

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04062

研究課題名(和文) 希突起膠細胞の病理から神経疾患を解明する

研究課題名(英文) Neuropathology related to oligodendrocyte disorder

研究代表者

笹原 正清 (Sasahara, Masakiyo)

富山大学・学術研究部医学系・教授

研究者番号：20154015

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：血小板由来増殖因子(Platelet-derived growth factor, PDGF)は脳に豊富に発現する生理活性分子ですがその役割は不明です。私たちは卒中や変性疾患等の脳疾患でPDGFが果たす役割を研究しました。これらの疾患のモデルマウスを用いた研究から、PDGFは病変の局所で発現が増加し、脳神経細胞や希突起膠細胞および血管の機能の制御を介して、疾患の発生や進行を抑制する事を明らかにしました。さらに、これに関与する新たな分子機序の一部を同定することができました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳卒中や神経変性疾患などを含む様々な脳の疾患は特に高齢化社会において著しく増加しています。今回の研究で得られた主な結果は、血小板由来増殖因子(PDGF)の発現を制御することにより、脳卒中の初期治療の大きな障害となっていた出血性の副作用を軽減させ得ること、希突起膠細胞の反応制御を介して脳の炎症を抑制して様々な脳疾患の発症と進行を遅らせることができること、これらの疾病がもたらす神経細胞の変性を抑止すること等を明らかにしました。元来脳に発現する物質であるPDGF発現を制御し安全な治療方法を確立できる可能性が期待されます。健康寿命を延伸し明るく健康な人類の未来を築くため、さらなる研究の推進が必要です。

研究成果の概要(英文)：Platelet-derived growth factors (PDGFs) are biologically active molecules that are abundantly expressed in mammalian brain. Here in this study, we examined the role of PDGFs in the pathogenesis of neurological diseases including stroke and degenerative diseases. Studies using mouse models of these diseases revealed that PDGFs has been locally upregulated in these lesions and protect the functions of neurons, oligodendroglial lineage and blood vessels. Novel molecular mechanisms have been found involved in the neuroprotective and neuro-regenerative effects of PDGFs.

研究分野：実験病理学

キーワード：血小板由来増殖因子 受容体 脳梗塞 神経変性疾患 神経保護作用 脳血液関門 希突起膠細胞前駆細胞 血管周囲性線維芽細胞

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

神経組織を侵す難病には、循環障害によりもたらされる様々な病態を呈する卒中や、原因が全く特定されていない多くの変性疾患が含まれている。これらは寝たきりとなる最大の要因の一つであり、長寿社会における健康寿命の延伸を妨げるものとして克服すべき臨床および基礎医学の重要な研究課題である。これらの疾病の発症においては、髄鞘を形成する希突起膠細胞 (OL) 系譜細胞、神経幹細胞 (NSCs) および脳血管を形成する細胞の傷害が主たる根底となる機序であるとする仮説が多く提示された (Zhang, Lancet Neurol, 2009; Lee, Nature, 2012; Wu, Mol Neurobiol, 2016)。しかしながらこれらの細胞の機能を制御する機構には未解明の部分が多く、これらを標的とする有効な治療方法の確立には至っていない。

我々は、血小板由来増殖因子 (PDGFs) とそれらのシグナルを伝達する受容体 (PDGFR) は脳に豊富にすることを報告し、条件的ノックアウトマウス (KO) の開発を経て、これらの脳における機能の評価を明らかにする独自の研究を展開した。従来報告と一致して PDGFR は脳血液関門 (BBB) の機能の保護に重要であるが、発達脳における役割と比較して、成体脳の虚血病変での役割は限定的であり、さらなる BBB 機能制御経路の探索が必要であるとの知見を得ていた (Shen, 2012, J Cereb Blood Flow Metab)。

成体の成熟脳では PDGFR は希突起膠細胞前駆細胞 (OPCs) と脳を取り囲む髄膜中の紡錘形細胞にほぼ限定的に発現する。OPCs は OL へと分化し髄鞘のホメオスタシスに関与するが、OL の分化障害による髄鞘の傷害は脱髄疾患にとどまらず (Jakovcsevski, Nat Med, 2012) 他の神経変性疾患の発生との関連も疑われている (Kang, Nat Neurosci, 2013)。さらに、PDGFR シグナルの活性化は BBB の機能を傷害し、虚血巣での脳出血 (Su, Nat Med, 2008) や神経膠芽腫の異常血管誘導、さらには筋萎縮性側索硬化症を始めとする様々な神経変性疾患に共通する重要な病態とされた (Zheng and Sasahara, Am J Pathol, 2016; Lewandowski, Acta Neuropathol, 2015)。これらと平行して、我々の研究においても PDGFR シグナルが成体脳の OL 系譜細胞のホメオスタシス制御に鍵となる知見を得つつあったがその意義や詳細な機序は不明であった。

2. 研究の目的

OL 系譜細胞の分化あるいは機能の障害や OPCs による BBB 機能の制御の異常は種々の神経疾患に共通する重要な基礎的病態である可能性が疑われている。本研究課題では、見出しつつあった PDGFR が制御する成体脳の OL 系譜細胞のホメオスタシスの制御機構を解明する。これを起点として OL 系譜細胞の動態および BBB 機能を病変モデルと関連付けて解析し、注目されつつある様々な神経難病に共通する OL 系譜細胞の障害に基づく病態を理解し、予防や治療への手がかりを探索する。

3. 研究の方法

Pdgfra 遺伝子の発現を抑制する条件的ノックアウトマウス (KO) を Cre-loxP システムに基づいて作製し、成体マウス脳の OPCs に主として発現する PDGFR 蛋白が消失した後の OL 系譜細胞の動態を解明し、この系譜の細胞のホメオスタシスの制御の機構を明らかにする。PDGFR 中和抗体の投与も併用し蛋白レベルでの機能評価も追加する。細胞の動態はウイルスベクターを用いた Fate mapping 等により解析する。発達脳や、脳梗塞あるいは神経変性疾患のモデルマウス脳における *Pdgfra* 遺伝子発現を抑制することにより、脳の発達や疾患の発生に脳で発現する PDGFR およびこれらが制御する OPCs の役割を明らかにする。

4. 研究成果

遺伝子の改変を加えた成体マウスに対して、Tamoxifen を 5 日間投与することにより全身の *Pdgfra* 遺伝子を KO した。KO の直後にはマウスの行動に著変は見られなかったが、脳では構成する細胞のおよそ 5~7% をも占める OPCs が髄鞘形成性の OL 細胞への分化を急激に開始した結果、一過性にほぼ全領域で消失した。消失した OPCs は *Pdgfra* 遺伝子 KO を免れた細胞の PDGFR 依存性の動員と分化により、およそ 3 週後に KO 前の 70% 程度まで回復した。数種類の遺伝子改変マウスによる解析や細胞の Fate mapping 等により、回復した OPCs は、KO 後にも痕跡的に残存した脳実質内の OPCs と血管周囲や髄膜に分布する多分化能を有する未熟な細胞に由来することを示した。成体脳の PDGFR は OPCs の早熟性分化を阻止して未熟性を保ち、さらに OPCs や未熟な間葉系細胞の動員と分化を誘導し、一定の OPCs を維持し、髄鞘の修復を保つというホメオスタシスに中心的にかわることを明らかにした。加えて、主として中胚葉に由来する髄膜や血管周囲に分布する未熟な幹細胞が神経外胚葉である脳実質に動員され神経系細胞である OPCs に分化することを明らかにした。

我々は以前より OPCs に加えて、脳表面の髄膜にも PDGFR が発現する事実に着目していた。Tamoxifen を投与した上記の遺伝子改変マウスにおいて、PDGFR の発現が投与直後のマウス (A-KO) では髄膜と OPCs のいずれに於いてもほぼ完全に消失するが、一定期間の後のマウス (C-KO) では OPCs において回復するが髄膜では回復しなかった。これらのマウスを独立に解析することによって PDGFR 陽性の OPCs と髄膜細胞の機能が独立して評価し得るという着想を得て、A-KO,

C-KO と PDGFR を発現する正常コントロールマウスのそれぞれに、一過性または持続性の中大脳動脈の閉塞による脳梗塞巣を実験的に誘導することにより以下の事実を見出した。

虚血後の早期では、PDGFR 受容体により活性化された実質の OPCs がミクログリアの活性化を誘導し、組織傷害性の急性炎症反応を惹起することを見出した。一方で、虚血開始から一定の時期を経た後には、PDGFR 依存性に血管周囲の線維芽細胞が病巣の新生血管に多数動員され、血管を保護し組織の修復過程を促進した。これらの PDGFR が関与する組織反応にはマトリックスメタロプロテアーゼや TGF が関与するなどの機序も明らかとなった。得られた結果は、急性期の虚血巣で PDGFR が出血を誘導するとして以前の報告の細胞現象の新しい機序を説明するものである。さらに PDGFR が誘導した血管周囲性の線維芽細胞の動員と修復反応の促進は全く報告のない新しい組織反応であり、BBB 制御とは独立した新しい機序を介した血管保護作用である。一方で、PDGFR 抑制剤の投与実験などから、PDGFR は主として神経細胞への直接的な保護作用や、血管周囲細胞の活性化を介する BBB の機能の改善を介して虚血巣に保護的に作用することも明らかにした。二種類の PDGF 受容体が、それぞれ異なった機序で虚血病変の組織反応に関与した。

大脳の OL 系譜細胞の発達には不明な点が多く PDGFR の役割も明らかではなかった。脳の PDGFR の役割をより明瞭にするために未熟な神経上皮組織に分布する NSCs を中心として *Pdgfra* KO が誘導されるモデルマウスを作製した。既報の脊髄の発生における PDGFR 役割に比較して、より高度の発達障害が脳では同定された。胎児期より顕著な OL 系譜細胞の低形成がもたらされ、その結果、高度の髄鞘の低形成とさらには神経細胞の軸索の二次的な変性像が見られた。加えて、PDGFR の発現を保持している髄膜から脳実質に穿通する血管数は有意に増加した。これらの障害を伴った胎児は、高度の失調性運動に陥り、およそ 17 日齢で死亡する。OL 系譜細胞の発達障害を起点として、髄鞘形成障害、神経細胞の変性、および血管異常に及ぶ多彩な神経組織の障害が誘導されることが明らかとなった。もやもや病では原因不明の脳底動脈の狭窄があり、結果として脳血流の低下とこれに伴う脳の障害がもたらされる。側頭筋を用いた間接バイパス術は側頭筋から脳への血流を改善させる重要な手術手技である。我々は、当該手技のマウスモデルにおける血管新生が PDGFR 依存性に改善されることを明らかとし、上記の NSCs の *Pdgfra* KO で得た結果と同様に、髄膜および血管周囲性の PDGFR 陽性細胞が脳表の穿通枝の増加をもたらすことを示した。

以上、遺伝子改変マウスの発達脳、成熟脳、および主として虚血性病変の解析から、OL 系譜細胞が髄鞘形成や血管の制御を介して、神経変性疾患や脳卒中の発症と病態の進展に極めて中心的に関与する機序を明らかにした。その中で、PDGFR は大規模な細胞動態の制御を介して OL 系譜細胞のホメオスタシスに関与し、さらに、PDGFR は OPCs に加えて新たに血管周囲性の線維芽細胞の制御に関与しこれらの細胞が独立して疾患の病態に関与した事実はこれまでに報告のない全く新しい機構であった。進行中の研究から、神経変性疾患の発症に対する直接的な PDGFR の関与を示す知見を得つつあり論文を作成する準備中である。

現在、PDGF 投与あるいは PDGFR 抑制剤を用いた神経疾患の臨床治験も開始されている。我々の得た結果は、PDGF シグナルを標的とする神経疾患の治療戦略が有望であることを示すとともに、進行中の臨床治験についてのさらなる治療デザインの検討も必要であることも示唆するものである。今後のさらなる脳 PDGF 研究は、様々な脳疾患の発生過程の機序を明らかにし予防や治療への手がかりを与えることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 30件／うち国際共著 9件／うちオープンアクセス 29件）

1. 著者名 Nguyen Quang Linh, Okuno Noriko, Hamashima Takeru, Dang Son Tung, Fujikawa Miwa, Ishii Yoko, Enomoto Atsushi, Maki Takakuni, Nguyen Hoang Ngoc, Nguyen Van Tuyen, Fujimori Toshihiko, Mori Hisashi, Andrae Johanna, Betsholtz Christer, Takao Keizo, Yamamoto Seiji, Sasahara Masakiyo	4. 巻 24
2. 論文標題 Vascular PDGFR-alpha protects against BBB dysfunction after stroke in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angiogenesis	6. 最初と最後の頁 35～46
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10456-020-09742-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 Hamashima Takeru, Ishii Yoko, Nguyen Linh Quang, Okuno Noriko, Sang Yang, Matsushima Takako, Kurashige Yoichi, Takebayashi Hirohide, Mori Hisashi, Fujimori Toshihiko, Yamamoto Seiji, Sasahara Masakiyo	4. 巻 436
2. 論文標題 Oligodendrogenesis and Myelin Formation in the Forebrain Require Platelet-derived Growth Factor Receptor-alpha	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 11～26
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuroscience.2020.04.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Hayashi Tomohide, Yamamoto Seiji, Hamashima Takeru, Mori Hisashi, Sasahara Masakiyo, Kuroda Satoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Critical role of platelet-derived growth factor- in angiogenesis after indirect bypass in a murine moyamoya disease model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery	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） 10.3171/2020.3.JNS193273	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 Dang Thanh Chung, Ishii Yoko, Nguyen Van De, Yamamoto Seiji, Hamashima Takeru, Okuno Noriko, Nguyen Quang Linh, Sang Yang, Ohkawa Noriaki, Saitoh Yoshito, Shehata Mohammad, Takakura Nobuyuki, Fujimori Toshihiko, Inokuchi Kaoru, Mori Hisashi, Andrae Johanna, Betsholtz Christer, Sasahara Masakiyo	4. 巻 27
2. 論文標題 Powerful Homeostatic Control of Oligodendroglial Lineage by PDGFR in Adult Brain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1073～1089.e5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.celrep.2019.03.084	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 Shen Jie, Xu Guihua, Zhu Runxiu, Yuan Jun, Ishii Yoko, Hamashima Takeru, Matsushima Takako, Yamamoto Seiji, Takatsuru Yusuke, Nabekura Junichi, Sasahara Masakiyo	4. 巻 39
2. 論文標題 PDGFR- restores blood-brain barrier functions in a mouse model of focal cerebral ischemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism	6. 最初と最後の頁 1501 ~ 1515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0271678X18769515	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 Hofer Dina C., ・Sasahara Masakiyo (22番目/29人中), ・Bogner-Strauss Juliane G.	4. 巻 33
2. 論文標題 N-acetylaspartate availability is essential for juvenile survival on fat-free diet and determines metabolic health	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 13808 ~ 13824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201801323R	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 Kon Kanta, Tsuneki Hiroshi, Ito Hisakatsu, Takemura Yoshinori, Sato Kiyofumi, Yamazaki Mitsuaki, Ishii Yoko, Sasahara Masakiyo, Rudich Assaf, Maeda Takahiro, Wada Tsutomu, Sasaoka Toshiyasu	4. 巻 243
2. 論文標題 Chronotherapeutic effect of orexin antagonists on glucose metabolism in diabetic mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Endocrinology	6. 最初と最後の頁 59 ~ 72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/JOE-18-0708	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 Watanabe Yasuharu, Nagai Yoshinori, Honda Hiroe, Okamoto Naoki, Yanagibashi Tsutomu, Ogasawara Masaru, Yamamoto Seiji, Imamura Ryu, Takasaki Ichiro, Hara Hiromitsu, Sasahara Masakiyo, Arita Makoto, Hida Shigeaki, Taniguchi Shun' ichiro, Suda Takashi, Takatsu Kiyoshi	4. 巻 33
2. 論文標題 Bidirectional crosstalk between neutrophils and adipocytes promotes adipose tissue inflammation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 11821 ~ 11835
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201900477RR	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 Yamada Kohta, Hamashima Takeru, Ishii Yoko, Yamamoto Seiji, Okuno Noriko, Yoshida Naofumi, Yamada Moe, Huang Ting Ting, Shioda Norifumi, Tomihara Kei, Fujimori Toshihiko, Mori Hisashi, Fukunaga Kohji, Noguchi Makoto, Sasahara Masakiyo	4. 巻 51
2. 論文標題 Different PDGF Receptor Dimers Drive Distinct Migration Modes of the Mouse Skin Fibroblast	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cellular Physiology and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1461 ~ 1479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000495594	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 Igarashi Yoshiko, Nawaz Allah, Kado Tomonobu, Bilal Muhammad, Kuwano Takahide, Yamamoto Seiji, Sasahara Masakiyo, Jiuxiang Xu, Inujima Akiko, Koizumi Keiichi, Imura Johji, Shibahara Naotoshi, Usui Isao, Fujisaka Shiho, Tobe Kazuyuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Partial depletion of CD206-positive M2-like macrophages induces proliferation of beige progenitors and enhances browning after cold stimulation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14567
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-32803-6	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 Kitahara Hideyuki, Kajikawa Sayaka, Ishii Yoko, Yamamoto Seiji, Hamashima Takeru, Azuma Erika, Sato Hikari, Matsushima Takako, Shibuya Masabumi, Shimada Yutaka, Sasahara Masakiyo	4. 巻 31
2. 論文標題 The Novel Pathogenesis of Retinopathy Mediated by Multiple RTK Signals is Uncovered in Newly Developed Mouse Model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 190 ~ 201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2018.04.021	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 Yamamoto Seiji, ・ Sasahara Masakiyo (25人中/25番目)	4. 巻 7
2. 論文標題 A subset of cerebrovascular pericytes originates from mature macrophages in the very early phase of vascular development in CNS	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-03994-1	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 該当する

1. 著者名 Ishii Yoko, Hamashima Takeru, Yamamoto Seiji, Sasahara Masakiyo	4. 巻 67
2. 論文標題 Pathogenetic significance and possibility as a therapeutic target of platelet derived growth factor	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 235 ~ 246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12530	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 Wada Tsutomu, Ishikawa Akari, Watanabe Eri, Nakamura Yuto, Aruga Yusuke, Hasegawa Hayate, Onogi Yasuhiro, Honda Hiroe, Nagai Yoshinori, Takatsu Kiyoshi, Ishii Yoko, Sasahara Masakiyo, Koya Daisuke, Tsuneki Hiroshi, Sasaoka Toshiyasu	4. 巻 235
2. 論文標題 Eplerenone prevented obesity-induced inflammasome activation and glucose intolerance	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Endocrinology	6. 最初と最後の頁 179 ~ 191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/JOE-17-0351	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 Nawaz Allah, Sasahara Masakiyo (26人中/13番目)・Tobe Kazuyuki	4. 巻 8
2. 論文標題 CD206+ M2-like macrophages regulate systemic glucose metabolism by inhibiting proliferation of adipocyte progenitors	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-017-00231-1	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 Yokose Jun, Okubo-Suzuki Reiko, Nomoto Masanori, Ohkawa Noriaki, Nishizono Hirofumi, Suzuki Akinobu, Matsuo Mina, Tsujimura Shuhei, Takahashi Yukari, Nagase Masashi, Watabe Ayako M., Sasahara Masakiyo, Kato Fusao, Inokuchi Kaoru	4. 巻 355
2. 論文標題 Overlapping memory trace indispensable for linking, but not recalling, individual memories	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 398 ~ 403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.aal2690	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 Yamazaki Tomoko, Nalbandian Ani, Uchida Yutaka, Li Wenling, Arnold Thomas D., Kubota Yoshiaki, Yamamoto Seiji, Ema Masatsugu, Mukouyama Yoh-suke	4. 巻 18
2. 論文標題 Tissue Myeloid Progenitors Differentiate into Pericytes through TGF- Signaling in Developing Skin Vasculature	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 2991 ~ 3004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2017.02.069	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 Onogi Yasuhiro, Wada Tsutomu, Kamiya Chie, Inata Kento, Matsuzawa Takatoshi, Inaba Yuka, Kimura Kumi, Inoue Hiroshi, Yamamoto Seiji, Ishii Yoko, Koya Daisuke, Tsuneki Hiroshi, Sasahara Masakiyo, Sasaoka Toshiyasu	4. 巻 66
2. 論文標題 PDGFR Regulates Adipose Tissue Expansion and Glucose Metabolism via Vascular Remodeling in Diet-Induced Obesity	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Diabetes	6. 最初と最後の頁 1008 ~ 1021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/db16-0881	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 Imaue Shuichi, Tomihara Kei, Hamashima Takeru, Tomizawa Gakuto, Nomura Kuninori, Sasahara Masakiyo, Noguchi Makoto	4. 巻 15
2. 論文標題 Successful multimodal treatment of intraoral salivary duct carcinoma in a patient with multiple lymph node metastases: a case report	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 World Journal of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12957-016-1090-3	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 -

1. 著者名 Makino Teruhiko, Ishida Waka, Hamashima Takeru, Mizawa Megumi, Sasahara Masakiyo, Shimizu Tadamichi.	4. 巻 27
2. 論文標題 An intermediate vascular tumour between kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma with regression of the skin lesion.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 European Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 175 ~ 176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2016.2922	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 Yunoki Tatsuya, Tabuchi Yoshiaki, Kondo Takashi, Ishii Yoko, Hayashi Atsushi	4. 巻 13
2. 論文標題 Overexpression of the anti-apoptotic protein BAG3 in human choroidal melanoma: A case report	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 4169 ~ 4172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2017.5958	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 Yoshida Tomoyuki, ・Mori Hisashi (25人中/24番目) ・Fukai Shuya	4. 巻 12
2. 論文標題 Canonical versus non-canonical transsynaptic signaling of neuroligin 3 tunes development of sociality in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-22059-6	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 -

1. 著者名 Takahashi Yukitoshi, Nishimura Shigeko, Takao Emiko, Kasai Risa, Enokida Kaoru, Ida Kuniko, Fukuoka Masataka, Koike Takayoshi, Omatsu Hiroo, Yamaguchi Tokito, Takano Shiho, Yoshida Tomoyuki, Mori Hisashi	4. 巻 349
2. 論文標題 Characteristics of internalization of NMDA-type GluRs with antibodies to GluN1 and GluN2B	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 577427 ~ 577427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2020.577427	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 Yatsutani Haruka, Mori Hisashi, Ito Hiroto, Hayashi Nanako, Girard Olivier, Goto Kazushige	4. 巻 11
2. 論文標題 Endocrine and Metabolic Responses to Endurance Exercise Under Hot and Hypoxic Conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 932
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2020.00932	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 Fukuchi Mamoru, Saito Ryohei, Maki Shojiro, Hagiwara Nami, Nakajima Yumena, Mitazaki Satoru, Izumi Hironori, Mori Hisashi	4. 巻 13
2. 論文標題 Visualization of activity-regulated BDNF expression in the living mouse brain using non-invasive near-infrared bioluminescence imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-020-00665-7	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 Wakita Maiko, Yamagata Atsushi, Shiroshima Tomoko, Izumi Hironori, Maeda Asami, Sendo Mizuki, Imai Ayako, Kubota Keiko, Goto-Ito Sakurako, Sato Yusuke, Mori Hisashi, Yoshida Tomoyuki, Fukai Shuya	4. 巻 11
2. 論文標題 Structural insights into selective interaction between type IIa receptor protein tyrosine phosphatases and Liprin-	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 649
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-14516-5	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 Ishimoto Tetsuya, Mori Hisashi	4. 巻 9
2. 論文標題 A new bioluminescence-based tool for modulating target proteins in live cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-54712-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 Inoue Ran, Abdou Kareem, Hayashi-Tanaka Ayumi, Muramatsu Shin-ichi, Mino Kaori, Inokuchi Kaoru, Mori Hisashi	4. 巻 7
2. 論文標題 Glucocorticoid receptor-mediated amygdalar metaplasticity underlies adaptive modulation of fear memory by stress	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e34135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.34135	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 Inoue Ran, Talukdar Gourango, Takao Keizo, Miyakawa Tsuyoshi, Mori Hisashi	4. 巻 11
2. 論文標題 Dissociated Role of D-Serine in Extinction During Consolidation vs. Reconsolidation of Context Conditioned Fear	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnmol.2018.00161	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 Yoshihisa Yoko, Rehman Mati Ur, Nakagawa Maho, Matsukuma Shoko, Makino Teruhiko, Mori Hisashi, Shimizu Tadamichi	4. 巻 22
2. 論文標題 Inflammatory cytokine mediated induction of serine racemase in atopic dermatitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cellular and Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 3133 ~ 3138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcmm.13592	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38件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 Yamamoto S, Yoshida N, Hamashima T, Okuno N, Horikawa S, Ishii Y, Sasahara M.
2. 発表標題 PDGFR knockout fibroblasts are involved in the formation of cyst-like lymphatic vessels.
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nguyen QL, Yamamoto S, Okuno N, Hamashima T, Sang Y, Hayashi M, Dang ST, Takashima Y, Sasahara M.
2. 発表標題 Distinctive role of PDGFR -expressing two cell populations in ischemic stroke.
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 林 政雄, 山本誠士, 吉田尚史, 高島侑美, Sang Y, Nguyen QL, Dang ST, 奥野のり子, 濱島 丈, 笹原正清.
2. 発表標題 LLC 皮下移植モデルにおけるPDGFR ノックアウトマウスの腫瘍発育動態の解析.
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sasahara M
2. 発表標題 Looking back and perspective for the study on Platelet-derived growth factor.
3. 学会等名 New Advance in Medical Education, Research and Treatment (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamamoto S
2. 発表標題 The roles of PDGFR in pathogenesis and regeneration.
3. 学会等名 New Advance in Medical Educaion, Research and Treatment (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sasahara M
2. 発表標題 Two PDGF receptors in CNS differentially regulate BBBfunction in stroke and glioma.
3. 学会等名 BRAIN & BRAIN PET 2019 (The 29th International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hamashima T, Ishii Y, Yamamoto S, Ngyuen QL, Okuno N, Sang Y, Matsushima T, Kurashige Y, Sasahara M
2. 発表標題 The role of PDGFR in the oligodendrogenesis and myelin formation in forebrain.
3. 学会等名 BRAIN & BRAIN PET 2019 (The 29th International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sang Y, Hamashima T, Yamamoto S, Okuno N, Ngyuen QL, Ishii Y, Sasahara M
2. 発表標題 Diverse effects of PDGF signals in glioma growth.
3. 学会等名 BRAIN & BRAIN PET 2019 (The 29th International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ngyuen QL, Dang TC, Hamashima T, Sang Y, Okuno N, Ishii Y, Sasahara M, Yamamoto S
2. 発表標題 PDGFR controls dynamic remodelling of oligodendrocyte progenitor cells in adult brain.
3. 学会等名 BRAIN & BRAIN PET 2019 (The 29th International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本誠士, 奥野のり子, 濱島丈, 笹原正清
2. 発表標題 組織の恒常性と破綻に関するheterogeneousなペリサイト
3. 学会等名 CVMW2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakaoka H, Hirono K, Yamamoto S, Takasaki I, Takahashi K, Okabe M, Miyao N, Ibuki K, Ozawa S, Ichida F
2. 発表標題 MicroRNA-145-5p and MicroRNA-320a encapsulated in endothelial microparticles contribute to the progression of vasculitis in acute Kawasaki disease
3. 学会等名 AHA Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本誠士
2. 発表標題 Heterogeneousなペリサイトが神経組織の破綻と再生に深く関与する
3. 学会等名 第61回日本平滑筋学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本誠士
2. 発表標題 脳血管発生とペリサイト - その発生源に迫る -
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本誠士
2. 発表標題 ペリサイトのheterogeneityが関与する組織再生と破綻
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本誠士
2. 発表標題 リンパ管形成異常に関与する分子群の解析
3. 学会等名 第1回新規血管研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田 萌, 山本 誠士, 山田 浩太, 濱島 丈, 奥野 のり子, 石井 陽子, 笹原 正清
2. 発表標題 線維芽細胞の遊走におけるPDGFR二量体シグナルの役割
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 グエンクアン・リン, 山本 誠士, 濱島 丈, 奥野 のり子, 桑 洋, 笹原 正清
2. 発表標題 PDGFR は成体脳のSVZに存在する神経幹細胞の増殖や分化に重要である (PDGFRa controls the stem cell activities in the subventricular zone stem cells in adult mouse brain)
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桑 洋, 山本 誠士, 濱島 丈, 奥野 のり子, 倉茂 洋一, 松島 貴子, Nguyen Quang Linh, 石井 陽子, 笹原 正清
2. 発表標題 神経膠腫におけるPDGF阻害後に誘導される血管表現型 (Vascular phenotypes induced after PDGF inhibition in glioma)
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本 誠士, 濱島 丈, 奥野 のり子, 石井 陽子, 笹原 正清
2. 発表標題 中枢神経系の微小血管を被覆するペリサイトのheterogeneity
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamamoto S, Kitahara H, Kajikawa S, Azuma E, Hamashima T, Ishii Y, Sato H, Shibuya M, Sasahara M
2. 発表標題 The hallmarks of human DR are efficiently reproduced in novel retinopathy mouse model
3. 学会等名 International Vasucular Biology Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本誠士
2. 発表標題 血管内皮細胞が産生するE-EVの生物学
3. 学会等名 ワークショップ ネオ血管学が解き明かす、多様性に満ちた脈管系新世界 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本誠士, 北原英幸, 梶川清芽, 東 英梨月, 濱島 丈, 石井陽子, 佐藤 光, 澁谷正史, 笹原正清
2. 発表標題 新規マウス網膜症モデルの開発と病理学的検討. (Development of novel mouse model for human diabetic retinopathy)
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 濱島 丈, 山本誠士, 松島貴子, 倉茂洋一, 石井陽子, 笹原正清
2. 発表標題 PDGFR は生後の髄鞘形成性細胞の生存に必須である
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 グエン パン デ, 濱島 丈, 石井陽子, 山本誠士, 桑 洋, 倉茂洋一, 松島貴子, 笹原正清
2. 発表標題 PDGF alpha受容体は脳室下帯の神経幹細胞活性を制御する。(PDGFR-alpha may control the stem cell activities in the adult subventricular zone).
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 桑 洋, 山本誠士, 石井陽子, 濱島 丈, グエン パン デ, 笹原正清
2. 発表標題 PDGF-B induced inhibitory microenvironments for glioma growth
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本誠士
2. 発表標題 ペリサイトの細胞系譜と疾患増悪への関与
3. 学会等名 第10回 Stroke Science Academy
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本誠士, 北原英幸, 梶川清芽, 東 英梨月, 濱島 丈, 澁谷正史, 笹原正清
2. 発表標題 新規マウス網膜症モデルの開発と病態増悪分子メカニズムの検討
3. 学会等名 第26回日本血管生物医学会学術集会 (心血管代謝週間2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 笹原正清
2. 発表標題 成人幹細胞を標的とした細胞診の可能性
3. 学会等名 第58回日本臨床細胞学会総会 (春期大会) (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山本誠士
2. 発表標題 ワークショップ; 中枢神経系ペリサイトの heterogeneity
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ishikawa A, Wada T, Watanabe E, Hasegawa H, Nakamura Y, Tsuneki H, Ishii Y, Sasahara M, Sasaoka T.
2. 発表標題 Impact of mineralocorticoid receptor blockade on energy metabolism and NLRP3-inflammasome activation in diet-induced obese mice.
3. 学会等名 American Diabetes Association 77th Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山本誠士, 北原英幸, 梶川清芽, 石井陽子, 濱島 丈, 東 英梨月, 松島貴子, 澁谷正史, 嶋田 豊, 笹原正清.
2. 発表標題 網膜症の発症と進展にはPDGFRおよびVEGFRを介したシグナルが重要である
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nguyen Van De, 石井陽子, 山本誠士, 濱島 丈, 笹原正清
2. 発表標題 PDGF- α 受容体は成熟マウスの脳室下帯の神経幹細胞の活動に關与する
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 桑 洋, 石井陽子, 山本誠士, 濱島 丈, 笹原正清
2. 発表標題 経膠腫由来PDGF-Bと宿主のPDGF受容体シグナリングは腫瘍間質を改変する
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉田尚史, 山本誠士, 堀川慎二郎, 濱島 丈, 石井陽子, 笹原正清
2. 発表標題 結合組織リモデリングにおけるPDGFR シグナルのリンパ管形成に対する關与
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山本誠士, 濱島 丈, 石井陽子, 藤森俊彦, 森 寿, 笹原正清
2. 発表標題 神経発生期におけるPDGFR 陽性細胞のfate mapping解析
3. 学会等名 CVMW2017 心血管代謝週間, 第25回日本血管生物医学学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 守田雅志, 大山拓郎, 富田 勇, 螺澤太郎, 松本 隼, 渡辺志朗, 渡邊康春, 長井良憲, 高津聖志, 山本誠士, 石井陽子, 笹原正清, 今中常雄
2. 発表標題 骨髄移植による副腎白質ジストロフィー発症抑制機構 移植マウス中枢神経系の生化学的解析
3. 学会等名 日本薬学会 第137年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 和田 努, 小野木康弘, 松澤崇俊, 山本誠士, 石井陽子, 笹原正清, 恒枝宏史, 笹岡利安
2. 発表標題 脂肪組織の肥大化における脂肪血管ペリサイトの局在変化の意義
3. 学会等名 第90回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小野木康弘, 和田 努, 神谷知江, 稲田健人, 松澤崇俊, 稲葉有香, 木村久美, 井上 啓, 山本誠士, 石井陽子, 恒枝宏史, 笹原正清, 笹岡利安
2. 発表標題 脂肪血管ペリサイトの動的変化を起点とした脂肪組織肥大化機構の解明
3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 嚢胞性リンパ管腫治療薬	発明者 山本誠士, 笹原正清, 濱島 丈, 奥野のり子	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020- 201580	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

富山大学病態病理学 Dept Pathology, Univ of Toyama http://www.med.u-toyama.ac.jp/pathol2/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	森 寿 (Mori Hisashi) (00239617)	富山大学・学術研究部医学系・教授 (13201)	
研究分担者	石井 陽子 (Ishii Yoko) (00361949)	長野県立大学・健康発達学部・教授 (23603)	
研究分担者	山本 誠士 (Yamamoto Seiji) (10456361)	富山大学・学術研究部医学系・講師 (13201)	
研究分担者	奥野 のり子 (Okuno Noriko) (20836168)	富山大学・学術研究部医学系・助教 (13201)	

6. 研究組織（つづき）

	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	濱島 丈 (Hamashima Takeru) (80467092)	富山大学・学術研究部医学系・助教 (13201)	

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			
スウェーデン	Uppsala University			