

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H04044

研究課題名(和文) 認知的フレイルとシグナル伝達機能低下—早期発見から予防と克服へ—

研究課題名(英文) Association of cognitive frailty and signal transduction dysfunction.

研究代表者

遠藤 昌吾 (Endo, Shogo)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究部長

研究者番号：60192514

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：加齢に伴うオスマウスの行動変化を包括的に解析した。歩行や握力は6カ月齢付近から障害された。一方、高度の注意が必要な陳述記憶は18カ月齢付近から急激に障害され、高度の注意が不要な陳述記憶は緩やかに障害された。加齢に伴う記憶の低下はcAMP系の機能低下であると考え、cAMPを維持するシロスタゾールを用いて記憶の改善を試みた。22カ月齢から1か月間のシロスタゾール投与は記憶を顕著に改善した。シロスタゾール投与により、脳内グルコースの取り込み増加、脳炎症マーカーの低下が観察された。老化によるcAMP系の機能低下の阻止が認知機能を維持あるいは向上させる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトの老化のモデルとしてマウスが用いられているが、その月齢依存的な身体機能や認知機能は検討されてこなかった。今回、歩行機能や握力機能はかなり早い時期から低下観察されるが、認知機能は加齢がかなり進んでから障害を受けることが明らかになった。このことは、マウスの身体機能がヒトと同様であることを示しており、マウスをモデルとした結果がヒトへ外挿可能であることを示している。さらに、この結果をもとに、加齢に伴い機能低下が観察されるcAMP系維持の介入を行い、cAMP分解酵素阻害剤が記憶の維持だけでなく、脳の活動性上昇、脳の炎症低下をもたらすことを見出した。

研究成果の概要(英文)：We characterized functional aging in male C57BL/6J mice as a model of human aging through a multi-domain behavioral test battery. Physical function progressively declines, starting as early as 6 months of age in mice, while cognitive function begins to decline later, with considerable impairment present at 22 months of age. We hypothesized the impairment of cAMP function is responsible to the decline of memory. One-month administration of cilostazol, an inhibitor of cAMP degrading enzyme, markedly improved the impaired memory of 23-month-old mice associated with the upregulation of brain glucose uptake and the reduction of brain inflammation. cAMP pathway is a good target for the cognitive decline due to aging.

研究分野：老化神経科学

キーワード：加齢 認知機能 身体機能 注意 フレイル シロスタゾール cAMP 炎症

1. 研究開始当初の背景

フレイル・フレイル(Frailty、虚弱)は、高齢者において「運動不足や低栄養そして疾病などのストレスへの抵抗性が減少し(予備能力低下)、要介護に陥りやすい状態」である([1]—引用文献番号)。日本では65歳以上の12%、80歳以上の35%がフレイルである[2]。「ヒトは既に寿命限界に到達している」とすれば[3]、さらなる寿命の延伸によりフレイル高齢者は顕著に増加する。認知的(精神・心理的)、身体的、社会的の3種類のフレイルの中でも**認知的フレイル**や**MCI(Mild Cognitive Impairment)**は認知症や記憶障害につながることから、その克服は、高いQOL(Quality Of Life)を伴う“健康余命”延伸に重要である[2-7]。それゆえ、フレイル予防策の啓発と日常診療でのバイオマーカーによるフレイル診断は重要課題である。フレイルは可逆性を持つことから、早期発見された認知的フレイルは認知行動療法[8]や薬物治療[9,10]により、要介護への移行を阻止できる。事実、フレイルへの実験的臨床介入は要介護の減少と医療費削減をもたらし、高齢者のQOL向上に加え社会保障費削減に大きく貢献する。

認知的フレイルとシグナル伝達系の変化—「記憶を含む認知機能が30歳代からなぜ低下し続けるのか」についての明確な答えはない[11]。脳機能を支える細胞内シグナル伝達系の加齢依存的機能低下が原因の一つとして考えられるが、その詳細は不明である。加齢による認知機能低下にベータアミロイド($A\beta$)が追い打ちをかけて認知症を引き起こす。一方で、 $A\beta$ が蓄積しても認知機能が正常な高齢者が大部分である事が判明し[11]、ストレス抵抗性が低下したフレイル高齢者に対してのみ $A\beta$ が毒性を発揮して認知症を発症させる可能性が考えられる。

フレイル研究の現状—フレイル克服は健康余命延伸に重要であるにもかかわらず、フレイルは単一の“疾病”ではないこと、さらに、フレイルの動物モデルが存在しないため[12]、その分子機構解明は緒についたばかりである。

2. 研究の目的

cAMPに着目して認知的フレイルの本態に迫る本研究目的は以下の通りである；

1) **認知的フレイルモデルを確立**し「cAMP系が認知的フレイルに関与する」という仮説を検証する。

2) 脳の健康余命延伸を目指した「**認知的フレイルの予防・改善**」の方策を見いだす。

加齢や疾病に伴い様々なシグナル伝達系の機能は低下する[13-17]。シグナル伝達系の中でもcAMP系は種を越えてよく保存され、多様な生理機能を有する重要なシグナル伝達系であり[18-22]、記憶の各過程にも不可欠なシグナル伝達系であることを申請者らは明らかにしてきた[19,20]。これまでcAMP系の“遺伝子欠損(KO)マウス”により**機能“喪失”**の影響が明らかにされたが、“喪失”は加齢で観察される生理的な機能“低下”とは異なる。そこで、正常加齢マウスを用いてcAMP系を基盤とした介入方法を検討した。記憶維持に有効とされる“運動”療法は運動器に障害を持つ多くの高齢者(65歳以上の約7割)には適用できない。本研究で試みる薬物を用いた介入は高齢者に広く適用可能である。

3. 研究の方法

1) **老齢マウスの包括的生理・認知機能評価系の確立**

老齢マウスは、行動量の減少、運動能力の低下、不安の増加など若齢マウスとは異なる行動を示す[23]。また、モリス水迷路課題において老齢マウスは記憶が劣る[23]。モリス水迷路課題に加えバーンズ迷路、恐怖条件付けなどについて老齢マウスに適した記憶課題を申請者らの既報を参考に検討した[19,20, 23-25]。記憶に加えて、記憶に影響を与える諸要因(感覚受容試験(音、電流と熱)、活動量、概日リズム、不安様行動)について、6-22カ月齢のオスマウスの行動を包括的に解析した。

2) **cAMP系強化薬による記憶維持・改善の試み**

我々が認知機能改善薬として同定した、cAMP系強化薬シロスタゾール[23-25]が認知的フレイル症状の改善に及ぼす効果を検討した。

- 1) 正常加齢マウス(22カ月齢)に1ヶ月間シロスタゾールを混餌投与した。
- 2) マウスの生理機能・記憶を包括的に解析した。
- 3) 海馬などにおける、炎症や酸化ストレスに関与する分子群を解析した。
- 4) 脳の活動性を、FDG-PETを用いて評価した。

引用文献

1. International Assoc. Gerontol. Geriatrics, *White book on Frailty* (Vellas B ed.), 2016.
2. Shimada H et al, *J Am Med Dir Assoc.* 4, 518-24, 2013.
3. Dong X et al, *Nature* 538, 257-9, 2016.
4. Blazer DG et al, *Am.J.Geriatr.Psychi.* 24, 776-81, 2016.
5. Lindbergh CA et al, *Neuropsychol. Rev.* 26, 129-59, 2016.
6. Endo S, *Brain Aging, Therapeutic Intervention* (Thakur & Rattan eds), pp 219-38, Springer, 2012.
7. Yanai S, Endo S, *Aging Mechanisms* (Mori & Inhe eds), pp257-74, Springer, 2015.
8. Dobson KS, Dozois DJ, *Handbook of Cognitive-Behavioral Therapies*, Gilford Press, 1988.
9. Campo ND et al, *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 17, 913-20, 2016.
10. Gao LB et al, *Minerva Med.* 107, 108-13, 2016.

11. Jack CR et al, *JAMA Neurol.* **72**, 511-9, 2015.
 12. Kane AE et al, *Clin. Intervention Aging*, **11**, 1519-29, 2016.
 13. Scarpace PJ et al, *Drugs Aging* **1**, 116-29, 1991.
 14. Kelly MP, *Cell Signal.*, **42**, 281291, 2018.
 15. Wang X et al, *Biochi. Biophys. Acta.* **1842**, 1240-7, 2014.
 16. Zhen X et al, *J. Gerontol A.* **54**, B539-48, 1999.

17. Simonyi A et al, *Neurochem. Res.* **28**, 1375-8, 2003.
 18. Satoh Y et al, *J. Neurosci.* **27**, 10765-76, 2007.
 19. Kojima N et al, *J. Neurosci.* **28**, 6459-72, 2008.
 20. Borlikova G, Endo S, *Mol. Neurobiol.* **40**, 73-86, 2009.
 21. Endo S, *Clin. Neurosci.* **31**, 688-91, 2013.
 22. Satoh Y, Endo S, *Clin. Neurosci.* **31**, 649, 2013.
 23. Yanai S et al, *Neuropharmacol.* **129**, 57-68, 2018.
 24. Yanai S et al, *Psychopharmacol.* **231**, 2681-93, 2014.
 25. Yanai S et al, *Neuropharmacol.* **116**, 247-59, 2017.

4. 研究成果

1) 高齢マウスの包括的生理・認知機能評価

個体の生理機能が、いつからどのように低下していくのかは、その機能低下に対する介入の時期を決める上で極めて重要である。また、個々の生理機能は、表現系としてどのように低下していくのかに関する解析や研究は、極めて手間がかかることもあり、若齢と高齢を比較して報告する論文が大部分であった。また、高齢マウスでは、行動が大きく変化するため、再現性よく評価することは難しかった。そのため、加齢期間全体における生理機能変化を俯瞰して、介入時期などを決定するには不十分な研究が大部分であった。

そこで、我々は、5つ(3、6、12、18、22カ月齢)の月齢を選んで、各月齢のマウスについて2か月間に及ぶ包括的行動解析を行ない、その変化を追跡した(Figure 1-3; 詳細は Yanai and Endo, 2021 を参照)。各種の身体機能、認知機能は月齢依存して直線的に衰えるわけではないこと、それぞれの身体機能ごとに衰え方が異なることが明らかになった(Figure 2, 3)。握力などはかなり早い段階で衰えるが、各種認知機能の基盤となっている記憶は、ヒトと同様に通常老化ではかなり高齢まで維持されていた。

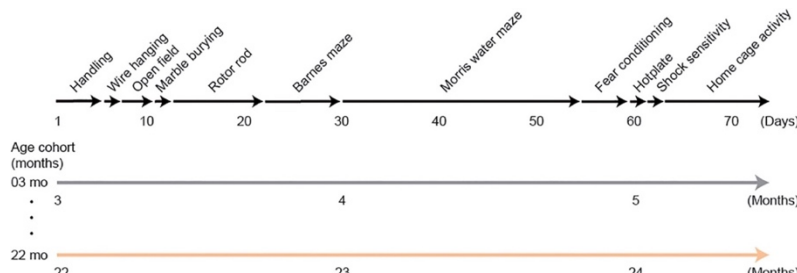


Figure 1. Schematic diagram of the experimental design for the behavioral test battery group. Mice were handled for 3 days, then they were subjected to a series of tests: wire hanging test, open field test, marble burying test, rotor rod test, Barnes maze, Morris water maze, Pavlovian fear conditioning task, hotplate test, electrical footshock sensitivity test, and home-cage activity assessment.

Approximately 2 months were required to complete the whole test battery. Therefore, 3- and 22-month-old mice at the beginning of the experiment were about 5 and 24 months old, respectively, when they completed the experiment.

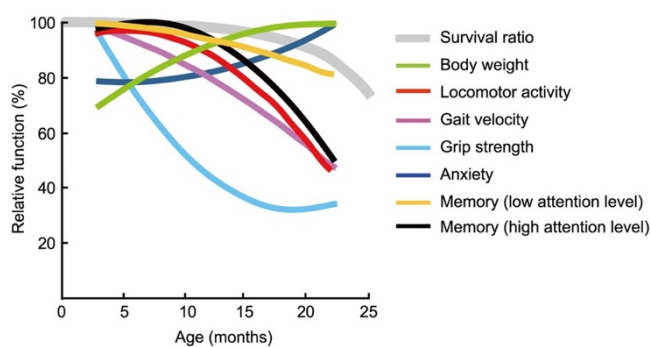


Figure 2. Pattern of functional aging differs depending on behavioral trait. Estimated age-related patterns of representative performance for each trait plotted as a function of age. Least squares method was used to determine age-related patterns from representative data of behavioral test battery (Table 2). With the exception of body weight and trait anxiety, behavioral traits across age cohorts had different rates and patterns of decline. Survival rate of the mouse is adapted and modified from Goto (2015).

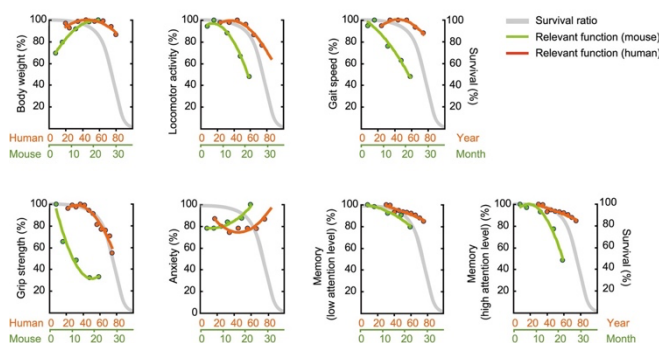


Figure 3. Assessment of functional aging in humans and mice. Age-related patterns were determined based on representative data (Table 2), and then superimposed onto survival rate. (A) Body weight, (B) locomotor activity, (C) gait velocity, (D) grip strength, (E) trait anxiety, (F) memory requiring low attention level, and (G) memory requiring high attention level. Survival rate is adapted and modified from Goto (2015). Original drawing is provided here courtesy of Goto (2015).

2) cAMP系強化薬による記憶維持・改善の試み

1)の結果において、記憶維持・改善に対して介入をどこで開始するかを明らかにすることができた。すなわち、若齢(3カ月齢、6カ月齢)と比較して、22カ月齢のオスマウスが特に高度の注意が必要なタスクにおいて有意に記憶が劣ることを明らかにした (Yanai and Endo, 2021)。そこで、22カ月齢から1ヶ月間、cAMPを分解する酵素の阻害剤であるシロスタゾールを混餌投与してその記憶改善効果について検討した(Figure 4-7; Yanai et al, 2022)。シロスタゾールは抗血小板薬として臨床的にも用いられている薬物である。

Figure 4, 5に示す通り、高度な注意が必要なタスクである、新奇物体探索課題およびモリス水迷路課題のプローブテストにおいて、1.5%シロスタゾール投与群の記憶が有意に改善されることを見出した。

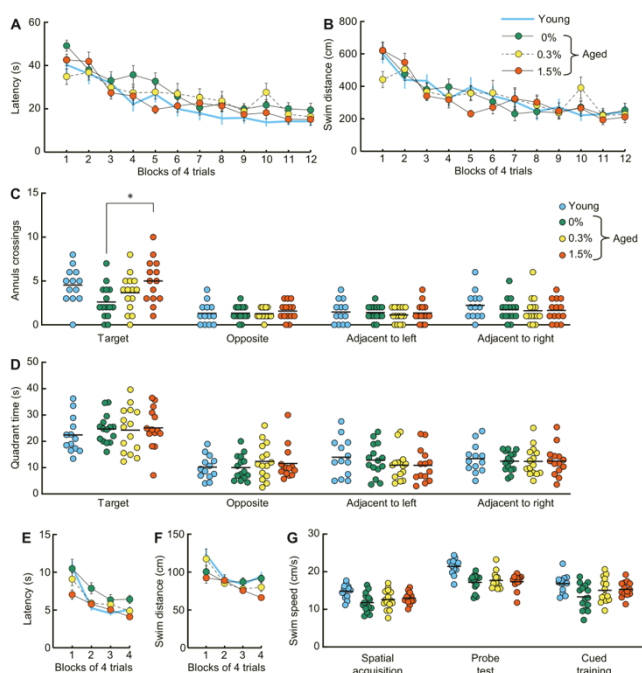


Figure 4. Cilostazol improves novel recognition memory in aged mice. (A) Schematic diagram of object recognition task and apparatus. After the mouse habituated in the empty arena (Trial 1) and became familiar with the three objects (F1, F2, D) placed in the arena (Trials 2–4), it was consecutively tested first on the object location test (Trial 5), in which one of the familiar objects (D) was displaced, and then on the novel object test (Trial 6), in which a familiar object (F2) was replaced by a novel (N) one. Statistical differences among groups were determined by two-way ANOVA. (B) Scatter dot plot representing number of contacts in the spatial change test (Trial 5). Among the three groups of aged mice, only the 1.5% cilostazol group made more contacts with the displaced object than with the familiar objects, showing a significant preference toward the displaced object ($p < 0.01$). (C) Scatter dot plot representing number of contacts in the object change test (Trial 6). Mice of the three dose groups intensively explored the novel object ($p < 0.001$).

However, there were no significant differences among the three groups. For panels B and C, 0, 0.3, and 1.5 represent the concentration (percentage) of orally administered cilostazol. Performance of 3-month-old young mice (Young) is shown as a reference but not included in statistical analyses. *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$. Horizontal bars indicate mean values.

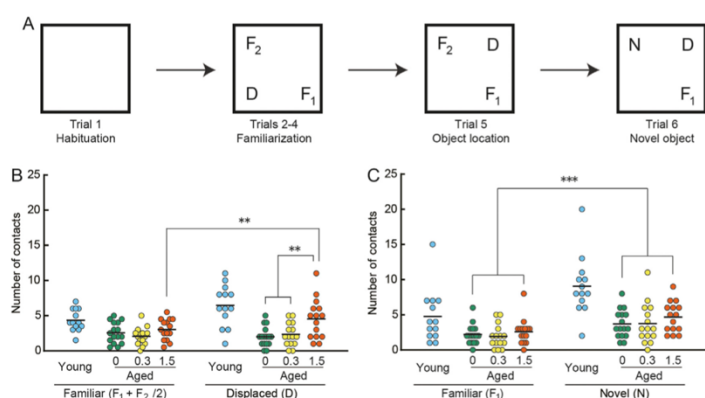


Figure 5. Cilostazol improves spatial memory and cued learning of aged mice in the Morris water maze. (A) Mean escape latency and (B) mean swim distance to the submerged platform decreased at a similar rate during acquisition training. Two-way ANOVA showed that performance over 12 days of acquisition training was similar for the three dosage groups of aged mice. (C) Scatter dot plot representing number of platform crossings (annulus crossings) during the probe test, which was conducted 1 day after the completion of spatial

acquisition training. The 1.5% dosage group made significantly greater number of swimming traverses over the previous platform position than that of the control (0%) mice ($p < 0.05$). (D) Scatter dot plot of time spent in the training quadrant during the probe test. Mean time spent swimming in the training quadrant during the probe was similar among the different cilostazol dosage groups. (E) Mean escape latency and (F) mean swim distance to the visible platform during the visual cued training in the Morris water maze. The 1.5% cilostazol group had significantly faster escape latency than control (0% cilostazol) aged mice ($p < 0.01$). The 1.5% dosage group also had shorter swim distances, however, this difference was marginally significant ($p = 0.103$). (G) Scatter dot plot representing swim speed during acquisition training, probe test, and cued training. The swimming speed was equivalent among the three dosage groups throughout the task. For (A–G), 0%, 0.3%, and 1.5% represent the concentration of orally administered cilostazol. Performance of 3-month-old young mice (Young) is shown as a reference but not included in statistical analyses. * $p < 0.05$ compared with the control mice. Error bars in (A,B,E,F) indicate S.E.M. Horizontal bars in (C,D,G) indicate mean values.

3) シロスタゾールによる記憶改善効果を支える細胞機構、分子機構の解析

2)において、シロスタゾールが記憶、特に、高度な注意が必要な記憶を改善することを見出した。そこで、この記憶改善に伴い細胞機構、分子機構の変化があるのかを、高齢動物に観察される脳の炎症(neuroinflammation)を組織化学的に解析し、また、脳全体の活動性の改善について $[F^{18}]FDG$ の取り込みをPETにより解析した。

海馬(CA1, CA3, DG)および大脳においては、若齢(3カ月齢)に比較しての炎症マーカーとされる、Iba1およびGFAP陽性細胞数が高齢マウスにおいて有意に増加していた。シロスタゾール投与高齢動物では、Iba1およびGFAP陽性細胞数が有意に減少していた(Figure 6)。シロスタゾールが脳の炎症を抑制することで脳の状態を改善した可能性を示唆している。

さらに、シロスタゾールが脳の活動性を改善した可能性を考えて、 $[F^{18}]FDG$ -PETによる解析を行い、脳全体でFDGの取り込みがシロスタゾールの投与により増加する、すなわち、脳活動が有意に亢進することを見出した(Figure 7)。

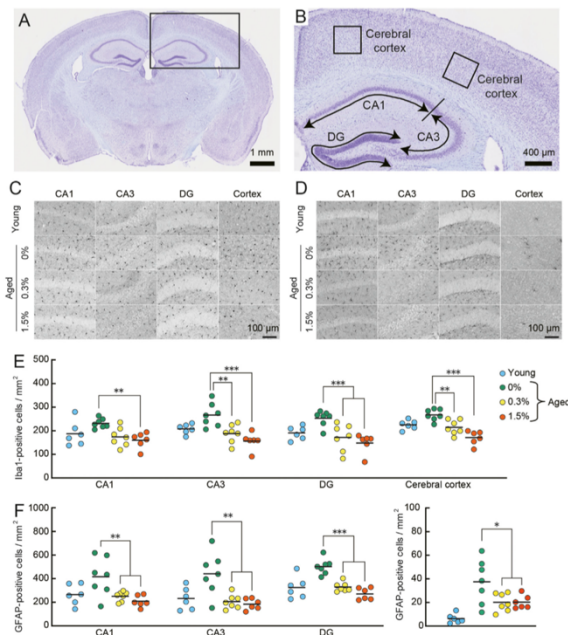


Figure 6. Cilostazol reverses neuroinflammation in aged mice. Mouse brains were processed for immunohistochemical analysis and photodocumentation of Iba1 and GFAP-positive cells in the hippocampus and cerebral cortex after completing the context-dependent fear memory test. (A) Light photomicrograph of a Nissl-stained coronal section from an aged mouse showing the analysis area (box) in the brains for quantitation in cerebral cortex and hippocampus. Scale bar is 1 mm. (B) Higher magnification photomicrograph of analysis areas in hippocampus (CA1, CA3, DG) and cerebral cortex. Scale bar is 400 μ m. (C,D) Representative high-magnification images of Iba1-positive (C) and GFAP-positive (D) cells in the indicated brain regions of an aged mouse receiving the indicated dosage of cilostazol. Scale bars are 100 μ m for all images. (E) Scatter dot plot representing Iba1-positive cells in subregions of hippocampus and in cerebral cortex. Quantitative analysis using one-way ANOVA showed that 1 month of cilostazol administration significantly reduced the number of Iba1-positive cells in all subregions of the hippocampus (CA1, $p < 0.01$; CA3, $p < 0.001$; DG, $p < 0.001$) and the cerebral

cortex ($p < 0.001$). (F) Scatter dot plot of GFAP-positive cells. Due to major differences between the cortex and other hippocampal region, data for cerebral cortex is shown in an independent panel. One-way ANOVA showed that the mean number of GFAP-positive cells in aged mice receiving cilostazol was significantly lower than that of the control aged mice (CA1, $p < 0.01$; CA3, $p < 0.001$; DG, $p < 0.001$; cerebral cortex, $p < 0.05$). For (C–F), 0%, 0.3%, and 1.5% represent the concentration of orally administered cilostazol. Data from 3-month-old young mice (Young) are shown as a reference but not included in statistical analyses. *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ compared with the control aged mice. Horizontal bars in panel E and F indicate mean values.

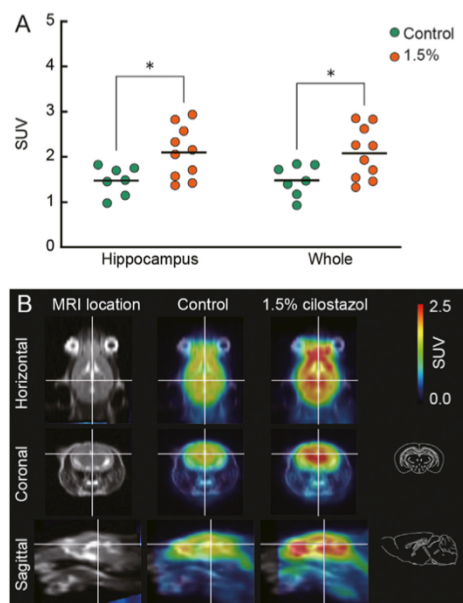


Figure 7. Cilostazol enhances cerebral glucose metabolism in aged mice. Cilostazol was administered to seven control (0%) and nine (1.5% cilostazol) 22-month-old mice for 1 month, and then the uptake of $[F^{18}]FDG$ was assessed using PET. (A) Scatter dot plot representing the uptake of $[F^{18}]FDG$ (SUV) in hippocampus and whole brain (Whole). Student's t-test revealed that mice administered 1.5% cilostazol showed significantly greater $[F^{18}]FDG$ uptake in the hippocampus ($p < 0.05$) and whole brain ($p < 0.05$). * $p < 0.05$. Horizontal bars indicate mean values. (B) Representative T1-weighted magnetic resonance images (MRI) and superimposed PET-MRI image of mouse brains acquired after intravenous injection of $[F^{18}]FDG$ (summed frames from 40 min to 52 min). Schematic illustrations of coronal and sagittal sections (Paxinos and Franklin, 2001) corresponding to superimposed PET-MRI images are also shown. For (A,B) 0%, or 1.5% represent the concentration of orally administered cilostazol. Blue-to-red colors represent arbitrary unit for lower-to-higher amounts of $[F^{18}]FDG$.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Plano Santiago Andr?s, Alessandro Mar?a Soledad, Trebucq Laura Luc?a, Endo Shogo, Golombek Diego Andr?s, Chiesa Juan Jos?	4. 巻 13
2. 論文標題 Role of G-Substrate in the NO/cGMP/PKG Signal Transduction Pathway for Photic Entrainment of the Hamster Circadian Clock	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ASN Neuro	6. 最初と最後の頁 1.75909E+14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/1759091420984920	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 Matsuura Fumihiro, Satoh Yasushi, Itakura Sayako, Morohashi Toru, Kawaguchi Masanori, Takahashi Tetsuya, Iwanaga Koji, Terashima Hayato, Kobayashi Yasushi, Wang Xin, Ishizuka Toshiaki, Endo Shogo, Ikeda Takehiko	4. 巻 99
2. 論文標題 Extracellular signal regulated kinases 2 (Erk2) and Erk5 in the central nervous system differentially contribute to central sensitization in male mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 1666 ~ 1688
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jnr.24827	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 Kato Yugo, Uchiyumi Hayami, Usami Ryo, Takatsu Hirokatsu, Aoki Yoshinori, Yanai Shuichi, Endo Shogo, Fukui Koji	4. 巻 69
2. 論文標題 Tocotrienols reach the brain and play roles in the attenuation of body weight gain and improvement of cognitive function in high-fat diet-treated mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 256 ~ 264
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3164/jcbrn.21-10	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 Matsuo Shinsuke, Hashimoto Takashi, Matsuura Fumihiro, Imamura Osamu, Endo Shogo, Satoh Yasushi, Satoh Takahiro	4. 巻 76
2. 論文標題 Central, but not peripheral, nervous system ERK2 is essential for itch signals in murine allergic skin inflammation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 3422 ~ 3432
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/all.14867	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 Yanai Shuichi, Endo Shogo	4. 巻 13
2. 論文標題 Functional Aging in Male C57BL/6J Mice Across the Life-Span: A Systematic Behavioral Analysis of Motor, Emotional, and Memory Function to Define an Aging Phenotype	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	6. 最初と最後の頁 697621
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2021.697621	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 Kimura Akari, Araki Koji, Satoh Yasushi, Mogi Sachiyo, Fujitani Kazuko, Kurioka Takaomi, Endo Shogo, Shiotani Akihiro, Yamashita Taku	4. 巻 16
2. 論文標題 Inhibition of extracellular signal-regulated kinase pathway suppresses tracheal stenosis in a novel mouse model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0256127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0256127	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 Seidl Matthias D., Fels Benedikt, Kranick Daniel, Sternberg Alexandra, Grimm Kristina, St?mpel Frank T., Pluteanu Florentina, Schulte Jan S., Heinick Alexander, Kojima Nobuhiko, Endo Shogo, H?ge Andreas, Stoll Monika, M?ller Frank U.	4. 巻 34
2. 論文標題 Induction of ICER is superseded by smlCER, challenging the impact of ICER under chronic beta adrenergic stimulation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 11272 ~ 11291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201902301RR	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 Takahashi Keita, Yanai Shuichi, Takisawa Shoko, Kono Nozomu, Arai Hiroyuki, Nishida Yoichiro, Yokota Takanori, Endo Shogo, Ishigami Akihito	4. 巻 663
2. 論文標題 Vitamin C and vitamin E double-deficiency increased neuroinflammation and impaired conditioned fear memory	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 120 ~ 128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.abb.2019.01.003	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 Kishimoto Yusuke, Kasamatsu Shingo, Yanai Shuichi, Endo Shogo, Akaike Takaaki, Ihara Hideshi	4. 巻 511
2. 論文標題 8-Nitro-cGMP attenuates context-dependent fear memory in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 141 ~ 147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.01.138	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 Katagiri Takaharu, Yamazaki Soh, Fukui Yuto, Aoki Kotaro, Yagita Hideo, Nishina Takashi, Mikami Tetuo, Katagiri Sayaka, Shiraishi Ayako, Kimura Soichiro, Tateda Kazuhiro, Sumimoto Hideki, Endo Shogo, Kameda Hideto, Nakano Hiroyasu	4. 巻 12
2. 論文標題 JunB plays a crucial role in development of regulatory T cells by promoting IL-2 signaling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mucosal Immunology	6. 最初と最後の頁 1104 ~ 1117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41385-019-0182-0	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 遠藤昌吾	4. 巻 55
2. 論文標題 モデルマウスを用いた記憶障害メカニズムの解析	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 859-863
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 -

1. 著者名 柳井修一、遠藤昌吾	4. 巻 -
2. 論文標題 認知症と老化に伴う記憶低下の予防と制御 細胞内シグナル伝達系を標的として Prevention and control of age-related memory decline and dementia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	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) 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 遠藤昌吾	4. 巻 105
2. 論文標題 記憶を守る	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 内藤財団時報	6. 最初と最後の頁 105
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 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 S Yanai, T Arasaki & S Endo
2. 発表標題 Comparison of age-related multi-domain phenotype in human and mouse using comprehensive behavioral test battery.
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会 / CJK第1回国際会議 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柳井修一, 新崎智子, 遠藤昌吾
2. 発表標題 シロスタゾールとドネペジルの低用量併用による老齢マウスの記憶機能改善
3. 学会等名 日本心理学会第85回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柿澤 昌、新崎 智子、佐藤 泰司、遠藤 昌吾
2. 発表標題 Involvement of 8-nitro-cGMP ? ERK signals in induction of long-term depression in the mouse cerebellum
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉田彩乃、宮本武典、新崎智子、遠藤昌吾
2. 発表標題 MAP kinase : ERK1 / 2遺伝子改変マウスを用いた小脳依存性記憶の解析
3. 学会等名 第72回日本動物学会・関東支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柳井修一、新崎智子、遠藤昌吾
2. 発表標題 PDE3阻害剤シロスタゾールによる血液脳関門・記憶機能の改善
3. 学会等名 第8回 TOBIRA研究交流フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松浦史博, 板倉紗也子, 川口慎憲, 遠藤昌吾, 佐藤泰司, 石塚俊晶, 池田健彦
2. 発表標題 細胞外シグナル制御キナーゼ(ERK)5の疼痛シグナル制御における役割
3. 学会等名 第53回日本ペインクリニック学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sho Kakizawa, Shogo Endo
2. 発表標題 Involvement of ROS - 8-nitro-cGMP signals in cerebellar long-term depression.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shuichi YANAI, Tomoko Arasaki, Shogo Endo
2. 発表標題 Concurrent administration of sub-effective doses of donepezil and phosphodiesterase 3 inhibitor cilostazol restores memory impairment in aged mice.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柿澤昌, 遠藤昌吾
2. 発表標題 レドックスシグナルによる小脳機能制御
3. 学会等名 生理学研究所 研究会「シグナル動態の可視化と操作に基づく多階層機能解析の新展開」
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S.Yanai, T.Arasaki & S.Endo
2. 発表標題 Cilostazol, a phosphodiesterase 3 inhibitor, improves blood-brain barrier integrity and ameliorates memory decline in senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8).
3. 学会等名 「次世代脳」プロジェクト 冬のシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田彩乃、宮本武典、新崎智子、遠藤昌吾
2. 発表標題 MAP kinase : ERK1 / 2遺伝子改変マウスを用いた小脳依存性記憶の解析
3. 学会等名 第72回日本動物学会・関東支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 張頌文・篠崎昇平・柳井修一・松本綾子・中本英子・小林裕幸・金木正夫・遠藤昌吾・後藤佐多良・内藤久士
2. 発表標題 有酸素トレーニングが老齡マウス脳内のインスリン分解酵素のS-ニトロソ化に及ぼす影響
3. 学会等名 第74回 日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sataro Goto, Shuo-wen Chang, Shohei Shinozaki, Shuichi Yanai, Hideko Nakamoto, Ayako Matsumoto, Hisashi Naito, Hiroyuki Kobayashi, Masao Kaneki, Shogo Endo, & Zsolt Radak
2. 発表標題 Amelioration of potentially harmful oxidative and nitrosative protein modifications by regular exercise in aged animals: A molecular mechanism of the beneficial effects
3. 学会等名 11th International Association of Gerontology and Geriatrics Asia/Oceania Regional Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryota Sakurai, Hisashi Kawai, Shuich Yanai, Hiroyuki Suzuki, Susumu Ogawa, Hunkyung Kim, Hirohiko Hirano, Kazushige Ihara, Shuichi Obuchi, Yoshinori Fujiwara
2. 発表標題 The effects of hearing loss and mobility decline on cognitive function of older adults
3. 学会等名 Gerontological Society of America 2019 Annual Scientific Meeting, (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上律子・柳井修一・三浦正巳
2. 発表標題 マウス皮質運動野の加齡変化と水溶性コエンザイムQ10による介入の効果
3. 学会等名 第17回日本機能性食品医用学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上律子・柳井修一・三浦正巳
2. 発表標題 加齢に伴う皮質・運動機能低下に対するCoQ10投与の効果
3. 学会等名 第17回日本コエンザイムQ協会研究会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>記憶神経科学、東京都老人研 https://www2.tmig.or.jp/Mn_B/Japanese/index.html</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	柳井 修一 (Yanai Shuichi) (60469070)	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員 (82674)	
研究分担者	新崎 智子 (Arasaki Tomoko) (90645855)	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・技術員 (82674)	

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