

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592680

研究課題名(和文) PACAPによるドライアイの予防・治療効果の検討

研究課題名(英文) Effect of PACAP for prevention/treatment of dry eye syndrome

研究代表者

中町 智哉 (Nakamachi, Tomoya)

富山大学・大学院理工学研究部(理学)・助教

研究者番号：30433840

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では野生型およびPACAP KOマウスを用いてPACAPの涙液分泌促進機構と角膜治癒促進作用を明らかにすることを目的とした。PACAPはPACAP受容体であるPAC1Rを介して涙液分泌を促進することをアンタゴニスト投与実験により明らかにし、さらにその作用にはアクアポリン5が関与していることをgene silencing法により明らかにした。さらにPAC1Rは角膜上皮にも発現しており、PACAPが直接角膜上皮に作用して角膜治癒を促進することを明らかにした。以上の結果より、PACAPが涙液分泌促進効果のみならず、角膜上皮傷害を治癒する効果を併せ持つことが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：The dry eye syndrome is one of the most common eye ailments caused by volume reduction or the altered quality of tears with corneal damage, however, an effective treatment has yet to be established. Here we demonstrated that PACAP eye drop stimulates tear secretion via PAC1R in mouse. Moreover, AQP5 siRNA treatment to lacrimal gland attenuates PACAP-induced tear secretion. These results suggest a possible role of PACAP as a regulator of tear secretion through AQP5. On the other hand, PACAP have direct pathway to affect the mouse cornea. PAC1R mRNA and its immunoreactivity were detected in mouse corneal epithelium. In corneal injury model mice, PACAP eye drop significantly reduced the injured area, and the effect was disappeared by co-treatment with PACAP receptor antagonists. These data suggest that PACAP has dual function, stimulator for tear secretion and protectant for corneal damage. PACAP could be a good candidate for an eye-drop medicine for the dry eye syndrome.

研究分野：神経内分泌

キーワード：ドライアイ PACAP 涙液分泌 角膜傷害 マウス 点眼

1. 研究開始当初の背景

ドライアイは涙液の量的または質的な異常により引き起こされる角結膜上皮障害と定義される疾患であり、日本のドライアイ患者数は予備軍を含めると 1000 万人以上と推定されている。ドライアイには涙液分泌量が減少する「涙液減少型」と、涙が分泌されるものの水分の蒸発量が多い「蒸発亢進型」の大きく 2 つのタイプに分けられる。眼の表面を覆っている涙は脂質、水、粘膜の 3 つの成分から構成されるが、蒸発亢進型ドライアイは脂質または粘膜分泌の低下により引き起こされると考えられている。近年、パソコンなどの作業の増大やコンタクトレンズの普及により、若年層において涙液の「質」の異常による蒸発亢進型のドライアイ患者が増加している (Uchino 2008)。

現在、ドライアイ治療法として人工涙液や自己血清点眼治療などが行なわれている。しかし、点眼薬は数分程度しか角膜にとどまらず洗い流されてしまうために頻回の点眼が必要であることから、より簡便で効果的なドライアイ治療薬の創出が切望されている。また、ドライアイの原因解明および治療薬を開発するためにはドライアイモデル動物を用いた解析が必要不可欠であるが、現在までに有用なドライアイモデル動物は十分に確立されていないのが現状である。

下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド (PACAP) はヒツジの視床下部から発見された神経ペプチドであり血管作動性腸管ペプチド (VIP) とは約 70% のアミノ酸配列の相同性を示す。PACAP と VIP は 3 つの G タンパク共役型受容体である PAC1R, VPAC1R, VPAC2R を介して多様な生理作用を持つ。申請者はこれまでに PACAP の神経細胞保護効果について継続的に研究しており、眼科領域においても PACAP の網膜神経保護作用に関する論文を報告している。

申請者は平成 22,23 年度の科研費若手研究 B (研究代表者: 中町 智哉) において PACAP による涙液分泌促進効果についての評価を行い、PACAP 遺伝子欠損 (KO) マウスが加齢に伴い角膜上皮の肥厚を示し、さらに涙液分泌量が約半分に減少するというドライアイ様症状を呈することを見出した。すなわち PACAPKO マウスは新規ドライアイモデル動物であると考えられる。さらに申請者はマウスに PACAP を点眼投与することにより涙液量が増加することを見出した。

これらの結果は PACAP が涙液分泌促進剤としてドライアイに対する画期的治療薬となりうる可能性を示している。さらに PACAPKO マウスのドライアイ様病態を詳細に解析することはドライアイ患者増加の原因解明、並びに診断・予防法の開発にも繋がると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では PACAP によるドライアイ様症状改善効果を解明し、ドライアイ治療用点眼薬として臨床応用へと繋げるための基盤的データを蓄積するため、野生型および PACAP KO マウスを用いて PACAP の涙液分泌促進機構と角膜治癒促進作用を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

1) PACAP, VIP および PACAP 受容体アンタゴニスト点眼試験

a) PACAP および VIP 点眼による涙液分泌への影響の検討: 10^{-10} M、 10^{-8} M の PACAP 溶液、 10^{-10} M、 10^{-8} M の VIP 溶液を試験溶液とし、8-10 週齢の C57BL/6 マウスの両眼に点眼し、綿糸法により涙液量を測定した。点眼開始後 15 分置きに 3 時間後まで経時的に涙液分泌量を測定した。

b) PACAP 受容体アンタゴニスト共投与試験: PAC1R と VPAC2R アンタゴニストである PACAP6-38、または VPAC1R と VPAC2R アンタゴニストである VIP6-28 を PACAP 点眼 7.5 分前に点眼した。上記の綿糸法により涙液分泌量を測定し、PACAP による涙液分泌促進効果への影響を評価した。

2) アクアポリン(AQP)5 の in vivo gene silencing

麻酔下のマウスに対して、マウス AQP5 用に設計した 3 種の siRNA を AteloGene Local Use (高研) と混合し、涙腺組織に注入した。注入一日後に PACAP を点眼し、涙液分泌量の変化を綿糸法により測定した。また siRNA 投与後の涙腺組織における AQP4 と AQP5 の発現を免疫染色法およびリアルタイム PCR 法により評価した。

3) マウス角膜における PACAP 受容体の発現解析

a) Reverse Transcriptase(RT)-PCR 法: 涙腺から RNA をフェノール・クロロホルム抽出法により単離し、PACAP 受容体特異的プライマーを用いて RT-PCR 法により PACAP 受容体 mRNA の発現を確認した。

b) 組織学的解析: 角膜を含む眼球の凍結切片を作成し、PAC1R 特異的抗体による免疫染色を行い、陽性反応を観察した。

4) マウス角膜傷害モデルに対する PACAP の角膜治癒促進効果の評価

a) PACAP 点眼による角膜治癒促進効果の評価: 麻酔下のマウス角膜にパイオプシーパンチにより直径 1 mm の角膜上皮を剥離した。剥離後 10^{-13} M から 10^{-9} M までの PACAP 2 μ l を 2 時間おきに 12 時間後まで点眼し、点眼前・12 時間後、24 時間後の角膜傷害面積をフルオロセイン染色により可視化・定量した。

b) PACAP 受容体アンタゴニスト共投与試験: 角膜傷害後に PACAP 受容体アンタゴニ

ストである PACAP6-38 または VIP6-28 を PACAP と混合して点眼し、その後の角膜傷害面積を測定した。

c) PACAPKO マウスにおける角膜治癒促進効果の評価: 野生型と PACAP KO マウスを用いて角膜治癒促進速度を比較した。

5) 涙腺除去動物に対する PACAP の角膜治癒促進効果の検討

涙液分泌能を欠如させた涙腺除去マウスに角膜傷害 PACAP 添加し、実験を行うことにより、PACAP による角膜治癒効果を評価した。

6) ヒト培養角膜上皮細胞に対する PACAP の保護促進効果の検討

PACAP を株化ヒト角膜上皮(SV40-HCEC) をコンフルエントに培養した後に掻き傷を作成し、PACAP を添加して培養した後の傷の修復能に対する影響を評価した。

4. 研究成果

PACAP による涙液分泌促進機構の解明

PACAP と VIP は PAC1R, VPAC1R, VPAC2R と親和性を有しており、PACAP は VIP よりも PAC1R の親和性が約 1000 倍高いことから、PAC1R は PACAP に特性の高い受容体と考えられている。そこで PACAP による涙液分泌促進作用がどの受容体を介しているかを明らかにする為、アンタゴニストの前投与実験を行った。 10^{-10} M、 10^{-8} M の PACAP の点眼は有意に涙液分泌量を促進したが、同濃度の VIP では有意差は得られなかった。PACAP による涙液分泌促進作用は PAC1R および VPAC2R のアンタゴニストである PACAP6-38 の前投与により抑制されたが、VPAC1R および VPAC2R アンタゴニストである VIP6-28 では抑制されなかった。以上の結果は PACAP が PAC1R を介して涙液分泌を促進することを示唆している。

これまでに研究成果において、PACAP の点眼が涙腺組織内の AQP5 の細胞膜へのトランスロケーションを誘導することを明らかにした。しかし、AQP5 が PACAP 誘導性の涙液分泌に関与しているかは不明であった。そこで本研究ではマウスの涙腺組織に AQP5 に対する siRNA を直接投与する in vivo gene silencing 実験を行った。AQP5 siRNA 投与群では AQP5 mRNA レベルが有意に低下し、AQP4 mRNA レベルには影響を与えなかった。また、免疫染色においても同様の結果が得られたことから、AQP5 siRNA 投与により AQP5 の発現量が低下したことが明らかになった。そこで涙液分泌量を測定した結果、AQP5 siRNA 投与 1 日後では基礎的な涙液分泌量が有意に低下していた。さらに PACAP を点眼したところ、涙液分泌量に有意差は認められなかった。以上の結果から、PACAP による涙液分泌促進効果には AQP5 が関与していることが明らかになった。

PACAP による角膜治癒促進機構の解明

PACAP が角膜に直接作用するかを明らかにする為、マウスの角膜における PACAP 受容体の発現を解析した。RT-PCR 法により、マウスの角膜上皮では PAC1R と VPAC1R の mRNA が検出された。また、PAC1R の免疫陽性反応が角膜上皮細胞に観察された。以上の結果から、PACAP が角膜に直接作用する可能性が考えられた。

そこで角膜傷害後に PACAP 点眼投与を行ったところ、PACAP 10^{-11} M 点眼群では有意に角膜傷害面積が減少した。この作用は PACAP6-38 の共投与により抑制されたが、VIP6-28 では抑制されなかったことから、PACAP が PAC1R を介して角膜治癒を促進することが示唆された。ヘテロ型 PACAP 遺伝子欠損マウスと野生型マウスに対して角膜傷害を作成し、傷害面積を比較した結果、テロ型 PACAP 遺伝子欠損マウスでは野生型マウスよりも傷害 24 時間後の傷害面積が有意に大きかった。以上の結果は内因性、外因性の PACAP は共に角膜治癒促進効果を持つことを意味している。

PACAP 点眼による角膜治癒促進効果が角膜に直接作用したのか、それとも涙液分泌を促進した結果によるものかを明らかにする為、涙腺除去マウスに角膜傷害を作成し、PACAP 点眼による角膜治癒促進効果を評価した。涙腺除去マウスは涙液分泌量が約 90% 低下した。涙腺除去群は偽手術群と比較して傷害 1 日後の傷害面積が有意に大きかった。涙腺除去マウスに PACAP を点眼した群では涙腺除去マウスに生理的食塩水を点眼した群に比べて有意に傷害面積が減少した。この結果は PACAP が角膜に直接作用した結果、角膜治癒が促進したと考えられる。

最後に、PACAP が角膜上皮細胞に作用するかをヒト角膜上皮培養細胞を用いて確認した。コンフルエントになったヒト角膜上皮培養細胞にチップ先で掻き傷を作成し、その後 PACAP を添加して傷害面積を経時的に定量した。その結果 PACAP 10^{-11} M 添加群では溶媒添加群と比較して、有意に傷害面積が減少した。以上の結果より、PACAP は角膜上皮細胞に直接作用し、傷害を治癒すると考えられる。

まとめ

本研究により、PACAP が涙液分泌促進効果のみならず、角膜上皮の傷害を治癒する効果を併せ持つことが明らかになった。これは涙液分泌量の低下と角膜傷害を生じるドライアイに対して、PACAP が有効な治療薬となり得る可能性を強く示唆するものである。今後はさらに詳細な機構を明らかにしつつ、マウス以外の動物種でも検討を行う必要がある。さらに PACAP の副作用の可能性についても併せて調べていくことが重要であると思われる。

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 17 件)

Nakamachi T, Matkovits A, Seki T, Shioda S. Distribution and protective function of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in the retina. *Front Endocrinol (Lausanne)* 3: 145. 2012

Hori M, Nakamachi T, Rakwal R, Shibato J, Nakamura K, Wada Y, Tsuchikawa D, Yoshikawa A, Tamaki K, Shioda S: Unraveling the ischemic brain transcriptome in a permanent middle cerebral artery occlusion mouse model by DNA microarray analysis. *Dis Model Mech* 5(2): 270-283. 2012

Hori M, Nakamachi T, Rakwal R, Shibato J, Ogawa T, Aiuchi T, Tsuruyama T, Tamaki K, Shioda S: Transcriptomics and proteomics analyses of the PACAP38 influenced ischemic brain in permanent middle cerebral artery occlusion model mice. *J Neuroinflammation*. 9:256. 2012

Tsuchikawa D, Nakamachi T, Tsuchida M, Wada Y, Hori M, Farkas J, Yoshikawa A, Kagami N, Imai N, Shintani N, Hashimoto H, Atsumi T, Shioda S: Neuroprotective Effect of Endogenous Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide on Spinal Cord Injury. *J Mol Neurosci*. 48(3): 508-517. 2012

Nakamachi T, Tsuchida M, Kagami N, Yofu S, Wada Y, Hori M, Tsuchikawa D, Yoshikawa A, Imai N, Nakamura K, Arata S, Shioda S: IL-6 and PACAP Receptor Expression and Localization after Global Brain Ischemia in Mice. *J Mol Neurosci*. 48(3): 518-525. 2012

Nakamura K, Nakamachi T, Endo K, Ito K, Machida T, Oka T, Hori M, Ishizaka K, Shioda S: Distribution of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in the human testis and in testicular germ cell tumors. *Andrologia*. 46(5): 465-71. 2014

Wada Y, Nakamachi T, Endo K, Seki T, Ohtaki H, Tsuchikawa D, Hori M, Tsuchida M, Yoshikawa A, Matkovits A, Kagami N, Imai N, Fujisaka S, Usui I, Tobe K, Koide R, Takahashi H, Shioda S: PACAP Attenuates NMDA-Induced Retinal Damage in Association with Modulation of the Microglia/Macrophage Status into an Acquired Deactivation Subtype. *J Mol Neurosci*. 51(2): 493-502. 2013

Nakamachi T, Jozsef F, Kagami N, Wada Y, Hori

M, Tsuchikawa D, Tsuchida M, Yoshikawa A, Imai N, Hata A, Arata S, Shioda S: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) receptor expression in reactive astrocytes induced by global brain ischemia in mice. *Acta Neurochir Suppl* 118: 55-59. 2013

Arata S, Nakamachi T, Onimaru H, Hashimoto H, Shioda S : Impaired response to hypoxia in the respiratory center is a major cause of neonatal death of the PACAP-knockout mouse. *Eur J Neurosci*. 37(3): 407-416. 2013

Nakamachi T, Shibata H, Sakashita A, Iinuma N, Wada K, Konno N, Matsuda K. Orexin A enhances locomotor activity and induces anxiogenic-like action in the goldfish, *Carassius auratus*. *Hormone and Behavior*. 66(2): 317-23. 2014

Nakamachi T, Sugiyama K, Watanabe J, Imai N, Kagami N, Hori M, Arata S, Shioda S. Comparison of expression and proliferative effect of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) and its receptors on human astrocytoma cell lines. *J Mol Neurosci*. 54(3): 388-94. 2014

Shimizu S, Nakamachi T, Konno N, Matsuda K. Orexin A enhances food intake in bullfrog larvae. *Peptides*. 59: 79-82. 2014

Hori M, Nakamachi T, Shibato J, Rakwal R, Tsuchida M, Shioda S, Numazawa S. PACAP38 Differentially Effects Genes and CRMP2 Protein Expression in Ischemic Core and Penumbra Regions of Permanent Middle Cerebral Artery Occlusion Model Mice Brain. *Int J Mol Sci*. 15(9), 17014-34 (2014).

Tsuchida M, Nakamachi T, Sugiyama K, Tsuchikawa D, Watanabe J, Hori M, Yoshikawa A, Imai N, Kagami N, Matkovits A, Atsumi T, Shioda S. PACAP Stimulates Functional Recovery after Spinal Cord Injury through Axonal Regeneration. *J Mol Neurosci*. 54(3): 380-7. 2014.

Yoshikawa A, Nakamachi T, Shibato J, Rakwal R, Shioda S. Comprehensive Analysis of Neonatal versus Adult Unilateral Decortication in a Mouse Model Using Behavioral, Neuroanatomical, and DNA Microarray Approaches. *Int J Mol Sci*. 5(12): 22492-517. 2014

Hori M, Shibato J, Nakamachi T, Rakwal R, Ogawab T, Shioda S, Numazawa S. Two-color Dye-swap DNA Microarray approach toward confident gene expression profiling in PMCAO mouse model for ischemia-related and

PACAP38-influenced genes. Genom Data. 3: 148-154. 2015

Tsumuraya T, Ohtaki H, Song D, Sato A, Watanabe J, Hiraizumi Y, Nakamachi T, Xu Z, Dohi K, Hashimoto H, Atsumi T, Shioda S. Human mesenchymal stem/stromal cells suppress spinal inflammation in mice with contribution of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) J Neuroinflammation. 12: 35. 2015

〔学会発表〕(計 25 件)

圓谷智海・大滝博和・宋 丹丹・中町智哉・佐藤 敦・平泉 裕・渥美 敬・塩田清二：ヒト間葉系幹細胞移植による脊髄損傷の改善過程における下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチドの関与の可能性. 第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会(甲府, 2012. 3)

中町智哉・会沢洋一・大滝博和・養父佐知子・関 保・和田悦洋・荒田 悟・新谷紀人・橋本均・馬場明道・塩田清二：誘導性の涙液分泌におけるアクアポリン 5 の役割. 第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会(甲府, 2012. 3)

和田悦洋・中町智哉・遠藤貴美・中村圭輔・堀 元英・土川大介・吉川 輝・土田将史・Farkas Jozsef・加賀美伸幸・今井ノリ・関 保・小出良平・塩田清二：神経ペプチド PACAP の網膜保護効果における網膜局所免疫環境の変化についての検討 - 網膜保護効果へのマイクログリア/マクロファージと TGF-β の寄与 -. 第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会(甲府, 2012. 3)

堀 元英・中町智哉・Rakwal Randeep・柴藤淳子・小川哲郎・田村 岳・土田将史・土川大介・和田悦洋・吉川 輝・今井 ノリ・加賀美信幸・玉木敬二・塩田清二：オミックス解析による PACAP の脳梗塞モデルマウスに対する神経保護作用の分子機構の解明. 第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会(甲府, 2012. 3)

土川大介・中町智哉・和田悦洋・堀 元英・土田将史・吉川 輝・加賀美信幸・今井ノリ・渥美 敬・塩田清二：脊髄損傷における内因性 PACAP の神経保護作用. 第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会(甲府, 2012. 3)

Nakamachi T, Aizawa Y, Ohtaki H, Yofu S, Wada Y, Seki T, Arata S, Shintani N, Hashimoto H, Baba A, Shioda S: PACAP stimulates tear secretion in mouse. 19th International Symposium on Regulatory Peptides (Copenhagen, Denmark, 2012. 8)

Nakamachi T, Wada Y, Seki T, Tsuchikawa D, Hori M, Tsuchida M, Yoshikawa A, Matkovits A, Kagami N, Imai N, Arata S, Shioda S: PACAP

suppresses retinal neuronal damage through modulation of the activation state of retinal microglia/macrophage. The 42th Annual Meeting of the Society for Neuroscience (New Orleans, USA, 2012.10)

中町智哉・Farkas Jozsef・和田悦洋・関保・加賀美信幸・今井ノリ・塩田清二：角膜傷害モデルマウスに対する PACAP の治癒促進効果. 第 37 回日本比較内分泌学会大会(福井, 2012.11)

土川大介・中町智哉・和田悦洋・堀元英・土田将史・吉川輝・加賀美信幸・今井ノリ・渥美敬・新谷紀人・橋本均・塩田清二：マウス脊髄損傷モデルにおける内因性 PACAP の発現動態と脊髄保護作用. 第 9 回 GPCR 研究会(東京, 2012.5)

中町智哉・Farkas Jozsef・和田悦洋・関保・Matkovits Attila・加賀美信幸・土田将史・吉川輝・杉山公一・今井ノリ・荒田悟・塩田 清二：マウスにおける PACAP の角膜傷害治癒効果の検討. 第 118 回日本解剖学会総会・全国学術集会(高松・香川, 2013.3)

中町智哉・土田将史・中村圭輔・加賀美信幸・吉川輝・Matkovits Attila・杉山公一・今井ノリ・荒田悟・塩田清二：脳虚血後のマウス海馬における IL-6 と PACAP 受容体の発現動態. 第 118 回日本解剖学会総会・全国学術集会(高松・香川, 2013.3)

中村圭輔・中町智哉・加賀美信幸・土田将史・吉川輝・田村公嗣・大森洋平・町田竜也・岡輝明・石坂和博・塩田清二：ヒト精巣および精巣膿瘍における PACAP の発現とその局在. 第 118 回日本解剖学会総会・全国学術集会(高松・香川, 2013.3)

土田将史・中町智哉・杉山公一・堀元英・吉川輝・土川大介・今井ノリ・加賀美信幸・Attila Matkovits・渥美敬・塩田清二：脊髄損傷に対する PACAP の神経保護・再生促進効果の検討. 第 118 回日本解剖学会総会・全国学術集会(高松・香川, 2013.3)

堀元英・中町智哉・Rakwal Randeep・柴藤淳子・土田将史・玉木敬二・塩田清二：脳梗塞モデルマウスを用いた PACAP38 のトランスクリプトーム解析. 第 118 回日本解剖学会総会・全国学術集会(高松・香川, 2013.3)

中町智哉・和田悦洋・関保・加賀美信幸・今井ノリ・荒田悟・塩田清二：緑内障モデルマウスを用いた PACAP の網膜保護機構の検討～マイクログリア/マクロファージの関与～. 第 60 回日本実験動物学会総会(筑波, 2013.5)

Nakamachi T, Seki T, Wada Y, Ohtaki H, Kagami N, Imai N, Arata S, Hashimoto H, Shintani N,

Farkas J, Matkovits A, Reglodi D, Shioda S: PACAP stimulates the corneal healing via lacrimal-mediating and direct pathways in mouse. The 11th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides (Pecs, Hungary, 2013.8)

Tsuchida M, Nakamachi T, Sugiyama K, Tsuchikawa D, Hori M, Yoshikawa A, Imai N, Kagami N, Matkovits A, Atsumi T, Shioda S: PACAP stimulates functional recovery after spinal cord injury through axonal regeneration. The 11th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides (Pecs, Hungary, 2013.8)

Hori M, Nakamachi T, Rakwal R, Shibato J, Tsuchida M, Yoshikawa A, Sugiyama K, Shioda S: Proteomics of the PACAP38 influenced ischemic brain in permanent middle cerebral artery occlusion model mice. The 11th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides (Pecs, Hungary, 2013.08)

中町智哉・和田悦洋・関保・堀元英・吉川輝・土田将史・杉山公一・加賀美信幸・今井ノリ・荒田悟・塩田清二: マウス硝子体内への PACAP 投与による網膜保護効果と局所免疫環境変化についての検討. 第 38 回日本比較内分泌学会 (宮崎, 2013.10)

Nakamachi T, Kagami N, Hori M, Yoshikawa A, Sugiyama K, Imai N, Seki T, Arata A, Shioda S: Expression and localization of IL-6 and PACAP receptor in mouse brain after global ischemia. The 43th Annual Meeting of the Society for Neuroscience (San Diego, USA, 2013.11)

中町智哉、大滝博和、渡邊潤、吉川輝、土田将史、杉山公一、加賀美信幸、今井ノリ、塩田清二: PACAP の抗酸化誘導作用と加齢性神経変性との関連. 第 119 回日本解剖学会総会・全国学術集会 (栃木, 2014.3)

Nakamachi T, Ohtaki H, Watanabe J, Seki T, Shioda S: PACAP stimulates tear secretion through AQP5 signal in mouse. 20th International Symposium on Regulatory Peptides (Regpep2014). (Kyoto, 2014.9)

中町智哉、大滝博和、渡邊潤、関保、塩田清二: マウスの涙液分泌調節機構における PACAP の役割. 日本動物学会第 85 回仙台大会 (仙台, 2014.9)

Nakamachi T: Role of PACAP in Memory and Learning. The 2nd Tenure Track System International Symposium (Toyama, 2015. 3)

Nakamachi T, Seki T, Kagami N, Shioda S: Alternative reaction of Harderian gland after

lacrimal gland removal in mice. 第 120 回日本解剖学会総会・全国学術集会、第 92 回日本生理学会大会 合同大会 (神戸, 2015.3)

〔図書〕(計 1 件)

Vaudry D, Nakamachi T, Basille M, Wurtz O, Fournier A, Vaudry H, Shioda S: Chapter 119 – PACAP. Abba Kastin eds. Handbook of Biologically Active Peptides (Second Edition), Academic Press; 889-897, 2013

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.showa-u.ac.jp/sch/med/major/anat-1/index.html>

<http://www3.u-toyama.ac.jp/ritenure/scholar/nakamachi.html>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

中町 智哉 (NAKAMACHI TOMOYA)
富山大学・大学院理工学研究部 (理学)・助教

研究者番号 : 30433840

(2)研究分担者

()

研究者番号 :

(3)連携研究者

関 保 (SEKI TAMOTSU)
昭和大学・医学部・兼任講師
研究者番号 : 10245855

塩田 清二 (SHIODA SEIJI)
昭和大学・医学部・教授
研究者番号 : 80102375