

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293061

研究課題名(和文) 難治性神経疾患の治療に資する膜輸送・リソソーム分解調節薬物の検索と開発

研究課題名(英文) Screening and development of drugs that can contribute to the treatment of intractable neuropsychiatric disease by regulating membrane trafficking and lysosomal degradation.

研究代表者

酒井 規雄 (Sakai, Norio)

広島大学・医歯薬保健学研究院・教授

研究者番号：70263407

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：本課題では、難治性神経疾患として神経変性疾患、虚血性脳疾患、気分障害を対象に、これらの共通の病態として膜輸送やタンパク質分解の異常に着目して新たな治療戦略を得ることを研究目的とした。神経変性疾患については脊髄小脳失調症14型を引き起こす変異 PKCについて検討した。変異 PKCはアミロイド線維形成を引き起こすこと、また、マクロピノサイトーシスを抑制することを明らかにした。虚血性脳疾患の治療ターゲットである GPR3が突起先端に向けて動き、突起伸長を調節することを明らかにした。さらに、抗うつ薬のターゲットであるセロトニントランスポーターの膜輸送を調節する薬物としてシグマ1受容体リガンドを見出した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we intend to develop novel strategies to treat intractable neuropsychiatric disease, including neurodegenerative disease, ischemic brain disease and mood disorders. For this purpose, we focused on the impairment of protein membrane trafficking and degradation as a common mechanism underlying the pathogenesis of these disease. Regarding the neurodegenerative disease, we analyzed mutant gamma PKC, which causes spinocerebellar ataxia type 14 (SCA14). We clarified that mutant gamma PKC formed amyloid fibril and prevented macropinocytosis. G-protein-coupled receptor 3 (GPR3), a therapeutic target of ischemic brain disease, was found to move to the tip of neurite, and to regulate neurite outgrowth. Furthermore, we identified that ligands of sigma 1 receptor could up-regulate the function of serotonin transporter, a target of antidepressant, by facilitating its membrane trafficking.

研究分野：薬理学

キーワード：protein kinase C serotonin transporter GPCR microglia neurite outgrowth neurodegeneration macropinocytosis heat shock protein

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会を迎え、更に増加するアルツハイマー病などの神経変性疾患、国民病でもある虚血性脳疾患、また、若年・壮年者の死因の中心を成す自殺の原因となる気分障害、これら3疾患への新規治療戦略を確立し、克服することは喫緊の課題である。

(1) 神経変性疾患に関する研究と背景

遺伝性脊髄小脳失調症 14 型 (SCA14) は PKC の遺伝子変異に起因する神経変性疾患である。申請者らは、これまでの研究実績からシャペロン介在性オートファジー (CMA) を介して SCA14 の治療に寄与する薬物を検索可能であると考えた。

(2) 虚血性脳疾患に関する研究と背景

脳虚血下では、不良タンパク質が分解系の障害により蓄積し、細胞障害をさらに増悪させる。申請者らは、これまでのリソソーム分解系と低酸素負荷に関する研究実績から、CMA を活性化する薬物は脳虚血による神経障害を抑制し、治療薬としての可能性があると考えた。

(3) 気分障害に関する研究と背景

気分障害 (うつ病) の鍵を握る分子、セロトニントランスポーター (SERT) は、小胞体で合成され、細胞膜に膜輸送されて機能を発揮する。これまでの SERT の膜輸送と機能修飾に関する研究実績から、SERT の膜輸送を活性化し、細胞膜に発現する SERT を増加させれば、セロトニン神経伝達が活性化し、抗うつ作用が期待できると考えた。

これらの背景から、難治性神経疾患の共通の発症機構には、タンパク質の膜輸送や分解系の異常が関わっていると考え、膜輸送とリソソーム分解系を治療標的とした新たな神経疾患の治療方策が見出されると考えた。

2. 研究の目的

難治性神経疾患の共通の発症機構に関わるタンパク質の膜輸送や分解系の異常に注目し、膜輸送・リソソーム分解を調節する薬物の検索法を開発すること、同定された薬物を活用した難治性神経疾患の新規治療戦略を構築すること を研究目的とした。

3. 研究の方法

(1) 脊髄小脳変性症 14 型 (SCA14) の原因タンパク質である変異 PKC を用いた研究: SCA14 変異 PKC を神経系細胞株に発現させ、電子顕微鏡による凝集体形成の形態、凝集体数の変化、細胞の形態変化、変異 PKC のタンパク分解を観察した。

(2) PKC ノックアウト (KO) マウスを用いた研究: リン酸化プロテオミクスにて、PKC KO マウス線条体でリン酸化が低下しているタンパクを同定し、その中で、パーキンソン病に関与する分子を、ドパミン遊離と PKC によるリン酸化を指標に同定した

(3) オルファン G タンパク質共役受容体 GPR3 に関する研究: GPR3KO マウス、野生型マウスから単離した小脳顆粒細胞を実験

材料として主に用いて検討した。また GPR3KO マウスの小脳、中大脳動脈閉塞モデルの脳切片を用いて、in vivo レベルでも検討した。

(4) 新生児ラットから単離したミクログリアを用いて、ミクログリアの長期生存につき検討した。

(5) セロトニントランスポーター (SERT) を用いた研究: SERT あるいは、SERT の C 末端欠損変異体 (SERT CT) を発現させた COS-7 細胞を用いて、SERT の取り込み活性の測定、SERT タンパクの増減をイムノブロット法などで検討した。

4. 研究成果

(1) 脊髄小脳変性症 14 型 (SCA14) の原因タンパク質である変異 PKC の凝集体形成と細胞毒性と分子シャペロンである熱ショックタンパク質 HSP70 との関連を解析した。神経系の培養細胞である SH-SY5Y 細胞に変異 PKC を発現させたところ、HSP70 の発現は上昇し、siRNA で HSP70 をノックダウンすると、変異 PKC の凝集体形成は増加し細胞毒性も上昇した。この結果から HSP70 は SCA14 変異 PKC の凝集体形成を抑制し、細胞毒性を阻害する役割を持つことが明らかとなり、HSP70 は SCA14 の治療標的であることが示唆された (BBRC (2013) 440: 25-30)。

(2) SCA14 変異 PKC がどのような機序で神経細胞死や樹状突起の発育不良を引き起こすか、その分子機序を解析した。細胞内の PKC はその活性化薬であるフォルボールエステルの TPA を処置すると、一旦、細胞膜に移動した後、マクロピノサイトーシスにより核近くに凝集する。しかしながら、SCA14 変異 PKC では、TPA で処置してもそのような現象が見られなかった。また、変異 PKC はマクロピノサイトーシスに重要な MARCKS のリン酸化を引き起こさないことがわかり、そのことが TPA によるマクロピノサイトーシス惹起を阻害する一因になることが解った。SCA14 の発症原因にマクロピノサイトーシスの制御不全の関与が示唆された (Frontiers in Physiology (2014)5: 126)。

(3) SCA14 変異 PKC は凝集体を形成しやすく、その性質が SCA14 で見られるブルキン細胞死に関与していると考えられる。そこで、PKC の凝集体形成に注目した。PKC は野生型でも SCA14 の変異体でもともに細胞内で凝集体を形成し、凝集体内部にはアミロイド様の線維が観察された。また、変異 PKC は、野生型よりもアミロイド線維を形成しやすい性質を持っていた。PKC の CIA ドメイン、キナーゼドメインの会合が凝集体形成に重要な役割をすることがわかり、変異 PKC では、その会合が促進され、よりアミロイド線維形成が促進されることが明らかとなった (Hum Mol Genet. 24 (2015) 525-39)。

(4) PKC の発現が消失しているラットや

マウスでは線条体におけるドパミン遊離が減少し、パーキンソン病に類似した病態が観察されることを見出した。そこで、PKC ノックアウトマウスにおいてリン酸化が減少している PKC の基質を網羅的に同定した。この中で PIX をさらに詳細に検討した結果、PIX はドパミン遊離に重要な役割をもつ PKC の基質であることがわかり、その機能が PKC のリン酸化により調節されていることが明らかとなった (J. Neuroscience. 34 (2014) 9268-9280)。

(1) から (4) の研究成果の国内外でのインパクト、今後の展望: SCA14 変異 PKC を神経変性疾患誘導性モデルタンパク質として解析することにより、新たな神経変性疾患の病態理解が得られ、治療標的が見出された。さらに PKC の基質を同定することで、新たなパーキンソン病の治療戦略が見つかる可能性がある。

(5) オルファン G タンパク質共役受容体 GPR3 は、中枢神経に豊富に発現し、恒常的に cAMP を上昇させる機能を持つユニークな受容体である。これまでに、GPR3 が小脳の発達、小脳顆粒細胞の突起伸長に関与することを報告してきた。今回、GPR3 の神経細胞生存に対する影響を検討した。GPR3 ノックアウト (KO) マウスは、ヘテロマウスに比し、小脳発達時の小脳顆粒細胞のアポトーシスが促進された。また単離した小脳顆粒細胞では、GPR3 のノックダウンによりアポトーシスが促進され、GPR3 の過剰発現によりそれが回復し、GPR3 は小脳顆粒細胞において細胞生存を正に制御すると考えられた。また、細胞生存促進効果の発揮には、PKA、ERK、PI3 キナーゼが関与していた。さらに、GPR3KO マウスにおいては、中大動脈閉塞による脳梗塞領域の拡大が見られた。これらの結果から、GPR3 は低酸素時などのアポトーシスが誘導される状況下において、神経細胞を生存に導く役割があることが明らかとなった (Neurobiol. Dis. 68 (2014) 215-227)。

(6) GPR3 の中枢神経系での機能を考える上で重要な情報となる、脳における発現形式、あるいは細胞内での局在は明らかではなかった。本研究にて、GPR3 は海馬 CA3 領域、内側手綱核、小脳顆粒細胞に強く発現していることが明らかになった、さらに細胞内では、形質膜、ゴルジ体、エンドソームに局在していることを明らかになった。また、GPR3 は、小脳顆粒細胞において細胞体から突起先端に輸送され、突起先端部での細胞内 cAMP を上昇させ突起伸長に寄与することを明らかとなった (PLoS One. 11 (2016) e0147466)。

(5)(6) の研究成果の国内外でのインパクト、今後の展望: GPR3 が虚血性脳疾患の発症と進展、さらに虚血からの回復を担う再生にも関与する分子であることが明らかと

なった。今後、GPR3 を治療標的とした同疾患の治療法開発が期待できる。

(7) ミクログリアは中枢神経の免疫を担うマクロファージ様の細胞であり、神経細胞傷害的にも保護的にも働くことが報告されている。我々は以前の検討で、Toll 様受容体 4 をリポポリサッカライド (LPS) で刺激したところ、ほとんどの細胞が数時間以内に死滅するのに対し、3 日以上長期にわたり生存する細胞集団があることを見出した。今回、LPS 誘発性長期生存ミクログリアの性質につき、さらに検討した。その結果、Toll 様受容体 4 を活性化したミクログリアの一部は、顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) を自己産生することがわかった。また、GM-CSF 産生の下流で JAK/STAT 系が活性化しており、この系の活性化が長期生存を引き起こすメカニズムとして重要であることを明らかとなった。また、神経細胞と LPS 誘発性長期生存ミクログリアの共培養の結果から、これらミクログリアは神経保護的に働くことを明らかとなった。この長期生存ミクログリアの応用により、様々な神経免疫が関与する疾患の治療戦略の構築が期待できる (Neurochem. Int. 93 (2016) 82-94)。

(8) セロトニントランスポーター (SERT) の C 末端欠損体 (SERT^{-/-} CT) の取り込み活性を指標に膜輸送を活性化させる薬物としてシグマ受容体リガンドに着目した。シグマ受容体リガンドの一部、特にアゴニストの SKF10047 は SERT^{-/-} CT の取り込み活性を上昇させたが、その効果は、シグマ受容体をノックダウンさせた細胞でも観察された。このことから、これらリガンドの SERT^{-/-} CT に対する取り込み促進効果はシグマ受容体を介さず発揮していることが予想された。これら薬物の膜輸送促進効果の機序を明らかにすることで、新たなシャペロン系が見出される可能性がある。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 15 件)

Nakatani, Y., Amano, T., Yamamoto, H., Sakai, N., Tsuji, M. and Takeda, H. Yokukansan enhances the proliferation of B65 neuroblastoma. J. Traditional Complement. Med. 印刷中査読有 doi:10.1016/j.jtcme.2016.01.006

Kamigaki, M., Hide, I., Yanase, Y., Shiraki, H., Harada, K., Tanaka, Y., Seki, T., Shirafuji, T., Tanaka, S., Hide, M., and Sakai, N. The Toll-like receptor 4-activated neuroprotective microglia subpopulation survives via granulocyte macrophage colony-stimulating factor and JAK2/STAT5 signaling. Neurochem. Int. 93 (2016) 82-94 査読有 doi: 10.1016/j.neuint.2016.01.003

Miyagi, T., Tanaka, S., Hide, I., Shirafuji, T., Sakai, N. The subcellular dynamics of the

Gs-linked receptor GPR3 contribute to the local activation of PKA in cerebellar granular neurons.. PLoS One. 11 (2016) e0147466. 査読有
doi: 10.1371/journal.pone.0147466.

Uno, K., Nishizawa, D., Seo, S., Takayama, K., Matsumura, S., Sakai, N., Ohi, K., Nabeshima, T., Hashimoto, R., Ozaki, N., Hasegawa, J., Sato, N., Tanioka, F., Sugimura, H., Fukuda, K.I., Higuchi, S., Ujike, H., Inada, T., Iwata, N., Sora, I., Iyo, M., Kondo, N., Won, M.J., Naruse, N., Uehara-Aoyama, K., Itokawa, M., Yamada, M., Ikeda, K., Miyamoto, Y. and Nitta, A. The Piccolo intronic single nucleotide polymorphism rs13438494 regulates dopamine and serotonin uptake and shows associations with dependence-like behavior in genomic association study. *Curr Mol Med.* 15 (2015) 265-74. 査読有
<http://www.eurekaselect.com/129897/article>

Takahashi, H., Adachi, N., Shirafuji, T., Danno, S., Ueyama, T., Vendruscolo, M. Shuvaev, AN., Sugimoto, T., Seki, T., Hamada, D., Irie, K., Hirai, H., Sakai, N. and Saito, N. Identification and characterization of PKC γ , implicated in SCA14, as an amyloidogenic protein. *Hum Mol Genet.* 24 (2015) 525-39. 査読有
DOI: 10.1093/hmg/ddu472.

Kikuchi, N., Irifune, M., Shimizu, Y., Yoshida, K., Morita, K., Kanematsu, T., Morioka, N., Nakata, Y., Sakai, N. Selective blockade of N-methyl-D-aspartate channels in combination with dopamine receptor antagonism induces loss of the righting reflex in mice, but not immobility. *Psychopharmacology* 232 (2015) 39-46 査読有
DOI: 10.1007/s00213-014-3634-y.

Shirafuji, T., Ueyama, T., Yoshino, K., Takahashi, H., Adachi, N., Ago, Y., Koda, K., Nashida, T., Hiramatsu, N., Matsuda, T., Toda, T., Sakai, N. and Saito, N. The role of Pak-Interacting Exchange Factor- β phosphorylation at Serine 340 and 583 by PKC γ in the dopamine release. *J. Neuroscience.* 34 (2014) 9268-9280 査読有
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4278-13.2014.

Sakai, N. Principles for the use of in vivo transgene techniques: overview and an introductory practical guide for the selection of tetracycline-controlled transgenic mice. *Methods Mol Biol.* 1142 (2014) 33-40 査読有
DOI: 10.1007/978-1-4939-0404-4_4.

Tanaka, S., Miyagi, T., Dohi, E., Seki, T., Hide, I., Sotomaru, Y., Saeki, Y., Chiocca, A. Matsumoto, M. and 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.* 68 (2014) 215-227 査読有
DOI: 10.1016/j.nbd.2014.04.007

Yamamoto, K., Seki, T., Adachi, N., Tanaka, S., Hide, I., Saito, N. and Sakai, N. Dereglulation of the actin cytoskeleton and macropinocytosis in

response to phorbol ester by the mutant protein kinase C gamma that causes spinocerebellar ataxia type 14. *Frontiers in Physiology* 5 (2014) 126 査読有

DOI: 10.3389/fphys.2014.00126

Taniguchi, T., Tanaka, S., Ishii, A., Watanabe, M., Fujitani, N., Sugeo, A., Gotoh, S. Ohta, T., Hiyoshi, M., Matsuzaki, H., Sakai, N. and Konishi, H. A brain-Specific Grb2-associated regulator of Erk/MAPK(GAREM) subtype, GAREM2, contributes to neurite outgrowth of neuroblastoma cell by regulating Erk signaling. *J. Biol. Chem.* 288 (2013) 29934-29942 査読有
DOI: 10.1074/jbc.M113.492520

Ogawa, K., Seki, T., Onji, T., Adachi, N., Tanaka, S., Hide, I., Saito, N. and Sakai, N. Mutant γ PKC that causes spinocerebellar ataxia type 14 upregulates Hsp70, which protects cells from the mutant's cytotoxicity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 440 (2013) 25-30 査読有
DOI:10.1016/j.bbrc.2013.09.013

Seki, T., Gong, J., Williams, A. J., Sakai, N., Todi, S. V. and Paulson, H. L. JosDI1, a membrane-targeted deubiquitinating enzyme, is activated by ubiquitination and regulates membrane dynamics, cell motility and endocytosis. *J. Biol. Chem.* 288 (2013) 17145-17155 査読有
DOI:10.1074/jbc.M113.463406

Fujiwara, M., Yamamoto, H., Miyagi, T., Seki, T., Tanaka, S., Hide, I. and Sakai, N. Effects of the chemical chaperone 4-phenylbutylate on the function of the serotonin transporter (SERT) expressed in COS-7 cells. *J. Pharmacol. Sci.* 122 (2013) 71-83 査読有
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jphs/122/2/122_12194FP/_article

Yamamoto, H., Tanaka, S., Tanaka, A., Hide, I., Seki, T. and 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.* 121 (2013) 25-38 査読有
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jphs/121/1/121_12229FP/_article

〔学会発表〕(計45件)

田中茂 嶋田直人 宮城達博 秀和 泉 白藤俊彦 酒井規雄 GPR3による神経突起伸張にはG α を介したシグナル伝達経路が関与する。第89回日本薬理学会年会 2016年3月11日 横浜

白藤俊彦 上山健彦 吉野健一 足立直子 秀和泉 田中茂 齋藤尚亮 酒井規雄 黒質線条体系におけるPKC基質の解析: ドパミン遊離と神経細胞生存におけるPKCのリン酸化の役割 第89回日本薬理学会年会 2016年3月10日 横浜

足立直子 高橋英之 中園葵 濱田大三 上山健彦 関貴弘 酒井規雄 齋

藤 尚亮 脊髄小脳変性症 14 型における PKC のアミロイド様構造体の形成と治療法の探索 第 89 回日本薬理学会年会 2016 年 3 月 10 日 横浜

宮城 達博 田中 茂 秀 和泉 白藤 俊彦 酒井 規雄 小脳顆粒神経細胞における GPR3 の細胞内動態に伴う細胞局所での PKA 活性化 第 89 回日本薬理学会年会 2016 年 3 月 9 日 横浜

白榊 紘子 秀 和泉 神垣 真由美 星野 駿 柳瀬 雄輝 白藤 俊彦 田中 茂 秀 道広 酒井 規雄 ミクログリアの Toll-like receptor 4 およびプリン受容体を介した VEGF およびアクチピン A の相乗的発現誘導 第 89 回日本薬理学会年会 2016 年 3 月 9 日 横浜

宇野 珠世 田中 茂 宮城 達博 秀 和泉 白藤 俊彦 入船 正浩 酒井 規雄 3 5 型ニコチン受容体機能の cAMP を介した調節 第 128 回日本薬理学会近畿部会 2015 年 11 月 20 日 大阪

Tanaka, S. Miyagi, T., Hide, I., Shirafuji, T. and Sakai, N. Analyses of signaling pathway involved in the GPR3-mediated neurite outgrowth. Neuroscience meeting 2015 2015 年 10 月 17 日 21 日 Chicago, USA

金岡 杏純 白藤 俊彦 上山 健彦 宇和田 淳介 吉野 健一 高橋 英之 足立 直子 秀 和泉 田中 茂 齋藤 尚亮 酒井 規雄 リン酸化プロテオームを用いた黒質線条体における PKC の基質の解析 第 38 回日本神経科学大会 2015 年 7 月 29 日 神戸

足立 直子 高橋 英之 白藤 俊彦 上山 健彦 Michele Vendruscolo 入江 一浩 平井 宏和 酒井 規雄 齋藤 尚亮 脊髄小脳変性症 14 型における PKC のアミロイド様構造体の形成と疾患への関与 第 38 回日本神経科学大会 2015 年 7 月 28 日 神戸

酒井 規雄 浅野 昌也 宮城 達彦 田中 茂 白藤 俊彦 秀 和泉 シグマ 1 受容体、及びシグマ 1 受容体リガンドによるセロトニントランスポーター機能調節 第 38 回日本神経科学大会 2015 年 7 月 28 日 神戸

田中 茂 亀岡 翼 宮城 達彦 柳瀬 雄輝 秀 和泉 白藤 俊彦 酒井 規雄 T リンパ球に発現する GPR3 は実験的自己免疫性脳脊髄炎の病態発現を修飾する 第 38 回日本神経科学大会 2015 年 7 月 28 日 神戸

田中 茂 宮城 達博 白藤 俊彦 秀 和泉 酒井 規雄 恒常的 Gs 活性化型受容体 GPR3 を介した神経突起伸長メカニズムの検討 第 127 回日本薬理学会近畿部会 2015 年 6 月 26 日 岐阜

酒井 規雄 浅野 昌也 横田 智香 白杵 直人 白藤 俊彦 秀 和泉 田中 茂 シグマ 1 受容体及びシグマ 1 受容体リガンドがセロトニントランスポーターの機能に及ぼす影響 第 127 回日本薬理学会近畿部会 2015 年 6 月 26 日 岐阜

浅野 昌也 白杵 直人、山本 光、白藤 俊彦、秀 和泉、田中 茂、酒井 規雄シグマ受

容体リガンドのセロトニントランスポーター取り込み活性に対する影響第 88 回日本薬理学会年会 2015 年 03 月 18 日 名古屋

神垣 真由美、秀 和泉、白榊 宏子、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 2015 年 03 月 18 日 名古屋

田中 茂、佐伯 嘉修、E. Antonio Chiocca、酒井 規雄 神経細胞における恒常的 Gs 活性化受容体 GPR3 の機能、第 88 回日本薬理学会年会 2015 年 03 月 18 日 名古屋

Shirafuji T, Ueyama T, Yoshino K, Adachi N, Takahashi N, Hiramatsu N, Ago Y, Matsuda T, Toda T, Sakai N, Saito N PKC γ knockout animal is a potential model for Parkinsonian syndrome: The role of β PIX phosphorylation at Ser340 and Ser583 in dopamine release Neuroscience meeting 2014 2014 年 11 月 19 日 Washington DC, USA

Kamigaki M, Hide I, Yanase Y, Tanaka S, Shirafuji T, Hide M, Sakai N Mechanism of TLR4-mediated survival of microglia: Roles of GM-CSF self-production and the activation of JAK2/STAT5 signaling pathways Neuroscience meeting 2014 2014 年 11 月 18 日 Washington DC, USA

Tanaka S, Miyagi T, Hide I, Shirafuji T, and Sakai N Neuronal expression of GPR3 in rodent brain is associated with cell survival euroscience meeting 2014 2014 年 11 月 19 日 Washington DC, USA

Miyagi T, Tanaka S, Hide I, Shirafuji T, and Sakai N The subcellular localization and local function of Gs-linked receptor GPR3 in neuronal cells Neuroscience meeting 2014 2014 年 11 月 18 日 Washington DC, USA

②Miyagi T, Tanaka S, Hide I, Shirafuji T, and Sakai N The subcellular localization and local function of Gs-linked receptor GPR3 in neuronal cells 2014 年 11 月 19 日 Washington DC, USA

②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的 Gs 活性化型受容体 GPR3 の局在と機能 第 126 回薬理学会近畿部会 2014 年 10 月 24 日 和歌山

③田中 茂、宮城 達博、秀 和泉、白藤 俊彦、酒井 規雄 GPR3 は様々なアポトーシス刺激に対し神経保護的に働く 第 57 回日本神経化学大会 2014 年 10 月 01 日 奈良

④神垣 真由美、秀 和泉、柳瀬 雄輝、白榊 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関与する 第 57 回日本神経化学大会 2014 年 09 月 29 日 奈良

⑤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 Gs 共役型受容体 GPR3 の細胞内動態と機能 第 57 回日本神経化学大会 2014 年 09 月 30 日 奈良

②⑥白藤俊彦、上山健彦、吉野健一、足立直子、高橋英之、平松直樹、吾郷由希夫、松田敏夫、戸田達史、酒井規雄、齋藤尚亮 Analysis of PKC substrates in nigro-striatum system: The role of β PIX phosphorylation for dopamine release 第 37 回日本神経科学大会 2014 年 09 月 12 日 横浜

②⑦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 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 回日本薬理学会近畿部会 2014 年 06 月 20 日 岡山

②⑧白藤俊彦、上山健彦、吉野健一、足立直子、高橋英之、平松直樹、吾郷由希夫、松田敏夫、戸田達史、酒井規雄、齋藤尚亮 PKCKO パーキンソン症候群モデル: PIX リン酸化のドパミン遊離での役割 第 55 回日本神経学会 2014 年 05 月 24 日福岡

②⑨秀和泉、神垣真由美、柳瀬雄輝、関貴弘、白藤俊彦、秀道広、酒井規雄 TLR4 を介したアデノシン 2a 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 2014 年 03 月 21 日 仙台

③⑩神垣真由美、秀和泉、柳瀬雄輝、関貴弘、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関与する。第 87 回日本薬理学会年会 2014 年 03 月 21 日 仙台

③⑪白藤俊彦、上山健彦、吉野健一、足立直子、高橋英之、平松直樹、吾郷由希夫、松田敏夫、酒井規雄、齋藤尚亮 PKC ノックアウトパーキンソン症候群モデル: Pak-interacting Exchange Factor の役割 第 87 回日本薬理学会年会 2014 年 03 月 21 日 仙台

③⑫関貴弘、Sokol V. Todi、酒井規雄、Henry L. Paulson、香月博志 脱ユビキチン化酵素 JosD1 は細胞形態、細胞移動及びエンドサイトーシスを調節する。第 87 回日本薬理学会年会 2014 年 03 月 19 日 仙台

③⑬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的 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 2014 年 03 月 19 日 仙台

③⑭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 2014 年 03 月 20 日 仙台

③⑮白藤俊彦、上山健彦、吉野健一、足立直子、高橋英之、香田健、平松直樹、吾郷由希夫、松田敏夫、酒井規雄、齋藤尚亮 黒質線条体における PKC 基質の解析: PIX リン酸化のドパミン遊離での役割 第 124 回日本薬理学会近畿部会 2013 年 11 月 01 日 京都

③⑯Dohi E., Tanaka S., Seki T., Miyagi T., Hide L., Sakai, N. Possible relationship between decreased expression of lysosomal-associated membrane protein type 2A and delayed

neuronal death after brain ischemia. Neuroscience meeting 2013 2013 年 11 月 12 日 San Diego, USA.

③⑰Tanaka S, Miyagi T, Hide I Seki, T., Sakai, N. GPR3 protects neurons from apoptosis via Phosphatidylinositol3-Kinase and mitogen-activated protein-kinase signaling pathway. Neuroscience meeting 2013 2013 年 11 月 11 日 San Diego, USA.

③⑱酒井規雄、藤原雅幸、山本光、田中茂、関貴弘、秀和泉 セロトニントランスポーター機能調節に対するケミカルシャペロン 4-phenylbutylate(4-PBA)の効果 第 43 回神経精神薬理学会総会 2013 年 10 月 26 日那覇

③⑲関貴弘、吉野健一、田中茂、土肥栄祐、隠地智也、山本和央、秀和泉、Paulson H L、齋藤尚亮、酒井規雄 蛍光イメージングを用いた神経細胞でのシャペロン介在性オートファジー活性の解析 第 43 回神経精神薬理学会総会 2013 年 10 月 25 日 那覇

④⑰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 活性化型受容体 GPR3 の局在と機能 第 43 回神経精神薬理学会総会 2013 年 10 月 25 日 那覇

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

http://hiroshima-u.jp/med/research/lab/basis/Molecular_and_pharmacological_neuroscience

<http://home.hiroshima-u.ac.jp/yakuri/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

酒井 規雄 (SAKAI NORIO)

広島大学・医歯薬保健学研究院・教授

研究者番号: 70263407

(2) 研究分担者

秀 和泉 (HIDE IZUMI)

広島大学・医歯薬保健学研究院・助教

研究者番号: 20253073

田中 茂 (TANAKA SHIGERU)

広島大学・医歯薬保健学研究院・助教

研究者番号: 20512651

森信 繁 (MORINOBU SHIGERU)

広島大学・医歯薬保健学研究院・特任教授

研究者番号: 30191042

白藤 俊彦 (SHIRAFUJI TOSHIHIKO)

広島大学・医歯薬保健学研究院・助教

研究者番号: 30595765