

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：82674

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2020

課題番号：19K22834

研究課題名（和文）活性酸素シグナルー毒性物質から脳内生理活性物質へのパラダイムシフトー

研究課題名（英文）Reactive oxygen species; physiological role in the brain

研究代表者

遠藤 昌吾（Endo, Shogo）

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・東京都健康長寿医療センター研究所・研究部長

研究者番号：60192514

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）：生物に細胞死、ガン化、老化等をもたらす活性酸素(Reactive Oxygen Species; ROS)が、様々な生理機能を有することが明らかにされた。本研究では小脳におけるROSの機能について以下のことを明らかにした；1)ROSが生理的な神経活動により産生されること、2)ROSを消去する物質は運動記憶やそれを支える神経可塑性に關与すること、3)ROS及びROS依存的に産生される8-ニトロ-cGMPは、プルキンエ細胞内カルシウム放出の制御を介して神経可塑性の方向性に影響を与えること。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗酸化物質（ビタミンCやEなど）は、ROSが招く老化やガンなどの悪玉作用を抑制するとして抗加齢や健康増進のために補助食品として広く一般に用いられている。一方で、通常の食事を摂ればこのような補助食品は不要であるとも報告されている。本研究では、脳においてROSが神経可塑性、運動記憶に重要であることを示した。そして、過剰なビタミンC/EやROSを除去する物質の投与が可塑性や記憶を阻害することも示した。したがって、ROSは必ずしも除去すれば良いわけではなく、抗酸化物質の利用や過剰摂取に注意を要することが考えられる。

研究成果の概要（英文）：Reactive Oxygen Species (ROS) damages DNA and proteins through their chemical modifications. Because these lead to cell death, cancer and aging-related physiological issues in our body, ROS is thought to be “harmful molecule” in our common knowledge. On the other hand, recent studies suggest ROS plays physiological roles in cells and tissues. In this study, using biochemical and electrophysiological techniques, and behavioral and imaging analyses, we examined ROS's roles in cerebellum and found followings; 1) ROS generated by physiological patterns of neuronal activities; 2) ROS is involved in cerebellum-dependent motor memory and neuronal plasticity; 3) ROS-8-nitro-cGMP pathway affects the neuronal plasticity direction in a calcium-dependent manner in Purkinje cells. The results indicate that ROS is “physiological messenger” and is involved in higher brain functions. Future studies may clarify mechanism of ROS production and ROS-dependent long-term memory based on this study.

研究分野：神経科学

キーワード：ROS 8-nitro-cGMP 小脳 運動記憶 神経可塑性 LTP/LTD NO

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

抗酸化物質、ROS、運動と 8-ニトロ-cGMP

運動は生物の生存に必須である。運動に伴い発生する過剰な活性酸素種(ROS)はタンパク質や DNA を損傷し、タンパク質の機能異常、遺伝子変異、そして、ミトコンドリアなどの細胞内小器官の機能低下を引き起こす。このような異常は生物に細胞死、ガン化、老化等をもたらすとされている。細胞や生物にとって“悪役”である ROS の排除はアスコルビン酸(ビタミン C)等の内因性抗酸化物質、そして、カタラーゼやスーパーオキシドディスムターゼ等が担うが、進化の過程で悪役 ROS を完全に排除する機構は生物に備えられなかった。それゆえ、ROS は何らかの生理的機能を有する事が考えられてきた。

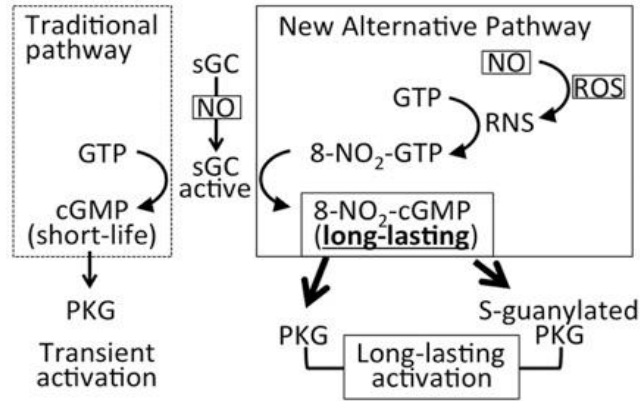


図1 cGMP が産生されるのか(左)、8-ニトロ-cGMP が産生されるのか(右)は、ROS と NO の共存により決定される。NO, nitric oxide; RNS, reactive nitrogen species; ROS, reactive oxygen species; sGC, soluble guanylate cyclase.

最近、ROS は NO 系と相互作用して、新規セカンドメッセンジャー8-ニトロ-cGMP を産生する事が明らかにされた(図1)。8-ニトロ-cGMP は cGMP と同様の生理作用を有し、かつ、長寿命である。長寿命 8-ニトロ-cGMP か短寿命 cGMP か、どちらが産生されるのかは、“ROS” が共存するかないかにより決定される(図1)。すなわち、8-ニトロ-cGMP の産生に必要な 8-ニトロ-GTP の産生には短寿命の ROS と短寿命の NO との共存が必要である(図1)。

ROS の産生は運動終了後約 45 分後にピークに達する。運動終了後 15 分間や 1 時間以上の休憩では十分な ROS が存在しないために運動開始により NO が産生されても 8-ニトロ-GTP 産生量は低い。NO 産生と ROS 産生の消長は運動学習における休憩の長さやトレーニング間隔の重要性を示唆し、また、抗酸化物質として一般に利用されているアスコルビン酸の恒常的摂取が運動能力低下を招くという最近の報告は、ROS-NO 系が運動学習に影響を及ぼすことを予想させる。

運動モデルと小脳機能・小脳可塑性

小脳は運動の正確さや滑らかさそして素早さを担う記憶を担当する。小脳は運動リハビリテーションでも重要である。本研究では運動のモデルとして、小脳依存性の歩行の外乱適応及び視機性眼球応答(OKR, optokinetic response)を用いる。

OKR は、歩行よりも単純な運動記憶モデルである。外界が動いた時に同じ方向に眼球が動き景色がぶれずに見える。この現象は OKR と呼ばれる。OKR 適応では、マウスに左右に往復振動するスクリーンを見せることで徐々に増加する眼球運動を解析する。

歩行の外乱適応や OKR は小脳依存性の学習である。これらの運動学習を支える神経可塑性である小脳 LTD(long-term depression)には NO(一酸化窒素)が必須である。また、このような運動学習に伴う活発な神経活動後には ATP 合成のために ROS が産生される。

NO は、小脳 LTD に加えて小脳に依存する歩行制御や OKR にも関与する。NO は運動記憶の維持に重要である。たとえば、NO 合成酵素の補酵素テトラヒドロbiopterin は運動機能を改善する。一方、NO 消去剤は歩行の外乱適応を阻害し、NO 合成酵素阻害剤投与や NO 合成酵素遺伝子欠損により OKR に障害が生じる。

本研究では、小脳依存性の運動のモデルとして、歩行及び OKR を用いて、抗酸化物質が及ぼす運動学習への影響の研究及び NO-ROS の相互作用により生成される新しいシグナル分子 8-ニトロ-cGMP に関する研究を遂行する。

2. 研究の目的

上記の背景をもとにして、本研究ではスポーツ飲料や食品等に広く用いられる添加物であり、内因性抗酸化物質であるアスコルビン酸などに着目して、「アスコルビン酸等の摂取が ROS-8-ニトロ-cGMP シグナル系および運動記憶に影響を与える」という仮説を検証する。

さらに、抗酸化物質と ROS の下流で運動記憶に影響を与えられ「ROS と 8-ニト

ロ-cGMP」に着目し、これらの分子が長期運動記憶に関与する機構を融合的な研究により、「ROSそして ROS シグナルにより生じる新規セカンドメッセンジャー8-ニトロ-cGMP が長期運動記憶に関与する」という仮説を検証した。

3. 研究の方法

恒常的な摂取が運動能力を低下させる事が最近明らかにされた内在性の抗酸化物質であるアスコルビン酸（ビタミン C）及び α -tocopherol(ビタミン E)が運動記憶へ及ぼす影響について検討した。運動記憶のモデルとして、関与する神経系が明らかにされ、記憶の座が同定されている視機能性眼球応答(optokinetic response, OKR)を用いた。さらに、抗酸化物質の影響下にあるROS(活性酸素種)と NO(一酸化窒素)から生じる 8-ニトロ-cGMP が運動記憶に関与することを明らかにするために、各種の手法を融合的に用いた細胞レベルから行動レベルまでの研究を行った。

4. 研究成果

1) ROS スカベンジャー (SOD(superoxide dismutase)、カタラーゼ) 及び 8-ニトロ-cGMP 阻害剤投与による小脳依存性長期記憶の障害

ROS スカベンジャー (SOD(superoxide dismutase)とカタラーゼ) あるいは、8-ニトロ-cGMP の阻害剤である 8-ニトロ-cGMPs を小脳片葉に直接注入して、視性眼球応答順応を解析した。短期順応（記憶）に影響は与えないが、訓練 24 時間後に解析した長期順応（記憶）は、両者の投与により障害された（図 2）。

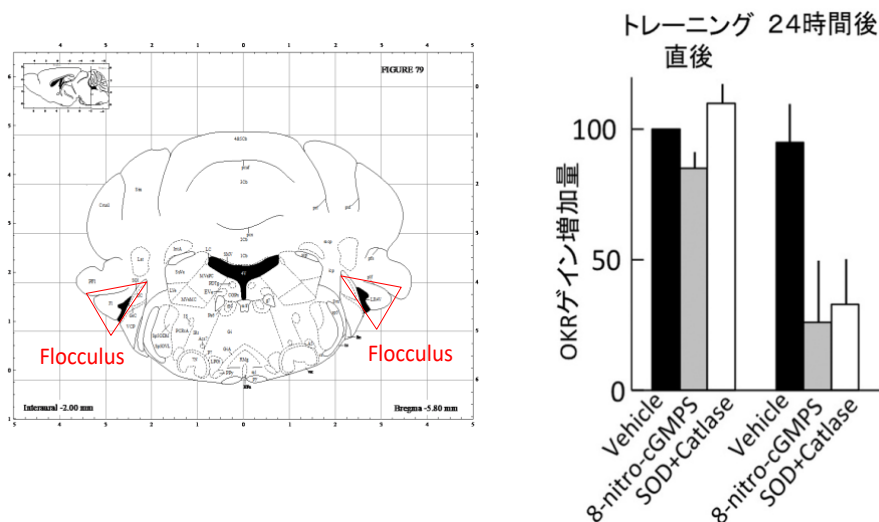


図 2 ROS スカベンジャー及び 8-ニトロ-cGMP 阻害剤投与が視性眼球応答順応に与える影響。ROS スカベンジャーあるいは 8-ニトロ-cGMP 阻害剤を片葉（Flocculus）投与したマウスの視機能性眼球応答順応を訓練直後（短期記憶）と 24 時間後（長期記憶）を解析した。

以上の結果から、ROS が小脳依存性長期記憶である視機能性眼球応答順応、小脳が重要な役割を果たす四肢協調性に必要であると考えられる。小脳依存性の記憶や行動調節に ROS が重要であるということを初めて見出した。

2) ROS スカベンジャー（ビタミン C、E）投与による四肢協調性の障害

ビタミン C 及び E は、生体内で重要な ROS スカベンジャーとして働き、ROS によるタンパク質、脂質、核酸の傷害を防ぎこれらの分子や細胞を保護するために重要である。そこで生体内の ROS 濃度を低下させるために、通常餌の約 2 倍量のビタミン C 及び E を含む餌をマウス与え、通常餌を与えたマウスとローターロードテストにより四肢協調性を比較した。4-40rpm/5min の条件下で行った。通常餌のマウスに比べて、ビタミン C と E を過剰投与したマウスでは、ローターロードに乗ってられる時間が短く、四肢協調性が劣ることが明らかとなった（図 3）。

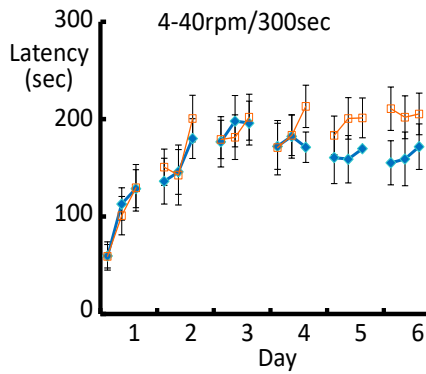


図3 ビタミンCとEの過剰投与によるマウスの四肢協調性障害。通常餌とビタミンを過剰に含む餌をマウスに8週間与えたのちに、ローターロッド試験で解析した。

3) ROSスカベンジャー (ビタミンC、E) 投与による小脳依存性長期記憶の障害

2) のビタミンC/E過剰投与マウスについて、小脳依存性記憶である視性眼球応答順応を解析した。短期順応(記憶)に影響は与えないが、訓練24時間後に解析した長期順応(記憶)は、ビタミンC/Eの過剰投与によって障害された(図4)。小脳依存性の記憶、特に、長期記憶にROSが関与する可能性を示唆する。

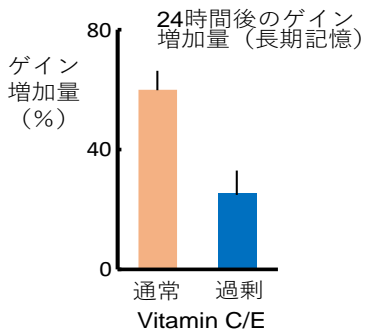


図4 ビタミンCとEの過剰投与マウスの小脳依存性記憶障害。通常餌とビタミン過剰餌を8週間マウスに与えたのちに、視性眼球順応の長期順応(長期記憶)を解析した。

4) ROSスカベンジャー (SOD(superoxide dismutase)、カタラーゼ) による小脳LTDの阻害

小脳平行線維-プルキンエ細胞シナプス(以下、平行線維シナプス)におけるシナプス可塑性、長期抑圧(long-term depression; LTD)は、視性眼球応答順応や匂膜反射条件付け学習などの小脳依存的な運動学習の細胞レベルでの基盤とされる。上記1)で視性眼球応答順応へのROSの関与が示されたことから、小脳平行線維シナプスにおけるLTD(小脳LTD)へのROSへの関与を調べた。ROSを過酸化水素へと分解するsuperoxide dismutase(SOD)及び過酸化水素を分解するカタラーゼを、ホールセルパッチクランプ記録用の電極からプルキンエ細胞内に注入したところ小脳LTDが阻害された(図5)。さらに、ROS産生酵素であるNADPHオキシダーゼ(Nox)及びデュアルオキシダーゼ(Duox)のサブタイプ非特異的な阻害薬、apocyninを同様の方法でプルキンエ細胞に投与したところ、小脳LTDの阻害が見られた。したがって、小脳プルキンエ細胞内でのROSが小脳LTDの誘導に必要であることが示された。

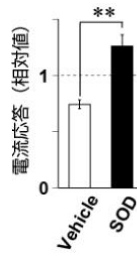
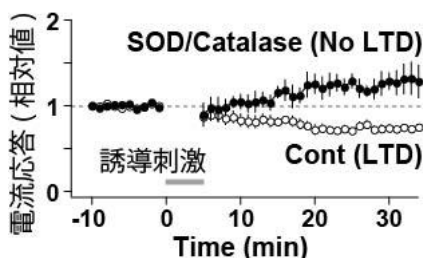


図5 SOD/カタラーゼ(catalase)による小脳LTDの阻害。SODとカタラーゼをホールセルパッチクランプ記録用の電極からプルキンエ細胞内に注入したところ小脳LTDが阻害された。(左)平行線維シナプス電流応答の時間変化。縦軸は誘導刺激前の平均値に対する相対値。(右)誘導刺激後21-30分間の平均値。

5) 8-ニトロ-cGMP阻害剤投与による小脳LTDの阻害

引き続き、上記の実験により8-ニトロ-cGMP阻害剤投与による小脳依存的な学習記憶の障害が見られたことから、8-ニトロ-cGMPの小脳LTDへの関与について調べた。8-ニトロ-cGMPの阻害剤である8-ニトロ-cGMPSをホールセルパッチクランプ記録用の電極からプルキンエ細胞内に注入したところ、小脳LTDが阻害された(図6)。

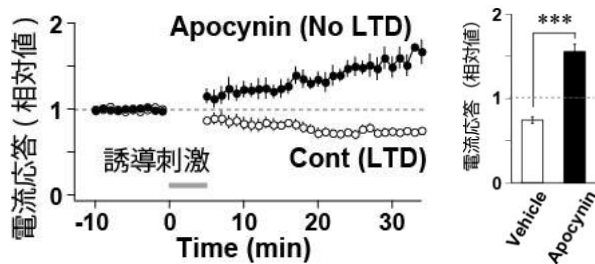


図6 Apocyninによる小脳LTDの阻害。ROS産生酵素(Nox、Duox)の阻害薬apocyninをホールセルパッチクランプ記録用の電極からプルキンエ細胞内に注入したところ小脳LTDが阻害された。(左)平行線維シナプス電流応答の時間変化。縦軸は誘導刺激前の平均値に対する相対値。(右)誘導刺激後21-30分間の平均値。

6) 8-ニトロ-cGMPによる小脳LTPの阻害

小脳LTPは平行線維シナプスの反復活動により誘導されるが、これに登上線維もしくはプルキンエ細胞の活動が同期して加わるとLTDが誘導される。したがって、LTP誘導に関わる因子は、いずれもLTD刺激により活性化されると考えられるが、LTD刺激が与えられた時はLTPに相殺されることなくLTDが誘導される。このことから、LTD刺激により活性化される何らかの因子がLTPを阻害していることが推測される。そこで、8-ニトロ-cGMPをホールセルパッチクランプ記録用の電極からプルキンエ細胞内に注入しLTPへの影響を調べたところ、LTPの阻害が見られた(図7)。またLTP誘導に必要なプルキンエ細胞内のカルシウム放出が阻害された。我々の先行研究により、ROSによる小脳LTPの阻害も報告されており、今回の結果と合わせて考えると、ROS/8-ニトロ-cGMPシグナル系は、LTD誘導に必要なシグナルを活性化するとともに、LTP誘導を阻害することでシナプス可塑性の方向を決定付けることが示された。

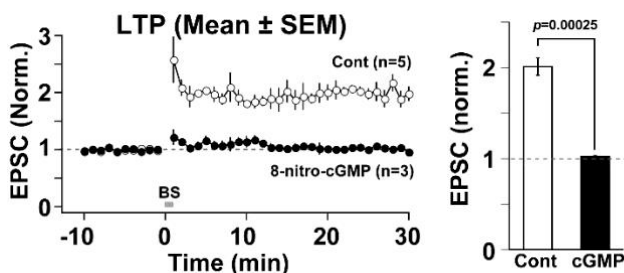


図7 8-ニトロ-cGMPによる小脳LTPの阻害。8-nitro-cGMPをホールセルパッチクランプ記録用の電極からプルキンエ細胞内に注入したところ小脳LTPが阻害された。(左)平行線維シナプス電流応答の時間変化。縦軸は誘導刺激前の平均値に対する相対値。(右)誘導刺激後21-30分間の平均値。cGMP: 8-nitro-cGMP。

7) 神経活動依存的なROS産生

ROSシグナル及びROS産生酵素の阻害により小脳LTDが阻害されることから、LTD誘導刺激によるROSの産生が推測される。そこで、小脳急性スライス標本上でのROSイメージングに着手した。現在までに様々な蛍光プローブを試した結果、AmplexRedとperoxidaseを共投与により、過酸化水素依存的なシグナル上昇が検出できるようになった(図8)。さらにLTD刺激によってもシグナル上昇が見られたことから、LTDを誘導する神経活動依存的なROS産生が示唆された。今後さらに、このLTD産生に関わるシグナリング機構の解明を進める予定である。

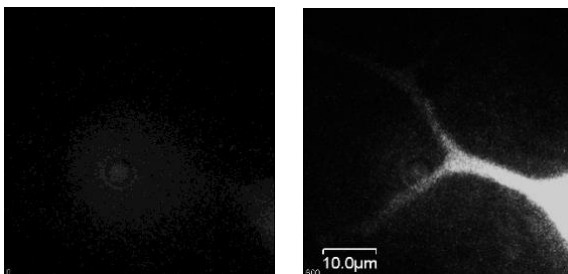


図8 蛍光プローブを用いたROSイメージングの試み。過酸化水素(H₂O₂)蛍光プローブAmplexRedをperoxidaseとともにホールセルパッチクランプ記録用の電極からプルキンエ細胞内に注入すると、細胞外からのH₂O₂投与に対するシグナル上昇が検出されるようになった。(左)H₂O₂投与前。(右)H₂O₂投与10分後。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Takahashi Keita, Yanai Shuichi, Takisawa Shoko, Kono Nozomu, Arai Hiroyuki, Nishida Yoichiro, Yokota Takanori, Endo Shogo, Ishigami Akihito	4. 巻 663
2. 論文標題 Vitamin C and vitamin E double-deficiency increased neuroinflammation and impaired conditioned fear memory	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 120 ~ 128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.abb.2019.01.003	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 -

1. 著者名 Kishimoto Yusuke, Kasamatsu Shingo, Yanai Shuichi, Endo Shogo, Akaike Takaaki, Ihara Hideshi	4. 巻 511
2. 論文標題 8-Nitro-cGMP attenuates context-dependent fear memory in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 141 ~ 147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.01.138	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 Katagiri Takaharu, Yamazaki Soh, Fukui Yuto, Aoki Kotaro, Yagita Hideo, Nishina Takashi, Mikami Tetuo, Katagiri Sayaka, Shiraishi Ayako, Kimura Soichiro, Tateda Kazuhiro, Sumimoto Hideki, Endo Shogo, Kameda Hideto, Nakano Hiroyasu	4. 巻 12
2. 論文標題 JunB plays a crucial role in development of regulatory T cells by promoting IL-2 signaling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mucosal Immunology	6. 最初と最後の頁 1104 ~ 1117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41385-019-0182-0	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 遠藤昌吾	4. 巻 55
2. 論文標題 モデルマウスを用いた記憶障害メカニズムの解析	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 859-863
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 Qian Nianchao, Ichimura Atsuhiko, Takei Daisuke, Sakaguchi Reiko, Kitani Akihiro, Nagaoka Ryohei, Tomizawa Masato, Miyazaki Yuu, Miyachi Hitoshi, Numata Tomohiro, Kakizawa Sho, Nishi Miyuki, Mori Yasuo, Takeshima Hiroshi	4. 巻 12
2. 論文標題 TRPM7 channels mediate spontaneous Ca ²⁺ fluctuations in growth plate chondrocytes that promote bone development	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science Signaling	6. 最初と最後の頁 4847 ~ 4847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scisignal.aaw4847	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 Tsumagari Ryosuke, Kakizawa Sho, Kikunaga Sakiko, Fujihara Yoshitaka, Ueda Shuji, Yamanoue Minoru, Saito Naoaki, Ikawa Masahito, Shirai Yasuhito	4. 巻 7
2. 論文標題 DGK Knock-Out Mice Show Impairments in Cerebellar Motor Coordination, LTD, and the Dendritic Development of Purkinje Cells through the Activation of PKC	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eNeuro	6. 最初と最後の頁 319 ~ 319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/ENEURO.0319-19.2020	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 遠藤昌吾	4. 巻 105
2. 論文標題 記憶を守る	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 内藤財団時報	6. 最初と最後の頁 37-37
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 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 Plano Santiago Andrs, Alessandro Mara Soledad, Trebucq Laura Luca, Endo Shogo, Golombek Diego Andrs, Chiesa Juan Jos	4. 巻 13
2. 論文標題 Role of G-Substrate in the NO/cGMP/PKG Signal Transduction Pathway for Photic Entrainment of the Hamster Circadian Clock	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ASN Neuro	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) 10.1177/1759091420984920	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 Seidl Matthias D., Fels Benedikt, Kranick Daniel, Sternberg Alexandra, Grimm Kristina, St?mpel Frank T., Pluteanu Florentina, Schulte Jan S., Heinick Alexander, Kojima Nobuhiko, Endo Shogo, Hüge Andreas, Stoll Monika, M?ller Frank U.	4. 巻 34
2. 論文標題 Induction of ICER is superseded by smICER, challenging the impact of ICER under chronic beta adrenergic stimulation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 11272 ~ 11291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201902301RR	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 Tsumagari Ryosuke, Maruo Kenta, Kakizawa Sho, Ueda Shuji, Yamanoue Minoru, Saito Hiromitsu, Suzuki Noboru, Shirai Yasuhito	4. 巻 21
2. 論文標題 Precise Regulation of the Basal PKC Activity by DGK Is Crucial for Motor Coordination	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7866 ~ 7866
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21217866	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 Kakizawa Sho, Kishimoto Yasushi, Yamamoto Shinichiro, Onga Kazuko, Yasuda Kunihiko, Miyamoto Yoshiaki, Watanabe Masahiko, Sakai Ryuichi, Mori Nozomu	4. 巻 10
2. 論文標題 Functional maintenance of calcium store by ShcB adaptor protein in cerebellar Purkinje cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14475-14475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-71414-y	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 遠藤昌吾	4. 巻 4
2. 論文標題 「神経細胞レベルのシナプス可塑性 (海馬と小脳におけるシナプス可塑性)」	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ヒトの動きの神経科学シリーズ-IV- 運動学習の脳・神経科学 (大築、鈴木、柳原編集)	6. 最初と最後の頁 20-39
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 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 遠藤昌吾	4. 巻 55
2. 論文標題 「モデルマウスを用いた記憶障害メカニズムの解析」	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 859-863
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 柳井修一、遠藤昌吾	4. 巻 273
2. 論文標題 「認知症と老化に伴う記憶低下の予防と制御 細胞内シグナル伝達系を標的として Prevention and control of age-related memory decline and dementia」	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学の歩み	6. 最初と最後の頁 1095-1101
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 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 Kakizawa S	4. 巻 2
2. 論文標題 Apelin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Handbook of Hormones (2nd Ed.) (eds Ando H, Ukena K, Nagata S)	6. 最初と最後の頁 in press
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 -

〔学会発表〕 計18件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 柳井修一、新崎智子、遠藤昌吾
2. 発表標題 PDE3阻害剤シロスタゾールによる血液脳関門・記憶機能の改善
3. 学会等名 第8回 TOBIRA研究交流フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松浦史博, 板倉紗也子, 川口慎憲, 遠藤昌吾, 佐藤泰司, 石塚俊晶, 池田健彦
2. 発表標題 細胞外シグナル制御キナーゼ(ERK)5の疼痛シグナル制御における役割
3. 学会等名 第53回日本ペインクリニック学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sho Kakizawa, Shogo Endo
2. 発表標題 Involvement of ROS - 8-nitro-cGMP signals in cerebellar long-term depression.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shuichi YANAI, Tomoko Arasaki, Shogo Endo
2. 発表標題 Concurrent administration of sub-effective doses of donepezil and phosphodiesterase 3 inhibitor cilostazol restores memory impairment in aged mice.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柿澤昌, 遠藤昌吾
2. 発表標題 レドックスシグナルによる小脳機能制御
3. 学会等名 生理学研究所 研究会「シグナル動態の可視化と操作に基づく多階層機能解析の新展開」
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S.Yanai, T.Arasaki & S.Endo
2. 発表標題 Cilostazol, a phosphodiesterase 3 inhibitor, improves blood-brain barrier integrity and ameliorates memory decline in senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8).
3. 学会等名 「次世代脳」プロジェクト 冬のシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田彩乃、宮本武典、新崎智子、遠藤昌吾
2. 発表標題 MAP kinase : ERK1 / 2遺伝子改変マウスを用いた小脳依存性記憶の解析
3. 学会等名 第72回日本動物学会・関東支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kakizawa Sho
2. 発表標題 Possible Involvement ROS in Physiological Aging through Inhibition of Protein S-nitrosylation of calcium channel
3. 学会等名 The 19th Korea-Japan Joint Symposium for Basic Gerontology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Oyamada H, Ao Y, Kudo Y, Matsuoka T, Okamoto R, Murayama T, Yamazawa T, Kakizawa S, Oguchi T, Kimura A, Yasumoto T, Mori Y, Tsuji M, Oguchi K, Kiuchi Y
2. 発表標題 Construction and integration of the All-in-One type single double-conditional shRNA expression vectors for spatio-temporal gene and/or cell targeting
3. 学会等名 NEURO2019 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 張頌文・篠崎昇平・柳井修一・松本綾子・中本英子・小林裕幸・金木正夫・遠藤昌吾・後藤佐多良・内藤久士
2. 発表標題 有酸素トレーニングが老齡マウス脳内のインスリン分解酵素のS-ニトロソ化に及ぼす影響
3. 学会等名 第74回 日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sataro Goto, Shuo-wen Chang, Shohei Shinozaki, Shuichi Yanai, Hideko Nakamoto, Ayako Matsumoto, Hisashi Naito, Hiroyuki Kobayashi, Masao Kaneki, Shogo Endo, & Zsolt Radak
2. 発表標題 Amelioration of potentially harmful oxidative and nitrosative protein modifications by regular exercise in aged animals: A molecular mechanism of the beneficial effects
3. 学会等名 11th International Association of Gerontology and Geriatrics Asia/Oceania Regional Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 多胡哲郎・豊原潤・ソウエイソウ・龍田真帆・新崎智子・柳井修一・遠藤昌吾・斉藤貴志・西道隆臣・田中浩士.
2. 発表標題 18F-標識ネオペンチルスチリルピリジンアミロイド- PETプローブの生物学的評価.
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会, 兵庫
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柳井修一・新崎智子・遠藤昌吾.
2. 発表標題 PDE3阻害剤シロスタゾール: 抗血小板薬から認知症治療薬へのドラッグ・リポジショニング.
3. 学会等名 日本心理学会第84回大会, Web
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 S. Yanai, T. Arasaki, T. Saito, T. Saido, & S. Endo.
2. 発表標題 Cilostazol, a phosphodiesterase 3 inhibitor, ameliorates spatial memory in APP knock-in mouse model of Alzheimer 's disease.
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会, Web
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kakizawa S., Endo S.
2. 発表標題 Involvement of reactive oxygen species (ROS) - 8-nitro-cGMP signals in cerebellar long-term depression.
3. 学会等名 The 12th Forum of European Neuroscience, Web (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柿澤 昌, 遠藤 昌吾.
2. 発表標題 Ca ²⁺ とレドックスシグナルによる小脳シナプス可塑性の極性決定
3. 学会等名 生理学研究所 研究会「細胞システム理解のためのシグナル応答原理解明の最前線」
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柿澤 昌.
2. 発表標題 活性酸素依存的なカルシウム恒常性システムの調節を介した小脳機能制御.
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会シンポジウム, 札幌市
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柿澤 昌, 遠藤 昌吾
2. 発表標題 Ca ²⁺ とレドックスシグナルによる小脳シナプス可塑性の極性決定.
3. 学会等名 生理学研究所 研究会「細胞システム理解のためのシグナル応答原理解明の最前線」
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

記憶神経科学、東京都老人研 https://www2.tmig.or.jp/Mn_B/Japanese/index.html
--

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	柿澤 昌 (kakizawa Sho) (40291059)	京都大学・薬学研究科・准教授 (14301)	

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			
アルゼンチン	Catholic University of Argentina	Universidad Nacional de Quilmes		
ドイツ	University Mainz	University of Erlangen	University of Nice	他2機関