

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03429

研究課題名(和文) ストレス性情動障害におけるPACAPの神経アストロサイト機能連関の病態生理的意義

研究課題名(英文) Pathophysiological significance of neuron-astrocyte implication of PACAP on stress-induced emotional disorder

研究代表者

宮田 篤郎 (Miyata, Atsuro)

鹿児島大学・医歯学域医学系・特任教授

研究者番号：60183969

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド(PACAP)は、その特異的受容体PAC1Rを介して、神経伝達物質として機能する。我々はPACAPノックアウトマウスの解析から、PACAPが恐怖記憶の学習に重要であることを見出したが、その詳細はよく解っていない。その一方で、PACAP-PAC1Rシグナルによるアストロサイトの持続的活性化により慢性疼痛が惹起されることを明らかにした。そこで、ストレス性情動障害や恐怖記憶とPACAP-PAC1Rで駆動されるアストロサイト-神経乳酸シャトルの関連性を検討することにより、PACAP-PAC1Rシグナリングの情動障害等における病態生理的役割の知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究遂行の意義としては、大規模災害や重大犯罪などに起因する心的外傷後ストレス障害(PTSD)は大きな社会問題となっているが、その治療は、合併症である不眠症やうつ病に対する治療薬はあるものの、根治的治療といえるものは、認知行動療法しかないのが現状である。PACAPは恐怖記憶に密接に関与することが報告されており、アストロサイトのPACAPとその特異的受容体であるPAC1Rアストロサイトに着目した恐怖記憶を含めた学習・記憶に関する本研究は認知行動療法の効率を高める薬物を開発することや、強いトラウマを受けた後の恐怖記憶の定着を阻害できる薬物を開発出来る可能性があり、多大な社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) functions as a neurotransmitter via its specific receptor PAC1R. We found from the analysis of PACAP knockout mice that PACAP is important for fear memory learning, but the details are not well understood. On the other hand, we found that chronic pain is elicited by sustained activation of astrocytes by PACAP-PAC1R signaling. Therefore, by examining the association of astrocyte-neuronal lactate shuttle driven by PACAP-PAC1R with stress affective disorder and fear memory, we gained insight into the pathophysiological role of PACAP-PAC1R signaling in affective disorder and other disorders.

研究分野：薬理学

キーワード：下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド ADCYAP ストレス アストロサイト 学習記憶 PAC1R 情動障害

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、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

痛みや拘束などの身体的ストレスや恐怖や緊張などの社会的あるいは心理的ストレスに長期間晒されると、不眠や頭痛の身体的変調だけでなく、不安や抑うつなどの情動障害をきたすことが知られている。現在ベンゾジアゼピン系抗不安薬や三環系抗うつ薬以外に、選択的セロトニン取り込み阻害薬などが治療に用いられているが、十分な効果を得るに至っておらず、また依存などの有害作用の問題を抱えており、新規の治療薬の開発が待たれている。下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド(PACAP)は、研究代表者が発見した神経ペプチド(Miyata et al., BBRC, 1989)であり、中枢神経系に広く分布している。PACAP に対しては、VIP との共通受容体である VPAC1R と VPAC2R に加えて、PACAP 特異的受容体である PAC1R があり、これら 3 種の受容体はいずれも G 蛋白共役型受容体である。近年、心的外傷後ストレス症候群(PTSD)の患者血中の PACAP が高値である報告がなされ、PTSD のバイオマーカーとして注目されるようになった(Ressler KJ, Nature, 2011)。研究代表者らは PACAP ノックアウトマウスを用いた解析から、PACAP が恐怖記憶の学習に重要であることを見出したが、恐怖記憶における PACAP の機能的役割はよく解っていない。その一方で、我々は、PACAP が脊髄痛覚伝達にも重要な役割を持ち、マウス髄腔内に PACAP を単回投与するだけで、数カ月及び慢性の機械的アロディニアを発症することを観察し、そのメカニズムとして脊髄アストロサイトの持続的な活性化が関与していることを明らかにした(Youkai, Kurihara, Miyata, Mol. Pain 2016; Kambe et al., bioRxiv 2018)。そこで、アストロサイトに着目し、アストロサイト PACAP シグナルによる痛みや拘束などのストレスによって引き起こされる情動障害や恐怖記憶の学習メカニズムを着想するに至った。

### 2. 研究の目的

本研究は、痛みや拘束などのストレスによって引き起こされる情動障害のうち、不安とうつに焦点を当て、それらの病態における中枢神経領域特異的な PACAP 情報伝達系(特に、PACAP 誘発アストロサイト活性化)の機能的な重要性を明らかにすることを目的としている。具体的には、以下の 3 点を明らかにする。

- ストレス性情動障害に關与する PACAP ニューロン経路を明らかにする
- ストレス性情動障害に關与する PACAP の受容体のサブタイプを明らかにする
- ストレス性情動障害における神経アストロサイト機能連関を明らかにする

### 3. 研究の方法

1) PACAP ニューロンの不安・うつ様行動への関与の解明については、単回拘束ストレスマウス(SRS)や繰り返し社会的敗北ストレス(RSDS)マウスを用いて、近年我々の研究グループが創製した新規有機低分子 PAC1 受容体拮抗薬の行動薬理学的検討を行った。また、定常状態の野生型マウスに対して、既存薬と複数の新規有機低分子 PAC1 受容体拮抗薬行動薬理学的な比較検討を行った。

2) ストレス性情動障害に關与する PACAP の受容体のサブタイプの検討について計画していた実験は、VPAC1R および VPAC2R の Cre 依存的ノックアウト(KO)マウス(flox マウス)の作成に加えて、VPAC1R および VPAC2R 特異的なアンタゴニストの創出を、PAC1R 選択的なアンタゴニストを開発に用いた *in silico* スクリーニングによって行い、VPAC1R および VPAC2R のアンタゴニストを創出する。さらに創出されたアンタゴニストを、拘束ストレスによる不安および慢性拘束ストレスによるうつ様行動に対して投与し、改善効果を観察する。加えて、ニューロン特異的に Cre を発現する Synapsin1 プロモーターで Cre を発現するマウス(Syn1-Cre マウス)と、PAC1R, VPAC1R および VPAC2R の flox マウスを掛け合わせ、ニューロン特異的に PACAP 受容体を KO したマウスで、不安・うつ様行動を評価する。さらに、Synapsin1 プロモーターの下流で Cre を発現する AAV を、PAC1R, VPAC1R あるいは VPAC2R の flox マウスの各神経核に感染させ、各神経核のニューロン特異的に PAC1R, VPAC1R あるいは VPAC2R を KO し、その後、不安・うつ様行動を評価する。

3) ストレス性情動障害における神経アストロサイト機能連関の検討においては、まず Cre 依存的に PAC1R をノックアウトするための PAC1R Flox マウスと Aldh1l1-CreERT2 (アストロサイト特異的に CreERT2 が発現、CreERT2 はタモキシフェンの投与に伴って核内に移行し活性化)マウスを掛け合わせ、アストロサイト特異的 PACAP 受容体 KO マウスを作成し、その行動解析を行なう。脳部位特異的なアストロサイトの遺伝子発現変化の網羅的解析として海馬アストロサイト選択的 mRNA の解析を行なった。背側海馬アストロサイト特異的に PAC1R をノックアウトさせたマウスの行動解析を行なった。神経アストロサイト機能連関については、PACAP・PAC1 シグナリングとアストロサイト-ニューロン乳酸シャトル(ANLS)の関係を明らかにするため、培養アストロサイト細胞を用いた *in vitro* 実験と、PACAP ノックアウトマウスを用いた *in vivo* 実験を組み合わせて、グリコーゲンの代謝及び乳酸産生の動態を検討した。

### 4. 研究成果

1) 情動障害に關連する神経核(CeA, PBn および BNST)に存在する PACAP ニューロンの不安・うつ様行動への関与の解明

(1) 単回拘束ストレスマウス(SRS)を用いた検討

SRS マウスを用いて、近年我々の研究グループが創製した新規有機低分子 PAC1 受容体拮抗薬の行動薬理的検討を行った。SRS マウスは、対照マウスと比較して、オープンフィールド試験時の新奇環境下で不安様行動の指標である自発運動量や中央滞在時間の有意な減少が認められる。数種の新規 PAC1 受容体拮抗薬を前投与した SRS マウスは、vehicle 前投与 SRS マウスと比較して、これらの不安様行動の指標を有意に改善させることが明らかになった。また、明暗試験においても、SRS マウスで認められる明暗箱への移動回数、明箱の滞在時間の有意な減少が、PAC1 拮抗薬前投与により改善された。さらに、これら新規 PAC1 受容体拮抗薬と既存の抗うつ薬 (SSRI) であるフルオキセチンとの比較検討を実施した。その結果、フルオキセチン投与マウスでは、自発運動量、中央滞在時間は改善する傾向が認められたものの、vehicle コントロールとの有意な差は認められなかった。一方で、PAC1 受容体拮抗薬投与マウスは、自発運動量、中央滞在時間共に有意に改善した。

#### (2) 繰り返し社会的敗北ストレス (RSDS) マウスを用いた検討

単回の新規有機低分子 PAC1 受容体拮抗薬の腹腔内投与は、RSDS により生じたマウスのうつ様行動、不安様行動を即効性に改善した。また、腹腔内投与のみならず経口投与においても、抗うつ、抗不安効果が認められることが明らかになった。RSDS マウスは、空間認知機能ならびに物体認知記憶能の低下も報告されている。PAC1 受容体拮抗薬は単回投与で、抗不安・抗うつ作用のみならず、新奇物体試験における認知記憶障害を改善する可能性が示された。さらに、同拮抗薬の薬効持続性について、ショ糖嗜好性試験、社会性試験を用いて検討した結果、即効的で持続的な抗うつ作用を示すケタミンと同程度の 8 週間にわたり、アンヘドニア様行動や社会性行動を改善するなどの抗うつ効果を有することが明らかになった。

#### (3) 定常状態の野生型マウスを用いた検討

定常状態の野生型マウスにおいて、既存薬と複数の新規有機低分子 PAC1 受容体拮抗薬について行動薬理的な比較検討を行った。その結果、どの PAC1 拮抗薬においても、オープンフィールド試験時の新奇環境下での自発運動量の低下や中央滞在時間の減少、明暗試験での明箱滞在時間の減少、強制水泳試験での無動時間の増加などといった行動異常は、認められなかった。これらの成果は、これら有機低分子 PAC1 受容体拮抗薬が、ベンゾジアゼピン系の薬剤などで認められる定常状態のマウスに対する鎮静作用、ケタミンなどで認められる聴覚性驚愕反応障害や自発運動量の一過的な増加などの有害事象を示さず、病態時にのみに有効な薬理作用を発揮する可能性を示唆された。

#### (4) 情動障害に関連する神経核 (CeA, PBN および BNST) に存在する PACAP ニューロンの投射先の解明

まず、背側海馬アストロサイトに入力する PACAP 発現細胞を同定するために、PACAP プロモータで Cre を発現するマウス (PACAP-Cre マウス) の背側海馬に、逆行性に輸送され Cre 依存的に赤色蛍光タンパク質を発現するアデノ随伴ウイルスを感染させると、嗅周皮質において赤色蛍光でラベルされた細胞が観察された。

さらに、PACAP-Cre マウスの嗅周皮質に Cre 依存的に軸索末端を緑色蛍光でラベル可能なアデノ随伴ウイルスを感染されると、背側海馬 CA1 領域の分子層に多くの緑色蛍光ドットが観察され、それらはアストロサイトを取り囲むように存在していた。以上の結果から、嗅周皮質-背側海馬アストロサイト経路の PACAP-PAC1R シグナルは作業記憶に寄与する可能性が明らかになった。

### 2) ストレス性情動障害に関与する PACAP の受容体のサブタイプの解明

コロナパンデミックにより、プロジェクト全体の進行が遅滞したため、ニューロン特異的 PACAP 受容体 KO マウスさらには脳部位特異的なニューロン PACAP 受容体 KO マウスの作出については、完成には至らなかった。また、PACAP 受容体の別のサブタイプである VPAC1R および VPAC2R については、PAC1 同様にドッキングモデルによる非ペプチド性低分子アンタゴニストの作出を試みてはいるが、受容体の立体構造の情報が乏しく、まだ満足いくアンタゴニストを見出せていない。広島大学の吾郷らが、ペプチド性の VPAC2 拮抗薬 (VPAC-1SBAP2022) を作出し、今解析中である。

### 3) ストレス性情動障害における神経アストロサイト機能連関の解明

#### (1) アストロサイト特異的 PACAP 受容体 KO マウスにおける行動解析

アストロサイト特異的に PAC1R をノックアウトするために、カリフォルニア大学ロサンゼルス校から PAC1R Flox マウス (Cre 依存的に PAC1R をノックアウト) を、ジャクソン研究所から Aldh111-CreERT2 (アストロサイト特異的に CreERT2 が発現、CreERT2 はタモキシフェンの投与に伴って核内に移行し活性化) マウスを鹿児島大学に導入し、掛け合わせ、両遺伝子変異を持つ個体を得た。その後、タモキシフェンを投与し全身のアストロサイトから PAC1R をノックアウトした。同マウスの視床下部切片に *in situ* hybridization を適用し、PAC1R の mRNA を可視化すると、アストロサイト特異的に PAC1R がノックアウトされていることが確認できた。しかしながら、オープンフィールドテストにおける活動量、内部区画滞在時間、高架式十字迷路試験におけるオープンアーム滞在時間に有意な差は検出されなかった。

#### (2) 脳部位特異的なアストロサイト PACAP 受容体 KO マウスにおける行動解析

背側海馬アストロサイト特異的に PAC1R をノックアウトさせると、オープンフィールドテストにおける活動量、内部区画滞在時間には有意な差は検出されなかったものの、Y 字迷路試験において作業記憶を障害した

### (3) 脳部位特異的なアストロサイトの遺伝子発現変化の網羅的解析

まず、海馬アストロサイト選択的 mRNA の解析により、PAC1 および PTG がアストロサイトに高発現している事を明らかにした。さらに、PTG に対する shRNA をデザインし、マウス海馬アストロサイトにおける PTG の発現を抑制後、Y-字迷路試験および受動回避学習試験において短期記憶のパフォーマンスが有意に減少していた。さらに、PTG の発現を抑制したマウスの海馬において GluR1、GluR2 および NR2A の発現が有意に抑制されることが明らかとなった。以上の結果から、海馬においてアストロサイトの PTG は、ニューロンのグルタミン酸受容体の発現に影響を与え、短期記憶を制御する可能性が明らかとなった。

### (4) 神経アストロサイト機能連関の解析

まず、PACAP・PAC1 シグナリングとアストロサイト-ニューロン乳酸シャトル(ANLS)の関係を明らかにするため、培養アストロサイト細胞を用いた *in vitro* 実験と、PACAP ノックアウトマウスを用いた *in vivo* 実験を組み合わせ、グリコーゲンの代謝及び乳酸産生の動態を検討した。PACAP を曝露すると、非常に低い PACAP 濃度 (EC50 = 0.0084 nM) から有意なグリコーゲン量の減少が観察された。さらに、PACAP の曝露に伴って培養アストロサイトの培養上清中における乳酸濃度は有意に増加した。一方、学習・記憶課題として頻用される受動回避学習試験において、記憶を獲得する際に海馬特異的なグリコーゲン含量の減少とともに、乳酸含量の増加が観察されたが、乳酸含量の増加は PACAP の KO マウスでは観察されなかった。さらに、マイクロダイアリシスプローブを海馬に埋め込み PACAP を脳室内投与すると、持続的な乳酸濃度の増加が観察された。以上の結果から、PACAP はアストロサイトの ANLS 活性化を介して学習・記憶に寄与する可能性が示された。さらに、PACAP/PAC1R による侵害行動の発現に脊髄 ANLS が関与している可能性を明らかにすることを目的とし、マウスに PACAP を単回髄腔内投与すると、短期間の嫌悪行動とそれに続く長時間の機械的アロディニアが誘発された。これらの疼痛様行動は、グリコーゲン分解阻害剤である 1,4-dideoxy-1,4-imino-d-arabinitol (DAB) によって抑制され、この抑制は乳酸同時投与によってキャンセルされた。培養した脊髄アストロサイトでは、PACAP によって誘発されたグリコーゲン分解と乳酸分泌は DAB によって抑制された。また、プロテインキナーゼ C 阻害剤は、PACAP による侵害行動、PACAP 誘発グリコーゲン分解と乳酸分泌を抑制した。最後に、モノカルボン酸トランスポーター阻害剤は、脊髄アストロサイトからの乳酸分泌を阻害し、PACAP および脊髄神経結紮による疼痛様行動を抑制した。これらの結果から、脊髄 PAC1 受容体-PKC-ANLS シグナルが PACAP 誘発疼痛様行為に関与していることが示唆された。

本研究遂行の意義としては、大規模災害や重大犯罪などに起因する心的外傷後ストレス障害 (PTSD) は大きな社会問題となっているが、その治療は、合併症である不眠症やうつ病に対する治療薬はあるものの、根治的治療といえるものは、認知行動療法しかないのが現状である。PACAP は恐怖記憶に密接に関与することが報告されており、アストロサイトの PACAP とその特異的受容体である PAC1R アストロサイトに着目した恐怖記憶を含めた学習・記憶に関する本研究は認知行動療法の効率を高める薬物を開発することや、強いトラウマを受けた後の恐怖記憶の定着を阻害できる薬物を開発出来る可能性があり、多大な社会的意義がある。PAC1R アンタゴニストによる PACAP-PAC1 シグナルの調節は、ストレス関連障害の治療に有望であることが明らかになった。今後、化合物構造の最適化や詳細な毒性評価ならびに薬物動態試験などが実施されることで本拮抗薬が新しい治療薬になること、PACAP-PAC1 シグナルが関わるストレス関連性精神疾患の病態機序の詳細が明らかになることが期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nguyen TT, Kambe Y, Miyata A	4. 巻 142
2. 論文標題 Chronic royal jelly administration induced antidepressant-like effects through increased sirtuin1 and oxidative phosphorylation protein expression in the amygdala of mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Molecular Pharmacology	6. 最初と最後の頁 115-122
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2174/1874467213666200424160153	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 Sadamura Y, Thapa S, Mizunuma R, Kambe Y, Hirasawa A, Nakamoto K, Tokuyama S, Yoshimoto K, Arita K, Miyata A, Oyoshi T, Kurihara T	4. 巻 12
2. 論文標題 FFAR1/GPR40 Contributes to the Regulation of Striatal Monoamine Releases and Facilitation of Cocaine-Induced Locomotor Activity in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front. Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 699026
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphar.2021.699026	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 Kambe Y, Yamauchi Y, Thanh Nguyen T, Thi Nguyen T, Ago Y, Shintani N, Hashimoto H, Yoshitake S, Yoshitake T, Kehr J, Kawamura N, Katsuura G, Kurihara T, Miyata A	4. 巻 73
2. 論文標題 The pivotal role of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide for lactate production and secretion in astrocytes during fear memory	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmacol. Rep.	6. 最初と最後の頁 1109-1121
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s43440-021-00222-6	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 Takasaki I, Watanabe A, Okada T, Kanayama D, Nagashima R, Shudo M, Shimodaira A, Nunomura K, Lin B, Watanabe Y, Gouda H, Miyata A, Kurihara T, Toyooka N	4. 巻 231
2. 論文標題 Design and synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives for a novel PAC1 receptor antagonist	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Eur J Med Chem.	6. 最初と最後の頁 114160
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejmech.2022.114160	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 Nguyen TT, Kambe Y, Kurihara T, Nakamachi T, Shintani N, Hashimoto H, Miyata A	4. 巻 57
2. 論文標題 Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide in the Ventromedial Hypothalamus Is Responsible for Food Intake Behavior by Modulating the Expression of Agouti-Related Peptide in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Neurobiology	6. 最初と最後の頁 2101-2114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-019-01864-7	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 Takasaki I, Ogashi H, Okada T, Shimodaira A, Hayakawa D, Watanabe A, Miyata A, Kurihara T, Gouda H, Toyooka N	4. 巻 186
2. 論文標題 The novel small-molecule antagonist of PAC1 receptor attenuates formalin-induced inflammatory pain behaviors in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Med Chem	6. 最初と最後の頁 111902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmech.2019.111902.	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 Shintani Y, Yamano Y, Kuta M, Takeshita R, Takuma K, Okada T, Toyooka N, Takasaki I, Miyata A, Kurihara T, Hashimoto H, Hayata-Takano A.	4. 巻 631
2. 論文標題 Small-molecule non-peptide antagonists of the PACAP receptor attenuate acute restraint stress-induced anxiety-like behaviors in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 146/151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.09.079	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 Kambe Y, Youkai M, Hashiguchi K, Sameshima Y, Takasaki I, Miyata A, Kurihara T.	4. 巻 12
2. 論文標題 Spinal Astrocyte-Neuron Lactate Shuttle Contributes to the Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide/PAC1 Receptor-Induced Nociceptive Behaviors in Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom12121859	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 -

〔学会発表〕 計22件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yuki Kambe, Thu Thi Nguyen, Takashi Kurihara, Atsuro Miyata
2. 発表標題 Entorhinal PACAPergic neurons contribute to a spatial working memory via hippocampal astrocytic PAC1 receptors.
3. 学会等名 16th meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋口 浩平, 神戸 悠輝, 杉村 光隆, 栗原 崇, 宮田 篤郎
2. 発表標題 PACAPは視床下部室傍核において末梢神経障害性疼痛に伴う不安様行動発現に寄与する.
3. 学会等名 第141回 日本薬学会年会 (広島)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神戸 悠輝, Thu Thi Nguyen, 栗原 崇, 宮田 篤郎
2. 発表標題 嗅内皮質-海馬神経回路のPACAPはアストロサイトPAC1受容体を介して作業記憶に寄与する.
3. 学会等名 第74回 日本薬理学会西南部会 (久留米)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神戸 悠輝, Trung Thanh Nguyen, Thu Thi Nguyen, 栗原 崇, 宮田 篤郎
2. 発表標題 視床下部腹内側核の下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチドはアグーチ関連ペプチドを介して個体の状態依存的に摂食行動を調節する.
3. 学会等名 第12回 トランスポーター研究会 九州部会 (福岡)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神戸 悠輝, Trung Thanh Nguyen, 新谷 紀人, 橋本 均, 栗原 崇, 宮田 篤郎
2. 発表標題 視床下部腹内側核PACAPによる弓状核AgRPあるいは背内側核ガラニンを介した摂食行動の調節
3. 学会等名 第16回 GPCR研究会 (東京)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神戸 悠輝, グエン ティ トウ, 栗原 崇, 宮田 篤郎
2. 発表標題 海馬アストロサイトに発現するprotein targeting to glycogenは、PACAPシグナルの下流でグルタミン酸受容体の発現調節を介して短期記憶を制御する
3. 学会等名 第64回 日本神経化学会 (奈良)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神戸 悠輝, 栗原 崇, 宮田 篤郎
2. 発表標題 Elucidation of the new mechanism of depression caused by chronic stress: Disruption of energy metabolism in the brain
3. 学会等名 第94回 日本薬理学会年会 (札幌)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神戸 悠輝, グエン チュン タン, 新谷 紀人, 橋本 均, 栗原 崇, 宮田 篤郎
2. 発表標題 視床下部腹内側核PACAPから背内側核ガラニンを介した摂食制御機構の解明
3. 学会等名 第95回 日本薬理学会年会 (福岡)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鮫島 芳宗, 神戸 悠輝, 高崎一朗, 栗原 崇, 宮田 篤郎
2. 発表標題 脳卒中後疼痛におけるPACAP-PAC1受容体シグナルを介した活性化アストロサイトの関与
3. 学会等名 第95回 日本薬理学会年会 (福岡)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋口 浩平, 神戸 悠輝, 杉村 光隆, 栗原 崇, 宮田 篤郎
2. 発表標題 新規PACAP受容体PAC1遮断薬による即効性、持続性の抗うつ作用
3. 学会等名 第95回 日本薬理学会年会 (福岡)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuki Kambe, Thanh Trung Nguyen, Takashi Kurihara, Atusro Miyata
2. 発表標題 Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in the ventromedial hypothalamus state-dependently increased appetite in the nocturnal period
3. 学会等名 第63回 日本神経化学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神戸 悠輝, 中島 優, グエン タン チュン, グエン ティ トウ, 栗原 崇, 宮田 篤郎
2. 発表標題 海馬アストロサイトに発現するprotein targeting to glycogenはグルタミン酸受容体の発現調節を介して短期記憶を制御する
3. 学会等名 第73回 日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 橋口 浩平, 神戸 悠輝, 栗原 崇, 杉村 光隆, 宮田 篤郎
2. 発表標題 下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチドは視床下部室傍核において末梢神経障害性疼痛に伴う負情動行動発現に寄与する
3. 学会等名 第73回 日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神戸悠輝、栗原崇、宮田篤郎
2. 発表標題 慢性ストレスによる新規うつ病発症メカニズムの提唱:脳内エネルギー代謝の破綻から
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 高崎一朗、加藤翔、池田竜太、村田万祐子、斎藤弘樹、神戸悠輝、合田浩明、岡田卓哉、豊岡尚樹、宮田篤郎、栗原崇
2. 発表標題 痒み伝達におけるPACAP-PAC1受容体情報伝達系の関与の可能性
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 神戸有機、栗原崇、宮田篤郎
2. 発表標題 視床下部腹内側核PACAPによるニューロペプチドネットワークを介した摂食行動の調節
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神戸悠輝、グエン・タン・チュン、新谷紀人、橋本均、栗原崇、宮田篤郎
2. 発表標題 視床下部腹内側核PACAPによるニューロペプチドネットワークを介した摂食行動の制御
3. 学会等名 第75回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神戸悠輝、グエン・トウ、栗原崇、宮田篤郎
2. 発表標題 嗅内皮質-海馬神経回路のPACAPはアストロサイトPAC1受容体を介して作業記憶に寄与する
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takasaki I, Kato S, Ikeda R, Murata M, Nakamachi T, Saito H, Kambe Y, Miyata A, Kurihara T.
2. 発表標題 Involvement of Spinal and Peripheral PACAP-PAC1 Receptor Signaling System to Itch Sensation in Mice
3. 学会等名 VPAC・ISBAP・2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kambe Y, Trung T N, Thi T N, Shintani N, Hashimoto H, Kurihara T, Miyata A.
2. 発表標題 Regulation of feeding behavior via neuropeptide network by PACAP in the ventral medial hypothalamus
3. 学会等名 VPAC・ISBAP・2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sameshima Y, Kambe Y, Takasaki I, Miyata A, Kurihara T.
2. 発表標題 PACAP/PAC1 receptor-evoked astroglial activation contributes to the development of central post-stroke pain.
3. 学会等名 VPAC・ISBAP・2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 urihara T, Fujii K, Uchida Y, Terawaki T, Saito H, Kato S, Ikeda R, Murata M, Kambe Y, Miyata A, Kanekura T, Takasaki I,
2. 発表標題 Both central and peripheral PACAP-PAC1 receptor signaling pathways contribute to itch sensation in mice.
3. 学会等名 VPAC・ISBAP・2022
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計4件

産業財産権の名称 PAC1受容体拮抗薬を使用した不安障害・うつ病治療	発明者 栗原 崇、高崎一朗、 橋本均、早田敦子、 新谷有介	権利者 国立大学法人鹿 児島大学、富山 大学、大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-082465	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 Nr4a1拮抗薬を用いた鎮痛薬	発明者 高崎一朗、豊岡尚 樹、岡田卓也、合田 浩明、栗原 崇	権利者 国立大学法人富 山大学、学校法 人昭和大学、国
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-120069	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 PAC1受容体拮抗薬を用いた鎮痒薬	発明者 栗原 崇、高崎一朗、 豊岡尚樹、合田浩明	権利者 国立大学法人鹿 児島大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-050185	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 Nr4a1拮抗薬を用いた鎮痛薬	発明者 高崎一朗、豊岡尚 樹、岡田卓也、合田 浩明、栗原 崇	権利者 国立大学法人富 山大学、学校法 人昭和大学、国
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-120069	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計2件

産業財産権の名称 PAC1受容体拮抗薬を使用した抗うつ・抗不安薬	発明者 栗原 崇、高崎一朗、 橋本均、早田敦子、 新谷有介	権利者 国立大学法人鹿 児島大学、富山 大学、大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、7049637号	取得年 2022年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 PAC1受容体拮抗薬を用いた鎮痛薬	発明者 栗原 崇、高崎一 朗、豊岡尚樹、合田 浩明	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、7169592	取得年 2022年	国内・外国の別 外国

〔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
研究分担者	栗原 崇 (Kurihara Takashi) (60282745)	鹿児島大学・医歯学域医学系・准教授  (17701)	
研究分担者	神戸 悠輝 (Kambe Yuki) (60549913)	鹿児島大学・医歯学域医学系・講師  (17701)	
研究分担者	高崎 一朗 (Takasaki Ichirou) (00397176)	富山大学・学術研究部工学系・准教授  (13201)	
研究分担者	橋本 均 (Hashimoto Hitoshi) (30240849)	大阪大学・薬学研究科・教授  (14401)	
研究分担者	吾郷 由希夫 (Agou Yukio) (50403027)	広島大学・医系科学研究科(歯)・教授  (15401)	
研究分担者	早田 敦子 (Hayata Atsuko) (70390812)	大阪大学・連合小児発達学研究科・助教  (14401)	

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			
スウェーデン	カロリンスカ研究所			
スウェーデン	カロリンスカ研究所			