

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：13301

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B)）

研究期間：2018～2023

課題番号：18KK0255

研究課題名（和文）RAGEシグナルを標的とした脳血管障害創薬の為に国際共同研究

研究課題名（英文）Joint international research for developing new drugs in the cerebral vascular diseases by targeting RAGE signaling

研究代表者

堀 修 (Hori, Osamu)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：60303947

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,800,000円

研究成果の概要（和文）：くも膜下出血(SAH)後の脳血管攣縮及び症状増悪を防止する為、米国ニューヨーク大学のAnn Marie Schmidt教授と共同で、新規RAGE阻害化合物compound11をマウスに投与し、SAH後の病態への影響を検討した。その結果、同化合物が顕著に神経症状及び脳血管攣縮を改善することを確認した。更に、細胞特異的なRAGEコンディショナルノックアウト(cKO)マウスを用いて検討を行った結果、好中球由来のRAGEがSAH後の病態形成に重要な働きをしていることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今後、RAGE阻害物質によるくも膜下出血後の攣縮予防や神経病態の改善、というこれまでにない視点での臨床研究が期待される。また、本研究を通じて、くも膜下出血の病態形成に重要である早期脳損傷の形成に交感神経系の過活動が重要であることも明らかにすることができた(Demura et al., Stroke. 2022)。今後、くも膜下出血後の病態、特に早期脳損傷と交感神経系の過活動、更にRAGEとの関連が明らかになることが期待される。

研究成果の概要（英文）：To prevent cerebral vasospasm and symptom exacerbation after subarachnoid hemorrhage (SAH), the researchers, in collaboration with Professor Ann Marie Schmidt of New York University, USA, administered compound 11, a novel RAGE inhibitor, to mice and investigated its effect on the pathological state after SAH. As a result, they confirmed that the compound markedly improved neurological symptoms and cerebral vasospasm. Furthermore, the researchers employed cell-specific RAGE-conditional knockout (cKO) mice and found that neutrophil-derived RAGE plays an important role in the pathogenesis of post-SAH.

研究分野：神経解剖学

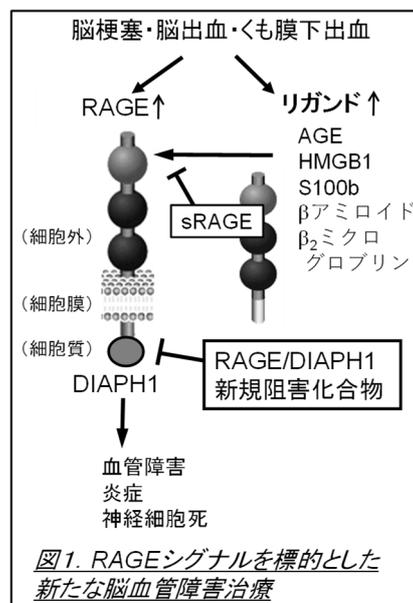
キーワード：脳血管障害 RAGE

## 1. 研究開始当初の背景

脳血管障害(脳卒中)は、脳梗塞・脳出血・くも膜下出血に大別され、我が国の疾患別死因としては第4位である。脳血管障害の中で最も発症頻度が高い脳梗塞は、発症後早期に行われる血栓溶解法が有効であるとされているが、適応が発症後4.5時間以内に限られ、かつ、治療により脳出血などが引き起こされる危険もあることから、これまで十分な成果は得られていない。また、発症後重症化することが多くも膜下出血(SAH)も、初期の出血を乗り越え無事手術が終了しても、脳血管攣縮と言う重篤な合併症が待ち受けている。現在、脳血管攣縮の予防には Rho キナーゼ阻害剤などが用いられているが、やはり患者の予後改善において十分な効果は得られていない。脳血管障害は、運動麻痺などによる患者 QOL の低下、介護等から来る家族負担の増加、医療費など増大などをもたらすことから、その克服は高齢化社会を迎えた我が国のみならず世界的に見ても喫緊の課題である。

本研究で着目した最終糖化産物受容体(RAGE)は糖尿病の進行とともに体内に蓄積する最終糖化産物(AGE)に対する膜型受容体としてニューヨーク大学 Schmidt 教授が同定したものである(Schmidt et al., J Biol Chem. 1992)。本研究の代表者は、米国留学中に Schmidt 教授の下で、AGE/RAGE シグナルが糖尿における血管合併症の発症に重要であることを明らかにした(Schmidt et al., J Clin Invest. 1995, Wautier et al., J Clin Invest. 1996)。更に、RAGE の新たなリガンドとして HMGB1 を同定し、脳内(Hori et al., J Biol Chem. 1995)及び癌組織(Taguchi et al., Nature, 2000)における機能を報告した。帰国後、更に複数の RAGE リガンドを報告し(Miyata et al., J Clin Invest. 1996, Takuma et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2009) RAGE が広く炎症応答を惹起する「パターン認識受容体」であるとの概念を確立させた。その後、研究代表者は、Schmidt 教授に加えて、赴任先の金沢大学で山本教授(生化学)、中田教授(脳神経外科)とも共同研究を開始し、RAGE が脳梗塞及びくも膜下出血の病態形成にも深く関与すること(Kamide et al., Neurochem Int. 2021)更に、RAGE に対するおとり蛋白質として働く可溶性 RAGE(sRAGE)(図1)が、これら疾患に対する治療薬(Kamide et al., Neurochem Int. 2021)およびバイオマーカー(Aida et al., J Neurosurg. 2019))として有用であることを見出した。以上の背景のもと、研究代表者は「RAGE は糖尿病のみならず脳血管障害後の血管病態、炎症、更には神経細胞死にも関与するのではないか?」という仮説に至った。

本研究で注目した RAGE/DIAPH1 阻害化合物は、まず、Schmidt 教授が RAGE の細胞内シグナル伝達因子として細胞骨格関連分子 DIAPH1 を同定し(Hudson et al., J Biol Chem. 2008)、次に、RAGE と DIAPH1 の結合を阻害する化合物の探索を行うことで得られたものである。最終的に13種類の化合物が同定され、培養細胞における細胞遊走阻害作用、サイトカイン分泌抑制作用、糖尿病モデルマウスにおける心筋保護作用などが報告された(Manigrasso et al., Sci Rep. 2016)。実際に Schmidt 教授の研究室を訪れ協議の上、本研究ではその中で最も強い効果を示すと考えられた compound11 を中心に解析することとした。



## 2. 研究の目的

上記の通り、本研究では特に新規 RAGE シグナル阻害剤である RAGE/DIAPH1 阻害化合物 compound11 に着目した。本研究の第一の目的は、その血管保護作用、抗炎症作用、神経保護作用をマウスくも膜下出血(SAH)モデル、及びマウス脳梗塞(MCAO)モデルを用いて検証することである。そして、第二の目的は細胞特異的 RAGE 欠損マウスなどを用いて、特にどの細胞の RAGE シグナルが最も重要であるかを明らかにすることである。

## 3. 研究の方法

### 3 - 1. マウス

野生型(WT)マウス、RAGE ノックアウト(KO)マウス、血管特異的(Tie2 Cre) RAGE コンディショナルノックアウト(cKO)マウス、好中球特異的(LysM Cre) RAGE cKO マウスは、金沢大学疾患モデル総合研究センター 実験動物研究施設で飼育した。すべての動物実験は金沢大学実験委員会の承認(AP-173875)を得て実験を行った。

### 3 - 2 . 試薬など

新規 RAGE 阻害剤 Compound11 ( Manigrasso et al., Sci Rep. 2016 ) は Schmidt 教授とも協議のうえ合成した。マウスへの投与については、ピーナッツオイルに 1mg/ml で溶解し、5mg/kg で腹腔投与した。

### 3 - 2 . くも膜下出血および脳梗塞モデルマウス

実験には 8 週から 12 週令の雄マウスを使用した。くも膜下出血モデルは、先端を鋭利にしたナイロン製フィラメントを麻酔下のマウス左側内頸動脈から前大脳動脈及び中大脳動脈分岐部まで侵入させ、更に穿破させることで作製した。その後、一定時間後の臨床症状を Neurological Score (Sugawara et al., J Neurosci Methods 2008)、Inclined-plane Test (Ishii et al., Cell death Dis, 2012) で評価した。くも膜下出血後の血管攣縮、及び脳循環については墨汁染色 (Suzuki et al., Ann Neurol 2010) により評価した。Compound11 は SAH 発症直後及び 12 時間後に投与し、24 時間後に臨床症状及び血管攣縮の程度を評価した。脳梗塞モデルは、側頭骨から中大脳動脈にアプローチし、それを直接結紮することで閉塞するモデルを作製した (中大脳動脈永久閉塞モデル)。Compound11 は MCAO 後 5 日から連日投与し、2 週間後の段階で臨床症状及び梗塞巣の大きさを評価した。

組織学的及び免疫組織化学は、マウスを 4% パラホルムアルデヒドにて還流固定した後に脳を取り出し、ショ糖置換後、凍結切片を作製して行った。遺伝子発現変化については、マウスを PBS で還流固定した後脳を取り出し、RNA を抽出後、RT-qPCR を行うことで評価した。

### 3 - 3 .

好中球の遊走能については、マウス骨髄由来細胞をトランスウエル上段に入れ、下段への遊走数をカウントすることで行った。

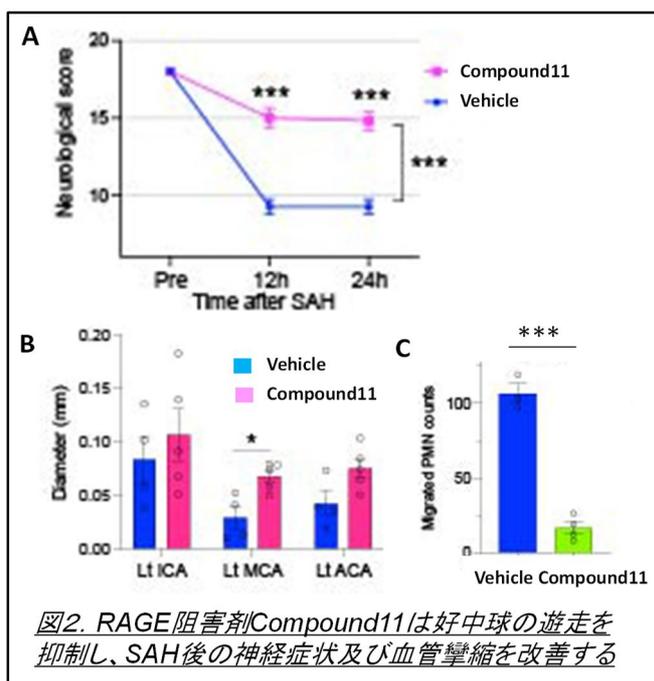


図2. RAGE 阻害剤 Compound11 は好中球の遊走を抑制し、SAH 後の神経症状及び血管攣縮を改善する

## 4 . 研究成果

### 4 - 1 . 脳血管障害モデルマウスにおける Compound11 の効果

マウス SAH 発症直後、及び 12 時間後に compound11 を腹腔投与したところ、12 時間後、24 時間後の臨床症状は有意に改善した (\*\* $p < 0.001$ ) ( 図 2 A )。更に墨汁染色の結果から、血管穿破側の血管攣縮が有意に軽減していた (\* $p < 0.05$ ) ( 図 2 B )。更に骨髄由来好中球の遊走能を測定したところ、Compound11 により著しく抑制されることが明らかになった (\*\* $p < 0.001$ )。

### 4 - 2 . 病態下で重要な細胞特異的 RAGE シグナルの同定

脳血管障害後の細胞特異的 RAGE シグナルの重要性を明らかにするため、全身型 RAGE KO マウスに加えて、血管特異的 (Tie2 Cre) RAGE cKO マウス、好中球特異的 (LysM Cre) RAGE cKO マウスを用いて検討した。その結果、Tie2 Cre RAGE cKO マウスにおいてはコントロール (floxed マウス) に比し神経症状、血管攣縮のいずれも改善は認めなかったが、LysM Cre RAGE cKO マウスにおいては全身型 RAGE KO マウスと同程度の改善を認めた ( 図 3 )。

これらのことから、SAH 後の病態形成に好中球由来の RAGE が深く関わり、新規 RAGE 阻害化合物である compound11 が、新たな SAH 治療薬候補となる可能性が示された。

SAH モデルに於ける保護効果に比し、MCAO においては compound11 の効果が明らかではなかった。その原因は不明であるが、可能性として、投与時期 (MCAO 後 5 日から投与) や脳梗塞モデル (永久閉塞モデル) の可能性が考えられる。引き続き、他のモデルでの検証が必要であると考えられる。

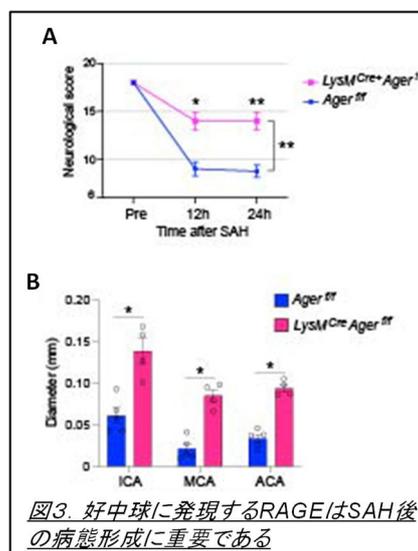


図3. 好中球に発現する RAGE は SAH 後の病態形成に重要である

本研究では、若手研究者を Schmidt 教授の研究室に派遣することができ、また、日本に Schmidt 教授を招いて国際シンポジウム International symposium on diabetes and glycation biology を開催し、RAGE シグナルの種々病態への関与について意見交換をすることができた。COVID-19 パンデミックの影響で一時的に若手研究者の派遣が困難な時期もあったが、Schmidt 教授とはオンラインで情報交換を行い、必要な実験は日本、米国双方で継続的に行った。そして、好中球由来の RAGE がくも膜下出血直後の炎症を誘発し、脳血管攣縮を引き起こすことを明らかにした。また、本研究を通じて、くも膜下出血の病態形成に重要である早期脳損傷の形成に交感神経系の過活動が重要であることも明らかにすることができた (Demura et al., Stroke. 2022)。今後、くも膜下出血後の病態、特に早期脳損傷と交感神経系の過活動、更に RAGE との関連が明らかになることが期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 31件 / うち国際共著 25件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Shimada Mari Dias, Noda Masao, Kosu Ryota, Takaso Yuji, Sugimoto Hisashi, Ito Makoto, Yoshizaki Tomokazu, Hori Osamu	4. 巻 13
2. 論文標題 Macrophage depletion attenuates degeneration of spiral ganglion neurons in kanamycin-induced unilateral hearing loss model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-43927-9	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 Hattori Tsuyoshi, Cherepanov Stanislav M, Sakaga Ryo, Roboon Jureepon, Nguyen Dinh Thi, Ishii Hiroshi, Takarada Iemata Mika, Nishiuchi Takumi, Kannon Takayuki, Hosomichi Kazuyoshi, Tajima Atsushi, Yamamoto Yasuhiko, Okamoto Hiroshi, Sugawara Akira, Higashida Haruhiro, Hori Osamu	4. 巻 42
2. 論文標題 Postnatal expression of CD38 in astrocytes regulates synapse formation and adult social memory	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 1-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2022111247	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 該当する
1. 著者名 Melnikova Anastasiia, Ishii Hiroshi, Tamatani Takashi, Hattori Tsuyoshi, Takarada-Iemata Mika, Hori Osamu	4. 巻 195
2. 論文標題 Neuroprotective role of calreticulin after spinal cord injury in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 29 ~ 36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2023.05.005	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 Demura Munehiro, Ishii Hiroshi, Takarada-Iemata Mika, Kamide Tomoya, Yoshikawa Akifumi, Nakada Mitsutoshi, Hori Osamu	4. 巻 54
2. 論文標題 Sympathetic Nervous Hyperactivity Impairs Microcirculation Leading to Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Stroke	6. 最初と最後の頁 1645 ~ 1655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/STROKEAHA.123.042799	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 Tanaka T, Nguyen DT, Kwankaew N, Sumizono M, Shinoda R, Ishii H, Takarada-Iemata M, Hattori T, Oyadamari S, Kato N, Mori K, Hori O	4. 巻 online ahead of print
2. 論文標題 ATF6 Deficiency Elicits Anxiety-like Behavior and Hyperactivity Under Stress Conditions.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurochem Res.	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11064-023-03900-4	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 Fan Q, Takarada-Iemata M, Okitani N, Tamatani T, Ishii H, Hattori T, Kiryu-Seo S, Kiyama H, Hori O	4. 巻 71(3)
2. 論文標題 Brain injury triggers cell-type-specific and time-dependent endoplasmic reticulum stress responses	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Glia	6. 最初と最後の頁 667-681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/glia.24303	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 Roboon J, Hattori T, Nguyen DT, Ishii H, Takarada-Iemata M, Kannon T, Hosomichi K, Maejima T, Saito K, Shinmyo Y, Mieda M, Tajima A, Kawasaki H, Hori O.	4. 巻 eCollection
2. 論文標題 Isolation of ferret astrocytes reveals their morphological, transcriptional, and functional differences from mouse astrocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Cell Neurosci	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncel.2022.877131	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 該当する

1. 著者名 Higashida H, Furuhashi K, Lopatina O, Gerasimenko M, Hori O, Hattori T, Hayashi Y, Cherepanov SM, Shabalova AA, Salmina AB, Minami K, Yuh T, Tsuji C, Fu P, Liu Z, Luo S, Zhang A, Yokoyama S, Shuto S, Watanabe M, Fujiwara K, Munesue SI, Harashima A, Yamamoto Y	4. 巻 eCollection
2. 論文標題 Oxytocin Dynamics in the Body and Brain Regulated by the Receptor for Advanced Glycation End-Products, CD38, CD157, and Nicotinamide Riboside.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Neurosci.	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2022.858070	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 該当する

1. 著者名 Leerach N, Munesue S, Harashima A, Kimura K, Oshima Y, Kawano S, Tanaka M, Niimura A, Sakulsak N, Yamamoto H, Hori O, Yamamoto Y	4. 巻 555
2. 論文標題 RAGE signaling antagonist suppresses mouse macrophage foam cell formation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 74-80.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.03.139.	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 該当する

1. 著者名 Roboon J, Hattori T, Ishii H, Takarada-Iemata M, Nguyen DT, Heer CD, O'Meally D, Brenner C, Yamamoto Y, Okamoto H, Higashida H, Hori O	4. 巻 158(2)
2. 論文標題 Inhibition of CD38 and supplementation of nicotinamide riboside ameliorate lipopolysaccharide-induced microglial and astrocytic neuroinflammation by increasing NAD	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Neurochem	6. 最初と最後の頁 311-32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.15367.	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 Nguyen DT, Le TM, Hattori T, Takarada-Iemata M, Ishii H, Roboon J, Tamatani T, Kannon T, Hosomichi K, Tajima A, Taniuchi S, Miyake M, Oyadomari S, Tanaka T, Kato N, Saito S, Mori K, Hori O.	4. 巻 11(1)
2. 論文標題 ATF6 -calreticulin axis promotes neuronal survival under endoplasmic reticulum stress and excitotoxicity.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 13086
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-92529-w	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 該当する

1. 著者名 Liu X, Kinoshita M, Shinohara H, Hori O, Ozaki N, Nakada M.	4. 巻 35
2. 論文標題 Commissure: Correlations with Diffusion Spectrum Imaging Tractography and Clinical Relevance in Gliomas.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Topogr.	6. 最初と最後の頁 22-240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10548-021-00879-5.	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 Shinmyo Y, Saito K, Hamabe-Horiike T, Kameya N, Ando A, Kawasaki K, Duong TAD, Sakashita M, Roboon J, Hattori T, Kannon T, Hosomichi K, Slezak M, Holt MG, Tajima A, Hori O, Kawasaki H	4. 巻 8(10)
2. 論文標題 Localized astrogenesis regulates gyrification of the cerebral cortex	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Adv	6. 最初と最後の頁 eabi5209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abi5209	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 Shinohara Harumichi, Liu Xiaoliang, Nakajima Riho, Kinoshita Masashi, Ozaki Noriyuki, Hori Osamu, Nakada Mitsutoshi	4. 巻 30
2. 論文標題 Pyramid-Shape Crossings and Intercrossing Fibers Are Key Elements for Construction of the Neural Network in the Superficial White Matter of the Human Cerebrum	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 5218 ~ 5228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhaa080	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 Liu Xiaoliang, Kinoshita Masashi, Shinohara Harumichi, Hori Osamu, Ozaki Noriyuki, Hatta Toshihisa, Honma Satoru, Nakada Mitsutoshi	4. 巻 77
2. 論文標題 Direct evidence of the relationship between brain metastatic adenocarcinoma and white matter fibers: A fiber dissection and diffusion tensor imaging tractography study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 55 ~ 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jocn.2020.05.043	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 Shimizu Yu, Harashima Ai, Munesue Seiichi, Oishi Masahiro, Hattori Tsuyoshi, Hori Osamu, Kitao Yasuko, Yamamoto Hiroshi, Leerach Nontaphat, Nakada Mitsutoshi, Yamamoto Yasuhiko, Hayashi Yasuhiko	4. 巻 11
2. 論文標題 Neuroprotective Effects of Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation End-products in Brain Ischemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Aging and disease	6. 最初と最後の頁 547 ~ 558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14336/AD.2019.0715	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 該当する

1. 著者名 Takaso Yuji, Noda Masao, Hattori Tsuyoshi, Roboon Jureepon, Hatano Miyako, Sugimoto Hisashi, Brenner Charles, Yamamoto Yasuhiko, Okamoto Hiroshi, Higashida Haruhiro, Ito Makoto, Yoshizaki Tomokazu, Hori Osamu	4. 巻 10
2. 論文標題 Deletion of CD38 and supplementation of NAD+ attenuate axon degeneration in a mouse facial nerve axotomy model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-73984-3	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 該当する

1. 著者名 Nakano-Kobayashi A., Fukumoto A., Morizane A., Nguyen D. T., Le T. M., Hashida K., Hosoya T., Takahashi R., Takahashi J., Hori O., Hagiwara M.	4. 巻 6
2. 論文標題 Therapeutics potentiating microglial p21-Nrf2 axis can rescue neurodegeneration caused by neuroinflammation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 1428 ~ 1428
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abc1428	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 該当する

1. 著者名 Takarada-Iemata Mika, Yoshihara Toru, Okitani Nahoko, Iwata Keiko, Hattori Tsuyoshi, Ishii Hiroshi, Roboon Jureepon, Nguyen Dinh Thi, Fan Qiyang, Tamatani Takashi, Nishiuchi Takumi, Asano Masahide, Hori Osamu	4. 巻 743
2. 論文標題 Abnormal social behavior and altered gene expression in mice lacking NDRG2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 135563 ~ 135563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2020.135563	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 Liu X, Kinoshita M, Shinohara H, Hori O, Ozaki N, Nakada M	4. 巻 25
2. 論文標題 Does the superior fronto-occipital fascicle exist in the human brain? Fiber dissection and brain functional mapping in 90 patients with gliomas.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroimage Clin	6. 最初と最後の頁 102192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nicl.2020.102192.	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 該当する

1. 著者名 Higashida H, Hashii M, Tanaka Y, Matsukawa S, Higuchi Y, Gabata R, Tsubomoto M, Seishima N, Teramachi M, Kamijima T, Hattori T, Horii O, Tsuji C, Cherepanov SM, Shabalova AA, Gerasimenko M, Minami K, Yokoyama S, Munesue SI, Harashima A, Yamamoto Y, Salmina AB, Lopatina O.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 CD38, CD157, and RAGE as Molecular Determinants for Social Behavior.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cells.	6. 最初と最後の頁 62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9010062.	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 該当する

1. 著者名 Aida Y, Kamide T, Ishii H, Kitao Y, Uchiyama N, Nakada M, Horii O.	4. 巻 Nov 1
2. 論文標題 Soluble receptor for advanced glycation end products as a biomarker of symptomatic vasospasm in subarachnoid hemorrhage.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurosurg.	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2019.8.JNS191269.	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 Roboon J, Hattori T, Ishii H, Takarada-Iemata M, Le TM, Shiraishi Y, Ozaki N, Yamamoto Y, Sugawara A, Okamoto H, Higashida H, Kitao Y, Horii O.	4. 巻 13
2. 論文標題 Deletion of CD38 Suppresses Glial Activation and Neuroinflammation in a Mouse Model of Demyelination.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Cell Neurosci.	6. 最初と最後の頁 258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncel.2019.00258	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 該当する

1. 著者名 Tsuchiya K, Nakajima S, Hosojima S, Nguyen DT, Hattori T, Le TM, Horii O, Mahib MR, Yamaguchi Y, Miura M, Kinoshita T, Kushiya H, Sakurai M, Shiroishi T, Suda T	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Caspase-1 initiates apoptosis in the absence of gasdermin D	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 2091
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-09753-2.	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 該当する

1. 著者名 Tsuchiya K Nakajima S, Hosojima S, Nguyen DT, Hattori T, Le TM, Hori O, Mahib MR, Yamaguchi Y, Miura M, Kinoshita T, Kushiya H, Sakurai M, Shiroishi T, Suda T	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Caspase-1 initiates apoptosis in the absence of gasdermin D	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 2091
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takeichi T, Hori O, Hattori T, Kiryu K, Zuka M, Kitamura O	4. 巻 703
2. 論文標題 Pre-administration of low-dose methamphetamine enhances movement and neural activity after high-dose methamphetamine administration in the striatum	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurosci Lett	6. 最初と最後の頁 119-124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2019.03.023	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 Noda M, Hatano M, Hattori T, Takarada-Iemata M, Shinozaki T, Sugimoto H, Ito M, Yoshizaki T, Hori O.	4. 巻 703
2. 論文標題 Microglial activation in the cochlear nucleus after early hearing loss in rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 119-124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2019.02.006	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 Yamamoto Y, Liang M, Munesue S, Deguchi K, Harashima A, Furuhashi K, Yui T, Zhong J, Akther S, Goto H, Eguchi Y, Kitao Y, Hori O et al.	4. 巻 2
2. 論文標題 Vascular RAGE transports oxytocin into the brain to elicit its maternal bonding behaviour in mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Commun Biol	6. 最初と最後の頁 76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-019-0325-6	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 該当する

1. 著者名 Takakura K, Takatou S, Tomiyama R, Le TM, Nguyen DT, Nakamura Y, Konishi T, Matsugo S, Hori O.	4. 巻 137(3)
2. 論文標題 Inhibition of nuclear factor- B p65 phosphorylation by 3,4-dihydroxybenzalacetone and caffeic acid phenethyl ester.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Pharmacol Sci	6. 最初と最後の頁 248-255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2018.07.003	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 Takarada-Iemata M, Yoshikawa A, Ta HM, Okitani N, Nishiuchi T, Aida Y, Kamide T, Hattori T, Ishii H, Tamatani T, Le TM, Roboon J, Kitao Y, Matsuyama T, Nakada M, Hori O	4. 巻 66(7)
2. 論文標題 N-myc downstream-regulated gene 2 protects blood-brain barrier integrity following cerebral ischemia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Glia	6. 最初と最後の頁 1432-1446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/glia.23315	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 Le TM, Takarada-Iemata M, Ta HM, Roboon J, Ishii H, Tamatani T, Kitao Y, Hattori T, Hori O	4. 巻 145(2)
2. 論文標題 Ndrgr2 deficiency ameliorates neurodegeneration in experimental autoimmune encephalomyelitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Neurochem	6. 最初と最後の頁 139-153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.14294	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27件（うち招待講演 6件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 堀 修
2. 発表標題 脳虚血における小胞体ストレス
3. 学会等名 第64回日本神経病理学会総会学術研究会・第66回日本神経化学学会大会 合同大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宝田 美佳、堀 修
2. 発表標題 脳損傷後の小胞体ストレス応答は細胞タイプに特異的な時間依存性パターンを示す
3. 学会等名 第64回日本神経病理学会総会学術研究会・第66回日本神経化学学会大会 合同大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 服部 剛志、堀 修
2. 発表標題 高等哺乳類動物フェレットアストロサイトの細胞形態、遺伝子発現、機能解析
3. 学会等名 第64回日本神経病理学会総会学術研究会・第66回日本神経化学学会大会 合同大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宝田 美佳、堀 修
2. 発表標題 神経傷害が誘導する小胞体ストレス応答とグリア細胞活性化
3. 学会等名 第53回 日本神経精神薬理学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 第53回 日本神経精神薬理学会年会
2. 発表標題 A role of CD38 for neuronal cell death and NAD+ level
3. 学会等名 第129回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 服部剛志 堀修
2. 発表標題 Astroglial CD38 regulates social memory and synapse formation in the medial prefrontal cortex
3. 学会等名 Neuro2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石井宏史、堀修
2. 発表標題 DAMPs receptor-dependent leukocyte accumulation is critical pathology of cerebral vasospasm/neuronal dysfunction after subarachnoid hemorrhage
3. 学会等名 Neuro2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宝田美佳、堀修
2. 発表標題 Brain injury triggers cell-type-specific endoplasmic reticulum stress responses in different time courses
3. 学会等名 Neuro2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石井宏史、堀修
2. 発表標題 くも膜下出血後のDAMPs依存的好中球炎症による脳血管攣縮分子病態
3. 学会等名 日本分子脳神経外科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Anastasiia Melnicova, Osamu Hori
2. 発表標題 The protective role of calreticulin in a mouse model of spinal cord injury
3. 学会等名 第82回日本解剖学会中部支部学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Qiyang Fan , Mika Takarada-Iemata, Osamu Hori,
2. 発表標題 Brain damage triggers endoplasmic reticulum stress response in various cells over different time courses
3. 学会等名 第81回 日本解剖学会中部支部学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mika Takarada-Iemata, Osamu Hori
2. 発表標題 Endoplasmic reticulum stress response of glial cells contributes to neuronal survival after optic nerve injury
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Melnikova Anastasiia, Osamu Hori
2. 発表標題 The protective role of calreticulin in a mouse model of spinal cord injury
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 服部 剛志、堀 修
2. 発表標題 アストロサイトCD38による記憶の制御
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会・第98回日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 範 啓エン、宝田 美佳、堀 修
2. 発表標題 脳損傷後の小胞体ストレス応答の細胞・時間特異性
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会・第98回日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂賀 綾、堀 修
2. 発表標題 マウス下垂体血管内皮細胞におけるCD38の発現
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会・第98回日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宝田美佳、堀修
2. 発表標題 Neuroprotective role of glial ATF6 pathway in optic nerve injury
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会合同年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 服部剛志、堀修
2. 発表標題 脳発達と社会性行動におけるアストロサイトCD38の役割
3. 学会等名 第49回日本神経精神薬理学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石井宏史、堀修
2. 発表標題 DAMPs-dependent neutrophil migration is critical pathology in cerebral vasospasm after SAH
3. 学会等名 第62回日本脳循環代謝学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宝田美佳、堀修
2. 発表標題 脳梗塞後のグリアストレス応答を介した神経血管保護作用
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宝田美佳、堀修
2. 発表標題 脳虚血病態におけるストレス応答性分子の保護的効果
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宝田美佳、堀修
2. 発表標題 Protective role of NDRG2 in blood-brain barrier integrity following ischemia
3. 学会等名 International Conference on Neurovascular and Neurodegenerative Diseases (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 服部剛志、堀修
2. 発表標題 アストロサイトCD38による神経発達制御機構
3. 学会等名 日本解剖学会 第78回中部支部学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石井宏史、堀修
2. 発表標題 Peripheral leukocyte accumulation in the brain is critical pathology of cerebral vasospasm/neuronal dysfunction after subdural arachnoid hemorrhage
3. 学会等名 日本解剖学会 第78回中部支部学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宝田美佳、堀修
2. 発表標題 視神経傷害後の網膜神経節細胞生存における小胞体ストレス応答ATF6経路の役割
3. 学会等名 日本解剖学会 第78回中部支部学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 服部剛志、堀修
2. 発表標題 The role of CD38 for neuronal and glial development
3. 学会等名 第61回日本神経化学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宝田美佳、堀修
2. 発表標題 アストロサイトによる脳梗塞後の血液脳関門制御
3. 学会等名 第61回日本神経化学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 脳血管攣縮抑制剤	発明者 石井 宏史、堀 修	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-152739	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>金沢大学医薬保険研究域医学系 神経解剖学  <a href="https://med03.w3.kanazawa-u.ac.jp/">https://med03.w3.kanazawa-u.ac.jp/</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	宝田 美佳  (Takarada Mika)  (40565412)	金沢大学・医学系・助教   (13301)	
研究分担者	石井 宏史  (Ishii Hiroshi)  (90634171)	金沢大学・医学系・助教   (13301)	

## 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5件

国際研究集会 New Frontier in Neuroscience 2021	開催年 2021年～2021年
国際研究集会 New Frontier in Neuroscience 2020	開催年 2020年～2020年
国際研究集会 International Symposium on Chronic Disease and Glycation Biology	開催年 2020年～2020年
国際研究集会 New Frontier in Neuroscience 2020 International Symposium on Neural Development, Regeneration & Diseases	開催年 2020年～2020年
国際研究集会 International Symposium on Chronic Disease and Glycation Biology	開催年 2019年～2019年

## 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	ニューヨーク大学		