

令和 5 年 5 月 16 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07121

研究課題名(和文) PACAPシグナルを標的としたストレス性精神疾患への治療薬開発と発症機序の解明

研究課題名(英文) PACAP-PAC1 signal-targeted drug development for stress-induced disorders

研究代表者

早田 敦子 (Hayata-Takano, Atsuko)

大阪大学・大学院歯学研究科・准教授

研究者番号：70390812

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、新規に開発された非ペプチドで低分子のPACAP受容体のアンタゴニストが、不安やうつ病などのストレス関連性精神疾患の新たな治療薬になりうる可能性について、ストレス負荷したマウスに行動薬理学的実験などを実施することで、検討を行った。  
その結果、低分子PACAP受容体のアンタゴニストは、急性時の精神的ストレス負荷により生じた不安様行動の増加を抑制すること、慢性的な精神的ストレス負荷により生じた不安様行動やうつ様行動を抑制すること、記憶障害を改善することが明らかになった。また、うつ様行動に対しては、単回投与にて即効性かつ持続的な改善効果を示すことが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、治療満足度や寛解率が十分ではないうつ病や不安障害などの精神疾患の既存薬とは異なる作用機序をもつPACAP受容体アンタゴニストが、単回投与することで即効性かつ持続的な抗うつ・抗不安作用や記憶障害の改善を示すものである。このことは、本拮抗薬が不安障害・うつ病に対して、安全で有効な新規治療薬の候補となることを示している。また、本研究の成果は、ストレス関連性精神疾患の病態解明や、さらなる治療薬の開発の手がかりを得ることに繋がるものであり、その学術的意義は極めて高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)： Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) is a highly conserved pleiotropic neuropeptide, implicated in emotional stress responses and anxiety-related disorders. We recently developed novel small-molecule non-peptide antagonists of the PACAP receptor (PAC1) using docking-based in silico screening. In the present study, we aimed to examine the effects of the PAC1 antagonists on acute emotional stress-induced anxiety-like behaviors or repeated social defeat stress (RSDS)-induced depression-like behaviors.

The antagonists significantly improved anxiety-like behaviors in mice subjected to acute restraint stress. A single dose of the antagonist significantly ameliorated depression-like behaviors in RSDS mice, and this effect lasted 8 weeks. The antagonist also attenuated anxiety-like behaviors and cognitive deficits in RSDS mice. These results suggest that our novel PAC1 antagonist would be a new class of antidepressant with strong efficacy and high safety profile.

研究分野：神経分子薬理学

キーワード：PACAP 精神疾患 ストレス

## 1. 研究開始当初の背景

うつ病や不安障害などの精神疾患は、現在、日本での生涯有病率が 20%を超えるなど、深刻な疾患であると考えられており、その社会的損害は年々増大し続けている。既存の抗うつ薬は、セロトニンなどのモノアミンの神経伝達機構が何らかの原因で正常に機能しないという「モノアミン仮説」に基づいた創薬研究から開発されたものであるが、治療期間の長期化や患者の約 3 割程度にあたる治療抵抗性うつ病には効かないなど、治療貢献度は極めて限定的である。これらの問題点を乗り越えるためには、「モノアミン仮説」とは異なる、治療抵抗性うつ病に対しても有効な新しい機序の治療法の開発が医学的・社会的に必要である。

うつ病の発症機構は、依然として不明な点が多いが、過度のストレス暴露などの環境要因が生体の適応反応の破綻や機能不全などの発症リスクを高めるストレス関連性精神疾患であると推測されている。そのため、ストレス応答に中心的な役割を果たす神経ペプチドの機能を制御できれば、新しいうつ病の治療法の開発に繋がる可能性がある。

Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) は、多様な生理活性を有することが知られる神経ペプチドであり、その機能は G 蛋白質共役受容体 (GPCR) である PAC1, VPAC1, VPAC2 を介して発揮される。我々や国内外の研究によりこれまでに、PACAP 遺伝子欠損マウスは、身体的なストレスではなく精神的ストレスに耐性を示すこと (Tsukiyama, *Stress*, 2011; Lehman, *Psychoneuroendocrinol.*, 2013)、ペプチド性 PACAP 受容体のアンタゴニスト PACAP6-38 の分界条床核への持続所注入は慢性変動ストレスにより惹起される情動異常を減弱させること、PACAP の脳室内ならびに分界条床核への局所注入は不安様行動や血漿コルチコステロン濃度の上昇を惹起させること (Roman, *Psychoneuroendocrinol.*, 2014) などが明らかにされている。また、血中 PACAP 濃度は女性特異的に PTSD のバイオマーカーとして有用であり、PACAP の特異的な受容体である PAC1 の一塩基多型 (SNPs) が PTSD の発症リスクと相関すること (Ressler, *Nature*, 2011)、PACAP 遺伝子の SNPs が MDD と相関すること (Hashimoto, *J Neurochem.*, 2009) が報告されている。これらより、PACAP の機能を制御することは、ストレスが招く疾患を抑制できる可能性があることを示しており、PACAP リガンドを用いた薬理学的研究は、新たなうつ病の治療薬の開発につながるのではないかと考えられる。

しかしながら、PACAP 受容体は、GPCR の中で創薬化が難しいとされているクラス B に属する。これまでの PACAP の薬理学的研究は、PACAP そのものや、ペプチド性のアンタゴニストに限られており、これらペプチド性の化合物は生分解性が高く、脳血液関門透過性も低いことから、創薬には適さないと考えられ、PACAP シグナルに着目した新規創薬の可能性は不明であった。最近、我々の共同研究グループである富山大 高崎らは、*in silico* のスクリーニングにより低分子・非ペプチドの PACAP 受容体アンタゴニストの開発に成功した (Takasaki, *J Pharmacol. Exp. Ther.*, 2018)。このアンタゴニストは、PACAP による PAC1 シグナルを高親和性に遮断すること、マウス機械的アロディニアを抑制することが示されている (Takasaki, 2018)。しかしながら、このアンタゴニストが精神的ストレスにより惹起される情動障害や内分泌の変調に与える影響は不明である。

## 2. 研究の目的

そこで本研究では、うつ病などのストレス関連性精神疾患に関わる PACAP シグナルを標的として、非ペプチド型の PACAP 受容体アンタゴニストによる PAC1 遮断の創薬的意義を明らかにする。具体的には、急性あるいは慢性にストレスを負荷したマウスを用いて PACAP 受容体アンタゴニストの行動薬理学的研究を実施することにより、PAC1 遮断が精神疾患の新たな治療戦略になりうるか、また、病態機序の解明につながる知見を得ることを目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) 単回拘束ストレスマウス (SRS) の作製

単回拘束ストレスは既報 (Tsukiyama, 2011) に従い、通気のための孔を空けた 50 mL のコニカルチューブを用いて、拘束ストレスを 30 分間負荷した。

### (2) 繰り返し社会的敗北ストレス (RSDS) マウスの作製

繰り返し社会的敗北ストレスの負荷は、既報 (Niu, *Sci Adv.*, 2022) と同様の方法で実施した。攻撃性がすでに確認されている CD-1 マウスのホームケージに被験マウス (C57BL/6) を導入し、10 分間/日で 10 日間にわたって自由に接触させることで、社会的敗北ストレスを負荷した。なお、ストレスを負荷する 10 日前から被験マウスは個別に飼育した。

### (3) 行動薬理学解析

被験マウスの行動はビデオカメラにより記録し、ANY-maze video-tracking software または目視により解析した。

#### ・オープンフィールド試験

オープンフィールドボックスの中央部分が照度 38-42 lxs になるように設定し被験マウスに 30 分間オープンフィールドボックス内を自由に探索させた。

#### ・明暗試験

マウスが自由に往来できる2つの箱において、照度が明箱 330 lxs、暗箱 10 lxs になるように設定し、被験マウスを5分または10分間自由に探索させた。

#### ・高架十字迷路試験

マウス用高架式十字迷路装のオープンアーム中央部の照度が 50 lxs に、クローズドアームの両端が 30 lxs になるように照度を設定した。オープンアーム中央部に被験マウスを導入し、迷路内を5分間自由に探索させた。

#### ・強制水泳試験

円柱形アクリル製シリンダーに水温 24.5 ~ 25.5 の水を 13 cm の深さまで充たした。被験マウスはシリンダー中央部に静かに導入され、その後6分間の水泳の様子をビデオカメラにより記録した。試験中の無動行動に費やす時間を目視により解析した。

#### ・ショ糖嗜好性試験

試験開始24時間前から水道水を入れた2本の給水瓶を被験マウスのホームケージに挿し馴化させた。翌日、1%スクロース水または水道水を入れた給水瓶の重量を記録し、馴化済みのホームケージの給水瓶と挿し変えた。その24時間後にこれらの給水ビンの重量の変化を測定した。ショ糖嗜好性は、1%スクロース水の消費量を合計の飲水量で割り算出した。

#### ・新奇物体認識試験

床敷きのみを敷いたボックスに1日10分間3日間連続して被験マウスを馴化させた。4日目に壁から8cm離れた位置に異なる2つの物体を設置し、被験マウスにボックス内を10分間自由に探索させた。その24時間後に、片方の物体を新奇物体と置換したボックス内を5分間自由に探索させた。総探索時間に対する新規物体と既知物体の探索時間の差を総探索時間で割った値を識別指数 (discrimination index) として定量化した。

遺伝子組み換え実験および動物の飼育や実験等は、すべて大阪大学の実験指針を遵守し、大阪大学の遺伝子組み換え実験委員会と動物実験委員会の承認を得て倫理的に実施した。

## 4. 研究成果

### (1) 定常状態の野生型マウスを用いた検討

定常状態の野生型マウスに対して、既存薬と複数の PACAP 受容体アンタゴニストの行動薬理的な比較検討を行った。その結果、どの PACAP 受容体アンタゴニストにおいても、オープンフィールド試験時の新奇環境下での自発運動量の低下や中央滞在時間の減少、明暗試験での明箱滞在時間の減少、強制水泳試験での無動時間の増加などといった行動異常は、認められなかった。これらの成果は、この PACAP 受容体アンタゴニストが、ベンゾジアゼピン系の薬剤などで認められる定常状態のマウスに対する鎮静作用、ケタミンなどで認められる聴覚性驚愕反応障害や自発運動量の一過的な増加などの有害事象を示さずに、病態時にのみに有効な薬理作用を発揮する可能性を示した。

### (2) 単回拘束ストレスマウス (SRS) を用いた検討

SRS マウスを用いて、複数の PACAP 受容体アンタゴニストの行動薬理的検討を行った。SRS マウスは、対照マウスと比較して、オープンフィールド試験時の新奇環境下で不安様行動の指標である自発運動量や中央滞在時間の有意な減少が認められる。PACAP 受容体アンタゴニストを前投与した SRS マウスは、vehicle 前投与 SRS マウスと比較して、これらの不安様行動の指標を有意に改善させることが明らかになった。また、明暗試験においても、SRS マウスで認められる明暗箱への移動回数、明箱の滞在時間の有意な減少が、アンタゴニストの事前投与により改善された。さらに、PACAP 受容体アンタゴニストと既存の治療薬である fluoxetine との比較検討を実施した。その結果、fluoxetine 投与マウスでは、自発運動量、中央滞在時間は改善する傾向が認められたものの、SRS マウスとの有意な差は認められなかった。一方で、PACAP 受容体アンタゴニスト投与マウスは、自発運動量、中央滞在時間共に、有意に改善した。

### (3) 繰り返し社会的敗北ストレス (RSDS) マウスを用いた検討

単回の PACAP 受容体アンタゴニストの腹腔内投与は、RSDS により生じたマウスのうつ様行動、不安様行動を即効性に改善した。また、腹腔内投与のみならず経口投与においても、抗うつ、抗不安効果が認められることが明らかになった。RSDS マウスは、空間認知機能ならびに物体認知記憶能の低下も報告されている。PACAP 受容体アンタゴニストは単回投与で、抗不安・抗うつ作用のみならず、新奇物体試験における認知記憶障害を改善する可能性が示された。さらに、同アンタゴニストの持続性については、ショ糖嗜好性試験、社会性試験を実施した結果、驚くべきことに、即効性で持続的な抗うつ作用を示すケタミンと同程度の8週間にわたり、アンヘドニア様行動や社会性行動を改善するなどの抗うつ効果を有することが明らかになった。

上述の結果から PACAP-PAC1 シグナルの調節は、ストレス関連障害の治療に有望であることが明らかになった。今後、化合物構造の最適化や詳細な毒性評価ならびに薬物動態試験などが実施されることで本アンタゴニストが新しい治療薬になることや、PACAP-PAC1 シグナルが関わるストレス関連性精神疾患の病態機序の詳細が明らかになることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Shintani Y, Hayata-Takano A, Yamano Y, Kuta M, Takeshita R, Takuma K, Okada T, Toyooka N, Takasaki I, Miyata A, Kurihara T, Hashimoto H.	4. 巻 631
2. 論文標題 Small-molecule non-peptide antagonists of the PACAP receptor attenuate acute restraint stress-induced anxiety-like behaviors in mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 146-151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.09.079.	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 Asano S, Yamasaka M, Ozasa K, Sakamoto K, Hayata-Takano A, Nakazawa T, Hashimoto H, Waschek JA, Ago Y.	4. 巻 12
2. 論文標題 Vasoactive intestinal peptide-VIPR2 signaling regulates tumor cell migration.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Oncol.	6. 最初と最後の頁 852358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2022.852358. eCollection 2022.	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 Asano S, Ono A, Sakamoto K, Hayata-Takano A, Nakazawa T, Tanimoto K, Hashimoto H, Ago Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 Vasoactive intestinal peptide receptor 2 signaling promotes breast cancer cell proliferation by enhancing the ERK pathway	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 170940
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.peptides.2023.170940.	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 Hayata-Takano A, Shintani Y, Moriguchi K, Encho N, Kitagawa K, Nakazawa T, Hashimoto H.	4. 巻 12
2. 論文標題 PACAP-PAC1 signaling regulates serotonin 2A receptor internalization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 732456
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2021.732456	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 早田敦子、勢力薫、中澤敬信、橋本均	4. 巻 12(1)
2. 論文標題 発達障がいモデルマウスを用いた脳の発達や社会性に变化をもたらす分子メカニズム解明 ~全脳イメージング解析から, シナプス機能解析まで	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 子どものこころと脳の発達	6. 最初と最後の頁 17-25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34572/jcbd.12.1_17	査読の有無 無
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 早田敦子、内匠透	4. 巻 39(6)
2. 論文標題 概日リズムに関わる時計遺伝子とストレス感受性・抵抗性	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 780-783
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 早田敦子、内匠透	4. 巻 32(4)
2. 論文標題 概日リズムのクロノタイプと気分障害に関わるストレスレジリエンス	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 生物学的精神医学会誌	6. 最初と最後の頁 174-178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Kawaguchi C, Shintani N, Hayata-Takano A, Hatanaka M, Kuromi A, Nakamura R, Yamano Y, Shintani Y, Nagai K, Tsuchiya S, Sugimoto Y, Ichikawa A, Okuno Y, Urade Y, Hirai H, Nagata KY, Nakamura M, Narumiya S, Nakazawa T, Kasai A, Ago Y, Takuma K, Baba A, Hashimoto H.	4. 巻 3(1)
2. 論文標題 Lipocalin-type prostaglandin D synthase regulates light-induced phase advance of the central circadian rhythm in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Commun. Biol.	6. 最初と最後の頁 557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01281-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 Takeuchi S, Kawanai T, Yamauchi R, Chen L, Miyaoaka T, Yamada M, Asano S, Hayata-Takano A, Nakazawa T, Yano K, Horiguchi N, Nakagawa S, Takuma K, Waschek JA, Hashimoto H, Ago Y.	4. 巻 14
2. 論文標題 Activation of the VPAC2 receptor impairs axon outgrowth and decreases dendritic arborization in mouse cortical neurons by a PKA-dependent mechanism.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front. Neurosci.	6. 最初と最後の頁 521
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2020.00521	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 Kitagawa K, Matsumura K, Baba M, Kondo M, Takemoto T, Nagayasu K, Ago Y, Seiriki K, Hayata-Takano A, Kasai A, Takuma K, Hashimoto R, Hashimoto H, Nakazawa T.	4. 巻 14(1)
2. 論文標題 Intranasal oxytocin administration ameliorates social behavioral deficits in POGZ WT/Q1038R mouse model of autism spectrum disorder.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-021-00769-8	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 早田敦子、吾郷由希夫、橋本均	4. 巻 46(6)
2. 論文標題 PACAPシグナル系を介したストレスが誘発する精神疾患の発症機序の解明と治療薬の開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 340-343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Hayata-Takano A, Kano T, Kijima H, Seiriki K, Ogata K, Ago Y, Nakazawa T, Shintani Y, Higashino K, Nagayasu K, Shintani N, Kasai A, Waschek JA, Hashimoto H	4. 巻 39
2. 論文標題 Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide Modulates Dendritic Spine Maturation and Morphogenesis via MicroRNA-132 Upregulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 4208 ~ 4220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2468-18.2019	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 Matsumura K, Baba M, Nagayasu K, Yamamoto K, Kondo M, Kitagawa K, Takemoto T, Seiriki K, Kasai A, Ago Y, Hayata-Takano A, Shintani N, Kuriu T, Iguchi T, Sato M, Takuma K, Hashimoto R, Hashimoto H, Nakazawa T.	4. 巻 519
2. 論文標題 Autism-associated protein kinase D2 regulates embryonic cortical neuron development	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 626 ~ 632
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.09.048	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 -

〔学会発表〕 計22件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Yusuke Shintani, Atsuko Hayata-Takano, Yui Yamano, Manato Ikuta, Rei Takeshita, Kenichiro Murata, Ichiro Takasaki, Takashi Kurihara, Hitoshi Hashimoto
2. 発表標題 Fast and lasting antidepressant-like effect of small molecule PACAP receptor PAC1 antagonist
3. 学会等名 VPAC ISBAP2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yui Yamano, Atsuko Hayata-Takano, Yusuke Shintani, Manato Ikuta, Rei Takeshita, Kenichiro Murata, Hitoshi Hashimoto
2. 発表標題 Chemogenetic inhibition of PACAP neurons projecting to the mPFC exerts antidepressant-like effects
3. 学会等名 VPAC ISBAP2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Manato Ikuta, Atsuko Hayata-Takano, Yusuke Shintani, Yui Yamano, Rei Takeshita, Kenichiro Murata, Ichiro Takasaki, Takashi Kurihara, Hitoshi Hashimoto
2. 発表標題 A single oral administration of small-molecule PAC1 antagonist attenuates repeated stress-induced depressive-like behaviors in mice
3. 学会等名 VPAC ISBAP2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuzuka Fujimoto, Kaoru Seiriki, Shunsuke Maeda, Taiyou Baba, Atsuko Hayata-Takano, Atsushi Kasai, Hitoshi Hahimoto
2. 発表標題 Social defeat stress induces activation of PACAP-expressing neurons in thermoregulatory systems
3. 学会等名 VPAC ISBAP2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 早田敦子、新谷勇介、山野結衣、生田学登、竹下黎、田熊一敞、高崎一朗、栗原崇、橋本均
2. 発表標題 PACAP受容体PAC1の低分子遮断薬の抗うつ効果と関連する脳領域の解析
3. 学会等名 BPCNP2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 新谷勇介、早田敦子、山野結衣、生田学登、竹下黎、高崎一朗、栗原崇、橋本均
2. 発表標題 新規ストレス関連障害の治療薬創成を目指した非ペプチドで低分子なPACAP受容体PAC1 遮断薬の行動薬理学研究
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hayata-Takano A., Yamawaki Y, Imamura K, Takumi T.
2. 発表標題 時計遺伝子PER2のリン酸化と精神的ストレス応答との関連
3. 学会等名 第94回日本生化学会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 山野結衣、早田敦子、橋本均
2. 発表標題 Maternal separation with early weaning induced anxiety-like behavior and morphological changes in mouse mPFC neurons.
3. 学会等名 第51回日本神経精神薬理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tatsunori Miyaoaka, Lu Chen, Mei Yamada, Daichi Koan, Satoshi Asano, Kenji Ishimoto, Shinsaku Nakagawa, Atsuko Hayata, Takanobu Nakazawa, Akihiro Harada, Hitoshi Hashimoto, James A. Waschek, Yukio Ago
2. 発表標題 Overexpression of VIPR2 in neurons causes defects in dendritic growth and cognitive impairment
3. 学会等名 AsCNP2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菊池泰河、早田敦子、毛利育子、橘雅弥、谷池雅子、橋本均
2. 発表標題 胎児期におけるPGD2シグナル活性化による社会性行動や神経細胞形態への影響
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 新谷勇介、早田敦子、山野結衣、生田学登、竹下黎、高崎一朗、栗原崇、橋本均
2. 発表標題 慢性社会的敗北ストレスモデルマウスにおける新規低分子性PACAP受容体PAC1遮断薬の行動薬理学研究
3. 学会等名 第16回GPCR研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新谷勇介、早田敦子、山野結衣、生田学登、竹下黎、高崎一朗、栗原崇、橋本均
2. 発表標題 新規PACAP受容体PAC1遮断薬による即効性、持続性の抗うつ作用
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 Hayata-Takano A., Yamawaki Y, Imamura K, Takumi T.
2. 発表標題 睡眠相前進を示す時計遺伝子変異マウスは慢性ストレスに抵抗性をもつ
3. 学会等名 NPBPPP2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shintani Y., Hayata-Takano A., Moriguchi K., Hashimoto H.
2. 発表標題 PACAP attenuates 5-HTR2A mediated hallucinations.
3. 学会等名 CINP2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古庵 大地、今戸 瑛二、浅野 智志、Chen Lu、宮岡 辰典、山田 めゐ、石本 憲司、中川 晋作、早田 敦子、中澤 敬信、原田 彰宏、橋本均、Waschek James、吾郷 由希夫
2. 発表標題 脳神経細胞でのVPAC2受容体の過剰発現は認知機能障害を引き起こす
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1 . 発表者名 Hayata-Takano A., Kijima H, Shintani Y, Nakazawa T, Hashimoto H.
2 . 発表標題 PACAP Increases Functional Synapses In The Primary Hippocampal Neurons
3 . 学会等名 AsCNP2019 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Hayata-Takano A., Kijima H, Kamo T, Seiriki K, Shintani Y, Nakazawa T, Hashimoto H.
2 . 発表標題 Analysis of PACAP signaling for functional synapse formation in the hippocampal neurons
3 . 学会等名 The Akira Arimura Memorial VIP/PACAP and Related Peptides Symposium ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Shintani Y., Hayata-Takano A., Moriguchi K., Kijima H, Kikuchi T, Hashimoto H.
2 . 発表標題 Differential regulation of PACAP-PAC1 signaling by two isoforms of -arrestin
3 . 学会等名 The Akira Arimura Memorial VIP/PACAP and Related Peptides Symposium ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Hayata-Takano A, Mohri I, Okuda K, Tachibana M, Kikuchi T, Shintani Y, Nakazawa T, Taniike M, HashimotoH
2 . 発表標題 Prostaglandin D2 modulates neuronal morphological development via activation of DP1 receptor
3 . 学会等名 NEURO2019
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Shintani Y., Hayata-Takano A., Moriguchi K., Hashimoto H.
2. 発表標題 PACAP-provoked PAC1 receptor signaling and internalization through two isoform of -arrestins dependent mechanisms
3. 学会等名 NEURO2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeuchi S, Yamauchi R, Kawanai T, Miyaoka T, Chen L, Hayata-takano A, Waschek JA, Nakazawa T, Takuma K, Nakagawa S, Hashimoto H, Ago Y.
2. 発表標題 Mice neonatally treated with the VPAC2 receptor agonist present cognitive dysfunction specifically reverted by clozapine
3. 学会等名 NEURO2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 貴島春衣、早田敦子、新谷勇介、中澤敬信、橋本均
2. 発表標題 神経ペプチドPACAPの機能的シナプス調節機構の解析
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 P A C 1 受容体拮抗薬を用いた抗うつ・抗不安薬	発明者 栗原崇, 高崎一朗, 橋本均, 早田敦子, 新谷勇介	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特許第7049637	取得年 2022年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

大阪大学大学院薬学研究科神経薬理学分野ホームページ  
<http://molpharm.umin.jp/>  
大阪大学大学院 連合小児発達学研究所 附属子どものこころの分子統御機構研究センター  
<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/kokoro/>  
大阪大学大学院歯学研究科薬理学教室ホームページ  
<https://web.dent.osaka-u.ac.jp/pharm/>

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	橋本 均  (Hashimoto Hitoshi)  (30240849)	大阪大学・大学院薬学研究科・教授    (14401)	

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