

令和 2 年 6 月 18 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16H04669

研究課題名（和文）貪食型アストロサイトによる脳機能制御に関する研究

研究課題名（英文）Regulation of brain functions by phagocytic astrocytes

研究代表者

小泉 修一（KOIZUMI, Schuichi）

山梨大学・大学院総合研究部・教授

研究者番号：10280752

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,700,000円

研究成果の概要（和文）：グリア細胞が神経ネットワーク再編に果たす重要性が指摘されている。グリア細胞の一種「アストロサイト」が、脳卒中後に貪食性を獲得し、シナプスを刈込み、神経ネットワーク再編で中心的役割を果たしていることを明らかにした。脳卒中後早期、梗塞層中心部（コア領域）にはミクログリアが集積し、死細胞やその断片を貪食により脳内から除去していた。一方、梗塞層周辺部（ペナンプラ領域）では、アストロサイトが活性化し、貪食性を獲得し、弱ったシナプスを貪食により刈込み、新しい神経ネットワーク構築を行っていた。また、アストロサイトはABCA1を発現亢進させることで、貪食性に变化することも明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳機能変化は、シナプス再編により神経ネットワークが繋ぎ変わることで実現する。これまでシナプス再編は、神経細胞の自律性により制御されると考えられてきたが、グリア細胞の役割を明らかとした。脳卒中直後は主にミクログリアが、脳卒中後期には特に梗塞層の周辺部位でアストロサイトが貪食によりシナプスを刈込み、神経ネットワーク再編を行うことを明らかにした。また、アストロサイトの貪食を規定する分子として、ABCA1を見いだした。これらは、アストロサイトを上手に制御することで、神経ネットワーク再編、ひいては脳機能を制御する新しい戦略に繋がる重要な知見である。

研究成果の概要（英文）：The importance of glial cells in neural network remodeling has been pointed out. Astrocytes, a type of glial cells, acquire phagocytosis after stroke, prune synapses, and play a central role in neural network remodeling, according to a new study. Early after stroke, microglia accumulate in the center of the infarct layer (core region) and remove dead cells and their fragments from the brain by phagocytosis. On the other hand, in the periphery of the infarct layer (penumbra region), astrocytes were activated and acquired phagocytosis, reaping weakened synapses by phagocytosis and building new neural networks. We also found that astrocytes were altered to be phagocytic by increasing the expression of ABCA1.

研究分野：グリア脳科学

キーワード：アストロサイト 貪食 シナプス再編 神経ネットワーク再編 脳卒中 ミクログリア

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 脳機能の中核である、情報処理・発信におけるグリア細胞の役割が注目されている。我々の脳内では膨大な数の神経細胞が軸索や樹状突起を張り巡らし、機能的な神経ネットワークを築き上げる。生後発達の初期には、神経細胞は過剰にシナプスを形成し、余剰シナプスはその後刈り取られ、ネットワークは強化される。このように「シナプス再編」は、神経ネットワーク構築、強化、再編の基盤、つまり情報処理・発信の基盤となっているのである。しかしこれまで、神経ネットワーク再編は神経細胞の細胞自律性により担われていると考えられてきた。グリア細胞の関与が示唆されるようになったが、実際に *in vivo* で起きているのか、時期による違い、脳部位による違い、さらに正常時と疾患時の違い等々、シナプス再編のイベントに具体的にどのような関係しているのかは不明のままである。

(2) 脳内自然免疫細胞である「ミクログリア」は、脳内唯一の professional phagocytes (食食の専門細胞) であり、強力な食食作用を有することが知られている。この食食作用により、不要シナプスが刈り込まれていることが示唆されている。また、もう一つのグリア細胞である「アストロサイト」は、最近シナプス新生において中心的な役割を果たすことが明らかとなった。このように余剰シナプスはミクログリアにより刈り込まれ、不足しているシナプスはアストロサイトにより新たに作られ、ネットワークが再編される。神経ネットワーク再編におけるグリア細胞の役割とは、このように単純なのであろうか？

(3) 我々の体内では1日に10億個以上もの死細胞が生じると考えられている。しかし、我々の器官、臓器等を観察しても、細胞の死骸や断片はそれほど見当たらない。これは、死に瀕した細胞が周辺細胞にその状況を耐え、自らを食食・除去させるよう指示するためと考えられている。このような、巧みなメカニズムにより、細胞内の炎症物質や過度に活性化された酵素等の漏出が抑制され、周辺に迷惑をかけない静的な死が実現される。これまで、これら死細胞、細胞断片及び不要物質は、professional phagocytes、つまり末梢ではマクロファージ、脳内ではミクログリアが、処理すると考えられてきた。しかし、近年の研究から様々な細胞が non-professional phagocytes (食食の非専門細胞) として食食イベントに関わっていることが明らかにされている。果たして脳ではどうなのだろうか？ミクログリアだけなのだろうか？この疑問に答える。

### 2. 研究の目的

(1) アダルトシナプス再編におけるアストロサイトの役割を、脳卒中(脳梗塞)後のシナプスに注目して明らかにする。

(2) 脳梗塞回復時のアストロサイトシナプス食食をミクログリアのそれと比較検討する。特に、時空間解析により部位及びタイミングにより、両者の特徴を抽出する。

(3) アストロサイトによる細胞食食メカニズム及び責任分子を見いだす。

(4) 上記を介し、アストロサイトによるネットワーク再編の実態を解明する。

### 3. 研究の方法

研究にはマウスの一過性脳梗塞モデル(中大脳動脈閉塞;MCAO)を用いた。短時間(15分間)のMCA閉塞(虚血)後に血液を再灌流させ、その後1, 3, 7及び14日後の脳内アストロサイト及びミクログリアの形態、活性化状態を免疫組織学的(IHC)に観察した。また、アストロサイトの食食能は、IHC、免疫電子顕微鏡(iEM)及び連続ブロック面走査型電子顕微鏡(SBF-SEM)解析の3つの異なる方法を用いた。アストロサイト特異的ABCA1欠損マウスは(Astro-ABCA1-cKO)は、GLAST-CreERT2マウスとFlxed-ABCA1マウスを交配することで取得した。

### 4. 研究成果

(1) アストロサイトによる脳梗塞後のシナプス食食<sup>1, 2)</sup>

マウスMCAOモデルを用い、15分間の脳卒中(脳梗塞)を負荷しその後血流を再開させ(MCAO/再灌流)、1, 3, 7及び14日後の脳内グリア細胞の形態、活性化、食食作用を解析した<sup>1, 2)</sup>。偽手術群のアダルトマウスでは、アストロサイト食食像はほぼ観察できなかった(図1B)。しかしMCAO/再灌流後、アストロサイトは食食型表現型に変化し、傷害された神経細胞やその突起、さらにシナプスを食食により除去していた(図1A, B)。アストロサイト内の食食小胞中には神経細胞、

シナプス、免疫細胞由来のシグナルが観察され、iEM 像からもシナプスやミエリン用構造の取り込みが観察された。これらの結果から、アストロサイトは、多様な基質に対する高い貪食性を有する貪食細胞であることが明らかになった。これまで、死細胞を貪食により除去するのはミクログリアと考えられていたが、MCAO/再灌流後の脳では、アストロサイトもまた貪食作用を呈することが明らかとなった。さらに、SBF-SEM による 3 次元顕微鏡による解析により、貪食により取り込む細胞断片数は両細胞で同程度であることが明らかとなり、貪食細胞としてのアストロサイトの重要性が強く示唆された。

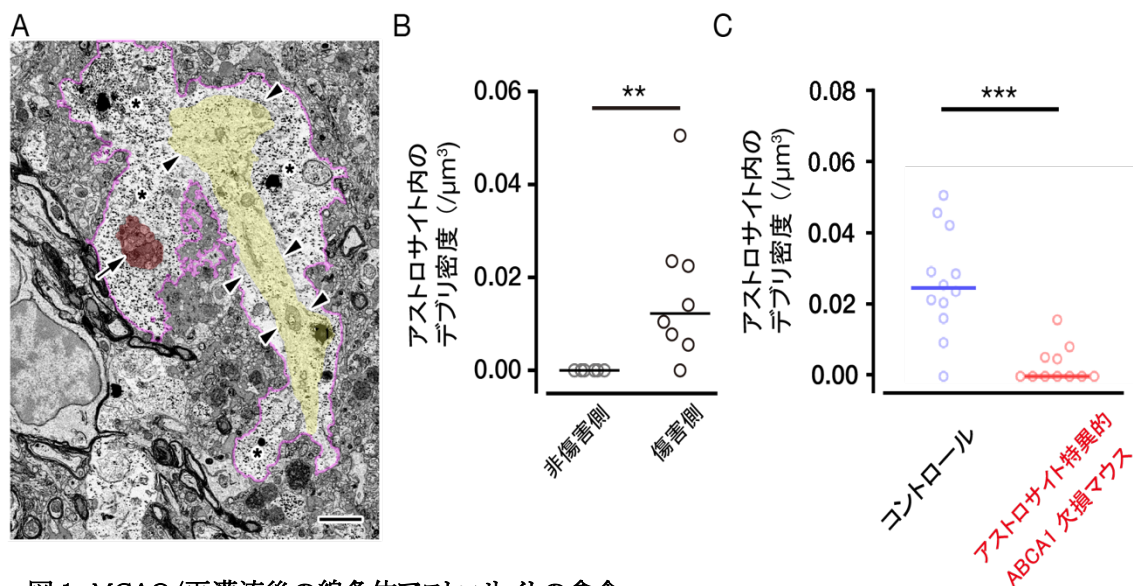


図 1 MCAO/再灌流後の線条体アストロサイトの貪食

A. 細胞内に細胞断片を取り込んだアストロサイト (iEM 像)

ピンク: アストロサイト; 赤、矢印: デブリ (貪食小胞)、黄、矢尻: 肥大化した中間径フィラメント、アスタリスク: グリコーゲン顆粒

B. 梗塞傷害側では頻りにアストロサイト内で貪食された細胞断片が観察されたが、非梗塞側のアストロサイト内では観察されなかった。

C. アストロサイト特異的 ABCA1 欠損アストロサイト(Astro-ABCA1-cKO)では、貪食した細胞断片が激減しており、この結果から ABCA1 がアストロサイト貪食の必要条件であることが示唆される。

## (2) 脳梗塞回復時のアストロサイトシナプス貪食の特徴<sup>1)</sup>

アストロサイトとミクログリアの貪食の違いを時空間パターンに注目して解析した (図 2)。ミクログリアは、MCAO/再灌流の直後 (1 日後) に活性化し、梗塞巣中心部位 (コア) へと集積し、多数の死細胞を貪食により取り込んでいた。これは 3 日後にピークを迎え、1 週間以内に消失した。一方、アストロサイトは MCAO/再灌流後 1 週間程度をピークとして、ゆっくりと活性化し、主に梗塞巣周辺領域 (ペナンプラ領域) に集積し、脳梗塞により傷ついた神経細胞、シナプスを貪食することがわかった。アストロサイトの貪食作用は、MCAO/再灌流 14 日後でも認められ、オンセットが遅く、持続的な作用であることが解った。アストロサイトとミクログリアは共に貪食作用を呈するが、貪食のタイミング及び貪食を呈する脳部位 (傷害の程度の差異) は大きく異なっていた。さらに、貪食する分子のサイズも、ミクログリアは大型の細胞及び細胞断片 (1 $\mu$ m 以上) を貪食するのに対し、アストロサイトは小さい断片 (1 $\mu$ m 未満) を主に取り込んでいた。このような違いが、どのような生理機能と違いとリンクしているのかは、現在は不明である。しかし、アストロサイトの貪食標的がミクログリアの標的と異なっていることは明らかである。また、両者の貪食作用部位は大きく異なっており、特にアストロサイトの貪食作用はペナンプラ領域に限定されていた。ペナンプラ領域は、脳梗塞直後には機能が大きく低下しているが、将来回復可能な神経細胞が存在する脳部位である。これらを考慮すると、アストロサイトの貪食作用は、脳梗塞からの回復過程に大きく関与している可能性が強く示唆されるものである。また、アストロサイト貪食のタイムコースが、リハビリテーションによる機能回復の臨界期とよく一致している点も、回復とのリンクを想像させる興味深い知見である (図 2 右)。

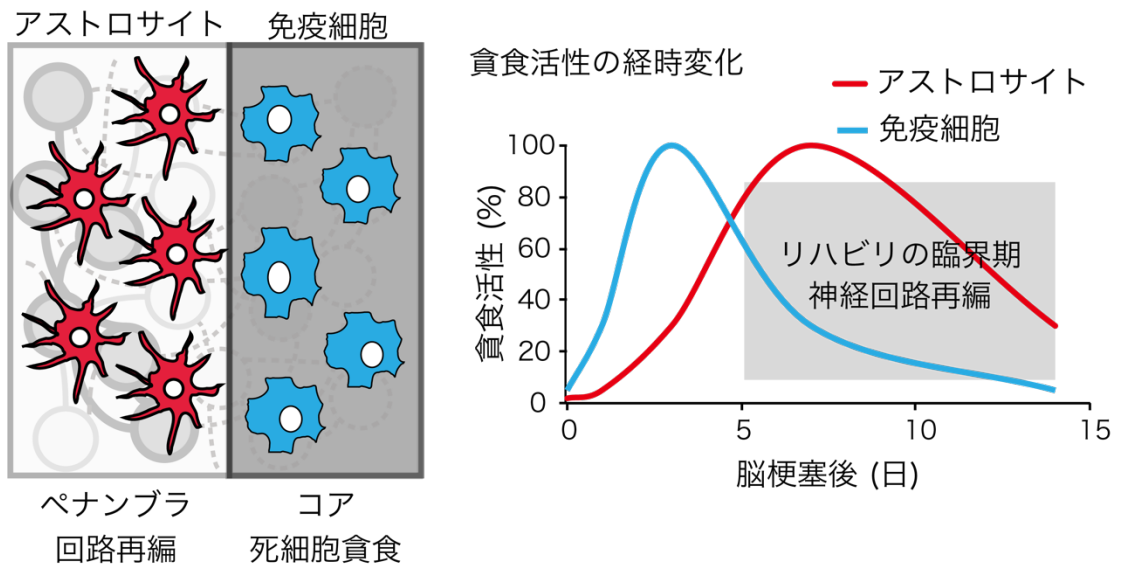


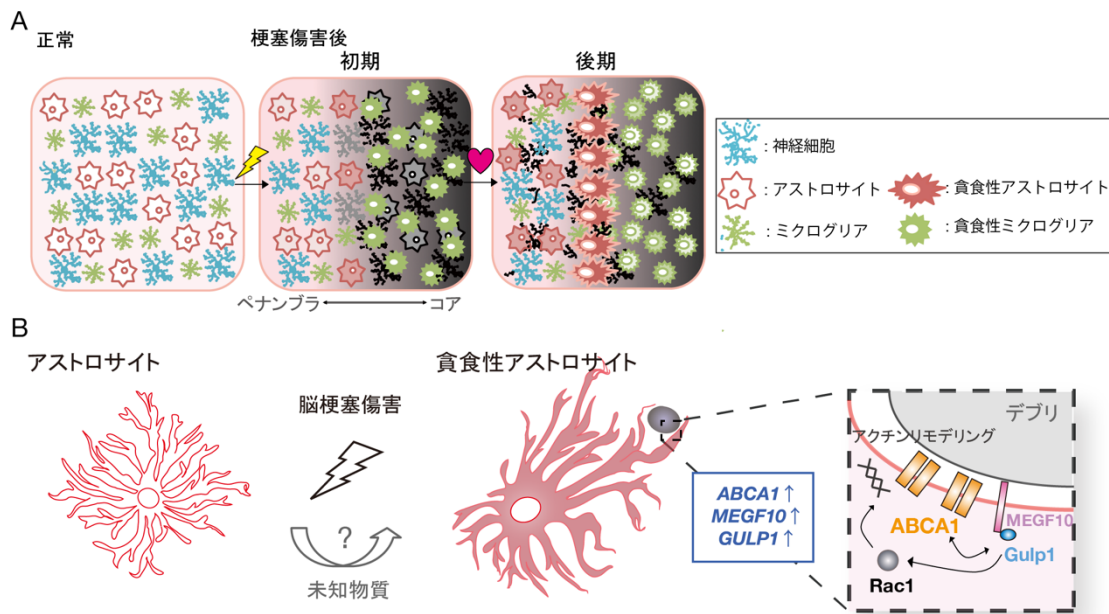
図2 異なる貪食細胞の時空間特性

ミクログリア(図中の免疫細胞)は脳梗塞後初期にコア領域へと遊走し、死細胞や不要物質等大型の断片を貪食除去し、炎症を防ぐ役割を果たす。一方アストロサイトはペナンプラ領域で、ゆっくり持続的に(右図)貪食性を亢進させ、小型のシナプスや細胞断片を貪食していた。アストロサイト貪食がペナンプラ領域であること、そのタイムコースがシナプスリモデリングやリハビリの臨界期と対応することから不要物質の除去を通じて組織リモデリング・修復に関与している可能性がある。

### (3) アストロサイト性貪食の分子メカニズム及び責任分子<sup>1)</sup>

我々は、MCAO/再灌流後の組織を採取し、貪食関連分子の発現スクリーニングを行った。それにより、ATP 結合カセットトランスポーターA1 (ABCA1)が梗塞側の脳で大きく発現亢進していることを見いだした。ABCA1 の発現は梗塞巣の周辺部位であるペナンプラ領域に限定しており、またIHC と *in situ* hybridization により、ABCA1 発現亢進の責任細胞がアストロサイトであることを明らかにした。ABCA1 をアストロサイト特異的に欠損させた Astro-ABCA1-cKO マウスを作成し、MCAO/再灌流によるアストロサイトの貪食脳を解析した。Astro-ABCA1-cKO では、アストロサイトの貪食が顕著に抑制されていた(図 1C)。また、逆に ABCA1 をアストロサイトに高発現させると、貪食が亢進した。以上、MCAO/再灌流によるアストロサイト貪食能獲得において、ABCA1 は必要かつ十分な分子であることを明らかとした。さらに、ABCA1 経路の関連分子として、EGF-like-domains 10 (MEGF10) と engulfment adaptor PTB domain containing 1 (GULP1) も見いだした(図 3)。

以上、MCAO/再灌流後にアストロサイトは活性化し、ABCA 及びその関連分子を発現亢進させることで貪食性を獲得することが明らかとなった。特筆すべきは、アストロサイトの貪食作用は、脳卒中から回復可能な神経細胞が存在する梗塞巣周辺のペナンプラ領域に限局していたことである。またその作用も、遅いオンセットと持続性という特徴を有しており、長い時間をかけて損傷部位の神経ネットワークの修復及び再編に関与している可能性が強く示唆された。逆に、貪食専門細胞として知られるミクログリアは、主に急性期のコア領域でのみ観察されており、脳卒中初期のネクローシスによる死細胞や細胞断片を除去している可能性が示唆された。今回、アストロサイトが強い貪食性を有すること、その特徴、さらに貪食メカニズムが明らかとなり、シナプス再編との強い関連性も示唆された。今後は、アストロサイト性シナプス再編の生理的及び病態生理的意義の解明を進めていきたい。



**図3 脳梗塞後のアストロサイトの食食の模式図**

A. 脳梗塞傷害によりコアで多数の細胞死が生じると、まずマイクログリアが検知して、集積し、死細胞などを多数食食する。マイクログリアに遅れてアストロサイトも活性化状態へと変化し、食食性を亢進させる。マイクログリアは傷害の初期にコアで、アストロサイトは傷害の後期にペナンプラで食食性を亢進させていた。

B. 脳梗塞傷害後、未知の物質によって、アストロサイトで ABCA1 の発現亢進が誘導され、食食性を獲得する。ABCA1 は MEGF10、GULP1 と共役してデブリを細胞内へと取り込む。

<引用文献>

1. Morizawa, Y.M., #Hirayama, Y., #Ohno, N., Shibata, S., Shigetomi, E., Sui, Y., Nabekura, J., Sato, K., Okajima, F., Takebayashi, H., K., Okano, H. and \***Koizumi, S.** (2017) Reactive astrocytes function as a phagocyte after brain ischemia via ABCA1-mediated pathway. *Nat Commun*, 8, 28. doi: 10.1038/s41467-017-00037-1
2. \***Koizumi S.**, Hirayama, Y. and Morizawa, YM (2018) New roles of reactive astrocytes in the brain: an organizer of cerebral ischemia. *Neurochem. Int.* 119, 107-114. doi: 10.1016/j.neuint.2018.01.007.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 25件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 21件）

1. 著者名 Koizumi, S., Hirayama, Y., Morizawa, YM	4. 巻 119
2. 論文標題 New roles of reactive astrocytes in the brain; an organizer of cerebral ischemia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurochem Int	6. 最初と最後の頁 107-114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.neuint.2018.01.007	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 Kinoshita, M., Hirayama, Y., Fujishita, K., Shibata, K., Shinozaki, E., Takeda, A., Le, HPN., Hayashi, H., Hiasa, M., Moriyama, Y., Ikenaka, K., Tanaka, KF., Koizumi, S	4. 巻 32
2. 論文標題 Anti-Depressant Fluoxetine Reveals its Therapeutic Effect Via Astrocytes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 E Bio Medicine.	6. 最初と最後の頁 72-83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.ebiom.2018.05.036.	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 Ihara, T., Mitsui, T., Nakamura, Y., Kanda, M., Tsuchiya, S., Kira, S., Nakagomi, H., Sawada, N., Kamiyama, M., Hirayama, Y., Shigetomi, E., Shinozaki, Y., Yoshiyama, M., Nakao, A., Takeda, M and Koizumi, S.	4. 巻 8(1)
2. 論文標題 The oscillation of intracellular Ca <sup>2+</sup> influx associated with the circadian expression of Piezo1 and TRPV4 in the bladder urothelium	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 5699
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41598-018-23115-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 -
1. 著者名 Ihara, T., Mitsui, T., Nakamura, Y., Kanda, M., Tsuchiya, S., Kira, S., Nakagomi, H., Sawada, N., Kamiyama, M., Shigetomi, E., Shinozaki, Y., Yoshiyama, M., Nakao, A., Takeda, M, Koizumi, S.	4. 巻 37(8)
2. 論文標題 The time-dependent variation of ATP release in mouse primary-cultured urothelial cells is regulated by the clock gene.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurourol Urodym.	6. 最初と最後の頁 2535-2543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/nau.23793.	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 Fukumoto, Y., Tanaka, KF., Parajuli, B., Shibata, K., Yoshioka, H., Kanemaru, K., Gachet, C., Ikenaka, K., *Koizumi, S. and *Kinouchi, H.	4. 巻 39(11)
2. 論文標題 Neuroprotective effects of microglial P2Y1 receptors against ischemic neuronal injury.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cereb Blood Flow Metab	6. 最初と最後の頁 2144-2156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1177/0271678X18805317	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 Takeda, A., Shinozaki, Y., Kashiwagi, K., Ohno, N., Eto, K., Wake, H., Nabekura, J. and *Koizumi, S	4. 巻 66(11)
2. 論文標題 Microglia mediate non-cell-autonomous cell death of retinal ganglion cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Glia	6. 最初と最後の頁 2366-2384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/glia.23475	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 Mihara, H., Uchida, K., Koizumi, S., Moriyama, Y.	4. 巻 13(10)
2. 論文標題 Involvement of VNUT-exocytosis in transient receptor potential vanilloid 4-dependent ATP release from gastrointestinal epithelium.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0206276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1371/journal.pone.0206276	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 Hoshi T, Toyama T, Shinozaki Y, Koizumi S, Lee JY, Naganuma A and Hwang GW.	4. 巻 44(7)
2. 論文標題 Evaluation of M1-microglial activation by neurotoxic metals using optimized organotypic cerebral slice cultures.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Toxicol Sci.	6. 最初と最後の頁 471-479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.2131/jts.44.471	査読の有無 無
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 Kim, SK., Nabekura, J., Koizumi, S.	4. 巻 65
2. 論文標題 Astrocyte-mediated synapse remodeling in the pathological brain	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Glia	6. 最初と最後の頁 1719 ~ 1727
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/glia.23169	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 Shinozaki, Y., Shibata, K., Gachet, C., Ikenaka, K., Tanaka, KF., Koizumi, S.	4. 巻 19 (6)
2. 論文標題 Transformation of neuroprotective astrocytes by microglia via P2Y1 receptor down-regulation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 1151-1164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.04.047">https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.04.047</a>	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 Morizawa, YM., Hirayama Y., Ohno, N., Shibata, S., Shigetomi, E., Sui Y., Nabekura, J., Sato, K., Okajima, F., Takebayashi, H., Okano, H., Koizumi, S.	4. 巻 8
2. 論文標題 Reactive astrocytes function as phagocytes after brain ischemia via ABCA1-mediated pathway	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1038/s41467-017-00037-1	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 Shinozaki, Y., Kashiwagi, K., Namekata, K., Takeda, A., Ohno, N., Robaye, B., Harada, T., Iwata, T., Koizumi, S.	4. 巻 2(19)
2. 論文標題 Purinergic dysregulation causes hypertensive glaucoma-like optic neuropathy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 JCI Insight.	6. 最初と最後の頁 e93456
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1172/jci.insight.93456">https://doi.org/10.1172/jci.insight.93456</a> .	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 Shigetomi, E., Hirayama, J, Y., Ikenaka, K., Tanaka, K., Koizumi, S	4. 巻 38(6)
2. 論文標題 Role of Purinergic Receptor P2Y1 in spatiotemporal Ca2+ dynamics in astrocytes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Neurosci	6. 最初と最後の頁 1383-1395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: <a href="https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2625-17.2017">https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2625-17.2017</a>	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 Saito, K., Shigetomi, E., Yasuda, R., Sato, R., Nakano, M., Tashiro, K., Tanaka, KF., Ikenaka, K., Mikoshiba, K., Mizuta, I., Yoshida, T., Nakagawa, M., Mizuno, T., Koizumi, S.	4. 巻 66
2. 論文標題 Aberrant astrocyte Ca2+ signals "AxCa signals" exacerbate pathological alterations in an Alexander disease model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Glia	6. 最初と最後の頁 1053 ~ 1067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/glia.23300	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 Kim, S.K., Hayashi, H., Ishikawa, T., Shibata, K., Shigetomi, E., Shinozaki, Y., Shinozaki, Y., Inada, H., Roh, S.E., Kim, S.J., Lee, G., Bae, H., Moorhouse, A.J., Mikoshiba, K., *Koizumi, S. and *Nabekura, J.	4. 巻 126
2. 論文標題 Cortical astrocytes rewire somatosensory cortical circuits for peripheral neuropathic pain.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Clin Invest	6. 最初と最後の頁 1983-1997
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI82859	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 Miyamoto, A., Wake, H., Ishikawa, A.W., Eto, K., Shibata, K., Murakoshi, Koizumi, S., Moorhouse, A., Yoshimura, Y. and *Nabekura, J.	4. 巻 7
2. 論文標題 Microglia contact induces synapse formation in developing somatosensory cortex.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nat Commun,	6. 最初と最後の頁 12450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms12540	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 Ihara, T., Mitsui, T., Nakamura, Y., Kira, S., Miyamoto, T., Nakagomi, H., Sawada, N., Hirayama, Y., Shibata, K., Shigetomi, E., Shinozaki, Y., Yoshiyama, M., Nakao, A., *Takeda, M., *Koizumi, S.	4. 巻 36
2. 論文標題 The Clock mutant mouse is a novel experimental model for nocturia and nocturnal polyuria.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Neurourology and Urodynamics	6. 最初と最後の頁 1034-1038
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/nau.23062	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 Nakagomi, H., Yoshiyama, M., Mochizuki, T., Miyamoto, T., Komatsu, R., Imura, Y., Morizawa, Y., Hiasa, M., Miyaji, T., Kira, S., Araki, I., Fujishita, K., Shibata, K., Shigetomi, S., Shinozaki, Y., Ichikawa, R., Uneyama, H., Iwatsuki, K., Nomura, M., de Groat, W.C., Moriyama, Y., Takeda, M. and *Koizumi, S.	4. 巻 6
2. 論文標題 Urothelial ATP exocytosis: regulation of bladder compliance in the urine storage phase.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 29761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep29761.	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 Mizuno, K., Shibata, K., Komatsu, R., Omiya, Y., Kase, Y. and *Koizumi, S.	4. 巻 17
2. 論文標題 An effective therapeutic approach for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy using combination therapy with Goshajinkigan and Bushi.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cancer Biol Ther	6. 最初と最後の頁 1206-1212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1080/15384047.2016.1210742	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 Hirayama, Y. and Koizumi, S.	4. 巻 65
2. 論文標題 Hypoxia-independent mechanism for upregulation of hypoxia-inducible factor in astrocytes.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Glia	6. 最初と最後の頁 523-530
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/glia.23109	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 Zhang, X, Gao, S., Tanaka, M., Zhang, Z., Huang, Y., Mitsui, T., Kamiyama, M., Koizumi, S., Fan, J., Takeda, M. and Jian Yao, Y.	4. 巻 21(9)
2. 論文標題 Carbenoxolone inhibits TRPV4 channel-initiated oxidative urothelial injury and ameliorates cyclophosphamide-induced bladder dysfunction	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Cell Mol Med.	6. 最初と最後の頁 1791-1802.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/jcmm.13100	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 Shigetomi, E, Saito, K, Sano, F and *Koizumi S	4. 巻 20(4)
2. 論文標題 Aberrant calcium signals in reactive astrocytes: a key mediator in neurological disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Med Sci	6. 最初と最後の頁 E996
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://dx.doi.org/10.3390/2Fijms20040996">https://dx.doi.org/10.3390/2Fijms20040996</a>	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 Nakamura, Y., Sasaki, T., Mochizuki, C., Ishimaru, K., Koizumi, S., Shinbori, H., Suzuki-Inoue, K. and Nakao, A.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Snake venom rhodocytin induces plasma extravasation via toxin-mediated interactions between platelets and mast cell.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 15958
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41598-019-52449-2.	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 -

1. 著者名 Shinozaki, Y., Danjo, Y. and *Koizumi, S.	4. 巻 151(1)
2. 論文標題 Microglial ROCK is essential for chronic methylmercury-caused neurodegeneration.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurochem	6. 最初と最後の頁 64-78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/jnc.14817	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 Ihara, T., Nakamura, Y., *Mitsui, T., Tsuchiya, S., Kanda, M., Kira, S., Nakagomi, H., Sawada, N., Kamiyama, M., Shigetomi, E., Shinozaki, Y., Yoshiyama, M., Nakao, A., Koizumi, S. and Takeda, M.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Intermittent restraint stress induces circadian misalignment in the mouse bladder, leading to nocturia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 10069
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41598-019-46517-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 -

1. 著者名 Hayashi-Kato, M., Nishioka, T., Shimizu, H., Takahashi, K., Kakegawa, W., Mikami, T., Hirayama, Y., Koizumi, S., Yoshida, S., Yuzaki, M., Tammi, M., Sekino, Y., Kaibuchi, K., Shigemoto-Mogami, Y., Yasui, M. and Sato, K.	4. 巻 150 (3)
2. 論文標題 Hyaluronan synthesis supports glutamate transporter activity.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurochem	6. 最初と最後の頁 249-263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/jnc.14791.	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29件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Koizumi, S
2. 発表標題 Glia-Mediated Epileptogenicity.
3. 学会等名 The 5th congress of AsCNP. (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 篠崎陽一、柴田圭輔、吉田慶太郎、繁富英治、田中謙二、小泉修一
2. 発表標題 ミクログリアは脳傷害後の神経保護的アストロサイトを誘導する
3. 学会等名 第136回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Koizumi, S., Kim, S, K., Nabekura, J
2. 発表標題 Cortical astrocytes rewire somatosensory cortical circuits for peripheral neuropathic pain
3. 学会等名 EUROPEAN Meeting on Glial Cells in Health and Disease (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 繁富英治
2. 発表標題 アストロサイトCa <sup>2+</sup> シグナルの時空間ダイナミクスの多様性と脳機能制御
3. 学会等名 日本大学歯学部セミナー (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shigetomi, E., Hirayama, Y., Sano, F., Koizumi, S.
2. 発表標題 When do astrocytes listen to ATP derived from neurons?
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Koizumi, S., Shibata, K., Kim, S, K., Nabekura, J
2. 発表標題 Astrocytes mediate synaptic rewiring.
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小泉修一、平山友里
2. 発表標題 グリア性虚血耐性とその分子メカニズム
3. 学会等名 第18回日本分子脳神経外科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hirayama, Y., Koizumi, S
2. 発表標題 Glia-mediated ischemic tolerance.
3. 学会等名 第60回日本神経化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shinozaki, Y., Shibata, K., Shigetomi, E., Yoshida, K., Ikenaka, K., Tanaka, F, K., Koizumi, S
2. 発表標題 Microglia-induced astrocytic P2Y1 receptor down-regulation causes astrocyte scar formation
3. 学会等名 第60回日本神経化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Morizawa, Y., Koizumi, S.
2. 発表標題 Phagocytic astrocytes after brain ischemia
3. 学会等名 第60回日本神経化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Koizumi, S
2. 発表標題 Epileptogenic astrocytes.
3. 学会等名 第60回日本神経化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小泉修一
2. 発表標題 グリア細胞による神経回路リモデリング
3. 学会等名 第19回応用薬理シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 篠崎陽一、柴田圭輔、吉田慶太郎、繁富英治、田中謙二、小泉修一
2. 発表標題 ミクログリアはアストロサイトのP2Y1受容体発現低下を介して神経保護機能を誘導する
3. 学会等名 第39回日本生物学的精神医学会・第47回日本神経精神薬理学会合同年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小泉修一
2. 発表標題 アストロサイトによる神経ネットワーク再構築と疾患
3. 学会等名 千里ライフサイエンスセミナーL3 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Koizumi, S
2. 発表標題 Rewiring of Neuronal Networks by Astrocytic Ca <sup>2+</sup> in the Somatosensory Cortex.
3. 学会等名 20th International Symposium on Calcium Binding Proteins and Calcium Function I Health and Disease.(CaBP20) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 繁富英治、平山幸歩、小泉修一
2. 発表標題 アストロサイト微細突起Ca <sup>2+</sup> シグナルにおけるP2Y <sub>1</sub> 受容体の役割
3. 学会等名 第137回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hirayama, Y., H. P. N. LE., Koizumi, S.
2. 発表標題 Mechanism underlying hypoxia-independent upregulation of astrocytic HIF-1α after ischemic preconditioning.
3. 学会等名 Neuroscience2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小泉修一
2. 発表標題 アストロサイトからみた脳の機能変調-脳卒中を中心に
3. 学会等名 次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム2017
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 Koizumi, S.
2. 発表標題 A network remodeling by reactive astrocytes.
3. 学会等名 The Glia Section of The Korean Society for Brain and Neural Sciences. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小泉修一
2. 発表標題 グリア細胞による神経障害性疼痛アロディニア誘導メカニズム
3. 学会等名 第1回Hz-S フォーラム (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koizumi, S
2. 発表標題 A new role of reactive astrocytes; a network remodeling.
3. 学会等名 第1回山梨大学先端脳科学特別教育プログラム国際シンポジウム (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小泉修一、森澤陽介、平山友里
2. 発表標題 貪食性アストロサイトによる神経回路リモデリング
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 小泉修一
2. 発表標題 グリア細胞によるシナプス機能及び構造の制御
3. 学会等名 浜松医大開学記念式典特別講演（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 繁富英治
2. 発表標題 アストロサイトGqPCR過剰発現による神経過興奮
3. 学会等名 第46回日本神経精神薬理学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 小泉修一
2. 発表標題 大脳皮質体性感覚野アストロサイトと慢性疼痛
3. 学会等名 第24回日本腰痛学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 小泉修一
2. 発表標題 Gliopsychiatry研究；抗うつ薬の作用標的としてのグリア細胞
3. 学会等名 第59回日本神経化学会大会・第38回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 小泉修一
2. 発表標題 アストロサイトによる体性感覚野神経回路の組み替えと慢性疼痛
3. 学会等名 北陸大学グリアセミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Koizumi, S
2. 発表標題 Cortical synaptic remodeling by astrocytes
3. 学会等名 The 3rd Symposium of NeuroScience Network in Kobe.（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柴田圭輔、久保田啓太、石川達也、篠崎陽一、繁富英治、御子柴克彦、鍋倉淳一、小泉修一
2. 発表標題 一次体性感覚野のATP増加がアストロサイト性シナプス再編及び機械的アロディニアを引き起こす
3. 学会等名 第90回日本薬理学会年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

薬理学HP <a href="http://www.med.yamanashi.ac.jp/clinical_basic/pharmaco/">http://www.med.yamanashi.ac.jp/clinical_basic/pharmaco/</a>
--

## 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	繁富 英治  (SHIGETOMI Eiji)  (00631061)	山梨大学・大学院総合研究部・助教     (13501)	