

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06500

研究課題名(和文) 多発性硬化症モデルマウスにおける小胞体ストレス応答因子ATF6betaの重要性

研究課題名(英文) Role of the ER stress-related molecule ATF6b in a mouse model of multiple sclerosis

研究代表者

堀 修 (Hori, Osamu)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：60303947

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：近年、多発性硬化症及びその動物モデルEAEの病態形成に小胞体ストレスが関与することが示唆されている。我々は、小胞体ストレス応答因子ATF6bの発現および機能について、EAEモデルを用いて検討した。野生型マウスにEAEを誘導すると、ATF6bの発現は脊髄の神経細胞およびオリゴデンドロサイトで増加した。次に野生型及びATF6bKOマウスで同様の実験を行うと、後者において運動麻痺、脱髄の悪化が認められた。以上より、ATF6bはEAE病態下の神経またはオリゴデンドロサイトを保護している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多発性硬化症は原因不明の中枢性炎症性脱髄疾患である。今回の研究から、小胞体ストレスに関係するATF6bという分子がその病態を制御していることが明らかになった。今後、ATF6bの機能を促進したり、量を増加させたりすることで脱髄が抑制できるのではないかと期待される。

研究成果の概要(英文)：It has been reported that endoplasmic reticulum (ER) stress is involved in the pathology of multiple sclerosis and its experimental animal model, EAE. We, therefore, studied the expression and the possible role of ATF6b, an ER stress-related gene, in a mouse EAE model. When EAE was introduced to WT mice, ATF6b was upregulated in both neurons and oligodendrocytes in the spinal cord. Furthermore, when similar experiments were performed with ATF6b KO mice, the paralysis and demyelination was severer than those in WT mice. These results suggest that ATF6b protects neurons and oligodendrocytes in the pathology of EAE.

研究分野：神経解剖学

キーワード：小胞体ストレス 脱髄 神経炎症

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 多発性硬化症(MS)は原因不明の中枢性炎症性脱髄疾患であるが、その病理学的特徴として、免疫細胞の浸潤、グリア細胞の活性化、脱髄、神経変性などが挙げられる。最近の研究から、MS 及びその動物モデル実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)の病態形成に小胞体の障害、即ち小胞体ストレスが関与することが示唆されている。しかし、MS/EAEの病態下では複数の細胞で異なるレベルの小胞体ストレスが観察され、病態形成との関連について未だ不明な点が多い。

(2) これまでに申請者らは、主要な小胞体ストレス応答転写因子 ATF6 $\alpha$ がミクログリアで強発現し、同細胞における炎症を増強させることを報告した。一方、哺乳類の細胞には、ATF6 $\alpha$ と相対的に高い ATF6 $\beta$ が存在する。ATF6 $\beta$ は、例えば発生の段階では ATF6 $\alpha$ と協調的に働くことが報告されているが、成体の特に中枢神経系における機能については明らかにされていない。

### 2. 研究の目的

(1) EAE 病態下における ATF6 $\beta$ の発現を明らかにする。

RT-qPCR およびウエスタンブロットを用いて EAE 後の ATF6 $\beta$ の発現を明らかにするとともに、ATF6 $\beta$ に対する *in situ hybridization* および各種細胞マーカーによる免疫組織化学を組み合わせ、EAE 病態下における ATF6 $\beta$ 発現細胞を同定する。

(2) EAE 病態下における ATF6 $\beta$ の役割・重要性を明らかにする。

EAE 発症後に認められる運動麻痺、脱髄、炎症などの程度について、野生型(WT)および *Atf6b*<sup>-/-</sup>マウス間で比較検討し、ATF6 $\beta$ が保護的に機能しているか傷害的に機能しているかを明らかにする。さらに培養細胞を用いて、ATF6 $\beta$ による神経保護効果等についても検討する。

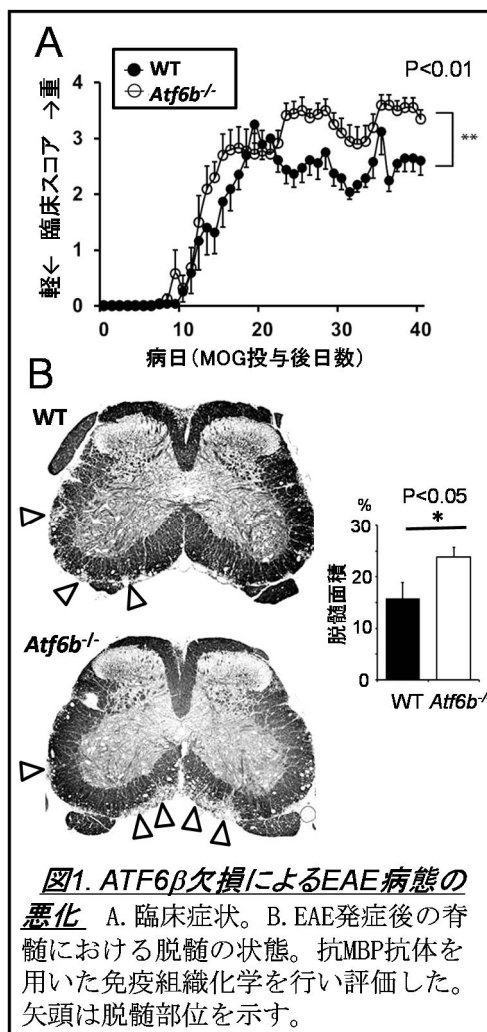
(3) ATF6 $\beta$ の標的遺伝子を明らかにする。

ATF6 $\beta$ は小胞体ストレス応答転写因子であることから、RNA-シーケンスなど網羅的解析を用いて同分子の標的遺伝子を同定する。さらに、ATF6 $\beta$ および当該標的遺伝子の機能について培養神経細胞を用いて明らかにする。

### 3. 研究の方法

(1) C57BL/6 背景の WT マウス(生後 10 - 14 週齢、体重 25-30g)に MOG ペプチドおよび百日咳菌由来毒素を投与し EAE を誘導し、安楽死後、脊髄(腰髄)サンプルを採集した。その後、RNA および蛋白質を抽出し、RT-qPCR およびウエスタンブロットにより ATF6 $\beta$ の発現について評価した。さらに、ATF6 $\beta$  cRNA プローブを用いた *in situ hybridization*、および神経細胞(NeuN)、アストロサイト(GFAP)、ミクログリア(Iba1)、末梢炎症細胞(CD45)などの細胞マーカーに対する特異的抗体を用いた免疫組織化学を組み合わせ、ATF6 $\beta$ 発現細胞を同定した。

(2) C57BL/6 背景の WT および *Atf6b*<sup>-/-</sup>マウスに MOG ペプチドおよび百日咳菌由来毒素を投与し EAE を誘導し、運動麻痺などの臨床症状について経時的に観察した。また、安楽死後、脊髄(腰髄)サンプルを採取、あるいは還流固定後、組織切片を作成した。髄鞘蛋白質 MBP、各種細胞マーカー(アストロサイト: GFAP、ミクログリア: Iba1、末梢炎症細胞: CD45)に対する抗体を用いたウエスタンブロットおよび免疫組織化学を行った。これらの実験により、脱髄、グリア細胞の活性化、炎症の程度を比較した。さらに、フローサイトメトリーを用いて末梢炎症細胞のプロファイリングを行った。



(3) C57BL/6 背景の WT および *Atf6b*<sup>-/-</sup> マウスの脳または脊髄サンプルを用いて RNA-シーケンスを行い、後者において発現の低下している遺伝子、特に小胞体ストレス応答分子を同定した。

さらに、WT および *Atf6b*<sup>-/-</sup> マウス由来培養神経細胞を用いて、小胞体ストレス誘導物質ツニカマイシンおよびタブシガルギンにより引き起こされる神経細胞死の程度を比較した。後者によって細胞死がより強く誘導される場合は、標的遺伝子との関連について、それらの過剰発現による救済実験を行い、明らかにした。

#### 4. 研究成果

##### (1) EAE 病態下における ATF6β の発現

RT-qPCR を用いて EAE 後の ATF6β の発現について検討したところ、他の小胞体ストレス応答分子 ATF6α や GRP78 と同様に EAE 発症後、発現が上昇することが明らかになった。さらに、*in situ hybridization* および各種細胞マーカーによる免疫組織化学の結果、ATF6β は EAE 後の脊髄において主に灰白質に存在する運動神経、さらに一部オリゴデンドロサイトに発現することも確認できた。

##### (2) EAE 病態下における ATF6β の役割・重要性

EAE 発症後に認められる運動麻痺、脱髄、炎症などの病態について、野生型(WT)および *Atf6b*<sup>-/-</sup> マウスの間で比較検討したところ、後者において運動麻痺、脱髄の悪化が認められた(図 1A, B)。一方、末梢炎症細胞の浸潤、活性化については、両者で大きな差は認めなかった。このことから、神経細胞またはオリゴデンドロサイトに発現する ATF6β が EAE 病態下で細胞保護的に働き、脱髄を抑制するとともに臨床症状を軽減していることが示唆された。

##### (3) ATF6β の標的遺伝子同定

WT および *Atf6b*<sup>-/-</sup> マウス由来脳サンプルを用いて RNA-シーケンスを行ったところ、小胞体内分子シャペロンであるカルレチキュリンの発現が後者で特異的に減少していることが明らかになった。その後の解析により、脊髄においても ATF6β の欠損によりカルレチキュリンの発現が約 50% に低下することが確認された(図 2A, B SC)。

カルレチキュリンは小胞体内分子シャペロンであるが、細胞内の主要な Ca<sup>2+</sup> 結合タンパク質としても働き、小胞体内の Ca<sup>2+</sup> 量を一定に保つことで細胞質の Ca<sup>2+</sup> 恒常性維持に寄与すると考えられている。実際、近年開発された小胞体、細胞質、およびミトコンドリア内 Ca<sup>2+</sup> インディケーター蛋白質である G-CEPIA1er (小胞体) GCaMP6f (細胞質) CEPIA2mt を用いて細胞内小器官レベルでの Ca<sup>2+</sup> 濃度測定を行ったところ、*Atf6b*<sup>-/-</sup> マウス由来神経細胞においては、WT マウス由来神経細胞に比し小胞体における Ca<sup>2+</sup> 濃度が低下するとともに、細胞質における Ca<sup>2+</sup> 濃度が上昇していることが明らかになった(図 3A, B)。この時、ミトコンドリアの Ca<sup>2+</sup> 量に差は認めなかった。さらに、小胞体ストレス由来神経細胞死も前者で増大していることが確認された(図 3B)。

これらのことより、ATF6β は EAE 病態下の神経細胞あるいはオリゴデンドロサイトで、細胞内 Ca<sup>2+</sup> 恒常性維持に寄与することで保護的に機能していることが示唆された。

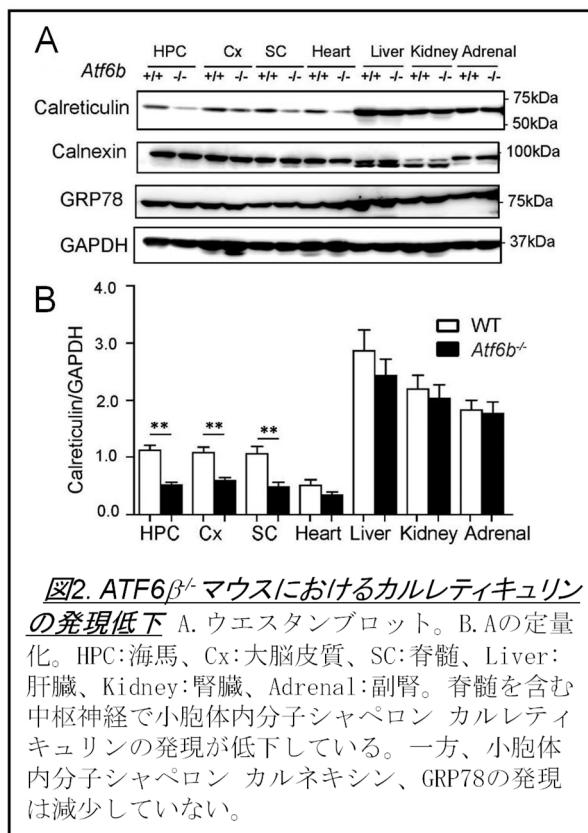


図2. ATF6β<sup>+/-</sup> マウスにおけるカルレチキュリンの発現低下 A. ウェスタンブロット。B. A. の定量化。HPC:海馬、Cx:大脳皮質、SC:脊髄、Liver:肝臓、Kidney:腎臓、Adrenal:副腎。脊髄を含む中枢神経で小胞体内分子シャペロン カルレチキュリンの発現が低下している。一方、小胞体内分子シャペロン カルネキシン、GRP78の発現は減少していない。

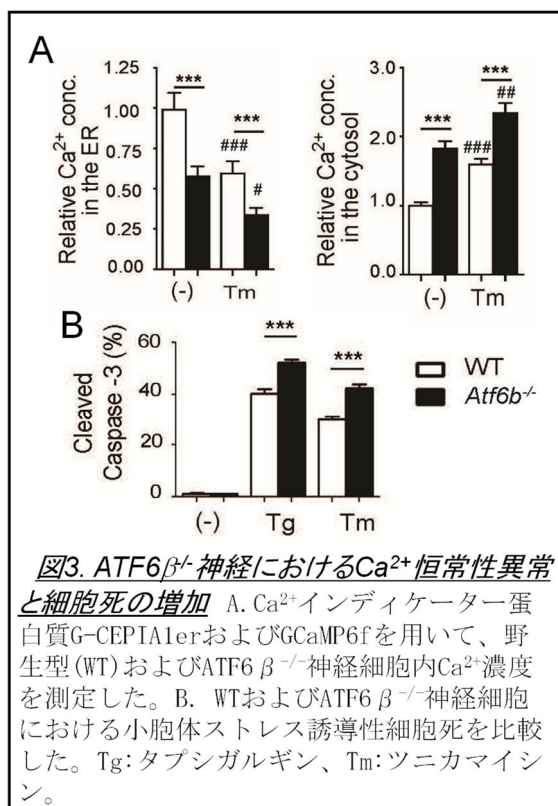


図3. ATF6β<sup>-/-</sup> 神経におけるCa<sup>2+</sup> 恒常性異常と細胞死の増加 A. Ca<sup>2+</sup> インディケーター蛋白質G-CEPIA1erおよびGCaMP6fを用いて、野生型(WT)およびATF6β<sup>-/-</sup> 神経細胞内Ca<sup>2+</sup> 濃度を測定した。B. WTおよびATF6β<sup>-/-</sup> 神経細胞における小胞体ストレス誘導性細胞死を比較した。Tg:タブシガルギン、Tm:ツニカマイシン。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件/うち国際共著 13件/うちオープンアクセス 11件）

|  |                             |
|--|-----------------------------|
| 1. 著者名<br>Takarada-Iemata Mika, Yoshihara Toru, Okitani Nahoko, Iwata Keiko, Hattori Tsuyoshi, Ishii Hiroshi, Roboon Jureepon, Nguyen Dinh Thi, Fan Qiyang, Tamatani Takashi, Nishiuchi Takumi, Asano Masahide, Hori Osamu | 4. 巻<br>743                 |
| 2. 論文標題<br>Abnormal social behavior and altered gene expression in mice lacking NDRG2  | 5. 発行年<br>2020年             |
| 3. 雑誌名<br>Neuroscience Letters   | 6. 最初と最後の頁<br>5563 ~ 135563 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.neulet.2020.135563   | 査読の有無<br>有                  |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する                |
| 1. 著者名<br>Nakano-Kobayashi A., Fukumoto A., Morizane A., Nguyen D. T., Le T. M., Hashida K., Hosoya T., Takahashi R., Takahashi J., Hori O., Hagiwara M.   | 4. 巻<br>6                   |
| 2. 論文標題<br>Therapeutics potentiating microglial p21-Nrf2 axis can rescue neurodegeneration caused by neuroinflammation   | 5. 発行年<br>2020年             |
| 3. 雑誌名<br>Science Advances   | 6. 最初と最後の頁<br>1428 ~ 1428   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1126/sciadv.abc1428   | 査読の有無<br>有                  |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する                |
| 1. 著者名<br>Takaso Yuji, Noda Masao, Hattori Tsuyoshi, Roboon Jureepon, Hatano Miyako, Sugimoto Hisashi, Brenner Charles, Yamamoto Yasuhiko, Okamoto Hiroshi, Higashida Haruhiro, Ito Makoto, Yoshizaki Tomokazu, Hori Osamu | 4. 巻<br>10                  |
| 2. 論文標題<br>Deletion of CD38 and supplementation of NAD+ attenuate axon degeneration in a mouse facial nerve axotomy model  | 5. 発行年<br>2020年             |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports   | 6. 最初と最後の頁<br>1-9           |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-020-73984-3   | 査読の有無<br>有                  |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する                |
| 1. 著者名<br>Iu Xiaoliang, Kinoshita Masashi, Shinohara Harumichi, Hori Osamu, Ozaki Noriyuki, Hatta Toshihisa, Honma Satoru, Nakada Mitsutoshi   | 4. 巻<br>77                  |
| 2. 論文標題<br>Direct evidence of the relationship between brain metastatic adenocarcinoma and white matter fibers: A fiber dissection and diffusion tensor imaging tractography study   | 5. 発行年<br>2020年             |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Clinical Neuroscience   | 6. 最初と最後の頁<br>55 ~ 61       |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jocn.2020.05.043   | 査読の有無<br>有                  |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する                |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Shinohara Harumichi, Liu Xiaoliang, Nakajima Riho, Kinoshita Masashi, Ozaki Noriyuki, Hori Osamu, Nakada Mitsutoshi   | 4. 巻<br>30                |
| 2. 論文標題<br>Pyramid-Shape Crossings and Intercrossing Fibers Are Key Elements for Construction of the Neural Network in the Superficial White Matter of the Human Cerebrum | 5. 発行年<br>2020年           |
| 3. 雑誌名<br>Cerebral Cortex   | 6. 最初と最後の頁<br>5218 ~ 5228 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/cercor/bhaa080  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |

|   |                      |
|---|----------------------|
| 1. 著者名<br>Liu X, Kinoshita M, Shinohara H, Hori O, Ozaki N, Nakada M  | 4. 巻<br>25           |
| 2. 論文標題<br>Does the superior fronto-occipital fascicle exist in the human brain? Fiber dissection and brain functional mapping in 90 patients with gliomas. | 5. 発行年<br>2020年      |
| 3. 雑誌名<br>Neuroimage Clin   | 6. 最初と最後の頁<br>102192 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.nicl.2020.102192.   | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する         |

|  |                  |
|--|------------------|
| 1. 著者名<br>.Higashida H, Hashii M, Tanaka Y, Matsukawa S, Higuchi Y, Gabata R, Tsubomoto M, Seishima N, Teramachi M, Kamijima T, Hattori T, Hori O, Tsuji C, Cherepanov SM, Shabalova AA, Gerasimenko M, Minami K, Yokoyama S, Munesue SI, Harashima A, Yamamoto Y, Salmina AB, Lopatina O. | 4. 巻<br>9(1)     |
| 2. 論文標題<br>CD38, CD157, and RAGE as Molecular Determinants for Social Behavior.  | 5. 発行年<br>2019年  |
| 3. 雑誌名<br>Cells.   | 6. 最初と最後の頁<br>62 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/cells9010062.  | 査読の有無<br>有       |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する     |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Yu Shimizu, Ai Harashima, Seiichi Munesue, Masahiro Oishi, Tsuyoshi Hattori, Osamu Hori, Yasuko Kitao, Hiroshi Yamamoto, Nontaphat Leerach, Mitsutoshi Nakada, Yasuhiko Yamamoto, Yasuhiko Hayashi | 4. 巻<br>11              |
| 2. 論文標題<br>Neuroprotective Effects of Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation End-products in Brain Ischemia  | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Aging and disease  | 6. 最初と最後の頁<br>547 ~ 547 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.14336/AD.2019.0715  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|   |                    |
|---|--------------------|
| 1. 著者名<br>Aida Y, Kamide T, Ishii H, Kitao Y, Uchiyama N, Nakada M, Hori O.   | 4. 巻<br>Nov 1      |
| 2. 論文標題<br>Soluble receptor for advanced glycation end products as a biomarker of symptomatic vasospasm in subarachnoid hemorrhage. | 5. 発行年<br>2019年    |
| 3. 雑誌名<br>J Neurosurg.  | 6. 最初と最後の頁<br>:1-9 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3171/2019.8.JNS191269.   | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する       |

|  |                   |
|--|-------------------|
| 1. 著者名<br>Roboon J, Hattori T, Ishii H, Takarada-Iemata M, Le TM, Shiraishi Y, Ozaki N, Yamamoto Y, Sugawara A, Okamoto H, Higashida H, Kitao Y, Hori O. | 4. 巻<br>13        |
| 2. 論文標題<br>Deletion of CD38 Suppresses Glial Activation and Neuroinflammation in a Mouse Model of Demyelination.   | 5. 発行年<br>2019年   |
| 3. 雑誌名<br>Front Cell Neurosci.   | 6. 最初と最後の頁<br>258 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3389/fncel.2019.00258   | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する      |

|  |                    |
|--|--------------------|
| 1. 著者名<br>Tsuchiya K Nakajima S, Hosojima S, Nguyen DT, Hattori T, Le TM, Hori O, Mahib MR, Yamaguchi Y, Miura M, Kinoshita T, Kushiya H, Sakurai M, Shiroishi T, Suda T | 4. 巻<br>10(1)      |
| 2. 論文標題<br>Caspase-1 initiates apoptosis in the absence of gasdermin D   | 5. 発行年<br>2019年    |
| 3. 雑誌名<br>Nat Commun.  | 6. 最初と最後の頁<br>2091 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41467-019-09753-2.  | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する       |

|  |                   |
|--|-------------------|
| 1. 著者名<br>Tsuchiya K Nakajima S, Hosojima S, Nguyen DT, Hattori T, Le TM, Hori O, Mahib MR, Yamaguchi Y, Miura M, Kinoshita T, Kushiya H, Sakurai M, Shiroishi T, Suda T | 4. 巻<br>印刷中       |
| 2. 論文標題<br>Caspase-1 initiates apoptosis in the absence of gasdermin D   | 5. 発行年<br>2019年   |
| 3. 雑誌名<br>Nat Commun   | 6. 最初と最後の頁<br>印刷中 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし   | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する      |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Takeichi T, Hori O, Hattori T, Kiryu K, Zuka M, Kitamura O   | 4. 巻<br>703           |
| 2. 論文標題<br>Pre-administration of low-dose methamphetamine enhances movement and neural activity after high-dose methamphetamine administration in the striatum | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Neurosci Lett  | 6. 最初と最後の頁<br>119-124 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.neulet.2019.03.023   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                   |
|--|-------------------|
| 1. 著者名<br>Noda M, Hatano M, Hattori T, Takarada-Iemata M, Shinozaki T, Sugimoto H, Ito M, Yoshizaki T, Hori O. | 4. 巻<br>印刷中       |
| 2. 論文標題<br>Microglial activation in the cochlear nucleus after early hearing loss in rats.                     | 5. 発行年<br>2019年   |
| 3. 雑誌名<br>Auris Nasus Larynx   | 6. 最初と最後の頁<br>印刷中 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.anl.2019.02.006  | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>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<br>-         |

|  |                  |
|--|------------------|
| 1. 著者名<br>Yamamoto Y, Liang M, Munesue S, Deguchi K, Harashima A, Furuhashi K, Yuhi T, Zhong J, Akther S, Goto H, Eguchi Y, Kitao Y, Hori O et al. | 4. 巻<br>2        |
| 2. 論文標題<br>Vascular RAGE transports oxytocin into the brain to elicit its maternal bonding behaviour in mice.                                      | 5. 発行年<br>2019年  |
| 3. 雑誌名<br>Commun Biol  | 6. 最初と最後の頁<br>76 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s42003-019-0325-6  | 査読の有無<br>有       |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する     |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Takakura K, Takatou S, Tomiyama R, Le TM, Nguyen DT, Nakamura Y, Konishi T, Matsugo S, Hori O.                       | 4. 巻<br>137(3)        |
| 2. 論文標題<br>Inhibition of nuclear factor- B p65 phosphorylation by 3,4-dihydroxybenzalacetone and caffeic acid phenethyl ester. | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>J Pharmacol Sci  | 6. 最初と最後の頁<br>248-255 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jphs.2018.07.003   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Takarada-Iemata M, Yoshikawa A, Ta HM, Okitani N, Nishiuchi T, Aida Y, Kamide T, Hattori T, Ishii H, Tamatani T, Le TM, Roboon J, Kitao Y, Matsuyama T, Nakada M, Hori O | 4. 巻<br>66(7)           |
| 2. 論文標題<br>N-myc downstream-regulated gene 2 protects blood-brain barrier integrity following cerebral ischemia  | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Glia   | 6. 最初と最後の頁<br>1432-1446 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/glia.23315   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Le TM, Takarada-Iemata M, Ta HM, Roboon J, Ishii H, Tamatani T, Kitao Y, Hattori T, Hori O    | 4. 巻<br>145(2)        |
| 2. 論文標題<br>Ndrgr2 deficiency ameliorates neurodegeneration in experimental autoimmune encephalomyelitis | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>J Neurochem   | 6. 最初と最後の頁<br>139-153 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/jnc.14294   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 1件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>服部 剛志、堀 修                         |
| 2. 発表標題<br>アストロサイトCD38による社会性記憶の制             |
| 3. 学会等名<br>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 |
| 4. 発表年<br>2021年                              |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>範 啓エン、宝田 美佳、堀 修                   |
| 2. 発表標題<br>脳損傷後の小胞体ストレス応答の細胞・時間              |
| 3. 学会等名<br>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 |
| 4. 発表年<br>2021年                              |



|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>坂賀 綾、堀 修                          |
| 2. 発表標題<br>マウス下垂体血管内皮細胞におけるCD38の発現           |
| 3. 学会等名<br>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 |
| 4. 発表年<br>2021年                              |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>宝田美佳、堀修  |
| 2. 発表標題<br>Neuroprotective role of glial ATF6 pathway in optic nerve injury |
| 3. 学会等名<br>第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会合同年会                                     |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>服部剛志、堀修                     |
| 2. 発表標題<br>脳発達と社会性行動におけるアストロサイトCD38の役割 |
| 3. 学会等名<br>第49回日本神経精神薬理学会（招待講演）        |
| 4. 発表年<br>2019年                        |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>石井宏史、堀修  |
| 2. 発表標題<br>DAMPs-dependent neutrophil migration is critical pathology in cerebral vasospasm after SAH |
| 3. 学会等名<br>第62回日本脳循環代謝学会（招待講演）  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>第42回日本分子生物学会               |
| 2. 発表標題<br>脳梗塞後のグリアストレス応答を介した神経血管保護作用 |
| 3. 学会等名<br>第42回日本分子生物学会（招待講演）         |
| 4. 発表年<br>2019年                       |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>宝田美佳、堀修                  |
| 2. 発表標題<br>脳虚血病態におけるストレス応答性分子の保護的效果 |
| 3. 学会等名<br>第41回日本分子生物学会年会（招待講演）     |
| 4. 発表年<br>2018年                     |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>宝田美佳、堀修  |
| 2. 発表標題<br>Protective role of NDRG2 in blood-brain barrier integrity following ischemia         |
| 3. 学会等名<br>International Conference on Neurovascular and Neurodegenerative Diseases（招待講演）（国際学会） |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|                                   |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>服部剛志、堀修                |
| 2. 発表標題<br>アストロサイトCD38による神経発達制御機構 |
| 3. 学会等名<br>日本解剖学会 第78回中部支部学術集会    |
| 4. 発表年<br>2018年                   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>石井宏史、堀修   |
| 2. 発表標題<br>Peripheral leukocyte accumulation in the brain is critical pathology of cerebral vasospasm/neuronal dysfunction after subdural arachnoid hemorrhage |
| 3. 学会等名<br>日本解剖学会 第78回中部支部学術集会   |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>宝田美佳、堀修                                |
| 2. 発表標題<br>視神経傷害後の網膜神経節細胞生存における小胞体ストレス応答ATF6経路の役割 |
| 3. 学会等名<br>日本解剖学会 第78回中部支部学術集会                    |
| 4. 発表年<br>2018年                                   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>服部剛志、堀修   |
| 2. 発表標題<br>The role of CD38 for neuronal and glial development |
| 3. 学会等名<br>第61回日本神経化学会   |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|                                   |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>宝田美佳、堀修                |
| 2. 発表標題<br>アストロサイトによる脳梗塞後の血液脳関門制御 |
| 3. 学会等名<br>第61回日本神経化学会            |
| 4. 発表年<br>2018年                   |

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

|                                 |                  |               |
|---------------------------------|------------------|---------------|
| 産業財産権の名称<br>脳血管攣縮抑制剤            | 発明者<br>石井 宏史、堀 修 | 権利者<br>同左     |
| 産業財産権の種類、番号<br>特許、特願2020-152739 | 出願年<br>2020年     | 国内・外国の別<br>国内 |

〔取得〕 計0件

〔その他〕

|  |
|--|
| 金沢大学医薬保健研究域医学系 神経解剖学<br><a href="http://med03.w3.kanazawa-u.ac.jp/">http://med03.w3.kanazawa-u.ac.jp/</a><br><a href="http://med03.w3.kanazawa-u.ac.jp/">http://med03.w3.kanazawa-u.ac.jp/</a> |
|--|

6. 研究組織

| 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

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1件

|   |                    |
|---|--------------------|
| 国際研究集会<br>New Frontier in Neuroscience 2020 | 開催年<br>2020年～2020年 |
|---|--------------------|

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  |  |  |
|---------|----------|--|--|
| 米国      | ニューヨーク大学 |  |  |