

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 23 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07773

研究課題名(和文)ニューロン、シュワン細胞、血管内皮細胞の相互解析系によるニューロパチーの病態解明

研究課題名(英文) Approaches to peripheral neuropathies utilizing multi-analysis system among neurons, Schwann cells and vascular endothelial cells

研究代表者

三五 一憲 (SANGO, Kazunori)

公益財団法人東京都医学総合研究所・疾患制御研究分野・プロジェクトリーダー

研究者番号：50291943

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ニューロパチーの病態解明を目的として、ニューロン、シュワン細胞、血管内皮細胞の単培養系や、これら細胞間の相互作用を解析できる実験系の確立を進めた。株化マウス血管内皮細胞において、高グルコース環境下における低酸素誘導因子Hif-1発現の減少を明らかにした。それによって血管内皮細胞のHif-1が、糖尿病性ニューロパチーや他の細小血管合併症の新たな治療標的となる可能性が示唆された。またニューロンやシュワン細胞の単培養系および共培養系を用いて、ピルビン酸、ベンフォチアミン、エキセナチドの糖尿病性ニューロパチーに対する有用性、ゾニサミドのオキサリプラチン誘発ニューロパチーに対する回復効果を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

痛み、痺れ、脱力などをきたすニューロパチーは難治であり、患者のquality of lifeを著しく低下させ、その社会的・経済的損失は甚大である。その発症機構に迫るためには、末梢神経系を構成するニューロン、シュワン細胞(末梢グリア細胞)、血管内皮細胞等の特性や、これら細胞間の相互作用を解明することが不可欠である。本研究では、代表者が既に確立した「ニューロンとシュワン細胞との相互解析系」に加え、血管内皮細胞の培養系を導入して、これら三者間の相互作用を解析した。これらの成果をさらに動物実験系で検証することにより、糖尿病性および薬剤性ニューロパチーの病態解明や治療法開発が期待できる。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the pathogenesis of peripheral neuropathies and develop effective remedies toward them, we have utilized culture systems of neurons, Schwann cells and vascular endothelial cells, and their co-culture systems. The high-glucose insults reduced the expression of Hif-1 in immortalized murine vascular endothelial cells UV 2. This finding suggests that Hif-1 in vascular endothelial cells can be a novel target molecule for the treatment of diabetic neuropathy and other microangiopathies. By using primary cultured adult rat dorsal root ganglion (DRG) neurons, immortalized adult rodent Schwann cells IMS32 and IFRS1, and DRG neuron-IFRS1 co-culture system, we observed the potential efficacy of pyruvate, benfotiamine, and exenatide toward diabetic neuropathy and zonisamide toward oxaliplatin-induced neuropathy. Our attempt to establish multi-culture system to evaluate the interplay among these cells has not been successful and will be a subject for future analysis.

研究分野：神経細胞生物学、病態生理学

キーワード：末梢神経障害 血管内皮細胞 ニューロン シュワン細胞 相互解析系

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

痛み、しびれ、脱力などをきたす末梢神経障害（ニューロパチー）はその多くが難治であり、患者のquality of lifeを著しく低下させ、その社会的・経済的損失は甚大である。その発症機構解明や治療法開発には、末梢神経系を構成するニューロン、シュワン細胞、血管内皮細胞等の特性や、これら細胞間の相互作用を解析できる実験系の確立が不可欠である。代表者は成熟ラット後根神経節（dorsal root ganglion (DRG)) 感覚ニューロン、株化マウス運動ニューロンNSC-34、株化ラット感覚ニューロンND7/23、株化マウスシュワン細胞IMS32、株化ラットシュワン細胞IFRS1の各培養系およびこれらニューロンとIFRS1シュワン細胞のミエリン形成共培養系を確立し、末梢神経の変性・再生機構の解析を進めている。さらにRIKEN BRC より提供された株化マウス血管内皮細胞UV 2の特性を解析し、ニューロンやシュワン細胞との相互解析系の確立を目指している。

### 2. 研究の目的

UV 2 血管内皮細胞の特性を解析し、ニューロンや IFRS1 シュワン細胞との共培養系・相互作用解析系の確立を目指す。また各細胞の単培養系および共培養系を用いて、糖尿病性および薬剤誘発性ニューロパチーの病態に迫り、予防・緩和に向けた有用な方策を立案する。

### 3. 研究の方法

(1) カルチャーインサートや培養上清投与などにより、UV 2血管内皮細胞、NSC-34ニューロン、IFRS1シュワン細胞との相互解析系を構築する。

(2) 各培養系を用いたニューロパチーの病態解析

糖尿病性ニューロパチー：DRGニューロン、IMS32シュワン細胞、UV 2血管内皮細胞を高グルコース環境下に暴露し、細胞死誘導や解糖系側副路代謝亢進、酸化ストレスなどの代謝異常の有無・程度を比較する。また糖代謝改善や抗酸化作用を示すピルビン酸ナトリウム、ビタミンB1誘導体ベンフォチアミン、GLP-1受容体作動薬エキセナチドを投与し、その回復効果を検討する。

薬剤性ニューロパチー：抗がん剤のオキサリプラチンをDRGニューロン、IFRS1シュワン細胞、UV 2血管内皮細胞の各培養系およびDRGニューロン-IFRS1シュワン細胞共培養系に投与し、その細胞毒性・細胞死誘導の比較を行なう。各薬剤による障害メカニズムを遺伝子・蛋白レベルで検討する。パーキンソン病治療薬として臨床応用されているゾニサミドの末梢神経保護作用に注目し、そのオキサリプラチンの毒性に対する緩和効果を検討する。

(3) 成熟動物末梢神経での検証：上記解析により得られた知見を、各動物モデル（ストレプトゾトシン誘発糖尿病マウスやオキサリプラチン投与ラット）で検証し、候補薬剤の有効性を評価する。

### 4. 研究成果

(1) 3種細胞間の相互作用解析系の構築を進めたが、完成には至っていない。

(2) 糖尿病性および薬剤性ニューロパチーに関して、以下の成果が得られた。

糖尿病性ニューロパチー：

- A) 高グルコース (30 mM) 環境下で維持した UV 2 血管内皮細胞では正常グルコース (5.6 mM) 環境下に比べ、
- i) 細胞内グルコース取り込みが増加した
  - ii) 解糖系フラックスが低下した。
  - iii) ポリオール経路をはじめとする解糖系側副路フラックスが増加した
  - iv) 低酸素誘導因子 Hif-1 の発現が減少した。

Hif-1 の減少は解糖系フラックスを抑制することが報告されているので、血管内皮細胞の Hif-1 が、ニューロパチーや他の細小血管合併症の新たな治療標的となる可能性が示唆された (投稿準備中、2023 年度日本分子生物学会年会で発表予定)。

- B) DRG ニューロン、IMS32 シュワン細胞、血管内皮細胞の高グルコース環境下での生存や解糖系-TCA 回路を介した ATP 産生維持に、外因性ピルビン酸が必須であることを明らかにした。またベンフォチアミンは解糖系での ATP 産生を維持することにより、高グルコース・ピルビン酸欠乏環境下での細胞死を抑制する可能性が示唆された (*Sci Rep* 2021)。

- C) エキセナチドが、IFRS1 シュワン細胞の生存・遊走や、DRG ニューロン-IFRS1 シュワン細胞共培養系の髄鞘形成を促進することを明らかにした (*Int J Mol Sci* 2021; *Front Cell Dev Biol* 2022)。

薬剤性ニューロパチー：

- A) ゾニサミドは DRG ニューロンの神経突起伸長を促進した (*Histochem Cell Biol* 2020; *Int J Mol Sci* 2022)。

- B) ゾニサミドはオキサリプラチンにより誘導される DRG ニューロンの細胞死や、DRG ニューロン-IFRS1 シュワン細胞共培養系の軸索変性・脱髄様変化を抑制した (*Int J Mol Sci* 2022)。

- (3) 成熟動物末梢神経での検証：

ストレプトゾトシン糖尿病マウスの坐骨神経組織を用いて、血管内皮細胞における Hif-1 の発現を検討中である。

ストレプトゾトシン糖尿病マウスの末梢神経障害に対するピルビン酸ナトリウムとベンフォチアミンの回復効果を検討中である。

オキサリプラチン投与ラットの末梢神経障害に対するゾニサミドの回復効果を検討予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計40件（うち査読付論文 32件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 18件）

1. 著者名 Muramatsu Ken, Niimi Naoko, Ikutomo Masako, Shimo Satoshi, Tamaki Toru, Niwa Masatoshi, Sango Kazunori	4. 巻 363
2. 論文標題 Motor skills training-induced activation of descending pathways mediating cortical command to hindlimb motoneurons in experimental diabetic rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Experimental Neurology	6. 最初と最後の頁 114357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.expneurol.2023.114357	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 Sango Kazunori	4. 巻 18
2. 論文標題 Novel neuron-Schwann cell co-culture models to study peripheral nerve degeneration and regeneration	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neural Regeneration Research	6. 最初と最後の頁 1732 ~ 1733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/1673-5374.363195	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 Nagai Yosuke, Matoba Keiichiro, Yako Hideji, Ohashi Shinji, Sekiguchi Kensuke, Mitsuyoshi Etsuko, Sango Kazunori, Kawanami Daiji, Utsunomiya Kazunori, Nishimura Rimei	4. 巻 649
2. 論文標題 Rho-kinase inhibitor restores glomerular fatty acid metabolism in diabetic kidney disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 32 ~ 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2023.01.088	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 Ali Hanif, Kobayashi Miyu, Morito Katsuya, Hasi Rumana Yesmin, Aihara Mutsumi, Hayashi Junji, Kawakami Ryushi, Tsuchiya Koichiro, Sango Kazunori, Tanaka Tamotsu	4. 巻 1868
2. 論文標題 Peroxisomes attenuate cytotoxicity of very long-chain fatty acids	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids	6. 最初と最後の頁 159259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbalip.2022.159259	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 Murakami Tatsufumi、Ito Yuri、Sango Kazunori、Watabe Kazuhiko、Sunada Yoshihide	4. 巻 164
2. 論文標題 Human transthyretin gene expression is markedly increased in repair Schwann cells in an in vitro model of hereditary transthyretin amyloidosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 105507
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2023.105507	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 Osonoi Sho、Mizukami Hiroki、Takeuchi Yuki、Sugawa Hikari、Ogasawara Saori、Takaku Shizuka、Sasaki Takanori、Kudoh Kazuhiro、Ito Koichi、Sango Kazunori、Nagai Ryoji、Yamamoto Yasuhiko、Daimon Makoto、Yamamoto Hiroshi、Yagihashi Soroku	4. 巻 7
2. 論文標題 RAGE activation in macrophages and development of experimental diabetic polyneuropathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e160555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.160555	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 Takaku Shizuka、Sango Kazunori	4. 巻 23
2. 論文標題 Pretreatment with zonisamide mitigates oxaliplatin-induced toxicity in rat DRG neurons and DRG neuron-Schwann cell co-cultures	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9983
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23179983	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 Sango Kazunori、Takaku Shizuka、Tsukamoto Masami、Niimi Naoko、Yako Hideji	4. 巻 10
2. 論文標題 Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as potential myelination-inducible and anti-demyelinating remedies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 950623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2022.950623	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 Nagai Yosuke, Matoba Keiichiro, Takeda Yusuke, Yako Hideji, Akamine Tomoyo, Sekiguchi Kensuke, Kanazawa Yasushi, Yokota Tamotsu, Sango Kazunori, Kawanami Daiji, Utsunomiya Kazunori, Nishimura Rimei	4. 巻 102
2. 論文標題 Rho-associated, coiled-coil-containing protein kinase 1 regulates development of diabetic kidney disease via modulation of fatty acid metabolism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 536 ~ 545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2022.04.021	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 Tatsumi Yasuaki, Kato Ayako, Niimi Naoko, Yako Hideji, Himeno Tatsuhito, Kondo Masaki, Tsunekawa Shin, Kato Yoshiro, Kamiya Hideki, Nakamura Jiro, Higai Koji, Sango Kazunori, Kato Koichi	4. 巻 23
2. 論文標題 Docosahexaenoic acid suppresses oxidative stress-induced autophagy and cell death via the AMPK-dependent signaling pathway in Immortalized Fischer Rat Schwann Cells 1	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23084405	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 Memezawa Shiori, Sato Takanari, Ochiai Arisa, Fukawa Miku, Sawaguchi Sui, Sango Kazunori, Miyamoto Yuki, Yamauchi Junji	4. 巻 47
2. 論文標題 The antiepileptic valproic acid ameliorates Charcot-Marie-Tooth 2W (CMT2W) disease-associated HARS1 mutation-induced inhibition of neuronal cell morphological differentiation through c-Jun N-terminal kinase	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurochemical Research	6. 最初と最後の頁 2684 ~ 2702
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11064-022-03587-z	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, Sango Kazunori, Nagai Yoshitaka	4. 巻 23
2. 論文標題 Roles of $\alpha$ -synuclein and disease-associated factors in Drosophila models of Parkinson's disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23031519	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 Ali Hanif, Morito Katsuya, Hasi Rumana Yesmin, Aihara Mutsumi, Hayashi Junji, Kawakami Ryushi, Kanemaru Kaori, Tsuchiya Koichiro, Sango Kazunori, Tanaka Tamotsu	4. 巻 1867
2. 論文標題 Characterization of uptake and metabolism of very long-chain fatty acids in peroxisome-deficient CHO cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids	6. 最初と最後の頁 159088
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbailip.2021.159088	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 三五一憲、加藤宏一	4. 巻 36
2. 論文標題 糖尿病性末梢神経障害の新規治療標的の探索	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 糖尿病合併症	6. 最初と最後の頁 262 ~ 265
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 大場 柁樹、福井浩二、三五一憲、鈴木マリ	4. 巻 96
2. 論文標題 老化およびアルツハイマー病に対するNADと前駆体の効果について	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ビタミン	6. 最初と最後の頁 7 ~ 9
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 Nagai Y, Matoba K, Takeda Y, Yako H, Akamine T, Sekiguchi K, Kanazawa Y, Yokota T, Sango K, Kawanami D, Utsunomiya K, Nishimura R.	4. 巻 -
2. 論文標題 The ROCK1/AMPK axis regulates the development of diabetes-related kidney disease via modulation of the fatty acid metabolism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Kidney International	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 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 Tatsumi Y, Kato A, Niimi N, Yako H, Himeno T, Kondo M, Tsunekawa S, Kato Y, Kamiya H, Nakamura J, Higai K, Sango K, Kato K.	4. 巻 23
2. 論文標題 Docosahexaenoic acid suppresses oxidative stress-induced autophagy and cell death via the AMPK-dependent signaling pathway in the immortalized Fischer rat Schwann cells 1	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23084405	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 Memezawa S, Sato T, Ochiai A, Fukawa M, Sawaguchi S, Sango K, Miyamoto Y, Yamauchi J.	4. 巻 -
2. 論文標題 The antiepileptic valproic acid ameliorates Charcot-Marie-Tooth 2W (CMT2W) disease-associated HARS1 mutation-induced inhibition of neuronal cell morphological differentiation through c-Jun N-terminal kinase	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurochemical Research	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) 10.1007/s11064-022-03587-z	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 M, Sango K, Nagai Y.	4. 巻 23
2. 論文標題 Alpha-synuclein and disease-associated factors in a Drosophila model of Parkinson's disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23031519	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 Ali H, Morito K, Hasi RY, Aihara M, Hayashi J, Kawakami R, Kanemaru K, Tsuchiya K, Sango K, Tanaka T.	4. 巻 1867
2. 論文標題 Characterization of uptake and metabolism of very long-chain fatty acids in peroxisome-deficient CHO cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Elsevier Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids	6. 最初と最後の頁 159088
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbalip.2021.159088	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 Yako H, Niimi N, Kato A, Takaku S, Tatsumi Y, Nishito Y, Kato K, Sango K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Role of pyruvate in maintaining cell viability and energy production under high-glucose conditions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18910
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-98082-w	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 Oba M, Fukui K, Sango K, Suzuki M.	4. 巻 37
2. 論文標題 Dataset on the effect of Rubicon overexpression on polyglutamine-induced locomotor dysfunction in Drosophila	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Data in Brief	6. 最初と最後の頁 107222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dib.2021.107222	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 Saiki T, Nakamura N, Miyabe M, Ito M, Minato T, Sango K, Matsubara T, Naruse K.	4. 巻 22
2. 論文標題 The effects of insulin on immortalized rat Schwann cells, IFRS1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22115505	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 Murakami T, Yokoyama T, Mizuguchi M, Tone S, Takaku S, Sango K, Nishimura H, Watabe K, Sunada Y.	4. 巻 156
2. 論文標題 A low amyloidogenic E61K transthyretin mutation may cause familial amyloid polyneuropathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neurochemistry	6. 最初と最後の頁 957-966
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.15162	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 Takaku S, Tsukamoto M, Niimi N, Yako H, Sango K.	4. 巻 22
2. 論文標題 Exendin-4 promotes Schwann cell survival/migration and myelination in vitro	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2971
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22062971	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 Niimi N, Yako H, Takaku S, Chung SK, Sango K.	4. 巻 22
2. 論文標題 Aldose reductase and the polyol pathway in Schwann cells: old and new problems	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1031
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22031031	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 三五一憲、加藤宏一.	4. 巻 36
2. 論文標題 糖尿病性末梢神経障害の新規治療標的の探索	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 糖尿病合併症 (メディカルジャーナル社)	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 大場 征樹、福井浩二、三五一憲、鈴木マリ.	4. 巻 96
2. 論文標題 老化およびアルツハイマー病に対するNADと前駆体の効果について	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ビタミン (日本ビタミン学会)	6. 最初と最後の頁 7-9
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 三五一憲.	4. 巻 65
2. 論文標題 糖尿病末梢神経障害	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ドクターサロン (杏林製薬株式会社)	6. 最初と最後の頁 641-645
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 三五一憲.	4. 巻 35
2. 論文標題 糖尿病性末梢神経障害の成因解明と治療戦略	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 糖尿病合併症 (メディカルジャーナル社)	6. 最初と最後の頁 194-197
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 Takaku Shizuka, Tsukamoto Masami, Niimi Naoko, Yako Hideji, Sango Kazunori	4. 巻 22
2. 論文標題 Exendin-4 Promotes Schwann Cell Survival/Migration and Myelination In Vitro	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2971 ~ 2971
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22062971	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 Niimi Naoko, Yako Hideji, Takaku Shizuka, Chung Sookja K., Sango Kazunori	4. 巻 22
2. 論文標題 Aldose Reductase and the Polyol Pathway in Schwann Cells: Old and New Problems	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1031 ~ 1031
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22031031	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 Murakami Tatsufumi, Yokoyama Takeshi, Mizuguchi Mineyuki, Tone Shigenobu, Takaku Shizuka, Sango Kazunori, Nishimura Hirotake, Watabe Kazuhiko, Sunada Yoshihide	4. 巻 156
2. 論文標題 A low amyloidogenic E61K transthyretin mutation may cause familial amyloid polyneuropathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neurochemistry	6. 最初と最後の頁 957 ~ 966
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.15162	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 Mizukami Hiroki, Osonoi Sho, Takaku Shizuka, Yamagishi Shin-Ichiro, Ogasawara Saori, Sango Kazunori, Chung Sookja, Yagihashi Soroku	4. 巻 2
2. 論文標題 Role of glucosamine in development of diabetic neuropathy independent of the aldose reductase pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Communications	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) 10.1093/braincomms/fcaa168	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 Takaku Shizuka, Sango Kazunori	4. 巻 153
2. 論文標題 Zonisamide enhances neurite outgrowth from adult rat dorsal root ganglion neurons, but not proliferation or migration of Schwann cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Histochemistry and Cell Biology	6. 最初と最後の頁 177 ~ 184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00418-019-01839-8	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 Akamine Tomoyo, Takaku Shizuka, Suzuki Mari, Niimi Naoko, Yako Hideji, Matoba Keiichiro, Kawanami Daiji, Utsunomiya Kazunori, Nishimura Rimei, Sango Kazunori	4. 巻 153
2. 論文標題 Glycolaldehyde induces sensory neuron death through activation of the c-Jun N-terminal kinase and p-38 MAP kinase pathways	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Histochemistry and Cell Biology	6. 最初と最後の頁 111 ~ 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00418-019-01830-3	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 三五一憲	4. 巻 -
2. 論文標題 糖尿病末梢神経障害	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ドクターサロン (杏林製薬株式会社)	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 三五一憲	4. 巻 -
2. 論文標題 糖尿病性末梢神経障害の成因解明と治療戦略	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 糖尿病合併症 (メディカルジャーナル社)	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 赤嶺友代, 西村理明, 三五一憲	4. 巻 124
2. 論文標題 糖尿病性神経障害の成因 - グリケーション	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 月刊糖尿病 (医学出版)	6. 最初と最後の頁 26-31
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 三五一憲	4. 巻 29
2. 論文標題 研究室紹介: (公財) 東京都医学総合研究所糖尿病性神経障害プロジェクト	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本病態生理学会雑誌 (日本病態生理学会)	6. 最初と最後の頁 18-21
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36件（うち招待講演 9件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Sango K, Takaku S, Yako H, Tsukamoto M, Niimi N.
2. 発表標題 Exendin-4 enhances DRG neurite outgrowth, Schwann cell survival/migration and myelination via activating PI3K-AKT signaling pathway
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三五一憲, 八子英司.
2. 発表標題 高グルコース・外因性ピルビン酸欠乏環境下におけるシュワン細胞死は、poly (ADP-ribose) polymerase阻害により抑制される
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三五一憲, 加藤宏一.
2. 発表標題 糖尿病性神経障害研究のトピックス
3. 学会等名 第37回日本糖尿病合併症学会シンポジウム「糖尿病性神経障害の研究・診療最新知見」（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三五一憲.
2. 発表標題 株化Schwann細胞を用いた軸索再生とニューロパチー研究の新たな展開
3. 学会等名 第34回日本神経免疫学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三五一憲, 八子英司, 新見直子, 加藤文子, 高久静香, 加藤宏一.
2. 発表標題 高グルコース・ピルビン酸欠乏環境下で誘導されるシュワン細胞死の機序解析
3. 学会等名 第33回日本末梢神経学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三五一憲, 竹澤祐貴, 高久静香.
2. 発表標題 株化感覚ニューロンND7/23と株化シュワン細胞IFRS1の髄鞘形成共培養系の確立
3. 学会等名 第31回日本病態生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sango K.
2. 発表標題 Immortalized adult rodent Schwann cells as useful tools to study peripheral nerve degeneration and regeneration
3. 学会等名 European Society of Medicine (ESMED) General Assembly 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sango K, Yako H.
2. 発表標題 Involvement of Poly (ADP-ribose) polymerase in Schwann cell death under high-glucose pyruvate-depleted conditions
3. 学会等名 2022 Peripheral Nerve Society Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sango K, Takaku S.
2. 発表標題 Zonisamide alleviates oxaliplatin-induced DRG neuron death in vitro
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yako H, Sango K.
2. 発表標題 Exogenous pyruvate maintains glycolysis-TCA cycle flux through PARP-dependent and independent cascades under high-glucose condition
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会公募シンポジウム「正常及び病的環境下の神経活動におけるグルコース代謝の役割」(オーガナイザー: 三五一憲, 加藤宏一)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sango K, Takaku S.
2. 発表標題 Myelinating co-culture system with immortalized dorsal root ganglion neurons and Schwann cells as a beneficial tool for the study of peripheral sensory neuropathies
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高久静香, 三五一憲.
2. 発表標題 オキサリプラチンの末梢神経系細胞毒性に対するゾニサミドの緩和効果
3. 学会等名 第6回日本ミエリン研究会
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 鈴木マリ, 黒見坦, 進藤真由美, 新見直子, 齊藤実, 三五一憲.
2. 発表標題 糖尿病性神経障害モデルショウジョウバエにおけるグリア細胞プロテオスタシスの役割
3. 学会等名 第30回日本病態生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 新見直子, 三五一憲.
2. 発表標題 シュワン・ニューロン細胞・血管系細胞の各細胞株における高グルコース下での糖代謝
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sango K, Yako H, Niimi N, Kato A, Takaku S, Kato K.
2. 発表標題 Significance of exogenous pyruvate in cells under exposure to high glucose conditions
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sango K, Takaku S.
2. 発表標題 Zonisamide pre-treatment alleviates oxaliplatin-induced dorsal root ganglion neuron death in vitro
3. 学会等名 50th Annual Meeting of the Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高久静香, 三五一憲.
2. 発表標題 オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対するゾニサミドの緩和効果 - 初代培養および株化DRGニューロンを用いた作用機序の検討 -
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三五一憲, 高久静香.
2. 発表標題 株化後根神経節ニューロンND7/23と株化シュワン細胞IFRS1の共培養系による髄鞘形成誘導の試み
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 八子英司, 新見直子, 加藤文子, 高久静香, 加藤宏一, 三五一憲.
2. 発表標題 高グルコース・外因性ピルビン酸環境下で誘導されるシュワン細胞死と解糖系-TCA回路フラックス減少におけるPARPの関与
3. 学会等名 第36回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三五一憲, 加藤宏一.
2. 発表標題 糖尿病性神経障害の新規治療標的の探索
3. 学会等名 第36回日本糖尿病合併症学会シンポジウム「糖尿病性神経障害UPDATE: 基礎と臨床の融合」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三五一憲, 高久静香, 塚本雅美, 新見直子, 八子英司.
2. 発表標題 GLP-1受容体作動薬exendin-4はIFRS1シュワン細胞の生存・遊走・髄鞘化を促進する
3. 学会等名 第32回日本末梢神経学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三五一憲, 八子英司, 高久静香, 新見直子.
2. 発表標題 ニューロンとシュワン細胞の相互作用に着目した、ニューロパチーの病態解明へのアプローチ
3. 学会等名 第40回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム「疼痛発現に関する中枢・末梢神経メカニズム」(座長:三五一憲, 木口倫一)(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sango K, Takaku S, Tsukamoto M, Niimi N, Yako H.
2. 発表標題 Stimulating effects of exendin-4 on AKT phosphorylation, proliferation, migration, and myelination of Schwann cells
3. 学会等名 Neurodiab 2021 (31st Annual Meeting of the Diabetic Neuropathy Study Group of EASD) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sango K, Yako H, Niimi N, Kato A, Takaku S, Kato K.
2. 発表標題 Pyruvate starvation under hyperglycemic environments induces rapid neuronal and Schwann cell death
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sango K, Yako H, Niimi N, Kato A, Takaku S, Kato K.
2. 発表標題 Role of pyruvate in maintaining Schwann cell viability and energy production under high glucose conditions
3. 学会等名 2021 Peripheral Nerve Society Annual Meeting (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 八子英司, 加藤文子, 新見直子, 高久静香, 加藤宏一, 三五一憲.
2. 発表標題 高グルコース・外因性ピルビン酸欠乏環境下での解糖系変動に対するHIF1alphaと2-オキソグルタル酸の検証
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sango K, Yako H, Niimi N, Kato A, Kato K.
2. 発表標題 Role of pyruvate in the maintenance of Schwann cell viability under high glucose conditions
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sango K, Niimi N, Takaku S, Yako H.
2. 発表標題 Immortalized Schwann cells as useful tools for therapeutic approaches to peripheral nerve injury and intractable neuropathies.
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会/第98回日本生理学会大会合同大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三五一憲
2. 発表標題 糖尿病末梢神経障害の成因と治療戦略
3. 学会等名 第35回日本糖尿病合併症学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 八子英司, 新見直子, 加藤文子, 高久静香, 加藤宏一, 三五一憲
2. 発表標題 高グルコース・外因性ピルビン酸欠乏環境下における、ベンフォチアミンのシュワン細胞死抑制メカニズムの検証
3. 学会等名 第35回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 八子英司, 加藤文子, 新見直子, 高久静香, 加藤宏一, 三五一憲
2. 発表標題 高グルコース・ピルビン酸欠乏下で誘導されるシュワン細胞死には、PARPを介したGAPDH活性低下が関与する
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三五一憲
2. 発表標題 糖尿病神経障害の成因解明を目指して
3. 学会等名 第54回糖尿病学の進歩（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三五一憲
2. 発表標題 AGEs前駆糖化物によるニューロンやシュワン細胞傷害機序 - 糖尿病性神経障害への関与 -
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高久静香, 三五一憲
2. 発表標題 抗がん剤オキサリプラチンで誘発された末梢神経障害に対するゾニサミドの保護作用 - 培養ニューロン・シュワン細胞を用いた解析 -
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三五一憲, 高久静香
2. 発表標題 オキサリプラチンの末梢神経障害に対するゾニサミドの保護作用 - 培養系を用いた検討 - .
3. 学会等名 第31回日本末梢神経学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sango K, Takaku S, Niimi N, Yako H.
2. 発表標題 Neuroprotective activities of exendin-4 toward dorsal root ganglion neurons and Schwann cells.
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

糖尿病性神経障害プロジェクト  
<https://www.igakuken.or.jp/diabetic/index.html>  
身近な医学研究情報 「糖尿病合併症から身を守る」  
<http://www.igakuken.or.jp/medical/medical03/03-1.html>  
Scientific Reports (Peer-reviewed publication)  
<https://www.eurekalert.org/news-releases/932911>  
都医学研ホームページ：TOPICS 2022年5月18日 ROCK1が脂肪酸代謝を介して糖尿病性腎臓病の発症を制御する  
<https://www.igakuken.or.jp/topics/2022/0518.html>  
都医学研ホームページ：TOPICS 2022年12月8日 マクロファージRAGEシグナルの亢進が糖尿病性神経障害の発症・増悪に関与する  
<https://www.igakuken.or.jp/topics/2022/1208-1.html>

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	八子 英司  (YAKO Hideji)		
研究協力者	新見 直子  (NIIMI Naoko)		
研究協力者	高久 静香  (TAKAKU Shizuka)		

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		
中国	マカオ科学技術大学		