

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03377

研究課題名(和文) グリア細胞時系列制御とPET/MRI撮像の組み合わせによる炎症回路の遷延化解析

研究課題名(英文) Analysis of CNS inflammatory circuit by combination of glial cell regulation and PET / MRI imaging

研究代表者

白川 久志 (Shirakawa, Hisashi)

京都大学・薬学研究科・准教授

研究者番号：50402798

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)：近年、認知症の病態メカニズムとして、生活習慣病等により脳が慢性的な低血流状態になり、髄鞘を形成するオリゴデンドロサイトの機能異常や細胞死である白質傷害が起き、神経細胞死に至る前段階で、認知機能障害などの神経機能異常を引き起こすことが明らかになりつつあるが、その詳細な病態機序や防御機構には多くの未解明な点が残されてきた。本研究では、シナモン主成分のシナムアルデヒド等に感受性のあるTRPA1の遺伝子欠損マウスを用いて、慢性脳低灌流(BCAS)モデルを作製し詳しく解析したところ、アストロサイトTRPA1がLIFの産生を介して髄鞘形成を促進し、病態保護的な役割を果たしていることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

最近、アルツハイマー型認知症は、アミロイド に対する抗体医薬品の新薬承認により大きな話題となっています。一方、アルツハイマー型認知症を『脳血管障害』と捉える研究もまた大きな注目を集めており、脳血管障害や慢性脳低灌流を防ぐことは、白質傷害を経て惹起される認知機能障害の『予防』にも『治療』にもつながることが示されつつありますが、その病態機序や内因性防御機構は、ほとんど解明されていません。研究代表者らの一連の研究成果により、その病態の一端と生体側の防御機構の一部が明らかとなったことから、今後の認知症研究では「白質を保護する」という防御機構に対して、創薬戦略として、さらに注目が集まると考えられます。

研究成果の概要(英文)：Emerging evidence suggests that lifestyle diseases and other factors cause chronic cerebral hypoperfusion (CCH), which leads to functional abnormalities of myelin sheath-forming oligodendrocytes, resulting in white matter injury and cognitive impairment. However, the pathological mechanism of CCH-induced various types of dementia remains to be elucidated and effective therapeutic interventions are still under development. In this study, we used a mouse model of chronic cerebral hypoperfusion (bilateral carotid artery stenosis; BCAS) and analysed it in detail using TRPA1-KO and cell-specific conditional TRPA1-KO mice and cinnamaldehyde, a TRPA1 agonist. The present results showed that TRPA1 deficiency exacerbates BCAS-induced white matter injury and cognitive impairment, and that astrocyte TRPA1 plays a pathoprotective role by promoting myelination through the production of LIF. Therefore, TRPA1 stimulation may be a promising therapeutic approach for various types of dementia.

研究分野：病態薬理学

キーワード：慢性脳低灌流 アストロサイト オリゴデンドロサイト前駆細胞 TRPチャンネル 認知機能障害 炎症性サイトカイン 白質傷害 核医学イメージング

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病や脳血管性認知症をはじめとする認知症は、超高齢社会を迎え患者数の増大が世界中で大きな問題となっているが、その創薬研究は停滞していると言える。その理由としては、これまでの認知症の基礎研究は、神経細胞が広範に傷害され認知機能障害が極度に悪化した時期の患者やそのような動物モデルを用いることが多く、認知症に移行する確率が高いと考えられている病態初期に脳内で何が起きているか、ということにあまり注目してこなかったのが原因とも考えられる。

認知症においては、高血圧・糖尿病・脂質異常症などの生活習慣病が危険因子として知られており、最終的には神経細胞の広範な脱落に至る。¹⁻³⁾ 近年、生活習慣病の治療が、認知症の「予防」にも「病態増悪」にも深く関わっていることが示されつつあり、その病態機序として、生活習慣病等の病的要因による動脈硬化・血管狭窄により脳血流が慢性的に低下し、髄鞘(ミエリン鞘)を形成する成熟オリゴデンドロサイトの機能異常や細胞死である白質傷害が起これ、その過程ではグリア細胞の異常な活性化が観察され、結果的に神経機能異常が引き起こされることが明らかになりつつある。⁴⁻⁶⁾ 慢性脳低灌流がどのようにして認知症病態を引き起こすのか、グリア細胞の異常活性化は認知症病態への程度関与するのかなどといった点は、その時系列も含めはっきりとは定まっていない。また白質傷害、すなわち脱髄をどのように検知するのか、治療薬を創製する際にどの分子を標的とするかといった情報もほとんど明らかになっていなかった。

2. 研究の目的

そこで研究代表者らは、慢性脳低灌流がどのようにして認知症病態を引き起こすのかを探るべく、慢性的に脳血流量を低下させ、比較的緩やかに脳を低灌流状態にすることで認知機能障害を引き起こすモデルとして、マウスの両方の総頸動脈に直径0.18 mmの微小コイルを装着して作成する両側総頸動脈狭窄 (bilateral common carotid artery stenosis: BCAS) モデルの実験系を確立した。⁷⁾ この BCAS モデルでは、狭窄 2 時間後の脳血流量は前値の約 70%まで低下し、その後徐々に回復するものの 4 週間後でも脳血流低下が維持される。⁸⁾ 研究代表者らは、本研究課題の開始前に、この BCAS マウスを処置後 28 日間観察したところ、虚血性脳卒中等で観察されるような脳梗塞状態にはならず、高次脳記憶を担う大脳皮質や海馬において何ら神経細胞死は起きていないが、認知行動試験(Y-maze 試験と新奇物体認識試験)により評価される認知機能障害が惹起されることを認め、⁷⁾ この結果は、マウス用の酸素 15 (¹⁵O) 標識ガスを用いたポジトロン断層法により侵襲的に脳酸素代謝測定を行うことで確認した。⁹⁾ この BCAS マウスの脳梁部を詳細に解析することで、認知機能障害が観察されるよりも早い時期の BCAS 処置 14 日後において、血液脳関門 (blood-brain barrier, BBB) の軽度な破綻および活性酸素種の発生が起きることを見出し、活性酸素種に感受性があり、脳のミクログリアに強く発現している TRP チャネルである TRPM2 を介してミクログリアが活性化し、炎症性サイトカインである IL1 β 、TNF α および IL6 の増加を特徴とする中枢神経系(CNS)炎症が起き、特に白質部分に傷害が惹起されることで認知機能障害に至っていることが明らかとしていた。⁷⁾

中枢神経系には、他の TRP チャネルファミリーとして TRPA1 チャネルが発現している。この TRPA1 は、一般的にシナモンやワサビの受容体として知られ、温和な熱や活性酸素種にも感受性のあるイオンチャネルである。¹⁰⁾ 脳における役割はいくつか報告はあるものの、¹¹⁻¹³⁾ 認知機能障害における役割については不明な点が多く残されていた。そこで本研究課題では、マウス BCAS モデルにおける TRPA1 チャネルの病態生理学的役割に着目して解析を進めた。

3. 研究の方法

すべての動物実験は、各大学の動物実験委員会の倫理指針に従って事前に承認を受けた後に実施された。遺伝子改変動物は Jackson Laboratory から購入、もしくは研究協力者との共同研究により実験に用いた。マウス両側総頸動脈狭窄 (bilateral common carotid artery stenosis, BCAS) モデルは、野生型および TRPM2 遺伝子を欠損した雄性 C57BL/6J 系マウス (体重 20-30 g、9 週齢) を使用した。マウスを 2-5%イソフルランにより麻酔導入し、手術中は 1.5%の濃度で麻酔を維持した。マウスをうつ伏せにした状態で heating pad system で 37.0°C に維持した。正中線に沿って頸部を切開し、両側総頸動脈について露出および迷走神経を剥離した後、0.18 mm の微小コイル (沢根スプリングまたは小松スプリング) を装着することにより BCAS モデルを作製した。BCAS 手術または偽(Sham)手術後、切開創部を縫合糸にて縫合し、麻酔より覚醒した後に飼育ケージに移動させ手術前と同条件にて飼育した。ミエリン鞘蛍光染色は厚さ 20 μ m の凍結脳切片を 0.1% Triton-X100 を含む PBS にて透過処理を施した後、FluoroMyelin Green (1:300, Molecular probes) により髄鞘を染色し、PBS による洗浄後、

共焦点顕微鏡にて緑色光を観察した。新奇物体認識試験を行う際には、1日10分間、30 Lxの照明下で観察箱(30 cm x 30 cm x 30 cm)にて3日間馴化させ、翌日に獲得試行として同一の観察箱に黄色三角柱および青色四角錐を配置し、10分間マウスに自由に探索させた。その6時間後に、テスト試行として青色四角錐を新奇物体(木目の球体)に変え、再度マウスに10分間自由に探索させた。獲得試行については青色四角錐への、テスト試行については木目の球体への探索時間および総探索時間に占める割合をそれぞれ行動量および嗜好性の指標として評価した。

培養アストロサイトおよび培養オリゴデンドロサイト前駆細胞 *in vitro* 実験系を得るためには、生後0-2日齢のC57BL/6Jマウス的大脑皮質から細胞を摘出・単離し、75 cm²のベントキャップフラスコに播種し、5% CO₂、37°Cの環境下で2-4週間維持した。各グリア細胞の単離はシェーカーを用いた振とう法により行い、再播種後に各種実験に用いた。

定量的RT-PCRは、StepOne Real-Time PCR SystemとTHUNDERBIRD SYBR qPCR Mixを用いて常法により行った。統計解析はGraphPad Prism 9を用いた。データは平均値±SEMで示し、P < 0.05を統計的に有意とみなした。

4. 研究成果

はじめに、TRPA1欠損マウスにBCAS手術を施して症状を観察したところ、手術後14日目という野生型マウスでは特に障害が観察されない早期から、白質傷害および認知機能障害が発症することが明らかとなった。そこでTRPA1活性化の役割を調べるために、TRPA1刺激薬であるシナモン主成分cinnamaldehyde (CA, 100 mg/kg)の効果を検討した。軽度な脱髄が発症し始めているBCAS手術15日後から10日間連続で野生型マウスに投与した結果、溶媒を投与し続けた群では観察される白質傷害や認知機能障害が、CAを連日投与した群では全く観察されなかった。¹⁴⁾ この結果は、TRPA1には何らかの保護的な役割があり、慢性脳低灌流の病態初期におけるTRPA1刺激が認知機能傷害の病態発症を抑制するための重要な治療戦略に成り得ることを示している。

次に組織学的検討により評価した結果、脳梁においてBCAS手術により野生型マウスで観察されるアストロサイトの活性化が、TRPA1欠損マウスではほとんど観察されなかった。そこでCre-loxPシステムを用いて各細胞特異的にTRPA1を遺伝子欠損させて詳しく検討したところ、BCAS誘発白質傷害および認知機能障害は、内皮細胞やオリゴデンドロサイト系細胞特異的なTRPA1欠損では何ら変化は確認されず、アストロサイト特異的なTRPA1欠損によってのみ促進されることが明らかとなった。¹⁴⁾ これは、脳内においてアストロサイトに発現するTRPA1が、慢性脳低灌流による認知機能障害の病態に深く関与しており、生体が有する防御機構に重要であることを強く示している。

そこで、BCAS手術による発現変動遺伝子群をRNAシーケンス解析より網羅的に調べたところ、アストロサイト関連遺伝子の発現変動が見いだされ、著者らはそのなかでも、白質傷害に関連する「白血病阻止因子(leukemia inhibitory factor: LIF)」に着目した。LIFは、白血球に対する分化誘導、神経細胞分化の誘導などに関与することが知られている多機能サイトカインであるが、CNSではアストロサイトから遊離されるLIFがオリゴデンドロサイト前駆細胞からミエリンを形成する成熟オリゴデンドロサイトへの分化を促進することが知られている。¹⁵⁾ *In vivo* 実験において検証した結果、BCAS処置14日目にて野生型マウスのアストロサイトではLIFの発現上昇が観察され、その上昇は、TRPA1遺伝子欠損により減少することが明らかとなった。そこで初代培養のアストロサイトを用いて更なる検討を行った。H₂O₂処置によりTRPA1刺激を受けた野生型の初代培養アストロサイトではLIF発現が増加したが、TRPA1遺伝子欠損の初代培養アストロサイトでは増加せず、さらにH₂O₂処置によりTRPA1刺激を受けたアストロサイトの培養上清を培養オリゴデンドロサイト前駆細胞(OPC)に移したところ、OPCの髄鞘形成能が促進されることが見出された。これらの結果から、アストロサイトのTRPA1活性化は、LIFの産生を介して髄鞘形成を促進し、慢性脳低灌流による白質傷害やそれに続く認知機能障害の早期発症を予防する保護的な役割を果たしていることが明らかとなった。¹⁴⁾

損傷したCNS組織において、アストロサイトは神経保護、BBBの維持、炎症の制御に寄与しているため、¹⁶⁾ アストロサイトから放出されたLIFは、OPCに作用して髄鞘形成を促進するだけでなく、隣接するアストロサイトにも作用し、CNS組織の修復に寄与すると考えられる。そこで、病態早期である14日目の野生型マウスとTRPA1欠損マウスのBBB機能を比較したところ、野生型マウスはアストロサイト数が有意に増加し、BBBの透過性に有意な変化は見られなかったが、TRPA1欠損マウスでは、アストロサイト数は変化せず、BBBの透過性は有意に増加した。¹⁴⁾ このことは、TRPA1の欠損がアストロサイトの機能不全を引き起こすことで、BBBの完全性が維持されない可能性を示している。さらに、LIFやその関連分子がオートクラインおよび/またはパラクラインの細胞外シグナルとして働き、認知機能障害の病態においてBBB損傷からも保護していることを暗示している可能性も考えられるが、この点については、さらなる研究が必要である。一連の結果をまとめると、アストロサイトのTRPA1活性化が、

認知症病態の進行に対する内因性の生体防御機構として働いている可能性が示された¹⁴⁾(下図)

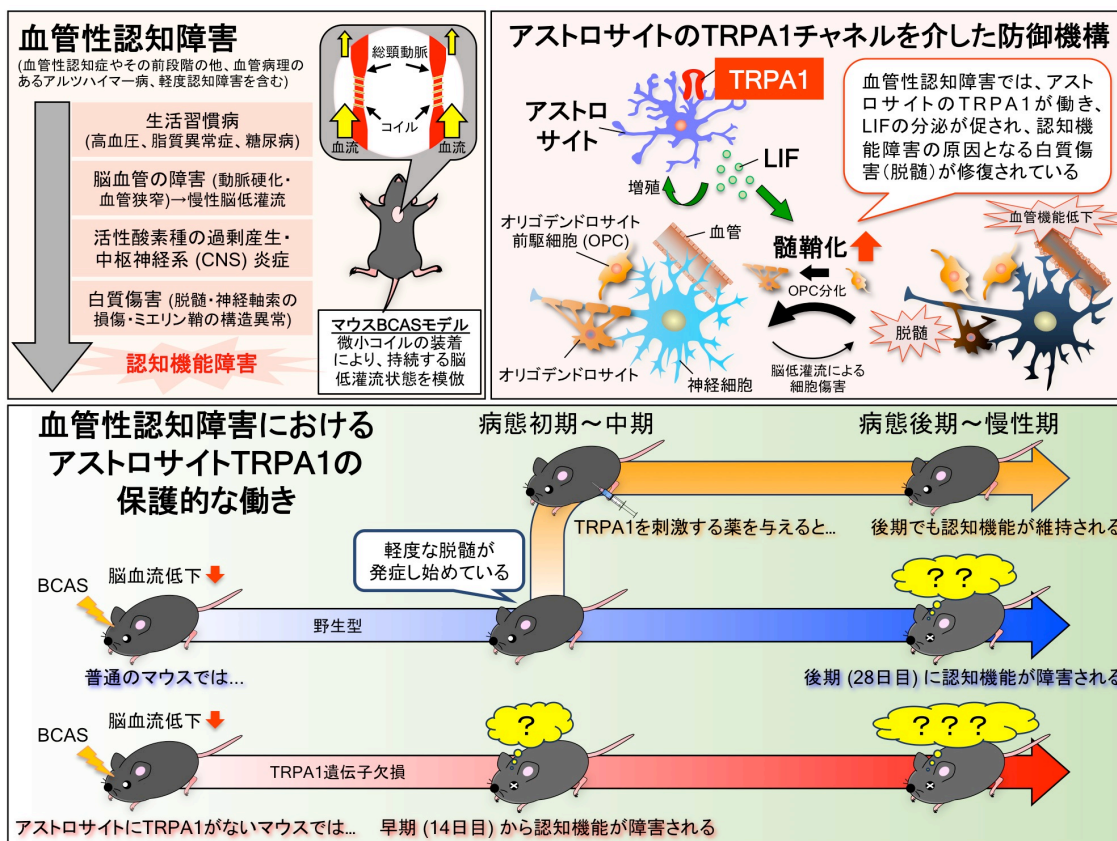


図:マウス BCAS モデルにおける TRPA1 を介した病態保護メカニズム

一方、並行して研究代表者らは、脱髄を描出する核医学イメージング研究にも共同研究で取り組んだ。ミエリン鞘(髄鞘)は神経軸索を覆う脂質多層膜であり、前述したように、神経伝達およびその効率化に必要であり、その脱落/変性、すなわち「脱髄」は認知機能障害の発生と深く関連していることが知られている。^{4,6)}つまり、ミエリン鞘の *in vivo* イメージングは、薬剤の開発、早期診断や病態の時系列解析に有用であると強く考えられる。そこで本研究では並行して、CNS の代表的な脱髄疾患である多発性硬化症のモデルマウスも用いて、脱髄を描出する核医学イメージング研究を推進した。

はじめに、8種類の新規放射性ヨウ素化 3-フェニルクマリン誘導体を設計・合成し、評価した。正常マウスを用いた生体内分布試験では、すべての化合物が注射後2分で2.5~5.0% ID/gの範囲で十分な脳内取り込みを示した。*ex vivo* オートラジオグラフィーでは、ジメチルアミノ基を有する^{[125I]18}と^{[125I]21}は正常マウスの脳でミエリンに対して高い結合親和性を示した。また、実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)マウスの脊髄白質における^{[125I]21}の放射能蓄積量は、未発症マウスに比べて低値であった。これらの結果から、^{[123I]21}が、がミエリンの *in vivo* イメージングのための SPECT 用プローブとして可能性を有することが示唆された。¹⁷⁾

次に、4種類のジアルキルオキサジアゾール誘導体の開発を行った。そのうち^{[125I]1,3,4-PODP-DM}は、正常マウスを用いた *ex vivo* オートラジオグラフィーにおいて、白質と灰白質の放射能蓄積比が、最も高い化合物であった。^{[125I]1,3,4-PODP-DM}は、EAEマウスの脊髄だけでなく、リゾホスファチジルコリン(LPC)注射後の脳の *ex vivo* オートラジオグラフィー画像でも脱髄を検出した。さらに、^{[123I]1,3,4-PODP-DM}は、SPECT でマウスの脳における LPC 誘発脱髄を画像化することができた。これらの結果は、^{[123I]1,3,4-PODP-DM}がミエリンの *in vivo* イメージングのための SPECT 用プローブとして可能性を有することが示唆された。¹⁸⁾

最後に、4種の放射性ヨウ素化ベンゾオキサゾール(BO)およびベンゾチアゾール(BT)誘導体を開発し、評価した。正常マウスを用いた生体内分布試験では、3種類の化合物(^{[125I]BO-1}、^{[125I]BO-2}、^{[125I]BT-2})は、注射後2分で中程度の脳内取り込み(それぞれ2.7、2.9、2.8% ID/g)を示した。正常マウスを用いた *ex vivo* オートラジオグラフィーでは、^{[125I]BO-2}が最も好ましい白質と灰白質の放射能蓄積比を示した。さらに、^{[125I]BO-2}の放射能は、リゾホスファチジルコリン誘発脱髄領域で減少した。これらの結果から、^{[123I]BO-2}がミエリンの *in vivo* イメージングのための SPECT 用プローブとして可能性を有することが示唆された。¹⁹⁾

最近、アルツハイマー型認知症は、アデュカヌマブやレカネマブといったアミロイドβに対する抗体医薬品の新薬販売により大きな話題となっているが、アルツハイマー型認知症を『脳血管障害』と捉える概念もまた、最近注目を集めつつある。しかしながら、このような脳血管障害の側面を有する認知症の病態に対して、どのようにして新規創薬標的を見いだしていくか、という研究は遅々として進んでいないのが現状である。本研究課題の成果として、脳内で最も多く存在するグリア細胞であるアストロサイトが、TRPA1 活性化から LIF 産生・遊離、OPC 分化促進という経路により、慢性脳低灌流による白質傷害を防ぎ、最終的に認知機能障害への進行を抑制するという、新たな生体保護機構を担っていることが明らかとなった。¹⁴⁾ さらに、脳への血液供給が不十分となる“慢性脳低灌流”や、脱髄に代表される“白質傷害/脱髄”は、アルツハイマー型/血管性認知症の他、パーキンソン病、多発性硬化症、うつ病、統合失調症、てんかんなどの患者においても共通して観察されている。²⁾ そのため今後は、上記のような様々な CNS 疾患でも「白質を保護する」という防御機構に対してさらに注目が集まり、これが有望な創薬戦略になることが期待される。

参考文献

- 1) Zlokovic B.V., *Nat. Rev. Neurosci.*, **12**, 723-738 (2011).
- 2) Iadecola C., *Neuron*, **80**, 844-866 (2013).
- 3) Deschaintre Y. *et al.*, *Neurology*, **73**, 674-680 (2009).
- 4) Douaud G. *et al.*, *J. Neurosci.*, **33**, 2147-2155 (2013).
- 5) Iturria-Medina Y. *et al.*, *Nat. Commun.*, **7**, 11934 (2016).
- 6) Li Z. *et al.*, *Neuroimage Clin.*, **38**, 103389 (2023).
- 7) Miyanohara J. *et al.*, *J. Neurosci.*, **38**, 3520-3533 (2018).
- 8) Ishikawa H. *et al.*, *J. Cereb. Blood Flow. Metab.*, **43**, 18-36 (2023).
- 9) Temma T. *et al.*, *J. Cereb. Blood Flow. Metab.*, **37**, 3334-3343 (2017).
- 10) Sakaguchi, R., Mori, Y., *Free. Radic. Biol. Med.*, **146**, 36-44 (2020).
- 11) Shigetomi, E., *et al.*, *Nat. Neurosci.*, **15**, 70-80 (2011).
- 12) Hamilton N. B. *et al.*, *Nature*, **529**, 523-527 (2016).
- 13) Pires P. W., Earley S., *eLife*, **7**, e35316 (2018).
- 14) Kakae M. *et al.*, *Sci. Adv.*, **9**, eadh0102 (2023).
- 15) Metcalfe S. M., *Med. Drug. Discov.*, **2**, 100006 (2019).
- 16) Escartin C. *et al.*, *Nat. Neurosci.*, **24**, 312-325 (2021).
- 17) Watanabe H. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **30**, 127562 (2020).
- 18) Watanabe H. *et al.*, *ACS Chem. Neurosci.*, **13**, 363-369 (2022).
- 19) Watanabe H. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **103**, 129691 (2024).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kakae Masashi, Tabori Shota, Morishima Misa, Nagayasu Kazuki, Shirakawa Hisashi, Kaneko Shuji	4. 巻 514
2. 論文標題 Depletion of microglia ameliorates white matter injury and cognitive impairment in a mouse chronic cerebral hypoperfusion model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1040 ~ 1044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.05.055	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 Kakae Masashi, Miyanohara Jun, Morishima Misa, Nagayasu Kazuki, Mori Yasuo, Shirakawa Hisashi, Kaneko Shuji	4. 巻 408
2. 論文標題 Pathophysiological Role of TRPM2 in Age-Related Cognitive Impairment in Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 204 ~ 213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2019.04.012	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 Miyamura Sakie, Matsuo Nagisa, Nagayasu Kazuki, Shirakawa Hisashi, Kaneko Shuji	4. 巻 9
2. 論文標題 Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein 35-55 (MOG 35-55)-induced Experimental Autoimmune Encephalomyelitis: A Model of Chronic Multiple Sclerosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BIO-PROTOCOL	6. 最初と最後の頁 e3453
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21769/BioProtoc.3453	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 Hiroyuki, Sakai Shiori, Iikuni Shimpei, Shimizu Yoichi, Shirakawa Hisashi, Kaneko Shuji, Ono Masahiro	4. 巻 30
2. 論文標題 Synthesis and biological evaluation of radioiodinated 3-phenylcoumarin derivatives targeting myelin in multiple sclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 127562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2020.127562	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 Asao Yasunori, Tabori Shota, Kakae Masashi, Nagayasu Kazuki, Shibasaki Koji, Shirakawa Hisashi, Kaneko Shuji	4. 巻 529
2. 論文標題 Transient receptor potential vanilloid 4 agonist GSK1016790A improves neurological outcomes after intracerebral hemorrhage in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 590 ~ 595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.06.103	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 Ohashi Kana, Shibasaki Koji, Nakazawa Hayaki, Kunimasa Ryotaro, Nagayasu Kazuki, Shirakawa Hisashi, Kaneko Shuji	4. 巻 44
2. 論文標題 Transient Receptor Potential Melastatin 3 Is Functionally Expressed in Oligodendrocyte Precursor Cells and Is Upregulated in Ischemic Demyelinated Lesions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 181 ~ 187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-00510	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 Tabori Shota, Hiyama Haruka, Miyake Takahito, Yano Yuichi, Nagayasu Kazuki, Shirakawa Hisashi, Nakagawa Takayuki, Mori Yasuo, Kaneko Shuji	4. 巻 146
2. 論文標題 MrgprB4 in trigeminal neurons expressing TRPA1 modulates unpleasant sensations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 200 ~ 205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.04.006	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 Nakajima Hiroki, Fujita Sayaka, Kakae Masashi, Nagayasu Kazuki, Oh hora Masatsugu, Shirakawa Hisashi, Kaneko Shuji	4. 巻 70
2. 論文標題 Orai2 channel regulates prostaglandin <sc>E</sc> production in <sc>TNF</sc> stimulated astrocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Glia	6. 最初と最後の頁 1666 ~ 1680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/glia.24188	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 Hiroyuki, Maekawa Rinka, Iikuni Shimpei, Kakae Masashi, Matsuo Nagisa, Shirakawa Hisashi, Kaneko Shuji, Ono Masahiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Characterization of Radioiodinated Diaryl Oxadiazole Derivatives as SPECT Probes for Detection of Myelin in Multiple Sclerosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Chemical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 363 ~ 369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscemneuro.1c00753	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 Yamashita Shiori, Dozono Naoki, Tobori Shota, Nagayasu Kazuki, Kaneko Shuji, Shirakawa Hisashi, Ueda Hiroshi	4. 巻 24
2. 論文標題 Peripheral Beta-2 Adrenergic Receptors Mediate the Sympathetic Efferent Activation from Central Nervous System to Splenocytes in a Mouse Model of Fibromyalgia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24043465	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 Kakae Masashi, Nakajima Hiroki, Tobori Shota, Kawashita Ayaka, Miyahara Jun, Morishima Misa, Nagayasu Kazuki, Nakagawa Takayuki, Shigetomi Eiji, Koizumi Shuichi, Mori Yasuo, Kaneko Shuji, Shirakawa Hisashi	4. 巻 9
2. 論文標題 The astrocytic TRPA1 channel mediates an intrinsic protective response to vascular cognitive impairment via LIF production	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eadh0102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.adh0102	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 Zhou Zijian, Nagayasu Kazuki, Shirakawa Hisashi, Kaneko Shuji	4. 巻 46
2. 論文標題 Specific Cellular Effects of Low Bortezomib Concentrations on Purified Cultures of Schwann Cells, Satellite Glial Cells, Macrophages, and Dorsal Root Ganglion Neurons	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 102 ~ 110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00668	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 Suzuki Mari, Zhou Zi Jian, Nagayasu Kazuki, Shirakawa Hisashi, Nakagawa Takayuki, Kaneko Shuji	4. 巻 46
2. 論文標題 Inhibitors of the Mechanistic Target of Rapamycin Can Ameliorate Bortezomib-Induced Peripheral Neuropathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1049 ~ 1056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00861	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 Hiroyuki, Ikawa Miho, Kakae Masashi, Shirakawa Hisashi, Kaneko Shuji, Ono Masahiro	4. 巻 103
2. 論文標題 Synthesis and biological evaluation of radioiodinated benzoxazole and benzothiazole derivatives for imaging myelin in multiple sclerosis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 129691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2024.129691	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35件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Koki Nagaoka, Takuya Nagashima, Nozomi Asaoka, Hiroki Yamamoto, Chihiro Toda, Gen Kayanuma, Soni Siswanto, Kazuki Nagayasu, Hisashi Shirakawa, Shuji Kaneko
2. 発表標題 Data mining approach for the treatment of drug adverse effects: dopamine D2 receptor antagonists-induced tardive dyskinesia can be inhibited by acetaminophen via striatal TRPV1
3. 学会等名 第43回 日本生物学的精神医学会・第51回日本神経精神薬理学会 合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masashi Kakae, Hiroki Nakajima, Shota Tabori, Misa Morishima, Kazuki Nagayasu, Hisashi Shirakawa, Shuji Kaneko
2. 発表標題 The protective role of TRPA1 in chronic cerebral hypoperfusion-induced cognitive impairment and white matter injury
3. 学会等名 第64回 日本神経化学学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白川久志
2. 発表標題 慢性脳低灌流症における活性酸素種感受性イオン チャネルの重要性
3. 学会等名 第11回 日本脳血管・認知症学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松尾風紗、谷山一修、永安一樹、白川久志、植田 弘師、金子周司
2. 発表標題 マウス多発性硬化症モデルにおけるLPA1受容体の役割の解明
3. 学会等名 第140回 日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大橋佳奈、松尾風紗、永安一樹、白川久志、金子周司
2. 発表標題 マウス多発性硬化症モデル重症度に対するオリゴデンドロサイト前駆細胞の寄与
3. 学会等名 第31回 神経行動薬理若手研究者の集い
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大橋佳奈、松尾風紗、永安一樹、白川久志、金子周司
2. 発表標題 Contribution of oligodendrocyte precursor cells to disease severity in a mouse model of multiple sclerosis
3. 学会等名 第97回 日本薬理学会年会（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 白川久志
2. 発表標題 Pathophysiological significance of reactive oxygen species-sensitive TRP channels in chronic cerebral hypoperfusion-related CNS diseases
3. 学会等名 第99回 日本生理学会大会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 抱 将史、森嶋 美沙、戸堀翔太、永安一樹、白川久志、金子周司
2. 発表標題 マウス慢性脳低灌流モデルにおけるTRPA1の病態生理学的役割
3. 学会等名 2020年度TRPチャネル研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中澤駿基、大橋佳奈、永安一樹、白川久志、金子周司
2. 発表標題 中枢神経系の炎症条件下におけるオリゴデンドロサイト前駆細胞の機能変化
3. 学会等名 第70回 日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 白川久志、金子周司
2. 発表標題 中枢性疾患の非自律性神経機能障害におけるグリア細胞TRPチャネル
3. 学会等名 第93回 日本生化学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masashi Kakae, Hiroki Nakajima, Misa Morishima, Shota Tobori, Kazuki Nagayasu, Hisashi Shirakawa, Shuji Kaneko
2. 発表標題 TRPA1 plays a protective role in cognitive impairment and white matter injury in chronic cerebral hypoperfusion
3. 学会等名 第94回 日本薬理学会年会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊裕之、左海汐梨、志水陽一、飯國慎平、白川久志、金子周司、小野正博
2. 発表標題 多発性硬化症の画像診断を目的としたミエリン標的SPECTイメージングプローブの開発
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前川鈴香、渡邊裕之、飯國慎平、抱 将史、松尾凧紗、白川久志、金子周司、小野正博
2. 発表標題 多発性硬化症の診断を目的としたミエリンイメージングプローブの開発：放射性ヨウ素標識ジアリールオキサジアゾール誘導体の合成と評価
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hisashi Shirakawa, Jun Miyanohara, Masashi Kakae, Kazuki Nagayasu, Shuji Kaneko
2. 発表標題 TRPM2 channel in microglia contributes to CNS inflammation and cognitive impairment in chronic cerebral hypoperfusion
3. 学会等名 European Meeting on Glial cells in health and disease, 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白川久志、抱 将史、宮之原遵、永安一樹、金子周司
2. 発表標題 加齢に伴い進行する認知機能低下におけるTRPM2の病態生理学的役割
3. 学会等名 Neuro2019 ; 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柴田沙織、富澤恵里、三宅崇仁、永安一樹、白川久志、金子周司
2. 発表標題 TRPV4開口はミクログリアの活性化状態を抗炎症型へ分極させる
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 抱 将史、森嶋美沙、戸堀翔太、永安一樹、白川久志、金子周司
2. 発表標題 Pathophysiological role of reactive astrocytes in a mouse chronic cerebral hypoperfusion model
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 抱 将史、森嶋美沙、戸堀翔太、永安一樹、白川久志、金子周司
2. 発表標題 Involvement of reactive astrocytes in cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion
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 白川久志、富澤恵里、栗田沙織、永安一樹、金子周司
2. 発表標題 ミクログリアにおいてTRPV4開口はLPS誘発IL10産生を促進し抗炎症型へ分極させる
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 前川鈴香、渡邊裕之、飯國慎平、志水陽一、松尾凧紗、白川久志、金子周司、小野正博
2. 発表標題 多発性硬化症の診断を目的としたミエリン標的核医学分子イメージングプローブの開発
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 山下志織、堂園直貴、永安一樹、白川久志、植田弘師、金子周司
2. 発表標題 線維筋痛症モデルにおける自律神経および脾細胞の関与
3. 学会等名 第72回 日本薬学会 関西支部総会・大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷山一修、松尾凧紗、永安一樹、白川久志、植田弘師、金子周司
2. 発表標題 マウス多発性硬化症モデルにおけるリゾホスファチジン酸受容体LPA1の関与
3. 学会等名 第72回 日本薬学会 関西支部総会・大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masashi Kakae, Hiroki Nakajima, Shota Tabori, Ayaka Kawashita, Jun Miyanohara, Misa Morishima, Kazuki Nagayasu, Eiji Shigetomi, Schuichi Koizumi, Yasuo Mori, Hisashi Shirakawa, and Shuji Kaneko
2. 発表標題 The astrocytic TRPA1 channel plays a protective role in vascular cognitive impairment
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 戸堀翔太, 山下志織, 抱 将史, 永安一樹, 白川久志, 金子周司
2. 発表標題 マウス神経障害性疼痛モデルにおけるTRPC3の病態生理学的役割
3. 学会等名 痛み研究会2022
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 抱 将史, 中島弘貴, 戸堀翔太, 川下綾香, 永安一樹, 白川久志, 金子周司
2. 発表標題 アストロサイトのTRPA1チャネルを介した血管性認知障害に対する内因性保護機能
3. 学会等名 日本薬学会 143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 戸堀翔太, 山下志織, 抱 将史, 永安一樹, 白川久志, 金子周司
2. 発表標題 マウス神経障害性疼痛モデルにおけるTRPC3 の関与
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山下志織、田中景吾、堂園直貴、戸堀翔太、玉田晃生、永安一樹、金子周司、植田弘師、白川 久志
2. 発表標題 マウス線維筋痛症モデルの疼痛形成・維持機構における交感神経系と脾臓の役割
3. 学会等名 第143回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masashi Kakae, Hisashi Shirakawa
2. 発表標題 The intrinsic protective mechanism of the astrocyte via LIF production through TRPA1 stimulation against vascular cognitive impairment
3. 学会等名 THE 50TH NAITO CONFERENCE Glia World - Glial Cells Governing Brain Functions (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川下綾香、抱将史、小野木晴哉、永安一樹、金子周司、白川久志
2. 発表標題 血管性認知障害におけるTRPA1作動薬の用量依存的な保護作用とその機序
3. 学会等名 第73回 日本薬学会 関西支部総会・大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 植村凧、大橋佳奈、谷山一修、永安一樹、金子周司、白川久志
2. 発表標題 マウス多発性硬化症モデルの病態早期におけるオリゴデンドロサイト前駆細胞の役割
3. 学会等名 第73回 日本薬学会 関西支部総会・大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 戸堀翔太、植村 凧、山下志織、谷山一修、永安一樹、金子周司、白川久志
2. 発表標題 神経障害性疼痛の形成におけるTRPC3の病態生理学的役割
3. 学会等名 第97回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山下志織、植田弘師、白川久志
2. 発表標題 マウス線維筋痛症モデルにおけるアドレナリン 2受容体と脾臓の役割
3. 学会等名 痛み研究会2023
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 白川久志
2. 発表標題 血管性認知機能障害における活性酸素種感受性TRPチャネルの二面性
3. 学会等名 第100回日本生理学会年会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 白川久志
2. 発表標題 繊維筋痛症モデルで考察する慢性疼痛の新たな分子メカニズム
3. 学会等名 Pain Expert Meeting in 北海道（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 白川久志、植田弘師
2. 発表標題 繊維筋痛症モデルにおける中枢-末梢連関異常の病態生理学的意義
3. 学会等名 第97回 日本薬理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
研究協力者	小野 正博 (Ono Masahiro) (80336180)		
研究協力者	渡邊 裕之 (Watanabe Hiroyuki) (40710786)		
研究協力者	金子 周司 (Kaneko Shuji) (60177516)		
研究協力者	永安 一樹 (Nagayasu Kazuki) (00717902)		
研究協力者	植田 弘師 (Ueda Hiroshi) (00145674)		

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
研究協力者	森 泰生 (Mori Yasuo) (80212265)		
研究協力者	小泉 修一 (Koizumi Schuichi) (10280752)		
研究協力者	繁富 英治 (Shigetomi Eiji) (00631061)		
研究協力者	中川 貴之 (Nakagawa Takayuki) (30303845)		
研究協力者	抱 将史 (Kakae Masashi) (50983011)		
研究協力者	三宅 崇仁 (Miyake Takahito) (70836866)		

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