

令和 3 年 6 月 26 日現在

機関番号：82660

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06968

研究課題名(和文) Naポンプ遺伝子変異を原因とする神経疾患の病態基盤としての酸化ストレス障害

研究課題名(英文) Increased oxidative stress in brains of pathophysiological model mice for Na pump gene related neurologic disorders

研究代表者

池田 啓子 (IKEDA, KEIKO)

独立行政法人国立病院機構村山医療センター(臨床研究部)・病態生理学研究室・室長

研究者番号：10265241

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：近年複数の神経疾患が、脳に高発現するNaポンプ 2および 3サブユニット遺伝子変異を原因とすることが判明した。しかし病態機序は未解明で有効な治療法は無い。予備的実験で、同遺伝子欠損マウス(病態モデルマウス)では脳内のアスコルビン酸量が有意に低下していることを見出した。本研究では Naポンプ各サブユニットとアスコルビン酸輸送体との機能共役、病態モデルマウスの脳内酸化ストレス障害の有無、各サブユニットとアスコルビン酸輸送体の機能共役についての遺伝学的相互作用の有無の検証を行った。Naポンプサブユニット遺伝子の変異を原因とする神経疾患の病態基盤の一端を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Naポンプサブユニット遺伝子変異はさまざまな神経疾患をひきおこすことが報告されている。しかし、同じ変異がはいても発症しない場合と発症する場合があること、複数の神経疾患をひきおこし、多様な症状を呈すること、症状発現のきっかけがあること等、既知の神経疾患とは異なる表現型を示す。今回、病態モデルマウスを使い、酸化ストレス増加が発症に関わること、酸化ストレス増加がおこる脳部位を同定したこと、身体的ストレスが酸化ストレス増加につながることを示したことで、病態生理の一端を明らかにできた。酸化ストレスを標的とした新たな治療法への道筋をつけることができ、社会的意義を示すことができた。

研究成果の概要(英文)：Mutations in the genes encoding Na,K-ATPase (Na pump) alpha2 and alpha3 subunit (ATP1A2 and ATP1A3, respectively) are associated with different neurologic disorders, such as rapid onset dystonia parkinsonism, alternating hemiplegia of childhood, and so on. However, pathophysiological bases of these disorders are still unknown and no cure has yet to be found. A preliminary experimental study shows that the level of ascorbic acids is decreased in the brains of Atp1a2 and Atp1a3 knockout mice (pathological model mice). The present study investigated 1. Functional coupling between Na pump alpha subunit and a transporter of ascorbic acid (SVCT2); 2. The level of oxidative stress of Na pump knockout mice; 3. Genetical link between Atp1a2/Atp1a3 and the gene encoding SVCT2. The results indicate increased level of oxidative stress is one of underlying pathological mechanisms in the Na pump related neurological disorders.

研究分野：病態生理学

キーワード：Naポンプ ノックアウトマウス 酸化ストレス アスコルビン酸 SVCT2 ジストニア 分娩

1. 研究開始当初の背景

近年複数の神経疾患が、脳に高発現する Na ポンプ サブユニット (2 および 3) 遺伝子変異を原因とすることが判明した。神経疾患として、ジストニアパーキンソニズム、小児交互性片麻痺、CAPOS 症候群、家族性片麻痺性片頭痛、うつ病、てんかん、精神遅滞、自閉症、難治性てんかん等が報告されている。しかしなぜ、Na ポンプ サブユニット遺伝子が、このように多様な神経疾患をひきおこすのか、病態機序は未解明であり、発作的に発現する症状 (てんかん、ジストニア、頭痛、麻痺等) に対して内服薬服用で対処するしかないのが現状である。

静止膜電位維持と活動電位からの急速な回復というニューロン独自の機能を維持するために Na ポンプを駆動する脳は、常に高い ATP 供給量を要求し、脳での酸化的リン酸化による酸素消費量は全身の 20% を占める。高い ATP 産生は、脳が常に強い酸化ストレスに曝されていることを意味する。加えて脳では神経活動に伴って、酸化ストレス状態の増強がおこる。これらの酸化ストレスに対して細胞は、活性酸素の処理と同時に、活性酸素によって生じた障害の修復反応をおこなう。前者はアスコルビン酸を代表とする抗酸化物質によって担われている。抗酸化物質は脳の機能維持に必須であり、アスコルビン酸含有量は他の器官に比べて圧倒的に多い。私は、Na ポンプ 2 あるいは 3 サブユニット遺伝子欠損マウス (病態モデルマウス) を解析している中で、これらマウスの脳内のアスコルビン酸量が有意に低下していることを見出した。本研究では、この点に着目し研究計画を立案した。

2. 研究の目的

Na ポンプ 2 および 3 サブユニット遺伝子の変異を原因とする神経疾患の病態基盤に、アスコルビン酸低下による酸化ストレス障害の増加があることを示し、酸化ストレス障害を制御することが、発症および症状軽減に有用であることを証明することを目的とした。また、身体的ストレス時の発作症状発現の基盤に、脳内の酸化ストレス増加があるか、という点についても検証することを目的とした。

3. 研究の方法

Na ポンプ遺伝子ノックアウトマウス脳全体や脳部位の、アスコルビン酸含有量の測定

Na ポンプ 2 サブユニット遺伝子ノックアウトヘテロマウスと Na ポンプ 3 サブユニット遺伝子ノックアウトヘテロマウスをかけあわせ、ダブルノックアウトヘテロマウスを作成、さらにダブルノックアウトヘテロマウスをかけあわせ、ダブルノックアウトホモマウスを作成した。ダブルノックアウトホモマウスは出生直後に死亡するため、出生直後もしくは帝王切開にて産まれた仔から脳全体を摘出した。2 または 3 ヘテロマウスおよびダブルヘテロマウス成体 (生後 2 ヶ月以降) から、脳部位 (大脳皮質・基底核・小脳・脳幹) を取り出した。急速凍結した脳全体・脳部位を破碎し、脳組織抽出液を作成し、アスコルビン酸含有量を HPLC で測定した。

アスコルビン酸トランスポーター (SVCT2) 遺伝子発現量の測定

Na ポンプ遺伝子ノックアウトマウスでは脳内アスコルビン酸量が低下しているため、アスコルビン酸を脳内に輸送するアスコルビン酸トランスポーター (SVCT2) の遺伝子発現が低下してい

る可能性があった。SVCT2 をコードする遺伝子の発現量を、定量的 PCR 法と in situ hybridization 法で測定した。

Na ポンプ遺伝子ノックアウトマウスにおける脳内酸化ストレスの検定

Na ポンプ遺伝子ノックアウトマウス； 2 または 3 ノックアウトヘテロマウス (Atp1a2+/- または Atp1a3+/-) およびダブルノックアウトヘテロマウス (Atp1a2+/- · Atp1a3+/-) の成体 (生後 2 ヶ月以降) から脳部位 (大脳皮質・基底核・小脳・脳幹) を摘出し、急速凍結したのち、malondialdehyde (MDA) と protein sulfhydryl (SH) 量を生化学的に測定した。測定は共同研究者の Harrison 博士のラボで行った。MDA と SH は酸化ストレスが増加したときのマーカーとしての感度が高く、前者は脂質の、後者はタンパク質の酸化ストレス状態を反映するとされている。

SVCT2 をコードする遺伝子、Slc23a2 のノックアウトマウスの作成

Na ポンプと SVCT2 の遺伝学的相互作用を検証するために、筑波大学生命科学動物資源センターに委託し、CRISPR/cas9 法を用いて Slc23a2 ノックアウトマウスを作成した。

Na ポンプ 3 サブユニット遺伝子と Slc23a2 の遺伝学的共役の証明

Na ポンプ 3 遺伝子ノックアウトヘテロマウスと Slc23a2 ノックアウトヘテロマウスをかけあわせ、ダブルノックアウトヘテロマウスを作成した。同マウスのアスコルビン酸量 (で使った方法)、酸化ストレスマーカー (で使った方法) を測定した。

身体的ストレスが脳内アスコルビン酸量に及ぼす影響の検索

身体的ストレスがかかる、妊娠・出産直後の Na ポンプ 3 遺伝子ノックアウトヘテロマウス (Atp1a3+/-) と野生型マウスを用意し、これらマウスの脳部位 (大脳皮質・基底核・小脳・脳幹) のアスコルビン酸量を測定した。

4 . 研究成果

Na ポンプ遺伝子ノックアウトマウス脳全体や脳部位の、アスコルビン酸含有量の測定

Na ポンプ 2 サブユニット 3 サブユニット遺伝子ダブルノックアウトホモマウス (Atp1a2-/- · Atp1a3-/-)、単独ノックアウトホモマウス (Atp1a2-/- または Atp1a3-/-) の仔から摘出した全脳では、野生型のそれと比較して、アスコルビン酸量が有意に低下していた。ダブルノックアウトホモマウス (Atp1a2-/- · Atp1a3-/-) では、各単独ノックアウトホモマウス (Atp1a2-/- または Atp1a3-/-) よりも有意にアスコルビン酸量が低下していた。このことから、新生仔の脳内へのアスコルビン酸の集積に、Na ポンプの働きが必須であること、2 サブユニットと 3 サブユニットはそれぞれ異なる経路で、その集積に関わることが判明した。

2 または 3 サブユニット遺伝子ノックアウトヘテロマウス (Atp1a2+/- または Atp1a3+/-) 成体 (生後 2 ヶ月以降) から、脳部位 (大脳皮質・基底核・小脳・脳幹) を取り出し、アスコルビン酸含有量を測定した。野生型に比べて、3 サブユニット遺伝子ノックアウトヘテロマウス (Atp1a3+/-) の基底核と小脳でのみ、有意にアスコルビン酸量が低下していた。一方 2 サブユニット遺伝子ノックアウトヘテロマウス (Atp1a2+/-) では、有意に低下している脳部位は観察されなかった。

アスコルビン酸トランスポーター (SVCT2) 遺伝子発現量の測定

Na ポンプ遺伝子ノックアウトホモマウスやダブルノックアウトホモマウス (Atp1a2-/-, Atp1a3-/-, Atp1a2-/- · Atp1a3-/-) の脳から RNA を抽出し、SVCT2 をコードする遺伝子 (Slc23a2) の発現量を定量的 PCR 法で測定した。さらに脳切片を作成し、in situ hybridization 法にて遺伝子発現量を視覚化した。両方の方法で、ノックアウトホモマウスと

野生型で、Slc23a2 発現量の差異は観察できなかった。このことから Na ポンプ遺伝子ノックアウトマウス脳でのアスコルビン酸量の有意な低下は、Na ポンプと SVCT2 の機能的共役が障害されることによることが示唆された。

Na ポンプ遺伝子ノックアウトマウスにおける脳内酸化ストレスの検定

Na ポンプ遺伝子 2 または 3 ノックアウトヘテロマウス (Atp1a2^{+/-} または Atp1a3^{+/-}) およびダブルノックアウトヘテロマウス (Atp1a2^{+/-} · Atp1a3^{+/-}) 成体 (生後 2 ヶ月以降) の脳部位 (大脳皮質・基底核・小脳・脳幹) の、malondialdehyde (MDA) と protein sulfhydryl (SH) 量は野生型の同部位の量と比較して、有意な変化は観察されなかった。しかし、有意ではないものの、Atp1a3^{+/-} の基底核では増加している傾向が観察された。エネルギー代謝、紫外線や電離放射線によって発生する活性酸素種 (ROS) によって DNA が損傷されることで生成する物質 8OH-dG の抗体染色も行ったが、明確な結果は得られなかった。

SVCT2 をコードする遺伝子、Slc23a2 のノックアウトマウス (Slc23a2^{+/-}) の作成

Slc23a2^{+/-} を作成し、かけあわせにより Slc23a2 ノックアウトホモマウス (Slc23a2^{-/-}) を作成した。Slc23a2^{-/-} の脳を抽出し、遺伝子発現の欠損を確認し、アスコルビン酸量が大きく低下していることを確認した。すなわち、今回作成した Slc23a2 のノックアウトマウスが、これまで海外から報告されていた Slc23a2 ノックアウトマウスと同等の形質を示しているという、質検定を行った。その後、Na ポンプ遺伝子 2 または 3 ノックアウトヘテロマウス (Atp1a2^{+/-} または Atp1a3^{+/-}) とかけあわせ、ダブルノックアウトヘテロマウス (Slc23a2^{+/-} · Atp1a2^{+/-} または Slc23a2^{+/-} · Atp1a3^{+/-}) を作成した。

Na ポンプ 3 サブユニット遺伝子と Slc23a2 の遺伝学的共役の証明

Na ポンプ 3 遺伝子ノックアウトヘテロマウス / SVCT2 ノックアウトヘテロマウス (Slc23a2^{+/-} · Atp1a3^{+/-}) の脳部位すべてで、野生型のそれよりも有意にアスコルビン酸量が低下していた。低下の程度は、Na ポンプ 3 遺伝子ノックアウトヘテロマウス (Atp1a3^{+/-}) よりは大いだが、SVCT2 ノックアウト単独ヘテロマウス (Slc23a2^{+/-}) とはほぼ同等であった。アスコルビン酸の脳内への輸送には SVCT2 がキープレイヤーであり、Na ポンプのアスコルビン酸輸送に関する働きは SVCT2 を通じていることが明らかになった。

身体的ストレスが脳内アスコルビン酸量に及ぼす影響の検索

Na ポンプ 3 遺伝子ノックアウトヘテロマウス (Atp1a3^{+/-}) では、身体的ストレスが上昇する妊娠・出産を契機に、ジストニアや麻痺症状を発作的におこす場合があることを観察していた。妊娠・出産後の同マウスでは、基底核と小脳でのみ、通常状態よりもアスコルビン酸量が有意に低下した。野生型ではこの傾向は観察されなかった。この結果から、ストレスによるジストニア、麻痺等症状発現の基盤には、脳内酸化ストレス増加があること、症状発現の原因となる脳部位は基底核と小脳であることが強く示唆された。

以上の本研究成果は、2021 年 2 月に PLoSOne に発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Tang Chunhua, Unekawa Miyuki, Shibata Mamoru, Tomita Yutaka, Izawa Yoshikane, Sugimoto Hiroki, Ikeda Keiko, Kawakami Kiyoshi, Suzuki Norihiro, Nakahara Jin	4. 巻 40
2. 論文標題 Characteristics of cortical spreading depression and c-Fos expression in transgenic mice having a mutation associated with familial hemiplegic migraine 2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cephalalgia	6. 最初と最後の頁 1177 ~ 1190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0333102420929028	査読の有無 無
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 Takahashi Masanori, Ikeda Keiko, Ohmuraya Masaki, Nakagawa Yoshiko, Sakuma Tetsushi, Yamamoto Takashi, Kawakami Kiyoshi	4. 巻 0
2. 論文標題 Six1 is required for signaling center formation and labial-lingual asymmetry in developing lower incisors.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Developmental Dynamics	6. 最初と最後の頁 0 ~ 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dvdy.174	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 Ikeda Keiko, Igarashi Hiroyuki, Yawo Hiromu, Kobayashi Kazuto, Arata Satoru, Kawakami Kiyoshi, Izumizaki Masahiko, Onimaru Hiroshi	4. 巻 471
2. 論文標題 Optogenetic analysis of respiratory neuronal networks in the ventral medulla of neonatal rats producing channelrhodopsin in Phox2b-positive cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pflügers Archiv - European Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 1419 ~ 1439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-019-02317-9	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 Ikeda Keiko, Onimaru Hiroshi, Inada Hitoshi, Tien Lin Shih, Arata Satoru, Osumi Noriko	4. 巻 152
2. 論文標題 Structural and functional defects of the respiratory neural system in the medulla and spinal cord of Pax6 mutant rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Research Bulletin	6. 最初と最後の頁 107 ~ 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainresbull.2019.07.007	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 Ikeda Keiko, Onimaru Hiroshi, Matsuura Tohru, Kawakami Kiyoshi	4. 巻 1720
2. 論文標題 Different impacts on brain function depending on the mode of delivery.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 146289 ~ 146289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2019.06.008	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 Ikeda Keiko, Kaneko Ryosuke, Yanagawa Yuchio, Ogawa Masaaki, Kobayashi Kazuto, Arata Satoru, Kawakami Kiyoshi, Onimaru Hiroshi	4. 巻 144
2. 論文標題 Analysis of the neuronal network of the medullary respiratory center in transgenic rats expressing archaerhodopsin-3 in Phox2b-expressing cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Research Bulletin	6. 最初と最後の頁 39 ~ 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainresbull.2018.11.005	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 Onimaru Hiroshi, Nakamura Shiro, Ikeda Keiko, Kawakami Kiyoshi, Inoue Tomio	4. 巻 139
2. 論文標題 Confocal calcium imaging analysis of respiratory-related burst activity in the parafacial region	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Research Bulletin	6. 最初と最後の頁 16 ~ 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainresbull.2018.01.013	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 Bautista Tara G., Fong Angelina Y., Pilowsky Paul M., Ikeda Keiko, Kawakami Kiyoshi, Spirovski Darko, Onimaru Hiroshi	4. 巻 384
2. 論文標題 The Expression of Galanin in the Parafacial Respiratory Group and its Effects on Respiration in Neonatal Rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1 ~ 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2018.05.009	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 Iizuka Makito, Ikeda Keiko, Onimaru Hiroshi, Izumizaki Masahiko	4. 巻 5
2. 論文標題 Expressions of VGLUT1/2 in the inspiratory interneurons and GAD65/67 in the inspiratory Renshaw cells in the neonatal rat upper thoracic spinal cord	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 IBRO Reports	6. 最初と最後の頁 24 ~ 32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ibror.2018.08.001	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 Ikeda Keiko, Kaneko Ryosuke, Yanagawa Yuchio, Ogawa Masaaki, Kobayashi Kazuto, Arata Satoru, Kawakami Kiyoshi, Onimaru Hiroshi	4. 巻 144
2. 論文標題 Analysis of the neuronal network of the medullary respiratory center in transgenic rats expressing archaerhodopsin-3 in Phox2b-expressing cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Research Bulletin	6. 最初と最後の頁 39 ~ 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainresbull.2018.11.005	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 Igarashi Hiroyuki, Ikeda Keiko, Onimaru Hiroshi, Kaneko Ryosuke, Koizumi Kyo, Beppu Kaoru, Nishizawa Kayo, Takahashi Yukari, Kato Fusao, Matsui Ko, Kobayashi Kazuto, Yanagawa Yuchio, Muramatsu Shin-Ichi, Ishizuka Toru, Yawo Hiromu	4. 巻 8
2. 論文標題 Targeted expression of step-function opsins in transgenic rats for optogenetic studies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-018-23810-8	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 Ikeda Keiko, Tienda Adriana A., Harrison Fiona E., Kawakami Kiyoshi	4. 巻 16
2. 論文標題 Decreased content of ascorbic acid (vitamin C) in the brain of knockout mouse models of Na ⁺ ,K ⁺ -ATPase-related neurologic disorders	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0246678 ~ 78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0246678	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 Onimaru Hiroshi, Ikeda Keiko	4. 巻 1293
2. 論文標題 Optogenetic Approach to Local Neuron Network Analysis of the Medullary Respiratory Center	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol	6. 最初と最後の頁 449 ~ 458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-15-8763-4_29	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 -

[学会発表] 計33件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Chunhua Tang, Miyuki Unekawa, Mamoru Shibata, Yutaka Tomita, Yoshikane Izawa, Hiroki Sugimoto, Keiko Ikeda, Kiyoshi Kawakami, Norihiro Suzuki, Jin Nakahara
2. 発表標題 Responsiveness to potassium-induced cortical spreading depression and subsequent c-Fos expression in a mouse model of familial hemiplegic migraine 2.
3. 学会等名 iCSD (International conference on Spreading Depolarizations) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyuki Unekawa, Keiko Ikeda, Yutaka Tomita, Yoshikane Izawa, Kiyoshi Kawakami, Norihiro Suzuki, Jin Nakahara
2. 発表標題 Enhanced susceptibility and wide distribution of c-Fos expression to cortical spreading depression in two-types of Na ⁺ ,K ⁺ -ATPase 2 subunit-deficient mice as a model of familial hemiplegic migraine 2.
3. 学会等名 iCSD (International conference on Spreading Depolarizations) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kiyoshi Kawakami, Shilchiro Satake, Keiko Ikeda
2. 発表標題 Weakened glutamate uptake in cerebellar Purkinje cells in Atp1a3 heterozygous knockout mice: glial compensation and its impacts on long-term depression.
3. 学会等名 ATP1A3 Symposium (Reykjavik, Iceland)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keiko Ikeda, Hiroshi Onimaru, Kiyoshi Kawakami
2. 発表標題 Different effects on brain development depending on the mode of delivery.
3. 学会等名 ATP1A3 Symposium (Reykjavik, Iceland)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keiko Ikeda, Hiroshi Onimaru, Kiyoshi Kawakami
2. 発表標題 Different effects on brain function depending on the mode of delivery.
3. 学会等名 第42回日本神経科学 第62回日本神経化学会大会 Neuro2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keiko Ikeda, Miyuki Uekawa, Kiyoshi Kawakami
2. 発表標題 Pathophysiology of hemiplegic migraine: studies using mouse models.
3. 学会等名 第9回国際医療福祉大学学術大会 (赤坂) 20190915-16
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keiko Ikeda, Shi-Ichiro Satake, Kiyoshi Kawakami
2. 発表標題 Reduced glutamate uptake in cerebellar Purkinje cells in Atp1a3 heterozygous knockout mice: glial compensation and its impacts on long-term depression.
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会 (別府、紙面開催)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Makito Iiduka, Keiko Ikeda, Kobayashi Kazuto, Igarashi Hiroyuki, Izumizaki Masahiko
2. 発表標題 Involvement of the Phox2b-positive neurons located in the dorsal medulla in the sucking rhythm generation.
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会（別府、紙面開催）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田啓子
2. 発表標題 Naポンプ遺伝子変異関連神経疾患の最近の動向と病態生理
3. 学会等名 瀬川塾（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田啓子
2. 発表標題 小脳情報処理システムの変異とジストニア-モデル動物の解析から-
3. 学会等名 第13回 MDSJ パーキンソン病・運動障害疾患コンgres（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Onimaru, Shiro Nakamura, Keiko Ikeda, Kiyoshi Kawakami, Tomio Inoue
2. 発表標題 Imaging analysis of respiratory-related burst activity in the parafacial region of newborn rat
3. 学会等名 11th FENS (Federation of European Neuroscience Societies) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroshi Onimaru, Keiko Ikeda, Hiroyuki Igarashi, Hiromu Yawo, Kazuto Kobayashi, Satoru Arata, Kiyoshi Kawakami
2. 発表標題 Optogenetic analysis of neuronal mechanisms of respiratory rhythm generation in transgenic rats expressing channelrhodopsin in Phox2b-positive cells
3. 学会等名 第41回 日本神経科学大会 (Neuroscience2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Keiko Ikeda, Hiroshi Onimaru, Kiyoshi Kawakami
2. 発表標題 Caesarean versus vaginal delivery: different outcome of respiratory rhythm generation
3. 学会等名 第41回 日本神経科学大会 (Neuroscience2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池田啓子
2. 発表標題 Naポンプ遺伝子異常を原因とする ジストニアの病態生理-モデル動物の解析から-
3. 学会等名 第33回 日本大脳基底核研究会 (JBAGS) (アジュール竹芝) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Keiko Ikeda
2. 発表標題 Impact on functional respiratory neural network maturation by vaginal delivery stimuli
3. 学会等名 第8回 国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 畝川美悠紀, 池田啓子, 富田裕, 伊澤良兼, 唐春花, 正本和人, 菅野巖, 川上潔, 鈴木則宏, 中原仁
2. 発表標題 Na ⁺ ,K ⁺ -ATPase 2 subunit 遺伝子欠損マウスにおける中大脳動脈閉塞時の拡張性脱分極の発生と梗塞巣の形成
3. 学会等名 第61回 日本脳循環代謝学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 唐春花, 畝川美悠紀, 柴田護, 富田裕, 伊澤良兼, 池田啓子, 川上潔, 中原仁
2. 発表標題 Properties of behavior after cortical spreading depression in Na ⁺ ,K ⁺ -ATPase 2 subunit defective mice
3. 学会等名 第61回 日本脳循環代謝学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Keiko Ikeda
2. 発表標題 Sodium pump and secondary active transporters
3. 学会等名 Atp1a3 in disease, Symposium 7th meeting (at Chicago) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Keiko Ikeda, Hiroshi Onimaru, Kiyoshi Kawakami
2. 発表標題 脳幹に存在する呼吸中枢神経系の確立にはナトリウムポンプが必須である
3. 学会等名 第41回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 畝川 美悠紀、池田 啓子、富田 裕、川上 潔、鈴木 則宏、中原 仁
2. 発表標題 家族性片麻痺性片頭痛2型モデルとして使用したNa ⁺ ,K ⁺ -ATPase 2サブユニット欠損マウスにおける大脳皮質拡延性抑制感受性亢進作用
3. 学会等名 第41回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐竹 伸一郎、川上 潔、井本 敬二、池田 啓子
2. 発表標題 Atp1a3ハプロ不全に伴うニューロン型グルタミン酸輸送体の機能減弱：グリア細胞による補償とその生理的影響
3. 学会等名 第41回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Keiko Ikeda, Hiroshi Onimaru, Kiyoshi Kawakami
2. 発表標題 Essential role of sodium pump alpha subunit genes for respiratory rhythm generation during perinatal period
3. 学会等名 The 49th NIPS International symposium, Ion channels:looking back, seeing ahead (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐竹 伸一郎、川上 潔、井本 敬二、池田 啓子
2. 発表標題 Impaired cerebellar long-term depression (LTD) in dystonia-model mice Atp1a3+/-
3. 学会等名 The 49th NIPS International symposium, Ion channels:looking back, seeing ahead (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐竹 伸一郎、川上 潔、井本 敬二、池田 啓子
2. 発表標題 ジストニア病態モデルマウスAtp1a3+/-における小脳長期抑圧の消失
3. 学会等名 生理研・名古屋大医合同シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroshi Onimaru, Keiko Ikeda, Hiroyuki Igarashi, Hiromu Yawo, Kazuto Kobayashi, Satoru Arata, Kiyoshi Kawakami, Masahiko Izumizaki
2. 発表標題 Responses to hypercapnia and hypoxia of Phox2b-positive cells in the ventral medulla of newborn rats
3. 学会等名 The 96th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (FAOPS2019) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Keiko Ikeda, Hiroshi Onimaru, Kiyoshi Kawakami
2. 発表標題 Vaginal delivery is a strong adaptation signal to start spontaneous breathing
3. 学会等名 The 96th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (FAOPS2019) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shiro Nakamura, Kouta Nagoya, Keiko Ikeda, Hiroshi Onimaru, Kiyoshi Kawakami, Kiyomi Nakayama, Atako Mochizuki, Masatoshi Dantsuji, Tpmio Inoue
2. 発表標題 Phox2b-expressing neurons in the rat reticular formation dorsal to the trigeminal motor nucleus
3. 学会等名 The 96th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (FAOPS2019) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池田 啓子、畝川 美悠紀、川上 潔
2. 発表標題 皮膚拡張性抑制誘発時の片頭痛病態モデルマウスの電気生理学および免疫組織学的解析
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池田啓子、佐竹伸一郎、川上潔
2. 発表標題 Atp1a3遺伝子欠損マウス小脳プルキンエ細胞におけるグルタミン酸取り込み活性の低下
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 飯塚真喜人、池田啓子、五十嵐敬幸、小林和人、鬼丸洋、泉崎雅彦
2. 発表標題 延髄背側Phox2b陽性ニューロンの吸てつリズム形成への関与
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池田啓子、知見聡美、南部篤
2. 発表標題 運動障害疾患における基底核の役割
3. 学会等名 第14回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池田啓子、鬼丸洋
2. 発表標題 Cytoarchitecture of Neurons in the parafacial respiratory group (pFRG) in Newborn Rat Medulla
3. 学会等名 第98回日本生理学会 第126回日本解剖学会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池田啓子、岡田泰昌、植村修、山田正三
2. 発表標題 一過性意識障害で搬送され意識障害や抑うつが前面に出た下垂体機能低下症を呈したトルコ鞍嚢胞性病変の一例
3. 学会等名 第662回日本内科学会関東地方会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 池田啓子	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 11
3. 書名 Annual Review 神経 2020; ISBN9784498328488	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	川上 潔 (Kawakami Kiyoshi) (10161283)	自治医科大学・医学部・教授 (32202)	

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			
米国	Vanderbilt University Medical Center			