

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03409

研究課題名(和文) ハイコンテンツ顕微鏡を駆使した新規ERストレス緩和薬の同定と治療戦略開発への応用

研究課題名(英文) Identification of novel ER stress relieving drugs using a high-content microscope and application to therapeutic development

研究代表者

酒井 規雄 (Sakai, Norio)

広島大学・医系科学研究科(医)・教授

研究者番号：70263407

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：小胞体ストレス(ERストレス)は、神経変性疾患など、様々な難治性疾患の原因となるが、ERストレス緩和薬の同定、ERストレス関連疾患の病態理解は未だ十分に成されていない。そこで、セロトニントランスポーター(SERT)とそのC末端欠損変異体(SERT CT)に注目した。非ステロイド系抗炎症薬のFlurbiprofenは、そのケミカルシャペロン活性を介してSERTの膜輸送を促進した。また、FlurbiprofenはSERT CTによるERストレス状況下で分子シャペロンを誘導することを明らかにした。また、SERT CTの小胞体関連タンパク質分解にユビキチンリガーゼのHRD1の関与を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小胞体ストレス(ERストレス)は、国民病であるアルツハイマー病、糖尿病、がんなど、様々な難治性疾患の病因に關与している。本研究では、セロトニントランスポーター(SERT)を材料として、ERストレスの緩和に関する分子機序を明らかにするとともに、臨床で使用されている非ステロイド系抗炎症薬のFlurbiprofenが、抗炎症とは異なる新たな機序によりERストレスを緩和し、ERストレス関連疾患の治療薬の候補となる可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：Endoplasmic reticulum stress (ER stress) is a cause of a variety of intractable diseases, including neurodegenerative diseases, but the identification of ER stress-relieving drugs and understanding of the pathology of ER stress-related diseases has not yet achieved. To address this issue, we focused on the serotonin transporter (SERT) and its C-terminal deletion mutant (SERT CT). The non-steroidal anti-inflammatory drug flurbiprofen promoted membrane transport of SERT via its chemical chaperone activity. Flurbiprofen also induced molecular chaperones under ER stress conditions caused by SERT CT. In addition, it has been revealed that the ubiquitin ligase HRD1 is involved in the ER-associated protein degradation of SERT CT.

研究分野：神経薬理学

キーワード：小胞体ストレス セロトニントランスポーター 膜輸送 小胞体関連分解

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

小胞体ストレス(ERストレス)は、様々な難治性疾患の原因となる。神経疾患においては、虚血性脳疾患での酸化ストレス発生、神経変性疾患でのアミロイド蛋白の蓄積がERストレスを惹起する。また、うつ病の発症には、細胞ストレスによる神経細胞傷害が寄与しており、特に双極性障害の発症にはERストレス関連タンパク質の関与が指摘されている。神経疾患以外においても、嚢胞性線維症、ライソゾーム病、糖尿病などの様々な難治性疾患の発症にERストレスの関与が知られている。

膜タンパク質の折りたたみ不全は、小胞体へタンパク質を蓄積させ、ERストレスを惹起させる。このような病的状況の改善には、蓄積したタンパク質を解きほぐし、その膜輸送を活性化させる必要がある。申請者は、典型的膜タンパク質であるSERTを題材に、ERストレス緩和作用を有する薬物の検索に努めてきた。その中で、タンパク質の折りたたみと膜輸送を活性化するケミカルシャペロンは、ERストレスが関与する上記難治性神経疾患の治療薬候補として注目されている。しかし、治療効果が期待できるERストレス緩和薬物の多くは未だ見出されておらず、その同定は、ERストレス関連疾患の治療方を開発する上で、喫緊の研究課題であると考え、本課題に着手した。

2. 研究の目的

ER ストレス病克服への新たな治療戦略の潮流を起こし、増加の一途をたどる認知症や糖尿病などの国民病への対策にも寄与することを目的に、以下を研究目的とした

ER ストレス緩和薬物を高効率に網羅的検索する方法を開発し、多数の候補薬物を得る。
それらの薬物をツールにして ER ストレスの病態理解を深め、新たな治療戦略を策定する。

その遂行のために以下を計画した

開発済みのハイコンテンツ顕微鏡を駆使したセロトニントランスポーター (SERT) とその変異体を活用した ER ストレス緩和薬物の検索方法により、ER ストレス緩和薬物候補を得る。

の方法ですでに効果が確かめられた薬物 SKF-10047 をツールにして ER ストレス関連疾患(嚢胞性線維症、神経変性疾患、虚血性脳疾患等)の病態理解と治療戦略を得る。

新たなハイコンテンツ顕微鏡を用いた ER ストレス緩和薬候補の検索方法を開発し、薬物検索を行い ER ストレス緩和薬物候補をさらに同定する

で同定された薬物により変動する遺伝子群と結合タンパク質を同定する。
パスイ解析による で同定された分子群のシグナル伝達経路の推測と検証を行う。

3. 研究の方法

ハイコンテンツ顕微鏡、OperaPhenix を用いた SERT セロトニン取り込み活性の計測、および薬物の SERT 活性に対する効果判定

SERT 膜輸送促進効果を示す薬物に対する cDNA アレイ解析

ハイコンテンツ顕微鏡、OperaPhenix を用いた脊髄小脳失調症 SCA14 変異 PKC の凝集体形成を指標にしたドラッグリポジショニングライブラリーのスクリーニング

SERT 発現細胞に対する、immunoblotting 解析、免疫組織化学的解析、免疫沈降法による解析

4. 研究成果

SERT 膜輸送促進薬物としての SKF-10047 の特性解析と作用機序に関連する分子の同定
セロトニントランスポーター (SERT) は、膜輸送を介して機能制御されている。これまでの研究で、SERT の C 末端欠損変異体 (SERT CT) は、その膜輸送が著明に減少し、小胞体に保持されることが示され、SERT CT は小胞体ストレスを引き起こす可能性のあるミスフォールディングタンパク質であることが示唆された。シグマ 1 受容体 (SigR1) は、そのシャペロン活性を介して ER ストレスを減衰させることが報告されている。SigR1 アゴニストのプロトタイプである SKF-10047 が、COS-7 細胞で発現した SERT および SERT CT の膜輸送および取り込み活性に及ぼす影響について検討した。SKF-10047 の 24 時間処理 (>200 μ M) は、SERT 膜輸送を促進し、SERT CT 活性を著明に上昇させた。興味深いことに、SKF-10047 の SERT 機能に対するこれらの効果は、SigR1 の発現を shRNA でノックダウンした細胞でも見られたことから、SKF-10047 は SigR1 とは独立したメカニズムで SERT に対してこれらの効果を発揮することが示唆された。cDNA アレイ研究により、SKF-10047 の作用機序に関与するいくつかの候補遺伝子が同定された。その中で、SNARE 複合体のメンバーである Syntaxin3 は、SKF-10047 の 48 時間処理により有意に発現が増加した。これらの結果は、SKF-10047 が小胞体ストレス緩和の候補であることを示唆している。

SKF-10047 の作用様相分子である Syntaxin3 により、SERT の機能は調節される。セロトニントランスポーター (SERT) とシンタキシン-3 (STX3) の機能的な関連性を検討した。まず、SERT と STX3 を様々な細胞で過剰発現させ、それらの相互作用、局在、および機能的な関連性を調べた。COS-7 細胞で発現させた場合、STX3 は SERT と相互作用することが免疫沈降法により明らかになった。免疫組織化学的研究により、SERT と STX3 は小胞体およびゴルジ体で共局在していることが明らかになった。STX3 の過剰発現は、SERT の細胞膜発現を減弱させることにより、SERT の取り込み活性を著しく低下させた。このことは、過剰発現した STX3 が SERT を小胞体とゴルジ装置に留めさせることを示唆している。STX3 のノックダウンは、SERT の取り込み活性に影響を与えなかったが、そのグリコシル化状態を変化させた。過剰発現細胞ではなく、生理的条件下での STX3 と SERT の結合を解明するために、両蛋白質を内在的に発現している大腸がん由来 Caco-2 細胞でこの相互作用を検討した。免疫組織化学的研究により、SERT と STX3 は頂端膜 (アピカル細胞膜) の微絨毛様構造に局在していることが明らかになった。STX3 のノックダウンにより、Caco-2 細胞のセロトニン取り込み活性がわずかに、しかし有意に低下したことから、過剰発現細胞における STX3 による SERT 制御とは対照的に、Caco-2 細胞では STX3 が SERT 機能を正に制御していることが示唆された。まとめると、STX3 は、SERT 膜輸送中に SERT と共局在化し、STX3 発現部位依存的に SERT 機能を制御している可能性があることがわかった。

ユビキチンリガーゼ HRD1 は、SERT の小胞体関連分解に関与するセロトニントランスポーター (SERT) の膜輸送を介した機能制御を解明するために、小胞体関連分解 (ERAD) に関与するユビキチン E3 リガーゼ HRD1 (HMG-CoA 還元酵素分解タンパク質) の SERT の機能制御への関与を検討した。実験には、野生型 SERT またはミスフォールドが予測される SERT タンパク質である SERT C 末端欠失変異体 (SERT CT) を一過性に発現させた細胞を用いた。HRD1 過剰発現細胞または HRD1 ノックダウン細胞を用いた研究により、HRD1 が SERT タンパク質分解に関与していることが示された。HRD1 の過剰発現は SERT のユビキチン化を促進し、その効果はプロテアソーム阻害剤 MG132 で処理することにより増強された。免疫沈降法により、MG132 の存在下で HRD1 が SERT と相互作用することが明らかになった。さらに、HRD1 は細胞内で SERT と共局在化し、特に ER 内の SERT CT の凝集体と共局在化していた。また、HRD1 は、SERT タンパク質の発現量に応じて SERT の取り込み活性に影響を与えた。これらの結果は、HRD1 が ERAD を介した SERT 分解に関与することで、SERT の膜輸送と機能制御に寄与していることを示唆している。

非ステロイド系抗炎症薬の Flurbiprofen は、そのケミカルシャペロン活性を介して SERT の膜輸送を促進し分子シャペロンを誘導する。

非ステロイド性抗炎症薬であるフルルビプロフェンは、ケミカルシャペロン活性を示すことが報告されている。そこで、フルルビプロフェンが膜輸送を介したセロトニントランスポーター (SERT) の機能調節に果たす役割について検討した。野生型 (WT) SERT、またはミスフォールドタンパク質である SERT の C 末端欠失変異体 (SERT CT) を一過性に発現させた COS-7 細胞を使用した。フルルビプロフェン処理により、未成熟なグリコシル化 SERT の発現が減少し、成熟したグリコシル化 SERT の発現が亢進した。さらに、SERT 発現細胞においてセロトニンの取り込みが増加することが観察された。これらの結果は、フルルビプロフェンが膜輸送を促進することにより SERT の機能を調節することを示唆する。SERT CT 発現細胞において、フルルビプロフェンは、SERT CT のタンパク質発現及び取り込み活性を低下させた。さらに、フルルビプロフェンは、SERT CT 凝集体の形成を阻害した。フルルビプロフェンのエナンチオマーを用いた研究により、フルルビプロフェンの SERT に対するこれらの効果は、シクロオキシゲナーゼ阻害を介するものではないことが示唆された。小胞体ストレスマーカーである GRP78/BiP のレベルを評価し、フルルビプロフェンが SERT CT 誘発の小胞体ストレスを改善できるかどうかを明らかにした。興味深いことに、フルルビプロフェンは、ER ストレス条件下でのみ GRP78/BiP の発現を誘導し、定常状態下では誘導しなかった。HRD1 E3 ユビキチンリガーゼノックダウン細胞では、フルルビプロフェンは ER 関連分解系に影響を及ぼした。これらの知見は、フルルビプロフェンが化学的シャペロンとしての機能に加えて、分子シャペロンの誘導剤として機能している可能性を示唆している。

SCA14 変異 PKC を用いた神経変性疾患治療薬のドラッグリポジショニングライブラリーのスクリーニング

変異 FLAG- PKC を発現させた COS-7 細胞を用いて、OperaPhenix によるスクリーニング方法を検討し確立した。スクリーニングには 384 マイクロタイタープレートを用いることが有用であった。スクリーニングを実行中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Asano M, Motoike S, Yokota C, Usuki N, Yamamoto H, Urabe T, Katarao K, Hide I, Tanaka S, Kawamoto M, Irifune M, Sakai N	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 J. Pharmacol. Sci	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.jphs.2018.11.005. Epub 2018 Nov 24	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 Shirafuji, T., Shimazaki, H., Miyagi, T., Ueyama, T., Adachi, N., Tanaka, S., Hide, I. Saito, N. and Sakai, N	4. 巻 98
2. 論文標題 Spinocerebellar ataxia type 14 caused by a nonsense mutation in the PRKCGgene	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol. Cell Neurosci.	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.mcn.2019.05.005. Epub 2019 May 31.	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 H., Nagano Y., Takahashi T., Seki T., Tanaka S., Sakai N., Matsumoto M., and Maruyama H.	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 Biochem. Biophys. Res. Commun	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, T., Yanase, Y. Motoike, S., Harada, K. Hide, I., Tanaka, S., Tsutsumi, M. Y., Kawamoto, M. and Sakai, N	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 Eur. J. Pharmacol	6. 最初と最後の頁 17303
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ogawa, Y., Irifune, M., Mukai, A., Shimizu, Y., Doi, M., Oue, K., Yoshida, M., Kanematsu, T., Morioka, M., Nakata, Y. and Sakai, N.	4. 巻 198
2. 論文標題 The indirect -aminobutyric acid (GABA) receptor agonist gabaculine-induced loss of the righting reflex may inhibit the descending analgesic pathway.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmacology Biochemistry and Behavior	6. 最初と最後の頁 173034
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pbb.2020.173034.	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, T., Yoshida, T., Harada, K., Miyagi, T., Hashimoto, K., Hide, I., Tanaka, S., Irifune, M. and Sakai, N.	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, F., Tanaka S., Harada, K. Hide, I., Maruyama, H., and Sakai, N	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 Res.	6. 最初と最後の頁 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Taguchi, K., Kaneko, M., Motoike, S., Harada, K., Hide, I., Tanaka, S. and Sakai, N.	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 Biochem. Biophys. Res. Commun	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, S., Taguchi, K., Harada, K., Asano, M., Hide, I. Tanaka, S. Irifune, M. and Sakai, N.	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 J. Pharmacol. Sci.	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Zengulyte, G., Tanaka, S., Hide, I., Sakai, N., Pampuscenko, K., Borutaite, V. and Rastenyte, D	4. 巻 14
2. 論文標題 Evaluation of 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
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 Hirakawa, H., Taguchi, K., Murakawa, S. Asano, M., Noguchi, S., Kikkawa, S., Harada, K., Adachi, N., Ueyama, T., Hide, I., Tanaka, S. and Sakai, N.	4. 巻 148
2. 論文標題 Effects of flurbiprofen on the functional regulation of serotonin transporter and its misfolded mutant	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J. Pharmacol. Sci.	6. 最初と最後の頁 187-195
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.11.006	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 Tanaka, S., Shimada, N., Shiraki, H., Miyagi, T., Harada, K., Hide, I. and Sakai, N.	4. 巻 118
2. 論文標題 GPR3 accelerates neurite outgrowth and neuronal polarity formation via PI3 kinase-mediating signaling pathway in cultured primary neurons.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Mol. Cell. Neurosci	6. 最初と最後の頁 103691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mcn.2021.103691	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 Shiraki, H., Tanaka, S., Guo, Y., Harada, K., Hide, I, Yasuda, T. and Sakai, N.	4. 巻 148
2. 論文標題 Potential role of inducible GPR3 expression under stimulated T cell conditions.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J. Pharmacol. Sci.	6. 最初と最後の頁 30-314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2022.01.005	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 -

1. 著者名 Urabe, T., Miyoshi, H., Narasaki, S., Yanase, Y., Uchida, K., Noguchi, S., Hide, M, Tsutsumi, M. Y. and Sakai, N.	4. 巻 17
2. 論文標題 Characterization of intracellular calcium mobilization induced by remimazolam, a newly approved intravenous anesthetic.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLos One	6. 最初と最後の頁 e0263395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0263395	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 Onizuka, C., Irifune, M., Mukai, A., Shimizu, Y., Doi, M., Oue, K., Yoshida, M., Kochi, Y., Imado, E., Kanematsu, T., Nakamura, Y., Morioka, M., Nakata, Y. and Sakai, N.	4. 巻 771
2. 論文標題 Pentobarbital may protect against neurogenic inflammation after surgery via inhibition of substance P release from peripheral nerves of rats.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 136467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2022.136467	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36件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0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回日本神経科学大会
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回日本神経科学大会
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回日本神経科学大会
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 Neuroscience 2019 北米神経科学会
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 Neuroscience 2019 北米神経科学会
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 Neuroscience 2019 北米神経科学会
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 田口慧、本池芹佳、金子雅幸、村川青矢、原田佳奈、秀和泉、田中茂、酒井規雄
2. 発表標題 セロトニントランスポーターの機能制御におけるE3ユビキチンリガーゼHRD1の役割
3. 学会等名 第137回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 益田俊、田中茂、原田佳奈、秀和泉、酒井規雄
2. 発表標題 マウス網膜神経細胞におけるGPR3の発現と役割
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020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 EF hand型カルシウム結合蛋白を用いたマウス中枢神経系におけるGPR3発現細胞の同定
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原田佳奈、横山英里、高倉大幹、庄亮真、足立直子、田中茂、秀和泉、酒井規雄
2. 発表標題 セロトニントランスポーターのS-パルミトイル化とその役割
3. 学会等名 第138回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2020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 2020年

1. 発表者名 神垣真由美、秀和泉、兒玉安史、酒井規雄、石原熊寿
2. 発表標題 TLR4下流シグナルp38とNF- BおよびGM-CSF受容体下流シグナルJAK2/STAT5はミクログリアの長期生存に重要である
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020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 2020年

1. 発表者名 柳瀬雄輝、川口智子、内田一恵、卜部智晶、酒井規雄、秀道広
2. 発表標題 血管内皮細胞のヒスタミン応答性に対するLPSとTNF の影響
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020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 2020年

1. 発表者名 原田佳奈、横山英里、足立直子、田中茂、秀和泉、酒井規雄
2. 発表標題 セロトニントランスポーターのS-パルミトイル化
3. 学会等名 第59回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田口慧、金子雅幸、本池芹佳、原田佳奈、秀和泉、田中茂、酒井規雄
2. 発表標題 E3ユビキチンリガーゼHRD1はセロトニントランスポーター機能を制御する
3. 学会等名 第94回薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 猪川文朗、田中茂、野口智裕、佐々木健太、原田佳奈、秀和泉、酒井規雄
2. 発表標題 PC12細胞分化により発現誘導するGPR3はプレシナプス機能を修飾する.
3. 学会等名 第94回薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秀和泉、白榊紘子、熊谷真祐香、前田拓哉、原田佳奈、田中茂、酒井規雄
2. 発表標題 P2Y2受容体・PYK2シグナルを介したミクログリアの死細胞貪食の制御
3. 学会等名 第94回薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三宅瑠、岩本和真、菅井基行、秀道広、酒井規雄
2. 発表標題 細胞イメージングシステムを用いたアトピー性皮膚炎由来黄色ブドウ球菌の特徴の解析
3. 学会等名 第94回薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野口 颯真、梶本 武利、卜部 智晶、柳瀬 雄輝、檜崎 壮志、原田 佳奈、田中 茂、秀 和泉、酒井 規雄
2. 発表標題 静脈麻酔薬PropofolによるPKCトランスロケーションと細胞内局所におけるPKC活性化
3. 学会等名 第140回 日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中 茂、白柳 紘子、原田 佳奈、秀 和泉、酒井 規雄
2. 発表標題 リンパ球刺激に伴うGPR3発現上昇とNR4A2発現誘導に与える影響
3. 学会等名 第140回 日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 檜崎 壮志、野口 颯真、卜部 智晶、原田 佳奈、秀 和泉、田中 茂、柳瀬 雄輝、梶本 武利、酒井 規雄
2. 発表標題 プロポフォル誘発性PKCトランスロケーションの発生機構に関するPKC領域の同定
3. 学会等名 第140回 日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 益田 俊、田中 茂、白榊 紘子、外丸 祐介、原田 佳奈、秀 和泉、木内 良明、酒井 規雄
2. 発表標題 マウス網膜神経細胞に発現するGPR3が神経障害後の軸索再生に与える影響
3. 学会等名 第140回 日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中 茂、奈良井 浩太、猪川 文朗、原田 佳奈、秀 和泉、酒井 規雄
2. 発表標題 神経細胞分化に伴い発現上昇するGPR3が神経分化関連遺伝子発現に与える影響
3. 学会等名 第140回 日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 益田 俊、田中 茂、白榊 紘子、外丸 祐介、原田 佳奈、秀 和泉、木内 良明、酒井 規雄
2. 発表標題 Gs活性化型受容体GPR3がマウス視神経障害後の軸索再生に与える影響
3. 学会等名 第95回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中 茂、白榊 紘子、郭 芸、柳瀬 雄輝、原田 佳奈、秀 和泉、保田 朋波流、酒井 規雄
2. 発表標題 非神経細胞におけるGタンパク質共役型受容体GPR3の多様性と機能的役割
3. 学会等名 第95回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 檜崎 壮志、野口 颯真、卜部 智晶、原田 佳奈、秀 和泉、田中 茂、柳瀬 雄輝、梶本 武利、酒井 規雄
2. 発表標題 プロポフォル誘発性PKCトランスロケーションに関するPKCドメイン
3. 学会等名 第95回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野口 颯真、梶本 武利、卜部 智晶、柳瀬 雄輝、檜崎 壮志、原田 佳奈、田中 茂、秀 和泉、酒井 規雄
2. 発表標題 Propofol誘発性PKC Translocationの時空間的解析～細胞内局所におけるPKC活性化
3. 学会等名 第95回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原田 佳奈、香山 怜佳、横山 英里、高倉 大幹、庄 亮真、足立 直子、田中 茂、秀 和泉、酒井 規雄
2. 発表標題 原田 佳奈1、香山 怜佳1、横山 英里1、高倉 大幹1、庄 亮真1、足立 直子2、田中 茂1、秀 和泉1、酒井 規雄1
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

神経薬理学 https://www.hiroshima-u.ac.jp/med/research/lab/basis/Molecular_and_pharmacological_neuroscience
--

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	秀 和泉 (Hide Izumi) (20253073)	広島大学・医系科学研究科(医)・講師 (15401)	
研究分担者	古武 弥一郎 (Kotake Yaichiro) (20335649)	広島大学・医系科学研究科(薬)・教授 (15401)	
研究分担者	田中 茂 (Tanaka Shigeru) (20512651)	広島大学・医系科学研究科(医)・講師 (15401)	
研究分担者	河合 秀彦 (Kawai Hidehiko) (30379846)	広島大学・医系科学研究科(薬)・准教授 (15401)	
研究分担者	杉田 誠 (Sugita Makoto) (50235884)	広島大学・医系科学研究科(歯)・教授 (15401)	
研究分担者	原田 佳奈 (Harada Kana) (90609744)	広島大学・医系科学研究科(医)・助教 (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			
-------	--	--	--	--