

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08211

研究課題名（和文）炎症細胞とグリアのクロストークによる新生児低酸素性虚血性脳症への新規低体温療法

研究課題名（英文）new therapy for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy by the crosstalk between inflammatory cells and glial cells

研究代表者

青山 峰芳（Aoyama, Mineyoshi）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（薬学）・教授

研究者番号：70363918

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：周産期医療の進歩により新生児の救命率は改善したが、中枢神経の後遺症に苦しむ患児を救うことは未だ切実な課題である。低体温療法の普及により、多くの新生児低酸素性虚血性脳症（HIE）患者の予後を改善しているが、課題が存在する。本研究では、低体温療法の作用メカニズムの解明と至適化に向けた基礎研究を計画した。その結果、脳内の炎症に關与するミクログリアやアストロサイトのHIEにおける細胞傷害性の活性化が低温度環境で抑制され、そのメカニズムに温度感受性チャネルTRPV4などが關与することを明らかにした。本研究を進展させることで、新生児医療におけるよりよい脳保護治療を提案することが期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、いまだ謎の多い脳保護治療である低体温療法の作用メカニズムの解明につながる成果であり、医療現場で効果が不十分な症例や他の合併症によって低体温療法を断念する症例に対する、新たな治療提案につながる。周産期医療の進歩の中で中枢神経の後遺症に苦しむ患児を救う提案である。子育て世代の誰もが直面するかもしれない出産におけるリスクの克服は少子化社会において社会的波及効果が期待できる。

研究成果の概要（英文）：The development of the perinatal medicine can make the survival rate of newborn better. However, there are still severe issues about neurological sequelae in newborn after the intensive therapy. Hypothermic therapy has the neuroprotective effect on neonatal hypoxic ischemic encephalopathy (HIE). The therapeutic mechanism has not been clarified. In this study, we would show the mechanism of HIE and more effective therapy based on hypothermic therapy. In the cellular analysis, microglia and astrocyte had toxic activation under hypoxic ischemic conditions. However, hypothermic culture suppressed microglial toxic activation and astrocyte toxic activation. In the animal model analysis, hypothermic condition suppressed brain damage by the toxic activation of glial cells. These results may suggest a novel therapeutic approach to complement hypothermia therapy.

研究分野：小児科学

キーワード：新生児低酸素性虚血性脳症 低体温療法 脳内炎症 グリア 微小環境

1. 研究開始当初の背景

周産期医療の進歩により新生児の救命率は著しく改善した一方で、中枢神経の後遺症に苦しむ患児を救うことは本人や家族や新生児医療関係者にとって切実な課題である。中枢神経の後遺症の主な原因となる新生児仮死は成熟児 1000 に対して 2-4 の頻度で起きる。新生児仮死にともなう、脳内の低酸素虚血と再灌流による傷害が新生児低酸素性虚血性脳症(HIE)を引き起こす。この HIE の治療法として現在有効性が認められているのは、低体温療法のみである。しかし低体温療法を施行しても 30-60%の症例では依然として予後不良であり、HIE に対する確実な治療法は未だに確立されていない。低体温療法は予後を改善する画期的な治療でありながら、その脳保護メカニズムについては十分に解明されていない。さらなる治療成績の向上および適応疾患の拡大のためには、基礎研究による詳細なメカニズムの解明は必須である。申請者はこれまで、中枢神経疾患とグリアの機能異常の関連について多くの報告をしてきた。さらに、新規の脳保護治療の可能性を検索する中で、造血ホルモンとして知られているエリスロポエチン(EPO)の脳保護効果に注目し、多くの知見を報告してきた。一連の研究成果をふまえ、グリア機能制御という観点から低体温療法の脳保護メカニズムを解明したい。

近年、急性および慢性の中枢神経損傷の共通の病態として Neuroinflammation という概念が注目されている。炎症には、常在するグリアであるミクログリアやアストロサイトの機能が中心である一方で、末梢から浸潤してくるマクロファージやリンパ球の機能も重要である。一見、炎症は傷害的なイメージが強く、実際に初期には炎症性サイトカインの放出をはじめとする活性化が生じる。一方で、その後の修復期の組織の再構築の時期には、炎症は保護因子の放出など重要な働きがある。すなわち、toxic stage から protective stage への smooth な移行をもたらすことが、後遺症を最小限に食い止め、中枢組織の再生につなげるために重要である。smooth な移行のカギとなるのが、微小環境にかかわるグリアと考えた。

本研究では、未だ謎の多い低体温療法の効果の本質を グリアによる Neuroinflammation の制御 という観点から明らかにし、より効果的な低体温療法の提案につなげることである。

2. 研究の目的

本研究の目的は、HIE に有効性が確認されている低体温療法の脳保護メカニズムの解明をグリアによる Neuroinflammation の制御に注目した脳内環境最適化という観点から明らかにすることである。これまで多くの臨床研究および基礎研究が報告されてきているが、低体温療法の脳保護メカニズムについては十分に解明されてきていない。本研究では、これまでの申請者の研究背景から、グリアの機能制御に注目して脳保護メカニズムを明らかにしていく。さらに、最新の知見である、炎症制御の観点からもグリアに注目していく計画である。

3. 研究の方法

HIE を模した *In vitro* および *In vivo* の実験により、低体温が細胞レベルおよび生体レベルでどのような効果があるか検討する。

1) *In vitro* 病態モデル:脳内細胞と脳内に侵入する炎症細胞への低温度環境が与える影響

培養グリア(アストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリア)、培養ニューロンに細胞傷害をあたえたのち、低温度環境下で培養を持続した結果得られる細胞の反応について解析する。

低酸素および低栄養下での培養(HIEモデル)

すでに申請者は、培養グリアおよび培養ニューロンを用いて、低酸素低栄養刺激後の低温度環境下での効果について解析を開始している。現在のところ、低酸素低栄養刺激によって活性化した培養ミクログリアにおいて、細胞傷害性を示す iNOS の発現が低温度環境下で培養することで早期に発現が抑制されることを確認した。さらに、培養アストロサイトにおいて、低酸素低栄養刺激によって発現誘導された細胞保護効果を示す EPO が低温度環境下で長期に発現を持続し、培養ニューロンの細胞保護に働くことを確認した(未発表データ)。引き続き詳細なメカニズムを明らかにしていく(文献 1,2 参照)。

申請者のこれまでの過剰な炎症反応(サイトカインストーム)の病態研究をふまえて解析を行う。さらに、BD Biosciences 社製の FACS Aria を用いて、骨髄からマクロファージやリンパ球を回収し、共培養することで培養グリアおよび培養ニューロンの変化を観察する。(文献 3,4,5 参照)

In vitro モデルにおける解析は、細胞レベルおよび分子レベルの解析として、細胞の形態変化およびアポトーシスシグナルを中心に蛍光免疫細胞染色などを用いて行う。遺伝子発現変化については、細胞傷害性因子および細胞保護因子を中心に行う。サイトカインの産生および活性酸素の産生を解析する。

(文献) (* は corresponding author であることを示す。)

1. Kako E, Kaneko N, Aoyama M, *et al.* *Stem Cells*. (2012) 30(10):2234-47.
2. Kato S, *Aoyama M, Kakita H, *et al.* *J Neurosci Res*. (2011) 89(10):1566-74.
3. Kakita H, *Aoyama M, *et al.* *Toxicol Appl Pharmacol*. (2013) 268(2):99-105.
4. Asai H, Kakita H, *Aoyama M, *et al.* *Cell Mol Neurobiol*. (2013) 33(3):393-4.
5. Kakita H, *Aoyama M, *et al.* *Toxicol Appl Pharmacol* (2009) 238(1):56-63.

2) In vivo 病態モデル: 脳内細胞と脳内に侵入する炎症細胞への低温度環境が与える影響

病態を模したモデルラットを用い、傷害後低温状態におくことで死亡率、神経学的症状の改善がみられるかを検討する。さらに脳の凍結切片を作成し免疫染色を行い、脳傷害の部位、程度、病変部でのグリアの集積、形態変化などを検討する。

低酸素性虚血性疾患モデルの解析(HIE モデル)

生後 1 週齢ラット(正期産児相当)の中大脳動脈結紮モデルを作成する。

上記のモデル動物作成の技術は、研究室ですでに確立しており、多くの成果を報告してきた。(文献 1,2,3,4,5 参照)

(文献) (* は corresponding author であることを示す。)

1. Tamura T, *Aoyama M, Kakita H, *et al.* *Brain Res*. (2017) 1662:65-74.
2. Nagaya Y, *Aoyama M, Kakita H, *et al.* *Eur J Neurosci*. (2014) 40(11):3620-6.
3. Kako E, Kaneko N, Aoyama M, *et al.* *Stem Cells* (2012) 30(10):2234-47.
4. Oka Y, Uchida A, *Aoyama M, *et al.* *J Neurotrauma* (2005) 22(4):501-510
5. Uchida A, Oka Y, *Aoyama M, *et al.* *Mol Brain Res*. (2004) 126(2):129-136.

In vivo 病態モデルにおいても細胞レベルおよび分子レベルでの解析を行うため、傷害後低温状態にさらしたラットの脳を回収し、Milteny Biotech 社製の gentle MACS によりマイルドに単細胞化したのち、BD Biosciences 社製の FACS Verse を用いて、全脳細胞の中からグリアおよびニューロンの表面抗原の発現の変化を解析する。さらに、BD Biosciences 社製の FACS Aria を用いて、特定の細胞集団を回収し、活性化マーカーである炎症性サイトカインや神経保護因子の発現を定量的 RT-PCR によって解析し、細胞レベルでの変化を遺伝子発現の変化によって比較検討する。FACS Aria によって回収された細胞については、培養を継続することで詳細な細胞反応性の変化を形態変化および遺伝子発現の変化として解析を行う。

上記解析技術は、研究室ですでに確立しており、多くの成果を報告してきた。(文献 1,2 参照)

(文献) (* は corresponding author であることを示す。)

1. Goto Y, *Aoyama M, Kakita H, *et al.* *Stem Cells*. (2016) 34(11):2733-2743.
2. *Aoyama M, Kakita H, *et al.* *J Neurosci Res*. (2012) 90(12):2272-80.

3) In vitro および in vivo 病態モデルの解析からのより効果的な低体温療法の提案の可能性

HIE に対する低体温療法に関しては、国内外の優れた臨床研究が発表されており、その有効性は証明されている。本研究では、HIE に対する低体温療法によるグリア機能制御を明らかにすることを目指す。より詳細な治療メカニズムを明らかにすることで、より効果的な治療デザインを提案できる。もしも、十分な効果が得られなかった場合は、補完する治療として神経保護因子としての EPO の投与、炎症シグナルの中心をなす NF- κ B シグナルの阻害剤の併用投与を試みる。その結果、低体温療法のみでは十分でなかった治療を補完し、新たな治療ミックスとして提示することができる。

4. 研究成果

細胞レベルの解析において、培養グリア、培養ニューロンを低酸素および低栄養状態に暴露することで細胞傷害をあたえたのち、低温度環境下で培養を持続した結果得られる細胞の反応について解析を行った。生体レベルの解析において、新生児低酸素性虚血性脳症(HIE)モデルラットの作製をおこなった。生後 7 日齢ラット左総頸動脈結紮の後に低酸素負荷を加えることで一側性に脳傷害を誘導できた。脳傷害の部位、程度を確認し、低温環境により脳障害性が改善することを確認した。HIE モデルラットに実験的低体温療法を施した後、immunopanning 法によりマイクログリアを分取した。分取したマイクログリアにおける遺伝子発現解析の結果、炎症性サイトカインの発現が強く誘導されていることを確認した。さらに、低体温療法群ではこれらの因子の発現誘導が抑制された。

アストロサイトにおいて神経保護因子としての EPO の発現が低酸素および低栄養状態では抑制され、低温度環境下で長期に発現を持続し、培養ニューロンのアポトーシスを抑制することで細胞保護に働くことを確認した。(文献 1 参照)

蘇生後脳症モデルラットから分取したマイクログリアにおいて、炎症性サイトカインの発現が強く誘導され、低体温療法群ではこれらの傷害性因子の発現誘導が抑制された。さらに、低温度環境下のマイクログリアにおける温度感受性チャネルTRPV4に着目した。TRPV4阻害剤が低温度環境と同様に、マイクログリアの炎症性サイトカイン産生や貪食能を抑制し、低温度環境下でのTRPV4活性化剤が低温環境によるマイクログリア活性化抑制効果を打ち消すことを明らかにした。(文献2参照)

以上から、低体温療法の作用メカニズムについて、アストロサイトにおけるEPO産生やマイクログリアにおけるTRPV4シグナルの関与があることが明らかになった。本研究により、新生児医療におけるよりよい低体温療法を提案し、新生児期中枢神経疾患の後遺症の予防法開発につながることを期待できる。

(文献) (* は corresponding author であることを示す。)

1. Toriuchi K, *Aoyama M, et al. *J Neuroinflammation*. (2020) 17:141
2. Fukuda N, *Aoyama M, et al. *Neurochem Res*. (2024) 49(3):800-813.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 31件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Takeshita Satoru, Kakita Hiroki, Nakamura Nami, Mori Mari, Toriuchi Kohki, Aoki Hiromasa, Inoue Yasumichi, Hayashi Hidetoshi, Yamada Yasumasa, Aoyama Mineyoshi	4. 巻 377
2. 論文標題 Thrombopoietin exerts a neuroprotective effect by inhibiting the suppression of neuronal proliferation and axonal outgrowth in intrauterine growth restriction rats	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Experimental Neurology	6. 最初と最後の頁 114781 ~ 114781
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.expneurol.2024.114781	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 Nagasaka Mai, Miyajima Chiharu, Inoue Yasumichi, Hashiguchi Sakura, Suzuki Yuya, Morishita Daisuke, Aoki Hiromasa, Toriuchi Kohki, Katayama Ryohei, Aoyama Mineyoshi, Hayashi Hidetoshi	4. 巻 708
2. 論文標題 ID3 is a novel target gene of p53 and modulates lung cancer cell metastasis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 149789 ~ 149789
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2024.149789	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 Nagasaka Mai, Inoue Yasumichi, Nagao Yuji, Miyajima Chiharu, Morishita Daisuke, Aoki Hiromasa, Aoyama Mineyoshi, Imamura Takeshi, Hayashi Hidetoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 SET8 is a novel negative regulator of TGF- signaling in a methylation-independent manner	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 22877
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-49961-x	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 Fukuda Naoya, Toriuchi Kohki, Mimoto Rina, Aoki Hiromasa, Kakita Hiroki, Suzuki Yoshiaki, Takeshita Satoru, Tamura Tetsuya, Yamamura Hisao, Inoue Yasumichi, Hayashi Hidetoshi, Yamada Yasumasa, Aoyama Mineyoshi	4. 巻 49
2. 論文標題 Hypothermia Attenuates Neurotoxic Microglial Activation via TRPV4	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurochemical Research	6. 最初と最後の頁 800 ~ 813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11064-023-04075-8	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 Tokugawa Muneshige, Inoue Yasumichi, Aoki Hiromasa, Miyajima Chiharu, Ishiuchi Kan'ichiro, Tsurumi Kento, Kujirai Chisane, Morishita Daisuke, Matsuno Michiyo, Mizukami Hajime, Ri Masaki, Iida Shinsuke, Makino Toshiaki, Aoyama Mineyoshi, Hayashi Hidetoshi	4. 巻 175
2. 論文標題 Involvement of cardiac glycosides targeting Na/K-ATPase in their inhibitory effects on c-Myc expression via its transcription, translation and proteasomal degradation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 253 ~ 263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvad085	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 Owaki Reina, Aoki Hiromasa, Toriuchi Kohki, Inoue Yasumichi, Hayashi Hidetoshi, Takeshita Satoru, Kakita Hiroki, Yamada Yasumasa, Aoyama Mineyoshi	4. 巻 432
2. 論文標題 AMPK activators suppress cholesterol accumulation in macrophages via suppression of the mTOR pathway	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Experimental Cell Research	6. 最初と最後の頁 113784 ~ 113784
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2023.113784	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 Mori Mari, Takeshita Satoru, Nakamura Nami, Mizuno Yuki, Tomita Akiko, Aoyama Mineyoshi, Kakita Hiroki, Yamada Yasumasa	4. 巻 11
2. 論文標題 Efficacy of tolvaptan in an infant with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with holoprosencephaly: A case report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 World Journal of Clinical Cases	6. 最初と最後の頁 6262 ~ 6267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12998/wjcc.v11.i26.6262	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 Sugimura Naomi, Kubota Eiji, Mori Yoshinori, Aoyama Mineyoshi, Tanaka Mamoru, Shimura Takaya, Tanida Satoshi, Johnston Randal N., Kataoka Hiromi	4. 巻 72
2. 論文標題 Reovirus combined with a STING agonist enhances anti-tumor immunity in a mouse model of colorectal cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 3593 ~ 3608
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-023-03509-0	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 Nakamura Nami, Kakita Hiroki, Takagi Mizuki, Asai Shimpei, Asai Takafumi, Mori Mari, Takeshita Satoru, Ueda Hiroko, Aoyama Mineyoshi, Kishimoto Mayuko, Ito Kunihiro, Yamada Yasumasa	4. 巻 24
2. 論文標題 Successful Noninvasive Respiratory Management of an Infant with Bilateral Choanal Atresia and a Supernumerary Nostril Located on the Columella by a Mouthpiece: A Case Report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Journal of Case Reports	6. 最初と最後の頁 e939642
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12659/AJCR.939642	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 Izumi Kazuya, Aoki Hiromasa, Kakita Hiroki, Takeshita Satoru, Ueda Hiroko, Inoue Yasumichi, Hayashi Hidetoshi, Yamada Yasumasa, Aoyama Mineyoshi	4. 巻 23
2. 論文標題 The DNMT3B Inhibitor Nanaomycin A as a Neuroblastoma Therapeutic Agent	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Current Cancer Drug Targets	6. 最初と最後の頁 837 ~ 842
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1568009623666230522113645	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 Toriuchi Kohki, Kihara Toshie, Aoki Hiromasa, Kakita Hiroki, Takeshita Satoru, Ueda Hiroko, Inoue Yasumichi, Hayashi Hidetoshi, Shimono Yohei, Yamada Yasumasa, Aoyama Mineyoshi	4. 巻 24
2. 論文標題 Monocyte-Derived miRNA-1914-5p Attenuates IL-1 -Induced Monocyte Adhesion and Transmigration	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2829 ~ 2829
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24032829	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 Tozaki Yuri, Aoki Hiromasa, Kato Rina, Toriuchi Kohki, Arame Saki, Inoue Yasumichi, Hayashi Hidetoshi, Kubota Eiji, Kataoka Hiromi, Aoyama Mineyoshi	4. 巻 15
2. 論文標題 The Combination of ATM and Chk1 Inhibitors Induces Synthetic Lethality in Colorectal Cancer Cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 735 ~ 735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers15030735	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 Shimizu Yoshibumi, Taniya Koizumi Keiko, Tsutsumi Toshihiko, Kyogashima Mamoru, Kannagi Reiji, Iwaki Soichiro, Aoyama Mineyoshi, Tokumura Akira	4. 巻 58
2. 論文標題 Hypoxia increases cellular levels of phosphatidic acid and lysophospholipids in undifferentiated Caco 2 cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Lipids	6. 最初と最後の頁 93 ~ 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/lipd.12366	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 Takeshita Satoru, Kakita Hiroki, Asai Shimpei, Asai Takafumi, Mori Mari, Ueda Hiroko, Aoki Hiromasa, Aoyama Mineyoshi, Yamada Yasumasa	4. 巻 93
2. 論文標題 Thrombocytopenia and insufficient thrombopoietin production in human small-for-gestational-age infants	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatric Research	6. 最初と最後の頁 619 ~ 624
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41390-022-02107-7	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 Otsuka Yuto, Kondo Takao, Aoki Hiromasa, Goto Yoh, Kawaguchi Yohei, Waguri-Nagaya Yuko, Miyazawa Ken, Goto Shigemi, Aoyama Mineyoshi	4. 巻 151
2. 論文標題 IL-1 promotes osteoclastogenesis by increasing the expression of IGF2 and chemokines in non-osteoclastic cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2022.10.007	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 Aoki Hiromasa, Yamashita Misaaki, Hashita Tadahiro, Iwao Takahiro, Aoyama Mineyoshi, Matsunaga Tamihide	4. 巻 14
2. 論文標題 Generation of Brain Microvascular Endothelial-like Cells from Human iPS Cell-Derived Endothelial Progenitor Cells Using TGF- Receptor Inhibitor, Laminin 511 Fragment, and Neuronal Cell Culture Supplements	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 2697 ~ 2697
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics14122697	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 Nagasaka Mai, Miyajima Chiharu, Aoki Hiromasa, Aoyama Mineyoshi, Morishita Daisuke, Inoue Yasumichi, Hayashi Hidetoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Insights into Regulators of p53 Acetylation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 3825 ~ 3825
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11233825	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 Asai Takafumi, Kakita Hiroki, Nakamura Nami, Asai Shimpei, Mori Mari, Takeshita Satoru, Ueda Hiroko, Mizuno Yuki, Tomita Akiko, Aoyama Mineyoshi, Yamada Yasumasa	4. 巻 119
2. 論文標題 Hyperglycemia and Lactic Acidosis Associated with Linezolid Therapy in an Extremely Premature Infant	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neonatology	6. 最初と最後の頁 781 ~ 784
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000526702	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 Tamiya-Koizumi Keiko, Otoki Yurika, Nakagawa Kiyotaka, Kannagi Reiji, Mizutani Naoki, Suzuki Motoshi, Kyogashima Mamoru, Iwaki Soichiro, Aoyama Mineyoshi, Murate Takashi, Kitatani Kazuyuki, Kuga Takahisa, Mizutani Yasuyoshi, Tokumura Akira	4. 巻 611
2. 論文標題 Cellular concentrations of plasmalogen species containing a polyunsaturated fatty acid significantly increase under hypoxia in human colorectal cancer, Caco2 cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.04.061	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 Kondo Takao, Aoki Hiromasa, Otsuka Yuto, Kawaguchi Yohei, Waguri-Nagaya Yuko, Aoyama Mineyoshi	4. 巻 149
2. 論文標題 Insulin-like growth factor 2 promotes osteoclastogenesis increasing inflammatory cytokine levels under hypoxia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 93 ~ 99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2022.03.007	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 Kimura Yuka, Aoki Hiromasa, Soyama Tatsuki, Sakuragi Akira, Otsuka Yuto, Nomoto Akihiro, Yano Shigenobu, Nishie Hirotsada, Kataoka Hiromi, Aoyama Mineyoshi	4. 巻 39
2. 論文標題 Photodynamic therapy using mannose-conjugated chlorin e6 increases cell surface calreticulin in cancer cells and promotes macrophage phagocytosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medical Oncology	6. 最初と最後の頁 82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12032-022-01674-3	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 Joyo Yuji, Kawaguchi Yohei, Yonezu Hiroki, Senda Hiroya, Yasuma Sanshiro, Shiraga Hiroo, Nozaki Masahiro, Aoyama Mineyoshi, Asai Kiyofumi, Murakami Hideki, Waguri-Nagaya Yuko	4. 巻 70
2. 論文標題 The Janus kinase inhibitor (baricitinib) suppresses the rheumatoid arthritis active marker gliostatin/thymidine phosphorylase in human fibroblast-like synoviocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Immunologic Research	6. 最初と最後の頁 208 ~ 215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12026-022-09261-4	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 Kondo Takao, Otsuka Yuto, Aoki Hiromasa, Goto Yoh, Kawaguchi Yohei, Waguri-Nagaya Yuko, Miyazawa Ken, Goto Shigemi, Aoyama Mineyoshi	4. 巻 191
2. 論文標題 The Inducible Nitric Oxide Synthase Pathway Promotes Osteoclastogenesis under Hypoxic Culture Conditions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 2072 ~ 2079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2021.08.014	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 Kihara Toshie, Toriuchi Kohki, Aoki Hiromasa, Kakita Hiroki, Yamada Yasumasa, Aoyama Mineyoshi	4. 巻 27
2. 論文標題 Interleukin-1 enhances cell adhesion in human endothelial cells via microRNA-1914-5p suppression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 101046 ~ 101046
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2021.101046	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 Mizuguchi Ken, Aoki Hiromasa, Aoyama Mineyoshi, Kawaguchi Yohei, Waguri-Nagaya Yuko, Ohte Nobuyuki, Asai Kiyofumi	4. 巻 404
2. 論文標題 Three-dimensional spheroid culture induces apical-basal polarity and the original characteristics of immortalized human renal proximal tubule epithelial cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental Cell Research	6. 最初と最後の頁 112630 ~ 112630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2021.112630	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 Takeshita Satoru, Kakita Hiroki, Toriuchi Kohki, Aoki Hiromasa, Ueda Hiroko, Wakatsuki Akihiko, Yamada Yasumasa, Aoyama Mineyoshi	4. 巻 192
2. 論文標題 Insufficient thrombopoietin due to hepatic dysmature results in thrombocytopenia in small for gestational age rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 e105-e108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.17294	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 Soyama Tatsuki, Sakuragi Akira, Oishi Daisuke, Kimura Yuka, Aoki Hiromasa, Nomoto Akihiro, Yano Shigenobu, Nishie Hirotsada, Kataoka Hiromi, Aoyama Mineyoshi	4. 巻 14
2. 論文標題 Photodynamic therapy exploiting the anti-tumor activity of mannose-conjugated chlorin e6 reduced M2-like tumor-associated macrophages	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Oncology	6. 最初と最後の頁 101005 ~ 101005
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tranon.2020.101005	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 Kimura Tomoka, Toriuchi Kohki, Kakita Hiroki, Tamura Tetsuya, Takeshita Satoru, Yamada Yasumasa, Aoyama Mineyoshi	4. 巻 41
2. 論文標題 Hypothermia Attenuates Neuronal Damage via Inhibition of Microglial Activation, Including Suppression of Microglial Cytokine Production and Phagocytosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Neurobiology	6. 最初と最後の頁 459 ~ 468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10571-020-00860-z	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 Ogino Himari, Nakajima Tsuzumi, Hirota Yuki, Toriuchi Kohki, Aoyama Mineyoshi, Nakajima Kazunori, Hattori Mitsuharu	4. 巻 40
2. 論文標題 The Secreted Glycoprotein Reelin Suppresses the Proliferation and Regulates the Distribution of Oligodendrocyte Progenitor Cells in the Embryonic Neocortex	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 7625 ~ 7636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.0125-20.2020	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 Ohta Momoka, Kihara Toshie, Toriuchi Kohki, Aoki Hiromasa, Iwaki Soichiro, Kakita Hiroki, Yamada Yasumasa, Aoyama Mineyoshi	4. 巻 393
2. 論文標題 IL-6 promotes cell adhesion in human endothelial cells via microRNA-126-3p suppression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental Cell Research	6. 最初と最後の頁 112094 ~ 112094
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2020.112094	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 Toriuchi Kohki, Kakita Hiroki, Tamura Tetsuya, Takeshita Satoru, Yamada Yasumasa, Aoyama Mineyoshi	4. 巻 17
2. 論文標題 Prolonged astrocyte-derived erythropoietin expression attenuates neuronal damage under hypothermic conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12974-020-01831-3	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26件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 青山峰芳、近藤崇雄、大塚勇斗、青木啓将、鳥内皐暉、後藤洋、宮澤健、後藤滋己
2. 発表標題 Hypoxic condition enhanced osteoclast differentiation via inducible nitric oxide synthase pathways.
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会・第44回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 泉和弥、青木啓将、垣田博樹、竹下覚、上田博子、井上靖道、林秀敏、山田恭聖、青山峰芳
2. 発表標題 Potential therapeutic agent nanaomycin A as a DNMT3B inhibitor in neuroblastoma.
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会・第44回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鳥内皐暉、木原星衣、青木啓将、竹下覚、垣田博樹、山田恭聖、青山峰芳
2. 発表標題 miR-1914-5p regulates vascular endothelial cell-monocyte adhesion in the inflammatory environment of atherosclerosis
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会・第44回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 青木 啓将、鳥内 皐暉、野元 昭宏、矢野 重信、西江 裕忠、片岡 洋望、青山峰芳
2. 発表標題 Anti-tumor effect of mannose-conjugated chlorin e6 photodynamic therapy targeting M2-like tumor-associated macrophages
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会・第44回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鳥内皐暉、垣田博樹、青木啓将、田村哲也、竹下覚、山田恭聖、青山峰芳
2. 発表標題 Neuroprotective mechanisms of hypothermia by maintaining astrocytic erythropoietin production
3. 学会等名 Neuroscience 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三本里奈、鳥内阜暉、福田直哉、垣田博樹、青木啓将、田村哲也、竹下覚、山田恭聖、青山峰芳
2. 発表標題 低温刺激はTRPV4を介してミクログリアの神経傷害的な活性化を抑制する
3. 学会等名 日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鳥内阜暉、福田直哉、垣田博樹、青木啓将、田村哲也、竹下覚、山田恭聖、青山峰芳
2. 発表標題 Hypothermia attenuates neurotoxic microglial activation via TRPV4 channel
3. 学会等名 第66回日本神経化学学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三本里奈、鳥内阜暉、福田直哉、垣田博樹、青木啓将、田村哲也、竹下覚、山田恭聖、青山峰芳
2. 発表標題 TRPV4-AMPK-NF- κ B経路抑制を介する低温刺激によってミクログリアの過剰な炎症反応は鎮静化する
3. 学会等名 日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鳥内阜暉、垣田博樹、青木啓将、田村哲也、竹下覚、山田恭聖、青山峰芳
2. 発表標題 Hypothermic culture enhances secretion of astrocyte-derived neuroprotective erythropoietin.
3. 学会等名 先端モデル動物支援プラットフォーム 若手支援技術講習会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大塚勇斗、青山峰芳
2. 発表標題 IL-1 は非破骨細胞のケモカインとIGF2の発現を上昇させることで破骨細胞の分化を促進する
3. 学会等名 第40回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大塚勇斗、後藤洋、青木啓将、永谷裕子、宮澤健、後藤滋巳、青山峰芳
2. 発表標題 非破骨細胞でのケモカインとIGF2の発現上昇を介して、IL-1 は破骨細胞の形成を促進する
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大塚勇斗、後藤洋、青木啓将、永谷裕子、宮澤健、後藤滋巳、青山峰芳
2. 発表標題 IL-1 enhances osteoclastogenesis by upregulating the expressions of IGF2 and chemokines in non-osteoclastic cells
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鳥内皐暉、垣田博樹、青木啓将、田村哲也、竹下覚、山田恭聖、青山峰芳
2. 発表標題 Neuroprotective effect of hypothermia by maintaining erythropoietin expression in astrocytes
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鳥内皐暉、垣田博樹、青木啓将、田村哲也、竹下覚、山田恭聖、青山峰芳
2. 発表標題 低温培養によるアストロサイトのエリスロポエチン分泌亢進を介した神経保護効果
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤崇雄、大塚勇斗、益川成美、青木啓将、後藤洋、宮澤健、後藤滋己、青山峰芳
2. 発表標題 低酸素刺激は一酸化窒素合成経路の活性化を介して破骨細胞分化を促進した
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 / 第98回日本生理学会大会 合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大塚勇斗、後藤洋、関谷健夫、青木啓将、永谷祐子、宮澤健、後藤滋己、青山峰芳
2. 発表標題 CXCR4+CD45-細胞は低酸素条件において破骨細胞の形成を支える
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 / 第98回日本生理学会大会 合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福田直哉、木村友香、鳥内皐暉、青木啓将、垣田博樹、田村哲也、竹下覚、山田恭聖、青山峰芳
2. 発表標題 低温培養はLPSによるミクログリアの神経傷害的な活性化を抑制する
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 / 第98回日本生理学会大会 合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鳥内阜暉、垣田博樹、青木啓将、田村哲也、竹下覚、山田恭聖、青山峰芳
2. 発表標題 低温培養はアストロサイトにおけるエリスロポエチン発現を持続させニューロンのアポトーシスを抑制する
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 / 第98回日本生理学会大会 合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木原星衣、鳥内阜暉、青木啓将、垣田博樹、山田恭聖、青山峰芳
2. 発表標題 miR-1914-5pは血管内皮細胞の単球接着性を変化させ動脈硬化の病変形成に関与する
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木村優花、曾山樹、櫻木章、大石大祐、青木啓将、西江裕忠、野元昭宏、矢野重信、片岡洋望、青山峰芳
2. 発表標題 腫瘍関連マクロファージ(TAM)を標的とした光線力学療法(PDT)によるがんの治療
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 戸崎友梨、青木啓将、久保田英嗣、垣田博樹、山田恭聖、片岡洋望、青山峰芳
2. 発表標題 細胞周期チェックポイント阻害剤併用による抗腫瘍効果
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鳥内臯暉、木村友香、垣田博樹、青木啓将、田村哲也、竹下覚、山田恭聖、青山峰芳
2. 発表標題 低温培養はミクログリアの神経傷害的な活性化を抑制し神経保護効果をもたらす
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 益川成美、大塚勇斗、近藤崇雄、青木啓将、後藤洋、関谷健夫、宮澤健、後藤滋巳、青山峰芳
2. 発表標題 炎症性サイトカインが破骨細胞分化微小環境に与える影響
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鳥内臯暉、木村友香、垣田博樹、青木啓将、田村哲也、竹下覚、山田恭聖、青山峰芳
2. 発表標題 低温培養はミクログリアの過剰な炎症反応を鎮静し神経保護効果をもたらす
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 鳥内臯暉、木村友香、垣田博樹、青木啓将、田村哲也、竹下覚、山田恭聖、青山峰芳
2. 発表標題 低温培養はミクログリアの活性化を制御し神経細胞死を抑制する
3. 学会等名 第67回中部日本生理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 泉 和弥、安富 栄人、竹入 雅敏、野間 成人、肥田 重明、青山 峰芳、朝霧 成拳
2. 発表標題 Hillの式を利用した破骨細胞分化の数理モデリングおよび破骨細胞分化メカニズムの解析
3. 学会等名 第137回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2020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	垣田 博樹 (Kakita Hiroki) (40528949)	愛知医科大学・医学部・准教授 (33920)	
研究分担者	山田 恭聖 (Yamada Yasumasa) (60405165)	愛知医科大学・医学部・教授 (33920)	

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