

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：32622

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2019

課題番号：16K13054

研究課題名(和文) 一過性ストレスによる認知症の発症リスクと難溶性蛋白質の蓄積の相関性

研究課題名(英文) The contribution between cognitive impairment and accumulation of insoluble protein in brain after temporary stress.

研究代表者

大滝 博和 (Ohtaki, Hirokazu)

昭和大学・医学部・准教授

研究者番号：20349062

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：本邦を含む先進国は急激な高齢化社会を迎え、それに伴いアルツハイマー病(AD)などの認知症の患者も増加の一途をたどっている。しかしながら、多くの神経変性疾患でいまだ原因や発症機構は明らかとなっていない。本研究は神経変性疾患と関連の深いPeptidyl-prolyl cis/trans isomerase (PPIase), Pin1の遺伝子欠損マウスを用い脳に加齢変化を調べた。Pin1 KOは空間認知に異常をきたすがADとかかわりの深い海馬の変化は少なかった。一方MRIや社会性試験、不安や落ち着き行動から前頭側頭葉認知症(FTD)とかかわりを示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究が見出した、pin1 KOマウスの新しい表現型は、多くの点でヒト前頭側頭型認知症(FTD)患者に類似していた。FTD患者はPin1の酵素活性が低下していることも報告されている。このように、Pin1 KOマウスを研究することによりいまだ原因や治療法がない難治性の神経変性疾患の解明に結び付く可能性を見出すことに成功した。

研究成果の概要(英文)：Developed country including Japan became a drastic aging society and the patients subjected to dementia also are increasing. However, it is still unclear that the cause and mechanism of the pathogenies in these neurodegenerative diseases. The present study have examined the age-related changes in brain in Pin 1 gene deficient mice. The pin1 is a peptidyl-prolyl cis/trans isomerase (PPIase) and is known to contribute to neurodegenerative diseases deeply. Although the mice exhibited an impairment of spatial recognition, the influences of the hippocampal region were not obviously. However, the mice decreased the size of frontotemporal lobes with MRI analysis and impaired sociality and exhibited anxiety / restless. These features were similar to frontotemporal dementia (FTD) patients in those of features

研究分野：神経科学

キーワード：Pin1 認知機能 難溶性物質 社会性 視床

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦を含む先進国は急激な高齢化社会を迎え、それに伴いアルツハイマー病 (AD) などの認知症の患者も増加の一途をたどっている。AD 患者の脳内に老人斑や神経原線維変化 (NFT) が存在しそれが認知機能の障害の一因であると示唆されている。しかし、様々な AD 様マウスが報告されているが、認知機能の低下が認められても、老人斑や NFT が見られることはまれでありこれら難溶性脳内蓄積物質と認知機能障害の相関はよくわかっていない。申請者は脳の脳虚血等のストレス脳内に蓄積する不溶性物質の関連を明らかにするための研究を行ってきた。クロライドチャンネル 3 (CLC3) の遺伝子欠損 (KO) マウスは、若週齢から海馬細胞死からはじまり大脳皮質の第 2 および 4 層の委縮を認める。興味深いことに CLC3 KO は、神経細胞死を誘導しない短時間の前脳虚血数週間後でさえ虚血時間依存的な学習記憶障害を認め、虚血 10 日後に脳内にリポフスチン様自家蛍光物質 (ASM) が虚血前に比し 5 倍に増加する¹。ASM の蓄積はグルタミン酸レセプターの阻害剤 MK-801 やシクロオキシゲナーゼ阻害剤の indomethacin の投与により阻害され、脳虚血ストレスが ASM の蓄積させることが示唆される。このように申請者は若年期の循環障害は脳梗塞を生じない軽度でさえ ASM の様な難溶性物質の蓄積を促進し最終的に学習・記憶などの認知機能を低下させるとの仮説を立てた。本邦は高度なストレス社会である。過度の緊張やストレスは血管の収縮などを引き起こし循環の一過性の低下や変化を与える。申請者は壮年期における日常生活における緊張やストレスが老年期における認知機能の低下、AD などの増加と関連しているのではないかと考える。Pin1 は早くから神経変性疾患との関連が指摘されてきた^{2,3}。本試験は Pin1 KO マウスの加齢変化を調べるとともにその病態とストレスの関係性を調べた。

2. 研究の目的

Pin1 KO マウスの野生型マウスとの行動学的表現型の違いを明らかにするとともに脳病理阻止医学的相違点を見出し、それらが脳虚血等のストレスによりどのように修飾されるかを調べるために行う。

3. 研究の方法

(1) 実験動物

Peptidyl-prolyl cis/trans isomerase (PPIase), Pin1 遺伝子欠損動物は、内田隆史⁴ (東北大学農学部) より譲渡され、昭和大学 SPF 施設において繁殖・飼育された。本動物はヘテロ同士の交配により産出され、その野生型およびホモ欠損 (KO) マウスを実験に供した。すべての動物実験は昭和大学動物実験委員会の承認の上行った。

(2) MRI

脳の加齢変化を調べるために MRI (Icon 1T, Bruker) を用い 3~6 か月ごとにイソフルランの吸入麻酔下にて前額断の T1 および T2 強調画像を撮像し、Osirix にて脳全体の体積を計測した。

(3) 行動試験

行動試験は以下のような日程のバッテリー試験を用いた。1 日目; Y 迷路試験, 2~3 日目; オープンフィールド自発運動量試験, 4~5 日目; 新規物質認知試験, 6~10 日目; 水迷路試験 (6 日目; プレ試験, 7~9 日目; 水迷路試験, 10 日目; バッテリー試験)。さらに、社会性試験として、ソーシャル・インタラクション テストと不安様行動や落ち着きなどの観察のために明暗ボックス試験を行った。

(4) 【組織学検討】150, 300, 600 日齢のマウスはセボフルラン麻酔下において生理食塩水にて血液を灌流後、4% PFA (凍結ブロック) もしくは 10% 緩衝ホルマリンにて灌流固定を行った。固定後脳を取り出し、常法に従い凍結ブロックもしくはパラフィンブロックを作成した。それらのブロックは前額断もしくは矢状断にて薄切を行い、形態学的染色および行った。

(5) 形態学的染色

形態学的染色は 4 μ m 厚のパラフィン切片により行った。染色は H.E 染色, luxol fast blue/cresyl violet 染色, toluidine blue 染色, congo red 染色, Direct fast Scarlet 4BS 染色を行った。また、変性神経の染色は Fluro Jade B 染色により調べた。

(6) 免疫染色

免疫染色は beta-amyloid, タウ, TDP-43, Pin1, NeuN, Iba1 および様々な細胞小器官マーカー抗体を用いて DAB による単染色もしくは蛍光多重染色を行った。

(7) 電子顕微鏡による観察

脳の微細構造の観察は 2% PFA + 2% glutaraldehyde in 0.1M cacodylate buffer により浸漬固定およびオスミウム染色を行った。超薄切片を作成し、透過型電子顕微鏡 (JEM-1400Plus; JEOL) にて観察した。

(8) アミロイド陽性反応の定量

アミロイド陽性反応の定量 (数および大きさ) は beta-amyloid 免疫染色した切片を用いて行った。視床領域を対物レンズ 100 倍にて撮像したタイル切片を用い、マニュアルによるトレースとカウントにより行った。

(9) アミロイドの形成試験

ホモジネートした海馬、大脳皮質、視床の遠心上清にチオフラビンを添加し、最大 96

時間 37 度で培養した。15 分ごとにアミロイドのベータシート構造に取り込まれるチオフラビンの蛍光強度を測定した。

4. 研究成果

(1) Pin1 KO マウスは認知機能に異常がある

脳虚血実験を行うに先立ち、非虚血下の環境下において Pin1 KO マウスと野生型マウスの認知機能をバッテリーテストにより調べた。Pin1 KO マウスは Y 迷路試験や自発運動量試験において野生型と有意な差を認めなかった。しかし、新規物質認識試験において野生型は新規物質 (80% アプローチ) に対し、既存の物質よりはるかに高いアプローチをしたが、Pin1 KO は新規物質に対するアプローチ (50% アプローチ) が既存物質とほとんど変わらず新規物質の認識が劣っていた。さらに水迷路試験でゴールに到達する時間を 3 日間、野生型と比較したところ Pin1 KO は有意にゴールへの到達時間が遅くなった。さらに、プローブ試験 (プールを 4 分割して評価) において野生型はゴールがなくなった後もゴール付近へのアプローチが 40% を超えていたが、Pin1 KO は 4 つのエリアいずれも 25% 前後と全くゴールの存在した位置を認識できなかった。この様に Pin1 KO は新規物質認識や空間認知に異常があることが分かった。

(2) Pin1 KO マウスは脳のサイズが小さい

そこで MRI により脳の萎縮が見られるか検討した。そ 50 日 ~ 800 日齢の Pin1 KO は約 100 日齢より脳のサイズが 2 - 3 % であるが有意に小さかった。これは雌雄両性とも認められた。更に、脳のどの領域が小さいか前額段ごとの面積を比較すると頭頂葉より前方が有意に小さく、記憶・学習に関わる海馬よりも前方であることを見出した (Fig. 1)。

(3) 形態的観察

次に脳の萎縮と組織学的変化を形態染色により調べた。H.E., luxol fast blue/cresyl violet, toluidine blue, Fluro Jade B 染色により調べたところ、両遺伝子群のマウスにおいて海馬や代の皮質に顕著な違いを認めなかった。さらに、Fluro Jade B 染色において有意な変性神経細胞も認めなかった。そこで、Pin1 の局在や beta-amyloid tau など神経変性疾患に關与するタンパク質を免疫染色により調べた。Pin1 はコピキタスに脳全体に認められ、KO マウスでその陽性反応は抑制された。神経のマーカーである NeuN と共染色したところ神経の核内と各周囲にその局在が認められた (Fig.2)。

Tau の免疫陽性細胞は両群とも違いを認めなかったが beta-amyloid を行ったところ海馬や大脳皮質などには認められないが視床に封入体様の陽性反応を認めた。アミロイド陽性反応は核に付随し存在し、その細胞は神経細胞であることが分かった。さらに、リソソーム、ゴルジ体、ミトコンドリアなどのマーカーとの共染色でオーバーラップしなかった。

(4) 電子顕微鏡観察

電子顕微鏡によりアミロイド陽性反応を調べたところ、確かに核に付随し存在する線維様構造物が観察されアミロイド沈着と極めて類似していた。さらに、その線維様沈着物は膜などに覆われておらず細胞質に存在していることが分かった。この沈着物は KO マウスだけでなく野生型にも認められた。

(5) Pin1 KO は視床封入体様アミロイド陽性反応が大きくなる

野生型と KO マウスの視床封入体様アミロイド陽性反応の計測を行った。アミロイド陽性反応数を視床で計測したところその分布は視床の視床後核群 (Po) や後内側腹側核 (VPM) に多く局在していることが分かった。しかし、150, 300, 600 日齢のマウスを用いてアミロイド陽性反応数を比較したところ両群に違いを認めなかった。ところがその大きさ (面積) を調べたところ 150 日齢のマウスは両群とも全体の 60% 以上が $5\mu\text{m}^2$ 以下のサイズであり違いを認めなかったが 600 日齢の野生型は $5\mu\text{m}^2$ 以下が約 50% とであったが、KO マウスは小さいサイズが 20% 程度となり $20\mu\text{m}^2$ 以上のサイズが 20% を超え有意に大きかった。

(6) Pin1 KO は ex vivo のアミロイド形成が有意に高い

視床、海馬および大脳皮質のホモジネートを用いてチオフラビンを用いた ex vivo のアミロイド形成を調べたところ、KO マウスの視床ホモジネートは有意にアミロイド形成が高かった。

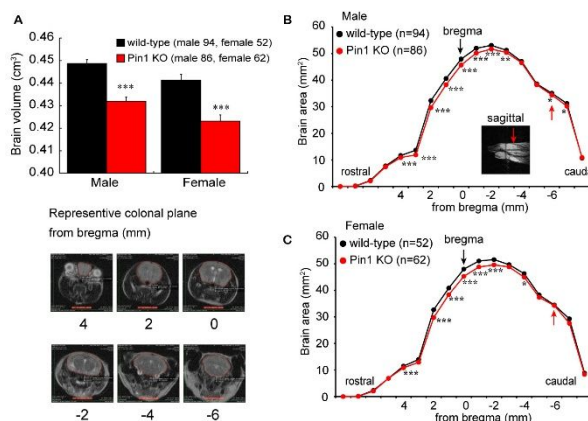


Fig.1 MRI (T2WI) experiments in Pin1 KO and wild type-mice. (A) The brain volume of Pin1 KO mice which was calculated from MRI image were significantly smaller than the wild-type mice. (B and C) Comparison of brain area of coronal plane in Pin1 KO and wild-type mice demonstrated that the Pin1 KO mice were relatively smaller rostral plane area than the wild-type mice in both male (B) and female (C).

(7) Pin1 KO は社会性や不安行動に異常がある

近年、健常高齢者とADおよび前頭側頭葉認知症(FTD)患者のPin1のメチル化と酵素活性を比較した報告がなされ、Pin1の酵素活性は健常高齢者に比べADは有意に高く、FTDは有意に低いと方向くされている^{5,6}。そこで、FTDに特徴的な行動異常である社会性や不安行動(落ち着き)に関して検討

を行った。その結果、野生型は明暗ボックスの行動(暗室と明室の出入り)が回数を重ねるごとに減少した。しかし、Pin1 KOはそれぞれの部屋にとどまっている時間は野生型と違いはないが明暗ボックスの往復行動が回数を経過しても低下せず、落ち着きのない行動を示す。さらにソーシャル・インタラクションテストにおいて、野生型が居住者の際は侵入者に対しにおい嗅ぎ(Sniffing)や毛づくろい(Grooming)、攻撃(Attack)や尾振り回し(Tail-rattling)などの社会的行動を頻繁に示すようになる。しかし、KOマウスはむしろ行動が抑制されフリーズしたような行動を示す。そして最終的に侵入者の方がより積極的に社会的行動を示すことが示された。

(8) まとめ

Pin1 KOマウスは早くから加齢性の神経変化があるとの報告があり、さらにアミロイドやタウの代謝に関わることが指摘されておりアルツハイマー病などの関連が示唆されてきた。しかし、本研究の結果、Pin1 KOはアルツハイマー病に特有な海馬の変化はほとんど観察されなかった。一方、MRIによる脳の萎縮が前頭葉に認められること、空間認知機能などの異常に加え、社会性や落ち着き不安行動にも異常があるなどFTDに類似した特徴を示す。これはヒト認知症患者のPin1活性の比較試験でもADはPin1活性が高く、FTDはPin1活性が低いこととも一致する。しかし、FTDの原因は未だ十分わかっていない。本研究は、Pin1 KOの視床に視床封入体様のアミロイドの沈着を認めた。これはこれまでヒトにおいて加齢変化のひとつとしてとらえられ病態のとのかわりには十分に理解されていない。本研究はPin1 KOの視床はこのアミロイド沈着が促進していること、*ex vivo*においてアミロイド形成が有意に高いこと、さらに電子顕微鏡観察からこのアミロイド形成は液-液相分離の特徴を有していることを認めている。視床は高次機能と基本的生理機能の調整領域として知られており、近年、神経変性疾患とのかわりが指摘されている。本研究において軽度脳虚血やストレスがこれら視床のアミロイド形成を促進するかは今後のさらなる研究が必要であるが、本研究により得られた結果は、FTDやALSなどを始めとする神経変性疾患のモデル動物である可能性を含み、それはいまだ発症原因が不明な難病であるこれらの機構の解明につながるかもしれない。

<引用文献>

1. Ohtaki H, Ohara K, Song D, Miyamoto K, Tsumuraya T, Yofu S, Dohi K, Tanabe S, Sasaki S, Uchida S, Matsunaga M, Shioda S. (2012) Accumulation of Autofluorescent Storage Material in Brain Is Accelerated by Ischemia in Chloride Channel 3 Gene-Deficient Mice. *J Neurosci Res.* 90(11):2163-72.
2. Liou YC, Sun A, Ryo A, Zhou XZ, Yu ZX, Huang HK, Uchida T, Bronson R, Bing G, Li X, Hunter T, Lu KP. (2003) Role of the prolyl isomerase Pin1 in protecting against age-dependent neurodegeneration. *Nature.* 424(6948):556-61.
3. Pastorino L, Sun A, Lu PJ, Zhou XZ, Balastik M, Finn G, Wulf G, Lim J, Li SH, Li X, Xia W, Nicholson LK, Lu KP. The prolyl isomerase Pin1 regulates amyloid precursor protein processing and amyloid-beta production. *Nature.* 440(7083):528-34.
4. 内田隆史, Fanghaenel J, 内田千代子, Ostroff L (2005) 加齢疾患を抑制するプロリン異性化酵素. *蛋白核酸酵素* 50 (11) 1413-19.
5. Ferri E, Arosio B, D'Addario C, Galimberti D, Gussago C, Pucci M, Casati M, Fenoglio C, Abbate C,

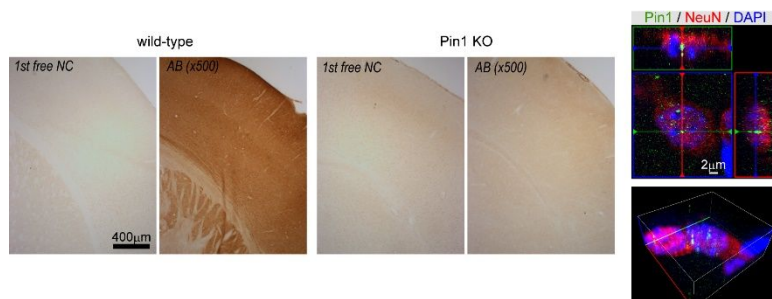


Fig.2 Immunostaining of Pin1 in brain. Pin1 immunoreactions were ubiquitously distributed in the brain which detected by rabbit polyclonal anti-Pin1 antibody (1:250-500, Cell signaling, #3722). The reactions completely diminished in the KO mice. Multiple-labeling of Pin1, NeuN, and DAPI determined that Pin1 immunoreactions localized in NeuN-positive neurons at least. Moreover, the part of Pin1 immunopositive reactions were strongly recognized in the nuclei.

Rossi PD, Scarpini E, Maccarrone M, Mari D. (2016) Gene promoter methylation and expression of Pin1 differ between patients with frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol Sci.* 362:283-6.

6. Arosio B, Bulbarelli A, Bastias Candia S, Lonati E, Mastronardi L, Romualdi P, Candeletti S, Gussago C, Galimberti D, Scarpini E, Dell'Osso B, Altamura C, MacCarrone M, Bergamaschini L, D'Addario C, Mari D. (2012) Pin1 contribution to Alzheimer's disease: transcriptional and epigenetic mechanisms in patients with late-onset Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis.* 10(1-4):207-11.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 4件）

| | |
|---|------------------------|
| 1. 著者名 Yagura Kazumichi, Ohtaki Hirokazu, Tsumuraya Tomomi, Sato Atsushi, Miyamoto Kazuyuki, Kawada Naoto, Suzuki Keisuke, Nakamura Motoyasu, Kanzaki Koji, Dohi Kenji, Izumizaki Masahiko, Hiraizumi Yutaka, Honda Kazuho | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 The enhancement of CCL2 and CCL5 by human bone marrow-derived mesenchymal stem/stromal cells might contribute to inflammatory suppression and axonal extension after spinal cord injury | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 PLOS ONE | 6. 最初と最後の頁 e0230080 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1371/journal.pone.0230080 | 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 Miyamoto Kazuyuki, Ohtaki Hirokazu, Nakamura Motoyasu, Suzuki Keisuke, Sasaki Jun, Honda Kazuho, Dohi Kenji, Hayashi Munetaka | 4. 巻 48 |
| 2. 論文標題 440 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Critical Care Medicine | 6. 最初と最後の頁 201 ~ 201 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1097/01.ccm.0000620104.17356.ff | 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 Haraguchi S, Kamata M, Tokita T, Tashiro K, Sato M, Nozaki M, Okamoto-Katsuyama M, Shimizu I, Han G, Chowdhury VS, Lei Xiao-Feng, Miyazaki T, Kim-Kaneyama J, Nakamachi T, Matsuda K, Ohtaki H, Tokumoto T, Tachibana T, Miyazaki A, Tsutsui K | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Light-at-night exposure affects brain development through pineal allopregnanolone-dependent mechanisms | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 eLife | 6. 最初と最後の頁 45306-45306 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.7554/eLife.45306 | 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 Ohtaki Hirokazu, Yagura Kazumichi, Xu Zhifang | 4. 巻 151 |
| 2. 論文標題 New function of PACAP on hematopoiesis through PACAP specific receptor (PAC1R) | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Folia Pharmacologica Japonica | 6. 最初と最後の頁 244 ~ 248 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.151.244 | 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 大滝 博和・矢倉 一道 | 4. 巻 51 |
| 2. 論文標題 マクロファージと骨髄間葉系幹細胞の中樞神経損傷抑制 | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 月刊 細胞 | 6. 最初と最後の頁 33～36 |
| 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 Mori Yusaku, Shimizu Hiroyuki, Kushima Hideki, Saito Tomomi, Hiromura Munenori, Terasaki Michishige, Koshibu Masakazu, Ohtaki Hirokazu, Hirano Tsutomu | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Nesfatin-1 suppresses peripheral arterial remodeling without elevating blood pressure in mice | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Endocrine Connections | 6. 最初と最後の頁 536-546 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/EC-19-0120 | 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 Murai N, Ohtaki H, Watanabe J, Xu Z, Sasaki S, Yagura K, Shioda S, Nagasaka S, Honda K, Izumizaki M. | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Intrapancreatic injection of human bone marrow-derived mesenchymal stem/stromal cells alleviates hyperglycemia and modulates the macrophage state in streptozotocin-induced type 1 diabetic mice | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 PLoS One | 6. 最初と最後の頁 e0186637 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0186637 | 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 Sasaki S, Watanabe J, Ohtaki H, Matsumoto M, Murai N, Nakamachi T, Hannibal J, Fahrenkrug J, Hashimoto H, Watanabe H, Sueki H, Honda K, Miyazaki A, Shioda S. | 4. 巻 176 |
| 2. 論文標題 Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide promotes eccrine gland sweat secretion | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Br J Dermatol. | 6. 最初と最後の頁 413～422 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.14885 | 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 Dohi K, Satoh K, Miyamoto K, Momma S, Fukuda K, Higuchi R, Ohtaki H, Banks WA. | 4. 巻 61 |
| 2. 論文標題 3. Molecular hydrogen in the treatment of acute and chronic neurological conditions: mechanisms of protection and routes of administration. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 J Clin Biochem Nutr. | 6. 最初と最後の頁 1-5 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbrn.16-87 | 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 Xu Z, Shioda S, Masahisa J, Kawakami Y, Ohtaki H, Lim HC, Wang S, Zhao X, Liu Y, Zhou D, Guo Y. | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 Role of the Autonomic Nervous System in the Tumor Micro-Environment and its Therapeutic Potential | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Curr Pharm Des. | 6. 最初と最後の頁 1687 ~ 1692 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1381612822666161025152942 | 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 K, Ohtaki H, Takayasu H, Maeda A, Sasaki J, Honda K, Dohi K, Hayashi M | 4. 巻 46 |
| 2. 論文標題 Oral rehydration solution increases SGLT1 and improves dehydration in a mouse heatstroke model. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Crit Care Med | 6. 最初と最後の頁 252 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/01.ccm.0000528551.63676.f8 | 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 Matsumoto M, Nakamachi T, Watanabe J, Sugiyama K, Ohtaki H, Murai N, Sasaki S, Xu Z, Hashimoto H, Seki T, Miyazaki A, Shioda S. | 4. 巻 59 |
| 2. 論文標題 Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) is involved in adult mouse hippocampal neurogenesis after stroke. | 5. 発行年 2016年 |
| 3. 雑誌名 J Mol Neurosci. | 6. 最初と最後の頁 270-279 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12031-016-0731-x. | 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 大滝博和 | 4. 巻 31 |
| 2. 論文標題 マクロファージ調節を介したヒト骨髄間葉系幹細胞による炎症抑制作用 | 5. 発行年 2016年 |
| 3. 雑誌名 Bio Clinica | 6. 最初と最後の頁 63-68 |
| 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 Miyamoto K, Ohtaki H, Takayasu H, Maeda A, Sasaki J, Honda K, Hayashi M, Dohi K. | 4. 巻 44 |
| 2. 論文標題 Oral rehydration solution (OS-1) improves thermoregulation in a mouse heatstroke model. | 5. 発行年 2016年 |
| 3. 雑誌名 Crit Care Med. | 6. 最初と最後の頁 402 |
| 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47件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 15件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 OHTAKI H, TANAKA Y, UCHIDA T, KIRIYAMA K, ONO K, HONDA K |
| 2. 発表標題 Pin1 gene deficient mice impair spatial memory and show small brain volume |
| 3. 学会等名 SFN2019 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 吉川輝, 森下紗帆, 外村和也, 梅村和夫, 大滝博和, 泉崎雅彦, 熊田竜郎 |
| 2. 発表標題 大脳皮質感覚運動領域における限局的脳梗塞モデルラットの運動学的な歩行分析 |
| 3. 学会等名 第24回日本基礎理学療法学会学術大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 YOSHIKAWA Akira, OHTAKI Hirokazu, IZUMIZAKI Masahiko |
| 2. 発表標題 Exercise improves contractile force and kinematical movement of paralyzed hindlimb after brain damage of mice. |
| 3. 学会等名 Neuroscience 2019 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 原口省吾, 大滝博和, 杉浦悠毅, 嶋雄一, 宮崎章 |
| 2. 発表標題 加齢に伴う皮膚ステロイド産生系の変容が老人性脱毛症の発症に関わる |
| 3. 学会等名 第37回内分泌代謝学サマーセミナー |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 原口省吾, 大滝博和, 杉浦悠毅, 嶋雄一, 宮崎章 |
| 2. 発表標題 加齢に伴う皮膚ステロイド産生系の亢進はタンパク質品質管理機構の異常を引き起こす |
| 3. 学会等名 第27回日本ステロイドホルモン学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 原口 省吾、大滝 博和、杉浦 悠毅、嶋 雄一、宮崎 章 |
| 2. 発表標題 加齢に伴う皮膚ステロイド産生系の亢進は毛包幹細胞のタンパク質品質管理を障害する |
| 3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大滝博和, 田中優希, 内田隆史, 桐山恵介, 本田一穂 |
| 2. 発表標題 Pin1KOマウスにおける視床に増加する アミロイド陽性反応の経時的解析 |
| 3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大滝博和, 田中優希, 内田隆史, 宮本和幸, 鈴木恵輔, 渡邊潤, 本田一穂 |
| 2. 発表標題 Pin 1 gene deficient mice impair spatial cognitive function and increase amyloid formation in the brain |
| 3. 学会等名 第92回生化学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Miyamoto K, Ohtaki H, Nakamura M, Suzuki K, Sasaki J, Honda K, Dohi K and Hayashi M. |
| 2. 発表標題 Oral rehydration solution increases SGLT1 expression and improves dehydration in a mouse heatstroke model. |
| 3. 学会等名 SCCM2020 (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 宮本 和幸, 大滝 博和, 土肥 謙二, 中村 元保, 香月 姿乃, 鈴木 恵輔, 柿 佑樹, 大野 孝則, 福田 賢一郎, 佐々木 純, 林 宗貴. |
| 2. 発表標題 科研費獲得のための戦略～臨床と基礎研究の両立をめざして～. |
| 3. 学会等名 第47回日本救急医学会総会・学術集会. |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大滝博和 |
| 2. 発表標題 中枢神経障害時における移植骨髄由来間葉系幹細胞とグリア細胞の相互作用の解析 |
| 3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・学術集会（国際学会） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 矢倉一道、大滝博和、圓谷智海、佐藤敦、渡邊潤、宮本和幸、平泉裕、本田一穂 |
| 2. 発表標題 脊髄損傷後のケモカインの局在とヒト間葉系幹細胞を用いた組織修復への関与 |
| 3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大滝博和、矢倉一道、渡邊潤、圓谷智海、宮本和幸、佐藤敦、平泉裕、本田一穂 |
| 2. 発表標題 脊髄損傷後に増加するCCL5の役割とヒト骨髄間葉系幹細胞(hMSCs)の関与 |
| 3. 学会等名 第83回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Ohtaki H, Xu Z, Watanabe J, Yagura K, Hiraizumi Y, Dohi K, Honda K |
| 2. 発表標題 Proliferation of bone marrow hematopoietic progenitor cells by PACAP via the sympathetic nerve innervation. |
| 3. 学会等名 第41回日本神経科学大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hirokazu Ohtaki, Kazumichi Yagura, Tomomi Tsumuraya, Atsushi Sato, Jun Watanabe, Kazuyuki Miyamoto, Yutaka Hiraizumi, Kazuho Honda |
| 2. 発表標題 Increase of CCL5 after spinal cord injury might contribute to axonal regeneration. |
| 3. 学会等名 第40回日本生物学的精神医学会・第61回日本神経化学会大会合同年会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大滝博和, 矢倉一道, 渡邊潤, 宮本和幸, 土肥謙二, 本田一穂 |
| 2. 発表標題 Communication between transplanted hMSCs and microglia/macrophages on ischemic mouse brain |
| 3. 学会等名 第91回日本生化学会大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kazumichi Yagura, Hirokazu Ohtaki, Jun Watanabe, Tomomi Tsumuraya, Atsushi Sato, Kazuyuki Miyamoto, Yutaka Hiraizumi, Koji Kanzaki, Kazuho Honda |
| 2. 発表標題 Effects of human mesenchymal stem/stromal cells on chemokines and microglia/macrophages after spinal cord injury in mice |
| 3. 学会等名 14th International Congress of Neuroimmunology (ISNI 2018) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Ohtaki H, Yagura K, Tsumuraya T, Sato A, Watanabe J, Miyamoto K, Hiraizumi Y, Honda K, |
| 2. 発表標題 Effect of human mesenchymal stromal cells (hMSCs) on CCL5 expression and macrophage polarization after spinal cord injury |
| 3. 学会等名 SFN2018 (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大滝博和 |
| 2. 発表標題 中枢神経損傷に対する神経ペプチドPACAPの有用性とその機構 |
| 3. 学会等名 第33回日本酸化ストレス学会関東支部会（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 宮本和幸, 大滝博和, 鈴木恵輔, 本田一穂, 林宗貴, 土肥謙二 |
| 2. 発表標題 マウス頭部外傷モデルにおけるエダラボンのtherapeutic time windowについて |
| 3. 学会等名 第33回日本酸化ストレス学会関東支部会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 土肥謙二, 鈴木恵輔, 宮本和幸, 大滝博和, 本田一穂 |
| 2. 発表標題 第33回日本酸化ストレス学会関東支部会 |
| 3. 学会等名 急性期脳損傷とneuroinflammationの軽減化を目指した酸化ストレス制御を目的としたアプローチ |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大滝博和, 宮本和幸, 荒田悟, 若山吉弘, 鈴木恵輔, 渡邊潤, 本田一穂, 土肥謙二 |
| 2. 発表標題 血管特異的アクアポリン1遺伝子導入マウスの熱中症に対する効果 |
| 3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会全国学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 渡邊潤, 大滝博和, 本田一穂, 荒田悟 |
| 2. 発表標題 PACAPによる神経幹細胞のラジアルグリアを介したアストロサイトへの分化誘導作用 |
| 3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会全国学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hirokazu Ohtaki, Keisuke Kiriyama, Kenjiro Ono, Katsuhiko Takahashi, Takafumi Uchida, Kazuho Honda |
| 2. 発表標題 Pin1 gene deficient mice impaired spatial cognitive function and showed a decrease of frontotemporal lobar. |
| 3. 学会等名 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会合同大会 (NEURO2019) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 宮本和幸, 大滝博和, 高安弘美, 前田敦雄, 佐々木純, 本田一穂, 林宗貴, 土肥謙二 |
| 2. 発表標題 PACAP38の外傷性脳損傷抑制効果と抗酸化能向上作用について |
| 3. 学会等名 第70回日本酸化ストレス学会学術集会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Ohtaki H, Yagura K, Tanaka Y, Watanabe J, Miyamoto K, Hiraizumi Y, Dohi K, Honda K |
| 2. 発表標題 Production of MCP-1 (CCL2) from human mesenchymal stem/stromal cells in ischemic brain |
| 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 Watanabe J, Ohtaki H, Yagura K, Honda K, Arata S |
| 2. 発表標題 Administration of TSG-6 from MSCs improves memory after traumatic brain injury in mice |
| 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 Ohtaki H, Yagura K, Watanabe J, Miyamoto K, Dohi K, Honda K. |
| 2. 発表標題 Regulation of CCL2 (MCP-1) expression from human mesenchymal stem/stromal cells after ischemia through inflammatory cytokines. |
| 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 Ohtaki H, Watanabe J, Yagura K, Miyamoto K, Iwakura Y, Dohi K, Honda K. |
| 2. 発表標題 Human mesenchymal stem/stromal cells express CCL2 (MCP-1) on ischemic hippocampal homogenate exposure |
| 3. 学会等名 The5th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society (ICIS2017) (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yagura K, Ohtaki H, Tsumuraya T, Sato A, Watanabe J, Hiraizumi Y, Honda K. |
| 2. 発表標題 Expression patterns and distributions of chemokines and their receptors after spinal cord injury (SCI) in mice |
| 3. 学会等名 The5th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society (ICIS2017) (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Watanabe J, Ohtaki H, Yagura K, Honda K, Arata S |
| 2. 発表標題 Administrations of mesenchymal stem/stromal cells (MSCs) produced beneficial effects in models of traumatic brain injury via prevention of blood brain barrier leakage |
| 3. 学会等名 Neuroscience 2017 (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Ohtaki H, Watanabe J, Yagura K, Miyamoto K, Hiraizumi Y, Honda K, Dohi K. |
| 2. 発表標題 Suppression of nitric oxide level from microglia by co-culturing with human mesenchymal stem/progenitor cells |
| 3. 学会等名 Neuroscience 2017 (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yagura K, Ohtaki H, Tsumuraya T, Sato A, Watanabe J, Miyamoto K, Tanaka S, Hiraizumi Y, Kanzaki K, Honda K. |
| 2. 発表標題 Gene and cellular localizations of chemokines and their receptors after spinal cord injury(SCI) in mice |
| 3. 学会等名 Neuroscience 2017 (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 矢倉一道, 大滝博和, 圓谷智海, 佐藤敦, 渡邊潤, 宮本和幸, 平泉裕, 本田一穂 |
| 2. 発表標題 脊髄損傷マウスにおけるケモカインの変動と役割 |
| 3. 学会等名 第64回昭和大学学士会総会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Watanabe J, Sasaki S, Ohtaki H, Arata S Honda K, Shioda S. |
| 2. 発表標題 PACAP promotes sweat secretion in eccrine gland via PAC1R. |
| 3. 学会等名 13th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Miyamoto K, Ohtaki H, Dohi, K, Sitho H, Maeda A, Sasaki J, Honda K, Hayashi M. |
| 2. 発表標題 Therapeutic time-window for edaravone treatment of traumatic brain injury in mice. |
| 3. 学会等名 8th Joint Meeting of Society for Free Radical Research Australasia and Japan with International Symposium on Coenzyme Q10 (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 宮本和幸, 大滝博和, 高安弘美, 前田敦雄, 佐々木純, 本田一穂, 土肥謙二, 林宗貴 |
| 2. 発表標題 マウス熱中症モデルにおける経口補水液(OS-1)の有用性について |
| 3. 学会等名 第45回日本集中治療医学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大滝博和 |
| 2. 発表標題 中枢神経障害時における移植骨髄由来間葉系幹細胞とグリア細胞の相互作用の解析 |
| 3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 矢倉一道、大滝博和、圓谷智海、佐藤敦、渡邊潤、宮本和幸、平泉裕、本田一穂 |
| 2. 発表標題 脊髄損傷後のケモカインの局在とヒト間葉系幹細胞を用いた組織修復への関与 |
| 3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 渡邊潤，佐々木駿，中町智哉，大滝博和，荒田悟，本田一穂，塩田清二． |
| 2. 発表標題 エクリン汗腺におけるPACAPの汗分泌促進作用． |
| 3. 学会等名 第13回GPCR研究会 |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Ohtaki H |
| 2. 発表標題 Communication between microglia and hMSCs on CNS disease Communication between microglia and hMSCs on CNS disease. |
| 3. 学会等名 Texas A & M Invited Seminar (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yoshikawa A, Nakamachi T, Ohtaki H, Izumizaki M. |
| 2. 発表標題 Behavioral, Neuroanatomical, and DNA microarray Study after Neonatal and Adult Unilateral Brain Hemisuction Mice. |
| 3. 学会等名 SFN2016 (国際学会) |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Ohtaki H. |
| 2. 発表標題 PACAP increases hematopoietic stem/progenitor cellular proliferation in murine bone marrow via nerve innervation. |
| 3. 学会等名 第90回日本薬理学会年会（招待講演） |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 本田一穂，南雲 佑，種田積子，舟橋久幸，大滝博和，澤 智華，渡邊 潤，瀧本雅文，小田秀明，新田孝作，大塚成人． |
| 2. 発表標題 腎内血管内皮の多様性の検討：低真空SEMによる腎生検パラフィン切片の三次元的解析． |
| 3. 学会等名 第122回日本解剖学会総会・全国学術集会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 矢倉一道，大滝博和，圓谷智海，佐藤 敦，渡邊 潤，宮本和幸，平泉 裕，本田一穂． |
| 2. 発表標題 脊髄損傷マウスにおける慢性的なケモカインとその受容体の発現の変動． |
| 3. 学会等名 第122回日本解剖学会総会・全国学術集会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大滝博和，渡邊 潤，矢倉一道，宮本和幸，土肥謙二，内田隆史，本田一穂． |
| 2. 発表標題 MRIによるPin1遺伝子欠損マウスの脳の容量の解析． |
| 3. 学会等名 第122回日本解剖学会総会・全国学術集会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 中町智哉, 大滝博和, 渡邊潤, 松田恒平, 塩田清二 |
| 2. 発表標題 PACAP KOマウスにおける加齢に伴う脳内酸化傷害の増加と記憶学習行動の異常. |
| 3. 学会等名 第122回日本解剖学会総会・全国学術集会 |
| 4. 発表年 2017年 |

〔図書〕 計1件

| | |
|---|-----------------------------|
| 1. 著者名 Ohtaki H and Shioda S. | 4. 発行年 2016年 |
| 2. 出版社 Springer International Publishing | 5. 総ページ数 840(pp.671-690) |
| 3. 書名 Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide-PACAP, (Eds. Reglodi D and Tamas A) | |

〔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 |
|-------|--|----------------------------------|----|
| 連携研究者 | 本田 一穂 (Honda Kazuho) (10256505) | 昭和大学・医学部・教授 (32622) | |
| 連携研究者 | 渡邊 潤 (Watanabe Jun) (50649069) | 昭和大学・遺伝子組換え実験室・助教 (32622) | |
| 連携研究者 | 吉川 輝 (Yoshikwa Akira) (90737355) | 昭和大学・医学部・助教 (32622) | |