

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06891

研究課題名(和文) 高貪食能ミクログリアサブセットによるニューロン貪食の機序と神経疾患治療への適用

研究課題名(英文) Mechanism of dying cell removal by inflammatory microglia

研究代表者

秀 和泉 (Hide, Izumi)

広島大学・医系科学研究科(医)・講師

研究者番号：20253073

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)：ミクログリアは死細胞を貪食し恒常性維持に働くが、炎症などの刺激により過剰な貪食能を発揮して神経細胞死を引き起こし多くの神経疾患の病態形成に関与する。本研究では、炎症性ミクログリアの貪食能にP2Y2受容体に関与すること、炎症刺激によりP2Y2受容体の細胞表面へのトラフィックが誘導されること、さらに、P2Y2受容体の活性化は下流シグナルPYK2を介して炎症性貪食受容体Ax1の発現亢進を引き起こされることを明らかにした。また、P2Y2受容体は炎症性メディエーターの産生促進や抗炎症性サイトカインIL-10の産生抑制にも関与し、炎症や貪食の制御に中心的役割を果たす可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢化に伴い急増が懸念されるアルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患、脳梗塞、自閉症や統合失調症に至るほとんどすべての精神神経疾患においてミクログリアの関与が示唆されている。炎症により過剰に活性化されたミクログリアは生理的な貪食とは異なる貪食能を獲得し、病態形成に関与すると考えられる。本研究は、これまで不明であった炎症性貪食能獲得のメカニズムを明らかにするものであり、炎症制御機構の理解において大きな学術的意義を持つ。また、今回明らかにしたP2Y2受容体はアルツハイマー病や自閉症など炎症や貪食に関わる神経疾患の新たな治療標的となる可能性があり今後の展開が期待される。

研究成果の概要(英文)：In most brain diseases, microglia become inflammatory and their excessive phagocytosis could induce unnecessary death of viable neurons. Live imaging demonstrated that LPS-stimulated microglia actively removed dying cells and neurons. A non-selective P2 receptor antagonist, suramin, and a selective P2Y2 receptor antagonist, AR-C118925, suppressed dying cell removal by LPS-stimulated microglia more potently than that by unstimulated microglia. LPS stimulation induced trafficking of P2Y2 receptor to the plasma membrane and upregulation of P2Y2 receptor mRNA expression in microglia. LPS stimulation decreased MER and increased AXL expressions, indicating that microglia preferentially utilize AXL under inflammatory condition. AR-C118925 suppressed LPS-stimulated Ax1 upregulation possibly via inhibiting PYK2. Together, P2Y2 receptor may play an important role in dying cell removal at least through mediating upregulation of AXL phagocytic receptor via PYK2 in inflammatory microglia.

研究分野：薬理学

キーワード：ミクログリア 炎症 貪食 P2Y2受容体 AXL受容体

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会において急増が懸念されるアルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患、脳梗塞などの脳血管障害、さらに自閉症や統合失調症に至るほとんどすべての精神神経疾患にミクログリアの活性化と炎症が深く関与する。ミクログリアは中枢神経に定住するマクロファージであり、通常は長い突起を伸縮させ絶えず周囲の環境を監視し、シナプス剪定により神経回路を整える。さらに、神経保護因子を産生してニューロンを保護し、死細胞やデブリを貪食除去することにより恒常性維持に重要な役割を果たしている。しかし、過剰に活性化されたミクログリアは持続的かつ大量の炎症性因子の放出をもたらし、ニューロンの傷害を引き起こす。さらに近年、ミクログリアの過剰な貪食により生存可能なニューロンまで死を誘導され、アルツハイマー病、多発性硬化症、脳梗塞をはじめ多くの神経疾患の病態の基盤を形成することが明らかにされつつある。しかし、いかにしてミクログリアが傷害性をもつ異常な貪食を発動するのか、その機序は不明である。

### 2. 研究の目的

本研究では、ミクログリアによる死細胞貪食およびニューロン貪食をリアルタイムで解析し、無刺激での貪食(生理的貪食)とLPS刺激により活性化される貪食(炎症性貪食)のメカニズムの違いを明らかにすることを目的とした。炎症性貪食ではP2Y<sub>2</sub>受容体が重要な役割を果たすことが示されたことから、炎症性刺激がP2Y<sub>2</sub>受容体を活性化するメカニズムを調べ、さらに炎症性貪食受容体であるAXLに注目しP2Y<sub>2</sub>受容体を介したAXL制御機構について検討した。また、LPS刺激による炎症性メディエーターおよび抗炎症性サイトカインIL-10産生におけるP2Y<sub>2</sub>受容体の役割についても検討を行った。

### 3. 研究の方法

#### (1)ミクログリアおよびニューロンの初代培養細胞の調製

ラット新生仔大脳から混合グリア初代培養細胞を作成し、10% FBS含有D-MEMで37℃ 10% CO<sub>2</sub>存在化で培養を行った。培養開始9日目からフラスコを振盪し浮遊する細胞をディッシュに播き洗浄後、接着した細胞をミクログリアとして使用した。ニューロンの培養にはSupplement B27/GlutaMax含有Neurobasal A培地を用い、グリア細胞を除去するため3日後から5日後までAra-C処置を行った。

#### (2)タイムラプス観察

4分割ガラスボトムディッシュにミクログリアを播き、ステージ上に細胞培養装置を取り付けた位相差顕微鏡(Keyence)で10分ごとに18時間イメージを取得した。死細胞を貪食したミクログリアの割合から死細胞貪食能を定量化した。ミクログリアによるニューロンの貪食はニューロン培養ディッシュにミクログリアを播き、同様に観察を行った。

#### (3)遺伝子発現の定量解析

LPS刺激したミクログリアからRNeasy mini kit (QIAGEN)を用いて全RNAを抽出しcDNAを合成した。目的遺伝子のmRNA発現はリアルタイムPCRを用いて測定し、ハウスキーピング遺伝子であるアクトチンのmRNA発現量に対する比として定量した。

#### (4)細胞内P2Y<sub>2</sub>受容体発現の免疫蛍光染色

LPSで3時間刺激したミクログリアを4%パラホルムアルデヒドで固定し、0.03% Triton X-100で膜透過処置を行ったのち、3%正常ヤギ血清でブロッキングを行った。一次抗体としてP2Y<sub>2</sub>受容体ポリクローナル抗体(5 µg/mL, Alomone ARP-010)を用いて細胞を一晩処置し、抗ウサギIgG-Alexa 488(1 µg/mL, Thermo Fisher Scientific)を作用させ、共焦点レーザー顕微鏡(Zeiss)で蛍光画像を観察した。

### 4. 研究成果

#### (1)タイムラプス観察によるミクログリアの死細胞貪食の解析

初代ラット脳ミクログリアにはLPSに対して異なる反応を示すサブセット、すなわちLPS刺激により速やかに死ぬ細胞と長期間にわたり生存し活発に貪食を行う細胞が存在することを報告してきた(Harada *et al.* 2011; Kamigaki *et al.* 2016)。これらの細胞のタイムラプスイメージングを行うことにより、細胞死の誘導とその貪食除去をリアルタイムで解析する方法を確立した。その結果、初代ミクログリアのうち約2割の細胞が死細胞を活発に貪食することが示された。死細胞貪食は非選択的P2受容体拮抗薬スラミンおよび選択的P2Y<sub>2</sub>受容体拮抗薬AR-C118925により抑制されたことから、死細胞貪食にP2Y<sub>2</sub>受容体が関与することが示された。スラミンおよびAR-C118925の抑制効果は、無刺激ミクログリアによる死細胞貪食よりもLPS刺激ミクログリアによる死細胞貪食をより強く抑制したことから、無刺激とLPS刺激によるミクログリアの死細胞貪食は異なるメカニズムにより引き起こされる可能性が示され、炎症性ミクログリアの貪食には新たにP2Y<sub>2</sub>受容体の活性化が重要な役割を果たすことが示唆された。

#### (2)タイムラプス観察によるミクログリアのニューロン貪食の解析

初代ラット大脳ニューロンとミクログリアを共培養することにより、ミクログリアによるニューロン貪食を解析した。pH依存性蛍光標識薬pHrodo SEでニューロンを標識すると、貪食されたニューロン成分は酸性環境であるリソソーム内で蛍光を発するため、貪食を定量化すること

が可能となる。この貪食もスラミンと AR-C118925 で抑制され、P2Y<sub>2</sub> 受容体の関与が示唆された。ミクログリアによる死細胞貪食は死細胞が表出するホスファチジルセリンを認識することで実行される。弱ったニューロンは局所的にホスファチジルセリンを表出することが知られており、ニューロン貪食は死細胞貪食と類似した機序で実行される可能性がある。

### (3) LPS 刺激によるミクログリアにおける P2Y<sub>2</sub> 受容体活性化機序

P2Y<sub>2</sub> 受容体拮抗薬は、無刺激ミクログリアによる死細胞貪食よりも LPS 刺激ミクログリアによる死細胞貪食を著しく抑制された。したがって、P2Y<sub>2</sub> 受容体は LPS 刺激により活性化が誘導され貪食を制御する可能性が考えられる。そこで、免疫蛍光染色法を用いてミクログリアにおける P2Y<sub>2</sub> 受容体の細胞内局在を検討した。その結果、無刺激ミクログリアでは、P2Y<sub>2</sub> 受容体の多くは核周辺の細胞内部に局在し細胞表面にはほとんど認められなかったが、LPS 刺激 3 時間後には、ミクログリアは細長い形態へと変化し、形質膜における P2Y<sub>2</sub> 受容体の強い発現が認められた。したがって、LPS 刺激により P2Y<sub>2</sub> 受容体は細胞内部から細胞表面に移行し、そこで ATP や UTP の刺激を受けて活性化される可能性が示された。さらに、ミクログリアに発現する P2Y 受容体のうち、LPS 刺激を受け発現上昇するのは P2Y<sub>2</sub> 受容体であり、これまで貪食に重要であることが報告されている P2Y<sub>6</sub> 受容体はむしろ発現低下した。この結果から、炎症時には P2Y<sub>6</sub> 受容体に代わり、P2Y<sub>2</sub> 受容体が細胞表面へのトラフィックと新たなタンパク質合成を介して死細胞貪食に重要な役割を演じるのかもしれない。

### (4) ミクログリアの死細胞貪食における TAM 受容体の役割と P2Y<sub>2</sub> 受容体を介した制御

TAM 受容体は Tyro, Axl, Mer からなる貪食受容体ファミリーであり、死細胞が表出するホスファチジルセリンを Gas6 などの架橋タンパク質を介して認識し貪食除去を引き起こすことが知られている。ミクログリアはこのうち Axl と Mer を発現する。ミクログリアを LPS 刺激すると Mer の発現は著明に抑制され、一方 Axl の発現は上昇した。このことから、Mer は生理的な死細胞貪食に、Axl は炎症時の死細胞貪食においてそれぞれ特異的な役割を果たす可能性が示された。また、P2Y<sub>2</sub> 受容体拮抗薬 AR-C118925 は LPS 刺激による Axl の発現亢進を有意に抑制した。したがって、P2Y<sub>2</sub> 受容体は LPS 刺激による AXL の発現上昇を仲介し、炎症性死細胞貪食の中心的役割を果たすと考えられた。

### (5) ミクログリアの死細胞貪食を制御する P2Y<sub>2</sub> 受容体シグナル PYK2 の役割

プロリンリッチチロシンキナーゼ (PYK2) はマクロファージにおいて HIV-2 感染時に P2Y<sub>2</sub> 受容体の下流で活性化され、ウイルスの取込みに関与することが報告されている (Séror *et al.* 2011)。今回、ミクログリアの死細胞貪食を制御する P2Y<sub>2</sub> 受容体の下流シグナルとして PYK2 に焦点を当て検討した。ミクログリアの LPS 刺激により PYK2 の著しい発現上昇が引き起こされた。この発現上昇は P2Y<sub>2</sub> 受容体拮抗薬 AR-C118925 により有意に抑制された。さらに PYK2 阻害薬 PF431396 は LPS 刺激による AXL 発現促進を有意に抑制した。これらの結果から、LPS 刺激によりおそらく P2Y<sub>2</sub> 受容体の下流で活性化された PYK2 が AXL 発現促進に関与することが示唆された。

### (6) 炎症性メディエーターおよび抗炎症性サイトカイン産生における P2Y<sub>2</sub> 受容体の役割

ミクログリアの LPS 刺激は炎症性メディエーターや抗炎症性サイトカインの産生を誘導することが知られている。炎症性メディエーターとして iNOS、TNF- $\alpha$ 、CXCL10 の産生に対する P2Y<sub>2</sub> 受容体拮抗薬 (スラミンおよび AR-C118925) の効果を調べたところ、いずれにも強い抑制作用が認められた。一方、抗炎症性サイトカイン IL-10 の産生はスラミンおよび AR-C118925 により有意に促進されたことから、P2Y<sub>2</sub> 受容体は抗炎症性 IL-10 の産生を抑制することが示された。IL-10 は炎症を抑制するとともに貪食も低下させアルツハイマー病の病態形成に関与することが報告されており (Guillot-Sestier *et al.* 2015)、P2Y<sub>2</sub> 受容体を介したシグナルは IL-10 産生を抑制することにより炎症と貪食を亢進させる可能性が示された。

### (7) まとめ

本研究により、炎症時に誘導されるミクログリアの死細胞貪食には、炎症刺激による P2Y<sub>2</sub> 受容体の細胞表面への移行とそれに引き続く P2Y<sub>2</sub> 受容体の発現促進を介した機序により、無刺激時とは異なる貪食機構が発動される可能性を明らかにした。このとき活性化される P2Y<sub>2</sub> 受容体シグナルは PYK2 を介して貪食受容体 AXL の発現を促進させ、炎症特異的な死細胞貪食を引き起こすことが示唆された。これらの知見は、炎症刺激により発動する高貪食能ミクログリアによる貪食のメカニズムを明らかにするものであり、貪食が関与する炎症性神経疾患であるアルツハイマー病や自閉症の新しい治療ターゲットの開発に繋がる可能性が期待される。

### <引用文献>

Harada K, Hide I, Seki T, Tanaka S, Nakata Y, Sakai N. Extracellular ATP differentially modulates Toll-like receptor 4-mediated cell survival and death of microglia. *J Neurochem.* 2011, 116:1138-47.

doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07170.x.

Kamigaki M, Hide I, Yanase Y, Shiraki H, Harada K, Tanaka Y, Seki T, Shirafuji T, Tanaka S, Hide M, Sakai N. The Toll-like receptor 4-activated neuroprotective microglia subpopulation survives via granulocyte macrophage colony-stimulating factor and JAK2/STAT5 signaling. *Neurochem Int.* 2016, 93:82-94. doi: 10.1016/j.neuint.2016.01.003.

Séror C, Melki MT, Subra F, Raza SQ, Bras M, Saïdi H, Nardacci R, Voisin L, Paoletti A, Law F, Martins I, Amendola A, Abdul-Sater AA, Ciccocanti F, Delelis O, Niedergang F, Thierry S, Said-Sadier N, Lamaze C, Métivier D, Estaquier J, Fimia GM, Falasca L, Casetti R, Modjtahedi N, Kanellopoulos J, Mouscadet JF, Ojcius DM, Piacentini M, Gougeon ML, Kroemer G, Perfettini JL. Extracellular ATP acts on P2Y2 purinergic receptors to facilitate HIV-1 infection. *J Exp Med.* 2011, 208:1823-34. doi: 10.1084/jem.20101805.

Guillot-Sestier MV, Doty KR, Gate D, Rodriguez J Jr, Leung BP, Rezai-Zadeh K, Town T. I110 deficiency rebalances innate immunity to mitigate Alzheimer-like pathology. *Neuron.* 2015, 85:534-48. doi: 10.1016/j.neuron.2014.12.068.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Zemgulyte G, Tanaka S, Hide I, Sakai N, Pampuscenko K, Borutaite V, Rastenyte D.	4. 巻 14
2. 論文標題 Evaluation of the Effectiveness of Post-Stroke Metformin Treatment Using Permanent Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals (Basel)	6. 最初と最後の頁 312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph14040312.	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 Motoike S, Taguchi K, Harada K, Asano M, Hide I, Tanaka S, Irifune M, Sakai N.	4. 巻 145
2. 論文標題 Syntaxin 3 interacts with serotonin transporter and regulates its function.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Pharmacol Sci.	6. 最初と最後の頁 297-307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.01.007.	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 Takahashi T, Yoshida T, Harada K, Miyagi T, Hashimoto K, Hide I, Tanaka S, Irifune M, Sakai N.	4. 巻 15
2. 論文標題 Component of nicotine-induced intracellular calcium elevation mediated through 3- and 5-containing nicotinic acetylcholine receptors are regulated by cyclic AMP in SH-SY 5Y cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0242349.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0242349.	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, Kaneko M, Motoike S, Harada K, Hide I, Tanaka S, Sakai N.	4. 巻 534
2. 論文標題 Role of the E3 ubiquitin ligase HRD1 in the regulation of serotonin transporter function.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 583-589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.11.036.	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 Ikawa F, Tanaka S, Harada K, Hide I, Maruyama H, Sakai N.	4. 巻 1750
2. 論文標題 Detailed neuronal distribution of GPR3 and its co-expression with EF-hand calcium-binding proteins in the mouse central nervous system.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Res.	6. 最初と最後の頁 147-166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2020.147166.	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 Shirafuji T, Shimazaki H, Miyagi T, Ueyama T, Adachi N, Tanaka S, Hide I, Saito N, Sakai N.	4. 巻 98
2. 論文標題 Spinocerebellar ataxia type 14 caused by a nonsense mutation in the PRKCG gene.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Cell Neurosci.	6. 最初と最後の頁 46-53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mcn.2019.05.005.	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 Konno K, Kazuma K, Rangel M, Stolarz-de-Oliveira J, Fontana R, Kawano M, Fuchino H, Hide I, Yasuhara T, Nakata Y	4. 巻 11
2. 論文標題 New Mastoparan Peptides in the Venom of the Solitary Eumenine Wasp Eumenes micado	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Toxins (Basel)	6. 最初と最後の頁 155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/toxins11030155.	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 Asano M, Motoike S, Yokota C, Usuki N, Yamamoto H, Urabe T, Katarao K, Hide I, Tanaka S, Kawamoto M, Irifune M, Sakai N.	4. 巻 139
2. 論文標題 SKF-10047, a prototype Sigma-1 receptor agonist, augmented the membrane trafficking and uptake activity of the serotonin transporter and its C-terminus-deleted mutant via a Sigma-1 receptor-independent mechanism	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Pharmacol Sci.	6. 最初と最後の頁 29-36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2018.11.005.	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 Yoshimi, Yanase Yuhki, Irifuku Reiko, Ishii Kaori, Kawaguchi Tomoko, Takahagi Shunsuke, Hide Izumi, Hide Michihiro	4. 巻 67
2. 論文標題 The role of adenosine for IgE receptor-dependent degranulation of human peripheral basophils and skin mast cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 524 ~ 526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2018.03.007	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 Miyahara Takeshi, Adachi Naoko, Seki Takahiro, Hide Izumi, Tanaka Shigeru, Saito Naoaki, Irifune Masahiro, Sakai Norio	4. 巻 137
2. 論文標題 Propofol induced diverse and subtype-specific translocation of PKC families	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 20 ~ 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2018.03.008	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 Shirafuji Toshihiko, Ueyama Takehiko, Adachi Naoko, Yoshino Ken-Ichi, Sotomaru Yusuke, Uwada Junsuke, Kaneoka Azumi, Ueda Taro, Tanaka Shigeru, Hide Izumi, Saito Naoaki, Sakai Norio	4. 巻 38
2. 論文標題 The Role of Cysteine String Protein Phosphorylation at Serine 10 and 34 by Protein Kinase C for Presynaptic Maintenance	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 278 ~ 290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.1649-17.2017	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 Yanase Yuhki, Morioke Satoshi, Iwamoto Kazumasa, Takahagi Shunsuke, Uchida Kazue, Kawaguchi Tomoko, Ishii Kaori, Hide Izumi, Hide Michihiro	4. 巻 141
2. 論文標題 Histamine and Toll-like receptor ligands synergistically induce endothelial cell gap formation by the extrinsic coagulating pathway	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 1115 ~ 1118.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2017.07.026	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38件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 秀 和泉、白樺紘子、熊谷真祐香、前田拓哉、原田佳奈、田中 茂、酒井規雄
2. 発表標題 P2Y2受容体・PYK2シグナルを介したミクログリアの死細胞貪食の制御
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田口 慧、本池芹佳、金子雅幸、村川青矢、原田佳奈、秀 和泉、田中 茂、酒井規雄
2. 発表標題 セロトニントランスポーターの機能制御におけるE3ユビキチンリガーゼHRD1の役割
3. 学会等名 第137回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 益田 俊、田中 茂、原田佳奈、秀 和泉、酒井規雄
2. 発表標題 マウス網膜神経細胞におけるGPR3の発現と役割
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 猪川文朗、田中 茂、原田佳奈、秀 和泉、酒井規雄
2. 発表標題 EF hand型カルシウム結合蛋白を用いたマウス中枢神経系におけるGPR3発現細胞の同定
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 原田佳奈、横山英里、高倉大幹、庄 亮真、足立直子、田中 茂、秀 和泉、酒井規雄
2. 発表標題 セロトニントランスポーターのS-パルミトイル化とその役割
3. 学会等名 第138回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原田佳奈、横山英里、足立直子、田 中茂、秀 和泉、酒井規雄
2. 発表標題 セロトニントランスポーターのS-パルミトイル化
3. 学会等名 第59回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田口 慧、金子雅幸、本池芹佳、原田佳奈、秀 和泉、田中 茂、酒井規雄
2. 発表標題 E3ユビキチンリガーゼHRD1はセロトニントランスポーター機能を制御する
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 猪川文朗、田中 茂、野口智裕、佐々木健太、原田佳奈、秀 和泉、酒井規雄
2. 発表標題 PC12細胞分化により発現誘導するGPR3はプレシナプス機能を修飾する
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Izumi Hide, Yoichiro Morita, Hiroko Shiraki, Yuhki Yanase, Kana Harada, Shigeru Tanaka, Norio Sakai
2. 発表標題 Expression and function of P2Y2 and P2Y13 receptors in purinergic and Toll-like receptor 4-activated microglia
3. 学会等名 Neuro2019 (第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学大会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秀 和泉、白榊紘子、柳瀬雄輝、前田拓哉、益田顕拓、原田佳奈、田中 茂、秀 道広、酒井規雄
2. 発表標題 TLR4活性化ミクログリアにおいてP2Y2受容体は貪食受容体AXLチロシンキナーゼ発現上昇に關与する
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神垣真由美、秀 和泉、兒玉安史、酒井規雄、石原熊寿
2. 発表標題 TLR4下流シグナルp38とNF- $\kappa$ BおよびGM-CSF受容体下流シグナルJAK2/STAT5はミクログリアの長期生存に重要である
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中 茂 浜川雄輝 柳瀬雄輝 白榊紘子 山本真弘 原田佳奈 秀 和泉 酒井規雄
2. 発表標題 肥満細胞刺激におけるGPR3発現誘導と脱下流に与える影響
3. 学会等名 第135回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 猪川文朗 田中 茂 佐々木健太 野口智裕 原田佳奈 秀 和泉 酒井規雄
2. 発表標題 神経分化に伴うGPR3発現誘導がシナプシンの発現とリン酸化に与える影響
3. 学会等名 第135回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Humiaki Ikawa, Shigeru Tanaka, Kenta Sasaki, Tomohiro Noguchi, Kana Harada, Izumi Hide, Norio Sakai
2. 発表標題 Differentiation-induced G protein-coupled receptor 3 modulates phosphorylation of synapsin in PC12 cells.
3. 学会等名 Neuro2019 (第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学大会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigeru Tanaka, Yuhki Yanase, Yuki Hamakawa, Masahiro Yamamoto, Hiroko Shiraki, Kana Harada, Izumi Hide, Norio Sakai
2. 発表標題 The potential role of G protein-coupled receptor 3 in mast cell degranulation following brain ischemia.
3. 学会等名 Neuro2019 (第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学大会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 酒井規雄 浅野昌也、本池芹佳 横田智香、臼杵直人、山本 光、原田佳奈 秀 和泉、田中 茂
2. 発表標題 シグマ1受容体アゴニストのSKF-10047は、シグマ1受容体を介さない機構で、セロトニントランスポーターとその変異体の膜輸送と取り込み活性を促進する
3. 学会等名 第23回活性アミンに関するワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 卜部智晶 本池芹佳 原田佳 秀和泉 柳瀬雄輝 田中 茂 酒井規雄
2. 発表標題 静脈麻酔薬プロポフォールによる細胞内カルシウム上昇とその機序
3. 学会等名 第60回組織細胞化学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 猪川文朗 田中 茂 原田佳奈 秀 和泉 酒井規雄
2. 発表標題 マウス脳においてGPR3はNECAB2陽性細胞に豊富に発現する
3. 学会等名 第60回組織細胞化学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. URABE, N. SAKAI, S. MOTOIKE, K. HARADA, I. HIDE, S. TANAKA
2. 発表標題 The mechanism underlying the propofol-induced elevation of intracellular calcium
3. 学会等名 Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 F. IKAWA, S. TANAKA, K. HARADA, I. HIDE, N. SAKAI
2. 発表標題 NECAB2 is a major calcium-binding protein of GPR3-positive neurons in various regions of the mouse brain
3. 学会等名 Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. TANAKA, Y. HAMAKAWA, Y. YANASE, M. YAMAMOTO, H. SHIRAKI, K. HARADA, I. HIDE, N. SAKAI
2. 発表標題 GPR3 is upregulated in rodent mast cells immediately after brain ischemia and modulates degranulation
3. 学会等名 Neuroscience 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本池芹佳 田口慧 卜部智晶 原田佳奈 秀和泉 田中茂 入舩正浩 酒井規雄
2. 発表標題 SNAREタンパク質Syntaxin 3によるセロトニントランスポーターの機能制御
3. 学会等名 第136回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本池芹佳、田口慧、卜部智晶、原田佳奈、秀和泉、田中茂、入舩正浩、酒井規雄
2. 発表標題 SNAREタンパク質Syntaxin3がセロトニントランスポーターの機能制御に与える影響
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中茂、浜川雄輝、柳瀬雄輝、山本真弘、白榊紘子、原田佳奈、秀和泉、酒井規雄
2. 発表標題 脳梗塞超急性期に肥満細胞で発現するGPR3の役割
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中 茂・秀 和泉
2. 発表標題 広島大学医系科学研究科神経薬理学教室の研究紹介
3. 学会等名 第2回中・四国薬理学懇話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Izumi Hide, Hiroko Shiraki, Yuhki Yanase, Toshihiko Shirafuji, Shigeru, Tanaka, Norio Sakai
2. 発表標題 Purinergic receptor is involved in dying cell phagocytosis and mediator production in Toll-like receptor 4-activated microglia
3. 学会等名 第18回国際薬理学・臨床薬理学会議（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神垣真由美 秀和泉 白榊紘子 田中茂 酒井規雄 赤木宏行
2. 発表標題 LPS刺激ミクログリアの長期生存におけるp38のリン酸化とGM-CSF受容体シグナルの関与
3. 学会等名 第133回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柳瀬雄輝 松尾佳美 川口智子 石井香 秀和泉 酒井規雄 秀道広
2. 発表標題 ヒト好塩基球およびマスト細胞の脱顆粒に対するアデノシンの影響
3. 学会等名 第133回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Norio Sakai, Masaya Asano, Chika Yokota, Naoto Usuki, Hikaru Yamamoto, Izumi Hide, Shigeru Tanaka
2. 発表標題 SKF-10047, a prototype Sigma-1 receptor agonist, accelerated the membrane trafficking and uptake activity of serotonin transporter and its mutant via the mechanism independent of Sigma-1receptor
3. 学会等名 第18回国際薬理学・臨床薬理学会議 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shigeru Tanaka, Yuhki Yanase, Masahiro Yamamoto, Tatsuhiro Miyagi, Hiroko, Shiraki, Izumi Hide, Norio Sakai
2. 発表標題 Potential role of G-protein-coupled receptor 3 in mast cells following brain ischemia.
3. 学会等名 第18回国際薬理学・臨床薬理学会議 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Norio Sakai, Masaya Asano, Chika Yokota, Naoto Usuki, Hikaru Yamamoto, Izumi Hide, Shigeru Tanaka
2. 発表標題 SKF-10047, a prototype Sigma-1 receptor agonist, facilitated the membrane
3. 学会等名 第61回日本神経化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shigeru Tanaka, Naoto Shimada, Masahiro Yamamoto, Tatsuhiro Miyagi, Hiroko, Shiraki, Izumi Hide, Norio Sakai
2. 発表標題 Intrinsic expression of G protein-coupled receptor 3 facilitates formation of neuronal polarity in hippocampal neurons.
3. 学会等名 Neuroscience 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masaya Asano, Hikaru Yamamoto, Izumi Hide, Shigeru Tanaka, Norio Sakai
2. 発表標題 SKF-10047, a prototype Sigma-1 receptor agonist, facilitated the membrane trafficking and uptake activity of serotonin transporter and its mutant through the sigma-1 receptor-independent mechanism
3. 学会等名 Neuroscience 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原田佳奈 安部奈央 中嶋康陽 楠本 萌 中富一彰 平山実穂 岡本桃子 木村美月 秀 和泉 田中 茂 酒井規雄 石原熊寿
2. 発表標題 マウス腹腔マクロファージにおけるサイトカイン産生に及ぼすポリリン酸の影響
3. 学会等名 第134回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中茂 嶋田直人 白榊紘子 宮城達博 原田佳奈 秀和泉 酒井規雄
2. 発表標題 海馬培養神経細胞に発現するGPR3は軸索形成を促進する
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 卜部智晶 原田佳奈 秀和泉 田中茂 河本昌志 酒井規雄
2. 発表標題 プロポフォルによる細胞内カルシウム上昇の機序
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 原田佳奈 安部奈央 中嶋康陽 楠本 萌 中富一彰 平山実穂 岡本桃子 木村美月 秀 和泉 田中 茂 酒井規雄 石原熊寿
2. 発表標題 ポリリン酸によるマクロファージSTAT1制御機構とCXCL10, iNOS産生抑制
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原田佳奈、安部奈央、中嶋康陽、楠本萌、中富一彰、平山実穂、岡本桃子、木村美月、秀和泉、田中茂、酒井規雄、石原熊寿
2. 発表標題 ポリリン酸はLPSによるマクロファージ細胞内情報伝達の活性化と炎症関連分子の産生を調節する
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

広島大学大学院医系科学研究科神経薬理学研究室 <a href="http://home.hi-roshima-u.ac.jp/yakuri/">http://home.hi-roshima-u.ac.jp/yakuri/</a>
---

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	酒井 規雄  (Sakai Norio)  (70263407)	広島大学・医系科学研究科(医)・教授    (15401)	

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
---------	---------