

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：24403

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05029

研究課題名(和文)GAPDHカスケードを基軸としたストレス性精神疾患の発症機序解明と治療戦略の構築

研究課題名(英文)Elucidation of the pathogenesis of stress-related psychiatric disorders based on the GAPDH cascade and development of treatment strategies

研究代表者

中嶋 秀満(Nakajima, Hidemitsu)

大阪府立大学・生命環境科学研究科・准教授

研究者番号：30405360

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)：マウス慢性ストレスモデルおよび急性ストレスモデルを用いて、ストレス性精神疾患に深く関わる海馬において解糖系酵素GAPDHの核移行カスケードが発動されることが明らかとなった。また、海馬GAPDH遺伝子ノックダウン法により、海馬GAPDH発現量とマウスうつ不安行動とストレス反応の指標である副腎重量の増加と血中コルチコステロン量が相関することを明らかとなった。さらに、GAPDH核移行阻害剤CGP3466B経口投与は、既存抗うつ薬クロミプラミンとは異なるメカニズムで、抗うつ・不安作用および抗ストレス作用を示すことを解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、ストレス性精神疾患において、脳内酸化ストレスに起因するGAPDHの核移行は、その病態形成に関与する重要な機序であり、その特異的阻害剤は、従来の抗うつ薬とは作用機序が異なり、生体ストレス反応に重要なHPA軸を標的とし、副作用が少なく治療効果発現もクイックな新規ストレス性精神疾患治療薬となる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Using mouse chronic stress models and acute stress models, it was found that the nuclear translocation cascade of glycolysis enzyme GAPDH is activated in the hippocampus, which is deeply involved in stress-related psychiatric disorders. In addition, by the hippocampal GAPDH gene knockdown method, it was clarified that the hippocampal GAPDH expression level correlated with the increase in adrenal weight, which is an indicator of mouse depressive anxiety behavior and stress response, and the amount of corticosterone in the blood. Furthermore, we clarified that oral administration of the GAPDH nuclear transition inhibitor CGP3466B exhibits antidepressant, anxiety, and anti-stress effects by a mechanism different from the pre-existing antidepressant clomipramine.

研究分野：神経科学

キーワード：ストレス性精神疾患 遺伝子ノックダウン GAPDH 阻害剤 抗うつ薬 抗不安薬 抗ストレス薬

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

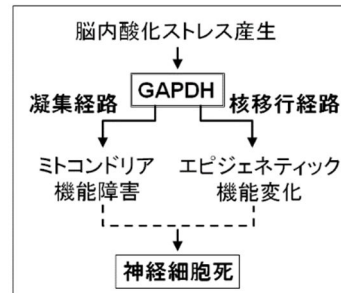
現代はストレス社会と呼ばれ、社会的ストレス(学校や職場での孤立、幼少期の虐待など)で惹起されるストレス性精神疾患の治療法開発は急務である。また近年、獣医学領域では伴侶動物の社会的ストレスに起因する問題行動(飼い主との分離不安など)が深刻化してきており、治療手段が求められている。このような現状の下、多様化する社会的ストレスに起因する精神疾患・問題行動の発症機序の解明が大きな課題である。

解糖系酵素 GAPDH は、転写やアポトーシスなど多くの非解糖活性を有する多機能性蛋白質として、近年、再注目されている(Cell 2013)。特に、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において、GAPDH は活性酸素種(ROS)や一酸化窒素(NO)などの酸化ストレスにより「細胞死メディエーター」として機能し、神経機能・回路障害を惹起する(Neurobiol Dis. 2015)。

申請者は、この GAPDH による細胞死メディエーターとしての機能発現機構に着目し、これまで以下の知見を得ている。すなわち、GAPDH は(1:凝集経路)アミロイド様凝集を形成して神経細胞ミトコンドリア機能障害を生じること(JBC 2007、JBC 2009、JBC 2015、BBRC 2015)(2:核移行経路)核移行することでエピジェネティック機能を制御すること(BBRC 2009、JBC 2015)この2つの経路(GAPDH カスケード)を介して神経細胞死を誘導することを見出した(図1)。

近年、慢性的な精神ストレスによって発症する精神疾患(ストレス性精神疾患)の発症機序に、脳内酸化ストレスが関与することが報告された(Neuron 2014)。しかし、GAPDH カスケードが関与するか否かは全く不明である。

図1. これまでの研究成果



### 2. 研究の目的

#### 第1目標

各種ストレスモデルマウスを作製し、GAPDH に起因するストレス発症の責任脳部位と神経回路を病理学的に特定する。

#### 第2目標

特定した脳部位特異的に、申請者が開発した神経細胞特異的 GAPDH 遺伝子ノックダウンを施し、多角的に行動学的解析を行い、神経細胞 GAPDH カスケード阻止による抗ストレス効果を明らかにする。

#### 最終目標

2つの GAPDH カスケードの特異的阻害剤を用いて、各ストレスモデルマウスにおける抗ストレス効果を確認することで、各 GAPDH カスケードのストレス性精神疾患の病態発現における役割を解明する。

以上の目標を設定し、GAPDH カスケードを基軸とする新しいストレス性精神疾患発症機序の解明と、新規治療戦略を構築する。

#### <本研究の目標>

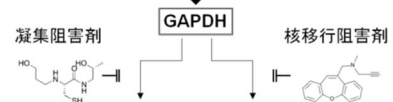
各種ストレスモデルマウス

第1目標: 責任脳部位・神経回路を特定

神経細胞特異的  
GAPDH遺伝子ノックダウン

第2目標: 抗ストレス効果を確認

GAPDHカスケード特異的阻害剤



最終目標:  
ストレス性精神疾患発症における  
各GAPDHカスケードの役割解明  
と新規治療戦略の構築

### 3. 研究の方法

【計画】慢性および急性ストレスモデルマウスを作製し、ストレスによる脳内酸化ストレス産生と GAPDH カスケード発動を組織化学的に解析

#### 慢性ストレスモデルマウス(拘束水浸モデル)の作製

全てのマウス(ddY系雄性マウス10週齢、SLC)を個別にケージで飼育した。底に空気穴(直径8mm)を開けた50mLコニカルチューブにマウスを拘束し、蒸留水を張った水槽に沈め拘束水浸ストレスを負荷した。水位は、マウスが十分に呼吸可能な鎖骨部までが浸水する11.5cmとした。ヒーターと氷を用いて22℃で水温を一定にした。この状態で毎日3時間、7日間連続でストレスを与えた。ストレス負荷後はキムタオルで体を拭き、元のケージに戻した。ストレスを負荷しないコントロール群には何も処置しなかった。

#### 急性ストレスモデルマウス(マーブルベリング試験)の作製

ddY系雄性マウス(11週齢)を用いた。ラット用のケージ(横20cm、縦38cm、高さ13cm)に厚さ5cmになるように床敷き(おがくず)を敷き詰めた。静音環境、照度10lux以下の部屋で天井高を約1mにして10分間ケージにマウスを馴化させた。ケージからマウスを取り出した後に、20個のビー玉を等間隔に床敷きの上に並べ、覆い隠したビー玉の数を数えた。フラッシュ反射したビー玉の面積を測定し、覆い隠す前のビー玉の平均面積の3分の1以下となっているものを覆い隠したビー玉として評価を行った。

#### 脳内酸化ストレス産生とGAPDHカスケード発動の病理変化

上記で作製した各ストレスモデルマウスの免疫組織化学染色は、定法に従い、ヒストファイブキット(株ニチレイ)を購入して行った。酸化ストレスは抗8-OHdG抗体(ROSマーカー)または抗ニトロチロシン抗体(NOマーカー)、GAPDHカスケード発動検出は抗GAPDH抗体(Chemicon)

により検出した。主な探索脳部位として、ストレス神経回路（海馬・扁桃体・視床下部など）を調べた。

【計画】神経細胞特異的 GAPDH 遺伝子制御法を各モデルの責任脳部位に施し、様々な行動評価系を用いて、神経細胞 GAPDH カスケード阻止による抗ストレス効果を多面的に評価

#### 神経細胞特異的 GAPDH 遺伝子制御法

申請者らの方法（J Biotechnol. 2012）に従い、イソフルラン麻酔下で 9~11 週齢雄性 ddY マウスを脳定位固定装置に保定し、脳内に control またはマウス Accell-GAPDH-siRNA（1 μg/μl、GE ヘルスケア）をステンレスパイプとマイクロシリンジポンプを用いて局所投与し、責任脳部位の神経細胞特異的に GAPDH をノックダウンした。

#### 行動学的解析

##### 1) オープンフィールド試験

ddY 系雄性マウス（11 週齢）を用いた。30 cm 四方の黒い箱にマウスを入れ、上からビデオカメラで 5 分間の行動を撮影した。LocoScan（Clever 社）を用いて行動解析を行った。評価項目として新奇環境での不安の程度を表す中央滞在時間と、総移動距離（活動量）を測定した。

##### 2) 尾懸垂試験

ddY 系雄性マウス（11 週齢）を用いた。マウスを床上 20 cm（頭の位置）の位置で尾端をテープで固定することで懸垂し、10 分間の行動をビデオで録画した。録画ビデオを PC 上で目視観察し、懸垂時間中にマウスが尾懸垂ストレスに抵抗せず不動となった時間（不動時間）をストップウォッチにて測定した。ストレスを与えていない群の不動時間と比較することで評価を行った。

##### 3) ストレス指標の測定

###### 3-1. 体重、摂餌、摂水、排泄量の測定

ストレスを負荷する 7 日間、毎日同時刻に体重、摂餌、摂水、排泄量を測定した。排泄量は前日とのケージ重量の差分とした。

###### 3-2. 胸腺、副腎、脾臓重量の測定

行動実験の翌日に採材を行った。マウスから胸腺、両側の副腎、脾臓を摘出し、その湿重量を電子天秤にて測定した。

###### 3-3. 血中コルチコステロン濃度の測定

マウスを断頭し、血液をトレーに受けてヘパリンを通した注射器で採血した。直ちに遠心分離（4℃、1,000 g、10 分間）して、得られた血漿を-80℃で冷凍保存した。測定時に血漿を 500 倍に希釈して Corticosterone ELISA Kit（Cayman）を用いて血中のコルチコステロン濃度を測定した。また、コルチコステロンは日内変動する為、ストレス負荷と採血を、最も定値を示す午前 10~11 時に実施した。

【計画】ストレスを与える 1 週間前から朝と夕方の 2 回、マウスを保定して胃ゾンデを入れる操作を繰り返すことでマウスを経口投与に慣れさせておいた。実際にストレスを負荷する際にはストレス負荷の 1 時間前に CGP3466B（0.0142 mg/kg）、抗うつ薬クロミプラミン（30 mg/kg）もしくは溶媒である生理食塩水を経口投与したのちに、1-2 のように拘束水浸ストレスを負荷した。3 時間のストレス負荷後、マウス室にマウスを戻し、ストレス負荷 4 時間後にもう一度経口投与を行った。ただしクロミプラミン投与群は半減期（33 時間）の関係から溶媒を投与した。7 日間のストレス負荷後には計画と同様の流れに従い行動実験、採材、および免疫組織染色を行った。

#### <統計処理>

2 群間の比較には student's t 検定を行った。多群間の比較には一元配置分散分析後、Dunnett の多重比較検定を行った。有意水準を 5%以下とした。

## 4. 研究成果

### A. 慢性ストレスモデル（拘束水浸ストレスモデル）を用いた実験

#### 1) 脳内 GAPDH ノックダウンマウスの慢性ストレス実験

##### 1) 1 脳内 GAPDH ノックダウン効率の確認

実際に GAPDH がノックダウンされているのかを、ストレスと関連があると考えられている各脳領域を分画し、その領域に含まれる GAPDH タンパク質量をウェスタンブロット法で定量したところ、GAPDH siRNA 処置群で海馬において有意な GAPDH の減少が認められた。その他の領域においては GAPDH のノックダウンは確認できなかった。また、GAPDH のノックダウンによる解糖系酵素活性への影響を解糖系の最終代謝物であるピルビン酸の濃度を測定することで確認したところ、control siRNA 処置群と GAPDH siRNA 処置群の間に有意差は認められなかった。

##### 1) - 2 経日体重変化

慢性ストレス負荷による体重の経日変化量を測定したところ、ストレス群で有意な体重減少が認められた。しかしながら、ストレスを負荷した GAPDH siRNA 処置群で同じストレスを負荷した control siRNA 処置群と比較して有意に体重減少が抑制された。

##### 1) - 3 ストレス関連臓器重量

ストレス群で有意な副腎重量の増加と胸腺重量の減少が認められた。ただし、脾臓重量には変化が認められなかった。またストレスを負荷した GAPDH siRNA 処置群では同じストレスを負荷した control siRNA 処置群と比較して有意に副腎重量の増加が抑制されたが、胸腺重量ではス

トレス群内で差は認められなかった。

#### 1) - 4 うつ・不安様行動評価試験

うつ・不安様行動の評価試験として尾懸垂試験とオープンフィールドテストを行った。尾懸垂試験ではストレスを負荷した control siRNA 処置群で有意な不動時間の延長が生じた。一方で GAPDH siRNA 処置群ではストレスを負荷しても不動時間の延長が認められなかった。オープンフィールドテストではセンター滞在時間、行動量共にどの群においても有意な変化は認められなかった。

#### 1) - 5 免疫組織染色

慢性ストレスを負荷したマウスの免疫組織染色を行ったところ、ストレスを負荷した control siRNA 処置群において海馬 CA1 領域、DG 領域で有意な GAPDH 陽性シグナルの増加が認められた。一方でストレスを負荷していない control siRNA 処置群では GAPDH の増加は認められなかった。GAPDH siRNA 処置群においてはストレス負荷の有無にかかわらず、GAPDH の増加は認められなかった。さらに、ストレス群で GAPDH の増加が認められた領域を詳細に観察すると、CA1 領域、DG 領域のどちらにおいても GAPDH の核移行像が認められた。

#### 2) 慢性ストレスによる脳内 GAPDH 核移行量の変化 (免疫組織染色)

このマウスの海馬の免疫組織染色を行ったところ、CA1 領域と DG 領域で ROS マーカー (8-OHdG およびニトロチロシン) の陽性シグナルと GAPDH 陽性シグナルの有意な増加が認められた。特に CA1 領域において顕著な GAPDH 陽性シグナルの増加が認められた。また GAPDH の核移行像も同領域において認められた。

### B. 急性ストレスモデルマウスを用いた実験

マーブルベリング試験は強迫性障害のモデルになると考えられており、急性のストレスモデルとして本研究では用いた。また急性ストレスの指標として血中コルチコステロン濃度を測定した。

#### 1) 海馬 GAPDH ノックダウンマウスの急性ストレス実験

##### 1) - 1 うつ・不安様行動評価試験

GAPDH siRNA 処置群において有意なビー玉覆い隠し行動の減少が認められた。またこのときの行動量をオープンフィールドテストで測定したところ、control siRNA 処置群と GAPDH siRNA 処置群間に有意な差は認められなかった。

##### 1) - 2 血中コルチコステロン濃度の測定

急性ストレスを負荷した際の HPA 軸の働きを見るために急性ストレス負荷直後の血中コルチコステロンの濃度を測定した。その結果、ストレスを負荷した control siRNA 処置群で有意にコルチコステロンの上昇が認められたが、同じストレスを負荷した GAPDH siRNA 処置群ではコルチコステロンの上昇が有意に抑制された。

#### 2) GAPDH 核移行阻害剤 CGP3466B を用いた実験

##### 2) - 1 うつ・不安様行動評価試験

CGP3466B の用量依存性を調べるために、0.000142, 0.0142, 1.42 mg/kg の3つの用量を用いてマーブルベリング試験を行った。すると、0.0142 mg/kg の用量で最も高い効果が得られ、溶媒投与群と比較して有意に覆い隠したビー玉の数が減少した。このとき CGP3466B 投与による行動量の変化をオープンフィールドテストで測定したところ、溶媒投与群と比較して有意な変化は認められなかった。

##### 2) - 2 血中コルチコステロン濃度の測定

CGP3466B を投与したマウスに急性ストレスを負荷した際の血中コルチコステロン濃度を測定したところ、溶媒投与群と比較して CGP3466B 投与群では有意にストレスによる血中コルチコステロン濃度の上昇が抑制された。

### C. CGP3466B の有用性の検討

先の siRNA を用いた検討により GAPDH の核移行がストレスによるうつ・不安様行動の発現に関与することを明らかにした。そこで、GAPDH の核移行を特異的に阻害する CGP3466B を用いてうつなどに代表されるストレス性精神疾患のモデルである慢性ストレスモデルに対しても効果があるのかどうかを検討した。さらに既存の三環系抗うつ薬であるクロミプラミンと比較することで、CGP3466B の有用性を検証した。

#### 1) 経日体重変化

慢性ストレスを負荷したマウスでは有意な体重減少が認められたが、CGP3466B 投与群ではこの体重減少が有意に抑制された。一方、クロミプラミン投与群では溶媒投与群と同程度の体重減少が認められた。

#### 2) ストレス関連臓器重量

慢性ストレスを負荷した溶媒投与群で有意な副腎重量の増加が認められたが、ストレスを負荷した CGP3466B 投与群では副腎重量の増加は有意に抑制された。一方でクロミプラミン投与群では溶媒投与群と同程度の副腎重量の増加が認められた。

### 3) うつ・不安様行動評価試験

慢性ストレスを負荷したマウスで尾懸垂試験を実施したところ、溶媒投与群で顕著な不動時間の延長が認められた。この不動時間の延長は CGP3466B 投与群とクロミプラミン投与群では認められなかった。また行動量に関しては溶媒、CGP3466B、クロミプラミン投与群の間で有意な差は認められなかった。

### 4) 免疫組織染色

ストレスを負荷した溶媒投与群及び、クロミプラミン投与群で CA1 領域、DG 領域における顕著な GAPDH 陽性シグナルの増加と核移行が観察された。一方で CGP3466B 投与群ではストレス負荷の有無にかかわらず GAPDH の陽性シグナルの増加と核移行は観察されなかった。

### D. 考察

海馬 GAPDH をノックダウンしたマウスでは慢性ストレスによる体重減少が有意に抑制されたこと、ストレスによる副腎重量の増加が有意に抑制されたこと、さらに、うつ・不安行動の有意な抑制が認められたことから GAPDH がストレスによる HPA 軸の活性化に関与してうつ・不安症状を惹起していることが示唆された。慢性ストレスを与えたマウス海馬の免疫組織染色をした結果、海馬 CA1、DG 領域の神経細胞においてストレス群で有意な GAPDH の核移行と ROS の産生が認められた。以上の結果から慢性ストレスによって産生された ROS を介して CA1 領域の錐体細胞と DG 領域の顆粒細胞において GAPDH が核移行することで HPA 軸の活性化に寄与していることが示唆された。

海馬 GAPDH をノックダウンした急性ストレスモデルマウスの検討結果から、急性ストレスモデルにおいても慢性ストレスモデルと同様に GAPDH が HPA 軸に影響を与えることで病態形成に寄与していることが示唆された。慢性ストレスモデルでは GAPDH の核移行が重要であったことから、急性ストレスモデルにおいても GAPDH の核移行が生じていると考えた。GAPDH の核移行特異的な阻害剤である CGP3466B を用いて検討したところ、CGP3466B 投与群でベル型の用量依存性を示し、ピー玉覆い隠し行動を有意に抑制した。また、急性ストレスに起因する血中コルチコステロン濃度の上昇も有意に抑制された。以上の結果から急性ストレスにおいても GAPDH の核移行がその病態形成に関与していることが示唆された。

急性ストレスモデルにおいて CGP3466B が奏功を示したことから、ストレス性精神疾患の治療への応用が期待される。現在ストレスに起因するうつ・不安疾患への第一選択薬には古典的モノアミン仮説に基づいた SSRI や SNRI があるが、これらの薬はオンセットが遅く、治療初期には逆に症状を悪化させる場合もあることが知られている。そういった背景からうつ病などの精神疾患はアンメットメディカルニーズ疾患として新しい治療薬が求められている。そこで、うつ病のモデルとしても用いられている慢性ストレスモデルを用い、CGP3466B の効果を検証した。対照群として用いた既存の抗うつ薬であるクロミプラミン(商品名:アナフラニール)は三環系の抗うつ薬で強力な抗うつ作用があることが報告されており、獣医学領域においてもイヌの分離不安の薬として用いられている。

7 日間の慢性ストレスを負荷した結果、CGP3466B 投与群では有意に体重減少と副腎重量の増加が抑制されたが、クロミプラミン投与群では体重減少と副腎重量の増加は溶媒投与群と同程度であった。以上の結果から、CGP3466B はストレスに起因する HPA 軸の活性化を抑えるが、クロミプラミンは HPA 軸に作用しないことが示唆された。続いて行動評価試験を行ったところ、CGP3466B 投与群とクロミプラミン投与群で有意に不動時間の延長が認められなくなったことから CGP3466B、クロミプラミンは共に同程度の抗うつ・不安作用を示すことが示唆された。また免疫組織染色の結果から、クロミプラミンの抗うつ作用には GAPDH の核移行が関与しておらず、CGP3466B はクロミプラミンと作用機序が異なるが同程度の抗うつ・不安作用を持つことが明らかとなった。

クロミプラミンなどの三環系の抗うつ薬は強い作用を持つ反面、QOL 低下を惹起するほどの重篤な便秘や口渇など抗コリン作用が副作用として問題となっている。一方、今回用いた投与量での CGP3466B には抗コリン作用は無く、また本薬のプロトタイプであるデプレニル(商品名:塩酸セレギリン)の持つモノアミンオキシダーゼ B 阻害活性もないため、副作用が少ないことが期待される。一方、急性ストレスモデルで示したように、本薬はベル型用量依存性を示すことが知られており、人獣医療における投与量を設定することが困難と考えられる。今後、直線的な用量依存的有効性を示す新規 GAPDH 核移行阻害剤の創製が期待される。また、HPA 軸に直接働きかける薬剤として、CRF 受容体拮抗薬やバソプレッシン受容体拮抗薬などは、従来の薬剤と比較して有効性発現のオンセットが早いと言われている。本研究においても GAPDH siRNA もしくは CGP3466B を処置した際に、どちらも 3 日以内に体重減少を抑制することを明らかにしている。以上のことから、HPA 軸に直接作用する創薬ターゲットとして、GAPDH 核移行阻害作用を持つ化合物はオンセットが早く副作用の少ない新規抗うつ薬となることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nakajima H, Itakura M, Kubo T, Kaneshige A, Harada N, Izawa T, Azuma YT, Kuwamura M, Yamaji R, Takeuchi T.	4. 巻 292
2. 論文標題 Glyceraldehyde-3-phosphate Dehydrogenase (GAPDH) Aggregation Causes Mitochondrial Dysfunction during Oxidative Stress-induced Cell Death.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Biol. Chem.	6. 最初と最後の頁 4727-4742
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M116.759084.	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 Nakajima H, Itakura M, Sato K, Nakamura S, Azuma YT, Takeuchi T.	4. 巻 484
2. 論文標題 Extracellular poly(ADP-ribose) is a neurotrophic signal that upregulates glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) levels in vitro and in vivo.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 385-389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.01.129.	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 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 6件/うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Shoji M, Kita A, Uedo N, Ozaki Y, Azuma YT, Takeuchi T, and Nakajima H*
2. 発表標題 Oxidative stress-induced GAPDH nuclear translocation in the hippocampus causes depression behaviors by GR and BDNF downregulation in stressed mice.
3. 学会等名 Internatinal Conference on Alzheimer's Disease & Dementia2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Uedo N, Nakamura S, Shoji M, Ozaki Y, Azuma YT, Takeuchi T, and Nakajima H*
2. 発表標題 A GAPDH nuclear translocation inhibitor (CGP3466B) provides anti-depression/anxiety-like effects in social stressed mice.
3. 学会等名 Internatinal Conference on Alzheimer's Disease & Dementia2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 1.Nakamura S, Kuwamura M, Azuma YT, Takeuchi T, Hikida T, Nakajima H.
2. 発表標題 Contribution of GAPDH nuclear translocation in the hippocampus to depression and anxiety-Like behavior in social stressed mice.
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hidemitsu Nakajima, Sunao Nakamura, Akinori Kita, Chiho Senami, Mitsuru Kuwamura, Takatoshi Hikida, Yasu-Taka Azuma, and Tadayoshi Takeuchi
2. 発表標題 Blockade of GAPDH nuclear translocation in the hippocampus contributes to anti-depressant-like action in stressed mice.
3. 学会等名 47th annual meeting of the Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中嶋秀満
2. 発表標題 多機能性酵素GAPDHのレドックス制御と脳神経疾患-GAPDHを標的とした創薬研究と治療戦略-
3. 学会等名 第14回レドックス・ライフイノベーションシンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 瀬浪千穂、中嶋秀満、東 泰孝、竹内正吉
2. 発表標題 ストレス性精神疾患モデルにおける海馬GAPDH核移行の病態生理学的意義
3. 学会等名 第160回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 北 明讓、東 泰孝、中嶋秀満、竹内正吉
2. 発表標題 GAPDHを基軸としたストレス性精神疾患の発症機序の解明
3. 学会等名 第159回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 北 明讓、中嶋秀満、東 泰孝、竹内正吉
2. 発表標題 GAPDH カスケードを基軸としたストレス性精神疾患の発症機序の解明
3. 学会等名 第129回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 中嶋秀満
2. 発表標題 多機能性酵素GAPDHの活性中心チオール酸化修飾と脳神経疾患：創薬標的としての可能性
3. 学会等名 第89回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 板倉正典、中嶋秀満
2. 発表標題 核移行GAPDHによるストレス性精神疾患発症機序と治療法に関する基盤研究
3. 学会等名 Bio Medical Forum 2017/第7回シンポジウム「バイオインターフェース先端マテリアルの創生」・第6回バイオメディカルフォーラム
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 中嶋秀満
2. 発表標題 多機能性酵素GAPDHの活性中心チオール酸化修飾と脳神経疾患：新規GAPDH凝集阻害薬の創製
3. 学会等名 Bio Medical Forum 2017/第7回シンポジウム「バイオインターフェース先端マテリアルの創生」・第6回バイオメディカルフォーラム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中嶋秀満
2. 発表標題 新規メカニズム：GAPDH核移行阻害 によるストレス性精神疾患治療薬の探索
3. 学会等名 メディカル ジャパン2017大阪（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Itakura M, Kubo T, Kaneshige A, Azuma YT, Hikida T, Takeuchi T, Nakajima H.
2. 発表標題 Pharmacological Strategies to Prevent Injury from Stroke Molecular Factors
3. 学会等名 46th annual meeting of the Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>Veterinary Pharmacology  <a href="http://www.vet.osakafu-u.ac.jp/pham/">http://www.vet.osakafu-u.ac.jp/pham/</a>          Veterinary Pharmacology  <a href="http://www.vet.osakafu-u.ac.jp/pham/">http://www.vet.osakafu-u.ac.jp/pham/</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	桑村 充  (Kuwamura Mitsuru)  (20244668)	大阪府立大学・生命環境科学研究科・准教授    (24403)	
研究分担者	乾 隆  (Inui Takashi)  (80352912)	大阪府立大学・生命環境科学研究科・教授    (24403)	

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