

令和 5 年 5 月 11 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K06516

研究課題名(和文) ストレス誘発性不安緩衝における海馬歯状回抑制性細胞の重要性

研究課題名(英文) Buffering of anxiety by inhibitory neurons in the dentate gyrus of the ventral hippocampus

研究代表者

安田 浩樹 (Yasuda, Hiroki)

佐賀大学・医学部・教授

研究者番号：60294071

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：前頭前野や海馬歯状回等気分を制御する領域において、ストレスが興奮性を変化させてうつや不安が誘発される。先行研究で行ったマウス行動実験において、頻回水泳やPKN1遺伝子ノックアウトによって不安が抑制されていたので、歯状回におけるEAAT3発現低下によるmGluR活性上昇は、軽度ストレス時に不安を和らげる一種の「ストレス緩衝作用」を誘発している可能性がある。一方、海馬歯状回の活動抑制によって不安が低下するという報告が多いことから本研究課題では、EAAT3発現低下によるmGluR活性化が歯状回抑制性神経細胞の強い興奮上昇を誘発し、出力を強力に抑制して不安を低下させる、という仮説を検証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頻回水泳は、元来うつモデル動物を作成するためのストレスとして以前より利用されてきたが、近年不安やうつをマウスで誘発するストレスとしては不適切であることが報告されている(Mul et al., eNeuro 2016, 等)。実際申請者が野生型マウスに頻回水泳を行ったところ、オープンフィールド、明暗検査では不安の亢進は見られず、高架式迷路でオープンアーム滞在時間が増えるという、不安が抑制される結果となった。このようなストレスによる不安緩衝作用の報告はこれまで存在せず、さらにストレス応答としての不安緩衝作用のメカニズムを解明できれば、不安やストレス障害の治療開発のきっかけになる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Stress induces depression and anxiety by altering excitability in mood-regulating regions such as the prefrontal cortex and hippocampal dentate gyrus. In previous studies, behavioral experiments in mice showed that anxiety was suppressed by frequent swimming and knockout of PKN1. It is possible that frequent swimming and knockout of PKN1 buffered anxiety by reducing EAAT3 expression and elevating mGluR activity in the dentate gyrus. On the other hand, there are many reports that anxiety is reduced by suppressing the activity of the hippocampal dentate gyrus. Therefore, we tested the hypothesis that mGluR activity elevated by reduced EAAT3 expression activate GABA neurons in the dentate gyrus and reduces anxiety.

研究分野：神経生理学

キーワード：ストレス 不安 海馬歯状回 抑制性神経細胞

1. 研究開始当初の背景

ストレスは身体や精神に対する様々なレベルの負荷であり、人や動物は適度なストレスに対して、カテコラミンやステロイドホルモンの分泌等によって適応するが、過度のストレスは不安やうつ状態あるいは心的外傷後ストレス障害 (PTSD) 等の重大な精神疾患を誘発する。

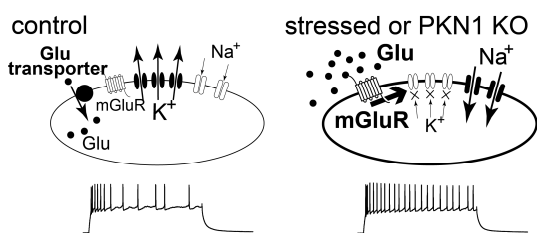
(興奮性変化による気分・不安の制御)

動物実験では、ストレス負荷によって気分や意欲に関係する前頭前野や側坐核において、神経細胞の興奮性が変化すること (Sun et al., J. Neurosci. 2011; Wallace et al., Nat. Neurosci. 2009)、さらに側坐核における興奮性低下は不安行動を惹起し、抗うつ剤によって興奮性低下が改善することが報告されている (Wallace et al., Nat. Neurosci. 2009)。また腹側被蓋野ドーパミン細胞を光遺伝学的に活動抑制するとうつ状態になること、逆にうつ状態マウスのドーパミン細胞を興奮させると、うつから回復することが明らかになっている (Tye et al., Nature 2013)。このように気分を制御している領域において、ストレスによる興奮性変化が不安やうつ症状を発現、あるいは制御していると考えられる。

ストレスに影響を受ける領域としては、海馬もその一つである。特に腹側海馬歯状回では抗うつ剤が歯状回神経新生を亢進し、視床下部-下垂体-副腎系を抑制してうつを改善する (Snyder et al., Nature 2011)。不安については、腹側海馬歯状回除去で不安が軽減する (Weeden et al., Neurobiol. Learn. Mem. 2015)、歯状回PV陽性抑制性細胞をDREADD法で活性化すると不安が軽減する (Zuo et al., Curr. Mol. Med. 2016)、あるいは歯状回GABA α 2サブユニットをKOするとベンゾジアゼピンの抗不安作用が消失する (Engin et al., eLIFE 2016) ことから、(腹側) 海馬歯状回活動を抑制すると不安が軽減すると考えられる。

(歯状回顆粒細胞興奮制御におけるPKN1とEAAT3の関与)

申請者はこれまで海馬歯状回において頻回水泳 (8-15分/日を5-10日) が代謝型グルタミン酸受容体 (mGluR) に依存した、興奮性神経細胞である顆粒細胞の興奮亢進を誘発することを見いだした。これは頻回水泳によって神経型グルタミン酸トランスポーター (EAAT3) 発現が減少し、細胞外グルタミン酸濃度が上昇してmGluRを活性化することによって生じると考えられる (図1)。



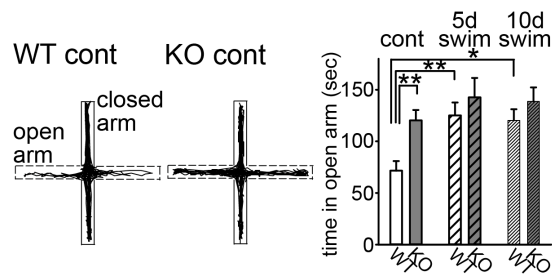
(図1)
正常な歯状回顆粒細胞 (左) と、
ストレス負荷 あるいは PKN1 KO された
細胞 (右)
(Yasuda et al., 投稿中)

さらに、ストレスによるmGluR依存性興奮亢進は、神経細胞に存在するリン酸化酵素 protein kinase N 1 (PKN1) ノックアウトによって再現される。PKNは不飽和脂肪酸等で活性化される protein kinase C類似のリン酸化酵素で、中枢神経系には主にPKN1が主に神経細胞に局在して存在している。申請者は研究分担者である、神戸大学・向井秀幸准教授らによって作成されたPKN1 KOマウスを用いて上記の結果を得た。

(PKN1 KOおよび頻回水泳による不安の「軽減」)

一方で頻回水泳、およびPKN1 KOの不安に対する効果を行動実験で検証したところ、1) 頻回水泳は野生型マウスでは不安を惹起せず、高架式迷路では不安を軽減した、2) コントロ

ールPKN1 KOマウスでは不安行動が減少していた (図2)。



(図2)
PKN1 KO、および頻回水泳は、
高架式迷路においてオープンアーム
滞在時間を延長する。
(Yasuda et al., 投稿中)

頻回水泳はマウスにとってマイルドなストレスであり、一種の「心の鍛錬」になっていると考えられる。前述の通り、海馬歯状回活動低下させると不安が減少するという報告があるので、頻回水泳やPKN1 KOは抑制性神経細胞の興奮性を顆粒細胞以上に上昇させて、歯状回出力を強力に抑制している可能性がある。

2. 研究の目的

そこで本研究課題では、頻回水泳やPKN1 KOによる「**不安の緩衝**」作用の誘発メカニズムについて、特に海馬歯状回の **抑制性神経細胞の関与**を明らかにすることを目標とする。具体的には、頻回水泳やPKN1 KOによるEAAT3発現低下が海馬歯状回抑制性細胞で生じているかを免疫組織化学的に、また興奮性亢進が誘発されているか電気生理学的に検討する。また、研究分担者である国立精神神経センター・惣谷和広室長が微細内視鏡を使った、マウスin vivoカルシウムイメージングによって、野生型マウスと頻回水泳、あるいはPKN1 KOマウスの神経活動が顆粒細胞と抑制性神経細胞間で差があるか観察する。さらに が確認できれば、PKN1発現低下による抑制性神経細胞の興奮性亢進が不安の軽減に十分か行動学的に検証する。

頻回水泳は、元来うつモデル動物を作成するためのストレスとして以前より利用されてきたが、近年不安やうつをマウスで誘発するストレスとしては不適切であることが報告されている (Mul et al., eNeuro 2016, 等)。実際申請者が野生型マウスに頻回水泳を行ったところ、オープンフィールド、明暗検査では不安の亢進は見られず、高架式迷路でオープンアーム滞在時間が増えるという、不安が抑制される結果となった。このようなストレスによる不安緩衝作用の報告はこれまで存在せず、さらにストレス応答としての不安緩衝作用のメカニズムを解明できれば、不安やストレス障害の治療開発のきっかけになる可能性がある。

3. 研究の方法

本研究課題を遂行中に、先行課題であるPKN1a KOマウス海馬で見られる、代謝型グルタミン酸受容体依存性シナプス伝達長期抑圧の亢進を報告する論文のリバイス実験を行う必要があったので、まずそちらに取り掛かることにした。

paired-pulse 1Hz 15分 低頻度刺激によるシナプス伝達長期抑圧

レビューアーからのリクエスト実験の一つは、paired-pulse低頻度刺激が誘発する代謝型グルタミン酸受容体依存性シナプス伝達長期抑圧に、野生型とPKN1a KOに差があるか検討することであった。そこでpaired-pulse低頻度刺激による長期抑圧を野生型、PKN1a KOマウス発達期海馬から電気生理学的に記録をして違いを検討した。

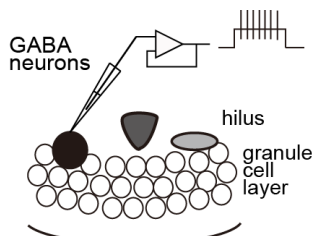
発達期海馬PKN1a KOマウスにおけるEAAT3発現

発達期海馬PKN1a KOマウスではシナプス入力特異性のない、代謝型グルタミン酸受容体依存性長期抑圧が発現しており、グルタミン酸トランスポーター阻害剤投与によって野生型マウスでも見られることから、ロックアウトマウスではグルタミン酸トランスポーターの発現が低下している可能性がある。そこで神経型グルタミン酸トランスポーターであるEAAT3発現を野生型、PKN1a KOマウス発達期海馬において生化学的に検討した。

NMDAR-EPSC decay tau時間の違い

PKN1a KOマウスではEAAT3機能低下によりシナプス間隙グルタミン酸クリアランスが低下して、グルタミン酸濃度が野生型より高いことが示唆されている。また、神経型グルタミン酸トランスポーターの機能低下により静止電位NMDAR-EPSCのdecay tauが延長することが報告されているので (Li et al., Neuron 2009)、そこでEAAT3機能を評価するために、細胞外低Mg²⁺条件で静止電位におけるNMDAR-EPSCを野生型、PKN1a KOマウス発達期海馬から記録し、decay tauを計算する。

頻回水泳やPKN1 KOによる海馬歯状回抑制性細胞の興奮性変化



(図3) 歯状回より抑制性細胞の興奮性を計測する。

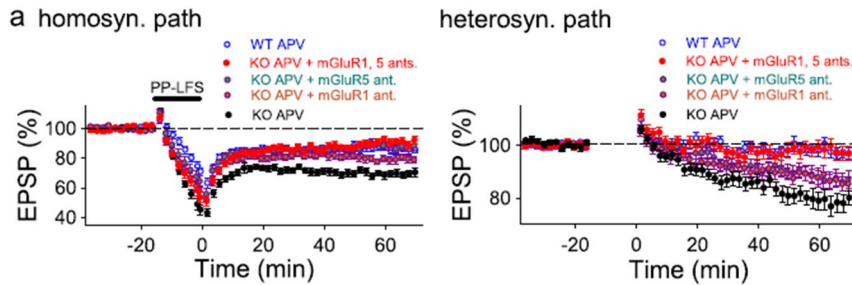
海馬歯状回抑制性細胞に頻回水泳ストレスやPKN1 KOによる興奮性変化が生じているか、スライスパッチ法で検討するとともに(図3)、mGluR活性化が関与しているか、またグルタミン酸トランスポーター阻害剤によって興奮亢進が見られるか、薬理的に検討する。主な抑制性細胞として、PV陽性、CCK陽性、somatostatin (SOM)陽性細胞があるが、最初にこれら抑制性細胞にPKN1が顆粒細胞に比べてどの程度発現しているか、免疫染色で確認する。次に興奮性変化を検討するが、手始めに歯状回出力を強力に抑制しているPV陽性細胞について注目する。PV細胞は顆粒

細胞層と門 (hilus) 境界にある大きな細胞で、かつ特徴的なfast spiking patternを示すため、PV細胞蛍光ラベルマウスは使わずに目視でパッチをする。電流注入して発火させ、強制水泳やPKN1 KOによる興奮性亢進があるかを観察しながら細胞にバイオサイチンを注入する。その後記録細胞がPV陽性が免疫染色で確認する (Jiang et al., Eur. J. Neurosci. 2004)。PV陽性細胞に興奮性変化が見られなければ、次にCCK,SOM陽性細胞についてPV細胞と同様の実験を行う (Tomioka, Yasuda et al., Nat. Comm. 2014)。ラベルなしの目視で抑制性細胞の記録が難しい場合は、GFP-SOMマウスやCCK-eGFPマウスの使用を検討する。頻回水泳やPKN1 KOで興奮性変化が見られれば、mGluR阻害剤、グルタミン酸トランスポーター阻害剤の効果を検討する。

4. 研究成果

paired-pulse 1Hz 15分 低頻度刺激によるシナプス伝達長期抑圧

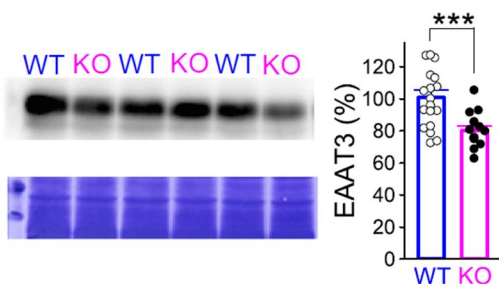
NMDA 受容体阻害剤 D-APV 存在下で paired-pulse 1Hz 15分刺激を行ったところ、野生型マウス海馬では入力特異的な長期抑圧が観察されたが、PKN1a KO マウスでは入力非特異的で野生型より大きな長期抑圧が見られた。PKN1a KO マウスで見られる長期抑圧は代謝型グルタミン酸受容体阻害剤で抑制された (図4)。



(図 4)
paired-pulse 1Hz 15 分
刺激による長期抑圧

発達期海馬PKN1a KOマウスにおけるEAAT3発現

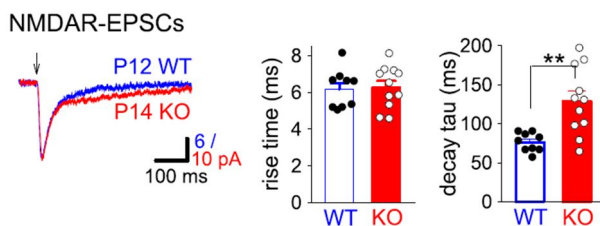
発達期海馬で発現している EAAT3 タンパクをウェスタンブロットで定量したところ、野生型マウスに比べて PKN1a KO マウスでは EAAT3 発現量が有意に低下していた (図 5)。よって PKN1a KO マウスでは EAAT3 発現低下によりシナプス間隙グルタミン酸濃度が上昇し、野生型より代謝型グルタミン酸受容体活性が上昇することが示唆された。



(図 5)
野生型マウス(WT)、
PKN1a KO マウス(KO)
における発達期海馬で
の EAAT3 発現

NMDAR-EPSC decay tau時間の違い

細胞外低 Mg²⁺条件で静止電位における NMDAR-EPSC を野生型、PKN1a KO マウス発達期海馬から記録し、decay tau を計算すると、PKN1a KO マウスのほうが野生型マウスに比べて有意に decay tau が長かった (図 6)。PKN1a KO マウスシナプスにおいて神経型グルタミン酸トランスポーター機能が低下していることが示唆された。



(図 6)
野生型マウス(WT)、PKN1a
KO マウス(KO)発達期海馬
NMDAR-EPSC rise time,
decay tau

頻回水泳やPKN1 KOによる海馬歯状回抑制性細胞の興奮性変化

上記の先行研究追加実験を完了した後、海馬歯状回抑制性神経細胞興奮性を記録する実験を開始した。野生型マウス、PKN1a KO マウス、野生型マウス + 頻回水泳、PKN1a KO マウス + 頻回水泳群について歯状回 fast-spiking を示す抑制性細胞の興奮性を電気生理学的に解析したところ、野生型コントロールに比べて、PKN1a KO、野生型 + 頻回水泳、PKN1a KO+頻回水泳群のほうが活動電位頻度が高く、興奮性が高いことが明らかになった。また、これら 4 群について海馬細胞表面における EAAT3 発現量を評価するために、海馬スライスを作成して細胞表面をビオチン化して表面タンパクを標識した後、ビオチン化 EAAT3 タンパクをウェスタンブロットで定量したところ、野生型コントロールに比べて PKN1a KO、野生型+頻回水泳、PKN1a KO+頻回水泳群のほうが表面 EAAT3 発現が低下していた。これは PKN1a KO あるいは頻回水泳が神経細胞表面 EAAT3 発現を低下させることによって細胞興奮性を更新させていることを示唆している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Wang Chong, Fujita Tsugumi, Yasuda Hiroki, Kumamoto Eiichi	4. 巻 2
2. 論文標題 Spontaneous excitatory transmission enhancement produced by linalool and its isomer geraniol in rat spinal substantia gelatinosa neurons - involvement of transient receptor potential channels	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Phytomedicine Plus	6. 最初と最後の頁 100155 ~ 100155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.phyplu.2021.100155	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 Mukai Hideyuki, Miura Yutaka, Kotani Kazuhiko, Kotoda Atsushi, Kurosu Hiroshi, Yamada Toshiyuki, Kuro-o Makoto, Iwazu Yoshitaka	4. 巻 12
2. 論文標題 The effects for inflammatory responses by CPP with different colloidal properties in hemodialysis patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 21856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-26166-2	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 Uehara Shunsuke, Mukai Hideyuki, Yamashita Teruhito, Koide Masanori, Murakami Kohei, Udagawa Nobuyuki, Kobayashi Yasuhiro	4. 巻 40
2. 論文標題 Inhibitor of protein kinase N3 suppresses excessive bone resorption in ovariectomized mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 251 ~ 261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-021-01296-1	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 Matsuno Hitomi, Tsuchimine Shoko, O'Hashi Kazunori, Sakai Kazuhisa, Hattori Kotaro, Hidese Shinsuke, Nakajima Shingo, Chiba Shuichi, Yoshimura Aya, Fukuzato Noriko, Kando Mayumi, Tatsumi Megumi, Ogawa Shintaro, Ichinohe Noritaka, Kunugi Hiroshi, Sohya Kazuhiro	4. 巻 27
2. 論文標題 Association between vascular endothelial growth factor-mediated blood-brain barrier dysfunction and stress-induced depression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 3822 ~ 3832
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-022-01618-3	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 Kawase Atsushi, Mukai Hideyuki, Tateishi Shunsuke, Kuroda Shintaro, Kazaoka Akira, Satoh Ryosuke, Shimada Hiroaki, Sugiura Reiko, Iwaki Masahiro	4. 巻 379
2. 論文標題 Protein Kinase N Family Negatively Regulates Constitutive Androstane Receptor-Mediated Transcriptional Induction of Cytochrome P450 2b10 in the Livers of Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics	6. 最初と最後の頁 53 ~ 63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/jpet.121.000790	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 Kubouchi Koji, Mukai Hideyuki	4. 巻 25
2. 論文標題 PKN2 is involved in aggregation and spheroid formation of fibroblasts in suspension culture by regulating cell motility and N-cadherin expression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100895 ~ 100895
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2020.100895	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 Matsuno Hitomi, Tsuchimine Shoko, Fukuzato Noriko, O'Hashi Kazunori, Kunugi Hiroshi, Sohya Kazuhiro	4. 巻 145
2. 論文標題 Sirtuin 6 is a regulator of dendrite morphogenesis in rat hippocampal neurons	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 104959 ~ 104959
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2021.104959	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 Yasuda Hiroki, Yamamoto Hikaru, Hanamura Kenji, Mehruba Mona, Kawamata Toshio, Morisaki Hiromi, Miyamoto Masaaki, Takada Shinji, Shirao Tomoaki, Ono Yoshitaka, Mukai Hideyuki	4. 巻 3
2. 論文標題 PKN1 promotes synapse maturation by inhibiting mGluR-dependent silencing through neuronal glutamate transporter activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01435-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 Fujihara Kazuyuki, Yamada Kazuo, Ichitani Yukio, Kakizaki Toshikazu, Jiang Weiru, Miyata Shigeo, Suto Takashi, Kato Daiki, Saito Shigeru, Watanabe Masahiko, Kajita Yuki, Ohshiro Tomokazu, Mushiake Hajime, Miyasaka Yoshiki, Mashimo Tomoji, Yasuda Hiroki, Yanagawa Yuchio	4. 巻 10
2. 論文標題 CRISPR/Cas9-engineered Gad1 elimination in rats leads to complex behavioral changes: implications for schizophrenia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-020-01108-6	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 Mehruba Mona, Siddique Salman Mahmud, Mukai Hideyuki	4. 巻 523
2. 論文標題 PKN1 controls the aggregation, spheroid formation, and viability of mouse embryonic fibroblasts in suspension culture	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 398 ~ 404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.12.069	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 Kei Hori, (17名省略), Kazuhiro Sohya, Hiroshi Kunugi, Keiji Wada, Mitsuhiro Yamada, Kiyofumi Yamada, Mikio Hoshino	4. 巻 23
2. 論文標題 AUTS2 Regulation of Synapses for Proper Synaptic Inputs and Social Communication	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101183	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 Tsuchimine Shoko, Matsuno Hitomi, O'Hashi Kazunori, Chiba Shuichi, Yoshimura Aya, Kunugi Hiroshi, Sohya Kazuhiro	4. 巻 525
2. 論文標題 Comparison of physiological and behavioral responses to chronic restraint stress between C57BL/6J and BALB/c mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 33 ~ 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.02.073	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 Kato Sawako, Lindholm Bengt, Qureshi Abdul Rashid, Mukai Hideyuki, Yuzawa Yukio, Maruyama Shoichi	4. 巻 43
2. 論文標題 Inter-leg systolic blood pressure difference predicts cardiovascular events and mortality in incident hemodialysis patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The International Journal of Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 217 ~ 224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0391398819882703	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 Siddique Salman Mahmud, Kubouchi Koji, Shinmichi Yuka, Sawada Nana, Sugiura Reiko, Itoh Yasushi, Uehara Shunsuke, Nishimura Kanae, Okamura Shunsuke, Ohsaki Hiroyuki, Kamoshida Shingo, Yamashita Yusuke, Tamura Shinobu, Sonoki Takashi, Matsuoka Hiroshi, Itoh Tomoo, Mukai Hideyuki	4. 巻 9
2. 論文標題 PKN1 kinase-negative knock-in mice develop splenomegaly and leukopenia at advanced age without obvious autoimmune-like phenotypes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13977
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-50419-2	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 Dai Lu, Watanabe Makoto, Qureshi Abdul Rashid, Mukai Hideyuki, Machowska Anna, Heimb?rger Olof, Barany Peter, Lindholm Bengt, Stenvinkel Peter	4. 巻 68
2. 論文標題 Serum 8-hydroxydeoxyguanosine, a marker of oxidative DNA damage, is associated with mortality independent of inflammation in chronic kidney disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 60 ~ 65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejim.2019.07.035	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 Sato Takashi R, Itokazu Takahide, Osaki Hironobu, Ohtake Makoto, Yamamoto Tetsuya, Sohya Kazuhiro, Maki Takakuni, Sato Tatsuo K	4. 巻 8
2. 論文標題 Interhemispherically dynamic representation of an eye movement-related activity in mouse frontal cortex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e50855
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.50855	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 O'Hashi Kazunori, Sohya Kazuhiro, Matsuno Hitomi, Tsuchimine Shoko, Kunugi Hiroshi	4. 巻 513
2. 論文標題 Construction of the common cortical space by spontaneous activity and its application in the mouse cortex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 869 ~ 874
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.04.048	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 Yasuda Hiroki, Kojima Nobuhiko, Hanamura Kenji, Yamazaki Hiroyuki, Sakimura Kenji, Shirao Tomoaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Drebrin Isoforms Critically Regulate NMDAR- and mGluR-Dependent LTD Induction	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncel.2018.00330	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 Shimamura Munehisa, Nakagami Hironori, Shimizu Hideo, Mukai Hideyuki, Watanabe Ryosuke, Okuzono Takeshi, Kawano Tomohiro, Ikeda Yuka, Hayashi Hiroki, Yoshida Shota, Ju Nan, Mochizuki Hideki, Morishita Ryuichi	4. 巻 8
2. 論文標題 Development of a novel RANKL-based peptide, microglial healing peptide1-AcN (MHP1-AcN), for treatment of ischemic stroke	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-35898-z	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 Itokazu Takahide, Hasegawa Masashi, Kimura Rui, Osaki Hironobu, Albrecht Urban-Raphael, Sohya Kazuhiro, Chakrabarti Shubhodeep, Itoh Hideaki, Ito Tetsufumi, Sato Tatsuo K., Sato Takashi R.	4. 巻 9
2. 論文標題 Streamlined sensory motor communication through cortical reciprocal connectivity in a visually guided eye movement task	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-017-02501-4	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10件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 OdgereI Zorigt, Hiroki Yasuda, Takahito Nakajima, and Yoshito Tsushima
2. 発表標題 Dose-dependent bidirectional modification of synaptic transmission by gadolinium ion
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 OdgereI Zorigt, Hiroki Yasuda, Takahito Nakajima, and Yoshito Tsushima
2. 発表標題 Concentration-dependent bidirectional modification of synaptic transmission by gadolinium ion
3. 学会等名 第44回日本神経科学学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroki Yasuda, Hikaru Yamamoto, Mona Mehruba, Hideyuki Mukai
2. 発表標題 Metabotropic glutamate receptor 1 is also regulated by PKN1 through neuronal glutamate transporters
3. 学会等名 第43回日本神経科学学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 王 仲、熊本栄一、安田浩樹、藤田亜美
2. 発表標題 ラベンダー由来のリナロールはラット脊髄膠様質ニューロンのシナプス伝達を修飾する
3. 学会等名 日本生化学会九州支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoko Morimura, Hiroki Yasuda, Kazuhiko Yamaguchi, Kei-ichi Katayama, Naoko H. Tomioka, Kazuyuki Yamada, Seiji Hitoshi, Takeo Yoshikawa, Jun Aruga
2. 発表標題 Autism-like behaviors and enhanced memory formation and synaptic plasticity in Lrln2/SALM1-deficient mice.
3. 学会等名 IBRO 2019 (10th IBRO World congress of Neuroscience)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Odgerel Zorigt, Takahiko Nakajima, Hiroki Yasuda, Yoshito Tsushima
2. 発表標題 Effects of GdCl3 or CBCAs on Hippocampal Synaptic Transmission.
3. 学会等名 77th Annual Meeting of the Japanese Radiological Society
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安田浩樹、児島伸彦、花村健次、白尾智明
2. 発表標題 ドレプリンによる海馬シナプス長期抑圧誘発の制御
3. 学会等名 第41回日本神経科学学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 花村健次、山崎博幸、児島伸彦、安田浩樹、白尾智明
2. 発表標題 樹状突起スパインのアクチン結合タンパク質ドレプリンの役割とアイソフォーム特異的な動態の制御メカニズム
3. 学会等名 第61回日本神経化学会大会・第40回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 馬郡信弥, 熊本栄一, 藤田亜美, 王チヨン, 楊帆, 安田浩樹
2. 発表標題 全身麻酔薬プロポフォールとそれに関連したフェノール類による蛙坐骨神経の複合活動電位抑制
3. 学会等名 第 69 回西日本生理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomoaki Shirao, Kenji Hanamura, Nobuhiko Kojima, Hiroki Yasuda, Yuko Sekino
2. 発表標題 LTD is regulated by drebrin isoforms conversion likely due to the difference in the isoform dynamics.
3. 学会等名 The 9th Federation of Asian and Oceanian Physiological Societies Congress: FAOPS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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	向井 秀幸 (Mukai Hideyuki) (80252758)	神戸大学・バイオシグナル総合研究センター・研究員 (14501)	
研究 分担者	惣谷 和広 (Sohya Kazuhiro) (80415207)	佐賀大学・医学部・准教授 (17201)	

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
---------	---------