

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月24日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19486

研究課題名(和文)オリゴデンドロサイト変性に起因する認知症モデル創製と創薬標的TRPチャンネル

研究課題名(英文)Oligodendrocyte

研究代表者

白川 久志(Shirakawa, Hisashi)

京都大学・薬学研究科・准教授

研究者番号：50402798

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：髄鞘を形成することで神経伝導速度を高めるオリゴデンドロサイトは脳の白質における主要な構成細胞であり、その変性が認知機能障害を含む高次脳機能に悪影響を及ぼすことが示唆されてきたが、それを支持する適切な動物モデルやその変性に至るメカニズム、そして治療標的に関する情報は不足しているのが現状である。本研究結果より、認知機能障害を呈する動物モデルとして慢性脳低灌流症や多発性硬化症に着目して解析した結果、脳内のミクログリアや末梢から浸潤するマクロファージが病態形成に深く関与し、Ca²⁺透過性陽イオンチャンネルであるTRPM2チャンネルが同細胞の病態生理学的な機能発現に重要であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知機能障害は、アルツハイマー病をはじめとする認知症はもちろんのこと、認知症以外の他の中枢神経疾患である脳血管疾患や多発性硬化症、うつ病、統合失調症においても临床上重要な問題となっています。本研究により、脳内の過剰な炎症や神経軸索と髄鞘が密集している白質の傷害に起因する認知機能障害に対して、脳内のミクログリアや末梢から浸潤するマクロファージが深く関与することが示され、その病態メカニズムの一部も明らかになりました。さらに白質を形成するオリゴデンドロサイトの増殖機構やその制御機構の一部も明らかとなりましたので、これら機序への治療的介入が当該神経疾患の新たな創薬戦略となることが期待されます。

研究成果の概要(英文)：Emerging evidence indicate that white matter is one of the most important parts of the brain in terms of memory and white matter injury and demyelination are highly associated with cognitive impairment in cases of dementia, multiple sclerosis and other CNS diseases. The main components of the white matter are neuronal axons, oligodendrocyte lineage cells including oligodendrocytes and oligodendrocyte precursor cells (OPCs), suggesting that elucidation of the mechanisms underlying the proliferation, migration, differentiation, and survival of oligodendrocytes and OPCs is considered indispensable for determining the causes of central nervous system diseases. In this research, we report that regulation of glial cells and macrophages ion channels may modulate CNS diseases in vivo. In particular, we demonstrate the role of TRP channels in microglia/ macrophages and OPCs. Finally, we describe the physiological and pathophysiological roles of TRP channels in CNS inflammatory pathways.

研究分野：中枢神経薬理

キーワード：オリゴデンドロサイト 白質傷害 認知機能障害 慢性脳低灌流 多発性硬化症 ミクログリア マクロファージ TRPチャンネル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

認知機能障害は、アルツハイマー病をはじめとする認知症はもちろんのこと、認知症以外の他の中枢神経疾患である脳血管疾患や多発性硬化症、うつ病、統合失調症、てんかん等においても臨床上重要な問題となっている。認知機能障害を併発する中枢神経疾患の基礎研究に関してこれまでは、神経細胞の生存や細胞機能に焦点をあてるものが主流であった。しかしながら、近年は神経細胞の間隙をうめるグリア細胞の同疾患群における主体的な関与も注目を浴びつつある。グリア細胞の中でも髄鞘を形成することで神経伝導速度を高めるオリゴデンドロサイトは脳の白質における主要な構成細胞であり、近年その変性が認知機能障害を含む高次脳機能に悪影響を及ぼすことが示唆されてきたが、それらを支持する適切な動物モデルやその変性に至るメカニズム、そして治療標的に関する情報は圧倒的に不足しているのが現状であった。

2. 研究の目的

そこで本研究では、認知機能障害を呈する病態として、慢性脳低灌流症や多発性硬化症に着目して、マウス *in vivo* および *in vitro* 病態モデルを作製して病態解析を行い、脳内の過剰な炎症や白質傷害に起因する病的変化のメカニズムを細胞レベルで解明することを目的として研究を開始した。なお、個別の研究目的に関しては、以下3章に分けてそれぞれ記述する。

3. 研究の方法

(1) マウス両側総頸動脈狭窄 (bilateral common carotid artery stenosis, BCAS) モデル

野生型および TRPM2 遺伝子を欠損した雄性 C57BL/6/J 系マウス (体重 20-30 g, 9 週齢) を使用した。マウスを 3%イソフルランにより麻酔導入し、手術中は 1.5%の濃度で麻酔を維持した。マウスをうつ伏せにした状態で heating pad system で直腸温を測定し、 $37.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ に維持した。正中線に沿って頸部を切開し、両側総頸動脈について露出および迷走神経を剥離した後、0.18 mm の微小コイル (沢根スプリング) を装着することにより作製した。BCAS 手術および偽(Sham)手術後、切開創部を縫合糸にて縫合し、麻酔より覚醒した後に飼育ケージに移動させ手術前と同条件にて飼育した。髄鞘蛍光染色は厚さ 20 μm の凍結脳切片を 0.1% Triton-X100 を含む PBS にて透過処理を施した後、FluoroMyelin Green (1:300, Molecular probes) により髄鞘を染色し、PBS による洗浄後、共焦点顕微鏡にて緑色光を観察した。Y-迷路試験は、Y字型の装置を用いて8分間の行動を評価した。アームへの総進入回数を自発的行動量とし、3回連続して異なるアームへ侵入した回数を、アームへの総進入回数から2を引いた値で除した後、100を乗することにより算出される交替行動率を認知機能の指標とした。新奇物体認識試験を行う際には、1日10分間、30 Lxの照明下で観察箱 (30 cm x 30 cm x 30 cm) にて3日間馴化させた。その翌日、獲得試行として同一の観察箱に黄色三角柱および青色四角錐を配置し、10分間マウスに自由に探索させた。6時間後、テスト試行として青色四角錐を新奇物体 (木目の球体) に変え、再度マウスに10分間自由に探索させた。獲得試行については青色四角錐への、テスト試行については木目の球体への探索時間および総探索時間に占める割合をそれぞれ行動量および嗜好性の指標として評価した。

(2) 実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)モデル

多発性硬化症(multiple sclerosis; MS)の動物モデルとしては EAE モデルを選択した。実験には C57BL/6 系雌性の野生型/TRPM2-KO マウス(7-9 週齢)を用いた。MOG35-55 ペプチド (100 μg) および免疫賦活剤を含むエマルジョンをマウスの背側部に皮下投与することにより、MS 病態を模した EAE を惹起した。臨床スコアは病態の悪化に応じて 0-6 の 7 段階で評価し、摘出した L3-L5 の脊髄を用いて常法により定量的 RT-PCR、ELISA、組織学的評価を行った。

(3) 培養オリゴデンドロサイト前駆細胞を用いた *in vitro* 実験

生後 0-2 日齢の Wistar/ST ラット新生仔の大脳皮質を摘出・単離し、1-3 週間培養後、振とう法により単離・再播種することにより調製した。細胞生存率の測定には MTT 法、細胞増殖の測定には BrdU 取り込み法、遊走評価には scratch-wound 法を用いた。分化は免疫染色および RT-PCR 法による分化マーカーのタンパクまたは mRNA 発現変動解析により評価した。免疫染色は蛍光標識抗体を用いて行い、ウエスタンブロット、RT-PCR、定量的 RT-PCR、ELISA はキット等を用いて常法により行った。細胞内 Ca^{2+} 濃度測定は、ガラス上に播種した細胞を 5 μM の細胞内 Ca^{2+} 指示薬である fura-2AM を Krebs-Ringer solution に溶かした溶液に 30-40 分、 37°C で浸した。蛍光画像は 5 秒毎に励起光 340 または 380 nm、蛍光 510 nm で、AQUACOSMOS/ORCA-AG imaging system (浜松ホトニクス) を用いて撮影した。実験は室温で行った。励起/蛍光 = 340 nm/510 nm の蛍光強度 (F340) を励起/蛍光 = 380 nm/510 nm (F380) で割る事で比を算出し、これを細胞内 Ca^{2+} 濃度の指標とした。細胞の生存を確認するためにイオノマイシンを用いた。

4. 研究成果

(1) 慢性脳低灌流症による認知機能障害、および老齢マウスの認知機能低下における TRPM2 の病態生理学的役割

慢性脳低灌流は脳への酸素や栄養の供給不全を招くが、加齢や動脈硬化、高血圧、肥満とい

った様々な因子により引き起こされることが報告されている。さらに、慢性脳低灌流はアルツハイマー型や脳血管性認知症、多発性硬化症、うつ病、てんかんなどの中枢神経疾患においても認められる。近年、認知機能障害は認知症に限らず、多発性硬化症、パーキンソン病、大うつ病、統合失調症、てんかんを含む多くの中枢神経疾患で生じることが明らかとなってきた。これらの事実は、慢性脳低灌流が認知機能障害を伴うあらゆる中枢神経疾患の上流に位置する可能性を示す。この仮説に一致して、いくつかの研究では、慢性脳低灌流が上述の神経変性疾患および精神障害の病態を惹起することが示されているが、慢性脳低灌流に起因した認知機能障害における詳細な分子メカニズムについては不明な点が多い。慢性脳低灌流は炎症応答の増悪に関与することが報告されている。マウスやヒトにおいて、炎症が慢性脳低灌流に起因する認知機能障害に寄与すること、さらに抗炎症薬が本病態における認知機能障害を改善することが報告されており、炎症応答の制御が慢性脳低灌流における認知機能の低下において重要な標的となることが示唆されるが、その機序に関しては不明な点が多く残されている。

Transient receptor potential melastatin 2 (TRPM2) は中枢神経系や末梢の免疫担当細胞に幅広く分布する活性化酸素感受性 Ca^{2+} 透過型カチオンチャネルであり、特定の炎症応答に重要な役割を果たすことが明らかとなってきた。以前、当研究室ではマウス急性脳虚血傷害モデルを用いて、一過性の急激な脳血流量低下により惹起される重篤な神経学的症状ならびに組織学的変性が TRPM2 の欠損により改善することを報告した。しかしながら、慢性的な脳血流量低下により生じる脳機能障害における TRPM2 の病態生理学的役割については未だ明らかになっていない。慢性脳低灌流を反映する動物モデルとしては、以前からラットや砂ネズミを用いた両側総頸動脈永久結紮モデルがしばしば病態モデルとして頻用されてきたが、当該動物モデルでは両側性に総頸動脈を永久結紮することから、眼動脈の血流低下に伴い視神経萎縮を惹起する危険性が報告されており、行動実験に悪影響を及ぼす可能性が指摘されていた。そこで本研究では、遺伝子改変による検討を可能にするため、視覚機能を障害しないモデルとして最近マウスにおいて開発された微小コイルによる慢性脳低灌流モデルを用いて、TRPM2 遺伝子欠損の影響について、組織学的および行動学的に検討した。

マウス慢性脳低灌流モデルは、微小金属コイル装着による両側総頸動脈狭窄 (BCAS) を行うことにより作成した。野生型および TRPM2 遺伝子欠損マウスについて、Sham 処置および BCAS 処置 60 分後の局所脳血流量を測定した。Sham 処置群では局所脳血流量に顕著な変化は認められなかったが、BCAS 処置群では微小コイル装着後の脳血流量は装着前の 50-60%程度にまで減少した。野生型および TRPM2 欠損マウスの間で脳血流量変化に差は認められなかった。BCAS 処置 28 日後において血液脳関門の軽度な破綻および ROS 産生が観察されたが、海馬病変は認められなかった。次に新奇物体探索試験により処置 28 日後における認知機能の評価を行った。獲得試行においては行動量および嗜好性に有意差は認められなかった一方で、獲得試行 6 時間後の試験試行では、BCAS 処置により行動量に顕著な差は認められなかったが、嗜好性の有意な低下が認められた。BCAS 処置後の TRPM2 欠損マウスでは野生型マウスと比較して、新奇物体に対する嗜好性の低下が有意に改善したことから、TRPM2 欠損により認知機能障害が改善することが明らかとなった。一方、白質傷害および認知機能障害が野生型マウスで惹起され、それらは TRPM2 遺伝子欠損マウスでは顕著に抑制されていた。さらに、白質脳梁部における Iba1 陽性細胞も減少していた。そこでミクログリアおよびマクロファージの阻害薬であるミノサイクリンを投与したところ、対照群と比較して認知機能障害は抑制された。また、末梢骨髄を GFP 標識したキメラマウスにおいて BCAS 処置を行ったところ、脳梁部に集積した Iba1 領域は GFP を共発現しなかったことから、Iba1 陽性細胞は末梢由来ではなく、脳常在性のミクログリアであることが示唆された。以上の結果から、ミクログリアに発現する TRPM2 が慢性脳低灌流に伴う認知機能障害の病態に関与することが明らかとなった。

次に高齢マウスの認知機能低下における TRPM2 の病態生理学的役割について検討した。加齢に伴う認知機能の低下には、過剰な脳内炎症の関与が示唆されているものの、その病態生理学的な位置付けについては不明な点が多い。先の研究で研究対象とした TRPM2 は脳や免疫細胞に高発現する活性化酸素感受性の Ca^{2+} 透過型カチオンチャネルであり、当研究室では最近、TRPM2 を介した中枢常在性ミクログリアの活性化が慢性脳低灌流により惹起される脳内炎症や認知機能障害に関与していることを、若齢マウスを用いた検討により明らかにした。しかしながら加齢に伴う認知機能の低下における TRPM2 の役割については明らかではないことから、本研究では高齢マウスを用いることで、その役割を検討した。

野生型マウスを用いた検討では、Y-迷路試験および新奇物体探索試験において、高齢マウスで認知機能の有意な低下を認めた。新奇場所探索試験で評価される空間認知機能は、高齢マウスでは変化は認められなかったが、高齢マウスでは低下していた。野生型マウスと対応する月齢の TRPM2 遺伝子欠損マウスを用いた検討では、全ての行動試験において、野生型マウスで観察された認知機能の低下が TRPM2 欠損により抑制された。次に野生型高齢マウスで免疫組織化学的検討を行ったところ、脳梁でオリゴデンドロサイトと想定される GSTpi 陽性細胞数の減少傾向や、ミクログリア/マクロファージと想定される Iba1 陽性細胞数の有意な増加が認められたが、TRPM2 欠損マウスでは観察されなかった。また、野生型高齢マウスを用いた海馬での免疫組織化学的検討において、神経細胞と想定される NeuN 陽性細胞数が減少し、Iba1 陽性細胞数が増加したが、TRPM2 欠損マウスではそのような変化は観察されなかった。脳梁および海馬で定量的 RT-PCR 法を用いて炎症性サイトカイン発現量の変化を解析したところ、

野生型老齢マウスでは TNF α および CCL2 の mRNA 発現が増大していたが、TRPM2 欠損マウスでは変化は認められなかった。以上の結果より、加齢に伴う認知機能の低下に TRPM2 が関与し、そのメカニズムとして TRPM2 を介したミクログリア/マクロファージの活性化が関与していることが示唆された。

(2) 多発性硬化症における TRPM2 の病態生理学的役割

多発性硬化症は、脳や脊髄などに病変が認められる炎症性中枢性脱髄疾患の一つであり、神経症状の再発と寛解をくり返すことが多く、認知機能障害も呈する。詳細な発症原因は明らかにされていないが、ミエリン鞘への自己免疫反応が原因と考えられている。現在リンパ球の中枢への浸潤を抑制する薬剤が治療に用いられているが、重篤な感染症など副作用発現が問題とされていることから、新たな病態解明に基づく治療薬の創製が求められている。

近年の報告では多発性硬化症においてリンパ球だけでなくマクロファージミクログリアや好中球といったその他の免疫細胞の活性化が報告されている。多発性硬化症の患者の脳においてミクログリア/マクロファージの異常活性化や過剰な活性酸素種の蓄積が報告されており、多発性硬化症の動物モデルにおいてミクログリア/マクロファージを除去したり、異常な活性化を抑制することで病態が改善することが報告されている。そこで、本研究では多発性硬化症の動物モデルにおける TRPM2 の病態生理学的役割を検討した。

野生型マウスでは免疫惹起 10 日目頃より尾の緊張低下に該当するスコア 1 のマウスが現れはじめ、免疫惹起 21 日目に向けてその臨床スコアは上昇しピークをむかえるが、TRPM2-KO マウスでは、野生型と同時期に発症するが、その臨床スコアの上昇は顕著に抑制されること、すなわち改善することが明らかになった。LFB 染色およびヘマトキシリン & エオジン染色で組織学的に脊髄後角部分を解析したところ、野生型マウスの切片では LFB 染色画像で広範囲に脱髄が認められ、ヘマトキシリン & エオジン染色の画像では炎症性細胞の浸潤が認められるが、TRPM2 欠損マウス切片ではどちらも顕著に抑制されていた。

続いて、TRPM2 阻害による EAE スコアへの影響を検討した。ミコナゾールはエルゴステロール合成を阻害する抗真菌薬であり、TRPM2 阻害作用を有するが、10 mg/kg のミコナゾールを発症後である 16 日目より毎日腹腔内に投与した結果、野生型マウスにおいては vehicle 群で病態が悪化し続けたのに対し、ミコナゾール投与群では病態悪化が抑制された。しかし、TRPM2-KO マウスにおいてはミコナゾール投与による病態悪化の更なる抑制はみられなかった。従って、ミコナゾールは TRPM2 阻害作用を介して EAE の病態を改善するといえる。

次に TRPM2 欠損マウスにおける EAE 病態改善のメカニズムを追究するためにまず EAE に関与すると考えられる炎症性サイトカインの脊髄における組織含有量の検討を行った。EAE の病態慢性期と考えられる免疫惹起 21 日後において TRPM2 欠損マウスではほとんどのサイトカインが減少していたのに対し、病態急性期である免疫惹起 14 日目では好中球の動員を促進するケモカインである CXCL2 が TRPM2 欠損マウスで大きく減少していた。これに関連して好中球のマーカーである Gr1 抗体を用いて脊髄に浸潤する好中球数に対して免疫組織学的検討を行ったところ、病態慢性期である 21 日目において TRPM2 欠損マウスでは Gr1 陽性細胞数が減少していることが明らかとなった。そこで、CXCL2 に着目し、EAE の病態時に CXCL2 を主に産生する細胞について様々な細胞のマーカーを用いて免疫組織学的検討を行った。抗 CXCL2 抗体とともにマクロファージ/ミクログリアのマーカーである Iba1 抗体、アストロサイトのマーカーである GFAP 抗体、T 細胞のマーカーである CD3 抗体と用いて免疫染色したところ、CXCL2 免疫陽性の大部分は Iba1 陽性と共同存在していた。

Iba1 陽性細胞は末梢由来の骨髄系細胞であるマクロファージまたは中枢神経系に常在する細胞であるミクログリアの両方が考えられることから、これらの細胞における TRPM2 の影響を区別して検討するために骨髄キメラマウスの作製を行いました。骨髄キメラマウスの作製には緑色蛍光蛋白である GFP を発現する GFP マウスをドナーマウスとして用い、ガンマ線照射し骨髄細胞を破壊したレシピエントマウスに対してドナーマウスから採取した骨髄細胞を移植することで、末梢由来の骨髄系細胞のみがドナーマウスの遺伝子型となったマウスを作製した。WT の骨髄を移植した WT と比較して、TRPM2 欠損の骨髄を移植した TRPM2 欠損マウスでは予想通り、通常のマウスと同様に病態の改善が見られた。WT の骨髄を移植した TRPM2 欠損マウスでは、病態の改善は見られなかったが、TRPM2 欠損マウスの骨髄を移植した WT マウスでは病態の顕著な改善が見られた。以上の骨髄キメラマウスを用いた検討によって EAE の病態には骨髄系細胞の TRPM2 が大きく関与することがわかりました。そのメカニズムとしては、EAE の発症により CXCL2 の主な産生源と考えられるマクロファージにおける TRPM2 が活性化を受け CXCL2 の産生が促進されることが考えられる。また脊髄における好中球数が減少していたことから増加した CXCL2 により中枢神経系への好中球の動員をより促進し、髄鞘や神経への障害を引き起こすことで病態の増悪につながる事が考えられた。

(3) オリゴデンドロサイト前駆細胞における TRPV4 開口の増殖促進作用

近年、様々な中枢神経疾患において、脱髄、すなわち神経軸索を覆う髄鞘の機能不全が報告されている。髄鞘の構成細胞であるオリゴデンドロサイト (oligodendrocyte: OL) は、オリゴデンドロサイト前駆細胞 (oligodendrocyte precursor cell: OPC) から分化・成熟する。従って、OPC の機能を適切に制御することは、脱髄を伴う中枢神経疾患の治療において重要である

と考えられる。OPC の増殖・遊走・分化には、Ca²⁺シグナリングの関与が指摘されつつあることから、本研究では、温和な熱やアラキドン酸代謝物・機械的刺激により開口する Ca²⁺透過性陽イオンチャネルである transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4)に着目し、OPC における TRPV4 の発現、Ca²⁺応答および増殖・遊走・分化における役割を検討した。

生後 4 日齢ラット新生仔及び 12 週齢成体ラットの脳梁と大脳皮質の、PDGFR (OPC のマーカー)免疫陽性細胞において、TRPV4 の mRNA 発現が in situ hybridization 法にて認められた。さらに、ラット初代培養 OPC において TRPV4 の mRNA およびタンパク発現が認められた。Fura2-AM を用いた細胞内 Ca²⁺イメージング法において、TRPV4 選択的アゴニスト GSK1016790A (0.1 μM)が細胞応答を惹起し、その応答は TRPV4 選択的アンタゴニスト HC067047 の共処置により抑制された。ホールセルパッチクランプ法においても、同様の知見が得られた。これらの結果より、OPC において TRPV4 が機能的に発現すると考えられる。次に、GSK1016790A (0.1 μM)を OPC に処置したところ、細胞生存率および細胞増殖が有意に増加し、その作用は HC067047、細胞内 Ca²⁺キレーター-BAPTA-AM および PKC 阻害薬 BIM との共処置でそれぞれ抑制された。従って、OPC における TRPV4 開口は、細胞内 Ca²⁺濃度上昇と PKC 活性化を介して OPC の増殖を促進すると考えられる。一方、GSK1016790A 処置は、OPC の遊走および、PDGFR (OPC のマーカー)と MBP(成熟 OL のマーカー)の発現変動に対しては影響を与えなかったことから、OPC における TRPV4 開口は遊走・分化に影響を与えないと考えられる。以上の結果より、OPC には TRPV4 が機能的に発現しており、その開口刺激は、遊走・分化に影響を与えることなく増殖を促進することが明らかとなった。さらに、そのメカニズムとして Ca²⁺シグナリングと PKC 経路が関与することが示された。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 5 件)

Miyanohara J, Kakae M, Nagayasu K, Nakagawa T, Mori Y, Arai K, Shirakawa H, Kaneko S. TRPM2 channel aggravates CNS inflammation and cognitive impairment via activation of microglia in chronic cerebral hypoperfusion.

J Neurosci. 2018 Apr 4;38(14):3520-3533. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2451-17.2018.

Ohashi K, Deyashiki A, Miyake T, Nagayasu K, Shibasaki K, Shirakawa H, Kaneko S. TRPV4 is functionally expressed in oligodendrocyte precursor cells and increases their proliferation.

Pflugers Arch. 2018 May;470(5):705-716. doi: 10.1007/s00424-018-2130-3.

Shirakawa H, Kaneko S. Physiological and pathophysiological roles of transient receptor potential channels in microglia-related CNS inflammatory diseases.

Biol Pharm Bull. 2018;41(8):1152-1157. doi: 10.1248/bpb.b18-00319.

Tsutsui M, Hirase R, Miyamura S, Nagayasu K, Nakagawa T, Mori Y, Shirakawa H, Kaneko S. TRPM2 exacerbates central nervous system inflammation in experimental autoimmune encephalomyelitis by increasing production of CXCL2 chemokines.

J Neurosci. 2018 Sep 26;38(39):8484-8495. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2203-17.2018.

Kakae M, Miyanohara J, Morishima M, Nagayasu K, Mori Y, Shirakawa H, Kaneko S. Pathophysiological Role of TRPM2 in Age-Related Cognitive Impairment in Mice.

Neuroscience. 2019 Jun 1;408:204-213. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.04.012.

[学会発表](計 20 件)

宮之原遵、抱将史、永安一樹、森泰生、白川久志、金子周司「マウス慢性脳低血流モデルにおける TRPM2 の病態生理学的役割」第 13 回 TRP チャネル研究会, 2017 年 6 月

筒井真人、平瀬僚、宮村咲映、永安一樹、森泰生、白川久志、金子周司「TRPM2 を介した CXCL2 産生が多発性硬化症の増悪に関与する」第 13 回 TRP チャネル研究会, 2017 年 6 月

平瀬僚、筒井真人、永安一樹、白川久志、金子周司「TRPM2 を介したケモカイン CXCL2 産生が多発性硬化症の増悪に関与する」第 131 回日本薬理学会近畿部会, 2017 年 7 月

白川久志、平瀬僚、筒井真人、宮村咲映、永安一樹、金子周司「TRPM2 channel aggravates the CNS inflammation via increased production of CXCL2 chemokines in experimental autoimmune」第 60 回日本神経化学会, 2017 年 9 月

抱将史、宮之原遵、永安一樹、白川久志、金子周司「マウス慢性脳低灌流モデルにおける TRPA1 欠損の影響」第 67 回日本薬学会近畿支部総会, 2017 年 10 月

大橋佳奈、永安一樹、白川久志、金子周司「炎症条件下におけるオリゴデンドロサイト前駆細胞の新たな病態生理学的役割」第 67 回日本薬学会近畿支部総会, 2017 年 10 月

富澤恵里、三宅崇仁、永安一樹、白川久志、金子周司「ミクログリアにおいて TRPV4 の開口は LPS 誘発 IL10 産生を促進する」第 132 回日本薬理学会近畿部会, 2017 年 11 月

大橋佳奈、出屋敷綾音、三宅崇仁、永安一樹、柴崎貢志、白川久志、金子周司「オリゴデンドロサイト前駆細胞における TRP チャネル機能」第 14 回 TRP チャネル研究会, 2018 年 5 月

抱将史、宮之原遵、永安一樹、白川久志、金子周司「マウス慢性脳低灌流モデルにおける TRPM2 の病態生理学的役割」第 14 回 TRP チャネル研究会, 2018 年 5 月

大橋佳奈、出屋敷綾音、三宅崇仁、永安一樹、柴崎貢志、白川久志、金子周司「オリゴデンドロサイト前駆細胞における TRP チャネル機能」第 14 回 TRP チャネル研究会, 2018 年 5 月

ドロサイト前駆細胞における TRPV4 開口は増殖を促進する」第 133 回日本薬理学会近畿部会, 2018 年 6 月

Kana Ohashi, Ayane Deyashiki, Takahito Miyake, Kazuki Nagayasu, Koji Shibasaki, Hisashi Shirakawa, Shuji Kaneko 「TRPV4 is functionally expressed in oligodendrocyte precursor cells and enhances their proliferation」WCP2018 (第 18 回 国際薬理学・臨床薬理学会議) (国際学会), 2018 年 7 月

Hisashi Shirakawa, Makoto Tsutsui, Ryo Hirase, Sakie Miyamura, Kazuki Nagayasu, Shuji Kaneko 「Macrophage TRPM2 channel plays a critical role in CXCL2-induced neutrophil recruitment and inflammation in the central nervous system of experimental autoimmune encephalomyelitis mouse」WCP2018 (第 18 回 国際薬理学・臨床薬理学会議) (国際学会), 2018 年 7 月

Hisashi Shirakawa, Shuji Kaneko 「Pathophysiological role of microglia/macrophages in CNS demyelinating disease」WCP2018 (第 18 回 国際薬理学・臨床薬理学会議) (国際学会), 2018 年 7 月

白川久志、大橋佳奈、出屋敷綾音、永安一樹、柴崎貢志、金子周司「オリゴデンドロサイト前駆細胞における TRP チャネルの機能的発現と細胞機能における役割」第 40 回 日本生物学的精神医学会・第 61 回 日本神経化学学会大会 合同年会, 2018 年 9 月

抱将史、宮之原遵、永安一樹、白川久志、金子周司「加齢による認知機能低下における TRPM2 の病態生理学的役割」第 134 回日本薬理学会近畿部会, 2018 年 11 月

白川久志「中枢神経疾患と脳内炎症～その発症/増悪メカニズムから機能分子の解析まで～」京都大学「医学領域」産学連携推進機構/一般社団法人芝蘭会 産学情報交流会(招待講演), 2018 年 12 月

白川久志、金子周司「認知機能障害における脳内ミクログリアの役割」第 48 回日本心脈管作動物質学会, 2019 年 2 月

抱将史、森嶋美沙、永安一樹、白川久志、金子周司「Depletion of microglia ameliorates white matter injury and cognitive impairment in a mouse chronic cerebral hypoperfusion model」第 92 回日本薬理学会年会, 2019 年 3 月

白川久志、富澤恵里、栗田沙織、永安一樹、金子周司「TRPV4 activation enhances LPS-induced IL10 production to suppress excessive microglial activation」第 92 回日本薬理学会年会, 2019 年 3 月

白川久志、永安一樹、金子周司「中枢神経疾患および炎症反応におけるミクログリアの中心的な役割」第 139 回日本薬学会年会, 2019 年 3 月

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕該当無し

〔その他〕

京都大学 HP 研究成果；脳の血流低下が認知機能障害を引き起こす

- 脳の免疫細胞「ミクログリア」による脳内炎症と白質傷害が原因か -

http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2017/180309_1.html

京都大学 HP 研究成果；多発性硬化症の新たな病態増悪機構を解明

- TRPM2 を介したケモカイン産生が神経炎症の増悪に至る好中球の浸潤を引き起こす -

http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2018/180911_1.html

6 . 研究組織

(1)研究分担者 該当無し

(2)研究協力者

研究協力者氏名：金子 周司

ローマ字氏名：KANEKO, Shuji

研究協力者氏名：森 泰生

ローマ字氏名：MORI, Yasuo

研究協力者氏名：中川 貴之

ローマ字氏名：NAKAGAWA, Takayuki

研究協力者氏名：永安 一樹

ローマ字氏名：NAGAYASU, Kazuki

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。