

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2020

課題番号：17H03553

研究課題名（和文）オートファジーのストレス・情動系関与についての機能形態学的研究

研究課題名（英文）Functional and morphological survey of the involvement of autophagy in stress and emotional system

研究代表者

田中 雅樹（Tanaka, Masaki）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：80264753

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：ストレス・情動系へのオートファジー関与を明らかにするために、神経特異的にオートファジーを可視化できるトランスジェニック（syn1-GFP-LC3-RFP）マウスを新たに作製した。初代培養神経細胞でオートファジー活性の程度によりGFP-LC3とRFPの発現割合が変化することを確かめた。その活性化度は脳領域や、神経細胞内でも樹状突起と細胞体では異なることが分かった。一方情動に関与する神経ペプチドNPYの側坐核に果たす役割を解析するために、AAVベクターを用いたDREADD技術や、ヒトジフテリア毒素による破壊技術を応用して、側坐核NPYは抗不安作用を持つことを示し論文発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

オートファジーは細胞内タンパク質分解機構の一つで、神経変性疾患などへの関与が知られている。本研究では脳組織において神経細胞特異的にオートファジーの活性化をモニターできるトランスジェニックマウスを作製した。

我々がこれまで研究を行ってきた情動や摂食を制御する神経ペプチドNPYはオートファジーを亢進させる。今後このマウスを種々の実験条件下においてストレス・情動系へのオートファジー関与を、NPYニューロンを中心に明らかにしていきたい。その成果は将来オートファジーを操作することで、うつなどの情動障害疾患を治療する薬剤開発に結実するかもしれない。

研究成果の概要（英文）：We made transgenic (syn1-GFP-LC3-RFP) mice to detect the neurons-specific activation of autophagy at cellular level. Using primary culture of hippocampal neurons, we confirmed the ratio of GFP-LC3 and RFP was changed along the degree of autophagy. We also found the activity of autophagy was variable among brain regions and between cell body and dendrites. We also demonstrated accumbal NPY neurons have anxiolytic activity using NPY-Cre mice and AAV vector with DREADD technology and neuronal ablation by human diphtheria toxin and its receptor expression.

研究分野：神経解剖学

キーワード：オートファジー トランスジェニックマウス NPY 側坐核 神経組織

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 研究代表者は以前よりストレス・情動の脳内機構についての研究を行ってきた<sup>1)</sup>。特にセロトニン 2C 受容体(5-HT<sub>2C</sub>R)及びその mRNA 編集が前脳側坐核においてアルコール嗜好性を制御していることを明らかにしてきた<sup>2)</sup>が、5-HT<sub>2C</sub>R の RNA 編集が起らない遺伝子改変マウス (INI)は情動異常(絶望様行動)を示し、その原因を調べると側坐核のニューロペプチド Y (NPY) 遺伝子の発現低下が顕著で、アデノ随伴ウイルス(AAV)により NPY 遺伝子を側坐核に強制発現させると、強制水泳試験で、無動時間の有意な短縮が見られた。この結果は側坐核の NPY ニューロンが側坐核外の投射先に作用して情動行動を制御していることを示している<sup>3)</sup>。NPY は 36 のアミノ酸からなるペプチドで大脳皮質、側坐核、視床下部など脳の様々な領域の神経細胞に発現して神経伝達物質として摂食、情動、不安、アルコール依存、学習記憶などを調節することが知られている。一方、視床下部の NPY がオートファジーシステムを刺激して摂食を調節することが最近報告され、オートファジーシステムがうつなどの情動異常に関与し得ることも報告されてきているが、まだストレスモデルや、うつ病モデルなどで影響を受ける脳内領域での詳細なオートファジー活性の解析はされていない。

(2) 我々はこれまでオートファジー分解や細胞内凝集体形成機構についても研究を行っており、オートファジー活性化の指標として Flux の解析など、オートファジーの細胞生物学、生化学的解析法については十分な経験を有している<sup>4-6)</sup>。特にパーキンソン病患者の脳で見られる封入体レビー小体の主要なタンパク質である  $\alpha$  シヌクレインの封入体が p62 を介してオートファジー分解を受けることを明らかにした<sup>5)</sup>。

## 2. 研究の目的

オートファジーは細胞内タンパク質分解機構の一つで神経変性疾患などへの関与が知られている。本研究はストレス・情動系へのオートファジー関与をストレスモデル、遺伝子改変マウスを用いて明らかにすることを目的とするために、神経特異的にオートファジー活性化をモニターできるトランスジェニックマウスを作製する。我々のこれまでの 5-HT<sub>2C</sub> 受容体 RNA 編集研究で側坐核 NPY ニューロンの情動への関与が示され、また最近、視床下部の NPY がオートファジーを刺激することが報告された。我々はオートファジー研究も行っており、本研究ではストレス・情動研究と融合発展させた形で計画を立案した。計画は側坐核を中心にストレス・情動に関わる脳領域で実験条件下にトランスジェニックマウスを使用してオートファジー活性を可視化して組織・細胞レベルで詳細に解析する。これらの研究の成果をもとに将来はオートファジーを標的とする薬剤により、うつなどのストレス・情動障害の改善薬開発に発展させたい。

## 3. 研究の方法

### (1)トランスジェニックマウス作製

これまで、体細胞で GFP-LC3 をモニターするトランスジェニックマウスは報告されているが、オートファゴソームでの分解(オートファジー活性化)をモニターするには不十分であった。今回生体において神経細胞特異的に活性化を可視化できることを目的としたトランスジェニックマウスの作製を行った。

### (2)RNA 編集異常による情動・アルコール摂取行動とオートファジー活性との関連性の解析

我々はこれまで 5-HT<sub>2C</sub> 受容体の RNA 編集異常マウスである INI マウス (RNA 編集部位 5 か所全てにおいてアデノシンがイノシンに編集されず、7 回膜貫通型受容体の第 2 細胞内ループの 3 か所が常にイソロイシン-アスパラギン-イソロイシンの状態になるロックインマウス) は不安様行動やうつ様行動を示すことを報告した<sup>3)</sup>。我々はまた、慢性のアルコール暴露後に側坐核の 5-HT<sub>2C</sub> 受容体の RNA 編集が増加し、RNA 編集の亢進が慢性アルコール飲酒に関与することを示した。5-HT<sub>2C</sub> の 5 か所のうち、編集酵素 ADAR2 のみによる編集が行われる D サイトが特に編集頻度が増加していることが分かったので<sup>3)</sup>、そこで今度は側坐核の RNA 編集を抑えるために、領域特異的に RNA 編集酵素(ADAR2)を KO できる、ADAR2<sup>fllox/fllox</sup> マウスの側坐核に AAV-GFP/Cre をインジェクションして RNA 編集異常起こし、行動解析とアルコール飲酒を測定した。そして、今後作製したトランスジェニックマウスと交配させて、オートファジー活性についても検索を行う予定である。

### (3) NPY ニューロンの側坐核における機能解析とオートファジー関与

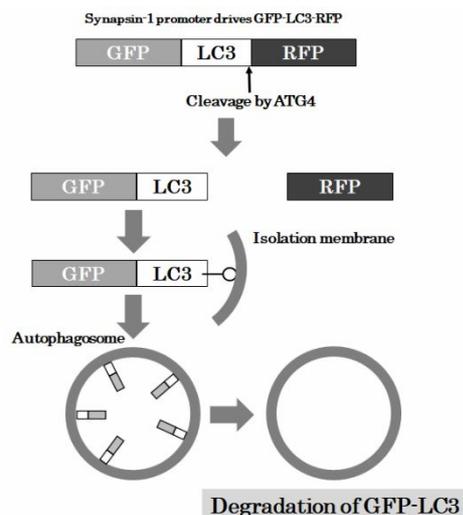
側坐核 NPY ニューロンの情動行動に果たす役割を解析するために、NPY-Cre マウスを用いる。まず NPY ニューロンを活性化させるために DREADD テクノロジーと AAV ウイルスベクターを用いて、側坐核 NPY ニューロンに受容体 hM3D (Gq に共役する)を発現させ、リガンドである CNO を投与して活性化させた。逆に側坐核 NPY ニューロンに AAV を用いて、ヒトジフテリア毒素受容体を発現させて、その後ジフテリア毒素をマウスに投与(ヒト受容体のみ結合する)側坐核 NPY ニューロンを破壊して、オープンフィールド試験や高架式十字迷路試験、強制水泳試験などによる行動解析を行った。今後 NPY-Cre マウスを作製したらオートファジー活性可視

化マウスを解析することにより、NPY ニューロンにおけるオートファジーが情動、摂食等の機能に関わるのかを検索していく。

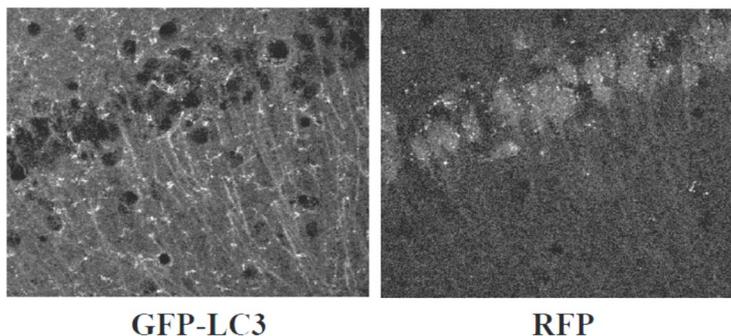
#### 4. 研究成果

##### (1) トランスジェニックマウス作製

最初の計画に従って、オートファゴソーム膜に結合する LC3 をマーカーとしてオートファジーの活性化をモニターするレポーター遺伝子 (GFP-LC3-RFP-LC3 G) を神経細胞特異的に発現させるために、Syn1 プロモーター下に連結させたトランスジェニックマウスを 3 系統作製した。初代海馬培養神経細胞にラパマイシンを投与してオートファジーを起こさせて顕微鏡観察したが、コピー数が少ないためか GFP と RFP の発現がかなり弱く、蛍光でなかなか観察できなかった。またストレス負荷と脳内オートファジーの関連性を調べるためにフットショックによるモデルマウスの作製を行い脳組織で、抗 GFP 抗体と抗 RFP を用いて免疫組織化学染色で脳内のオートファジー活性を調べたが、ともに発現が弱く、免疫組織化学染色によるオートファジー活性の正確な測定は困難であった。そのため新たに 5 系統 (GFP-LC3-RFP) のトランスジェニックマウスを作製した。このマウスはリボソームで翻訳されるとすぐに ATG4 により RFP が切り離されるが、オートファジー活性が進むと GFP-LC3 はオートファゴソームに取り込まれて分解され、RFP だけが認められるようになる (右図)。令和元年度はこの新たに作成した 5 系統 (GFP-LC3-RFP) のトランスジェニックマウスについてオートファジー活性化をモニターできるかをスクリーニングしようとした。しかし繁殖に時間がかかり、ようやくヘテロ段階で 1 系統に GFP、RFP の軽度発現がみられた。

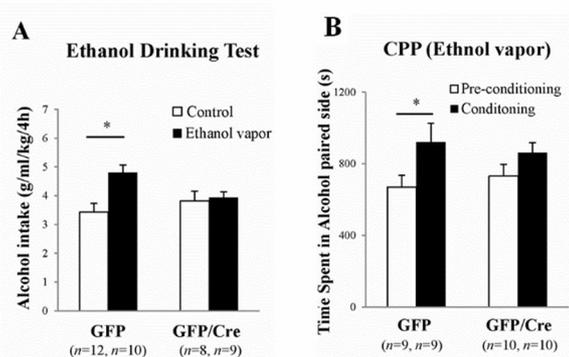
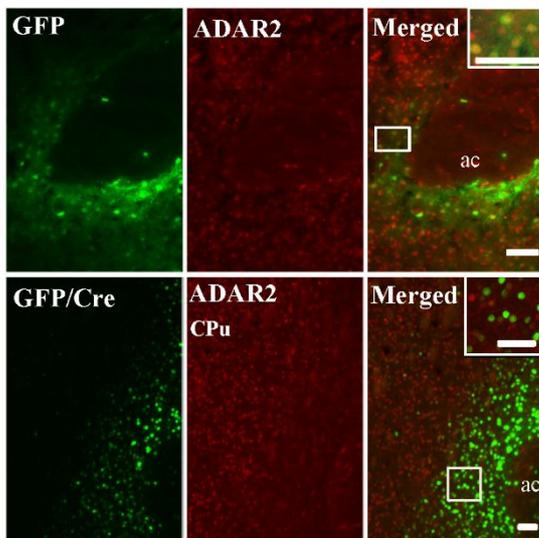


令和 2 年度は GFP-LC3-RFP トランスジェニックマウスの 1 系統からホモマウスを作製し、海馬初代培養系を用いて、オートファジーを障害すると、GFP-LC3 の集積がオートファゴソームに見られ、transgene が生体内で機能していることが認められた。またこのマウスの脳での GFP、RFP 発現をそれぞれを認識する抗 GFP、抗 mCherry 抗体で免疫組織化学を行って観察すると見ると脳部位による GFP-LC3、RFP の発現に差があり、海馬や大脳皮質では RFP が高く、線条体や淡蒼球外節では GFP と RFP が同程度、また樹状突起では細胞体に比べてオートファジー活性化が低い結果になった (右図、海馬)。また、大脳皮質組織のウェスタンブロットで、GFP-LC3 のバンド発現を確認した。今後ストレス・情動に関わる脳領域でオートファジー flux による活性化を、モデル動物を作製して組織・細胞レベルで解析し、できるだけ早くに成果をまとめて、発表する予定である。



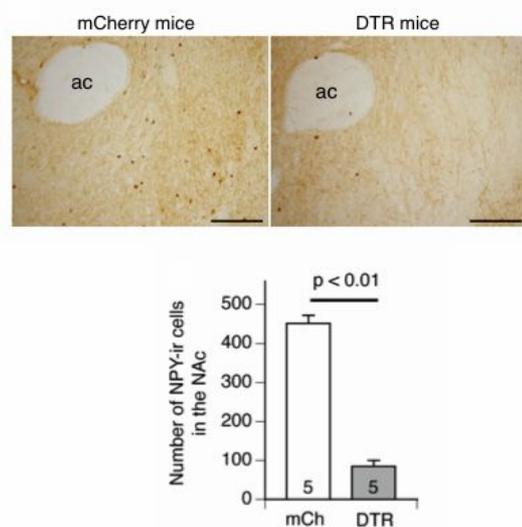
##### (2) RNA 編集異常による情動・アルコール摂取行動

ADAR2<sup>fllox/fllox</sup> マウスに AAV を用いて GFP-Cre を発現させると、コントロールの GFP のみに対して、AAV-GFP/Cre を発現させると、感染細胞では ADAR2 が脱落し (下図) 実際に ADAR2 の編集を受ける、イオンチャネル型グルタミン酸受容体 A2(GluA2) や 5-HT2C 受容体の D サイトでは編集率が低下した。この側坐核特異的に RNA 編集酵素 ADAR2 をノックアウトさせた (Nac-ADAR2 KO) マウスに対して、不安行動や、うつ様行動など一連の行動解析と飲酒量とアルコール嗜好性を CPP 試験 (conditioned place preference test) で測定した。この Nac-ADAR2 KO マウスオープンフィールド試験で行動量が低下したが、不安様行動やうつ様行動には変化が見られなかった。また、慢性アルコール暴露後の飲酒量嗜好性は野生型では増加するのに対して、飲酒量の増加やアルコール嗜好性は見られなかった (下図)。このことは側坐核の ADAR2 による RNA 編集が慢性暴露後のアルコール嗜好性を決定していることを示唆している。この成果は 2019 年に *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 誌に発表した<sup>7)</sup>。



### (3) NPY ニューロンの側坐核における機能解析とオートファジー関与

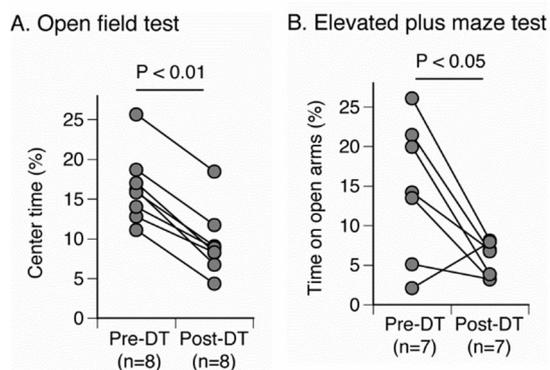
側坐核 NPY ニューロンの情動行動に果たす役割を解析するために、NPY-Cre マウスと DREADD テクノロジーを用いて、AAV ウイルスベクター (pAAV-EF1 $\alpha$ -DIO-hM3Dq) 投与により、側坐核 NPY ニューロンの活性化を行うとオープンフィールド試験や高架式十字迷路試験で抗不安効果が認められた。また側坐核 NPY ニューロンを AAV ウイルスベクター (pAAV-EF1 $\alpha$ -floxed-hDTR-mCherry) でヒトジフテリア毒素受容体を発現させて、ジフテリア毒素投与により破壊した (右図)。するとオープンフィールド試験中心部滞在時間が有意に短くなり、また高架式十字迷路試験でオープンアーム滞在時間も優位に短くなるという不安行動を示し (右図)。まとめると側坐核 NPY は抗不安作用を持つことが示され、2020 年に *Experimental Neurology* 誌に発表した<sup>8)</sup>。



### (4) その他

パーキンソン病患者の脳で見られる封入体レベ-小体の主要なタンパク質である  $\alpha$  シヌクレインなど、分解させるべきタンパク質はオートファジー受容体 p62 が結合してオートファゴソームに輸送されるが、その際にリン酸化を受けて活性化される。このリン酸化には熱ショックタンパク質の一種である HSF1 が上流にあって、p62 の 2 か所をリン酸化酵素を介して活性化していることを明らかにし、2017 年オートファジー誌に発表した<sup>9)</sup>。そして 2020 年にはこれまでの神経変性疾患の原因タンパク質のユビキチン化とオートファジーについての総説を表した<sup>10)</sup>。

また、これまでの側坐核の 5-HT<sub>2C</sub> 受容体の RNA 編集がアルコール嗜好性に関与する知見をまとめた総説を 2020 年に *Frontiers in Neuroscience* 誌に発表した<sup>11)</sup>。



### < 引用文献 >

- 1) Tanaka M. Relaxin-3/insulin-like peptide 7, a neuropeptide involved in the stress response and food intake. *FEBS J* 277: 4990-4997, 2010.
- 2) Watanabe Y, Yoshimoto K, Tatebe H, Kita M, Nishikura K, Kimura M, Tanaka M. Enhancement of alcohol drinking in mice depends on alterations in RNA editing of serotonin 2C receptors. *Int J Neuropsychopharmacol* 17: 739-751, 2014.

- 3) Aoki M, Watanabe Y, Yoshimoto K, Tsujinura A, Yamamoto T, Kanamura N, Tanaka M. Involvement of serotonin 2C receptor RNA editing in accumbal neuropeptide Y expression and behavioural despair. **Eur J Neurosci** 43: 1219-1228, 2016.
- 4) Watanabe Y, Tanaka M. p62/SQSTM1 in autophagic clearance of a non-ubiquitylated substrate. **J Cell Sci** 124: 2692-2701, 2011.
- 5) Watanabe Y, Tatebe H, Taguchi K, Endo Y, Tokuda T, Mizuno T, Nakagawa M, Tanaka M. p62/SQSTM1-dependent autophagy of Lewy body-like  $\alpha$ -synuclein inclusions. **PLoS One** 7: e52868, 2012.
- 6) Tsujimura A, Taguchi K, Watanabe Y, Tatebe H, Tokuda T, Mizuno T, Tanaka M. Lysosomal enzyme cathepsin B enhances the aggregate forming activity of exogenous  $\alpha$ -synuclein fibrils. **Neurobiol Dis** 73: 244-253, 2015.
- 7) Shirahase T, Watanabe Y, Tsujimura A, Kwak S, Yamamoto T, Kanamura N, and Tanaka M. Ethanol Preference and Drinking Behavior Are Controlled by RNA Editing in the Nucleus Accumbens. **Front Behav Neurosci** 12: 331, 2019.
- 8) Yamada S, Islam MS, van Kooten N, Bovee S, Oh YM, Tsujimura A, Watanabe Y, Tanaka M. Neuropeptide Y neurons in the nucleus accumbens modulate anxiety-like behavior. **Exp Neurol** 327: 113216, 2020.
- 9) Watanabe Y, Tsujimura A, Taguchi K, Tanaka M. HSF1 stress response pathway regulates autophagy receptor SQSTM1/p62-associated proteostasis. **Autophagy** 13: 133-148, 2017.
- 10) Watanabe Y, Taguchi K, and Tanaka M. Ubiquitin, Autophagy and Neurodegenerative Diseases. **Cells** 9: 2022, 2020.
- 11) Tanaka M and Watanabe Y. RNA Editing of Serotonin 2C Receptor and Alcohol Intake. **Front Neurosci** 13:1390, 2020.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Watanabe Y, Taguchi K, Tanaka M	4. 巻 9
2. 論文標題 Ubiquitin, Autophagy and Neurodegenerative Diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 2022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9092022	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 Klionsky DJ, Abdel-Aziz AK, Abdelfatah S, Tanaka M et al.	4. 巻 17
2. 論文標題 Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 1-382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2020.1797280	査読の有無 無
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 Tanida T, Matsuda KI, Tanaka M.	4. 巻 34
2. 論文標題 Novel metabolic system for lactic acid via LRP1/ERR signaling pathway.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 13239-13256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202000492R	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 Taguchi K, Watanabe Y, Tsujimura A, Tanaka M	4. 巻 57
2. 論文標題 -Synuclein Promotes Maturation of Immature Juxtglomerular Neurons in the Mouse Olfactory Bulb	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Neurobiology	6. 最初と最後の頁 1291-1304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-019-01814-3	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 Yamada S, Islam MS, van Kooten N, Bovee S, Oh YM, Tsujimura A, Watanabe Y, Tanaka M.	4. 巻 327
2. 論文標題 Neuropeptide Y neurons in the nucleus accumbens modulate anxiety-like behavior	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental Neurology	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.expneurol.2020	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 Tanaka M and Watanabe Y.	4. 巻 13
2. 論文標題 RNA Editing of Serotonin 2C Receptor and Alcohol Intake	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2019.01390	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 Itsuji T, Tonomura H, Ishibashi H, Mikami Y, Nagae M, Takatori R, Tanida T, Matsuda KI, Tanaka M, Kubo T	4. 巻 -
2. 論文標題 Hepatocyte growth factor regulates HIF-1 -induced nucleus pulposus cell proliferation through MAPK-, PI3K/Akt-, and STAT3-mediated signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Research	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) 10.1002/jor.24679	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 Taguchi T, Ikuno M, Hondo M, Parajuli LK, Taguchi K, Ueda J, Sawamura M, Okuda S, Hara J, Uemura N, Hatanaka Y, Ayaki T, Matsuzawa S, Tanaka M, El-Agnaf OMA, Koike M, Yanagisawa M, Uemura M, Yamakado H, Takahashi R	4. 巻 143
2. 論文標題 -Synuclein BAC transgenic mice exhibit RBD-like behaviour and hyposmia: a prodromal Parkinson 's disease model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 249 ~ 265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awz380	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 Wada H, Ikoma K, Oka Y, Nishida A, Onishi O, Kim WC, Tanida T, Yamada S, Matsuda KI, Tanaka M, and Kubo T	4. 巻 51
2. 論文標題 Status of growth plates can be monitored by MRI.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 133-143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmri.26771	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 Ikuno M, Yamakado H, Akiyama H, Parajuli LK, Taguchi K, Hara J, Uemura N, Hatanaka Y, Higaki K, Ohno K, Tanaka M, Koike M, Hirabayashi Y, Takahashi R	4. 巻 28
2. 論文標題 GBA haploinsufficiency accelerates alpha synuclein pathology with altered lipid metabolism in a prodromal model of Parkinson's disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 1894-1904
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddz030	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 Shirahase T, Watanabe Y, Tsujimura A, Kwak S, Yamamoto T, Kanamura N, Tanaka M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Ethanol Preference and Drinking Behavior Are Controlled by RNA Editing in the Nucleus Accumbens.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Behavioral Neuroscience	6. 最初と最後の頁 331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnbeh.2018.00331.	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 Taguchi K, Watanabe Y, Tsujimura A, Tanaka M.	4. 巻 94
2. 論文標題 Expression of $\alpha$ -synuclein is regulated in a neuronal cell type-dependent manner	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anatomical Science International	6. 最初と最後の頁 11-22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12565-018-0464-8	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 Koizumi T, Taguchi K, Mizuta I, Toba H, Ohigashi M, Onishi O, Ikoma K, Miyata S, Nakata T, Tanaka M, Foulquier S, Steinbusch HWM, Mizuno T.	4. 巻 16
2. 論文標題 Transiently proliferating perivascular microglia harbor M1 type and precede cerebrovascular changes in a chronic hypertension model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12974-019-1467-7	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 該当する

1. 著者名 Hiratsuka D, Furube E, Taguchi K, Tanaka M, Morita M, Miyata S	4. 巻 319
2. 論文標題 Remyelination in the medulla oblongata of adult mouse brain during experimental autoimmune encephalomyelitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 41-54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2018.03.014	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 Onishi O, Ikoma K, Kido M, Kabuto Y, Ueshima K, Matsuda KI, Tanaka M, Kubo T.	4. 巻 19
2. 論文標題 Early detection of osteoarthritis in rabbits using MRI with a double-contrast agent.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Musculoskeletal Disorders	6. 最初と最後の頁 81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12891-018-2002-1	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 Balabanov IE, Matsuda KI, Mori H, Yamada S, Kitagawa K, Yamamoto Y, Tsukahara S, Tanaka M.	4. 巻 671
2. 論文標題 Neuronal activity in the sagittalis nucleus of the hypothalamus after ovarian steroid hormone manipulation and sexual behavior in female rat.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 25-28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2018.02.008	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 Watanabe Y, Tsujimura A, Taguchi K, Tanaka M.	4. 巻 13
2. 論文標題 HSF1 stress response pathway regulates autophagy receptor SQSTM1/p62-associated proteostasis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 133-148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2016.1248018	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 Matsuo S.i, Matsuda KI, Takanami K, Mori T, Tanaka M, Kawata M, Kitawaki J.	4. 巻 641
2. 論文標題 Decrease in neuronal spine density in the postpartum period in the amygdala and bed nucleus of the stria terminalis in rat	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 21 ~ 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2017.01.040	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 Tanaka M.	4. 巻 126
2. 論文標題 セロトニン2C受容体とRNA編集ー飲酒行動への関与についてー	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 京都府立医科大学雑誌	6. 最初と最後の頁 461 ~ 472
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 無
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 Matsuda Kli, Uchiyama i, Mori H, Maejima S, Yamaguchi S, Tanaka M, Tsukahara S.	4. 巻 661
2. 論文標題 Sexual behavior-associated c-Fos induction in the sagittalis nucleus of the hypothalamus in male rat	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 104 ~ 107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2017.09.053	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 Yoshii T, Oishi N, Ikoma K, Nishimura I, Sakai Y, Matsuda K, Yamada S, Tanaka M, Kawata M, Narumoto J, Fukui K.	4. 巻 7
2. 論文標題 Brain atrophy in the visual cortex and thalamus induced by severe stress in animal model	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12731-12732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-12917-z	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 Tanida T, Matsuda KI, Yamada S, Kawata M, Tanaka M.	4. 巻 1659
2. 論文標題 Immunohistochemical profiling of estrogen-related receptor gamma in rat brain and colocalization with estrogen receptor alpha in the preoptic area	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 71~80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2017.01.024	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 4件/うち国際学会 10件)

1. 発表者名 Tanaka M, Yamada S, Islam M, Taguchi K, Watanabe Y
2. 発表標題 NPY neurons in the nucleus accumbens regulates anxiety-like behavior.
3. 学会等名 FENS2020 Virtual Fourum (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Watanabe Y, Taguchi K, Tsujimura A, Ueyama M, Nagai Y, Tanaka M
2. 発表標題 ALS-FTD-linked mutations of SQSTM1/p62 suppress oxidative stress response via the Nrf2-Keap1 axis
3. 学会等名 FENS2020 Virtual Fourum (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中雅樹
2. 発表標題 遺伝子改変動物を用いた神経細胞の可視化と応用
3. 学会等名 第45回組織細胞化学講習会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田俊児, Mohammad Shyful Islam, 辻村敦, 渡邊義久, 田中雅樹
2. 発表標題 Neuropeptide Y neurons in the nucleus accumbens modulate anxiety-like behavior
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 山田俊児, Nienke van Kooten, 森琢磨, 田口勝敏, 辻村敦, 田中雅樹
2. 発表標題 側坐核ニューロペプチド入出力についての解剖学的解析
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tanaka M, Yamada S, Islam M, Taguchi K, Watanabe Y
2. 発表標題 NPY neurons in the nucleus accumbens regulates anxiety-like behavior.
3. 学会等名 FENS2020 Virtual Fourum(国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Watanabe Y, Taguchi K, Tsujimura A, Ueyama M, Nagai Y, Tanaka M
2. 発表標題 ALS-FTD-linked mutations of SQSTM1/p62 suppress oxidative stress response via the Nrf2-Keap1 axis.
3. 学会等名 FENS2020 Virtual Forum (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中雅樹
2. 発表標題 遺伝子改変動物を用いた神経細胞の可視化と応用
3. 学会等名 第45回組織細胞化学講習会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田俊児, Mohammad Shyful Islam, 辻村敦, 渡邊義久, 田中雅樹
2. 発表標題 Neuropeptide Y neurons in the nucleus accumbens modulate anxiety-like behavior.
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会 (オンライン開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田口勝敏, 渡邊義久, 辻村敦, 田中雅樹
2. 発表標題 -Synuclein promotes maturation of immature juxtglomerular neurons in the mouse olfactory bulb.
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会 (オンライン開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 谷田任司, 松田賢一, 田中雅樹
2. 発表標題 LRPGC1/ERR シグナル経路は乳酸代謝を制御する.
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会(オンライン開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田俊児, 森琢磨, 田口勝敏, 辻村敦, 田中雅樹
2. 発表標題 側坐核ニューロペプチドY(NPY)ニューロンの解剖学的解析
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 / 第98回日本生理学会大会 合同大会(オンライン開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamada S, Nienke V K, Taguchi K, Mori T, Tsujimura A, Tanaka M
2. 発表標題 Anatomical analysis of neuropeptide Y(NPY) neurons in the nucleus accumbens using NPY-Cre mice.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田俊児, 呉胤美, Nienke van Kooten, Mohammad Shyful Isulum, 田口勝敏, 森琢磨, 辻村敦, 渡邊義久, 田中雅樹
2. 発表標題 側坐核に存在するニューロペプチドY発現細胞が不安行動に及ぼす影響とその解剖学的解析
3. 学会等名 第15回GPCR研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nienke VK, Yamada S, Mori T, Tsujimura A, Tanaka M
2. 発表標題 Anatomical analysis of neuropeptide Y neurons in the nucleus accumbens
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会・全国学術集会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田口勝敏, 渡邊義久, 辻村敦, 田中雅樹
2. 発表標題 脳虚血モデルを用いた嗅球傍系球体細胞に高発現するパーキンソン病関連分子 -シヌクレインの機能解析.
3. 学会等名 第60回日本組織細胞化学会総会・学術集会および第13回日中合同組織細胞化学セミナー合同大会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tanaka M, Shirahase T, Watanabe Y
2. 発表標題 Ethanol drinking behavior is regulated by RNA editing in the nucleus accumbens.
3. 学会等名 6th Congress of ASCNP(Asian college of neuropsychopharmacology). (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田俊児, Nienke van Kooten, 森琢磨, 田口勝敏, 辻村敦, 田中雅樹
2. 発表標題 側坐核ニューロペプチド入出力についての解剖学的解析
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tanaka M
2. 発表標題 RNA editing of 5-HT2C in the nucleus accumbens participates in alcohol drinking behavior
3. 学会等名 International GPCR symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tanaka M, Shirahase T, Watanabe Y, Kwak S
2. 発表標題 RNA editing in the nucleus accumbens is involved in alcohol preference and drinking behavior.
3. 学会等名 The 11th FENS forum of neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tanaka M, Shirahase T, Taguchi K, Tanida T, Watanabe Y
2. 発表標題 RNA editing in the nucleus accumbens is involved in alcohol drinking behavior.
3. 学会等名 8th Asia Pacific International Congress of Anatomists (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamada S, Oh YM, Mori T, Bovee S, Tsujimura A, Tanaka M
2. 発表標題 Identification of monosynaptic inputs to the neuropeptide Y neurons in the dorsomedial hypothalamus.
3. 学会等名 International congress of Neuroendocrinology. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Taguchi K, Watanabe Y, Tsujimura A, Tanaka M.
2. 発表標題 Isolation and characterization of cell-to-cell transmissible $\alpha$ -synuclein seeds.
3. 学会等名 8th Asia Pacific International Congress of Anatomists (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中雅樹
2. 発表標題 パーキンソン病の基礎研究
3. 学会等名 京都運動器疾患フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白波瀬崇平, 渡邊義久, 辻村敦, 青木美空, 山本俊朗, 金村成智, 郭 伸, 田中雅樹
2. 発表標題 RNA編集酵素/ADAR2の側坐核特異的ノックアウトマウスの行動解析
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡邊義久, 辻村敦, 田口勝敏, 田中雅樹
2. 発表標題 HSF1による不良タンパク質のオートファジークリアランスの制御
3. 学会等名 第22回日本病態プロテアーゼ学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sonny Bovee, Shunji Yamada, Yoon-Mi Oh, Atsushi Tsujimura, Masaki Tanaka
2. 発表標題 The effect of neuropeptide Y on food intake regulation in the dorsomedial hypothalamus using optogenetics
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田俊児, 森琢磨, Bovee Sonny, 吳胤美, 辻村敦, 田中雅樹
2. 発表標題 偽型狂犬病ウイルスを用いた視床下部背内側核のNPY神経に対する投射神経の探索
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白波瀬崇平, 渡邊義久, 辻村敦, 青木美空, 山本俊郎, 金村成智, 郭伸, 田中雅樹
2. 発表標題 RNA編集酵素/ADAR2の側坐核特異的ノックアウトマウスの行動解析
3. 学会等名 第93回日本解剖学会近畿支部学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡邊義久, 辻村敦, 田口勝敏, 田中雅樹
2. 発表標題 HSF1によるオートファジーレセプターp62活性化調節機構の解明
3. 学会等名 第12回臨床ストレス応答学会大会
4. 発表年 2017年

## 〔図書〕 計4件

1. 著者名 田中雅樹 山田俊児	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中西印刷	5. 総ページ数 12ページ/250 ページ
3. 書名 遺伝子改変動物を用いた神経細胞の可視化と応用 . 組織細胞化学2020	

1. 著者名 Watanabe Y, Taguchi K, Islam MS, Tsujimura A and Tanaka M	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer-Nature	5. 総ページ数 -
3. 書名 Roles of Stress Response in Autophagy Processes. A chapter of book "Heat Shock Factors"	

1. 著者名 Watanabe Y and Tanaka M	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer International Publishing AG	5. 総ページ数 315
3. 書名 Regulation of Autophagy by the Heat Shock Factor 1-Mediated Stress Response Pathway. Heat Shock Proteins and Stress	

## 〔産業財産権〕

## 〔その他〕

研究室ホームページ(京都府立医科大学 解剖学教室 生体構造科学部門)  
<http://www.f.kpu-m.ac.jp/k/anatomy1/>  
 大学ホームページ上の教室研究紹介  
<https://www.kpu-m.ac.jp/doc/classes/igaku/seitai/35.html>

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	渡邊 義久  (Watanabe Yoshihisa)  (50363990)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・講師    (24303)	
研究分担者	田口 勝敏  (Taguchi Katsutoshi)  (60462701)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教    (24303)	
研究分担者	辻村 敦  (Tsujimura Atsushi)  (50236890)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教    (24303)	

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