実験の成果を国際学会や論文・レビューなどで多数報告し、PACAP は脳・脊髄損傷の治療戦略に重要な役割を果たす可能性について世界のこの分野での研究をリードしてきた。

## 2. 研究の目的

PACAP (Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide) は「神経細胞死防御」および「神経新生・再生」の二つの作用を有し、神経損傷疾患の治療戦略に重要な役割を果たすペプチドである。当該研究は (1)PACAP による神経細胞死防御機構の解明、(2)PACAP による神経新生・再生の分子機構の全容解明、(3)PACAP レセプターの結晶化とその低分子アゴニストの分子設計、(4)新規ドラッグデリバリーシステム(DDS)法の開発、(5)霊長類を用いた神経損傷に与える低分子アゴニストの有用性の評価の 5 つの研究戦略を掲げ、神経新生・再生の創薬研究の基盤研究を行い、画期的な脳・脊髄損傷の予防・治療法の開発を行うことを目的とした。

## 3. 研究の方法

当該研究は (1)PACAP による神経細胞死防御機構の解明、(2)PACAP による神経新生・再生の分子機構の全容解明、(3)PACAP レセプターの結晶化とその低分子アゴニストの分子設計、(4)新規ドラッグデリバリーシステム(DDS)法の開発、(5)霊長類を用いた神経損傷に与える低分子アゴニストの有用性の評価の 5 つの研究戦略を計画する。それを実現するために以下のような具体的な研究計画を立案した。最終的には神経新生・再生の創薬研究の基盤研究を行い、画期的な脳・脊髄損傷の予防・治療法の開発をげっ歯類および霊長類を用いてトランスレーショナルな研究を行う。

### (1) 遺伝子コンディショナルノックアウトマウスの作成

1) PAC1-R および CRMP2 遺伝子ノックアウトマウス。発生過程での死亡を防ぐ為と将来の活用を考慮し、Cre 発現依存的に各遺伝子を KO できるように同遺伝子の上流および下流に 2 つの loxP 配列を挿入したコンディショナル KO マウスの作出を行う。

2) KO マウス作出を迅速に行う為、CRISPR/Cas9 システムを用いる。マウス受精卵に目的遺伝子の上流および下流の loxP を挿入する場所を切断するようにデザインする sgRNA、その切断面と相同の配列を両端に有する loxP DNA 断片および Cas9 nuclease mRNA をエレクトロポレーションで導入する。これらの遺伝子を導入した遺伝子では sgRNA および Cas9 nuclease のより目的遺伝子が切断されるが、この切断された DNA を修復する際に相同組換えにより loxP 配列が挿入される。この受精卵を仮親に移植することで同遺伝子の上流および下流 2 つの loxP 配列を挿入した遺伝子コンディショナルノックアウトマウスが得られる。それぞれのノックアウトマウスはまず、恒常的に Cre を発現する CAG-Cre 発現マウスと交配して全ての組織で遺伝子が欠損した null ノックアウトマウスを得る。

### (2) PAC1-R の結晶構造解析と立体構を基盤とした低分子スーパーアゴニストの作成

1) PACAP 結合ドメインの立体構造、活性化シグナルの伝達機序を原子分解能レベルで理解し、生体恒常性維持に関与する GPCR の立体構造の同定を試みるため「結晶化リガンド」としての抗 PAC1-R 抗体の作製や T4 リゾチームなどを融合させた PAC1-R を用いて、生体恒常性維持に関与する PAC1-R およびシグナル伝達分子の結合した PAC1-R の X 線結晶構造解析を行う。

2) 抗体の作製には、PAC1-R をリボソームに再構築し抗原として免疫する。また、不安定な受容体/G 蛋白質複合体の場合は、各々の分子を架橋することで抗原性を高め、複合体を安定化する抗体のスクリーニングが可能になっている。受容体の立体構を認識する抗体(あるいは受容体/G 蛋白質複合体)を安定化する抗体をスクリーニングし、受容体/抗体(あるいは受容体/G 蛋白質/抗体複合体)として脂質キュービックフェーズの中で結晶化を試みる。

1) 受容体の構造が決定次第、PAC1-R をアゴニストフォームに固定化する低分子リガンドをインシリコスクリーニングする。さらに、スクリーニングされた化合物の生化学的評価を行うと共に受容体と共結晶化することで、結合様式を原子分解能レベルで理解し、化合物の最適化を行い、結合親和性の高い低分子アゴニストを獲得する。

### (3) PAC1-R・CRMP2 KO マウスを用いた神経細胞死抑制・軸索伸長の分子機構の解明

1) 作製された遺伝子ノックアウトマウスを用い脊髄損傷モデル、脳虚血モデルを作製する。これら神経損傷モデルに対して PACAP が野生型マウスを用いた神経損傷モデルと比較して神経細胞死抑制・軸索伸長作用の効果に変化があるか否かを解析する。脊髄損傷モデルに対する PACAP の軸索伸長作用についてはオープンフィールドテストなど行動学的解析を行う。

2) さらに神経細胞マーカー抗体による染色、順行性標識物質による軸索新生の可視化など解剖学的解析を併せて行い神経細胞死・軸索伸張などを評価する。また、脳虚血モデルに対する PACAP の神経細胞死抑制作用については損傷を受けた組織は染色されず、健康な組織のみ染色される TTC 染色を行い評価する。さらに必要に応じて脳の MRI 画像を撮像して脳虚血巣の検討も行う。

3) 神経初代培養を用いた PACAP の軸索伸長作用の解析：本研究で作製した各遺伝子ノックアウトマウス脳から初代神経細胞を単離培養し、PACAP による軸索伸長作用を野生型マウス由来神経細胞に対する作用と比較する。この軸索伸長作用は各細胞の軸索の長さ、分枝数などを顕微鏡観察によって得られた画像を元に定量することで評価する。

4) GSK-3 $\beta$  阻害剤を用いた PACAP 作用機構の解析:CRMP2 は軸索の反発性因子である Semaphorin-3A (Sema3A) の細胞内シグナルを伝達する分子として同定され、Tubulin と結合することで微小管の重合を促進し、軸索伸長を誘導することが知られている。CRMP2 の Tubulin との結合活性は GSK-3 $\beta$  によるリン酸化で制御されることが知られており、リン酸化されると不活化される。そこで脳虚血モデルマウス、脊髄損傷モデルマウスに PACAP と GSK-3 $\beta$  阻害剤である CHIR99021 を併用しその効果を解析する。軸索伸長における両者の併用効果が認められた場合、PACAP の作用に GSK-3 $\beta$  が関与していることが明らかになる。この実験は平林博士と連携をして行う。

### (4) 新規ドラッグデリバリーシステム(DDS)法の開発とその応用

1) PACAP にはアミノ酸 27 残基からなる PACAP27 とアミノ酸 38 残基からなる PACAP38 が存在する。連携研究者の Banks 博士および申請者らは、血液脳関門に存在する Peptide Transport System-6 (PTS-6) という PACAP27 トランスポーターのオリゴアンチセンス (AS) が脳虚血神経細胞死を有意に抑制することを報告した(Banks, Shioda ら JCBFM, 2009)。この PACAP トランスポーターをターゲットとした創薬展開は極めて独創的であり、PACAP 半減期や血圧降下作用など、これまでの PACAP の臨床応用への懸念を解決することが出来るのではないかと考えられる。

2) サイクロデキストリン(CPPs) を利用した経鼻腔投与手法を介して、薬物の脳への移行過程ならびに嗅球、海馬などの大脳辺縁系、視床、視床下部などの間脳、脳脊髄液等への詳細な分布特性について速度論的に解析し、目的とする治療標的部位への薬物到達効率を定量的に評価する。霊長類を含む小動物を用いた MRI および PET イメージングにより鼻腔投与後の薬物脳移行率ならびに体内動態を非侵襲的かつリアルタイムに解析する。この研究は Banks 博士の協力を仰ぐ。

3) さらに、表面プラズモン共鳴を利用した Biacore やフローサイトメトリーを用いた定量により、CPPs が鼻腔から脳へのどの素過程に最も関与しているかを解析する。臨床製剤として、凍結乾燥粉末製剤や各種ナノ粒子候補製剤を用いて最適な DDS を探索し、その製剤について臨床試験の実施に向けた安全性試験を行う。さらに、本基盤技術の応用性評価のために、バイオ系の各種中枢疾患治療薬の脳送達の可能性を、細胞実験ならびに疾患モデル動物を用いて薬理的評価に基づき検討する。

### (5) 霊長類を用いた神経損傷に与える低分子アゴニストの有用性の評価

1) 臨床へのトランスレーショナルリサーチを達成するためにマーモセットを用いた PACAP による脳血管障害の救済の研究試験を行う。本実験を実施するためには鹿児島大学の動物実験施設にて繁殖・飼育しているマーモセットを実験動物に供する。マーモセットを用いた PACAP による遅発性神経細胞死抑制実験は鹿児島大学の宮田博士のラボで基盤研究(A)の共同研究として実施中である。さらにマーモセットでの動物実験のめどがつけば、カニクイザルでの動物実験を本研究とは別のグラントを用いて行う計画を立てている。試験に用いるマカク属のカニクイザルは新世界ザル(コモンマーモセット)と比較しよりヒトに近いとされており、米国 FAD による新薬承認にはこの動物種を用いた前臨床試験が必須である。

2) マーモセットにおける脳梗塞モデルは、中大脳動脈を血小板血栓にて一過性に閉塞する血栓性閉塞モデルを使用する。神経症状は意識障害、知覚系、運動系、筋統合系をスコア化する。さらに機能評価として、餌取り行動(運動機能)、テープはがし行動(感覚機能)などを行う。また MRI による梗塞範囲の評価、運動機能の評価、血液生化学的評価を経時的に行うほか、屠殺後に脳組織評価を行う。対照群および PACAP 投与群の 2 群比較を行う (n=7)。

3) PACAP レセプターの低分子アゴニストが合成されれば、よりヒトへの臨床に使える可能性が出てくるので、最初の3年間くらいは既存のPACAPにて評価を行い、後半の2年間で新規PAC1Rアゴニストを用いた神経損傷の創薬研究を行いたいと考えている。

#### 4. 研究成果

##### (1) PACAP 受容体遺伝子ノックアウトマウスの作成

本研究ではPACAPの3種の受容体(PAC1-R, VPAC1-R, VPAC2-R)のうち、神経細胞死抑制作用に関与していることが示唆されているPAC1-R遺伝子のノックアウトマウスを作製した。PAC1-R遺伝子ノックアウトマウスはCRISPR/Cas9系を用いて、同遺伝子の第6エクソンの両端を切断する様にデザインしたsgRNAをCas9 nucleaseとともに受精卵にインジェクションし、同エクソンを欠損させることで作製した。作製したヘテロマウスを交配して得られたホモマウスの90%以上は生後まもなく死亡したが、生存したホモマウスは外見に異常な点は認められず、また雌雄共に交配することが可能であった。現在、ホモマウスに見られる死亡の原因について詳細な解析を行っている。また、ホモマウスの多くは生後まもなく死亡してしまうこと、また将来的な活用を考慮してCre発現依存的に遺伝子をノックアウトできるようにCRISPR/Cas9系を用いて第6エクソンの両端にloxP配列を挿入したPAC1-R遺伝子コンディショナルノックアウトマウス、さらにはVPAC1-R, VPAC2-R遺伝子ノックアウトマウスの作製も生理学研究所・平林真澄准教授の協力を仰ぎ、進めている。

##### (2) PAC1-Rの結晶構解析と立体構造を基盤とした低分子スーパーアゴニストの作成

まず受容体などの立体構造を明らかにするためには、溶液中で受容体分子と特異的に結合する抗体を作成する必要がある。ただこの抗体を作成するには時間と労力がかかり、なかなか簡単ではない。我々が特異的な抗体を得ようとするいろいろな努力をしてきたが、まだ十分に満足すべき得意的な抗体はえていない。したがって、交代がないと受容体分子の構造解析ができないので、そこが壁となっている。現在、これらの問題を解決すべく鋭意努力をしている。

##### (3) PAC1-R・CRMP2 KOマウスを用いた神経細胞死抑制・軸索伸長の分子機構の解明

脳虚血後の海馬において、PACAPは歯状回における神経再生・新生を刺激することをBrdUを用いた動物実験で明らかにした(図1)。さらにPACAP KOマウスの海馬では神経再生・新生が有意に低下することが分かった(図2)。また脳虚血7日目の海馬においてPACAP mRNA合成が優位に増加し、PACAPを産生している細胞はNeuN陽性の神経細胞であり、神経前駆細胞やグリア細胞ではないことも明らかになった。PAC1R KOマウスによる動物実験についてはまだ行っていない。以上のことから、内在性のPACAPは海馬歯状回において虚血刺激による神経細胞の再生や新生を促進することが明らかになった(図2)

さらに、虚血脳モデル動物において特にペンブラ領域における細胞死抑制と軸索伸長についてはCRMP2の関与する可能性の高いことがDNAアレイ解析によって明らかになった。またPACAPによる細胞内シグナル伝達機構およびこの分子のリン酸化および脱リン酸化の研究を行い、その結果としてPACAPがcAMP, MAPキナーゼを介してCRMP2の脱リン酸化を促進して軸索伸長を行うことが推測された(図3)。

一方、培養実験においてPC12細胞を使ったin vitroの実験により、PACAPがGSK3βを介してCRMP2の脱リン酸化を促進して軸索伸長を起こさせることが明らかとなった。PACAPによる脳および脊髄における軸索伸長についてはcAMP, MAPKなどのシグナル伝達機構を介してGSK3βが活性化し、それによってCRMP2の脱リン酸化作用により、その結果神経細胞の再

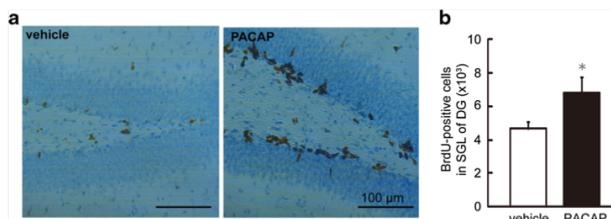


図1. PACAPによる海馬神経細胞の再生

*J Mol Neurosci* (2016) 59:270-279

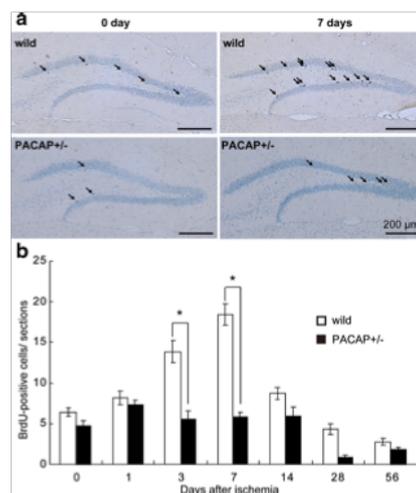


図2. PACAP KOマウスにおける海馬神経細胞の再生抑制作用

*J Mol Neurosci* (2016) 59:270-279

生や新生が起きる可能性が示唆される。

以上の実験結果から、PACAPは神経細胞の虚血刺激による防御の他に軸索伸長などを行い神経再生や新生を行う可能性が示唆され、将来的に脳梗塞や脊髄損傷の治療についても臨床応用できるのではないかと考えられる。

#### (4)新規ドラッグデリバリーシステム(DDS)法の開発とその応用

脳虚血マウスの脳室内に微量の PACAP を投与すると遅発性神経細胞死が抑制されることはすでに我々が報告している。さらに PACAP KO マウスにおいては野生型に比べて有意に神経細胞死が誘導されることも見ている。PACAP を臨床応用する上で脳室内投与法は不向きであり、それに変わるべき方法として点鼻投与法を我々はラット、マウスでの動物実験で開発して良好な成績を得ている。一側性に微量の PACAP を点鼻投与すると、静注に比べて脳内への移行率は500%くらいに増加し、実際に虚血動物においても遅発性神経細胞死を抑制することも明らかにしている。また脳内への移行については視床下部や海馬に高い値をみとめている(図4)。さらに我々は脳痴呆モデルである SAMP8 を用いて動物実験を行い、PACAP を点鼻投与した群では対照群と比較して優位に学習記憶行動が改善されることも報告している(図7)。このことは PACAP が単に脳虚血や脳梗塞の治療のみならず、脳痴呆の予防・改善にも役立つ可能性のあることが明らかとなり、将来的にさらに PACAP の中枢神経系に対する適応範囲が広がる可能性が考えられる。

#### (5) 霊長類を用いた神経損傷に与える低分子アゴニストの有用性の評価

我々はマウスやラットを用いた脳虚血モデルや脊髄損傷モデルの作出には成功しており、また脳虚血マウスの脳室内に微量の PACAP を投与すると遅発性神経細胞死が抑制されることはすでに報告している。そこで次霊長類については最初にはアカゲザルを材料として虚血モデルを確立すべく努力をしたが個体差が大きくてなかなか安定した結果が得られなかった。そこでマーモセットを用いて虚血実験を行ってきた。幸いにも共同研究者の宮田らはこの動物の繁殖維持に成功し虚血モデルの作成を試みている。現在は脳虚血モデルあるいは脊髄損傷モデルを作成し、PACAP による神経細胞死防御の実験を行っている。近い将来には例数を揃えて納得行く実験データが得られると考えている。

#### 文献

- 1) Nakamachi T, Ohtaki H, Seki T, Yofu S, Kagami N, Hashimoto H, Shintani N, Baba A, Mark L, Lanekoff L, Kiss P, Farkas J, Reglodi D, Shioda S. PACAP suppresses dry eye sing by stimulating tear secretion. *Nat Commun* 7: 12034, 2016
- 2) Matsumoto M, Nakamachi T, Watanabe J, Sugiyama K, Ohtaki H, Murai N, Sasaki S, Xu Z, Hashimoto H, Seki T, Miyazaki A, Shioda S. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) is involved in adult mouse hippocampal neurogenesis after stroke. *J Mol Neurosci* 59: 270, 2016
- 3) Sasaki S, Watanabe J, Ohtaki H, Matsumoto M, Murai N, Nakamachi T, Hannibal J, Fahrenkrug J, Hashimoto H, Watanabe H, Sueki H, Honada K, Miyazaki A, Shioda S. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide promotes eccrine sweat secretion. *Br. J. Dermatol* 176: 413, 2017
- 4) Shioda S, Gozes I. Neuropeptides: From Bench to Bedside. *Curr Pharm Des.* 24: 3867, 2018
- 5) Nakamachi T, Tanigawa A, Konno N, Shioda S, Matsuda K. Expression patterns of PACAP and PAC1R genes and anorexigenic action of PACAP1 and PACAP2 in zebrafish. *Front Endocrinol* 10: 227, 2019
- 6) Nonaka N, Banks WA, Shioda S. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide: Protective effects in stroke and dementia. *Peptides* 130:170332, 2020

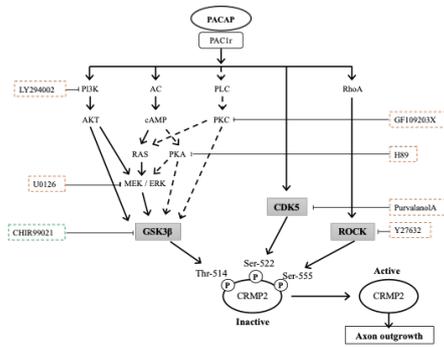


図3. PACAPによるGSK3bのシグナル伝達機構

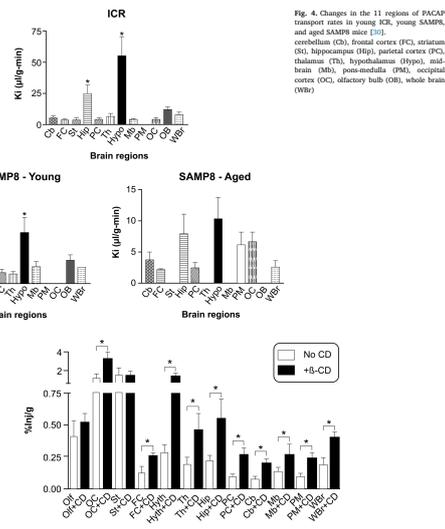


Fig. 4. Changes in the 11 regions of PACAP transport rates in young ICR, young SAMP8, and aged SAMP8 mice [10]. cerebellum (CB), frontal cortex (FC), striatum (ST), hippocampus (HIP), parietal cortex (PC), thalamus (TH), hypothalamus (HYPO), mid-brain (MB), pons-medulla (PM), occipital cortex (OC), olfactory bulb (OB), whole brain (WB)

このことは PACAP が単に脳虚血や脳梗塞の治療のみならず、脳痴呆の予防・改善にも役立つ可能性のあることが明らかとなり、将来的にさらに PACAP の中枢神経系に対する適応範囲が広がる可能性が考えられる。

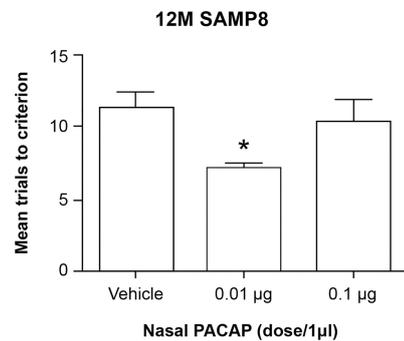


Fig. 7. Effect of memory improvement after intranasal administration of PACAP in aged SAMP8 mice [54].

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計43件（うち査読付論文 43件 / うち国際共著 11件 / うちオープンアクセス 18件）

1. 著者名 Nakamachi T, Tanigawa A, Konno N, Shioda S, Matsuda K	4. 巻 10
2. 論文標題 Expression patterns of PACAP and PAC1R genes and anorexigenic action of PACAP1 and PACAP2 in zebrafish	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Endocrinol (Lausanne) .	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2019.00227.	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 Kobayashi T, Piao W, Takamura T, Kori H, Miyachi H, Kitano S, Iwamoto Y, Yamada M, Imayoshi I, Shioda S, Ballabio, Kageyama R	4. 巻 10
2. 論文標題 Enhanced lysosomal degradation maintains the quiescent state of neural stem cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 5443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-13203-4.	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 該当する
1. 著者名 Shibato J, Takenoya F, Hirabayashi T, Kimura A, Iwasaki Y, Toyoda Y, Hori H, Tamogami S, Rakwal R, Shioda S	4. 巻 14
2. 論文標題 Towards identification of bioactive compounds in cold vacuum extracted double cherry blossom (Gosen-Sakura) leaves	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Plant Signal Behav .	6. 最初と最後の頁 e1644594
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15592324.2019.1644594.	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 該当する
1. 著者名 Tang H, Zhu Q, Li W, Qin S, Gong Y, Shioda S, Li S, Huang J, Liu B, Fang Y, Liu Y, Wang S, Guo Y, Xia Q, Guo Y, Xu Z	4. 巻 25
2. 論文標題 Neurophysiology and treatment of disorders of consciousness induced by traumatic brain injury: orexin signaling as a potential therapeutic target.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Curr Pharm Des .	6. 最初と最後の頁 4208-4220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1381612825666191029101830.	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 該当する

1. 著者名 Sasaki-Takahashi M, Shinohara H, Shioda S, Seki T	4. 巻 30
2. 論文標題 The polarity and properties of radial glia-like neural stem cells are altered by seizures with status epilepticus: study using an improved mouse pilocarpine model of epilepsy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hippocampus	6. 最初と最後の頁 250-262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hipo.23153.	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 Shioda S, Takenoya F, Hirabayashi T, Wada N, Seki T, Nonaka N, Nakamachi T	4. 巻 68
2. 論文標題 Effects of PACAP on dry eye symptoms, and possible use for therapeutic application.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Mol Neurosci.	6. 最初と最後の頁 420-426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12031-018-1087-1.	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 竹ノ谷 文子、柴藤 淳子、木村 愛、福本 勘太、平林 敬浩、亀井 淳三、塩田 清二	4. 巻 18
2. 論文標題 さくら花びらの低温真空抽出液の生理機能解析 嗅覚刺激による抗酸化脳とホルモン分泌作用	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本アロマセラピー学会誌	6. 最初と最後の頁 14-21
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 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 琉子 友男、田中 博史、佐藤 貴太郎、只隈 伸也、太田 真、竹ノ谷 文子、平林 敬浩、塩田 清二	4. 巻 24
2. 論文標題 玄米パウダー摂取が陸上長距離選手の抗酸化脳に及ぼす影響	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 運動とスポーツの科学	6. 最初と最後の頁 125-131
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 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 塩田 清二、平林 敬浩、竹ノ谷 文子	4. 巻 30
2. 論文標題 嗅覚の低下と認知症および芳香療法について	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 老年精神医学雑誌	6. 最初と最後の頁 137-144
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 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 Hirabayashi T, Yamashita M, Wada N, Takenoya F, Ikeda H, Kamei J, Ryushi T, Yamamoto N, Shioda S.	4. 巻 39
2. 論文標題 Analgesic effect of mineral cream containing natural spa minerals for use on the skin.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomed Res.	6. 最初と最後の頁 215-222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.39.215.	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 Takenoya F, Mimori A, Hirabayashi T, Shibato J, Kimura A, Shioda S.	4. 巻 1
2. 論文標題 Anti-stress action of lavender oil and its component analysis of mice and humans.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Jpn Soc Aromatherapy	6. 最初と最後の頁 7-14
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 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 Okamoto S, Sato T, Tateyama M, Kageyama H, Maejima Y, Nakata M, Hirako S, Matsuo T, Kyaw S, Shiuchi T, Toda C, Sedbazar U, Saito K, Asgar NF, Zhang B, Yokota S, Kobayashi K, Foufelle F, Nakazato M, Masuzaki H, Shioda S, Yada T, Kahn BB, Minokoshi Y.	4. 巻 22
2. 論文標題 Activation of AMPK-Regulated CRH Neurons in the PVH is Sufficient and Necessary to Induce Dietary Preference for Carbohydrate over Fat.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 706-721
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2017.11.102.	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 該当する

1. 著者名 Nakamachi T, Kamata E, Tanigawa A, Konno N, Shioda S, Matsuda K.	4. 巻 103
2. 論文標題 Distribution of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide 2 in zebrafish brain.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 40-47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.peptides.2018.03.006.	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 Rakwal R, Hayashi G, Shibato J, Deepak SA, Gundimeda S, Simha U, Padmanaban A, Gupta R, Han SI, Kim ST, Kubo A, Imanaka T, Fukumoto M, Agrawal GK, Shioda S.	4. 巻 109
2. 論文標題 Progress Toward Rice Seed OMICS in Low-Level Gamma Radiation Environment in Iitate Village, Fukushima.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Hered.	6. 最初と最後の頁 206-211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jhered/esx071.	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 該当する

1. 著者名 Matsue K, Minakawa S, Kashiwagi T, Toda K, Sato T, Shioda S, Seki T.	4. 巻 223
2. 論文標題 Dentate granule progenitor cell properties are rapidly altered soon after birth.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Struct Funct.	6. 最初と最後の頁 357-369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00429-017-1499-7.	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 Suto W, Ando Y, Hirabayashi T, Takenoya F, Shioda S, Kamei J, Sakai H, Chiba Y.	4. 巻 19
2. 論文標題 Prostaglandin D2 Induces Ca <sup>2+</sup> Sensitization of Contraction without Affecting Cytosolic Ca <sup>2+</sup> Level in Bronchial Smooth Muscle.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 3036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19103036.	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 Hirabayashi T, Nakamachi T, Shioda S.	4. 巻 19
2. 論文標題 Discovery of PACAP and its receptors in the brain.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Headache Pain.	6. 最初と最後の頁 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s10194-018-0855-1.	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 Shioda S, Takenoya F, Hirabayashi T, Wada N, Seki T, Nonaka N, Nakamachi T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Effects of PACAP on Dry Eye Symptoms, and Possible Use for Therapeutic Application.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Mol Neurosci.	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/s12031-018-1087-1.	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 Takenoya F, Hirako S, Wada N, Nonaka N, Hirabayashi T, Kageyama H, Shioda S.	4. 巻 24
2. 論文標題 Regulation of feeding behavior and energy metabolism by galanin-like peptide.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Curr Pharmac Design	6. 最初と最後の頁 3926-3933
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1381612824666181106111623.	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 Shioda S, Gozes I.	4. 巻 24
2. 論文標題 Neuropeptides: From Bench to Bedside.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Curr Pharmac Design	6. 最初と最後の頁 3867
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/138161282433190109122611.	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 Murai N, Ohtaki H, Watanabe J, Xu Z, Sasaki S, Yagura K, Shioda S, Nagasaka S, Honda K, Izumizaki M	4. 巻 12
2. 論文標題 Intrapancreatic injection of human bone marrow-derived mesenchymal stem/stromal cells alleviates hyperglycemia and modulates the macrophage state in streptozotocin-induced type 1 diabetic mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0186637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0186637	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 Xu Z, Feng W, Shen Q, Yu N, Yu K, Wang S, Chen Z, Shioda S, Guo Y	4. 巻 8
2. 論文標題 Rhizoma Coptidis and Berberine as a Natural Drug to Combat Aging and Aging-Related Diseases via Anti-Oxidation and AMPK Activation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Aging Dis.	6. 最初と最後の頁 760-777
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14336/AD.2016.0620	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 該当する

1. 著者名 Mimura-Yamamoto Y, Shinohara H, Kashiwagi T, Sato T Shioda S Seki T	4. 巻 7
2. 論文標題 Dynamics and function of CXCR4 in formation of the granule cell layer during hippocampal development.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 5647
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-05738-7	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 Coutinho EA, Okamoto S, Ishikawa AW, Yokota S, Wada N, Hirabayashi T, Saito K, Sato T, Takagi K, Wang CC, Kobayashi K, Ogawa Y, Shioda S, Yoshimura Y, Minokoshi Y	4. 巻 66
2. 論文標題 Activation of SF1 Neurons in the Ventromedial Hypothalamus by DREADD Technology Increases Insulin Sensitivity in Peripheral Tissues.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Diabetes	6. 最初と最後の頁 2372-2386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/db16-1344	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 Hirako S, Wada N, Kageyama H, Takenoya F, Kim H, Iizuka Y, Matsumoto A, Okabe M, Shioda S	4. 巻 23
2. 論文標題 Effect of intranasal administration of galanin-like peptide (GALP) on body weight and hepatic lipids accumulation in mice with diet-induced obesity.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Curr Pharm Des.	6. 最初と最後の頁 3751-3756
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/db16-1344	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 Xu Z, Shioda S, Masahisa J, Kawakami Y, Ohtaki H, Lim HC, Wang S, Zhao X, Liu Y, Zhou D, Guo Y.	4. 巻 23
2. 論文標題 Role of the Autonomic Nervous System in the Tumor Micro-Environment and its Therapeutic Potential.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Curr Pharm Des.	6. 最初と最後の頁 1687-1692
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1381612822666161025152942	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 該当する

1. 著者名 Sasaki S, Watanabe J, Ohtaki H, Matsumoto M, Murai N, Nakamachi T, Hannibal J, Fahrenkrug J, Hashimoto H, Watanabe H, Sueki H, Honda K, Miyazaki A, Shioda S	4. 巻 176
2. 論文標題 Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide promotes eccrine gland sweat secretion.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Br J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 413-422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.14885	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 XU Z, SHIODA S, JINUSHI M, KAWAKAMI Y, OHTAKI H, WANG S, ZHAO X, LIU Y, ZHOU D, GUO Y.	4. 巻 23
2. 論文標題 Role of the autonomic nervous system in the tumor- micro-environment and its therapeutic potential.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Curr Pharm Des.	6. 最初と最後の頁 1687 - 1692
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1381612822666161025152942	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 該当する

1. 著者名 WADA N, YAMANAKA S, SHIOBATO J, RAKWAL R, HIRAKO S, IIZUKA Y, KIM H, MATSUMOTO A, KIMURA A, TAKENOYA F, YASUNAGA G, SHIODA S	4. 巻 10
2. 論文標題 Behavioral and omics analyses study on potential involvement of dipeptide balenine through supplementation in diet of senescence-accelerated mouse prone 8.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Genom Data	6. 最初と最後の頁 38-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gdata.2016.09.004	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 SASAKI S, WATANABE J, OHTAKI H, MATSUMOTO M, MURAI N, NAKAMACHI T, HANNIBAL J, FAHRENKLUG J, HASIMOTO H, WATANABE H, SUEKI H, HONDA K, MIYAZAKI A, SHIODA S	4. 巻 176
2. 論文標題 Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide promotes eccrine gland sweat secretion.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Br J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 413-422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.14885	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 該当する

1. 著者名 NAKAMACHI T, OHTAKI H, SEKI T, YOFU S, KAGAMI N, HASHIOMOTO H, SHINTANI N, BABA A, MARK L, LANEKOFF I, KISS P, FARKAS J, REGLODI D, SHIODA S	4. 巻 7
2. 論文標題 PACAP suppresses dry eye signs by stimulating tear secretion.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 12034
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms12034	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 該当する

1. 著者名 MATOBA Y, NONAKA N, TAKAGI Y, IMAMURA E, NARUKAWA M, NAKAMACHI T, SHIODA S, BANKS WA, NAKAMURA M	4. 巻 299
2. 論文標題 Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide enhances saliva secretion via direct binding to PACAP receptors of major salivary glands in mice.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Anat Rec (Hoboken)	6. 最初と最後の頁 1293-1299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ar.23388	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 該当する

1. 著者名 HORI M, KUBO H, SHIBATO J, SAITO T, OGAWA T, WAKAMORI M, MASUO Y, SHIODA S, RAKWAL R	4. 巻 8
2. 論文標題 Unlabeling the rat blood genome-wide transcriptome after oral administration of lavender oil by a two-color dye-swap DNA microarray approach.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Genom Data	6. 最初と最後の頁 139-145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gdata.2016.05.005	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 KAGEYAMA H, SHIBA K, HIRAKO S, WADA N, YAMANAKA S, NOGI Y, TAKENOYA F, NONAKA N, HIRAKO S, INOUE S, SHIODA S	4. 巻 6
2. 論文標題 Anti-obesity effect of intranasal administration of galanin-like peptide (GALP) in obese mice.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 28200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep28200	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 NAKASATOMI M, KIM H, ARAI T, HIRAKO S, SHIODA S, IIZUKA Y, SAKURAI K, MATSUMOTO A.	4. 巻 -
2. 論文標題 Fish and fenofibrate inhibit pancreatic islet hypertrophy and improve glucose and lipid dysfunctions with different ways in diabetic KK mice.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Obes Res Clin Pract.	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) 10.1016/j.orcp.2016.03.012	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 MORI T, UZAWA N, IWASE Y, MASUKAWA D, RAHMADI M, HIRAYAMA S, HOKAZONO M, HIGASHIYAMA K, SHIODA S, SUZUKI T	4. 巻 233
2. 論文標題 Narcolepsy-like sleep disturbance in orexin knockout mice are normalized by the 5-HT1A receptor agonist 8-OH-DPAT.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Psychopharmacology (Berl).	6. 最初と最後の頁 2343-2353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00213-016-4282-1	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 XU Z, OHTAKI H, WATANABE J, MIYAMOTO K, MURAI N, SASAKI S, MATSUMOTO M, HASHIMOTO H, HIRAIZUMI Y, NUMAZAWA S, SHIODA S	4. 巻 6
2. 論文標題 Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) contiributes to the proliferation of hematopoietic progenitor cells in murine bone marrow via PACAP-specific receptor.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 22373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep22373	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 MATSUMOTO M, NAKAMACHI T, WATANABE J, SUGIYAMA K, OHTAKI H, MURAI N, SASAKI S, XU Z, HASHIMOTO H, SEKI T, MIYAZAKI A, SHIODA S	4. 巻 59
2. 論文標題 Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) is involve in adult mouse hippocampal neurogenesis after stroke.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Mol Neurosci.	6. 最初と最後の頁 270-279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12031-016-0731-x	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 HIRAKO S, WADA N, KAGEYAMA H, TAKENOYA F, IZUMIDA Y, KIM H, IIZUKA Y, MATSUMOTO A, OKABE M, KIMURA A, SUZUKI M, YAMANAKA S, SHIODA S	4. 巻 6
2. 論文標題 Autonomic nervous system-mediated effects of galanin-like peptide on lipid metabolism in liver and adipose tissue.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 21481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep21481	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 ARDIANTO C, YONEMOCHI N, YAMAMOTO S, YANG L, TAKENOYA F, SHIODA S, NAGASE H, IKEDA H, KAMEI J	4. 巻 320
2. 論文標題 Opioid systems in the lateral hypothalamus regulate feeding behavior through orexin and GABA neurons.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 183-193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2016.02.002	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 -

1. 著者名 HIRAKO S, SUZUKI M, KIM H, IIZUKA Y, MATSUMOTO A, WADA N, OKABE M, TAKENOYA F, YASUNAGA G, YAMANAKA S, MIYAZAKI A, SHIODA S	4. 巻 82
2. 論文標題 Hepatic lipid accumulation is ameliorated in obese KK mice by dietary sea whale oil.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Fish Sci.	6. 最初と最後の頁 509-517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12562-016-0971-2	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 SHIODA S, TAKENOYA F, WADA N, HIRABAYASHI T, SEKI T, NAKAMACHI T	4. 巻 91
2. 論文標題 Pleiotropic and retinoprotective functions of PACAP.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Anat Sci Int.	6. 最初と最後の頁 313-324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12565-016-0351-0	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 HIRAKO S, WADA N, KAGEYAMA H, TAKENOYA F, INOUE S, SHIODA S	4. 巻 148
2. 論文標題 Autonomic nervous system-mediated effects of GALP on energy metabolism.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nihon Yakurigaku Zasshi	6. 最初と最後の頁 23-27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.148.23	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48件（うち招待講演 11件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 山下 道生、平林 敬浩、中町 智哉、矢田 俊彦、吉垣 純子、千葉 義彦、竹ノ谷 文子、塩田 清二
2. 発表標題 神経ペプチドPACAPによる唾液分泌促進機構の解析
3. 学会等名 第15回 GPCR研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川 満理奈、柴藤 淳子、中町 智哉、平林 敬浩、竹ノ谷 文子、塩田 清二
2. 発表標題 神経ペプチドPACAPによる角膜上皮の新生・再生作用
3. 学会等名 第15回 GPCR研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 遠藤 沙也花、塩田 美冬、山下 道生、平林 敬浩、柴藤 淳子、千葉 義彦、竹ノ谷 文子、塩田 清二
2. 発表標題 PC12細胞におけるPACAPの突起伸長の分子機構
3. 学会等名 第15回 GPCR研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神野 奈緒子、上田 千裕、須藤 航、平林 敬浩、竹ノ谷文子、塩田 清二、高崎 一郎、酒井 寛泰、千葉 義彦
2. 発表標題 喘息時の過敏性気管支平滑筋におけるPACAP受容体Adcyap1r1のダウンレギュレーション
3. 学会等名 第15回 GPCR研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塩田 美冬、遠藤 沙也花、山下 道生、平林 敬浩、柴藤 淳子、千葉 義彦、竹ノ谷 文子、塩田 清二
2. 発表標題 ヒト汗腺不死化細胞を用いたPACAPの汗分泌促進作用について
3. 学会等名 第15回 GPCR研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村 愛、柴藤 淳子、竹ノ谷 文子、山下 道生、平林 敬浩、塩田 清二
2. 発表標題 サボテン抽出セルエキストラクトの育毛効果について
3. 学会等名 日本アロマセラピー学会 第22回 学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下 道生、柴藤 淳子、木村 愛、千葉 義彦、平林 敬浩、竹ノ谷 文子、塩田 清二
2. 発表標題 低温真空抽出法によるさくらセルエキストラクトの美白効果について
3. 学会等名 日本アロマセラピー学会 第22回 学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柴藤 淳子、竹ノ谷 文子、山下 道生、平林 敬浩、塩田 清二
2. 発表標題 低温真空抽出法によるさくらの葉セルエキストラクトの抗腫瘍効果と作用機序
3. 学会等名 日本アロマセラピー学会 第22回 学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹ノ谷 文子、柴藤 淳子、木村 愛、山下 道生、千葉 義彦、平林 敬浩、福本 勘太、塩田 清二
2. 発表標題 低温真空抽出法による美郷雪華（白色ラベンダー）の生理作用について
3. 学会等名 日本アロマセラピー学会 第22回 学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福本 勸太、竹ノ谷 文子、柴藤 淳子、木村 愛、山下 道生、千葉 義彦、平林 敬浩、塩田 清二
2. 発表標題 さくら花びらの生理作用に及ぼす主成分benzaldehydeの機能解析
3. 学会等名 日本アロマセラピー学会 第22回 学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川 満理奈、柴藤 淳子、中町 智哉、平林 敬浩、竹ノ谷 文子、塩田 清二
2. 発表標題 神経ペプチドPACAPによる角膜上皮の新生・再生作用
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 若井 光、柴藤 淳子、木村 愛、平林 敬浩、千葉 義彦、竹ノ谷 文子、塩田 清二
2. 発表標題 低温真空抽出によるサボテンセルエキストラクトの育毛促進効果について
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 橋口 友紀、山下 道生、山崎 茉由、柴藤 淳子、平林 敬浩、千葉 義彦、竹ノ谷 文子、塩田 清二
2. 発表標題 神経ペプチドPACAPによる汗分泌促進メカニズムの解析
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 山崎 茉由、平林 敬浩、橋口 友紀、柴藤 淳子、千葉 義彦、竹ノ谷 文子、塩田 清二
2. 発表標題 柑橘類に含まれるフラボノイド化合物ノビレチンによる神経前駆細胞の細胞増殖能および分化誘導促進作用
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 石野 茉由子、平林 敬浩、柴藤 淳子、山下 道生、千葉 義彦、竹ノ谷 文子、塩田 清二
2. 発表標題 PC12細胞におけるPACAPの突起伸長の分子制御機構
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 野村 麻友、安藤 祐介、山下 道生、増山 佑真、上田 千裕、神野 奈緒子、平林 敬浩、竹ノ谷 文子、酒井 寛泰、亀井 淳三、塩田 清二、千葉 義彦
2. 発表標題 喘息モデルマウスにおけるPACAP誘発気管支平滑筋弛緩反応減弱をもたらす因子の探索
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 増山 佑真、安藤 祐介、山下 道生、野村 麻友、上田 千裕、神野 奈緒子、平林 敬浩、竹ノ谷 文子、酒井 寛泰、亀井 淳三、塩田 清二、千葉 義彦
2. 発表標題 喘息モデルマウスの気道局所におけるPACAP含量の変化
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 Tomoya Nakamachi, Junko Shibato, Takahiro Hirabayashi, Hitoshi Hashimoto, Dora Reglodi, Seiji Shioda
2. 発表標題 EFFECT OF PACAP ON CORNEAL EPITHELIAL REPAIR -PACAP and dry eye syndrome-
3. 学会等名 The Akira Arimura Memorial VIP/PACAP and Related Peptides Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Seiji Shioda, Tomoya Nakamachi, Junko Shibato, Takahiro Hirabayashi, Hitoshi Hashimoto, Dora Reglodi
2. 発表標題 EFFECT OF PACAP ON CORNEAL EPITHELIAL REPAIR
3. 学会等名 Gordon Research Conference, "Cornea and Ocular Surface Biology and Pathology" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirabayashi T, Endo S, Shioda M, Nakamachi T, Sasaki S, Takenoya F, Harvey BJP, Shioda S.
2. 発表標題 Functional analysis of promotion of sweat secretion by PACAP.
3. 学会等名 GPCR International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shioda S, Nakamachi T, Hirabayashi T, Takenoya F, Wada N, Nonaka N, Shibato J.
2. 発表標題 題 Functional analysis of dry syndrome by PACAP and its prevention and possible use for therapeutic application.
3. 学会等名 GPCR International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塩田 清二
2. 発表標題 芳香療法による認知症の予防・改善について
3. 学会等名 統合医療シンポジウム 中日統合医療健康美化発表会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塩田清二
2. 発表標題 高齢化社会における先端医療と新ビジネスの創造 ~認知症予防と芳香療法・再生医療~
3. 学会等名 日本経済研究所 平成30年度第会東京講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹ノ谷 文子、平林 敬浩、山田啓司、倉澤 貴美子、塩田 清二
2. 発表標題 さくら香りによる脳機能および生理的解析
3. 学会等名 第21回 日本アロマセラピー 学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹ノ谷 文子、倉澤 貴美子、山田啓司、塩田 清二
2. 発表標題 「さくら」のセルエキストラクトによる生理作用について
3. 学会等名 第21回 日本アロマセラピー 学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塩田 清二
2. 発表標題 アロマセラピーと地方創生活活性化事業について
3. 学会等名 第21回 日本アロマセラピー 学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塩田 清二
2. 発表標題 アロマセラピーによる認知症の予防・改善
3. 学会等名 日本アロマセラピー学会九州地方会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 守谷 友里恵, 柴藤 淳子, 平林 敬浩, 木村 愛, 千葉 義彦, 竹ノ谷 文子, 塩田 清二
2. 発表標題 低温真空抽出法によるさくらセルエキストラクトの美白効果について
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上田 千裕, 神野 奈緒子, 須藤 航, 平林 敬浩, 竹ノ谷 文子, 塩田 清二, 高崎 一朗, 酒井 寛泰, 千葉 義彦
2. 発表標題 アレルギー性喘息モデルマウスの気管支平滑筋における PACAP 受容体 Adcyap1r1 発現の減少
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下 道生, 平林 敬浩, 中町 智哉, 矢田 俊彦, 千葉 義彦, 竹ノ谷 文子, 塩田 清二
2. 発表標題 神経ペプチド PACAP による唾液分泌促進機構の解析
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福本 勘太, 柴藤 淳子, 平林 敬浩, 山下 道生, 木村 愛, 岩崎 雄介, 千葉 義彦, 竹ノ谷 文子, 塩田 清二
2. 発表標題 さくらの香りによる人体への生理作用について
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野中 瑞希, 木村 愛, 山田 啓司, 福本 勘太, 平林 敬浩, 千葉 義彦, 竹ノ谷 文子, 塩田 清二
2. 発表標題 白色ラベンダー「美郷雪華」の芳香成分による中枢神経系への生理作用
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塩田 美冬, 遠藤 沙也花, 山下 道生, 平林 敬浩, 柴藤 淳子, 千葉 義彦, 竹ノ谷 文子, 塩田 清二
2. 発表標題 汗腺不死化細胞を用いた PACAP の汗分泌促進作用について
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 遠藤 沙也花, 塩田 美冬, 山下 道生, 平林 敬浩 柴藤 淳子, 千葉 義彦, 竹ノ谷 文子, 塩田 清二
2. 発表標題 PC12 細胞における PACAP の突起伸長の分子機構
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石野 茉由子, 橋口 友紀, 山崎 茉由, 山下 道生, 平林 敬浩, 柴藤 淳子, 千葉 義彦, 竹ノ谷 文子, 塩田 清二
2. 発表標題 虚血再灌流 in vitro 実験系を用いた PACAP の細胞死抑制機構の解析
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹ノ谷 文子, 平林 敬浩, 山本 憲志, 琉子 友男, 塩田 清二
2. 発表標題 ラベンダー精油による抗ストレス作用について
3. 学会等名 第74回 日本体力医学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Seiji Shioda, Takahiro Hirabayashi, Fumiko Takenoya, Nobuhiro Wada, Nobuko Tokuda, Tomoya Nakamachi
2. 発表標題 PACAP PLAYS AN ESSENTIAL ROLE FOR NEUROGENESIS AND NERVE REGENERATION AFTER BRAIN ISCHEMIA AND SPINAL CORD INJURY
3. 学会等名 13th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中町 智哉、関 保、平林 敬浩、塩田 清二
2. 発表標題 P A C A P は角膜障害の治癒を促進する
3. 学会等名 第14回 GPCR研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 遠藤 沙也花、塩田 美冬、山下 道生、平林 敬浩、柴藤 淳子、竹ノ谷 文子、塩田 清二
2. 発表標題 神経ペプチド PACAP による汗分泌促進作用
3. 学会等名 日本薬学会 第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石川 満理奈、柴藤 淳子、平林 敬浩、石野 茉由子、山下 道生、竹ノ谷 文子、塩田 清二
2. 発表標題 神経ペプチド PACAP による角膜上皮の新生・再生作用
3. 学会等名 日本薬学会 第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塩田 美冬、倉澤 貴美子、遠藤 沙也花、平林 敬浩、山田 啓司、岩崎 雄介、竹ノ谷 文子、塩田 清二
2. 発表標題 アロママスクによる脳機能の活性化
3. 学会等名 日本薬学会 第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 倉澤 貴美子、神保 太樹、平林 敬浩、竹ノ谷 文子、塩田 清二
2. 発表標題 精油による神経反応性と心理尺度変化の関係
3. 学会等名 第20回 日本アロマセラピー 学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山田 啓司、平林 敬浩、倉澤 貴美子、竹ノ谷 文子、塩田 清二
2. 発表標題 ラベンダー精油の抗ストレス作用とその成分分析
3. 学会等名 第20回 日本アロマセラピー 学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 塩田清二
2. 発表標題 神経ペプチドPACAPの多彩な生理作用
3. 学会等名 第13回GPCR研究会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 渡邊 潤、佐々木 駿、中町智哉、大滝博和、荒田 悟、本田一穂、塩田清二
2. 発表標題 エクリン汗腺におけるPACAPの汗分泌促進作用
3. 学会等名 第13回GPCR研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 中町 智哉、大滝博和、関 保、渡邊 潤、塩田 清二
2. 発表標題 PACAPはアクアポリン5を介して涙液分泌を促進する
3. 学会等名 第13回GPCR研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Nakamachi T, Shioda S
2. 発表標題 Neuroprotective and neurogenic effect of PACAP after stroke
3. 学会等名 Satellite Symposium of REGPEP20162016 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Shioda S
2. 発表標題 Neuroprotective effect of PACAP on spinal cord injury through CRMP-2 protein
3. 学会等名 REGPEP2016 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 塩田 清二	4. 発行年 2018年
2. 出版社 丸善出版	5. 総ページ数 808
3. 書名 動物学の百科事典	

1. 著者名 塩田清二	4. 発行年 2017年
2. 出版社 悠光堂	5. 総ページ数 203
3. 書名 アロマセラピー学	

1. 著者名 WATANABE J, SEKI T, SHIODA S	4. 発行年 2016年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 840
3. 書名 Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide- Current Topics in Neurotoxicity 11	

1. 著者名 OHTAKI H, SHIODA S	4. 発行年 2016年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 840
3. 書名 Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide- Current Topics in Neurotoxicity 11	

〔出願〕 計7件

産業財産権の名称 バラ科サクラ属に属する植物の葉の抽出液を含有する抗腫瘍剤	発明者 塩田清二, 川人紫	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2017-121210	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 抗酸化剤、該抗酸化剤を含有する美白剤、及び該抗酸化剤の製造方法	発明者 塩田清二, 川人紫, 椎名正剛	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2017-119589	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 脳活性化用マスク及び認知症予防治療用マスク	発明者 塩田清二	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2017-100174	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 抗酸化剤又は育毛剤の製造方法	発明者 塩田清二,加藤孝義	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2017-243364	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 脳活性化用マスク及び認知症予防治療用マスク	発明者 塩田清二	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2018/001956	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 バラ科サクラ属に属する植物の葉の抽出液を含有する抗腫瘍製剤	発明者 塩田清二	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2016-130722	出願年 2016年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 生物由来液獲得方法	発明者 塩田清二	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2016-130711	出願年 2016年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
研究分担者	竹ノ谷 文子 (Takenoya Fumiko) (30234412)	星薬科大学・薬学部・准教授  (32676)	
研究分担者	中町 智哉 (Nakamachi Tomoya) (30433840)	富山大学・学術研究部理学系・講師  (13201)	
研究分担者	亀井 淳三 (Kamei Junzo) (40161236)	星薬科大学・薬学部・教授  (32676)	
研究分担者	宮田 篤郎 (Miyata Atsuro) (60183969)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授  (17701)	

6. 研究組織（つづき）

	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	土肥 謙二  (Dohi Kenji)  (20301509)	昭和大学・医学部・教授    (32622)	

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