

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07392

研究課題名(和文) 恒常的活性化型受容体GPR3のシナプス形成への影響と新規神経回路再生療法への応用

研究課題名(英文) The expression of G protein-coupled receptor 3 modulates presynaptic function in differentiated PC12 cells

研究代表者

田中 茂 (Tanaka, Shigeru)

広島大学・医系科学研究科(医)・講師

研究者番号：20512651

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)：GPR3は中枢神経系に豊富に発現し、リガンド非存在下でGs活性化能を有するオーファン受容体である。研究代表者はこれまでGPR3が神経細胞の分化、生存、成熟に関連し、小脳顆粒神経細胞の分化過程で内因性にGPR3発現増加し、神経突起先端局所の PKA 活性化に寄与することを解明してきた。本研究では、神経細胞分化に伴って発現増加するGPR3が、シナプシン2発現とリン酸化に影響を与えることにより、プレシナプス機能を修飾する可能性を新たに示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究代表者はこれまで神経細胞におけるGPR3の局在・機能・役割に関する基礎的研究を続けてきた。GPR3はアルツハイマー病においてBACE1の修飾因子として病態に関与する可能性が報告されているが、シナプス形成機能に関する報告はこれまでになく、将来の神経再生医療の基礎となる可能性があり、学術的にも意義がある研究課題であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：G-protein coupled receptor (GPR) 3 belongs to a member of constitutively active Gs-coupled receptors that activate 3', -5'-cyclic adenosine monophosphate (cAMP). We have previously reported that the neuronal expression of GPR3 enhances neurite outgrowth, modulates proliferation of cerebellar granule cell precursors, and associates with neuronal survival. Recently, we clarified that the subcellular dynamics of GPR3 are associated with local activation of PKA in cerebellar granular neurons. In the present study, we aimed to determine the possible involvement of GPR3 in presynaptic function using PC12 cells. We clarified that intrinsic expression of GPR3 plays a role in the induction of synapsin2 and further effect on the phosphorylation of synapsin. Therefore, GPR3 may serve as a potential modulator of presynaptic function.

研究分野：神経科学、神経薬理学、脳梗塞、神経内科

キーワード：GPR3

1. 研究開始当初の背景

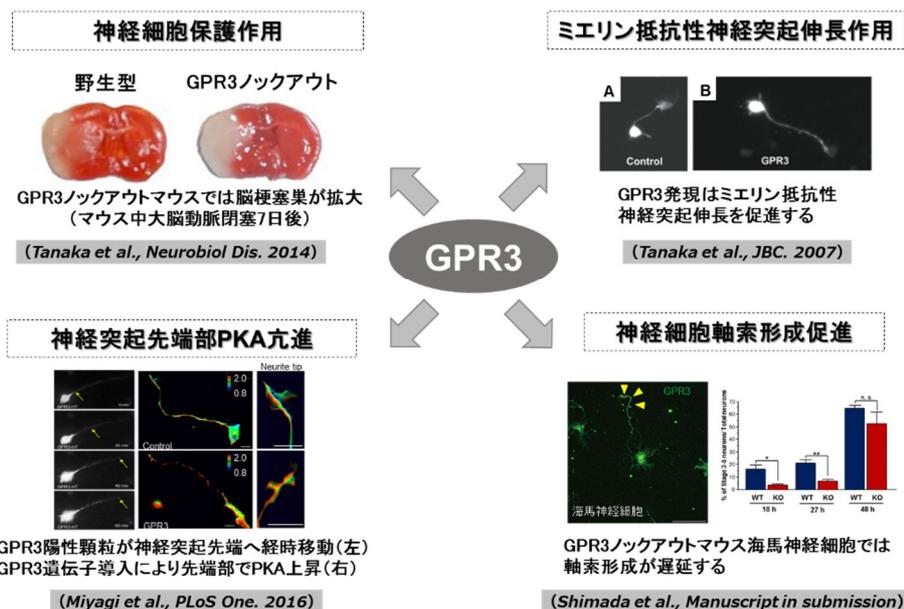
哺乳類の形質膜上には様々な受容体が発現している。中でも G 蛋白質共役型受容体 (GPCR) は受容体の中でも最大のファミリーを構成し、現在多くの創薬ターゲットとなっているが、機能不明な受容体は未だ多数存在する。GPR3, 6, 12 は神経細胞に豊富に発現し、リガンド非存在下で恒常的に Gs 蛋白を活性化し、細胞内 cAMP レベルを維持するユニークな機能を持つ GPCR ファミリーである。研究代表者はこれまで、神経細胞における GPR3 機能を解明してきた。その結果、神経細胞に発現する GPR3, 6, 12 はミエリン抵抗性の神経突起伸長作用を有し (Tanaka et al., JBC 2007)、幼若な神経細胞からの分化を促進し (Tanaka et al., PLoS One 2009) 神経細胞生存に重要な因子であることを解明した (Tanaka et al., Neurobiol Dis 2014) (図 1)。

一方、脳梗塞は急性期血栓溶解療法以外には、リハビリ療法を除いて有効な治療法が未だ確立されておらず、新規治療方策開発が期待されている。脳梗塞や脊髄損傷などの中枢神経障害後の運動機能回復には、破綻した神経ネットワークの再構築が必要であり、軸索再生などの構造的再構築とシナプス再生などの機能的再構築を要する。しかしながら、末梢神経と異なり、中枢神経障害後の軸索再生では、障害局所のミエリン阻害により軸索伸長が阻まれ、構造的再構築が阻害され、その後のシナプス再生も阻害される。したがって、中枢神経障害後の神経回路再構築には、ミエリン抵抗性軸索伸長やシナプス再生強化が非常に重要なポイントである。

近年、軸索再生阻害の分子メカニズムが解明されつつあり、その一つに神経細胞内 cAMP 上昇によるミエリン阻害拮抗性が報告され、軸索再生の方策として注目を集めている。さらに、錐体路障害後のリハビリテーションにより、健康皮質運動神経が障害側に軸索を伸延し、代償的運動経路の構築が運動機能回復をもたらすことが報告されている。従って、神経ネットワークの構造的再構築には障害軸索のミエリン抵抗性軸索伸長に加え、健康神経による代償的運動経路構築の促進が運動機能回復に重要であると考えられる。

神経回路網成熟時のシナプス形成・維持には、従来 BDNF や NGF などの神経栄養因子の重要性が指摘されている (Park H and Poo MM., Nat Rev Neurosci 2013)。GPR3 は PACAP などの神経ペプチドと共に、BDNF などの神経栄養因子と極めて類似的作用を発揮するが、GPR3 のシナプス形成・維持・可塑性に与える影響に関して明らかではない。

図1 神経細胞におけるGPR3の多彩な機能



2. 研究の目的

本研究では上記背景を踏まえ、神経細胞分化成熟過程における GPR3 発現が、シナプス形成や機能に与える影響に関して検討することを研究目的とした。

3. 研究の方法

神経細胞分化に伴う GPR3 発現誘導がシナプス蛋白の一つであるシナプシン発現やリン酸化に与える影響について、ラット副腎褐色腫 (PC12) 細胞を用いて検討した。PC12 細胞の通常培養には 1% Fetal bovine serum, 1% Horse serum 付加 D-MEM 培地を用い、神経細胞分化には、血清減少 (1% Fetal bovine serum, 1% Horse serum) + NGF (50ng/ml) により分化誘導を行った。GPR3・シナプシン mRNA 発現変化は Real-time RT-PCR 法を用いて検討した。神経細胞分化に伴う GPR3 動態観察には、PC12 細胞に GPR3-GFP 融合蛋白を遺伝子導入し、蛍光タイムラプス観察を行

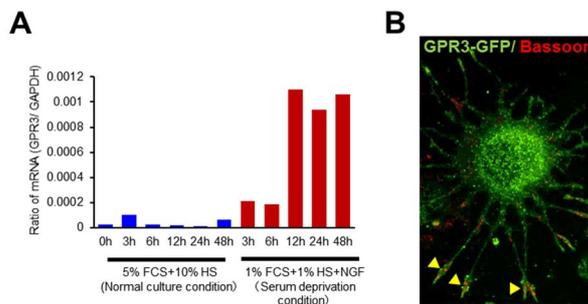
った。GPR3 がシナプシンリン酸化に与える影響の検討には、PC12 細胞に GPR3 shRNA を遺伝子導入し、シナプシンリン酸化をウエスタンブロッティング法により評価した。GPR3 蛋白とシナプシン蛋白の共局在には共焦点レーザー顕微鏡を用いて検討した。

4. 研究成果

(1) 神経細胞分化に伴う GPR3 発現誘導と細胞内局在変化

PC12 細胞の通常培養条件では GPR3 発現変化を認めなかったが、神経細胞分化刺激後 12~48 時間後で GPR3 mRNA 発現上昇を認めた (図 2A)。また、分化 PC12 細胞における GPR3 発現局在を検討するため、GPR3-GFP 融合蛋白発現ベクターを細胞導入すると、GPR3 は神経突起先端方向に運ばれ突起先端に集積した (図 2B)。さらに、神経突起先端部位で集積した GPR3 は、シナプス関連蛋白であるシナプシン 1、シナプシン 2 と共局在を認めた。

図2 PC12細胞分化におけるGPR3発現と局在



- A) PC12細胞分化誘導(血清減少+1%NGF)によりGPR3遺伝子発現が上昇した
 B) PC12細胞にGPR3-GFP遺伝子導入し、培養後4日後に抗Bassoon抗体にて蛍光免疫染色した。GPR3とシナプス前蛋白Bassoonは突起先端部に共局在していた。

(2) 神経細胞分化に伴う GPR3 発現上昇がシナプシン発現誘導に与える影響

シナプシンにはシナプシン 1-3 アイソザイムの存在が知られているが、PC12 分化に伴いシナプシン 2 mRNA は刺激後 48 時間後まで発現上昇を認めたが、シナプシン 1、シナプシン 3 mRNA の発現量は分化により低下した。神経細胞分化に伴う GPR3 発現変化がシナプシン発現に与える影響を検討するため、神経細胞分化に伴う GPR3 発現を shRNA を用いて抑制した。GPR3 発現を抑制により、分化 24-48 時間後においてシナプシン 2 mRNA 発現が有意に減弱した。

(3) 神経細胞分化に伴う GPR3 発現上昇がシナプシンリン酸化に与える影響

次に、神経細胞分化に伴う GPR3 発現変化がシナプシンリン酸化に与える影響を検討した。シナプシン 2 蛋白リン酸化は、神経細胞分化 48 時間後において有意な増加を認めたが、GPR3 発現抑制により有意な減少を認めた。さらに PC12 細胞分化 48 時間後において Extracellular Signal-regulated Kinase (ERK) や src リン酸の上昇を認めたが、GPR3 発現抑制により ERK リン酸化の有意な減少を認めた。一方で src のリン酸化については GPR3 発現変化の影響を認めなかった。

(4) ラット海馬神経細胞における GPR3 発現がシナプス形成に与える影響

最後に、海馬神経細胞における GPR3 発現がシナプス形成に与える影響を検討するために、Wistar ラット E18.5 海馬神経細胞に Control siRNA 又は GPR3-siRNA をそれぞれ遺伝子導入し、培養 3 週間後に Synapsin、Bassoon、PSD-95 の各抗体で染色し、単位長さあたりのシナプス形成を評価した。GPR3 発現抑制により Synapsin、Bassoon、PSD-95 陽性顆粒の減少傾向を認めた。

以上の結果から、GPR3 は神経細胞分化に伴い発現が増加し、シナプシン 2 発現やシナプシン 2、ERK リン酸化に影響を与えることにより、プレシナプス機能を修飾する可能性が示唆された。また、海馬神経細胞における GPR3 発現はシナプス形成に影響を与える可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Obayashi Hitomi, Nagano Yoshito, Takahashi Tetsuya, Seki Takahiro, Tanaka Shigeru, Sakai Norio, Matsumoto Masayasu, Maruyama Hirofumi	4. 巻 523
2. 論文標題 Histone deacetylase 10 knockout activates chaperone-mediated autophagy and accelerates the decomposition of its substrate	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 246 ~ 252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.12.048	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 Urabe Tomoaki, Yanase Yuhki, Motoike Serika, Harada Kana, Hide Izumi, Tanaka Shigeru, Tsutsumi Yasuo M., Kawamoto Masashi, Sakai Norio	4. 巻 884
2. 論文標題 Propofol induces the elevation of intracellular calcium via morphological changes in intracellular organelles, including the endoplasmic reticulum and mitochondria	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 173303 ~ 173303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2020.173303	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 Takahashi Tamayo, Yoshida Takayuki, Harada Kana, Miyagi Tatsuhiko, Hashimoto Kouichi, Hide Izumi, Tanaka Shigeru, Irifune Masahiro, Sakai Norio	4. 巻 15
2. 論文標題 Component of nicotine-induced intracellular calcium elevation mediated through 3- and 5-containing nicotinic acetylcholine receptors are regulated by cyclic AMP in SH-SY 5Y cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0242349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0242349	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 Ikawa Fumiaki, Tanaka Shigeru, Harada Kana, Hide Izumi, Maruyama Hirofumi, Sakai Norio	4. 巻 1750
2. 論文標題 Detailed neuronal distribution of GPR3 and its co-expression with EF-hand calcium-binding proteins in the mouse central nervous system	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 147166 ~ 147166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2020.147166	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 Taguchi Kei, Kaneko Masayuki, Motoike Serika, Harada Kana, Hide Izumi, Tanaka Shigeru, Sakai Norio	4. 巻 534
2. 論文標題 Role of the E3 ubiquitin ligase HRD1 in the regulation of serotonin transporter function	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 583 ~ 589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.11.036	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 Motoike Serika, Taguchi Kei, Harada Kana, Asano Masaya, Hide Izumi, Tanaka Shigeru, Irifune Masahiro, Sakai Norio	4. 巻 145
2. 論文標題 Syntaxin 3 interacts with serotonin transporter and regulates its function	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 297 ~ 307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.01.007	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 Zengulyte Gintare, Tanaka Shigeru, Hide Izumi, Sakai Norio, Pampuscenko Katryna, Borutaite Vilmaite, Rastenyte Daiva	4. 巻 14
2. 論文標題 Evaluation of the Effectiveness of Post-Stroke Metformin Treatment Using Permanent Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 312 ~ 312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph14040312	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 Shirafuji Toshihiko, Shimazaki Haruo, Miyagi Tatsuhiro, Ueyama Takehiko, Adachi Naoko, Tanaka Shigeru, Hide Izumi, Saito Naoaki, Sakai Norio	4. 巻 98
2. 論文標題 Spinocerebellar ataxia type 14 caused by a nonsense mutation in the PRKCG gene	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 46 ~ 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mcn.2019.05.005	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 -

1. 著者名 Obayashi Hitomi, Nagano Yoshito, Takahashi Tetsuya, Seki Takahiro, Tanaka Shigeru, Sakai Norio, Matsumoto Masayasu, Maruyama Hirofumi	4. 巻 523
2. 論文標題 Histone deacetylase 10 knockout activates chaperone-mediated autophagy and accelerates the decomposition of its substrate	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 246 ~ 252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.12.048	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 Miyahara Takeshi, Adachi Naoko, Seki Takahiro, Hide Izumi, Tanaka Shigeru, Saito Naoaki, Irifune Masahiro, Sakai Norio	4. 巻 137
2. 論文標題 Propofol induced diverse and subtype-specific translocation of PKC families	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 20 ~ 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2018.03.008	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 Asano Masaya, Motoike Serika, Yokota Chika, Usuki Naoto, Yamamoto Hikaru, Urabe Tomoaki, Katarao Kazusa, Hide Izumi, Tanaka Shigeru, Kawamoto Masashi, Irifune Masahiro, Sakai Norio	4. 巻 139
2. 論文標題 SKF-10047, a prototype Sigma-1 receptor agonist, augmented the membrane trafficking and uptake activity of the serotonin transporter and its C-terminus-deleted mutant via a Sigma-1 receptor-independent mechanism	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 29 ~ 36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2018.11.005	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27件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 田中茂 浜川雄輝 柳瀬雄輝 白樺紘子 山本真弘 原田佳奈 秀和泉 酒井規雄
2. 発表標題 肥満細胞刺激におけるGPR3発現誘導と脱下流に与える影響
3. 学会等名 第135回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 猪川文朗 田中茂 佐々木健太 野口智裕 原田佳奈 秀和泉 酒井規雄
2. 発表標題 神経分化に伴うGPR3発現誘導がシナプシンの発現とリン酸化に与える影響
3. 学会等名 第135回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Humiaki Ikawa, Shigeru Tanaka, Kenta Sasaki, Tomohiro Noguchi, Kana Harada, Izumi Hide, Norio Sakai
2. 発表標題 Differentiation-induced G protein-coupled receptor 3 modulates phosphorylation of synapsin in PC12 cells.
3. 学会等名 第42回神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Izumi Hide, Yoichiro Morita, Hiroko Shiraki, Yuhki Yanase, Kana Harada, Shigeru Tanaka, Norio Sakai
2. 発表標題 Expression and function of P2Y2 and P2Y13 receptors in purinergic and Toll-like receptor 4-activated microglia
3. 学会等名 第42回神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigeru Tanaka, Yuhki Yanase, Yuki Hamakawa, Masahiro Yamamoto, Hiroko Shiraki, Kana Harada, Izumi Hide, Norio Sakai
2. 発表標題 The potential role of G protein-coupled receptor 3 in mast cell degranulation following brain ischemia
3. 学会等名 第42回神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 酒井規雄 浅野昌也、本池芹佳 横田智香、白杵直人、山本光、原田佳奈 秀和泉、田中茂
2. 発表標題 シグマ1受容体アゴニストのSKF-10047は、シグマ1受容体を介さない機構で、セロトニントランスポーターとその変異体の膜輸送と取り込み活性を促進する
3. 学会等名 第23回活性アミンに関するワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 卜部智晶 本池芹佳 原田佳奈 秀和泉 柳瀬雄輝 田中茂 酒井規雄
2. 発表標題 静脈麻酔薬プロポフォールによる細胞内カルシウム上昇とその機序
3. 学会等名 第60回組織細胞化学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 猪川文朗 田中茂 原田佳奈 秀和泉 酒井規雄
2. 発表標題 マウス脳においてGPR3はNECAB2陽性細胞に豊富に発現する
3. 学会等名 第60回組織細胞化学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. URABE, N. SAKAI, S. MOTOIKE, K. HARADA, I. HIDE, S. TANAKA
2. 発表標題 The mechanism underlying the propofol-induced elevation of intracellular calcium
3. 学会等名 Society for Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 F. IKAWA, S. TANAKA, K. HARADA, I. HIDE, N. SAKAI
2. 発表標題 NECAB2 is a major calcium-binding protein of GPR3-positive neurons in various regions of the mouse brain.
3. 学会等名 Society for Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. TANAKA, Y. HAMAKAWA, Y. YANASE, M. YAMAMOTO, H. SHIRAKI, K. HARADA, I. HIDE, N. SAKAI
2. 発表標題 GPR3 is upregulated in rodent mast cells immediately after brain ischemia and modulates degranulation
3. 学会等名 Society for Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本池芹佳 田口慧 ト部智晶 原田佳奈 秀和泉 田中茂 入舩正浩 酒井規雄
2. 発表標題 SNAREタンパク質Syntaxin 3によるセロトニントランスポーターの機能制御
3. 学会等名 第136回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中茂、浜川雄輝、柳瀬雄輝、白樺紘子、山本真弘、原田佳奈、秀和泉、酒井規雄
2. 発表標題 脳肥満細胞に発現するGPR3の脳梗塞における役割
3. 学会等名 第22回日本ヒスタミン学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秀和泉、白榊紘子、柳瀬雄輝、前田拓哉、益田顕拓、原田佳奈、田中茂、秀道広、酒井規雄
2. 発表標題 TLR4活性化ミクログリアにおいてP2Y2受容体は貪食受容体AXLチロシンキナーゼ発現上昇に關与する
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本池芹佳、田口慧、卜部智晶、原田佳奈、秀和泉、田中茂、入船正浩、酒井規雄
2. 発表標題 SNAREタンパク質Syntaxin3がセロトニントランスポーターの機能制御に与える影響
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中茂、浜川雄輝、柳瀬雄輝、山本真弘、白榊紘子、原田佳奈、秀和泉、酒井規雄
2. 発表標題 脳梗塞超急性期に肥満細胞で発現するGPR3の役割
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神垣真由美、秀和泉、白榊紘子、田中茂、酒井規雄、赤木宏行
2. 発表標題 LPS刺激ミクログリアの長期生存におけるp38のリン酸化とGM-CSF受容体シグナルの關与
3. 学会等名 第133回日本薬理学会近畿部会 広島
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shigeru Tanaka, Yuhki Yanase, Masahiro Yamamoto, Tatsuhiro Miyagi, Hiroko, Shiraki, Izumi Hide, Norio Sakai
2. 発表標題 Potential role of G protein-coupled receptor 3 in mast cells following brain ischemia.
3. 学会等名 第91回日本薬理学会年会 第18回国際薬理学・臨床薬理学会議 京都(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Norio Sakai, Masaya Asano, Chika Yokota, Naoto Usuki, Hikaru Yamamoto, Izumi Hide, Shigeru Tanaka
2. 発表標題 SKF-10047, a prototype Sigma-1 receptor agonist, accelerated the membrane trafficking and uptake activity of serotonin transporter and its mutant via the mechanism independent of Sigma-1 receptor.
3. 学会等名 第91回日本薬理学会年会 第18回国際薬理学・臨床薬理学会議 京都(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Izumi Hide, Hiroko Shiraki, Yuhki Yanase, Toshihiko Shirafuji, Shigeru, Tanaka, Norio Sakai
2. 発表標題 Purinergic P2Y2 receptor is involved in dying cell phagocytosis and mediator production in Toll-like receptor 4-activated microglia.
3. 学会等名 第91回日本薬理学会年会 第18回国際薬理学・臨床薬理学会議 京都(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Norio Sakai, Masaya Asano, Chika Yokota, Naoto Usuki, Hikaru Yamamoto, Izumi Hide, Shigeru Tanaka
2. 発表標題 SKF-10047, a prototype Sigma-1 receptor agonist, facilitated the membranetrafficking and uptake activity of serotonin transporter and its mutant by themechanism independent of Sigma-1receptor.
3. 学会等名 第61回神経化学大会 神戸
4. 発表年 2018年

1. 発表者名	Shigeru Tanaka, Naoto Shimada, Masahiro Yamamoto, Tatsuhiro Miyagi, Hiroko, Shiraki, Isumi Hide Norio Sakai
2. 発表標題	The intrinsic expression of G-protein-coupled receptor 3 facilitates the formation of neuronal polarity in hippocampal neurons.
3. 学会等名	46th Annual Meeting Society for Neuroscience San Diego USA (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Masaya Asano, Hikaru Yamamoto, Izumi Hide, Shigeru Tanaka, Norio Sakai
2. 発表標題	SKF-10047, a prototype sigma-1 receptor agonist, facilitated the membrane trafficking and uptake activity of serotonin transporter and its mutant through the sigma-1 receptor- independent mechanism.
3. 学会等名	46th Annual Meeting Society for Neuroscience San Diego USA (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	原田佳奈、安部奈央、中嶋康陽、楠本萌、中富一彰、平山実穂、岡本桃子、木村美月、秀和泉、田中茂、酒井規雄、石原熊寿
2. 発表標題	マウス腹腔マクロファージにおけるサイトカイン産生に及ぼすポリリン酸の影響
3. 学会等名	第134回日本薬理学会近畿部会 神戸
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	田中茂、嶋田直人、白榊紘子、宮城達博、原田佳奈、秀和泉、酒井規雄
2. 発表標題	海馬培養神経細胞に発現するGPR3は軸索形成を促進する
3. 学会等名	第92回日本薬理学会年会 大阪
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 卜部智晶、原田佳奈、秀和泉、田中茂、河本昌志、酒井規雄
2. 発表標題 プロポフォルによる細胞内カルシウム上昇の機序
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会 大阪
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原田佳奈、安部奈央、中嶋康陽、楠本萌、中富一彰、平山実穂、岡本桃子、木村美月、秀和泉、田中茂、酒井規雄、石原熊寿
2. 発表標題 ポリリン酸によるマクロファージSTAT1制御機構とCXCL10, iNOS産生抑制
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会 大阪
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 下畑享良編集 田中茂（分担執筆）	4. 発行年 2018年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 354
3. 書名 脳卒中病態学のススメ	

〔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	細見 直永 (Hosomi Naohisa) (70363190)	広島大学・原爆放射線医科学研究所・研究員 (15401)	

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			
リトアニア	Lithuanian University of Health Sciences			