

令和 2 年 7 月 3 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08599

研究課題名(和文) アストロサイトPACAP/PAC1Rシグナルが関与する恐怖記憶メカニズムの解明

研究課題名(英文) PACAP/PAC1R signaling in astrocytes involves in fear memory formation

研究代表者

宮田 篤郎 (MIYATA, ATSURO)

鹿児島大学・医歯学域医学系・教授

研究者番号：60183969

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド(PACAP)は恐怖記憶への関与が示唆されているが、その機能的役割は不明である。アストロサイトのPACAPとその特異的受容体PAC1Rに注目し、恐怖記憶によりPACAP/PAC1Rシグナルで駆動されるアストロサイト-神経乳酸シャトル(ANLS)による恐怖記憶の制御メカニズムの解明を試み、chemogenetics手法によりアストロサイト特異的にPAC1R下流のPKCを活性化させたところ、海馬の乳酸の遊離を促進させ、また記憶学習を亢進させる知見を得た。本成果は心的外傷後ストレス障害(PTSD)の新規治療薬開発の基盤に寄与することが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大規模災害や重大犯罪などに起因する心的外傷後ストレス障害(PTSD)は大きな社会問題となっているが、その治療は、合併症である不眠症やうつ病に対する治療薬はあるものの、根治的治療といえるものは、認知行動療法しかないのが現状である。PACAPは恐怖記憶に密接に関与することが報告されており、アストロサイトのPACAPとその特異的受容体であるPAC1Rアストロサイトに着目した恐怖記憶を含めた学習・記憶に関する本研究は認知行動療法の効率を高める薬物を開発することや、強いトラウマを受けた後の恐怖記憶の定着を阻害できる薬物を開発出来る可能性があり、多大な社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) has been reported to be closely involved in fear memory formation, but its functional role remains unknown. In this study, we focus on PACAP and PAC1, which is a specific receptor for PACAP, signaling in astrocytes, and attempted to clarify the regulatory mechanism of fear memory formation by astrocyte-neuron lactate shuttle driven by PACAP and PAC1R signaling. As a result, we have found that the activation of Gq, which is down stream of PAC1R, by chemogenetics approach significantly increased lactate release in hippocampus and stimulated the learning memory. These would be expected to contribute to obtain the knowledge useful for development of therapeutics for post traumatic stress disorder (PTSD).

研究分野：薬理学

キーワード：記憶学習 下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド PACAP アストロサイト 乳酸

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド (PACAP) は、研究代表者が羊視床下部抽出物より発見した神経ペプチドである (Miyata A, BBRC, 1989)。一方、PAC1R は PACAP 特異的受容体であり、PACAP の神経伝達物質としての機能発現に関与する。近年、心的外傷後ストレス症候群 (PTSD) の患者血中の PACAP が高値である報告がなされ、PTSD のバイオマーカーとして注目されるようになった (Ressler KJ, Nature, 2011)。研究代表者らは PACAP ノックアウトマウスを用いた解析から、PACAP が恐怖記憶の学習に重要であることを見出した (第 67 回薬理学会西南部会、優秀発表賞、2014; The 12th International Symposium on VIP, PACAP and related peptides, 2015; 現在論文投稿中) しかしながら、恐怖記憶における PACAP の機能的役割はよく解っていない。その一方で、最近研究代表者らは、PACAP-PAC1R シグナルを介してアストロサイトの持続的活性化により慢性疼痛が惹起されることを明らかにした (Yokai, Mol Pain., 2016; Ohnou, J Pharmacol. Sci., 2016)。そこで、アストロサイトにおける PACAP の機能に着目した。その一方で、糖質代謝パスウェイの一つであるアストロサイト-ニューロン乳酸シャトル (ANLS) は、乳酸がエネルギーとしてニューロンに渡される過程で、恐怖記憶に重要であることが報告されている (Suzuki, Cell, 2012)。そこで予備的に培養アストロサイトを PACAP に暴露するとグリコーゲン分解が促進され、乳酸の遊離量が増加した。以上から PACAP が ANLS を介して恐怖記憶の制御に関与するのではないかと着想するに至った。

2. 研究の目的

本研究では、恐怖記憶の制御におけるアストロサイトの PACAP-PAC1R シグナルの重要性を明らかにし、PTSD 治療薬開発の基盤となる知見を得る事を目的とする。具体的には、以下の3点を明らかにする。

[実験計画 1] アストロサイト特異的 PAC1R の恐怖記憶における機能的役割の解明

[実験計画 2] 恐怖記憶のメカニズムにおける ANLS の機能的役割の解明

[実験計画 3] 恐怖記憶に関与するアストロサイト特異的 PACAP-PAC1R シグナル下流分子の同定とその機能解明

本研究遂行の意義は、大規模災害や重大犯罪などに起因する心的外傷後ストレス障害 (PTSD) は大きな社会問題となっているが、その治療は、合併症である不眠症やうつ病に対する治療薬はあるものの、根治的治療といえるものは、認知行動療法しかないのが現状である。PACAP は恐怖記憶に密接に関与することが報告されており、アストロサイトの PACAP とその特異的受容体である PAC1R アストロサイトに着目した恐怖記憶を含めた学習・記憶に関する本研究は認知行動療法の効率を高める薬物を開発することや、強いトラウマを受けた後の恐怖記憶の定着を阻害できる薬物を開発出来る可能性があり、多大な社会的意義がある。

3. 研究の方法

(1) 恐怖記憶におけるアストロサイト特異的 PACAP-PAC1R シグナルの機能的役割の解析:

現有の PACAP-KO マウスや、PACAP 特異的アンタゴニスト PACAP[6-38]投与マウスについて、受動回避学習試験及び恐怖条件付け試験により恐怖記憶学習の評価を行う。

(2) 恐怖記憶におけるアストロサイト-ニューロン乳酸シャトル (ANLS) 機能の薬理的評価:
PACAP 脳室内投与による海馬領域の乳酸の産生動態をマイクロダイアリシスにより測定する。恐怖記憶学習時の内側前頭皮質、扁桃体、海馬において、グリコーゲンの代謝及び乳酸の産生を観察する。

(3) ANLS を活性化する細胞内シグナルの薬理遺伝学的解析:

PAC1R は Gq と Gs のどちらとも共役している事が知られている。培養アストロサイトにおいて、乳酸の放出量は PKC によって増加し、PKA によって減少することを観察しているが、in vivo での効果は明らかではない。そこで、アストロサイト特異的に PKC を活性化させるため、GFAP プロモータの下流で hM3D (Gq) という人工受容体遺伝子を発現させる AAV をマウス海馬に感染させる。恐怖記憶の学習時に、クロザピン N オキシド (CNO) の投与により、PKC をアストロサイト特異的に活性化させ、その恐怖記憶行動を観察するとともに、CNO を投与した後、海馬における乳酸の遊離を測定する。

(4) 海馬アストロサイトの PACAP 機能発現に関与する受容体の同定

PACAP 特異的受容体である PAC1R とグルタミン合成酵素の発現を in situ ハイブリダイゼーション法で、GFAP を免疫組織化学により、海馬組織において分布を検討した。

4. 研究成果

下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド (PACAP) は恐怖記憶への関与が示唆されているが、その機能的役割は不明である。アストロサイトの PACAP とその特異的受容体 PAC1R に注目し、恐怖記憶により PACAP/PAC1R シグナルで駆動されるアストロサイト-神経乳酸シャトル (ANLS) による恐怖記憶の制御メカニズムの解明を試み、以下の知見を得た

(1) 受動回避学習試験において、PACAP-KO マウスは 1 週間後の記憶の想起の低下が観察された。PACAP アンタゴニストである PACAP[6-38] を試験前に投与したマウスでも受動回避学習試験後 1 日及び 1 週間後の記憶の想起の低下が観察された。恐怖条件付け試験においても、PACAP-KO マウスでは記憶の減弱が観察された。

(2) 培養アストロサイト細胞のグリコーゲン分解を PACAP (EC_{50} 0.0084nM) はノルアドレナリン (EC_{50} 18nM) よりも低濃度から濃度依存的に促進し、また乳酸の遊離を促進した。内側前頭前皮質、扁桃体、海馬において、恐怖記憶の学習時におけるグリコーゲン代謝及び乳酸産生量を検討すると、記憶の記録においては、海馬のみグリコーゲン代謝が有意に促進したが、記憶の想起においては、扁桃体及び海馬においてグリコーゲン代謝が促進した。PACAP-KO マウスと野生型マウスにおいて、恐怖記憶の記録におけるグリコーゲン代謝と乳酸の遊離を比較検討すると、グリコーゲンの代謝は両群とも同程度に促進するが、乳酸の遊離は PACAP-KO マウスでは低下していた。一方、PACAP-KO マウスと野生型マウスにおいて、恐怖記憶の想起におけるグリコーゲン代謝を比較検討すると、扁桃体と海馬において有意に促進した。さらに PACAP-KO マウスと野生型マウスにおいて、恐怖記憶の想起におけるグリコーゲン代謝と乳酸の遊離を比較検討すると、グリコーゲンの代謝は同程度に促進するが、乳酸の遊離は PACAP-KO マウスの両部位では低下していた。マイクロダイアリシスによる乳酸の動的解析で、恐怖記憶により海馬の乳酸遊離量は野生型マウスで有意に増加するが PACAP-KO マウスでは変化しなかった。また、PACAP の脳室内投与により海馬組織中の乳酸遊離量が持続的に増加することを観察した。以上の結果から、恐怖記憶において PACAP による ANLS の活性化が関与することが示唆された。

(3) hM3D (Gq) という人工受容体遺伝子を組み込んだ AAV を GFAP-cre マウス海馬に感染させる。恐怖記憶の学習時に、クロザピン N オキシド (CNO) の投与により、PKC をアストロサイト特異的に活性化させたところ、海馬において細胞外の乳酸濃度の増加が観察されるとともに、またバーズ迷路試験において記憶学習を亢進させる知見を得た。

(4) PAC1R mRNA の発現は、GFAP 陽性及びグルタミン合成酵素陽性であるアストロサイトに局在していることが観察された、

以上より、アストロサイトの PACAP とその特異的受容体である PAC1R に着目した恐怖記憶を含めた学習・記憶に関する本研究は、PTSD の認知行動療法の効率を高める薬物や、強いトラウマを受けた後の恐怖記憶の定着を阻害できる薬物など新規 PTSD 治療薬開発の基盤に寄与することが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Nguyen TT, Kambe Y, Kurihara T, Nakamachi T, Shintani N, Hashimoto H, Miyata A	4. 巻 57
2. 論文標題 Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide in the Ventromedial Hypothalamus Is Responsible for Food Intake Behavior by Modulating the Expression of Agouti-Related Peptide in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Neurobiology	6. 最初と最後の頁 2101-2114
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12035-019-01864-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Nguyen TT, Kambe Y, Miyata A	4. 巻 13
2. 論文標題 Chronic royal jelly administration induced antidepressant-like effects through increased sirtuin1 and oxidative phosphorylation protein expression in the amygdala of mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Molecular Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2174/1874467213666200424160153	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 Takasaki I, Ogashi H, Okada T, Shimodaira A, Hayakawa D, Watanabe A, Miyata A, Kurihara T, Gouda H, Toyooka N	4. 巻 19
2. 論文標題 Synthesis of a novel and potent small-molecule antagonist of PAC1 receptor for the treatment of neuropathic pain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal Medical Chemistry	6. 最初と最後の頁 111902
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejmech.2019.111902	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 Takasaki I, Nakamura K, Shimodaira A, Watanabe A, Du Nguyen H, Okada T, Toyooka N, Miyata A, Kurihara T.	4. 巻 139
2. 論文標題 The novel small-molecule antagonist of PAC1 receptor attenuates formalin-induced inflammatory pain behaviors in mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Pharmacological Science	6. 最初と最後の頁 129-132
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jphs.2018.11.011.	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 神戸 悠輝, 栗原 崇, 宮田 篤郎	4. 巻 151
2. 論文標題 PACAPシグナリングによって駆動されるアストロサイト ニューロン乳酸シャトルの中枢神経機能発現への寄与	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本薬理学会誌	6. 最初と最後の頁 239-243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.151.239	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 Takasaki I, Watanabe A, Yokai M, Watanabe Y, Hayakawa D, Nagashima R, Fukuchi M, Okada T, Toyooka N, Miyata A, Gouda H, Kurihara T.	4. 巻 365(1)
2. 論文標題 In Silico Screening Identified Novel Small-molecule Antagonists of PAC1 Receptor	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/jpet.117.245415	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 Kambe Y, Miyata A	4. 巻 150(4)
2. 論文標題 Possible roles of mitochondrial dysfunctions and SIRT1 in major depressive disorder	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nihon Yakurigaku Zasshi	6. 最初と最後の頁 204-206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.150.204	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 Aizawa F, Ogaki Y, Kyoya N, Nishinaka T, Nakamoto K, Kurihara T, Hirasawa A, Miyata A, Tokuyama S	4. 巻 40(8)
2. 論文標題 The Deletion of GPR40/FFAR1 Signaling Damages Maternal Care and Emotional Function in Female Mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biological Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1255-1259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b17-00082	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 Nakamoto K, Aizawa F, Miyagi K, Yamashita T, Mankura M, Koyama Y, Kasuya F, Hirasawa A, Kurihara T, Miyata A, Tokuyama S	4. 巻 12(7)
2. 論文標題 Dysfunctional GPR40/FFAR1 signaling exacerbates pain behavior in mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0180610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0180610	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 Minomo H, Inoue K, Sakaki S, Okazaki T, Kobayashi K, Inoue K, Miyata A.	4. 巻 133(2)
2. 論文標題 Establishment of disseminated intravascular coagulation (DIC) model by a single iv administration of Escherichia coli-derived lipopolysaccharide (LPS) to cynomolgus monkeys and evaluation of its pathophysiological status.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Japanese Pharmacological Science	6. 最初と最後の頁 88-95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2017.01.005	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32件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 13件)

1. 発表者名 Nguyen Thanh Trung, Yuki Kambe, Takashi Kurihara, Atsuro Miyata,
2. 発表標題 The Endogenous Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide increases food intake by modulating the expression of neuropeptides in the hypothalamus
3. 学会等名 ENDO2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsuro Miyata
2. 発表標題 The functional trait diversity of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) revealed for 30 years from hindsight and foresight
3. 学会等名 Akira Arimura Memorial VIP/PACAP and Related Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Kurihara, Kohei Hashiguchi, Ayaka Shimodaira, Thanh Trung Nguyen, Yuki Kambe, Ichiro Takasaki, Atsuro Miyata
2. 発表標題 Possible involvement of PACAP signaling in chronic pain-induced negative emotional response in mice
3. 学会等名 Akira Arimura Memorial VIP/PACAP and Related Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Kambe, Nguyen Thanh Trung, Takashi Kurihara, Tomoya Nakamachi, Norihito Shintani, Hitoshi Hashimoto, Atsuro Miyata,
2. 発表標題 Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in the ventromedial hypothalamus increased appetite through the change of neuropeptides expression in the arcuate nucleus of mice
3. 学会等名 Akira Arimura Memorial VIP/PACAP and Related Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ichiro Takasaki, Kento Okada, Ayaka Shimodaira, Takuya Okada, Naoki Toyooka, Hiroako Gouda, Atsuro Miyata, Takashi Kurihara
2. 発表標題 Novel small-molecule PAC1 receptor antagonist inhibits nitroglycerin-induced migraine-related behaviors in mice
3. 学会等名 Akira Arimura Memorial VIP/PACAP and Related Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ayaka Shimodaira, Ai Watanabe, Takuya Okada, Naoki Toyooka, Hiroako Gouda, Atsuro Miyata, Takashi Kurihara, Ichiro Takasaki
2. 発表標題 Novel pac1 receptor antagonist ameliorates neuropathic pain and associated anxiety-like behavior in mice
3. 学会等名 Akira Arimura Memorial VIP/PACAP and Related Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Kurihara, Ichiro Takasaki, Ai Watanabe, Ryota Nagashima, Ayaka Shimodaira, Masafumi Yokai, Yuki Kambe, Atsuro Miyata
2. 発表標題 Involvement of PACAP/PAC1R signaling in neuropathic pain
3. 学会等名 The 7th China-Japan Joint Meeting of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Kurihara, Yuki Kambe, Masafumi Yokai, Ayaka Shimodaira, Ichiro Takasaki, Atsuro Miyata
2. 発表標題 慢性疼痛発症メカニズムにおけるPACAP誘発脊髄アストロサイト・ニューロン乳酸シャトル活性化の関与
3. 学会等名 第92回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮田篤郎
2. 発表標題 Neurotrophic action of PACAP through mitochondria activation in brain energy metabolism
3. 学会等名 International Symposium: Update in Neuropeptides and Biologically Active Peptides Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 栗原 崇, 水沼 亮太, 神戸 悠輝, 平澤 明, 中本 賀寿夫, 大吉 達樹, 徳山 尚吾, 有田 和徳, 宮田 篤郎
2. 発表標題 FFAR1/GPR40は疼痛遷延化に伴う情動行動変化に関する
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 Nguyen Thanh Trung, Yuki Kambe, Takashi Kurihara, Norihito Shintani, Hitoshi Hashimoto, Atsuro Miyata
2. 発表標題 The PACAP in VMH increases food intake by modulating the expression of neuropeptides in the mouse hypothalamus
3. 学会等名 第71回 日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神戸 悠輝, 用皆 正文, 高崎 一朗, 栗原 崇, 宮田 篤郎
2. 発表標題 PACAPによる慢性疼痛の発症メカニズムにおけるアストロサイト-ニューロン乳酸チャトル活性化の関与
3. 学会等名 第13回 トランスポーター研究会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神戸 悠輝, 中島 優, Nguyen Thanh Trung, 新谷 紀人, 橋本 均, 吉武 尚, Kehr Jan, 栗原 崇, 宮田 篤郎
2. 発表標題 PACAP誘発アストロサイト-ニューロン乳酸チャトルは恐怖記憶の獲得および想起へ関与する
3. 学会等名 第61回 日本神経化学会本会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神戸 悠輝, Nguyen Thanh Trung, 宮田 篤郎
2. 発表標題 マウスのうつ様行動におけるミトコンドリア変性タンパク質ストレスレスポンスの関与
3. 学会等名 第138回 日本薬学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中島 優, 神戸 悠輝, 栗原 崇, 宮田 篤郎
2. 発表標題 学習・記憶過程におけるグリコーゲン合成の生理学的意義の検討
3. 学会等名 第71回 日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神戸 悠輝, 中島 優, 栗原 崇, 宮田 篤郎
2. 発表標題 恐怖記憶の獲得と想起にはPACAPを介したアストロサイト-ニューロン乳酸シャトルが関与する
3. 学会等名 第31回 鹿児島ブレインサイエンスカンファランス
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Atsuro Miyata
2. 発表標題 Astrocyte-neuron lactate shuttle (ANLS) as the major effector of PACAP/PAC1R signaling for CNS functions
3. 学会等名 22nd International Symposium on Regulatory Peptides (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kurihara T, Yokai M, Maeda T, Yasaka T, Hara H, Miyata A, Takasaki I.
2. 発表標題 Involvement of spinal cyr61/ccn1 in pacap-specific receptor-induced long-term mechanical allodynia in mice
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 Takasaki I, Watanabe A, Yokai M, Nagashima R, Ueda T, Gouda H, Toyooka N, Miyata A, Kurihara T.
2. 発表標題 Development of small-molecule pac1 receptor antagonists aimed at drug discovery of novel analgesics.
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 Kambe Y, Yokai M, Takasaki I, Kurihara T, Miyata A.
2. 発表標題 Spinal astrocyte-neuron lactate shuttle contributes to pac1-induced long-term mechanical allodynia
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 Yu Nakashima Y, Kambe Y, Trung T.N., Shintani N, Hashimoto H, Miyata A.
2. 発表標題 Astrocyte-neuron lactate shuttle plays pivotal role in pacap mediated fear memory acquisition or retrieval in mice
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 高崎一朗、渡辺藍、用皆正文、長島涼太、上田隆広、柴崎知華、岡田卓哉、合田浩明、豊岡尚樹、宮田篤郎、栗原崇
2. 発表標題 難治性慢性疼痛治療を目指したPACAP特異的受容体アンタゴニストの開発
3. 学会等名 第14回GPCR研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 栗原崇、用皆正文、八坂敏一、神戸悠輝、前田辰則、原博満、宮田篤郎、高崎一朗
2. 発表標題 PACAP誘発長期機械的アロディニア現象におけるCyr61/CCN1の関与
3. 学会等名 第14回GPCR研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神戸悠輝、栗原崇、用皆正文、前田辰則、高崎一朗、宮田篤郎
2. 発表標題 PACAP誘発性疼痛様行動の発症における脊髄アストロサイトーニューロン乳酸シャトルの関与
3. 学会等名 第14回GPCR研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 水沼亮太、栗原崇、神戸悠輝、平澤明、中本賀寿夫、徳山尚吾、宮田篤郎
2. 発表標題 GPR40/FFAR1は慢性疼痛に伴ううつ病に関与するか？
3. 学会等名 第14回GPCR研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 貞村祐子、栗原崇、水沼亮太、神戸悠輝、平澤明、中本賀寿夫、大吉達樹、徳山尚吾、有田和徳、宮田篤郎
2. 発表標題 GPR40/FFAR1欠損マウスはコカイン誘発移所運動活性亢進効果が減弱している
3. 学会等名 第70回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中本賀寿夫、相澤風花、山下琢矢、平澤明、栗原崇、糟谷史代、宮田篤郎、徳山尚吾
2. 発表標題 長鎖脂肪酸受容体GPR40/FFAR1の抑制は術後痛を増悪させる
3. 学会等名 第70回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 水沼亮太、栗原崇、神戸悠輝、平澤明、中本賀寿夫、大吉達樹、徳山尚吾、有田和徳、宮田篤郎
2. 発表標題 GPR40/FFAR1は慢性疼痛に伴ううつ病に関与するか？
3. 学会等名 第70回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神戸悠輝、栗原崇、用皆正文、前田辰則、高崎一朗、宮田篤郎
2. 発表標題 PACAPは脊髄アストロサイトーニューロン乳酸チャトルを介してマウスの疼痛様行動を惹起する
3. 学会等名 第70回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中島優、神戸悠輝、Nguyen Thanh, Trung、栗原崇、新谷紀人、橋本均、吉武尚、Jan Kehr、宮田篤郎
2. 発表標題 PACAPによるアストロサイトーニューロン乳酸チャトルの活性化と恐怖記憶の獲得・想起への関与
3. 学会等名 第70回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nguyen Thanh, Trung、神戸悠輝、栗原崇、新谷紀人、橋本均、宮田篤郎
2. 発表標題 Endogenous PACAP increases food intake by modulating the neuropeptide expression in the hypothalamus
3. 学会等名 第70回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮田篤郎
2. 発表標題 多機能神経ペプチドPACAPの構造と機能の多様性の解明～臨床への応用展開を目指して～
3. 学会等名 第35回内分泌代謝学サマーセミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 笹栗俊之、宮田篤郎編	4. 発行年 2018年
2. 出版社 丸善出版	5. 総ページ数 416
3. 書名 ベッドサイドの薬理学	

〔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
研究分担者	神戸 悠輝 (Kambe Yuki) (60549913)	鹿児島大学・医歯学域医学系・講師 (17701)	

6. 研究組織（つづき）

	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	栗原 崇 (Kurihara Takashi) (60282745)	鹿児島大学・医歯学域医学系・准教授 (17701)	
研究 分担者	塩田 清二 (Shioda Seiji) (80102375)	星薬科大学・先端生命科学研究所・教授 (32676)	
研究 分担者	平林 敬浩 (Hirabayashi Takahiro) (40297015)	星薬科大学・先端生命科学研究所・寄附講座等講師 (32676)	
研究 協力者	吉武 尚 (Yoshitake Takashi)		
研究 協力者	中島 優 (Nakajima You)		