

令和 3 年 5 月 31 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：18K06889

研究課題名(和文) オキシトシンの血液脳関門移行に関わる分子装置の解明と愛情の構築研究

研究課題名(英文) Investigation of molecular devices for oxytocin transport into the brain

研究代表者

山本 靖彦 (Yamamoto, Yasuhiko)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：20313637

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：社会性行動に必要な愛情ホルモン・オキシトシン(OT)が中枢神経作用を発揮するには、末梢循環血中から血液脳関門(blood-brain barrier, BBB)を通過し、脳内へ移行することが必要である。本研究により、これまで不明であったOTの脳内移行発揮に関わる分子装置がはじめて明らかになった。具体的には、BBBを構成する脳血管内皮細胞上に存在するRAGE(receptor for advanced glycation end-products)がOTと直接結合し、その役割を果たしていた。さらに、母親マウスの子育て養育行動についてもOTと脳血管内皮細胞上のRAGEが必須であることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、“母子の絆”や“愛情”の分子基盤の理解に繋がり、独自性と創造性に富む学術的にもユニークなものである。また、脳内に入りにくい薬剤を中枢神経系で作用させることができるドラッグデリバリー装置としての応用が可能である。さらに、自閉症スペクトラム障害を含む、統合失調症や反応性愛着障害などの精神疾患に対する新たな治療手段の開発を提供することにもなり得る。育児放棄、虐待などの今日の少子化時代において深刻化する社会問題の解決の一助になる可能性も秘めており、学術的意義に加え社会的意義も極めて高い。

研究成果の概要(英文)：Oxytocin (OT) is a neuropeptide hormone and is released into circulation from the posterior pituitary. Circulating OT has a prominent hormonal role in female reproduction. OT also acts as a chemical messenger and has been shown to be important in human behaviors such as sexual arousal, recognition, trust, anxiety, and mother-infant bonding. For OT to exert its function, it must pass from the circulatory system through the blood-brain barrier portion of the neurovascular unit into the brain. There has been no direct evidence for this oxytocin transport process and for molecular mechanisms underlying the process. However, this study has demonstrated that the receptor for advanced glycation end-products (RAGE) on endothelial cells of the blood-brain barrier can bind OT and transport oxytocin from the blood into the brain, resulting in the regulation of brain OT levels as well as brain function and social behaviors.

研究分野：生化学、分子生物学、内分泌学

キーワード：オキシトシン 血液脳関門 RAGE 子育て 愛情

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

オキシトシン (OT) が社会性行動を引き起こす“愛情ホルモン”として中枢神経作用を発揮するには、末梢循環から脳内へ移行すること、つまり、血液脳関門 (BBB) の通過が必須となる。しかし、これまでこのような現象の存在そのものや、分子機構については全く分かっていなかった。

研究代表者らは、RAGE (receptor for advanced glycation end-products) という分子に着目し研究を推進してきた。RAGE は、トル様受容体などと同様に自然免疫に関わるパターン認識受容体の一員で様々な病態形成に原因的に関わることをこれまで明らかにしてきた。そのような中、RAGE ノックアウト (KO) マウスを作製し、継代維持する過程において、環境変化ストレスにより RAGE-KO マウス母親の子育て放棄と著しい仔の生存率の低下が引き起こされることを観察していた。実験上、ホモの RAGE-KO マウスのコロニーを作製し、実験群の匹数を増やす際、母マウスに新しいマウスケージに移すなどの環境変化ストレスを負荷すると、仔の生存率が著しく低下することを偶然見出した。この現象は、RAGE-KO マウスの仔と野生型の仔の入れ替え実験を行っても低いままであった。このような母親マウスの養育行動の異常は、OT-KO マウス、OT 受容体 KO マウス、さらに OT 分泌低下をきたす CD38-KO マウスにおいても観察されており (PNAS 2005, Nature 2007) RAGE-KO マウスの母親は OT が関わる養育行動に異常があるのではないかと考え、本研究の発想と着想に至った。

2. 研究の目的

末梢循環中の OT が脳内へ移行するための BBB 通過については、これまでよく理解されず、まして、その分子機構についても全く分かっていなかった。本研究の研究目的は、RAGE という分子に着目し、OT の脳内移行とその作用発揮の分子機構の解明を目指すということである。“母子の絆”や“愛情”の基盤を理解しようという研究は、社会的・科学的にも大変重要な課題であり、RAGE が本来、信頼・愛情を伝えるのに必須の分子であるということが分かれば、意義ある研究となり得る。

3. 研究の方法

(1) OT と RAGE との直接結合の確認と細胞内シグナル伝達の有無の検討を行う

合成 OT (ペプチド研) とヒト、マウスの精製組み換え RAGE タンパクとの直接結合を表面プラスモン共鳴法と ELISA プレートで確認する。続いて、OT が代表的な NF κ B 活性化や Rac1, Cdc42 の活性化などの RAGE 細胞内シグナル伝達を引き起こすのかどうかを調べる。

(2) RAGE によるオキシトシンの血管側から脳側への移行を in vitro で検証する

初代培養したサル脳の毛細血管内皮細胞、ラット脳周皮細胞及びラット星状細胞を含む微小血管単位で構成される in vitro BBB 透過性アッセイキット (MBT-24H, ファーマコセル株式会社) を用いて OT の BBB 透過性を検証する。使用する血管内皮細胞上における RAGE 発現を確認し、RAGE 発現を抑制する RAGE shRNA ベクター [pSilencer 3.0-H1 ベクター (Ambion, Austin, TX)] とその対照ベクターを用いたノックダウン実験により RAGE 依存性を調べる。細胞層を通過するナトリウムイオンの流れを反映する経内皮電気抵抗 (TEER) を指標として、BBB の緊密度 (tightness) が達成されていることを確認しながら行う。

(3) 合成 OT を皮下注射、静脈内投与、鼻腔投与を行ってその脳移行をマウスで確認する

全身で RAGE が欠損する RAGE-KO マウスに加え、血管内皮細胞 RAGE 過剰発現トランスジェニック (RAGE-Tg) マウス、RAGE コンディショナル KO (RAGE flox) マウス、ヒト RAGE ノックインマウスなどで調べる。脳内の OT 濃度については脳脊髄液を大叢から採取し、さらに microperfusion 法を用いて視床下部の室傍核、扁桃核、前頭前皮質の脳内細胞間隙に存在する OT の濃度も測定する。また、内在性 OT と区別して [^{13}C , ^{15}N] OT も用いる。

(4) 各種 RAGE 遺伝子改変マウスを駆使して RAGE の OT 中枢作用発揮における役割を調べる。

様々な RAGE 遺伝子改変マウスを駆使してマウスの行動解析や神経活動を調べる。血管内皮細胞で RAGE を組織特異的に欠損させるため Tie2-Cre-Tg マウス (既に導入済み) と RAGE flox マウスとを掛け合わせ、そのマウスの養育行動や OT の脳移行性を調べる。機能的な神経活動は、神経細胞核における c-Fos の発現で検討する。

(5) 脳血管内皮細胞上の RAGE 発現が亢進するモデルを使つての OT 移行を調べる

両側総頸動脈結紮モデルで一過性の脳虚血を起こすことで、脳血管内皮細胞で RAGE 発現が約 3 倍程度にまで上昇する現象をとらえているので、BBB の破綻が無く、OT の脳内移行が亢進するかどうかを調べる。

(6) 血中における OT 結合キャリアタンパクの同定を行う

金属ビーズに OT を化学結合したものとヒト血清を使つて、血中における結合キャリアタンパクを同定する。タンパク質の 2 次元電気泳動と質量分析を使用し、脳血管内皮細胞上の RAGE に血中 OT を運搬する分子を捉える。

4. 研究成果

合成 OT とヒト、マウスの精製組み換え RAGE タンパクとの直接結合を表面プラスモン共鳴法と ELISA プレートとで確認したところ、RAGE の免疫グロブリン様ドメインである V ドメインと C1 ドメインに OT が結合した。RAGE リガンドとして知られている HMGB1、S100 タンパク、βアミロイド、リポポリサッカライドは、RAGE-OT 結合に全く影響を与えなかった。

in vitro 血液脳関門 (BBB) 透過性アッセイキットを用いて、OT の BBB 透過性の検証を行った。BBB 透過性アッセイキットの、サル脳毛細血管内皮細胞上における RAGE の発現を確認し、その後 RAGE 発現を抑制するための RAGE shRNA ベクターとその対照ベクターを用いた RAGE 遺伝子ノックダウン実験を行った。アッセイ直前には、BBB の経内皮電気抵抗 TEER を指標として、BBB の緊密度が保たれていることを確認した。その結果、血管側チャンパーに OT を入れた場合のみ、脳側チャンパーへの RAGE 依存的な OT の移行が確認できた。逆に、脳側に OT を入れても RAGE の有無に関わらず血管側への移行は全く生じなかった。そして、OT の移行には RAGE 細胞内シグナル伝達系の活性化は必要のないものであった。

以上、RAGE は OT と結合することで、OT の BBB 通過と脳移行に働いていることが分かった。

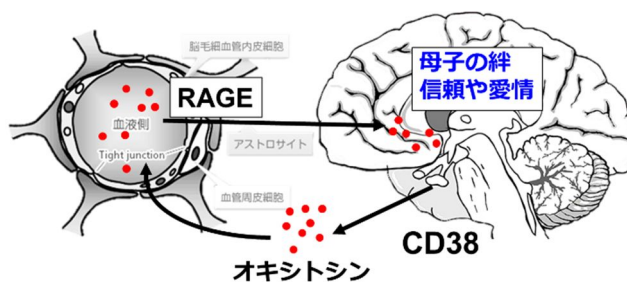
続いて、マウス脳血管内皮細胞上にも RAGE 発現があることを確認し、合成の¹³C,¹⁵N 標識 OT と非標識 OT を RAGE-KO マウスに、皮下注射、静脈内投与、鼻腔投与を行ってその脳内移行を確認した。時間を追って調べると、野生型マウスと違って、RAGE-KO マウスにおいては、脳脊髄液中、脳内への移行は全く生じないことが明らかとなった。そして、マウス仔の養育行動の異常を認めた RAGE-KO マウスの母親の脳血管内皮細胞に RAGE 発現を戻した内皮細胞ヒト RAGE-Tg マウスで、その養育行動が回復可能かどうか実験を行ってみると、マウスの仔の生存率は有意に上昇した。確認のために、内皮細胞ヒト RAGE マウスで OT の脳内移行性を検討してみると、OT は脳内へ移行していた。視床下部の神経細胞核における c-Fos の発現でも確認できた。また、マウス両側総頸動脈結紮モデルで一過性の脳虚血を起こし、脳血管内皮細胞の RAGE 発現を上昇させても、BBB の破綻なく、OT の脳内移行が亢進していた。

つまり、視床下部で合成された OT は刺激によって下垂体後葉から血液中へ放出される。その後、血中の OT は血液脳関門 BBB を構成する脳血管内皮細胞上の RAGE と結合し、その後、BBB を透過して脳内に移行することが明らかとなった。脳内に移行することで、OT は、本来の神経細胞表面に発現する OT 受容体と結合し、「信頼や愛情」などの中枢神経作用を発揮することとなることが分かった。

また、RAGE には、スプライシングバリエーションである内在性分泌型 RAGE (endogenous secretory RAGE, esRAGE) や RAGE 膜貫通領域直上で切断され可能性となる可溶性 RAGE (soluble RAGE, sRAGE) が血中にも存在するが、BBB 上の RAGE の OT 脳内透過には全く影響を与えなかった。BBB の RAGE が、可溶性である esRAGE や sRAGE を脳内にトランスポートし、デコイ受容体として機能することで脳虚血による神経細胞死を防いでいることも分かった。

新しい OT 結合タンパクを同定するため、金属ビーズに OT を化学結合したもので血清中の結合キャリアタンパク候補を質量分析で複数同定し、そのノックアウトマウスを作製し、現在解析を行っている。

以上まとめると、右図のように OT の脳内移行によるその生物学的作用である“母子の絆”や“信頼や愛情”の基盤には、血液脳関門 BBB に存在する RAGE が必須の分子であるということが分かった。これらの成果は、自閉症スペクトラム障害を含む、統合失調症や反応性愛着障害などの精神疾患に対する OT による新たな治療手段の開発を提供することにもなり得ると考えられる。そして将来、育児放棄や虐待など、今日の少子化時代において深刻化する社会問題を社会性障害改善薬から解決する時の一助になる可能性も秘めておりさらに研究を進めている。



< 引用文献 >

1. [Munesue S](#), Liang MingKun, [Harashima A](#), Zhong J, Furuhashi K, Boitsova E, Cherepanov SM, Gerasimenko M, Yuh T, [Yamamoto Y](#), Higashida H. Transport of oxytocin to the brain after peripheral administration by membrane-bound or soluble forms of receptors for advanced glycation end-products. *J Neuroendocrinol* 33(3): e12963, 2021
2. Gerasimenko M, Lopatina O, [Munesue S](#), [Harashima A](#), Yokoyama S, [Yamamoto Y](#), Higashida H. Receptor for advanced glycation end-products (RAGE) plays a critical role in retrieval behavior of mother mice at early postpartum. *Physiol Behav* 235: 113395, 2021
3. [Yamamoto Y](#), Higashida H. RAGE regulates oxytocin transport into the brain. *Commun Biol* 3(1): 70, 2020

4. 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, Shiraishi Y, Ozaki N, Shimizu Y, Kamide T, Yoshikawa A, Hayashi Y, Nakada M, Lopatina O, Gerasimenko M, Komleva Y, Malinovskaya N, Salmina AB, Asano M, Nishimori K, Shoelson SE, Yamamoto H, Higashida H. Vascular RAGE transports oxytocin into the brain to elicit its maternal bonding behaviour in mice. *Commun Biol* 2: 76, 2019

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 10件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Sagara A, Harashima A, Munesue S, Kimura K, Leerach N, Oshima Y, Kinoshita Y, Sakai N, Kaneko S, Wada T, Tsuneyama K, Yamamoto H, Yamamoto Y	4. 巻 6(4)
2. 論文標題 Protective role of endogenous secretory RAGE against contact hypersensitivity in mouse ear skin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Glycative Stress Res	6. 最初と最後の頁 270-277
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.24659/gsr.6.4_270	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 Simizu Y, Harashima A, Munesue S, Oishi M, Hattori T, Hori O, Kitao Y, Yamamoto H, Leerach N, Nakada M, Yamamoto Y, Hayashi Y	4. 巻
2. 論文標題 Neuroprotective effects of endogenous secretory receptor for advanced glycation end-products in brain ischemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Aging Dis	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14336/AD.2019.0715	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 Yamamoto Y, Higashida H	4. 巻 3(1)
2. 論文標題 RAGE regulates oxytocin transport into the brain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Commun Biol	6. 最初と最後の頁 70
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-020-0799-2	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 Hosokawa K, Mizumaki H, Elbadry M, Saito C, Espinoza JL, An DTT, Katagiri T, Harashima A, Kikuchi A, Kanai A, Matsui H, Inaba T, Taniwaki M, Yamamoto Y, Nakao S	4. 巻 33
2. 論文標題 Clonal hematopoiesis by SLIT1-mutated hematopoietic stem cells due to a breakdown of the autocrine loop involving Slit1 in acquired aplastic anemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 2732-2766
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41375-019-0510-0	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 Oishi M, Munesue S, Harashima A, Nakada M, Yamamoto Y, Hayashi Y	4. 巻
2. 論文標題 Aquaporin 1 elicits cell motility and coordinates vascular bed formation by downregulating thrombospondin type-1 domain-containing 7A in glioblastoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Med	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.3032	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 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 13
2. 論文標題 Deletion of CD38 Suppresses Glial Activation and Neuroinflammation in a Mouse Model of Demyelination	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncel.2019.00258	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 Zaimoku R, Miyashita T, Tajima H, Takamura H, Harashima A, Munesue S, Yamamoto Y, Ninomiya I, Fushida S, Harada K	4. 巻 39
2. 論文標題 Monitoring of Heat Shock Response and Phenotypic Changes in Hepatocellular Carcinoma After Heat Treatment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 5393-5401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.13733	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 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 S, Shabalova A, Gerasimenko M, Minami K, Yokoyama S, Munesue S, Harashima A, Yamamoto Y, Salmina A, Lopatina O	4. 巻 9
2. 論文標題 CD38, CD157, and RAGE as Molecular Determinants for Social Behavior	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 62-62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9010062	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 Shabalova AA, Liang M, Zhong J, Huang Z, Tsuji C, Shnyder NA, Lopatina O, Salmina AB, Okamoto H, Yamamoto Y, Zhong ZG, Yokoyama S, Higashida H	4. 巻 120
2. 論文標題 Oxytocin and CD38 in the paraventricular nucleus play a critical role in paternal aggression in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hormones and Behavior	6. 最初と最後の頁 104695-104695
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yhbeh.2020.104695	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 Kawano S, Yamamoto Y	4. 巻 14(1)
2. 論文標題 Tuning inflammation: inducing ectodomain shedding of receptor for advanced glycation end-products (RAGE) and formation of soluble RAGE	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 IMARS Highlights	6. 最初と最後の頁 18-19
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 Yamamoto Y, Liang M, Munesue S, et al.	4. 巻 2
2. 論文標題 Vascular RAGE transports oxytocin into the brain to elicit its maternal bonding behaviour in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Commun Biol	6. 最初と最後の頁 76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-019-0325-6	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 Lam D, Theaker M, Momeni Z, Yamamoto Y, Jagadeeshan S, Campanucci VA	4. 巻 13(2)
2. 論文標題 RAGE-dependent potentiation of TRPV1 currents in sensory neurons exposed to high glucose	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0193312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0193312	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 Higuchi T, Takeuchi, A, Munesue S, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Inatani H, Shimozaki S, Kato T, Aoki Y, Abe K, Taniguchi Y, Aiba H, Murakami H, Harashima A, Yamamoto Y, Tsuchiya H	4. 巻 7(5)
2. 論文標題 Anti-tumor effects of a non-steroidal anti-inflammatory drug zaltoprofen on chondrosarcoma via activating peroxisome proliferator-activated receptor gamma and suppressing matrix metalloproteinase-2 expression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Med	6. 最初と最後の頁 1944-1954
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.1438	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 Akther S, Zhong J, Liang M, Cherepanov SM, Lopatina O, Salmina AB, Tsuji C, Tsuji T, Yamamoto Y, Yokoyama S, Higashida H	4. 巻 6
2. 論文標題 CD38 in the nucleus accumbens is critical in paternal behavior in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Messenger	6. 最初と最後の頁 81-84
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 該当する

1. 著者名 Tsuji T, Liang M, Lopatina O, Yuhi T, Tsuji C, Zhong J, Akther S, Zhong J, Nishimura T, Amina S, Liu HX, Hashii M, Furuhashi K, Yamamoto Y, Yokoyama S, Higashida H	4. 巻 6
2. 論文標題 TRPM2, a new player, in cyclic ADP-ribose/CD38-dependent oxytocin release in the hypothalamus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Messenger	6. 最初と最後の頁 71-75
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 該当する

1. 著者名 Nomura K, Miyashita T, Yamamoto Y, Munesue S, Harashima A, Takayama H, Fushida S, Ohta T	4. 巻 234
2. 論文標題 Citrullinated histone H3: early biomarker of neutrophil extracellular traps in septic liver damage	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Surg Res	6. 最初と最後の頁 132-138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jss.2018.08.014	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 Kim MJ, Vargas MR, Harlan BA, Killoy KM, Ball L, Comte-Walters S, Gooz M, Yamamoto Y, Beckman JS, Barbeito L, Pehar M	4. 巻 28(18)
2. 論文標題 Nitration and glycation turn mature NGF into a toxic factor for motor neurons: a role for p75NTR and RAGE signaling in ALS	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Antioxid Redox Signal	6. 最初と最後の頁 1587-1602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ars.2016.6966	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 El-Far A, Munesue S, Harashima A, Sato A, Shindo M, Nakajima S, Inada M, Tanaka M, Takeuchi A, Tsuchiya H, Yamamoto H, Shaheen HME, El-Sayed YS, Kawano S, Tanuma S, Yamamoto Y	4. 巻 15(4)
2. 論文標題 In vitro anticancer effects of a RAGE inhibitor discovered using a structure-based drug design system	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Lett	6. 最初と最後の頁 4627-4634
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.7902	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 Takada S, Miyashita T, Yamamoto Y, Kanou S, Munesue S, Ohbatake Y, Nakanuma S, Okamoto K, Sakai S, Knoshita J, Makino I, Nakamura K, Tajima H, Takamura H, Ninomiya I, Fushida S, Ohta T	4. 巻 32(6)
2. 論文標題 Soluble thrombomodulin attenuates endothelial cell damage in hepatic sinusoidal obstruction syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 1409-1417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.11393	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 Miyoshi A, Koyama S, Sasagawa-Monden M, Kadoya M, Konishi K, Shoji T, Inaba M, Yamamoto Y, Koyama H	4. 巻 33(3)
2. 論文標題 JNK and ATF4 as two important platforms for tumor necrosis factor- α -stimulated shedding of receptor for advanced glycation endproducts	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 3575-3589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201701553RR	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 Ichinose W, Cherepanov SM, Shabalova AA, Yokoyama S, Yuhi T, Yamaguchi H, Watanabe A, Yamamoto Y, Okamoto H, Horike S, Terakawa J, Daikoku T, Watanabe M, Mano N, Higashida H, Shuto S	4. 巻 -
2. 論文標題 Development of a Highly Potent Analogue and a Long-Acting Analogue of Oxytocin for the Treatment of Social Impairment-Like Behaviors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Med Chem	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.8b01691	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 Takamatsu H, Yamamoto K, Tomonobu N, Murata H, Inoue Y, Yamauchi A, Sumardika W, Youyi C, Kinoshita R, Yamamura M, Fujiwara H, Mitsui Y, Araki K, Futami J, Saito K, Iioka H, Ruma MW, Putranto EW, Nishibori M, Kondo E, Yamamoto Y, Toyooka S, Sakaguchi M	4. 巻 -
2. 論文標題 Extracellular S100A11 plays a critical role in spread of the fibroblast population in pancreatic cancers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncol Res	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3727/096504018X15433161908259	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

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 16件 / うち国際学会 15件)

1. 発表者名 Yasuhiko Yamamoto
2. 発表標題 Glycation reaction and physiological roles of the receptor for glycated proteins
3. 学会等名 International Symposium on Glycoconjugates (Glyco25 Symposium) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamamoto Y, Munosue S, Harashima A, Kimura K, Leerach N, Oshima Y, Kinoshita Y
2. 発表標題 Pathological and physiological roles of a pattern-recognition receptor RAGE
3. 学会等名 9th International DAMPs and Alarmins Symposium (9th iDEAs) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyagawa T, Iwata Y, Ogura H, Sato K, Kitajima S, Toyama T, Hara A, Sakai N, Shimizu M, Furuichi K, Yamamoto Y, Wada T
2. 発表標題 Differential roles of RAGE species for renal tubular damages
3. 学会等名 ASN 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuhiko Yamamoto
2. 発表標題 Glycation reaction in diabetes
3. 学会等名 2019年日本分子生物学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本靖彦
2. 発表標題 糖尿病合併症の成因
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本靖彦
2. 発表標題 生体内で生じるグリケーションと病態
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本靖彦
2. 発表標題 糖尿病合併症の成因
3. 学会等名 第34回日本糖尿病合併症学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本靖彦
2. 発表標題 糖化研究からみえてきた愛情のサイエンス ～AGEs受容体の生理的役割～
3. 学会等名 第19回日本抗加齢医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本靖彦
2. 発表標題 糖化研究は老化をこえて愛情のサイエンスにまで展開している
3. 学会等名 第29回臨床内分泌代謝Update（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shabalova AA, Liang M, Zhong J, Tsuji C, Yamamoto Y, Yokoyama S, Higashida H
2. 発表標題 Analysis of paternal aggression in CD38 knockout autism model mice
3. 学会等名 International Symposium on Chronic Disease and Glycation Biology（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Cherepanov SM, Wataru I, Yuhi T, Shabalova AA, Yokoyama S, Yamamoto Y, Higashida H
2. 発表標題 Development of remarkably strong and long-active oxytocin analogues for treatment of social impairment-like behavior
3. 学会等名 International Symposium on Chronic Disease and Glycation Biology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsuji T, Yokoyama S, Yamamoto Y, Higashida H, Tsuji C
2. 発表標題 Maternal behavior of CD38 KO autism model mouse dam is improved by social support
3. 学会等名 International Symposium on Chronic Disease and Glycation Biology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishii H, Aida Y, Seiichi M, Hattori T, Takarada-Iemata M, Kitao Y, Nakada M, Yasuhiko Y, Hori O
2. 発表標題 RAGE-dependent leukocyte accumulation is critical pathology of cerebral vasospasm/neuronal dysfunction after subarachnoid haemorrhage
3. 学会等名 International Symposium on Chronic Disease and Glycation Biology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kawano S, Miyazawa H, Munesue S, Harashima A, Tanaka M, Thoa DTM, Leerach N, Ooshima Y, Kinoshita Y, Yamamoto H, Yamamoto Y
2. 発表標題 Drug library screening to identify new compounds for inducing ectodomain shedding of RAGE and formation of soluble RAGE
3. 学会等名 International Symposium on Chronic Disease and Glycation Biology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Munesue S, Abouzed TK, Harashima A, Yamamoto H, Yamamoto Y
2 . 発表標題 Effects of salicylate and pyridoxamine on diabetic nephropathy
3 . 学会等名 International Symposium on Chronic Disease and Glycation Biology (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Oshima Y, Munesue S, El-Far AM, Harashima A, Takeuchi A, Tanaka M, Kawano S, Sato S, Shindo M, Nakajima S, Inada A, Tanuma S, Yamamoto H, Yamamoto Y
2 . 発表標題 In vitro effects of a novel RAGE inhibitor on tumor malignancy in human fibrosarcoma HT1080 cells
3 . 学会等名 International Symposium on Chronic Disease and Glycation Biology (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kimura K, Furukawa A, Watanebe K, Munesue S, Harashima A, Leerach N, Oshima Y, Tanaka M, Kawano S, Kinoshita Y, Nagashimada M, Higuchi T, Takeuchi A, Yamamoto Y
2 . 発表標題 Beneficial effects of zaltprofen on anti-obesity/diabetes via activation of PPAR
3 . 学会等名 International Symposium on Chronic Disease and Glycation Biology (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Oishi M, Yamamoto Y, Munesue S, Harashima S, Nakada M, Hayashi Y
2 . 発表標題 AQP1-elicited invasion and angiogenesis is mediated by thrombospondin type 1 domain containing 7A (THSD7A) in glioblastoma multiforme
3 . 学会等名 International Symposium on Chronic Disease and Glycation Biology (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 山本靖彦
2. 発表標題 避けられない糖化反応とその生体応答系
3. 学会等名 日本生化学会東北地方会第84回例会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本靖彦
2. 発表標題 グリケーション研究の潮流「グリケーションとその生体応答系」
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本靖彦
2. 発表標題 糖尿病における血管病態の共通項を巡って「グリケーションとその除去酵素による糖尿病合併症」
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本靖彦
2. 発表標題 糖化生物学の病態生理「グリケーションとその生体応答系」
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本靖彦
2. 発表標題 糖尿病合併症としての臓器障害～克服に向けて～「グリケーションと糖尿病の合併症」
3. 学会等名 第33回日本糖尿病合併症学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本靖彦
2. 発表標題 栄養と糖尿病合併症
3. 学会等名 2018年度認定臨床栄養医金沢研修会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本靖彦
2. 発表標題 Pattern-recognition receptor RAGE in health and disease
3. 学会等名 第19回東京都医学総合研究所国際シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本靖彦
2. 発表標題 Pattern-recognition receptor RAGE: foe or friend?
3. 学会等名 RUSSIA-JAPAN Medical Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本靖彦
2. 発表標題 Pattern-recognition receptor RAGE: foe or friend for life?
3. 学会等名 第13回国際メイラード反応シンポジウム (ISMR13) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 谷口直之、岩井一宏、藤井順逸、本家孝一監訳	4. 発行年 2018年
2. 出版社 エルゼビアジャパン	5. 総ページ数 692
3. 書名 ペインズ・ドミニチャク 生化学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>金沢大学医薬保健研究域医学系血管分子生物学ホームページ https://biochem2.w3.kanazawa-u.ac.jp/</p>

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	棟居 聖一 (Munesue Seiichi) (10399040)	金沢大学・医学系・助教 (13301)	

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	原島 愛 (Harashima Ai) (50705522)	金沢大学・医学系・助教 (13301)	

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