

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02695

研究課題名(和文)愛情ホルモン・オキシトシンによる炎症免疫抑制作用の分子基盤の解明

研究課題名(英文)Elucidation of anti-inflammatory functions by oxytocin

研究代表者

山本 靖彦 (Yamamoto, Yasuhiko)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：20313637

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：オキシトシンの作用として、子宮の収縮や乳汁分泌以外にも、信頼や愛情の形成に関わったり、抗炎症作用もあることが分かってきた。しかし、その分子作用メカニズムについては不明な点が多い。本研究では、オキシトシンの抗炎症作用の機構を明らかにするために研究を行った。オキシトシンの投与は、自己免疫疾患モデルマウスの病態を改善した。また、今回新しくオキシトシンに結合する補体C4を同定し、血中でのオキシトシン輸送担体として働いていることを見出した。今後も、補体C4がオキシトシンの抗炎症作用などへどのような影響を与えているか調べていく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

オキシトシンは既に産科領域で、分娩誘発や分娩後異常出血において高用量で使用されており、副作用も少ないことが分かっている。オキシトシンの炎症免疫抑制効果とその分子機序が明らかになれば、ヒトの自己免疫疾患への治療に繋がるといった臨床応用や実用化への期待がさらに高まる。また本研究により、オキシトシンと補体C4の新たな関係が発見され、まだ未解決のことも残されているので、今後も更に継続して研究を進めていくことにより社会への貢献に繋がるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Oxytocin, a nonapeptide hormone, has a key role in female reproductive functions and social behaviors as well as anti-inflammatory actions. However, the molecular mechanisms of oxytocin's anti-inflammatory effects remain largely unknown. In this study, we found oxytocin and its receptor system could suppress the development of autoimmune diseases. We also for the first time identified a novel oxytocin-binding protein, complement component C4, in human sera. Our findings suggest that C4 would regulate the oxytocin and its receptor system, leading to immunological modulations. Further studies are required to clarify full pictures of oxytocin's actions in immunology.

研究分野：生化学

キーワード：オキシトシン 制御性B細胞 炎症

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

オキシトシン (OT) は9個のアミノ酸からなる環状ペプチドであり、主として脳視床下部の室傍核と視索上核の神経分泌細胞で合成され、下垂体後葉の神経末端から循環中に放出される。OTの抹消作用として、陣痛誘発時の子宮収縮や授乳時の乳汁分泌作用が良く知られているが、OTの中枢作用として「信頼や愛情の形成」に関わることも分かっていた。近年、OT点鼻投与が社会性行動障害の治療法の一つになりうると考えられ、ヒト大規模臨床試験も行われてきている。しかしOTは、分子量1,007で電荷を持つことから、末梢血中のOTがそのままでは血液脳関門 (Blood-brain barrier, BBB) を超えて脳内に移行することはできないとして、その作用については論争になっていた。研究代表者らはこれまでに、自然免疫に関わるパターン認識受容体の RAGE (receptor for advanced glycation end-products) という分子を中心に、様々な遺伝子組み換えマウスを作製・解析することで研究を推進してきた。このような背景の下、OTの脳内輸送に関わるトランスポーターが、BBBを構成する血管内皮細胞上に存在する RAGE であることを突き止めた (*Commun Biol*2,:76,2019; *Commun Biol*3,:70,2020)。OTは、RAGEには結合はするが RAGE の下流にある細胞内シグナル伝達には全く影響を与えず、RAGEはOTの受容体型トランスポーターとして働いているものと考えた。

また、これまでOTには別途、免疫系への作用として、中枢神経炎症の抑制や腸管における抗炎症効果、そして、肥満炎症を抑制することによる糖尿病予防・治療効果が報告されてきた。しかしながら、その分子作用メカニズムに関しては全く不明であった。そこで本研究においては、OTによる免疫制御の分子メカニズムの解明を行う。

### 2. 研究の目的

OTの免疫制御作用については、OT受容体依存的なものとして OT 受容体依存的非依存的な効果を区別して解明するため、まずは免疫細胞における OT 受容体の発現を確認する。同時に、OT受容体非依存的な免疫制御作用についても解析するため、OTと結合するタンパク質の探索を行う。新たな分子が同定できた場合には、その分子の役割について解析を進める。このようにOTによる免疫制御の分子メカニズムの解明とともに、その全貌を明らかにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

動物モデルとして、全身性エリテマトーデス (SLE) マウスモデル (MRL/MpJ-*lpr/lpr*, MRL/*lpr* マウス) を用いる。MRL/*lpr* マウスは、細胞のアポトーシス誘導に関与する Fas 抗原の遺伝子に突然変異が起きた *lpr* 遺伝子を有するため、Fas 抗原の機能欠損が起こり、同一個体内で種々の自己免疫現象が多発的に起こる自己免疫疾患モデル動物として知られているものである。このマウスは生後8週齢以降になると脾臓や全身のリンパ節で自己反応性の CD3<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>T 細胞 (double negative T 細胞) の異常蓄積が起こり著しい腫脹を自然発症することから、ヒトで同様の表現型を示す自己免疫性リンパ増殖症候群のモデルともされている。OT受容体依存的な作用は OT 受容体欠損マウスを用いて解明を進める。OT受容体非依存的な作用については、同じく OT 受容体欠損マウスへの OT 投与の有効性を調べることで解析を進めるとともに、OT 結合タンパクを新しく同定する研究も同時並行で行う。

#### 1) 全身性エリテマトーデス (SLE) (MRL/*lpr* マウス) モデルにおいて OT 投与の有効性と OT 受容体依存的な分子機構を解明する

MRL/*lpr* マウスに浸透圧ポンプ (Alzet) を使って OT を 50 µg/Kg/day で持続皮下投与し、5か月後に、全身のリンパ節腫脹、皮膚の炎症、腎炎、抗 dsDNA 抗体や抗 ssDNA 抗体、抗核抗体などの自己抗体のタイターの低下を指標として解析し、OTの有効性を確認する。免疫細胞については、骨髄、末梢血、脾臓における T 細胞、B 細胞、単球、顆粒球の数と活性化を Flow cytometry で詳細に解析を行う。OT 受容体の発現もすべての免疫細胞で確認を行う。

MRL/*lpr* マウスで、CRISPR-Cas9 ゲノム編集システムを用いて OT 受容体欠損マウスを作製し、上記と同様、病態の表現型を確認する。OT 受容体欠損マウス (PNAS102:16096, 2005) においても同様な免疫表現型が得られるのかを確認する。さらに、OT 投与での炎症病態の改善効果を調べる。免疫細胞の変化や特に B 細胞分化についても解析を行う。

OT-OT 受容体系による骨髄での B 細胞分化と形質細胞への分化についても調べる。

ヒトにおいてもマウスと同様なことが起こっているのかを調べる。

#### 2) OT に結合する新たな血清タンパク質を探索し機能を解明する

OT 受容体非依存的な OT の抗炎症効果を解明するために OT 結合タンパクを同定する。OT の G9[Propargylglycine] を置換し、結合エピトープを露出させ azide ferriteglycidyl methacrylate (FG) ビーズ上に化学的に結合させたものを、ヒト血漿と 4 で 2 時間反応させることで、結合タンパク質を取り出す。Laemmli 液中で結合タンパク質を溶出し、溶出物を SDS-PAGE で展開し、ゲルを銀染色後、個々のバンドを切り取りトリプシン処理して MALDI TOF/TOF 質量分析装置 (AB Sciex4800) で解析する。

上記 で同定した分子のノックアウトマウスを作製し、その機能について解析を進める。

#### 4. 研究成果

##### 1) 全身性エリテマトーデス (SLE) (MRL/lpr マウス) モデルにおける OT 投与の有効性と OT 受容体依存的な分子機構

MRL/lpr マウスへの OT 末梢投与により、皮膚と腎臓の炎症は抑制され、タンパク尿や全身のリンパ節腫大も改善、抗 dsDNA 抗体や抗 ssDNA 抗体、抗核抗体などの自己抗体価も低下した(図1)。骨髓、末梢血、脾臓において、OT 受容体の発現は一部の B 細胞サブセットで確認できた。OT の作用として、制御性 B 細胞 (Breg 細胞) の活性化を介して一連の炎症と自己抗体の産生を抑制しているのではないかとこの結果が得られた。

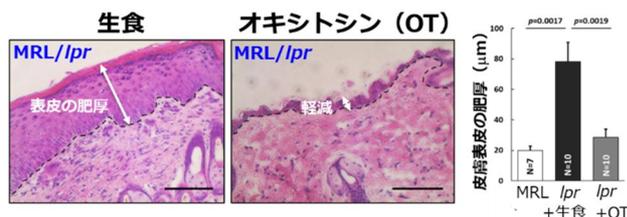


図1. オキシトシン投与による皮膚炎症の抑制効果

OT 受容体を欠損した MRL/lpr マウスを樹立して解析を行うと、末梢血中の CD19<sup>+</sup>B220<sup>+</sup>B 細胞が欠落しており、骨髓においては proB 細胞が増加、脾臓においても B 細胞数が減少、Breg 細胞 (CD19<sup>+</sup>CD1d<sup>hi</sup>CD5<sup>+</sup>細胞など) 数や IL-10 発現も低下していることが分かった。MRL/lpr マウスの遺伝背景で OT 受容体が欠損することで、このような表現型が生じることが分かった。また、IL-10 発現誘導については、OT- OT 受容体系が関わることが分かった。

OT- OT 受容体系は、Blimp-1、Irf4、Bcl6 の発現調節を行うことで、B 細胞の形質細胞への分化を誘導していることが分かった。

ヒト B 細胞を用いて実験を行ってもマウスでの結果と同様に OT- OT 受容体系は IL-10 発現を調節していた。

##### 2) OT に結合する新たな血清タンパク質を同定

OT に結合する分子候補として補体 C4 を同定した(図2)。特に C4 の構造の中でも、C4a フラグメントに結合する可能性が考えられた。プレートアッセイ法を用いて、レコンビナント C4a と OT との直接結合が確認できた。表面プラズモン共鳴法 (Biacore) を用いて C4a と OT の直接結合と結合親和性について定量的に解析を行うと、その解離乗数 (KD) は 76.5 nM であった。

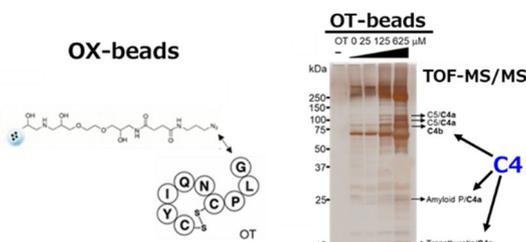


図2. オキシトシンに結合する補体C4の同定

マウスには補体 C4 の遺伝子として、C4 と sex-limited protein (Slp) の 2 つの遺伝子が存在している。それぞれの遺伝子について CRISPR-Cas9 ゲノム編集システムを用いてノックアウトマウスを作製した。さらに、それぞれのノックアウトマウスの掛け合わせにより、ダブルノックアウトマウスを作製中ではあるが、特に MRL/lpr マウス遺伝背景においては、胎生致死となる可能性が高いことが分かった。また、MRL/lpr マウスを用いた Slp<sup>-/-</sup> マウスでは、SLE の症状である皮膚病変、脾腫、全身のリンパ節腫大などが増悪していた。血中において補体 C4 は OT のキャリアータンパクとしてと結合し、血中 OT の安定性に関与している可能性がある。また、補体 C4 や Slp の低下そのものが、アポトーシス破片、免疫複合体のクリアランスの低下を招き、SLE の発症や進行の原因となる可能性があるという報告もあり、今後どのような機序で SLE が発症し、病態が進行するのかを調べていく必要がある。

以上、OT は既に産科領域で分娩誘発や分娩後異常出血において高用量で使用されており、副作用も少ないことが分かっている。OT の炎症免疫抑制効果とその分子機構が明らかになれば、ヒトの自己免疫疾患への治療に繋がるといった臨床応用や実用化への期待がさらに高まる。本研究により、OT と補体 C4 の新たな関係が発見され、まだ未解決のことも残されているので、今後も更に継続して研究を進めていく必要がある。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 25件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Takei Ryohei, Miyashita Tomoharu, Takada Satoshi, Tajima Hidehiro, Ninomiya Itasu, Takamura Hiroyuki, Fushida Sachio, Harashima Ai, Munesue Seiichi, Yagi Shintaro, Inaki Noriyuki, Ohta Tetsuo, Yamamoto Yasuhiko	4. 巻 71
2. 論文標題 Correction to: Dynamic switch of immunity and antitumor effects of metformin in rat spontaneous esophageal carcinogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 791 ~ 793
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-021-03039-7	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 -
1. 著者名 Yamamoto Yasuhiko, Harashima Ai, Munesue Sei-ichi, Higashida Haruhiro	4. 巻 2384
2. 論文標題 Use of Cocultures to Measure the Blood-Brain Barrier Permeability of Oxytocin	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol	6. 最初と最後の頁 247 ~ 255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-1759-5_15	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 Yamazaki Hiroto, Tajima Hidehiro, Yamamoto Yasuhiko, Munesue Seiichi, Okazaki Mitsuyoshi, Ohbatake Yoshinao, Nakanuma Shinichi, Makino Isamu, Miyashita Tomoharu, Takamura Hiroyuki, Ohta Tetsuo	4. 巻 25
2. 論文標題 Thrombopoietin accumulation in hepatocytes induces a decrease in its serum levels in a sinusoidal obstruction syndrome model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Medicine Reports	6. 最初と最後の頁 201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2022.12717	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 Yamamoto Hiroshi, Yamamoto Yasuhiko	4. 巻 13
2. 論文標題 Evolution and diabetic vasculopathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1111 ~ 1113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13843	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 Hayashi Kenjiro, Sato Koichi, Ochi Seishi, Kawano Shuhei, Munesue Seiichi, Harashima Ai, Oshima Yu, Kimura Kumi, Kyoji Takashi, Yamamoto Yasuhiko	4. 巻 23
2. 論文標題 Inhibitory Effects of Saururus chinensis Extract on Receptor for Advanced Glycation End-Products-Dependent Inflammation and Diabetes-Induced Dysregulation of Vasodilation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5757 ~ 5757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23105757	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 Shirasaki T, Yamagoe S, Shimakami T, Murai K, Imamura R, Ishii KA, Takayama H, Matsumoto Y, Tajima-Shirasaki N, Nagata N, Shimizu R, Yamanaka S, Abe A, Omura H, Kawaguchi K, Okada H, Yamashita T, Yoshikawa T, Takimoto K, Taharaguchi M, Takatsuka S, Miyazaki Y, Tamai T, Tanabe Y, Kurachi M, Yamamoto Y, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Leukocyte cell-derived chemotaxin 2 is an antiviral regulator acting through the proto-oncogene MET	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-30879-3	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 Katagiri T, Espinoza L, Uemori M, Ikeda H, Hosokawa K, Ishiyama K, Yoroidaka T, Imi T, Takamatsu H, Ozawa T, Kishi H, Yamamoto Y, Elbadry IM, Yoshida Y, Chonabayashi K, Takenaka K, Akashi K, Nannya Y, Ogawa S, Nakao S.	4. 巻 3
2. 論文標題 Hematopoietic stem progenitor cells with malignancy related gene mutations in patients with acquired aplastic anemia are characterized by the increased expression of CXCR4	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 eJHaem	6. 最初と最後の頁 669 ~ 680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jha2.515	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 Higashida Haruhiro, Gerasimenko Maria, Yamamoto Yasuhiko	4. 巻 11
2. 論文標題 Receptor for advanced glycation end-products and child neglect in mice: A possible link to postpartum depression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Comprehensive Psychoneuroendocrinology	6. 最初と最後の頁 100146 ~ 100146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cpneec.2022.100146	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 Higashida H, Furuhashi K, Lopatina O, Gerasimenko M, Hori O, Hattori T, Hayashi Y, Cherepanov SM, Shabalova AA, Salmina AB, Minami K, Teruko Yui T, Tsuji C, Fu PY, Liu Z, Luo S, Zhang A, Yokoyama S, Shuto S, Watanabe M, Fujiwara K, Munesue S, Harashima A, Yamamoto Y.	4. 巻 16
2. 論文標題 Oxytocin Dynamics in the Body and Brain Regulated by the Receptor for Advanced Glycation End-Products, CD38, CD157, and Nicotinamide Riboside	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 858070
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2022.858070	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 Aoki Tatsuya, Kinoshita Jun, Munesue Seiichi, Hamabe-Horiike Toshihide, Yamaguchi Takahisa, Nakamura Yusuke, Okamoto Koichi, Moriyama Hideki, Nakamura Keishi, Harada Shinichi, Yamamoto Yasuhiko, Inaki Noriyuki, Fushida Sachio	4. 巻 30
2. 論文標題 Hypoxia-Induced CD36 Expression in Gastric Cancer Cells Promotes Peritoneal Metastasis via Fatty Acid Uptake	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 3125 ~ 3136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-022-12465-5	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 Matsumoto Takeo, Iizuka Takashi, Nakamura Mitsuhiro, Suzuki Takuma, Yamamoto Megumi, Ono Masanori, Kagami Kyosuke, Kasama Haruki, Wakae Kouso, Muramatsu Masamichi, Horike Shin ichi, Kyo Satoru, Yamamoto Yasuhiko, Mizumoto Yasunari, Daikoku Takiko, Fujiwara Hiroshi	4. 巻 113
2. 論文標題 FOXp4 inhibits squamous differentiation of atypical cells in cervical intraepithelial neoplasia via an ELF3-dependent pathway	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3376 ~ 3389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15489	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 Higuchi Takashi, Takeuchi Akihiko, Munesue Seiichi, Yamamoto Norio, Hayashi Katsuhiko, Harashima Ai, Yamamoto Yasuhiko, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 22
2. 論文標題 A nonsteroidal anti-inflammatory drug, zaltoprofen, inhibits the growth of extraskeletal chondrosarcoma cells by inducing PPAR , p21, p27, and p53	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Cycle	6. 最初と最後の頁 939 ~ 950
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15384101.2023.2166195	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 Inaba Y, Hashiuchi E, Watanabe H, Kimura K, Oshima Y, Tsuchiya K, Murai S, Takahashi C, Matsumoto M, Kitajima S, Yamamoto Y, Honda M, Asahara S, Ravnskjaer K, Horike S, Kaneko S, Kasuga M, Nakano H, Harada K, Inoue H.	4. 巻 14
2. 論文標題 The transcription factor ATF3 switches cell death from apoptosis to necroptosis in hepatic steatosis in male mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-35804-w	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 Watanabe Haruki, Kubo Masataka, Taniguchi Akihiko, Asano Yosuke, Hiramatsu-Asano Sumie, Ohashi Keiji, Zeggar Sonia, Katsuyama Eri, Katsuyama Takayuki, Sunahori-Watanabe Katsue, Sada Ken-ei, Matsumoto Yoshinori, Yamamoto Yasuhiko, Yamamoto Hiroshi, Son Myoungsun, Wada Jun	4. 巻 250
2. 論文標題 Amelioration of nephritis in receptor for advanced glycation end-products (RAGE)-deficient lupus-prone mice through neutrophil extracellular traps	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 109317 ~ 109317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clim.2023.109317	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 Munesue Sei ichi, Liang MingKun, Harashima Ai, Zhong Jing, Furuhashi Kazumi, Boitsova Elizabeta B, Cherepanov Stanislav M, Gerasimenko Maria, Yuhi Teruko, Yamamoto Yasuhiko, Higashida Haruhiro	4. 巻 33
2. 論文標題 Transport of oxytocin to the brain after peripheral administration by membrane bound or soluble forms of receptors for advanced glycation end products	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neuroendocrinology	6. 最初と最後の頁 e12963
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jne.12963	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 Nair Manoj, Jagadeeshan Santosh, Katselis George, Luan Xiaojie, Momeni Zeinab, Henao-Romero Nicolas, Chumala Paulos, Tam Julian S., Yamamoto Yasuhiko, Ianowski Juan P., Campanucci Veronica A.	4. 巻 11
2. 論文標題 Lipopolysaccharides induce a RAGE-mediated sensitization of sensory neurons and fluid hypersecretion in the upper airways	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-86069-6	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 Gerasimenko Maria, Lopatina Olga, Munesue Seiichi, Harashima Ai, Yokoyama Shigeru, Yamamoto Yasuhiko, Higashida Haruhiro	4. 巻 235
2. 論文標題 Receptor for advanced glycation end-products (RAGE) plays a critical role in retrieval behavior of mother mice at early postpartum	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physiology and Behavior	6. 最初と最後の頁 113395 ~ 113395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.physbeh.2021.113395	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 Leerach Nontaphat, Munesue Seiichi, Harashima Ai, Kimura Kumi, Oshima Yu, Kawano Shuhei, Tanaka Mariko, Niimura Akane, Sakulsak Natthiya, Yamamoto Hiroshi, Hori Osamu, Yamamoto Yasuhiko	4. 巻 555
2. 論文標題 RAGE signaling antagonist suppresses mouse macrophage foam cell formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 74 ~ 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.03.139	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 Roboon Jureepon, Hattori Tsuyoshi, Ishii Hiroshi, Takarada Iemata Mika, Nguyen Dinh Thi, Heer Collin D., O'Meally Denis, Brenner Charles, Yamamoto Yasuhiko, Okamoto Hiroshi, Higashida Haruhiro, Hori Osamu	4. 巻 158
2. 論文標題 Inhibition of CD38 and supplementation of nicotinamide riboside ameliorate lipopolysaccharide induced microglial and astrocytic neuroinflammation by increasing NAD+	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neurochemistry	6. 最初と最後の頁 311 ~ 327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.15367	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 Miyagawa Taro, Iwata Yasunori, Oshima Megumi, Ogura Hisayuki, Sato Koichi, Nakagawa Shiori, Yamamura Yuta, Kamikawa Yasutaka, Miyake Taito, Kitajima Shinji, Toyama Tadashi, Hara Akinori, Sakai Norihiko, Shimizu Miho, Furuichi Kengo, Munesue Seiichi, Yamamoto Yasuhiko, Kaneko Shuichi, Wada Takashi	4. 巻 11
2. 論文標題 Soluble receptor for advanced glycation end products protects from ischemia- and reperfusion-induced acute kidney injury	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biology Open	6. 最初と最後の頁 bio058852
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/bio.058852	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 Leerach Nontaphat, Harashima Ai, Munesue Seiichi, Kimura Kumi, Oshima Yu, Goto Hisanori, Yamamoto Hiroshi, Higashida Haruhiro, Yamamoto Yasuhiko	4. 巻 38
2. 論文標題 Glycation reaction and the role of the receptor for advanced glycation end-products in immunity and social behavior	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Glycoconjugate Journal	6. 最初と最後の頁 303 ~ 310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10719-020-09956-6	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 -

1. 著者名 Tsubokawa Daigo, Kikuchi Taisei, Lee Jae Man, Kusakabe Takahiro, Yamamoto Yasuhiko, Maruyama Haruhiko	4. 巻 17
2. 論文標題 Venestatin from parasitic helminths interferes with receptor for advanced glycation end products (RAGE)-mediated immune responses to promote larval migration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1009649
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1009649	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 Cherepanov Stanislav M., Gerasimenko Maria, Yuhi Teruko, Shabalova Anna, Zhu Hong, Yokoyama Shigeru, Salmina Alla B., Munesue Shei-ichi, Harashima Ai, Yamamoto Yasuhiko, Higashida Haruhiro	4. 巻 146
2. 論文標題 An improved sample extraction method reveals that plasma receptor for advanced glycation end-products (RAGE) modulates circulating free oxytocin in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 170649 ~ 170649
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.peptides.2021.170649	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 Uchida Chiaki, Mizukami Hiroki, Hara Yutaro, Saito Takeshi, Umetsu Satoko, Igawa Akiko, Osonoi Sho, Kudoh Kazuhiro, Yamamoto Yasuhiko, Yamamoto Hiroshi, Yagihashi Soroku, Hakamada Kenichi	4. 巻 22
2. 論文標題 Diabetes in Humans Activates Pancreatic Stellate Cells via RAGE in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 11716 ~ 11716
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222111716	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 Oshima Yu, Harashima Ai, Munesue Seiichi, Kimura Kumi, Leerach Nontaphat, Goto Hisanori, Tanaka Mariko, Niimura Akane, Hayashi Kenjiro, Yamamoto Hiroshi, Higashida Haruhiro, Yamamoto Yasuhiko	4. 巻 23
2. 論文標題 Dual Nature of RAGE in Host Reaction and Nurturing the Mother Infant Bond	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2086 ~ 2086
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23042086	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8件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 原島 愛、山本靖彦
2. 発表標題 グリケーションからみる最新血管生物学
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本靖彦
2. 発表標題 老化に関わる糖化研究から愛情のサイエンスへの展開
3. 学会等名 分子病理学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本靖彦
2. 発表標題 糖化と全身疾患について-グリケーション研究の最前線
3. 学会等名 第22回日本抗加齢学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasuhiko Yamamoto
2. 発表標題 Glycation reaction and the receptor for advanced glycation end-products (RAGE): foe or friend for life?
3. 学会等名 22nd IUNS- ICN (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本靖彦
2. 発表標題 『転ばぬ先の知恵』全身疾患に関わる知恵
3. 学会等名 第127回日本眼科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasuhiko Yamamoto
2. 発表標題 Understanding glycation and RAGE in diabetes and beyond
3. 学会等名 4th MHRC Symposium at SIMS (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 棟居聖一、山本靖彦
2. 発表標題 グリケーションとその最終産物受容体RAGE：病態形成における意義について
3. 学会等名 第94回日本生化学会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasuhiko Yamamoto
2. 発表標題 Oxytocin, RAGE and maternal bonding
3. 学会等名 The International Conference Social Brain-Focus on Emotions（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>金沢大学大学院医薬保健学総合研究科医学専攻血管分子生物学HP  <a href="https://biochem2.w3.kanazawa-u.ac.jp/">https://biochem2.w3.kanazawa-u.ac.jp/</a>          金沢大学大学院医薬保健学総合研究科医学専攻血管分子生物学HP  <a href="https://biochem2.w3.kanazawa-u.ac.jp/">https://biochem2.w3.kanazawa-u.ac.jp/</a></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	棟居 聖一  (Munesue Seiichi)  (10399040)	金沢大学・医学系・助教    (13301)	

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
研究分担者	木村 久美  (Kimura Kumi)  (60409472)	金沢大学・医学系・助教    (13301)	
研究分担者	松下 貴史  (Matsushita Takashi)  (60432126)	金沢大学・医学系・教授    (13301)	

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			
米国	Harvard Medical School			
韓国	順天郷大学校			