

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08310

研究課題名(和文) うつ病におけるミトコンドリア変性タンパク質ストレスレスポンスの関与の解明

研究課題名(英文) Potential involvement of the mitochondrial unfolded protein response in depressive-like symptoms

研究代表者

神戸 悠輝 (Kambe, Yuki)

鹿児島大学・医歯学域医学系・講師

研究者番号：60549913

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：うつ病患者の3割は既存の抗うつ薬に耐性を示す難治性うつ病であることから、異なる作用点を持つ薬剤の創出は急務である。ミトコンドリア変性タンパク質ストレスレスポンス(UPRmt)はミトコンドリア内におけるタンパク質の品質管理システムであり、アルツハイマー病やパーキンソン病への関与が報告されているが、うつ病にUPRmtが関与するか否かについてこれまで検討されていなかった。申請者は、うつ病モデルマウスの脳においてUPRmtマーカータンパク質の発現が増強するとともに、UPRmtには抗うつ、抗不安作用がある可能性を明らかにした。すなわち、UPRmtは有用なうつ病治療薬ターゲットとなりうる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

うつ病患者の3割は既存の抗うつ薬に耐性を示す難治性うつ病であることから、異なる作用点を持つ薬剤の創出は急務である。ミトコンドリア変性タンパク質ストレスレスポンス(UPRmt)はミトコンドリア内におけるタンパク質の品質管理システムであり、うつ病にUPRmtが関与するか否かについてこれまで検討されていなかった。申請者は、UPRmtが有用なうつ病治療薬ターゲットとなりうる可能性を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Many evidences suggest that a mitochondrial deficit is implicated in major depression. A mitochondrial deficit leads to mitochondrial stress responses, including the mitochondrial unfolded protein response (UPRmt), which is associated with certain brain disorders such as Alzheimer's and Parkinson's disease. However, there is no evidence regarding the relationship between depressive disorder and UPRmt. Mice treated with chronic restraint stress showed significant depressive-like behaviors, and increased levels of molecules associated with UPRmt. Thus, the present study is the first to reveal a relationship between the UPRmt and depressive disorder, suggesting that the UPRmt is a potential drug target for depressive disorders.

研究分野：医歯薬学

キーワード：神経生物学 うつ病 ミトコンドリア UPRmt

1. 研究開始当初の背景

うつ病は、近年増加傾向にあり、国内患者数が110万人を超え、最も多い中枢神経疾患である。そのうつ病患者の3割は既存の抗うつ薬に耐性を示す難治性うつ病であることから、異なる作用点を持つ薬剤の創出は急務である。ミトコンドリア変性タンパク質ストレスレスポンス (UPRmt) はミトコンドリア内におけるタンパク質の品質管理システムであり、アルツハイマー病やパーキンソン病への関与が報告されている。UPRmt が活性化するとミトコンドリア DNA の欠損が促進する一方で、ミトコンドリア DNA の欠損がうつ病を引き起こす事が報告されているが、うつ病に UPRmt が関与するか否かについてこれまで検討されていなかった。申請者は平成25年度の若手研究 (B) 「うつ病におけるミトコンドリア障害の病理学的な関与」の成果から、慢性拘束ストレス (CR) を受けたマウスはうつ様行動を示すとともに、脳における UPRmt はうつ病の新規要因であり新たな創薬ターゲットになる可能性が示唆された (Kambe, Neurosci. Lett., 2015)。

そこで、CR を負荷したマウスの脳で UPRmt が惹起されるメカニズムを明らかにするため、まず、脳からミトコンドリアを回収し呼吸活性を測定すると、CR を負荷したマウスは正常マウスと比較して呼吸活性が有意に低かった。一方、2016年に UPRmt のマスターレギュレーターである ATF5 はミトコンドリアの呼吸活性の低下を感知して UPRmt を誘導する事が報告されている。これらのことから、CR で惹起されたミトコンドリアの呼吸活性の低下が UPRmt を誘発しているものと推察される。

一方、UPRmt がうつ病を惹起するメカニズムに関して、CR は UPRmt のみならず脳内の多彩な生体分子に影響を及ぼすため、うつ病様症状が UPRmt の結果であるか結論付ける事は困難である。そこで、研究代表者は ATF5、および人為的に UPRmt を誘導できることが知られるオルニチントランスカルバミラーゼ一部欠損体 (OTC) をアデノ随伴ウイルスベクター (AAV) に組み込み、脳内に発現させることで UPRmt とうつ病様症状の関連性を評価した。

2. 研究の目的

本研究課題では、まず CR によって呼吸活性が低下するメカニズムと、呼吸活性の低下による UPRmt の活性化メカニズムを検討した (研究計画1)。また、AAV によって脳に ATF5 を過剰発現させ、強制的に UPRmt を誘起したマウスにおいてうつ病様症状が引き起こされるか否か、さらに、UPRmt がうつ病を引き起こすメカニズムを解明した (研究計画2)。

3. 研究の方法

研究計画(1)、慢性拘束ストレス (CR) が UPRmt を引き起こすメカニズムの解明

CR を負荷したマウスの脳からミトコンドリアを回収し、酸素電極チャンバーに入れると、静止状態の酸素消費が観察された (Steady state)。続いて、ADP を添加後 (State 3)、再度静止状態 (State 4) をそれぞれ観察できた。これまでの研究から、CR を負荷したマウスのミトコンドリアは ADP 添加後の呼吸活性が低い事が明らかとなっている。そこで、以下の解析を行い、CR によって UPRmt が惹起されるメカニズムを解明した。

(1)- CR 負荷マウスにおける UPRmt 関連分子の発現解析：1日1回2時間の拘束ストレス (CR) を負荷したマウスの全脳から獲得したトータル RNA を逆転写した。その後、得られた cDNA を用いた定量的 PCR 解析によって UPRmt 関連分子である、UPRmt マーカー遺伝子 (Hspa9, Hspd1, Ub15, Abcb10 および ClpP) および UPRmt を制御する CHOP および ATF5 の発現量を解析した。

(1)- 脳単離ミトコンドリア標品のメタボローム解析：ミトコンドリアは呼吸の過程で多種の代謝物を産生する。そこで、脳ミトコンドリア標品の代謝動態を比較するためメタボローム解析を行った。

研究計画(2)、UPRmt がうつ病様症状を引き起こすメカニズムの解明

UPRmt のマスターレギュレーターである ATF5 あるいは変異ミトコンドリアタンパク質である OTC を培養細胞に発現させると UPRmt が惹起されることが報告されている。そこで、ATF5 あるいは OTC を AAV に搭載して強制発現させ、UPRmt を強制的に誘導したマウスにおけるうつ病様行動を観察した。

(2)- CR によって UPRmt が惹起される脳領域の特定：CR を負荷したマウスのうつ病に関連する脳領域である、内側前頭前皮質 (mPFC)、海馬、扁桃体、側坐核、縫線核を獲得し、これらの脳領域における Hspa9, Hspd1, Ub15, Abcb10, ClpP, CHOP および ATF5 の発現量を検討し、いずれの脳領域で UPRmt が惹起されているかを特定した。

(2)- ATF5 および OTC を発現する AAV の調製：マウス ATF5 はマウス脳由来 cDNA より、ラット OTC は Addgene から購入したプラスミド (item #71878) より PCR で目的領域を増幅し、pAAV プラスミドにライゲーションした。同 AAV プラスミドを pHelper および pRC5 プラスミドとともに 293 細胞にコトランスフェクションし、3日後に成熟した AAV ビリオンを獲得、精製した。

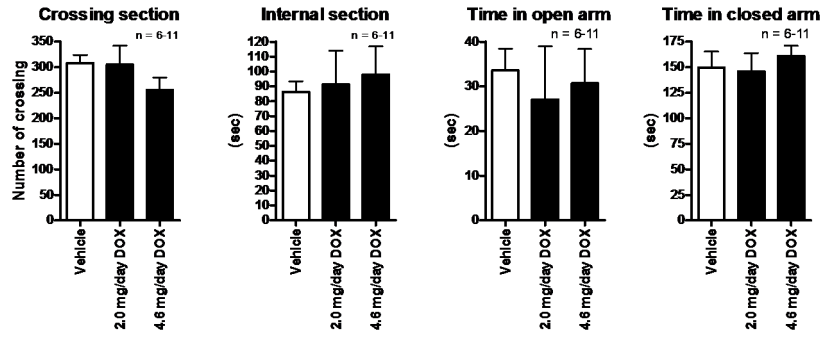
- (2)- マウス新生仔に対する AAV の感染と行動解析：新生 1 日目のマウスの脳室内に 2 μ L の AAV 液をインジェクションし，8 週間後に行動実験および全脳サンプルを獲得し，ATF5 および OTC の発現と UPRmt の程度を観察した。
- (2)- 薬理的な UPRmt の誘導：293 細胞にミノサイクリン，ドキシサイクリン，クロラムフェニコールを曝露し，6 あるいは 24 時間後にトータル RNA を回収し，定量的 RT-PCR 法により UPRmt の誘導を評価した。
- 一方，マウスの飲水にドキシサイクリンあるいはクロラムフェニコールを溶解し，慢性的に摂取させ，その後，うつ様行動および UPRmt を評価した。

4. 研究成果

- (1)- CR 負荷マウスの脳由来トータル RNA 標品を用いた定量的 RT-PCR の結果から，すべての UPRmt マーカー遺伝子 (Hspa9, Hspd1, Ub15, Abcb10 および ClpP) の発現は CR の負荷 2 週間後において有意に増加することが明らかとなった。さらに，これらの遺伝子に発現量はうつ病様行動の指標である，強制水泳試験および尾懸垂試験の無動時間と正の相関を示した。このことから，UPRmt はうつ病様行動に関連する可能性が明らかとなった。
- (1)- ミトコンドリアは細胞質で合成されたピルビン酸を材料にクエン酸回路を回し，電子伝達系を活性化することで，ATP の合成に寄与する。加えて，種々の代謝物を合成することから，CR 負荷マウスの脳標品を用いたメタボローム解析を行うため，まずは脳由来標品においてどの程度の代謝物が測定可能かを評価すると，約 80 種の代謝物を検出することができた。今後は，これらの代謝物が CR の負荷によってどのように変動するかを観察していく予定である。
- (2)- これまでの解析は全脳レベルの解析だったことから，続いて CR 負荷マウスのうつ病に関連の深い脳領域である mPFC，海馬，扁桃体，側坐核，縫線核を獲得し，同領域に発現する UPRmt マーカー遺伝子の発現量を検討すると，mPFC および側坐核で増加傾向が観察された。
- (2)- そこで，マウスの全脳，mPFC あるいは側坐核特異的に UPRmt を誘導することを目的に，ATF5 あるいは OTC を発現する AAV を調製し，新生仔マウスの脳室内に投与した。しかし，8 週齢のマウスの脳内において，ほとんど ATF5 とともに発現する mCherry の赤色蛍光を認めなかった。このことから，今回使用した AAV の血清型である AAV5 は新生仔マウスにおいてほとんど感染しない可能性がある。そこで，血清型を AAV9 に変更し，新たに AAV を精製した。その結果， 4×10^{13} vg/mL の非常に高濃度の AAV ビリオンを獲得できた。
- (2)- 新生仔マウスの脳室内に ATF5 あるいは OTC を発現する AAV を投与し，その 8 週間後にオープンフィールド試験，尾懸垂試験および強制水泳試験に供すると，オープンフィールド試験の総移動距離および内部区画滞在時間に著明な変化は見られなかったものの，強制水泳試験および尾懸垂試験の無動時間は増加傾向を示した。
- (2)- タンパク合成阻害を作用機序とする抗菌薬は，細菌に近縁のリボソームを有するミトコンドリアに影響を与え，UPRmt を惹起することが知られている。そこで，ミノサイクリン，ドキシサイクリン，クロラムフェニコールが UPRmt を引き起こすかどうかを検討する目的で，293 細胞にこれらの抗菌薬を曝露すると，6 あるいは 24 時間後に，Hspa9, Hspd1 および ATF5 の発現が有意に増加することが明らかとなった。さらに，ドキシサイクリンに関しては小胞体 UPR (UPRer) のマーカータンパク質である Hspa5 の発現に著変を与えなかったことから UPRmt を特異的に惹起する可能性が明らかとなった。そこで，マウスの飲水にドキシサイクリンを溶解し，慢性的にこれらの抗菌薬を投与すると，ドキシサイクリン投与群において，尾懸垂試験の無動時間の減少およびガラス玉覆い隠し試験の晒されたガラス玉面積の増加が観察された。すなわち，ドキシサイクリンの投与によって抗うつ作用および抗不安作用が観察された (図)。

オープンフィールド試験

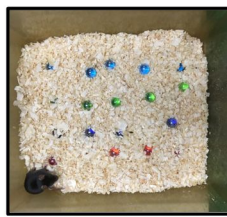
高架式十字迷路試験



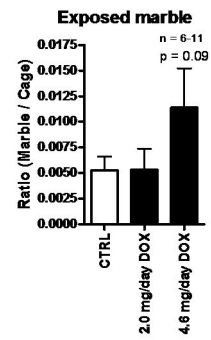
Marble burying試験



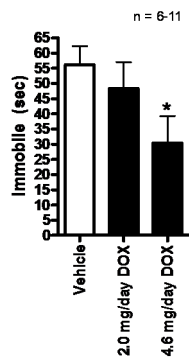
Vehicle



4.6 mg/day DOX



TST



FST

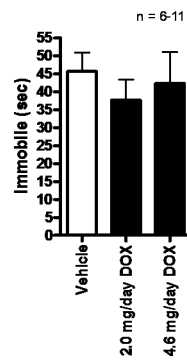


図. ドキシサイクリンによる抗うつおよび抗不安効果

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Y. Kambe, A. Miyata	4. 巻 150
2. 論文標題 Possible roles of mitochondrial dysfunctions and SIRT1 in major depressive disorder	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nihon Yakurigaku Zasshi	6. 最初と最後の頁 204-206
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -

1. 著者名 Y. Kambe, T. Kurihara, A. Miyata	4. 巻 151 (6)
2. 論文標題 Astrocyte-neuron lactate shuttle, the major effector of astrocytic PACAP signaling for CNS functions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nihon Yakurigaku Zasshi	6. 最初と最後の頁 239-243
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -

1. 著者名 S. Moriya, A. Yamashita, D. Masukawa, Y. Kambe, J. Sakaguchi, H. Setoyama, A. Yamanaka, T. Kuwaki	4. 巻 13 (1)
2. 論文標題 Involvement of suprallemniscal nucleus (B9) 5-HT neuronal system in nociceptive processing: a fiber photometry study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Brain	6. 最初と最後の頁 14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1186/s13041-020-0553-1.	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 T. T. Nguyen, Y. Kambe, T. Kurihara, T. Nakamachi, N. Shintani, H. Hashimoto, A. Miyata	4. 巻 57(4)
2. 論文標題 Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide in the Ventromedial Hypothalamus Is Responsible for Food Intake Behavior by Modulating the Expression of Agouti-Related Peptide in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Neurobiol	6. 最初と最後の頁 2101-2114
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1007/s12035-019-01864-7.	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 該当する

1. 著者名 T. T. Nguyen, Y. Kambe, A. Miyata	4. 巻 -
2. 論文標題 Chronic royal jelly administration induced antidepressant-like effects through increased sirtuin1 and oxidative phosphorylation protein expression in the amygdala of mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Molecular Pharmacology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.2174/1874467213666200424160153.	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 該当する

〔学会発表〕 計35件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 神戸 悠輝, 中島 優, Nguyen Thanh Trung, 新谷 紀人, 橋本 均, 吉武 尚, Kehr Jan, 栗原 崇, 宮田 篤郎
2. 発表標題 PACAP誘発アストロサイト-ニューロン乳酸シャトルは恐怖記憶の獲得および想起へ関与する
3. 学会等名 第61回 日本神経化学会本会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神戸 悠輝, 中島 優, 栗原 崇, 宮田 篤郎
2. 発表標題 学習・記憶過程におけるグリコーゲン合成の生理学的意義の検討
3. 学会等名 第71回 日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神戸 悠輝, 中島 優, 栗原 崇, 宮田 篤郎
2. 発表標題 恐怖記憶の獲得と想起にはPACAPを介したアストロサイト-ニューロン乳酸シャトルが関与する
3. 学会等名 第31回 鹿児島ブレインサイエンスカンファランス
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神戸 悠輝, 用皆 正文, 高崎 一朗, 栗原 崇, 宮田 篤郎
2. 発表標題 PACAPによる慢性疼痛の発症メカニズムにおけるアストロサイト-ニューロン乳酸シャトル活性化の関与
3. 学会等名 第13回 トランスポーター研究会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nguyen Thanh Trung, Yuki Kambe, Takashi Kurihara, Atsuro Miyata
2. 発表標題 The Endogenous Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide increases food intake by modulating the expression of neuropeptides in the hypothalamus
3. 学会等名 ENDO2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Kurihara, Yuki Kambe, Masafumi Yokai, Ayaka Shimodaira, Ichiro Takasaki, Atsuro Miyata
2. 発表標題 慢性疼痛発症メカニズムにおけるPACAP誘発脊髄アストロサイト・ニューロン乳酸シャトル活性化の関与
3. 学会等名 第92回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nguyen Thanh Trung, Yuki Kambe, Takashi Kurihara, Norihito Shintani, Hitoshi Hashimoto, Atsuro Miyata
2. 発表標題 Endogenous PACAP increases food intake by modulating the neuropeptide expression in the hypothalamus
3. 学会等名 第70回 日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名	Nguyen Thanh Trung, Yuki Kambe, Takashi Kurihara, Norihito Shintani, Hitoshi Hashimoto, Atsuro Miyata
2. 発表標題	Endogenous PACAP increases food intake by modulating the neuropeptides expression in the hypothalamus
3. 学会等名	第10回 鹿児島神経科学研究会
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	Yu Nakashima, Yuki Kambe, Nguyen Thanh Trung, Norihito Shintani, Hitoshi Hashimoto, Atsuro Miyata
2. 発表標題	ASTROCYTE-NEURON LACTATE SHUTTLE PLAYS PIVOTAL ROLE IN PACAP MEDIATED FEAR MEMORY ACQUISITION OR RETRIEVAL IN MICE
3. 学会等名	The 13th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides (国際学会)
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	Yuki Kambe, Masafumi Yokai, Ichiro Takasaki, Takashi Kurihara, Atsuro Miyata.
2. 発表標題	SPINAL ASTROCYTE-NEURON LACTATE SHUTTLE CONTRIBUTES TO PACAP/PAC1 MEDIATED PAIN BEHAVIORS IN MICE.
3. 学会等名	The 13th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides (国際学会)
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	横山 智久, 神戸 悠輝, 大城 沙織, 奥津 果優, 吉崎 由美子, 高峯 和則, 宮田 篤郎
2. 発表標題	パルミチン酸誘導性炎症に対する白麹の抗炎症効果
3. 学会等名	第70回 日本薬理学会西南部会
4. 発表年	2017年

1. 発表者名 栗原 崇, 千々和 可怜, 用皆 正文, 水沼 亮太, 神戸 悠輝, 平澤 明, 中本 賀寿夫, 徳山 尚吾, 宮田 篤郎
2. 発表標題 GPR40/FFAR1は内因性疼痛抑制機構に關与する
3. 学会等名 生理研研究会 痛み研究会 2016
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神戸 悠輝
2. 発表標題 神経ペプチドPACAPによるアストロサイト-ニューロン乳酸シャトルを介した中枢神経機能制御
3. 学会等名 第2回 理工学研究部テニュアトラックセミナー (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神戸 悠輝, 栗原 崇, 用皆 正文, 高崎 一朗, 宮田 篤郎
2. 発表標題 PACAPは脊髄アストロサイト-ニューロン乳酸シャトル (ANLS) を介しマウスの疼痛様行動を惹起する
3. 学会等名 第70回 日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神戸 悠輝, 栗原 崇, 用皆 正文, 前田 辰則, 高崎 一朗, 宮田 篤郎
2. 発表標題 PACAPは脊髄アストロサイト-ニューロン乳酸シャトルを介しマウスの疼痛様行動を惹起する
3. 学会等名 第15回 鹿児島ニューロフォーラム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神戸 悠輝, 栗原 崇, 用皆 正文, 前田 辰則, 高崎 一郎, 宮田 篤郎
2. 発表標題 PACAP誘発性疼痛様行動の発症における脊髄アストロサイト-ニューロン乳酸シャトルの関与
3. 学会等名 第14回 GPCR研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 水沼 亮太, 栗原 崇, 神戸 悠輝, 平澤 明, 中本 賀寿夫, 徳山 尚吾, 宮田 篤郎
2. 発表標題 GPR40/FFAR1 は慢性疼痛に伴ううつ病に関与するか?
3. 学会等名 第10回 トランスポーター研究会九州部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中島 優, 神戸 悠輝, Nguyen Thanh Trung, 栗原 崇, 新谷 紀人, 橋本 均, 吉武 尚, Jan Kehr, 宮田 篤郎
2. 発表標題 PACAPによるアストロサイト-ニューロン乳酸シャトルの活性化と恐怖記憶の獲得・想起への関与
3. 学会等名 第70回 日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神戸 悠輝, Nguyen Thanh Trung, 宮田 篤郎
2. 発表標題 マウスのうつ様行動におけるミトコンドリア変性タンパク質ストレスレスポンスの関与
3. 学会等名 第138回 日本薬学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 水沼 亮太, 栗原 崇, 神戸 悠輝, 平澤 明, 中本 賀寿夫, 大吉 達樹, 徳山 尚吾, 有田 和徳, 宮田 篤郎
2. 発表標題 FFAR1/GPR40は疼痛遷延化に伴う情動行動変化に関与する
3. 学会等名 第138回 日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nguyen Thanh Trung, Yuki Kambe, Takashi Kurihara, Norihito Shintani, Hitoshi Hashimoto, Atsuro Miyata
2. 発表標題 The PACAP in VMH increases food intake by modulating the expression of neuropeptides in the mouse hypothalamus
3. 学会等名 第71回 日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神戸 悠輝, 用皆 正文, 高崎 一朗, 栗原 崇, 宮田 篤郎
2. 発表標題 PACAPによる慢性疼痛の発症メカニズムにおけるアストロサイト-ニューロン乳酸シャトル活性化の関与
3. 学会等名 第13回 トランスポーター研究会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中島 優 神戸 悠輝, Nguyen Thanh Trung, 新谷 紀人, 橋本 均, 吉武 尚, Kehr Jan, 栗原 崇, 宮田 篤郎
2. 発表標題 PACAP誘発アストロサイト-ニューロン乳酸シャトルは恐怖記憶の獲得および想起へ関与する
3. 学会等名 第61回 日本神経化学会本会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中島 優 神戸 悠輝, 栗原 崇, 宮田 篤郎
2. 発表標題 学習・記憶過程におけるグリコーゲン合成の生理学的意義の検討
3. 学会等名 第71回 日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中島 優 神戸 悠輝, 栗原 崇, 宮田 篤郎
2. 発表標題 恐怖記憶の獲得と想起にはPACAPを介したアストロサイト-ニューロン乳酸シャトルが関与する
3. 学会等名 第31回 鹿児島ブレインサイエンスカンファランス
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nguyen Thanh Trung, Yuki Kambe, Takashi Kurihara, Atsuro Miyata
2. 発表標題 The Endogenous Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide increases food intake by modulating the expression of neuropeptides in the hypothalamus
3. 学会等名 ENDO2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Kurihara, Yuki Kambe, Masafumi Yokai, Ayaka Shimodaira, Ichiro Takasaki, Atsuro Miyata
2. 発表標題 慢性疼痛発症メカニズムにおけるPACAP誘発脊髄アストロサイト・ニューロン乳酸シャトル活性化の関与
3. 学会等名 第92回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Thanh Trung Nguyen, Yuki Kambe, Takashi Kurihara, Atsuro Miyata
2. 発表標題 The orexigenic property of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in the ventromedial hypothalamus through the increment of agouti-related peptide in mice
3. 学会等名 第11回 トランスポーター研究会 九州部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Thanh Trung Nguyen, Yuki Kambe, Takashi Kurihara, Norihito Shintani, Hitoshi Hashimoto, Atsuro Miyata
2. 発表標題 Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in the ventro-medial hypothalamus increases food intake by modulating the expression of agouti-related peptide in the mouse hypothalamus
3. 学会等名 第15回 GPCR研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Thanh Trung Nguyen, Yuki Kambe, Takashi Kurihara, Tomoya Nakamachi, Norihito Shintani, Hitoshi Hashimoto, Atsuro Miyata
2. 発表標題 Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide Neurons in the Ventromedial Hypothalamus Increased Appetite Through the Change of Neuropeptides Expression in the Arcuate Nucleus of Mice
3. 学会等名 第4回 黒潮カンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Thanh Trung Nguyen, Yuki Kambe, Takashi Kurihara, Tomoya Nakamachi, Norihito Shintani, Hitoshi Hashimoto, Atsuro Miyata
2. 発表標題 The Orexigenic Property of Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide in the Ventromedial Hypothalamus Through the Increment of Agouti-Related Peptide in Mice
3. 学会等名 第72回 日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Kambe, Thanh Trung Nguyen, Takashi Kurihara, Tomoya Nakamachi, Norihito Shintani, Hitoshi Hashimoto, Atsuro Miyata
2. 発表標題 Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide in the Ventromedial Hypothalamus Increased Appetite Through the Change of Neuropeptides Expression in the Arcuate Nucleus of Mice
3. 学会等名 the Akira Arimura Memorial VIP/PACAP and Related Peptides Symposium: 30 years after PACAP Discovery (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋口 浩平, 下平 文香, 岡田 健斗, 神戸 悠輝, 杉村 光隆, 合田 浩明, 豊岡 尚樹, 宮田 篤郎, 高崎 一朗, 栗原 崇
2. 発表標題 疼痛・情動行動における PACAP 情報伝達系の役割
3. 学会等名 第30回 霧島神経薬理学セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神戸 悠輝, 中島 優, 栗原 崇, 宮田 篤郎
2. 発表標題 恐怖記憶の獲得と想起にはPACAPを介したアストロサイト-ニューロン乳酸シャトルが関与する
3. 学会等名 第92回 日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神戸 悠輝, 宮田 篤郎
2. 発表標題 マウスうつ病様行動におけるミトコンドリア変性タンパク質ストレスレスポンス(UPRmt)の関与
3. 学会等名 第93回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

生体情報薬理学 http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~pharmaco/ http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~pharmaco/

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	宮田 篤郎 (Miyata Atsuro) (60183969)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授 (17701)	
研究分担者	栗原 崇 (Kurihara Takashi) (60282745)	鹿児島大学・医歯学域医学系・准教授 (17701)	
連携研究者	國師 恵美子 (Kokushi Emiko) (90714866)	鹿児島大学・農水産獣医学域水産学系・助教 (17701)	