

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06856

研究課題名(和文) なののために眠るのか? : ミクログリアによる入眠時のシナプス貪食からの解明

研究課題名(英文) What is the purpose of sleep? A study based on phagocytic elimination of synapses by microglia.

研究代表者

チョードリ エマムッサレヒン (Choudhury, Emamussalehin)

愛媛大学・医学系研究科・助教

研究者番号：90726803

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)：Toll様受容体は自然免疫細胞のパターン認識受容体の1つであり、MyD88はアダプター分子です。MyD88 ノックアウトマウスは貪食能力の低下を示し、認知障害、抑うつ行動、睡眠障害を引き起こします。逆に、LPS 誘発神経炎症によって誘発される過剰なミクログリア活性化は睡眠障害を引き起こします。ミクログリアはいくつかのドーパミン受容体(DR)を発現し、D1R 特異的アゴニストはせん妄モデルラットのサイトカイン発現を効果的に抑制し、その低下した活性を部分的に回復しました。以上のことから、今回の研究成果は、睡眠と認知の維持にミクログリアが重要であることを示すものです。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多くの最近の研究は、ミクログリアが睡眠を維持するために中枢神経系に遍在していることを示しています。MyD88 ノックアウトマウスを用いて、ミクログリアによるシナプスの貪食作用とシナプスのアポトーシスの概日リズムの破壊が、健康なマウスに不眠症とうつ病様行動を引き起こすことを示した。また、ミクログリアにおけるドーパミン1受容体(D1R)の発現と、敗血症関連脳症(SAE)のラットの脳炎症の制御におけるその重要性も実証しました。私たちの発見は、生理学的シナリオと病理学的シナリオの両方で睡眠と認知の維持におけるミクログリアの重要性を示しています。

研究成果の概要(英文)：Toll-like receptors are one of the pattern recognition receptors of innate immune cells where MyD88 acts as an adapter molecule. Microglia in MyD88 knockout mice exhibit reduced phagocytic capacity, leading to cognitive deficits, depressive behavior, and sleep disturbances. Conversely, excessive microglial activation induced by LPS-induced neuroinflammation causes sleep disturbances. Microglia express several dopamine receptors (DR), and D1R-specific agonists effectively suppressed cytokine expression in delirium model rats and partially restored their decreased activity. Taken together, our findings demonstrate the importance of microglia in maintaining sleep and cognition in both physiological and pathological scenarios.

研究分野：Neuroscience

キーワード：Microglia MyD88 LPS Delirium Cognition Dopamine receptor Sleep

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

睡眠は記憶の保持を促し、学習効果を高めることが知られている。我々を含む多くの最近の研究により、ミクログリアが中枢神経系に偏在して睡眠を維持し、シナプスの可塑性を制御して睡眠秩序を維持していることが明らかになってきた (Choudhury, Miyanishi, et al.; Fonken et al.)。中枢時計遺伝子 *Bmal1* を欠損させたミクログリア特異的マウスでは、覚醒度の上昇とレム睡眠の低下が見られた (Iweka et al.)。Toll-like receptor (TLR) は、様々な病原細菌に含まれる特定の分子群の構造パターンを認識するパターン認識受容体 (PRR) で、MyD88 はアダプター分子として機能している。Esen らは MyD88 ノックアウトマウスにおいて、脳のミクログリアの LPS に対する応答性が著しく低く、非常に炎症反応を起こしにくいことを見出した (Esen and Kielian)。我々は MyD88 ノックアウトマウスを用いて、健常マウスにおけるミクログリアによるシナプス貪食とシナプスアポトーシスの概日リズムの乱れが、不眠やうつ様行動の原因の一つであることを示してきた (Choudhury, Mikami, et al.)。逆に、敗血症関連脳症 (SAE) におけるミクログリアの過剰刺激は、不眠症の悪化や認知症など、びまん性の脳機能障害や長期的な認知機能障害をもたらすことも知られている。ミクログリアによる DA 受容体 (DR) の発現はよく知られているが、神経炎症に寄与するミクログリアにおける DR の生理的・病理的意義は依然不明な点が多い。

2. 研究の目的

本研究は、まず、睡眠中の脳のシナプス可塑性を正常に保つためにミクログリアの反応を制御する分子を明らかにし、最終的には、これらのプロセスが生体内にどのように影響するかを明らかにした。これにより、睡眠を維持するために神経細胞活動を調整する、ミクログリア細胞の応答を制御する分子の詳細な理解への道が開かれることになる。ミクログリアは、SAE やせん妄の神経炎症を引き起こす主要な役割を担っている。このため、本研究では、SAE における神経化学的变化を明らかにし、この疾患における不眠症の病態生理の解明に寄与することができる。また、ミクログリアは様々な神経伝達物質受容体を発現しており、本研究では、SAE の症状改善や保護に期待できる選択的な神経伝達物質受容体を同定した。

3. 研究の方法

2つのワークパッケージで目的を達成しました。

パッケージ1:

動物: C57/BL6 バックグラウンドの MyD88 ノックアウトマウスと野生型マウスを用いて研究を行った (Choudhury, Mikami, et al.)。

行動実験: 行動実験のすべてのバッテリーは、1つのグループにおいて1日1回の盲検法で実施した (Choudhury, Mikami, et al.)。

脳波測定: 脳波測定は、前述と同様に実施した (Choudhury, Mikami, et al.)。

qPCR: マウス前頭皮質組織から Total RNA を採取し、qPCR を前述のように実施した。

HPLC: PFC 組織のモノアミン含有量を HPLC で測定した (Choudhury, Mikami, et al.)。

フローサイトメトリー: マウス前頭皮質組織を、CD11b および CD45 を用いた FACS にて処理し、その後、組織を分析した (Choudhury, Mikami, et al.)。

ファゴサイトーシスアッセイ: 初代培養ミクログリアを使って、貪食アッセイを実施した (Choudhury, Mikami, et al.)。

パッケージ2:

LPS 誘発ラットせん妄モデル: LPS をラットに腹腔内注射し、脳波記録、サンプリング、行動実験などを行った (Nishikawa, Choudhury et al.)。

薬物投与: 生理食塩水または LPS を投与したラットに、L-DOPA を 2.5mg/mL の用量で 14:00 および 17:00 に2回皮下注射した。ドーパミン D1 受容体アゴニストである SKF は 13:00 に 0.5 mg/kg を腹腔内投与した (Nishikawa, Choudhury et al.)。

組織採取: 無作為に選択したラットの mPFC 組織を収集し、qPCR を行った。一部のラットは免疫組織化学 (IHC) 解析を行った (Nishikawa, Choudhury et al.)。

qPCR: 前頭皮質から全 RNA を収集した (Nishikawa, Choudhury et al.)。

免疫組織化学: パッケージ1と同じ (Nishikawa, Choudhury et al.)。

酵素結合免疫吸着アッセイ: DR が介在する cAMP 応答は、酵素結合免疫吸着法 (ELISA) キットを用いて、細胞内 cAMP レベルを測定することにより評価した (Nishikawa et al.)。

蛍光活性化セルソーティング: パッケージ1のフローサイトメトリーと同じだが、サンプルを保存し、qPCR 用に処理した (Nishikawa, Choudhury et al.)。

脳波 (EEG) / 筋電図 (EMG): パッケージ1と同じ (Nishikawa, Choudhury et al.)。

4. 研究成果

パッケージ1: ミクログリアと睡眠: 炎症機序の関与

MyD88 ノックアウトマウスにおける睡眠時間の短縮

日中のみ (ZT0-ZT12) MyD88 ノックアウトマウスは覚醒率が2倍増加し、ノンレム (NREM) 睡眠率が1/3減少した。しかし、この時期のレム睡眠時間には、MyD88 ノックアウトマウスと野生型マウスとの間に有意差はなかった。興味深いことに、MyD88 ノックアウトマウスは、ZT1とZT9の間で睡眠覚醒頻度の一貫したパターンを示したが、これは野生型マウスでは明らかでなかった。夜間 (ZT13-ZT23) では、MyD88 ノックアウトマウスと野生型マウスとの間で、覚醒、NREM、REM 睡眠時間の割合に差はなかった。

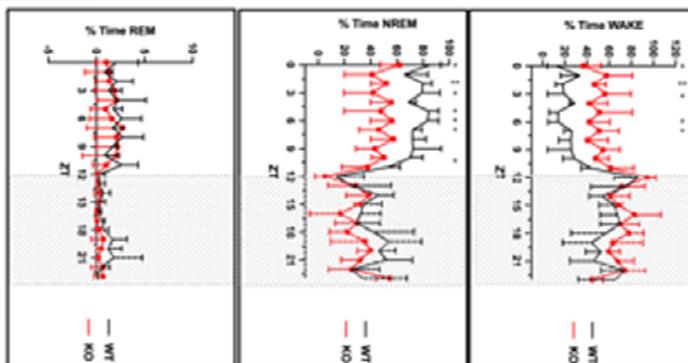


図1

不眠症とうつ病は相互に関連していることから、次に、うつ病行動を検索するために研究を拡張した[図1] (Choudhury, Mikami, et al.).

MyD88 ノックアウトマウスは認知機能障害と抑うつ行動を引き起こす

MyD88 ノックアウトマウスが抑うつ行動を示すかどうかを調べるため、尾懸垂試験 (TST) およびスクロースプレファレンス試験 (SPT) を実施した。TST では、MyD88 ノックアウトマウスは野生型マウスよりも無動時間が長くなっていった。また、MyD88 ノックアウトマウスと野生型マウスを分離して SPT を実施し、抑うつ行動の有無を確認した。野生型マウスと比較して、MyD88 ノックアウトマウスはスクロース飲料への嗜好性が低下し、甘い飲料への興味も示さなかったことから、MyD88 ノックアウトマウスが無気力などの症状を示すことがわかった (Choudhury, Mikami, et al.).

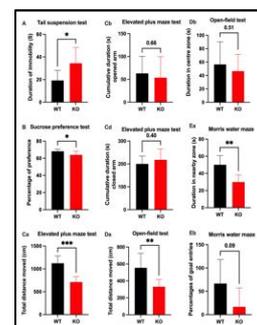


図2

MyD88 ノックアウトマウスは、野生型マウスと比較して、ゴールに到達したマウスの数に有意な差は見られなかったが、プラットフォーム付近での滞在時間が短く、MyD88 ノックアウトマウスの認知機能障害が示された

[図2] (Choudhury, Mikami, et al.).

MyD88 ノックアウトマウスにおける神経化学的変化

MyD88 ノックアウトマウスの行動変化を考慮し、PFC が上記の行動変化に寄与していることから、PFC 脳組織中のノルアドレナリン (NA)、セロトニン (5-HT)、ドーパミン (DA) 含有量を定量した。ZT1 および ZT13 で組織サンプルを採取し、組織サンプル中の上記アミンの含有量を測定した (n = 4)。その結果、MyD88 ノックアウトマウス、野生型マウスともに、NA 含量は明所 (ZT1) で低く、暗所 (ZT13) で高いことが示された。同様に、NA 含量の日内リズムシナリオは、我々の先行研究でも報告されている。一方、5-HT や DA 含量のリズム変化は検出されなかった。MyD88 ノックアウトマウスの 5-HT 含量は ZT1 および ZT13 の両方で低く、MyD88 ノックアウトマウスで観察されたうつ状態は、おそらくうつ病行動に関連していると思われる[図3] (Choudhury, Mikami, et al.).

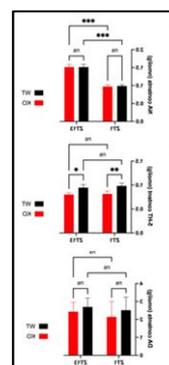


図3

MyD88 ノックアウトマウスのミクログリアは日内リズムに乱れを示す

我々は以前の研究で、ミクログリアの日内リズムが正常な睡眠の維持に参与していることを報告した。この知見によると、貪食作用を促進する補体 C3b の受容体である CD11b の蛍光標識抗体の平均蛍光強度 (MFI) は、ZT13 マウスよりも野生型の ZT1 のミクログリアにおいて高いことが判明した。逆に、MyD88 ノックアウトマウスのミクログリアでは CD11b の発現がやや弱く、CD11b の発現に大きな日内変動は見られなかった。CD45 は、タンパク質チロシンホスファターゼで、ミクログリアとすべての白血球に発現している。野生型マウスと MyD88 ノックアウトマウスの両方で、CD45 はその MFI の測定によると同様の発現パターンを示した。F4/80 はミクログリアの貪食に関連するタンパク質で、F4/80 の MFI は ZT13 で野生型マウスでは著しく低下したが MyD88 ノックアウトマウスでは低下していなかった。さらに、野生型マウスでは、CD11b と CD45 の高発現を伴うヒストグラムの二峰性のピーク (黒三角で示す) の形成は ZT1 のみに現れ、ZT13 には現れなかった。MyD88 ノックアウトマウスでは、どの時点でもこのミクログリア細胞集団は観察されなかった[図4] (Choudhury, Mikami, et al.).

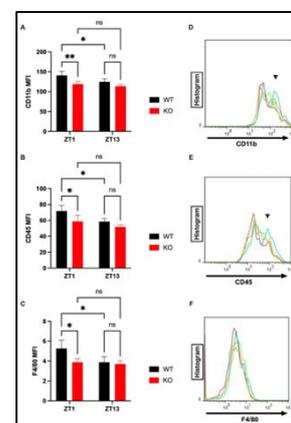


図4

MyD88 ノックアウトマウスのミクログリアは、形態と貪食能に変化を示す

MyD88 ノックアウトマウスから調製した初代培養ミクログリアは、小さく複雑な形態を示し、前方散乱と側方散乱の値が低く、MyD88 の欠損によりミクログリアの貪食作用が抑制された[図 5] (Choudhury, Mikami, et al.).

MyD88 ノックアウトマウスは、シナプスオプソニン化の欠損を示す

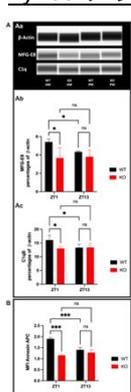


図 6

シナプスのオプソニン化は、正常な脳においてミクログリアによる貪食除去を促進し、正常な睡眠の維持に必要である。

野生型マウスと MyD88 ノックアウトマウスを用い、C1qB と MFG-E8 によるシナプスオプソニン化を検討した。野生型マウスでは、ZT1 のシナプトソーム画分に ZT13 よりも高い C1qB と MFG-E8 の発現が検出された。しかし、MyD88 ノックアウトマウスのシナプトソームでは、このような C1qB と MFG-E8 の発現の日内変動は観察されなかった。アネキシン V は、細胞がアポトーシス変化を起こすと細胞膜の外葉に現れるホスファチジルセリンに結合するので、アポトーシス変化のマーカーとしてのシナプトソームへのアネキシン V の結合を、APC 標識アネキシン V の MFI からフローサイトメトリーで定量化した。シナプトソームへのアネキシン V の結合を定量化したところ、野生型マウスでは ZT3 に比べ ZT1 でのアネキシン V の結合が増加したが、MyD88 ノックアウトマウスではアネキシンの日内発現変化はなく、野生型マウスでは大脳皮質 ZT1 でシナプスアポトーシスが発生したが MyD88 ノックアウトマウスでは発生しなかった [図 6] (Choudhury, Mikami, et al.).

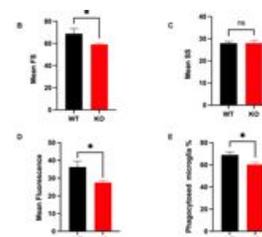


図 5

パッケージ 2: マイクログリア・標的とすることで、せん妄における睡眠障害を改善する

ミクログリアにおけるドーパミン受容体 (DR) 発現量

初代培養ラットミクログリアから抽出した RNA を逆転写反応により cDNA に変換し、qPCR で解析して DR mRNA の発現を測定した。図右に示すように、培養ミクログリアでは D1R と D4R が有意に発現し、D2R、D3R、D5R は弱く発現していた。D1R は G タンパク質である G_s と会合し、アゴニスト-D1R 結合体により細胞内 cAMP レベルが上昇していることが判明した。D1R が機能しているかどうかを確かめるため、cAMP 特化 PDE IV 阻害剤の rolipram 存在下で細胞内 cAMP レベルを計測して培養し、ミクログリアの D1R に対する応答を評価した。D1R の特異的アゴニストである 81297 (SKF) は cAMP レベルを増加させたが、DA では増加しなかった。cAMP 誘導性物質はミクログリアによる LPS 誘発炎症応答を抑制した。DA と SKF は、cAMP の作用にかなりの違いがあるにもかかわらず、IL-1 β と TNF α の発現を同程度に抑制した。

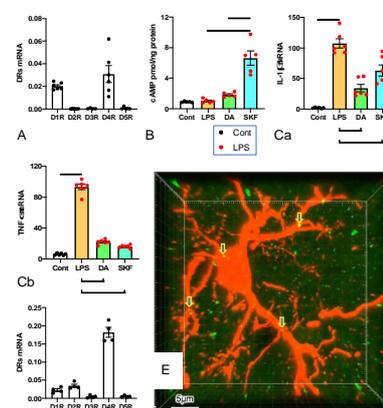


図 7

DR が脳実質のミクログリアに発現しているかどうかを確認するために、正常な成体雄 Wistar ラットの前頭前野のミクログリアを FACS によって収穫し、qPCR によって DR の mRNA 発現を測定した。一方、D3R と D5R の発現はごくわずかであった。前頭前野のミクログリアにおける D1R タンパク質の発現を確認するため、免疫組織化学染色を行ったところ、D1R 化学蛍光は Iba1+ミクログリア細胞上にスポット状に分布した (図 7) (Nishikawa, Choudhury et al.).

LPS によるせん妄モデルラットにおける検討

せん妄患者において DA 値の上昇が報告されている。D2R 拮抗薬であるハロペリドールは、せん妄患者に対して鎮静剤として投与されている。本研究では、脳内 DA レベルがミクログリア活性や神経炎症に影響するかどうかを調べるため、正常な成体 Wistar ラットに LPS を腹腔内投与し、ラットせん妄モデルを作成した。LPS 投与群では DA レベルが経時的に上昇し、NA レベルはコントロール群の前頭前野で朝 8 時に午後 8 時に比べて有意に低下した。しかし、この変化は LPS 投与群では消失した。5-HT に関しては、LPS 投与による影響は特に見られなかった (図 8) (Nishikawa, Choudhury et al.).

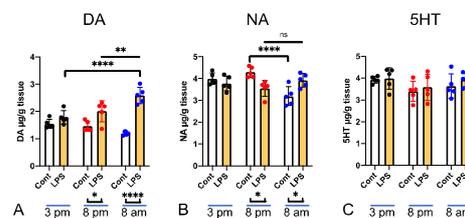


図 8

せん妄モデルラットの睡眠・覚醒障害

誘発ラットせん妄モデルによる睡眠・覚醒リズムの問題を確認するため、LPS 投与 4 時間後に脳波と筋電図を記録したところ、覚醒時間が長くなり、睡眠時間が短くなった。投与開始から 7 時間後の暗黒期（ラットの覚醒期）には、NREM 睡眠時間が増加し、覚醒時間が減少しており、睡眠・覚醒障害が発生していることがわかる。一方、LPS 投与 19 時間後の明期では、脳波測定結果において、コントロール群と LPS 群の間に有意差は見られなかった（図 9）（Nishikawa, Choudhury et al.）。

LPS 誘発せん妄モデルにおける前頭前野の神経炎症

神経炎症は、せん妄の病因に重要な役割を果たす。ラットに LPS と vehicle を投与して 9 時間後に FACS を行い、CD45 と CD11b の発現に基づいて前頭前野からミクログリアを収集した。ミクログリアから RNA を抽出し、cDNA に変換し、qPCR を実施した。その結果、LPS 投与ラットの前頭前野から採取したミクログリアでは、コントロールラットの前頭前野から採取したミクログリアよりも IL-1 β と TNF α の発現量が高いことが判明した。このことは、ミクログリアが炎症性サイトカインの供給源であることを示している。LPS 投与 4 時間後（午後 3 時）、9 時間後（午後 8 時）、21 時間後（翌日午前 8 時）に、前頭前野のサイトカイン発現の動的変化を評価した。サイトカイン発現は午後 3 時にすでに増加していた。IL-1 β の発現は午前 8 時まで増加し、TNF α の発現は午前 8 時まで著しく減少した。これは、この時間帯に前頭前野の DA が増加していることと関係しており、DA が TNF α の発現を抑制している可能性を考慮して、LPS 投与翌日に D1R 拮抗薬 SCH23390（1mg/kg）を投与したが、TNF α の発現が増加した。したがって、LPS 投与翌日の TNF α 発現の低下には内因性 DA が関与していると推測される（図 10）（Nishikawa, Choudhury et al.）。

LPS 誘発せん妄モデルに対する DA の効果

SKF を 0.5mg/kg で午後 1 回投与 SKF 投与により IL-1 β （Aa）、TNF α （Ab）の発現を抑制し、運動機能を改善した（Dc）N=7。解析には、Tukey の多重比較検定付き One-way ANOVA を使用した。以上の結果から、ドーパミンは、LPS を投与した被験者の脳において、主に D1R を介して、ミクログリアの炎症性活性化を抑制することが示唆された。また、L-DOPA および SKF は、LPS 誘発ラットせん妄モデルの脳における神経炎症を改善する可能性がある。LPS 投与群に、午後 1 時、午後 4 時、午後 7 時にそれぞれ 2.5 mg/kg の L-DOPA を皮下注射した。L-DOPA 最終投与から 1 時間後、ラットの前頭前野 Tissue を採取した。L-DOPA 投与により、LPS 投与ラットの前頭前野における IL-1 β および TNF α の発現は抑制されたが、DA 量は増加した。また、D4R アンタゴニストである CLZ を L-DOPA と同時に投与すると、IL-1 β と TNF α の発現抑制効果が増強された。このように、D4R は D1R を介した DA の抑制効果に一部拮抗し、D1R アゴニストである SKF の作用により、IL-1 β と TNF α の発現が著しく低下し、ラットの活動性が顕著に改善したことが推察される（図 11）（Nishikawa, Choudhury et al.）。

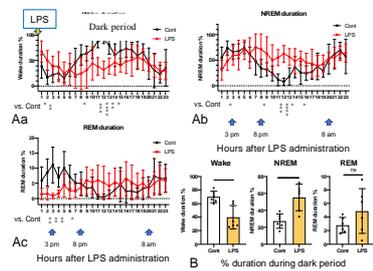


図 9

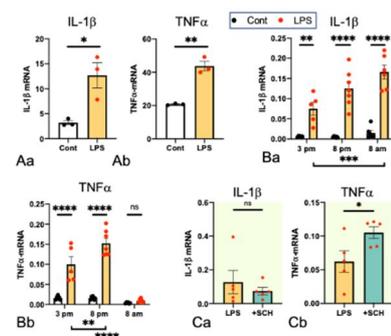


図 10

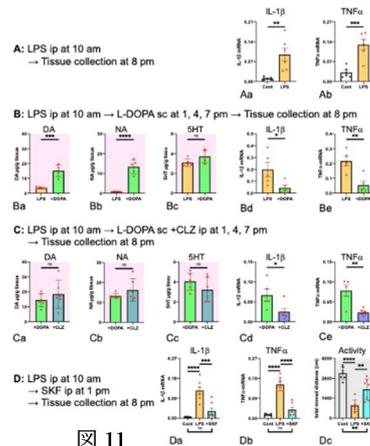


図 11

L-DOPA による IL-1 β と TNF α の発現抑制効果が増強された。このように、D4R は D1R を介した DA の抑制効果に一部拮抗し、D1R アゴニストである SKF の作用により、IL-1 β と TNF α の発現が著しく低下し、ラットの活動性が顕著に改善したことが推察される（図 11）（Nishikawa, Choudhury et al.）。

<引用文献>

- Choudhury, M. E., et al. "Insomnia and Depressive Behavior of Myd88-Deficient Mice: Relationships with Altered Microglial Functions." *J Neuroimmunol* 363 (2022): 577794.
- Choudhury, M. E., et al. "Phagocytic Elimination of Synapses by Microglia During Sleep." *Glia* 68.1 (2020): 44-59.
- Esen, N., and T. Kielian. "Central Role for Myd88 in the Responses of Microglia to Pathogen-Associated Molecular Patterns." *J Immunol* 176.11 (2006): 6802-11.
- Fonken, L. K., et al. "Microglia Inflammatory Responses Are Controlled by an Intrinsic Circadian Clock." *Brain Behav Immun* 45 (2015): 171-9.
- Iweka, C. A., et al. "Myeloid Deficiency of the Intrinsic Clock Protein Bmal1 Accelerates Cognitive Aging by Disrupting Microglial Synaptic Pruning." *J Neuroinflammation* 20.1 (2023): 48.
- Nishikawa, Y., et al. "Anti-Inflammatory Effects of Dopamine on Microglia and a D1 Receptor Agonist Ameliorates Neuroinflammation of the Brain in a Rat Delirium Model." *Neurochem Int* 163 (2023): 105479.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件/うち国際共著 17件/うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Nishikawa Yuki, Choudhury Mohammed E., Mikami Kanta, Matsuura Taisei, Kubo Madoka, Nagai Masahiro, Yamagishi Satoru, Doi Tomomi, Hisai Manami, Yamamoto Haruto, Yajima Chisato, Nishihara Tasuku, Abe Naoki, Yano Hajime, Yorozyua Toshihiro, Tanaka Junya	4. 巻 163
2. 論文標題 Anti-inflammatory effects of dopamine on microglia and a D1 receptor agonist ameliorates neuroinflammation of the brain in a rat delirium model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 105479 ~ 105479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2023.105479	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 Takeda Haruna, Yoshimura Yumiko, Takagi Masahiro, Sato Arisa, Kihara Nanako, Choudhury Mohammed E., Yano Hajime, Tanaka Junya	4. 巻 638
2. 論文標題 Bromovalerylurea modulates GABAA receptor-mediated inhibitory neurotransmission while inducing sleep	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 176 ~ 183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.11.062	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 Choudhury Mohammed E., Ozaki Saya, Miyae Noriyuki, Matsuura Taisei, Mikami Kanta, Islam Afsana, Kubo Madoka, Ando Rina, Yano Hajime, Kunieda Takeharu, Nagai Masahiro, Tanaka Junya	4. 巻 13
2. 論文標題 Chloride Intracellular Channel Protein 2 Promotes Microglial Invasion: A Link to Microgliosis in the Parkinson's Disease Brain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Sciences	6. 最初と最後の頁 55 ~ 55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/brainsci13010055	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 Utsunomiya Ryo, Mikami Kanta, Doi Tomomi, Choudhury Mohammed E., Jogamoto Toshihiro, Tokunaga Naohito, Ishii Eiiichi, Eguchi Mariko, Yano Hajime, Tanaka Junya	4. 巻 11
2. 論文標題 Rearing in an Enriched Environment Ameliorates the ADHD-like Behaviors of Lister Hooded Rats While Suppressing Neuronal Activities in the Medial Prefrontal Cortex	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 3649 ~ 3649
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11223649	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 Matsumoto Shirabe, Choudhury Mohammed E., Takeda Haruna, Sato Arisa, Kihara Nanako, Mikami Kanta, Inoue Akihiro, Yano Hajime, Watanabe Hideaki, Kumon Yoshiaki, Kunieda Takeharu, Tanaka Junya	4. 巻 16
2. 論文標題 Microglial re-modeling contributes to recovery from ischemic injury of rat brain: A study using a cytokine mixture containing granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2022.941363	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 Yamanishi Yuki, Choudhury Mohammed Emamussalehin, Yoshida Akira, Hosokawa Yuko, Miyaue Noriyuki, Tada Satoshi, Ando Rina, Murakami Shinobu, Miyamoto Hitoshi, Nagai Masahiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Impact of Intestinal Bacteria on Levodopa Pharmacokinetics in <scp>LCIG</scp> Therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Movement Disorders Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 362 ~ 368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mdc3.13417	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 Tada Satoshi, Choudhury Mohammed E., Kubo Madoka, Ando Rina, Tanaka Junya, Nagai Masahiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Zonisamide Ameliorates Microglial Mitochondriopathy in Parkinson 's Disease Models	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Sciences	6. 最初と最後の頁 268 ~ 268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/brainsci12020268	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 Ando Rina, Yamanishi Yuki, Tada Satoshi, Miyaue Noriyuki, Choudhury Mohammed Emamussalehin, Nagai Masahiro	4. 巻 67
2. 論文標題 Utility of Rectus Abdominis Ultrasound as a Respiratory Function Test for Amyotrophic Lateral Sclerosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Respiratory Care	6. 最初と最後の頁 520-525
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4187/respcare.09317	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 Taguchi Satoru, Choudhury Mohammed E., Mikami Kanta, Utsunomiya Ryo, Yano Hajime, Tanaka Junya	4. 巻 46
2. 論文標題 Treadmill Exercise as a Preventive Measure Against Age-Related Anxiety and Social Behavioral Disorders in Rats: When Is It Worth Starting?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Rehabilitation Medicine	6. 最初と最後の頁 320 ~ 328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5535/arm.22105	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 Ryutaro Nishioka, Yusuke Nishi, Mohammed E. Choudhury, Riko Miyaike, Ayataka Shinnishi, Kensuke Umakoshi, Yasutsugu Takada, Norio Sato, Mayuki Aibiki, Hajime Yano, Junya Tanaka	4. 巻 19
2. 論文標題 Surgical stress quickly affects the numbers of circulating B-cells and neutrophils in murine septic and aseptic models through a 2 adrenergic receptor	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Immunotoxicology	6. 最初と最後の頁 8-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/1547691X.2022.2029630	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 Mohammed E. Choudhury, Kanta Mikami, Yuiko Nakanishi, Taisei Matsuura, Ryo Utsunomiya, Hajime Yano, Madoka Kubo, Rina Ando, Jun Iwanami, Masakatsu Yamashita, Masahiro Nagai, JunyaTanaka	4. 巻 363
2. 論文標題 Insomnia and depressive behavior of MyD88-deficient mice: Relationships with altered microglial functions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 577794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2021.577794	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 Choudhury, M.E., Miyanishi, K., Takeda, H., Tanaka, J.	4. 巻 22
2. 論文標題 Microglia and the aging brain: Are geriatric microglia linked to poor sleep quality?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22157824	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 Saya Ozaki, Akihiro Umakoshi, Hajime Yano, Shota Ohsumi, Yutaro Sumida, Erika Hayase, Eika Usa, Afsana Islam, Mohammed E. Choudhury, 12名省略, JunyaTanaka	4. 巻 23
2. 論文標題 Chloride intracellular channel protein 2 is secreted and inhibits MMP14 activity, while preventing tumor cell invasion and metastasis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neoplasia	6. 最初と最後の頁 754-765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neo.2021.06.001	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 Mohammed E. Choudhury, Yuka Kigami, Junya Tanaka	4. 巻 22
2. 論文標題 Dual Roles of Microglia in the Basal Ganglia in Parkinson 's Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3907
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22083907	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 Jogamoto Toshihiro, Utsunomiya Ryo, Sato Arisa, Kihara Nanako, Choudhury Mohammed E., Miyanishi Kazuya, Kubo Madoka, Nagai Masahiro, Nomoto Masahiro, Yano Hajime, Shimizu Yusuke I., Fukuda Mitsumasa, Ishii Eiichi, Eguchi Mariko, Tanaka Junya	4. 巻 141
2. 論文標題 Lister hooded rats as a novel animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 104857 ~ 104857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2020.104857	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 Choudhury Mohammed E., Kigami Yuka, Tanaka Junya	4. 巻 22
2. 論文標題 Dual Roles of Microglia in the Basal Ganglia in Parkinson 's Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3907 ~ 3907
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22083907	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 Nishihara Tasuku, Tanaka Junya, Sekiya Keisuke, Nishikawa Yuki, Abe Naoki, Hamada Taisuke, Kitamura Sakiko, Ikemune Keizo, Ochi Shinichiro, Choudhury Mohammed E., Yano Hajime, Yorozyua Toshihiro	4. 巻 134
2. 論文標題 Chronic constriction injury of the sciatic nerve in rats causes different activation modes of microglia between the anterior and posterior horns of the spinal cord	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 104672 ~ 104672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2020.104672	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

[学会発表] 計4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Choudhury ME, Nishikawa Y, Mikami K, Yano H, Nagai M, Yamagishi S, Yorozyua T, Tanaka J.
2. 発表標題 Systemic infection triggers a dopamine surge that suppresses microglial inflammation via dopamine D1 receptor. Novel insights into glia function & dysfunction
3. 学会等名 Novel insights into glia function & dysfunction, Awaji, Japan (国際学会)
4. 発表年 2023年 ~ 2024年

1. 発表者名 急性神経炎症は、ドーパミン受容体D1Rを介してミクログリアの炎症を抑制するドーパミンサージを引き起こす
2. 発表標題 チョードリモハメッド エ, 西川裕喜, 山本 温人, 矢野元, 永井, 将弘, 萬家 俊博, 田中潤也
3. 学会等名 第66回日本神経化学学会大会 合同大会
4. 発表年 2023年 ~ 2024年

1. 発表者名 Neuro-rescuable effects of Levodopa following a 6-OHDA lesion: Target microglia
2. 発表標題 Choudhury Mohammed E, Miyaue Noriyuki, Nagai Masahiro, Tanaka Junya
3. 学会等名 第32回日本病態生理学会大会
4. 発表年 2023年 ~ 2024年

1. 発表者名 Choudhury ME, Nishikawa Y, Hajime Y, Yorozuya T, Tanaka J.
2. 発表標題 Acute neuroinflammation triggers a dopaminergic surge: a D1 dopamine receptors mediated compensatory role against inhibited spontaneous activity and sleep disturbances.
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年～2023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
---------------------------	-----------------------	----

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