

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 23 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590321

研究課題名(和文)細胞保護的ミクログリアの選別・機能解析と神経疾患治療への発展

研究課題名(英文)Functional analysis of TLR4-activated long-lived microglia and their neuroprotective effects.

研究代表者

秀 和泉 (HIDE, IZUMI)

広島大学・医歯薬保健学研究院(医)・助教

研究者番号：20253073

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：ラット初代培養ミクログリアはトル様受容体4活性化により速やかに細胞死を起こすが、その中に長期にわたり生存する細胞が現れる。本研究ではこの生存ミクログリアに注目し、長期生存の機序としてGM-CSFの自己分泌を介したメカニズムを明らかにした。さらに、P2Y2受容体、アデノシンA2a受容体の発現誘導を介して死細胞貪食・抗炎症機能を獲得すること、さらにアクチビンなどの神経保護因子の産生を介して神経保護作用を発揮することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Toll-like receptor 4 activation by lipopolysaccharide (LPS) induced both death and survival in rat primary cultured microglia. Here, we investigated the mechanism of survival and purinergic modulation of dead cell phagocytosis and cytokine production in TLR4-activated microglia. LPS stimulation drastically induced the production of GM-CSF and up-regulated GM-CSF receptor signaling in surviving microglia. In addition, LPS-stimulated surviving microglia became motile and actively engulfed dead cells possibly through up-regulated P2Y2 receptors. Furthermore, Adenosine A2a receptors up-regulated by LPS stimulation suppressed TNF production. Purinergic activation promoted a marked elevation of protective cytokines such as activin-A. LPS-stimulated microglia protected neuronal cells in co-culture system. Together, TLR-4-activated long-lived microglia produce GM-CSF as an autocrine survival factor and may acquire protective phenotype through up-regulation of specific purinergic receptors.

研究分野：神経薬理学、神経科学

キーワード：ミクログリア トル様受容体4 生存 死細胞貪食 神経保護

## 1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会を迎え、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患や脳梗塞などの脳血管障害の急増が懸念され、その対応が急がれるが、いまだ有効な方策は得られていない。これらの病態の基盤にはいずれもミクログリアの活性化と慢性炎症がある。ミクログリアは脳に定住するマクロファージであり、細胞外の環境変化にตอบสนองして傷害的にも保護的にも働き、神経疾患の増悪・改善に深く関わる。したがって、ミクログリアの作用の二面性を引き起こす仕組みを理解することは、ミクログリアの活性を制御し病態を改善させるために極めて重要である。近年、ミクログリアの作用の多様性はサブポピュレーションの存在と M1/M2 分類で説明されるようになってきた。すなわち、ミクログリアは IFN- $\gamma$  や LPS による刺激で炎症誘導型となる M1 へ、IL-4 刺激では抗炎症型の M2 へシフトし、それぞれ傷害的・保護的に働くという仮説である。一方、研究代表者らはこれまでに、ラット初代培養ミクログリアにおいて、リポポリサッカライド (LPS) による TLR4 活性化が個々の細胞に異なる反応を誘導すること、つまり多くは過剰な活性化により細胞死をおこすが、そのなかに細胞死を免れ生存し続けるサブタイプが存在することを見出した (Harada *et al.*, *J. Neurochem.* 2011)。これらの長期生存ミクログリアは傷害性因子の産生が低いことから、保護的に働く可能性が高いと考えられる。本研究では、同じ TLR4 刺激に対して異なる反応性を示すミクログリアのサブポピュレーションのうち長期生存する細胞群に注目し、その長期生存のメカニズムと死細胞貪食などの細胞機能制御と神経保護作用について検討を行った。

## 2. 研究の目的

ラット脳ミクログリア初代培養細胞を用いて、(1) TLR4 活性化により長期生存するミクログリアが生存維持するメカニズムを明らかにし、(2) TLR4 活性化生存ミクログリアに発現誘導されるプリン受容体 (P2Y、アデノシン受容体) を解析し、死細胞貪食・抗炎症作用への関与を調べ、(3) さらに、これらの細胞の神経保護作用を検討することを目的とした。

## 3. 研究の方法

ラット生後 1 日の新生児大脳より混合グリア初代培養を調製し、振盪により浮遊する細胞をプラスチックディッシュに播種し、洗浄後接着する細胞をミクログリアとして使用した。細胞のタイムラプス観察は、細胞培養装置をステージ上に設置した位相差顕微鏡により行った。mRNA 発現は、LPS 刺激の時間経過を追って細胞から全 RNA を抽出し cDNA

を合成し、特異的プライマーを用いたリアルタイム PCR により定量した。蛋白発現は、ウェスタンブロットティングと免疫染色により行った。

神経細胞はラット新生児大脳より調製し B27 サプリメントを添加した Neurobasal-A 培地で培養し、アストロサイト除去のため培養 3 日後より 2 日間 10  $\mu$ M Ara-C 処置を行った。神経・ミクログリア共培養は、培養プレートに神経細胞を、セルカルチャーインサートにミクログリアを播種し、血清無添加の低栄養 D-MEM で培養し、神経細胞形態観察および MAP-2 染色を行った。

## 4. 研究成果

### (1) LPS 刺激に対するミクログリアの個々の反応のリアルタイム観察

これまでに研究代表者らは、ラット新生児初代培養ミクログリアの LPS 刺激により、細胞死を起こす細胞とその後長期にわたり生存維持する細胞が存在することを報告している。この LPS に対する個々の細胞の異なる反応をリアルタイムで明らかにするため、細胞培養装置をステージに設置した位相差顕微鏡によりタイムラプス観察を行った。その結果、LPS (10 ng/mL) 刺激により多くのミクログリアは 1-2 時間以内に死んでいくが、一部の細胞は死ぬことなく活発に動き回り、隣接する死細胞に突起を伸ばして触りダイナミックに貪食する様子が観察された。これに対し、無刺激のミクログリアでは徐々に細胞死を起こし、死細胞は隣のミクログリアにゆっくりと貪食されることから、ミクログリアの死細胞貪食能は LPS 刺激により大きく促進されることが示された。この結果から、TLR4 活性化はあるポピュレーションのミクログリアの生存を維持し、その死細胞貪食機能を著しく亢進させることが明らかとなった。

### (2) LPS 刺激ミクログリアの生存維持の分子メカニズム

ミクログリアは、アストロサイトとの混合グリア培養から単離すると 2 日以内に徐々に死滅していく。これはアストロサイトが産生するミクログリア生存因子を受け取れなくなるためと考えられる。では、LPS 刺激を受けたミクログリアはどのようにして長期にわたり自己の生存を維持するのだろうか？その機序を明らかにする目的で、ミクログリアが LPS 刺激により生存因子を自己産生する可能性を検討した。まず、ミクログリア生存因子として知られるマクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)、IL-34 に注目した。その結果、LPS (3 ng/mL) 刺激生存ミクログリアは M-CSF と IL-34 の mRNA 発現は誘導しな

かったが、GM-CSF の mRNA 発現を劇的に上昇させた。これらの受容体発現について調べた結果、LPS 刺激は、M-CSF と IL-34 の共通の受容体である M-CSF 受容体 (M-CSFR) の mRNA 発現には影響を及ぼさなかったが、GM-CSF 受容体 (GM-CSFR) の  $\beta$  サブユニットの mRNA 発現を有意に誘導し、 $\alpha$  サブユニット mRNA 発現も増加傾向を示した。したがって、ミクログリアは GM-CSF の自己産生とその受容体発現を選択的に上方制御する可能性が示された。一方、GM-CSFR は JAK2/STAT5 シグナルを介して生存遺伝子の発現を制御し生存を促進することが知られている。そこで次に、GM-CSFR シグナル伝達について検討を行った。JAK2 特異的阻害薬である NVP-BSK805 処置を行うと LPS 刺激によるミクログリアの生存は抑制された。また、STAT5 のリン酸化抗体を用いたウェスタンブロットおよび免疫染色により、LPS 刺激により STAT5 のリン酸化と核への移行が誘導され、この反応は NVP-BSK805 処置により抑制された。これらの結果から、TLR4 活性化生存ミクログリアは GM-CSF の自己分泌を介して GM-CSFR/JAK2/STAT5 シグナルを駆動し、長期にわたり自身の生存を維持する可能性が示された。

### (3) TLR4 活性化生存ミクログリアにおいて発現制御されるプリン受容体の検索

ミクログリアは TLR などのパターン認識受容体と同様、ATP やアデノシンにより活性化されるプリン受容体によっても強力な制御を受ける。また、細胞傷害や TLR 刺激は ATP・UTP などのヌクレオチドを細胞外に放出させプリン受容体を活性化する。そこでまず、LPS 刺激による長期生存ミクログリアにおいてこれらのプリン受容体の発現がどのように制御されるのかを調べた。その結果、P2Y 受容体 (P2Y<sub>1</sub>, P2Y<sub>2</sub>, P2Y<sub>4</sub>, P2Y<sub>6</sub>, P2Y<sub>12</sub>) のうち、LPS 刺激により P2Y<sub>2</sub> 受容体の mRNA 発現が選択的に上昇した。また、アデノシン受容体 (A<sub>1</sub>, A<sub>2a</sub>, A<sub>2b</sub>, A<sub>3</sub>) のうち A<sub>2a</sub> 受容体が発現上昇した。したがって、ミクログリアは TLR4 活性化により P2Y<sub>2</sub> 受容体および A<sub>2a</sub> 受容体の発現誘導を介して新しい機能を獲得する可能性が示された。

### (4) LPS 活性化ミクログリアの死細胞貪食における P2Y<sub>2</sub> 受容体の役割

LPS 刺激生存ミクログリアによる死貪食亢進における P2Y<sub>2</sub> 受容体の関与を知る目的で、死細胞貪食に対する P2Y 受容体拮抗薬スラミンの効果を検討した。スラミンは非選択的 P2Y 受容体拮抗薬であるが低濃度で P2Y<sub>2</sub> 受容体に比較的选择性を示す。ミクログリアをスラミン (30  $\mu$ M) で処置したのち LPS 刺激を

行うと、生存ミクログリアは細胞死をおこしたミクログリアに向かいその周りを回るが貪食はしなかった。この結果は P2Y<sub>2</sub> 受容体が死細胞の認識ではなく、死細胞を取り込み貪食する過程に役割を果たす可能性を示すものと考えられた。今後、特異性の高い P2Y<sub>2</sub> 受容体拮抗薬や P2Y<sub>2</sub> 受容体ノックダウンの手法を用いて詳細に確認する予定である。

### (5) TLR4 活性化生存ミクログリアにおける炎症性メディエータ産生に及ぼす A<sub>2a</sub> 受容体の役割

ミクログリアは LPS 刺激により炎症性サイトカインや一酸化窒素 (NO) を産生・放出し、神経傷害的に働くと考えられている。細胞外に放出された ATP は ATP 受容体を刺激するとともに、速やかに分解されアデノシンとなりアデノシン受容体を活性化する。まず、LPS 刺激により発現が著明に上昇する A<sub>2a</sub> 受容体が TNF- $\alpha$  産生をどのように修飾するのかを検討した。その結果、LPS 誘発 TNF- $\alpha$  発現に及ぼす A<sub>2a</sub> 受容体選択的アゴニスト (CGS 21680) およびアンタゴニスト (SCH442416) は、それぞれ TNF- $\alpha$  の mRNA 産生と遊離に対して抑制・促進効果を示した。この結果は、TLR4 活性化により発現誘導されるアデノシン A<sub>2a</sub> 受容体を介して抗炎症性の作用が発揮される可能性が示された。

### (6) 長期生存ミクログリアの神経保護作用

初代培養神経細胞を FBS 非存在下 D-MEM の低栄養培地で共培養すると徐々に死滅していく。しかし、ミクログリアと共培養を行うと、低栄養条件下でも神経細胞の生存は長期にわたり維持された。また、LPS 刺激を行うと神経細胞とミクログリアの共培養下での神経保護作用はより強く観察された。したがって、TLR4 活性化生存ミクログリアは神経保護作用を発揮することが示された。

また、LPS 刺激ミクログリアはアクチビン A などの神経保護因子を産生し、この作用はプリン受容体刺激が入ることで、劇的に促進された。したがって、LPS 刺激生存ミクログリアはプリン受容体の制御下でアクチビン A などの神経保護因子の産生を介して神経を強く保護する可能性が示された。

以上の結果から、個々の初代培養ミクログリアは TLR4 活性化に対し異なる振る舞いを示し、その中で長期生存するポピュレーションは特異的なプリン受容体の発現誘導を介して死細胞貪食、抗炎症作用・神経保護因子産生を引き起こし、神経細胞を強く保護する可能性が明らかとなった。

## 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 8 件)

1. Tanaka S, Miyagi T, Dohi E, Seki T, Hide I, Sotomaru Y, Saeki Y, Chiocca AE, Matsumoto M, Sakai N. Developmental expression of GPR3 in rodent cerebellar granule neurons is associated with cell survival and protects neurons from various apoptotic stimuli. *Neurobiol. Dis.* 査読有, 68:215-27, 2014  
Doi: 10.1016/j.nbd.2014.04.007
2. Yamamoto K, Seki T, Yamamoto H, Adachi N, Tanaka S, Hide I, Saito N, Sakai N. Deregulation of the actin cytoskeleton and macropinocytosis in response to phorbol ester by the mutant protein kinase C gamma that causes spinocerebellar ataxia type 14. *Front. Physiol.* 査読有, 2014, 5: 126  
Doi: 10.3389/fphys.2014.00126.
3. Ogawa K, Seki T, Onji T, Adachi N, Tanaka S, Hide I, Saito N, Sakai N. Mutant gamma PKC that causes spinocerebellar ataxia type 14 upregulate Hsp70, which protects cells from the mutant's cytotoxicity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 査読有, 2013, 440: 25-13  
Doi: 10.1016/j.bbrc.2013.09.013
4. Fujiwara M, Yamamoto H, Miyagi T, Seki T, Tanaka S, Hide I, Sakai N. Effects of the chemical chaperone 4-phenylbutylate on the function of the serotonin transporter (SERT) expression in COS-7 cells. *J. Pharmacol. Sci.* 査読有, 2013, 122:71-83  
Doi: 10.1254/jphs.12194FP
5. Yamamoto H, Tanaka S, Tanaka A, Hide I, Seki T, Sakai N. Long-term exposure of RN46A cells expressing serotonin transporter (SERT) to a cAMP analog up-regulates SERT activity and is accompanied by neural differentiation of the cells. *J. Pharmacol. Sci.* 査読有, 2013, 121: 25-38 Doi: 10.1254/jphs.12229FP
6. Sakuma M, Shirai Y, Yoshino K, Kuramasu T, Nakamura T, Yanagita T, Mizuno K, Hide I, Nakata Y, Saito N. Novel PKC alpha-mediated phosphorylation site(s) on cofilin and their potential role in terminating histamine release. *Mol. Biol. Cell* 査読有, 2012, 23: 3707-3721. Doi:10.1091/mbc.E12-01-0053
7. Seki T, Yoshino K, Tanaka S, Dohi E, Onji T, Yamamoto K, Hide I, Paulson HL, Saito N, Sakai N. Establishment of a novel fluorescence-based method to evaluate chaperone-mediated autophagy in a single neuron. *PLoS ONE* 査読有, 2012, 7: e31232. Doi: 0.1371/journal.pone.0031232
8. Dohi, E., Tanaka, S., Seki, T., Miyagi, T., Hide, I., Takahashi, T., Matsumoto, M.,

Sakai, N. Hypoxic stress activates chaperone-mediated autophagy and modulates neuronal cell survival. *Neurochem. Int.* 査読有, 2012, 60: 431-442. Doi:10.1016/j.neuint.2012.01.020

〔学会発表〕(計 28 件)

1. 田中 茂、宮城達博、土肥栄祐、秀和泉、佐伯嘉修、Antonio Chiocca、松本昌泰、酒井規雄. 虚血脳において神経細胞生存に関連する G 蛋白共役型受容体 GPR3. 第 40 回脳卒中学会総会、広島リーガロイヤルホテル(広島市)、2015 年 3 月 26 日~29 日
2. 神垣真由美、秀和泉、柳瀬雄輝、田中茂、白藤俊彦、秀道広、酒井規雄. TLR4 活性化ミクログリアは GM-CSF シグナルを上方制御しその生存を維持する。第 88 回日本薬理学会年会、名古屋国際会議場(名古屋市)、2015 年 3 月 18 日~3 月 20 日
3. 浅野昌也、臼杵直人、山本 光、秀和泉、田中 茂、白藤俊彦、酒井規雄. シグマ受容体リガンドのセロトニントランスporter 取り込み活性に対する影響。第 88 回日本薬理学会年会、名古屋国際会議場(名古屋市)、2015 年 3 月 18 日~3 月 20 日
4. Mayumi Kamigaki, Izumi Hide, Yuhki Yanase, Shigeru Tanaka, Toshihiko Shirafuji, Michihiro Hide, Norio Sakai. Mechanism of TLR4-mediated survival of microglia: Roles of GM-CSF self-production and the activation of JAK2/STAT5 signaling pathways. 米国神経科学学会 (Neuroscience 2014), Washington D.C. (USA), 2014 年 11 月 15 日~11 月 19 日
5. Shigeru Tanaka, Tatsuhiko Miyagi, Izumi Hide, Toshihiko Shirafuji, Norio Sakai. Neuronal expression of GPR3 in rodent brain is associated with cell survival. 米国神経科学学会, (Neuroscience 2014) Washington D.C. (USA), 2014 年 11 月 15 日~11 月 19 日
6. Tatsuhiko Miyagi, Shigeru Tanaka, Izumi Hide, Toshihiko Shirafuji, Norio Sakai. The subcellular localization and local function of Gs-linked receptor GPR3 in neural cells. 米国神経科学学会 (Neuroscience 2014), Washington D.C. (USA), 2014 年 11 月 15 日~11 月 19 日
7. 宮城達博、田中 茂、秀和泉、白藤俊彦、酒井規雄. 小脳顆粒細胞における

- 恒常的 Gs 活性化型 GPR3 の局在と機能. 第 126 回日本薬理学会近畿部会、和歌山県 JA ビル (和歌山市) 2014 年 10 月 24 日
8. 神垣真由美、秀 和泉、柳瀬雄輝、白神紘子、田中茂、白藤俊彦、秀 道広、酒井規雄. GM-CSF 自己産生と JAK2/STAT5 シグナル伝達が TLR4 活性化ミクログリアの生存に關与する. 第 57 回日本神経化学学会大会、奈良県分化学会館・奈良県新講堂 (奈良市) 2014 年 9 月 29 日 ~ 10 月 1 日
  9. 秀 和泉、神垣真由美、柳瀬雄輝、田中茂、白藤俊彦、秀 道広、酒井規雄. TLR4 活性化ミクログリアは GM-CSF の自己産生と JAK2/STAT5 シグナル伝達を介して生存を維持する. 第 125 回日本薬理学会年会近畿部会、岡山コンベンションセンター (岡山市) 2014 年 6 月 20 日
  10. 秀 和泉、神垣真由美、柳瀬雄輝、関 貴弘、田中 茂、白藤俊彦、秀 道広、酒井規雄. TLR4 を介したアデノシン A2a 受容体活性化によるミクログリア機能の調節. 第 87 回日本薬理学会年会、仙台国際センター (仙台市) 2014 年 3 月 19 日 ~ 21 日
  11. 神垣真由美、秀 和泉、柳瀬雄輝、関 貴弘、田中 茂、白藤俊彦、秀 道広、酒井規雄. TLR4 活性化によるミクログリアの生存維持に GM-CSF 自己産生と GM-CSF 受容体の上方制御が關与する. 第 87 回日本薬理学会年会、仙台国際センター (仙台市) 2014 年 3 月 19 日 ~ 21 日
  12. 田中 茂、宮城達博、秀 和泉、白藤俊彦、E. Antonio Chiocca、酒井規雄. GPR3 は様々なアポトーシス誘導刺激に対し神経保護的に作用する. 第 87 回日本薬理学会年会、仙台国際センター (仙台市) 2014 年 3 月 19 日 ~ 21 日
  13. 宮城達博、田中 茂、秀 和泉、白藤俊彦、酒井規雄. 神経細胞における恒常性 Gs 活性化受容体 GPR3 の細胞内局在と機能. 第 87 回日本薬理学会年会、仙台国際センター (仙台市) 2014 年 3 月 19 日 ~ 21 日
  14. Shigeru Tanaka, Tatsuhiro Miyagi, Izumi Hide, Takahiro Seki, Norio Sakai. GPR3 protects neurons from apoptosis via phosphatidylinositol-3-kinase and mitogen-activated protein kinase signaling pathway. Neuroscience 2013, San Diego (USA), 2013 年 11 月 9 日 ~ 13 日
  15. Eisuke Dohi, Shigeru Tanaka, Takahiro Seki, Izumi Hide, Masayasu Matsumoto, Norio Sakai. Decreased expression of lysosomal-associated membrane protein type 2A is possibly associated with neuronal death following brain ischemia. Neuroscience 2013, San Diego (USA), 2013 年 11 月 9 日 ~ 13 日
  16. 宮城達博、田中 茂、秀 和泉、関 貴弘、酒井規雄. 中枢神経系における恒常的 Gs 活性化受容体 GPR3 の細胞内局在と機能. 日本神経精神薬理学会、沖縄コンベンションセンター (宜野湾市) 2013 年 10 月 24 日 ~ 26 日
  17. 神垣真由美、秀 和泉、柳瀬雄輝、関 貴弘、田中 茂、白藤俊彦、秀 道広、酒井規雄. TLR4 活性化によるミクログリアの生存維持に GM-CSF 自己産生と TNF/TNFR2 シグナルが關与する. Neuro 2013 (第 56 回日本神経化学学会大会)、国立京都国際会館 (京都市) 2013 年 6 月 20 日 ~ 6 月 23 日
  18. 神垣真由美、秀 和泉、柳瀬雄輝、関 貴弘、田中 茂、秀 道広、酒井規雄. Toll 様受容体 4 活性化により生存するミクログリアは顆粒球マクロファージコロンー刺激因子を自己誘導する. 第 86 回日本薬理学会年会、福岡国際会議場 (福岡市) 2013 年 3 月 21 日 ~ 23 日
  19. 田中 茂、宮城達博、秀 和泉、酒井規雄 他. GPR3 を介した突起伸長に G を介する経路が部分的に關与する. 第 86 回日本薬理学会年会、福岡国際会議場 (福岡市) 2013 年 3 月 21 日 ~ 23 日
  20. 秀 和泉、神垣真由美、柳瀬雄輝、原田佳奈、関 貴弘、田中 茂、秀 道広、酒井規雄. ミクログリアの死細胞貪食における P2Y<sub>2</sub> 受容体の役割. 第 122 回日本薬理学会近畿部会、千里ライフサイエンスセンター (豊中市) 2012 年 11 月 16 日
  21. Eisuke Dohi, Shigeru Tanaka, Izumi Hide, Norio Sakai et al. Time dependent alterations of lysosomal-associated membrane protein type 2A in rodent brain following cerebral ischemia. Neuroscience 2012 (Annual Meeting of Society for neuroscience), New Orleans (USA), 2012 年 10 月 13 日 ~ 17 日
  22. Hikaru Yamamoto, Shigeru Tanaka, Izumi Hide, Norio Sakai. Long-term exposure of cAMP analogue up-regulates the function of serotonin transporter (SERT) in RN46A cells. Neuroscience 2012 (Annual Meeting

- of Society for neuroscience), New Orleans (USA), 2012年10月13日～17日
23. Shigeru Tanaka, Tstuhiro Miyagi, Izumi Hide, Norio Sakai. GPR3 protects neurons from apoptosis under the hypoxic condition. 第55回日本神経化学会、神戸市、2012年9月30日～10月2日
  24. Izumi Hide, Yuhki Yanase, Mayukmi Kamigaki, Kana Harada, Takahiro Seki, Shigeru Tanaka, Michihiro Hide, Norio Sakai. Enhanced survival and phagocytic activity by Toll-like receptor 4 activation in rat microglia. 第11回アジア太平洋神経化学会大会・第55回日本神経化学会、神戸市、2012年9月30日～10月2日
  25. 田中茂、宮城達博、秀和泉、酒井規雄. GPR3 依存的な神経突起伸長にPI3キナーゼ、MAPキナーゼの活性化が寄与する. 第35回日本神経科学大会、名古屋市、2012年9月18日～9月21日
  26. 酒井規雄、宮原岳史、秀和泉、田中茂. 神経細胞株 SH-SY5Y 細胞におけるニコチン誘発性PKCトランスロケーションの観察. 第16回活性アミンに関するワークショップ、札幌市、2012年8月24日
  27. 土肥栄祐、田中茂、秀和泉、酒井規雄. 低酸素ストレスにより活性化されるシャペロン介在性オートファジーの細胞保護効果. 第121回日本薬理学会近畿部会、徳島市、2012年6月29日
  28. Izumi Hide, Kana Harada, Yuhki Yanase, Takahiro Seki, Shigeru Tanaka, Norio Sakai. Toll-like receptor 4 activation promotes survival and phagocytic clearance in microglia: Possible involvement of purinergic receptors. Purine 2012 (International Symposium of purinergic signalling in new strategy of drug discovery), 九州大学医学部百年講堂(福岡市)、2012年5月31日～6月2日

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

秀和泉 (HIDE IZUMI)

広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・助教

研究者番号：20253073

### (2)研究分担者

酒井規雄 (SAKAI NORIO)

広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・教授

研究者番号：70263407