

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 27 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24300139

研究課題名(和文) 神経栄養因子とストレスホルモンの相互作用に着目した精神疾患病態の生物学的研究

研究課題名(英文) Analysis on cellular and molecular mechanism behind the depressive behavior by approaching the functional interaction between stress hormone and BDNF.

研究代表者

沼川 忠広 (Numakawa, Tadahiro)

熊本大学・発生医学研究所・特定事業研究員

研究者番号：40425690

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,600,000円

研究成果の概要(和文)：うつ病発症には、慢性的なグルココルチコイド濃度上昇、および神経栄養因子BDNFの機能低下が関与することがそれぞれ示唆されていた。本研究では、グルココルチコイドとBDNFのクロストークに着目し、うつ病病態を分子レベルで理解することを目指した。ラットの分散大脳皮質ニューロンを用いた解析では、グルココルチコイド曝露後における、BDNF分子のニューロン内での輸送効率変化などを発見した。また、高親和性の受容体に比べ、低親和性のグルココルチコイド受容体GRとTrkB (BDNF受容体)の相互作用が神経活動に重要であるため、GRを大脳皮質で過剰に発現する遺伝子改変マウスの作成を行った。

研究成果の概要(英文)：Both increased levels of glucocorticoid concentration and dysfunction of BDNF (brain-derived neurotrophic factor) have been suggested to be involved in the onset of depressive disorder. Here, to approach the cellular and molecular mechanism behind the depressive behavior, we focused on functional crosstalk between glucocorticoid and BDNF. Using dissociated cortical neurons obtained from rat brain, we found significant influence of glucocorticoid exposure on action of BDNF, including transport of BDNF protein in neurites. Furthermore, we made transgenic mouse which expresses high levels of cortical GR, low affinity glucocorticoid receptor, to approach behavioral change under the stress, as we confirmed that GR-TrkB (BDNF receptor) interaction is important for the BDNF-mediated neurotransmission.

研究分野：神経科学

キーワード：うつ病 BDNF グルココルチコイド GR ストレス

1. 研究開始当初の背景

年間 3 万人の発症があるといわれる精神疾患うつ病の発症メカニズムにおいて、長期間の過剰なストレスに応答した結果生じる血中のグルココルチコイド濃度増加が重要な役割を果たしている可能性がある (Kunugi et al., 2010, *Psychiatry Clin Neurosci*). 一方で、脳の中枢神経の生存維持をはじめ、様々な神経機能を制御する重要な役割を持つ脳由来神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) の機能変化が、うつ病の病態を規定する因子の一つである可能性が示唆されていた (Karege et al., 2005, *Brain Res. Mol. Brain Res*). そのような慢性的なグルココルチコイド濃度の上昇と、BDNF の作用変化のそれぞれが神経機能に影響し、うつ病発症に関与している可能性を示唆する動物を用いた解析は盛んに行われていた。そして、申請者は、このグルココルチコイドおよび BDNF の機能の相互作用に着目し、細胞レベルではあるが、グルココルチコイド受容体 (GR) と、BDNF 受容体の TrkB が分子間相互作用し、高濃度グルココルチコイド曝露後のニューロンでは、この分子間相互作用が脆弱になり、結果的に神経伝達機能が弱まる可能性を見出していた (Numakawa et al., 2009 *PNAS*).

2. 研究の目的

本研究では、うつ病の発症および病態に関連が深いと考えられるストレスホルモンであるグルココルチコイドおよび神経栄養因子 BDNF の相互作用に着目し、この相互作用を基盤にしたうつ病の分子・細胞および個体レベルでの病態解明を目指した。特に、動物個体レベルでの研究では、新たに GR を大脳皮質・海馬で過剰に発現する遺伝子改変動物を作成し、解析を行うことを目的とした。また、GR の大脳皮質領域での強制発現は、GR-TrkB 相互作用を強化すると想定される。そのため、ラットの大脳皮質より分散培養したニューロンを用いて、これまでの申請者の研究成果により明らかになっていた GR の発現レベルを著しく低下させる長期的なグルココルチコイド曝露、および GR の発現を増加させる可能性のある種々の神経栄養因子添加による神経機能変化などを網羅的に解析することにした。

3. 研究の方法

細胞レベルでの解析では、主としてラット大脳皮質由来の初代培養ニューロンを用いた。生後 1-2 日齢のラット大脳皮質を分散培養し、約 1 週間維持したものに、グルココルチコイド曝露、GR および別のグルココルチコイド受容体である mineralocorticoid receptor (MR) の強制発現、RNAi を利用した GR および MR のダウンレギュレーションなどを実施し、神経伝達物質放出量やそれに必要な過程であるカルシウム動態などを解析した。また、GR を増加させる可能性のある因子として、BDNF 以外の神経栄養因子添加なども併用し、GR の発現増減による TrkB-GR 相互作用の変化や神経機能への影響を精査した。特に、研究の後半では、緑色蛍光蛋白質 GFP を融合させた BDNF-GFP の細胞内動態を観察し、この挙動に対する長期的グルココルチコイド曝露の影響を解析した。さらに、BDNF 発現量の増加は治療効果が期待されたが、BDNF 自身の作用による自己増幅機構の一端を明らかにするため、培養ニューロンに外来 BDNF を作用させ、内在性の BDNF 発現をモニターした。GR を強発現する遺伝子改変動物の作成では、脳の海馬および大脳皮質での特異的な高発現で知られる CaMKII のプロモーター配列を利用し、GR トランスジェニックマウスの作成を試みた。

4. 研究成果

(1) 培養大脳皮質ニューロンに対して、GR に特異的な合成グルココルチコイドである dexamethasone (DEX) を投与すると、容量依存的に GR の発現を減少させた。一方で、MR の発現には全く影響がなかった。これと並行して、大脳皮質領域における興奮性の神経伝達物質であるグルタミン酸放出を BDNF 刺激下にて測定すると、著しい放出減少が確認された。この条件下で、GR と BDNF の受容体 TrkB の相互作用を解析すると、予想通り、これら二つの受容体間の相互作用が著しく低下していた。そこで次に、GR の発現を強化すれば、大脳皮質ニューロンにおける神経伝達の増強が見込めると仮定し、ウイルスベクターを用いた強制発現、および siRNA によるノックダウンを実施した。その結果、GR の強制発現にて、BDNF によるグルタミン酸放出量の増加に加えて、GR-TrkB 相互作用の強化、その下流で働く細胞内シグナルである PLCgamma の活性増強を確認した。GR のノックダウン後では、グルタミン酸放出量の低下とそれに必要な PLCgamma 経路の脆弱化が観察された。一方で、MR の強制発現を試したところ、GR の場合に見られた BDNF 依存的な神経伝達の増強などの効果は発揮されなかった。そこで、GR の発現に影響を与える可能性があると仮定し、EGF (上皮成長因子, Epidermal Growth Factor), bFGF (塩基性繊維芽細胞増殖因子, basic fibroblast growth factor), BDNF, IGF-1 (インスリン様成長因子, Insulin-like growth factor) などの神経栄養因子群の投与を大脳皮質ニューロンに対して行い、蛋白質の発現量変化を測定した。その結果、BDNF や、bFGF において GR 発現増加が確認できた。bFGF に関しては、分散培養系に加えて in vivo での効果を確認するため、生後 7 日齢のラットに対して脳室内投与を行った。また、DEX の腹腔内投与との同時処理も実施した。そして、大脳皮質領域での GR の発現増加、および DEX による発現減少を抑制する効果を確認した。ここで興味深いことに、BDNF などの神経栄養因子による効果は MR においても観察され、その発現が有意に上昇した。しかし、分散培養系を用いた強制発現系において、GR の発現調節は BDNF 依存的なグルタミン酸伝達に如実に影響を与えたが、MR 発現ではそのような効果が観察されなかった。このことは、グルココルチコイドの長期投与により GR のニューロンでの発現低下は、BDNF 依存的な興奮性の神経伝達に悪影響を与えるため、これを回復するアプローチが重要であること、MR には BDNF 依存的な神経機能制御を行う役割が低いことを示唆している。実際、MR はグルココルチコイドに対して、GR に比べ高親和性の受容体として知られている。平常時では MR が、過度のストレス下において増加した場合は GR に作用することを考慮すると妥当な結果と思われた。

(2) 先述のように、持続するストレスによる慢性的な血中グルココルチコイド濃度の上昇と、BDNF の機能障害とが、うつ病の発症・病態に密接に関係するとの仮定で研究を進めていたが、この BDNF の神経細胞内での挙動には未知の部分が多く、ストレスホルモンの影響も解析が遅れている。合成された BDNF は、小胞体-ゴルジ体経路によって分泌小胞に包含される。この BDNF を含有する分泌顆粒は、樹状突起や軸索などの神経突起内を輸送され、神経活動依存的に細胞外に放出される。放出された BDNF が細胞表面の TrkB 受容体を活性化し、シナプス活動や長期的には神経生存の維持のために働いているとされる。しかし、ストレス下におけるこの BDNF の細胞内挙動に着目した研究はほとんどなされていない。そこで、

高濃度グルココルチコイド状態が BDNF 顆粒の細胞内輸送に及ぼす影響、およびグルココルチコイド曝露による挙動変化の分子メカニズムの解明を試みた。

10 日間培養したラット大脳皮質ニューロンに対し、GR 特異的アゴニストの DEX を投与した。そして、GFP (Green fluorescence protein) を融合させた BDNF (BDNF-GFP) を培養ニューロンに強制発現させて、リアルタイムイメージングによって、BDNF 顆粒のニューロン内における挙動を観察した。その結果、24 時間の DEX (1 microM) 曝露を行ったニューロンでは、BDNF 顆粒の輸送が、順行性および逆行性ともに促進されていた。一方、コントロール群の樹状突起内において、移動している BDNF 顆粒に加えて停滞している BDNF 顆粒が観察された。すなわち、DEX 投与によって、移動中の BDNF 顆粒の割合が増加することが明らかになった。このような DEX の効果は、BDNF 顆粒の輸送速度上昇としても確認された。これら DEX による BDNF 顆粒の輸送促進は、GR 阻害剤である RU486 (mifepristone) によって抑制された。一方で、GR はリガンドであるグルココルチコイドが結合すると核内へと移行する。その後、転写因子として働き、種々の遺伝子の発現に関わる。その中で、細胞内輸送に関わることが知られており、グルココルチコイドにより発現が変動した、ハンチンチン (huntingtin: Htt) に着目した。大脳皮質ニューロンでは、DEX 投与により、Htt 発現量が濃度依存的に上昇することを見出した。さらに、Htt を強制発現させると BDNF 顆粒の輸送も促進された。興味深いことに、Htt をノックダウンした場合、BDNF 顆粒の DEX による輸送促進効果が観察されなくなった。Htt 変異は、ハンチンチン病発症原因のひとつとして知られており、野生型 Htt はキネシンやダイニンなどのモータータンパク質と複合体を形成し、細胞内輸送において重要な役割を果たしている。すなわち、高濃度グルココルチコイドは、Htt タンパク質の発現上昇を介して、BDNF 顆粒の細胞内輸送効率に影響を与える可能性がある (Scientific Reports, 2015)。

(3) グルココルチコイドは、BDNF 依存的な神経伝達物質放出を抑制するが、これは結果的にニューロンにおける BDNF 発現量に影響する可能性もある。それは BDNF の産生が神経活動依存的であり、さらには BDNF が自身の発現量を増幅する性質も示唆されているためである。既述の PLCgamma に加えて、TrkB 以下の細胞内シグナルとして、Extracellular signal-regulated kinase (ERK)、phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)/Akt などがあるが、これらのシグナルのなかで、BDNF の自己増幅に関与するものがいずれであるか、さらには BDNF 自己増幅のニューロンにおける生理的な役割については未知の部分が多かった。そこで、BDNF 自己増幅の分子メカニズムおよびその生理的役割について解析を行った。大脳皮質ニューロンに BDNF 蛋白質の添加後では、内在性の BDNF mRNA 発現量増加において、3 および 24 時間のふたつのピークが得られた。そして、3 時間の BDNF mRNA 発現量増加では ERK および Akt シグナルが、24 時間では ERK シグナルが主として関与することが明らかになった。さらに特異的な阻害剤を外来性の BDNF 蛋白質と同時に添加することより、内在性 BDNF 発現誘導には、Calmodulin dependent protein kinase II および Protein kinase A が関与することを見出した。注目すべきことに、3 時間での BDNF mRNA 誘導が起きた後、BDNF スカベンジャーの TrkB 抗体を投与したところ、二つ目のピークである 24 時間後の BDNF mRNA 発現上昇は消失した。これは最初の BDNF 発現誘導 (3 時間) が、さらに内

在性 BDNF 産生 (24 時間) を誘導した可能性を示唆している。次に、この BDNF の発揮する自己増幅機能の生理的な役割を調べるために、明らかになった細胞内の誘導経路を遮断し、種々のシナプス関連蛋白質の発現量を定量した。その結果、グルタミン酸受容体である NR2A や NR2B などのポストシナプス蛋白質の発現に、BDNF の自己増幅能力が重要であることが明らかになった (Neurochem Int. 2015)

(4) ストレスステロイドであるグルココルチコイドは、視床下部 下垂体 副腎皮質 (HPA 系) によりその血中濃度が制御されている。先述のように、うつ病では過剰で慢性的なストレスに起因し、この HPA 系の亢進によるグルココルチコイドの上昇が示唆されているが、脳における GR の発現は、このグルココルチコイドのシグナルの入力点として注目すべきである (Numakawa et al., Neuroscience, 2013 ほか)。In vitro の分散培養系では、栄養因子群による発現増加や、グルココルチコイドによる GR のダウンレギュレーションに伴う BDNF 依存的神経伝達能力の減弱を確認した。そこで、動物個体レベルでのアプローチのため、GR を大脳皮質で特異的に発現上昇する遺伝子改変動物の作成を行った。最初、in vitro 分散培養系で有用であったラットに着目した。まず、ラット脳の大脳皮質や海馬領域に特異的な発現でよく利用されている CaMKII のプロモーターに着目し、GR のトランスジェニックラット (GR-Tg ラット) の作成を試みることにした。ラット CaMKII-GR の遺伝子のコンストラクトを SH-SY5Y 細胞やラット大脳皮質初代培養に強制発現させ、細胞が成熟した場合に GR 発現が顕著であることを確認した。また、遺伝子導入による強制発現での細胞死などの毒性は認められなかった。ところが、この CaMKII-GR の遺伝子のコンストラクトを用いて、受精卵へのインジェクションを再三の試みたが、残念なことに陽性のファウンダーラットの作出ができなかった。これは、数多くの遺伝子発現に利用されているマウスに比べ、ラットでのトランスジェニック動物の作出が困難であることを示していると考えられた。そこで、同様の CaMKII-GR 遺伝子のコンストラクトを用いて、トランスジェニックマウスの作出に方向転換した。その結果、3line の陽性を示す F1 マウスの作出に成功することができた。そして、この GR-Tg マウスの大脳皮質等の予定した脳領域での GR の過剰発現を観察し、動物も繁殖可能であることなどを確認した。また、遺伝子改変マウス作成と並行し、ラットを用いた場合のうつ病の動物モデルとして、社会的アンヘドニアの評価を目指した条件付け場所嗜好試験の利用を試みた。これは、うつ病の症状のひとつに、これまで出来ていた日常生活からの快感や楽しみを引き出すことができない、すなわちアンヘドニアの症状がよくみられるためである。確立の途中ではあるが、これは 2 から 3 のチャンパーのうち、一か所のみ他の動物との交流が可能な社会的交流を行わせる場所を設け、社会的報酬を評価する系である。このモデルは、これまでの解析系ではあまり例のないアンヘドニアに着目したものであり、新しい病態評価系として有用であると思われる。GR-Tg マウスへの応用も可能であり、強制水泳試験などの従来のうつ病様病態の評価系とともに、新しい評価系として有望であると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 23 件)

Nakajima S, Numakawa T, 他 5 名. "The inactivation of extracellular signal-regulated

kinase by glucagon-like peptide-1 contributes to neuroprotection against oxidative stress.” *Neuroscience Letters*, 査読有, vol. 616, 2016, pp. 105-110, DOI: 10.1016/j.neulet.2016.01.052.

Saito S, Kimura S, Adachi N, Numakawa T, 他 2 名.“An in vitro reproduction of stress-induced memory defects: Effects of corticoids on dendritic spine dynamics.” *Scientific Reports*, 査読有, vol. 6, 2016, pp. 19287, DOI: 10.1038/srep19287.

Nakajima S, Numakawa T, 他 5 名.“Self-amplified BDNF transcription is a regulatory system for synaptic maturation in cultured cortical neurons.” *Neurochemistry International*, 査読有, vol. 91, 2015, pp. 55-61, DOI: 10.1016/j.neuint.2015.10.009.

Wakabayashi C, Numakawa T, 他 3 名.“Possible role of the dopamine D1 receptor in the sensorimotor gating deficits induced by high-fat diet.” *Psychopharmacology (Berl.)*, 査読有, vol. 232, 2015, pp. 4393-4400, DOI: 10.1007/s00213-015-4068-x.

Adachi N, Numakawa T, 他 7 名.“Glucocorticoid affects dendritic transport of BDNF-containing vesicles.” *Scientific Reports*, 査読有, vol. 5, 2015, pp. 12684, DOI: 10.1038/srep12684.

Wakabayashi C, Numakawa T, 他 6 名.“IL-1 receptor-antagonist (IL-1Ra) knockout mice show anxiety-like behavior by aging.” *Neuroscience Letters*, 査読有, vol. 599, 2015, pp. 20-25, DOI: 10.1016/j.neulet.2015.05.019

Numakawa T, Nakajima S, Yamamoto N, 他 5 名.“Basic fibroblast growth factor induces miR-134 upregulation in astrocyte for cell maturation.” *Biochem Biophys Res Commun.*, 査読有, vol. 456, 2015, pp. 465-470, DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.11.108.

Adachi N, Numakawa T, 他 3 名.“New insight in expression, transport, and secretion of brain-derived neurotrophic factor: Implications in brain-related diseases.” *World J Biol Chem.*, 査読有, vol. 5, 2014, pp. 409-428, DOI: 10.4331/wjbc.v5.i4.409.

Numakawa T.“Possible protective action of neurotrophic factors and natural compounds against common neurodegenerative diseases.” *Neural Regen Res.*, 査読有, vol. 9, 2014, pp. 1506-1508, DOI: 10.4103/1673-5374.139474.

Numakawa T, Richards M, Nakajima S, 他 4 名.“The role of brain-derived neurotrophic factor in comorbid depression: possible linkage with steroid hormones, cytokines, and nutrition.” *Front Psychiatry*, 査読有, vol. 5, 2014, pp. 136, DOI: 10.3389/fpsy.2014.00136.

Odaka H, Numakawa T, 他 6 名.“Cabergoline, dopamine D2 receptor agonist, prevents neuronal cell death under oxidative stress via reducing excitotoxicity.” *PLoS One*, 査読有, vol. 9, 2014, e99271, DOI: 10.1371/journal.pone.0099271.

Katanuma Y, Numakawa T, Adachi N, 他 5 名.“Phencyclidine rapidly decreases neuronal mRNA of brain-derived neurotrophic factor.”

Synapse, 査読有, vol. 68, 2014, pp.257-265, DOI: 10.1002/syn.21735

Numakawa T, Matsumoto T, Ooshima Y, 他 8 名.“Impairments in brain-derived neurotrophic factor-induced glutamate release in cultured cortical neurons derived from rats with intrauterine growth retardation: possible involvement of suppression of TrkB/phospholipase C- γ activation.” *Neurochem Res.*, 査読有, vol. 39, 2014, pp. 785-792, DOI: 10.1007/s11064-014-1270-x

Jalsrai A, Numakawa T, Ooshima Y, 他 2 名.“Phosphatase-mediated intracellular signaling contributes to neuroprotection by flavonoids of *Iris tenuifolia*.” *Am J Chin Med.*, 査読有, vol. 42, 2014, pp.119-130, DOI: 10.1142/S0192415X14500086

Suzuki N, Numakawa T, Chou J, 他 8 名.“Teneurin-4 promotes cellular protrusion formation and neurite outgrowth through focal adhesion kinase signaling.” *FASEB J.*, 査読有, vol. 28, 2014, pp. 1386-1397, DOI: 10.1096/fj.13-241034

Furuta M, Numakawa T, Chiba S, 他 5 名.“Estrogen, predominantly via estrogen receptor α , attenuates postpartum-induced anxiety- and depression-like behaviors in female rats.” *Endocrinology*, 査読有, vol. 154, 2013, pp. 3807-3816, DOI: 10.1210/en.2012-2136

Numakawa T, Nakajima S, 他 3 名.“Neurotrophin BDNF and novel molecular targets in depression pathogenesis.” *J. Neurol. Transl. Neurosci.* 査読有, 2013, pp. 1021, <http://www.jscimedcentral.com/Neuroscience/>

Numakawa T.“The Response of Glucocorticoids to Stress and Functional Alteration of Brain-derived Neurotrophic Factor.” *J. Neurol. Transl. Neurosci.*, 査読有, 2013, pp. 1004, <http://www.jscimedcentral.com/Neuroscience/>

Numakawa T, Adachi N, 他 3 名.“Brain-derived neurotrophic factor and glucocorticoids: Reciprocal influence on the central nervous system.” *Neuroscience*, 査読有, vol.239, 2013, pp.157-172, DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.09.073.

Numakawa T, Adachi N, 他 3 名.“Glucocorticoids influence on neuronal survival and synaptic functions.” *BioMolecular Concepts*, 査読有, vol. 3, 2012, pp. 495-504, DOI: 10.1515/bmc-2012-0012

⑳ Chiba S, Numakawa T, Ninomiya M, 他 3 名.“Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex.” *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.*, vol. 39, 2012, pp. 112-119, DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.05.018.

㉑ 沼川忠広、岸宗一郎、橋戸和夫、功刀浩“神経特異的 microRNA と神経伝達” *細胞工学*, 査読無, vol. 31, 2012, pp. 683-686.

- ⑳ 功刀浩、堀弘明、沼川忠広、太田深秀 “視床下部一下垂体—副腎系とうつ病：最近の展開” 日本神経精神薬理学雑誌 (Jpn. J. Neuropsychopharmacol.), 査読無, vol. 32, 2012, pp. 203-209

[学会発表](計 39 件)

小高 陽樹、沼川忠広、他 6 名。“培養大脳皮質ニューロンに対するカベルゴリン (ドーパミン D2 受容体アゴニスト) の神経保護効果の解析” 第 36 回日本生物学的精神医学会第 57 回日本神経化学学会大会 合同年会, 2014 年 09 月 29 日 ~ 2014 年 10 月 01 日, 奈良県文化会館/奈良県新公会堂 (奈良県)

安達 直樹、沼川忠広、他 5 名。“グルココルチコイドによる脳由来神経栄養因子 (BDNF) の細胞内輸送制御” 第 36 回日本生物学的精神医学会 第 57 回日本神経化学学会大会 合同年会, 2014 年 09 月 29 日 ~ 2014 年 10 月 01 日, 奈良県文化会館/奈良県新公会堂 (奈良県)

吉村 文、沼川忠広、他 6 名。“Possible of CD63 in synaptic function of rat cortical neurons.” 第 36 回日本生物学的精神医学会第 57 回日本神経化学学会大会 合同年会, 2014 年 09 月 29 日 ~ 2014 年 10 月 01 日, 奈良県文化会館/奈良県新公会堂 (奈良県)

中島 進吾、沼川忠広、安達 直樹、功刀浩。“経口グルコース負荷後の ERK の変化” 第 36 回日本生物学的精神医学会 第 57 回日本神経化学学会大会 合同年会, 2014 年 09 月 29 日 ~ 2014 年 10 月 01 日, 奈良県文化会館/奈良県新公会堂 (奈良県)

沼川忠広、他 7 名。“アストログリア細胞において bFGF 投与で増加したマイクロ RNA の機能的役割” 第 36 回日本生物学的精神医学会第 57 回日本神経化学学会大会 合同年会, 2014 年 09 月 29 日 ~ 2014 年 10 月 01 日, 奈良県文化会館/奈良県新公会堂 (奈良県)

Ooshima Y, Numakawa T, Matsumoto T, Chiba S, Furuta M, 他 6 名。“Decreased release of neurotransmitter induced by BDNF in cultured cortical neurons from IUGR (intrauterine growth retardation) rats” 第 37 回日本神経科学大会 Neuroscience 2014, 2014 年 09 月 11 日 ~ 13 日, パシフィコ横浜 (神奈川県)

Wakabayashi C, Numakawa T, 他 3 名。“High fat diet-induced deficiency of prepulse inhibition in mice” 第 37 回日本神経科学大会 Neuroscience 2014, 2014 年 09 月 11 日 ~ 13 日, パシフィコ横浜 (神奈川県)

Yamamoto N, Numakawa T, 他 6 名。“Glial miR expression following basic fibroblast growth factor application in astrocytes” 第 37 回日本神経科学大会 Neuroscience 2014, 2014 年 09 月 11 日 ~ 13 日, パシフィコ横浜 (神奈川県)

片沼佑介、沼川忠広、他 6 名。“フェンサイクリジン短期曝露は大脳皮質ニューロンの BDNF mRNA 発現を急速に低下させる” 第 37 回日本神経科学大会 Neuroscience 2014, 2014 年 09 月 11 日 ~ 13 日, パシフィコ横浜 (神奈川県)

Yoshimura A, Numakawa T, 他 4 名。“The effect of IL-6 on expression of microRNAs in rat

embryonic neural stem cells during their differentiation.” 熊本医学・生物科学国際シンポジウム, 2014 年 09 月 4 日 ~ 5 日, 熊本市医師会館 (熊本県)

Odaka H, Numakawa T, 他 6 名。“Influence of chronic glucocorticoid exposure on proliferation and differentiation of rat neural stem cells in vitro” 熊本医学・生物科学国際シンポジウム, 2014 年 09 月 4 日 ~ 5 日, 熊本市医師会館 (熊本県)

Nakajima S, Numakawa T, 他 6 名。“MicroRNA induction by basic fibroblast growth factor in pure astroglial cultures.” CSHA/NGF2014 Joint Conference on Nerve Growth Factor and Related Neurotrophic Factors: Emerging Concepts, New Mechanism, Novel Technologies, 2014 年 06 月 23 日 ~ 27 日, Suzhou, PR China

Adachi N, Numakawa T, Kumamaru E, Itami C, Chiba S, 他 4 名。“The mechanisms behind deficits in BDNF function after phencyclidine exposure” CSHA/NGF2014 Joint Conference on Nerve Growth Factor and Related Neurotrophic Factors: Emerging Concepts, New Mechanism, Novel Technologies, 2014 年 06 月 23 日 ~ 27 日, Suzhou, PR China

沼川忠広。“神経障害におけるストレスおよび栄養因子 BDNF の役割について” 大阪大学蛋白質研究所 蛋白質リトリート講演 (招待講演), 2013 年 11 月 25 日 ~ 26 日, 淡路夢舞台 (兵庫県淡路島)

Tadahiro Numakawa。“Glucocorticoid stress, neurotrophin, and pathogenesis of psychiatric disorders” 熊本大学リエゾンラボ研究会 / リーディングプログラム: HIGO 最先端研究セミナー (招待講演), 2013 年 11 月 20 日, 熊本大学 (熊本県)

中島進吾、沼川忠広、安達直樹、功刀浩。“大脳皮質ニューロンにおける GLP-1 と BDNF との相互作用” 第 86 回日本生化学会大会, 2013 年 09 月 11 日 ~ 13 日, パシフィコ横浜 (神奈川県)

Suzuki N, Numakawa T, 他 9 名。“Teneurin-4 Positively Regulates Neural Cell Process Formation and Synaptogenesis” Neuro2013, 2013 年 06 月 20 日 ~ 23 日, 国立京都国際会館 (京都府)

Ooshima Y, Numakawa T, 他 2 名。“Possible change in neurotrophin function in decreased weight rats model.” Neuro2013, 2013 年 06 月 20 日 ~ 23 日, 国立京都国際会館 (京都府)

Yamamoto N, Numakawa T, 他 5 名。“Fibroblast growth factor-dependent upregulation of microRNAs in cultured neuronal and glial cells.” Neuro2013, 2013 年 06 月 20 日 ~ 23 日, 国立京都国際会館 (京都府)

Katanuma Y, Numakawa T, Adachi N, Inoue T, Kunugi H.“The Effect of Phencyclidine on BDNF mRNA Expression in Rat Cultured Cortical Neurons.” Neuro2013, 2013 年 06 月 20 日 ~ 23 日, 国立京都国際会館 (京都府)

- ㉑ Numakawa T, 他 4 名。“Possible involvement of

- shp2 in an influence of glucocorticoid on neurotrophin-dependent synapse regulation” Neuro2013, 2013年06月20日～23日, 国立京都国際会館 (京都府)
- ② Odaka H, Numakawa T, 他4名.“Protective effect of cabergoline, a dopamine D2 receptor agonist, on cultured neurons.” Neuro2013, 2013年06月20～23日, 国立京都国際会館 (京都府)
- ③ Okamoto A, Numakawa T, 他3名.“Aldosterone enhanced release of neurotransmitter in cultured neurons” Neuro2013, 2013年06月20日～23日, 国立京都国際会館 (京都府)
- ④ Adachi N, Numakawa T, 他2名.“Glucocorticoids affect the intracellular transport of BDNF in cortical neurons” Neuro2013, 2013年06月20日～23日, 国立京都国際会館 (京都府)
- ⑤ Numakawa T.“Stress regulation of glucocorticoids and role of neurotrophic factor in neurons: Implications for depression” 11th World Congress of Biological Psychiatry (招待講演), 2013年06月23日～27日, Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan.
- ⑥ 片沼 佑介, 沼川 忠広, 他3名.“フェンサイクリジンのBDNF mRNA 発現に対する作用解析” 包括的神経グリア研究会, 2013年1月12～13日, 浜松市 館山寺サゴロイヤルホテル (静岡県)
- ⑦ 岡本 明理, 沼川 忠広, 安達 直樹, 増尾 良則, 功刀 浩.“Mineralocorticoid receptor を介した神経機能制御のメカニズム解析” 包括的神経グリア研究会, 2013年1月12～13日, 浜松市 館山寺サゴロイヤルホテル (静岡県)
- ⑧ 小高 陽樹, 沼川 忠広, 他4名.“酸化ストレスに対するカベルゴリンの神経保護作用” 包括的神経グリア研究会, 2013年1月12～13日, 浜松市 館山寺サゴロイヤルホテル (静岡県)
- ⑨ 沼川忠広.“神経機能をコントロールする神経栄養因子とストレスホルモン” 包括的神経グリア研究会, 2013年1月12～13日, 浜松市 館山寺サゴロイヤルホテル (静岡県)
- ⑩ Kunugi H, Numakawa T, Adachi N, Fujii T.“Brain derived neurotrophic factor as a key molecule in schizophrenia and mood disorders.” 第34回 日本生物学的精神医学会 (招待講演), 2012年9月28日～30日, 神戸国際会議場 (兵庫県)
- ⑪ 沼川忠広.“ストレスで変化する神経栄養因子作用の in vitro 解析” (招待講演), 2013年1月15日, 早稲田大学先端生命医科学研究センター (東京都)
- ⑫ 沼川忠広.“細胞・分子生物学的アプローチにより明らかにするストレスホルモンと神経栄養因子の関係” (招待講演), 2012年6月7日, 聖マリアンナ医科大学 (神奈川県)
- ⑬ Numakawa T.“Basic research on mental disorders and stress-related hormones.” Joint Symposium MPI of Psychiatry and NCNP (招待講演), 2012/10/3～10/5, Max Planck Institute, Munich, Germany
- ⑭ Wakabayashi C, Numakawa T, 他4名.
- “Behavioral phenotype observed in IL-1Ra KO after chronic mild immobilization stress.” The 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry / 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, 2012/9/30～10/2, 神戸国際会議場 (兵庫県)
- ⑮ Kishi S, Numakawa T, 他4名.“Targeted molecule of brain-specific microRNA-132.” The 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry / 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, 2012/9/30～10/2, 神戸国際会議場 (兵庫県)
- ⑯ Adachi N, Numakawa T, Kumamaru E, Itami C, Chiba S, 他4名.“Suppressed release of BDNF contributes to the phencyclidine-caused loss of synapses.” The 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry / 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, 2012/9/30～10/2, 神戸国際会議場 (兵庫県)
- ⑰ Ooshima Y, Numakawa T, Chiba S, Furuta M, 他2名.“Intrauterine growth retardation neurons show a reduction in BDNF-mediated neuronal function.” The 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry / 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, 2012/9/30～10/2, 神戸国際会議場 (兵庫県)
- ⑱ Yamamoto N, Numakawa T, Chiba S, 他6名.“MicroRNA-132 induction following bFGF stimulation in glial and neural cultures.” The 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry / 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, 2012/9/30～10/2, 神戸国際会議場 (兵庫県)
- ⑲ Numakawa T, Adachi N, Chiba S, 他4名.“Possible mechanism underlying negative influence of glucocorticoids on BDNF-mediated neuronal function.” The 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry / 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, 2012/9/30～10/2, 神戸国際会議場 (兵庫県)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

沼川 忠広 (NUMAKAWA, Tadahiro)
熊本大学・発生医学研究所・特定事業研究員
研究者番号: 40425690

(2) 研究分担者

千葉 秀一 (CHIBA, Shuichi)
武蔵野大学・付置研究所・助教
研究者番号: 00510380

長谷 都 (NAGATANI, Miyako)
聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 20450611

伊丹 千晶 (ITAMI, Chiaki)
埼玉医科大学・医学部・講師
研究者番号: 90392430