

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09905

研究課題名(和文)細胞接着制御に着目した新規癌転移抑制剤の開発研究

研究課題名(英文)Development of novel cancer metastasis suppressing agent focusing on cell adhesion controlling

研究代表者

浅野 智志(Asano, Satoshi)

広島大学・医系科学研究科(歯)・助教

研究者番号：30570535

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):血管作動性腸管ペプチド(VIP)受容体2(VIPR2)の乳癌細胞遊走・増殖における関与と、その分子基盤の解明を目的に検討を行った。乳癌細胞へのVIPR2の安定発現はVIP誘導性の細胞遊走と細胞増殖を促進し、in vivo腹腔内増殖が亢進することを明らかにした。一方、VIPR2選択的アンタゴニストペプチドKS-133の処置は、VIPR2過剰発現の効果を無効化し、VIP誘導性の細胞遊走や増殖を著しく阻害した。これらの結果は、VIPR2シグナルが乳癌細胞遊走や細胞増殖を調節することを示しており、VIPR2過剰発現によるこのシグナルの破綻が乳癌の増悪化につながる可能性を示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、脳神経細胞の解析から研究代表者らが見いだした神経突起伸長に関わる新規シグナルVIP-VIPR2を癌細胞研究へと応用した、学術的意義の大きいものであり、その達成は、生体で利用可能な新規抗癌剤の開発に繋がるものである。VIPR2は全身にわたる諸臓器で発現しており、それらの臓器を原発部位とする癌細胞でVIPR2遺伝子の変異やコピー数の増加が高頻度に観察されているという大きな特色がある。またVIPR2はGタンパク質共役型受容体であり、創薬標的としての妥当性が高く、治療薬開発の実現に向けて大きな可能性を秘めている。

研究成果の概要(英文):We investigated whether vasoactive intestinal peptide (VIP) receptor 2 (VIPR2) is involved in exacerbation (cell migration and proliferation) of breast cancer. We demonstrated that stable expression of VIPR2 in breast cancer cells promoted VIP-induced cell migration and cell proliferation, and enhanced the proliferation in intraperitoneal in vivo. In contrast, treatment with the VIPR2-selective antagonist peptide KS-133 abolished the effects of VIPR2 overexpression and markedly inhibited VIP-induced cell migration and proliferation. These results indicate that VIPR2 signaling regulates breast cancer cell migration and proliferation, and suggest that disruption of this signaling by VIPR2 overexpression may lead to exacerbation of breast cancer.

研究分野：細胞生物学

キーワード：乳癌 細胞増殖 細胞遊走 VIP G s VIPR2 PI3キナーゼ G i

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

細胞遊走・増殖を含む基本的な細胞プロセスの異常な活性化は発癌のリスクを増加させ、癌の増悪化を促進させる。我々は PLC-related catalytically inactive protein (PRIP) が PI3K-PI(3,4,5)P3 代謝経路を調節することで、抗腫瘍効果(細胞分裂の正常化、アポトーシス抵抗性の緩和、細胞増殖抑制)を導くことを見出した (Asano et al., Sci Rep, 2017, 2019)。PRIP を強制発現させた乳癌細胞を移植したマウス転移モデルの実験では、PRIP の過剰発現により癌のリンパ節転移を抑制できた。一方で我々は、血管作動性腸管ペプチド(vasoactive intestinal peptide: VIP)とその受容体(VIPR2)を介したシグナルが乳癌細胞において、リン酸化 AKT を増加させることを明らかにしている。AKT のリン酸化は PI3K-PI(3,4,5)P3 経路の下流に位置することから VIP-VIPR2 シグナルが乳癌の増悪化に関与している可能性が示唆された。

### 2. 研究の目的

血管作動性腸管ペプチド(VIP)受容体2(VIPR2)は、クラスBのGタンパク質共役型受容体であり、主にGsタンパク質を介してcAMPを増加させ、プロテインキナーゼA(PKA)やEpacを介したERKの活性化に関与している。さらに、VIPR2はGiおよびGqタンパク質とも結合し、下流のPI3KやPKCなどの多様なシグナル伝達分子を調節している。乳癌を含む複数の癌種でVIPR2遺伝子のコピー数の増加が報告されている。細胞遊走・増殖を含む基本的な細胞プロセスの異常な活性化は発癌のリスクを増加させ、癌の増悪化を促進させる。PI3K経路やERK経路は細胞遊走や細胞増殖に関わることからVIPR2シグナルの癌増悪化への関与が予想されたが、その病態生理学的役割は未解明であった。そこで本研究では、VIPR2を安定発現させたヒト乳癌細胞株MCF-7およびMDA-MB-231を樹立し、乳癌細胞遊走・増殖におけるVIPR2の関与と、その分子基盤の解明を目的に検討を行った。

### 3. 研究の方法

#### (1) 細胞増殖試験

細胞増殖試験は、前谷らによって報告された条件を用いた (Maetani et al., 2021)。VIPR2-EGFPまたはEGFPのみを安定発現するMCF-7およびMDA-MB-231細胞を、35 mm培養容器に $1 \times 10^5$ 細胞を播種した。6時間後、100 nM VIP、0または10  $\mu$ M U0126、および0または100 nM KS-133を2%ウシ胎児血清(FBS)を含む新鮮な培地と交換した(0日目)。MCF-7細胞とMDA-MB-231細胞をBZ-X800蛍光顕微鏡で観察し、血球計算盤を用いて細胞数を24時間ごとに4日間カウントした。

#### (2) 腹腔内乳癌細胞増殖実験

乳癌細胞MDA-MB-231の腹腔内細胞増殖は、Cabralらの方法を参考に行った (Cabral et al., 2007)。5週齢のメスのヌードマウス(BALB/c-nu)の腹腔内に、VIPR2-EGFPまたはEGFP(コントロール)を安定発現するMDA-MB-231細胞( $6 \times 10^6$ 細胞/200  $\mu$ L PBS)を投与した。腫瘍の成長は、NightOWL (Berthold Technologies)を用いて可視化し、1週間ごとに3週間観察した。

#### (3) 細胞遊走試験

MDA-MB-231細胞を35 mm培養容器に播種し、培養容器の接着面を覆い尽くすまで培養し、イエローチップの先端で中央部を一直線に傷つけた。その後、100 nM VIPを含む無血清培地に交換した。37°Cのサーモプレート(東海ヒット)上の細胞を顕微鏡で観察し、6時間ごとにモニターした。先頭細胞の移動速度を算出した。

#### (4) 移動端細胞膜の伸長試験

遊走細胞の移動端細胞膜の伸長を観察するために、細胞を $\mu$ -dish (Ibidi)に播種し、コンフルエントになるまで培養し、ピペットチップでスクラッチした後、100 nM VIPで刺激した。生細胞イメージングにより、細胞を2分ごとに60分間観察した。ImageJ 1.53a MultipleKymographプラグインを使用して、移動端のキモグラフ分析を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) 血管作動性腸管ペプチド受容体2の乳癌細胞増殖への関与

乳癌細胞へのVIPR2の安定発現はVIP誘導性の細胞増殖を促進した。また、ヌードマウスを用いたin vivoにおけるMDA-MB-231細胞の腹腔内増殖実験もVIPR2を安定発現させた細胞で亢進していることがわかった(図1)。一方、VIPR2選択的アンタゴニストペプチドKS-133の処置は、VIPR2過剰発現の効果を無効化し、VIP誘導性の細胞増殖を著しく阻害した。またVIPR2安定発現乳癌細胞では、VIP誘導時のcAMPやERKレベルの増加が促進された。さらに、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼキナーゼ阻害剤(MAPKK inhibitor, U0126)の処置は、VIPR2安定発現乳癌の腫瘍増殖を、コントロール細胞と同レベルまで抑制した。これらの結果は、VIPR2シグ

ナルが cAMP/ERK 経路を介して乳癌細胞増殖を促進させることを示しており、VIPR2 過剰発現によるこのシグナルの破綻が乳癌の増悪化につながる可能性を示唆している。

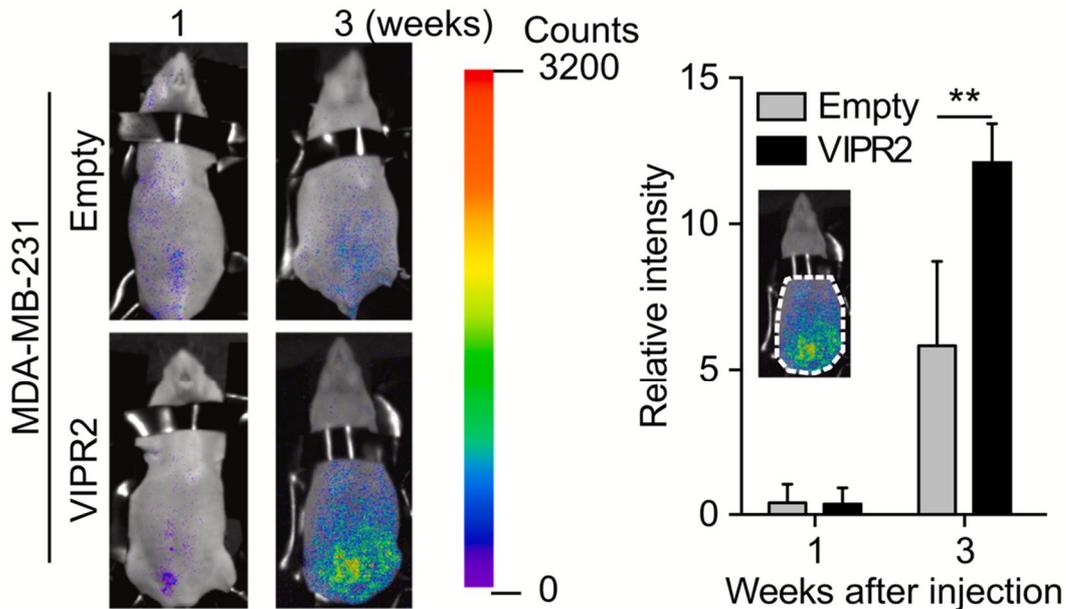


図1. 腹腔内乳癌細胞増殖試験結果。VIPR2を安定発現する乳癌細胞は腹腔内において、細胞増殖が促進した。

## (2)血管作動性腸管ペプチド受容体2の乳癌細胞遊走への関与

ホスファチジルイノシトール代謝は、癌の遊走・転移と細胞増殖に大きく関与している。遊走細胞の移動端での葉状仮足の形成は、イノシトールリン脂質 PI(4,5)P<sub>2</sub> から PI(3,4,5)P<sub>3</sub> への代謝が必須である。産生された PI(3,4,5)P<sub>3</sub> は、WASP ファミリーバープロリン相同タンパク質 2(WAVE2)の細胞膜への限局を促進し、グアニンヌクレオチド交換因子 RAC を介したアクチンフィラメントのリモデリングを調節する。我々は、VIPR2 が上述した経路を介した細胞遊走の調節に関与しているか否かを調べた。MDA-MB-231 および MCF-7 細胞内の VIPR2 のノックダウンおよび PI3 キナーゼ(PI3K) 阻害剤または VIPR2 選択的アンタゴニストペプチド KS-133 の添加は、VIP 誘導性の細胞遊走を阻害した。対照的に、外因性 VIPR2 の安定発現は、VIP 誘導性の腫瘍細胞遊走を促進させ(図 2)、PI3K の活性化を向上させた。また、PI(3,4,5)P<sub>3</sub> の細胞膜への局在化は、VIPR2 のノックダウンによって著しく抑制された。MDA-MB-231 細胞における VIPR2 ノックダウンは葉状仮足の伸長を抑制した。VIPR2 過剰発現細胞では、VIPR2 は葉状仮足の細胞膜上に集積し、WAVE2 と共局在した。一方、VIPR2 ノックダウンは細胞膜上の WAVE2 レベルを低下させ、WAVE2、アクチン関連タンパク質 3、およびアクチン間の相互作用を阻害した。これらの結果は、VIP-VIPR2 シグナルが、PI3K を活性化し、PI(3,4,5)P<sub>3</sub> の産生を介して、WAVE2 の関与するアクチンの重合核形成と葉状仮足の伸長を調節することにより、乳癌遊走を制御することを示唆している。

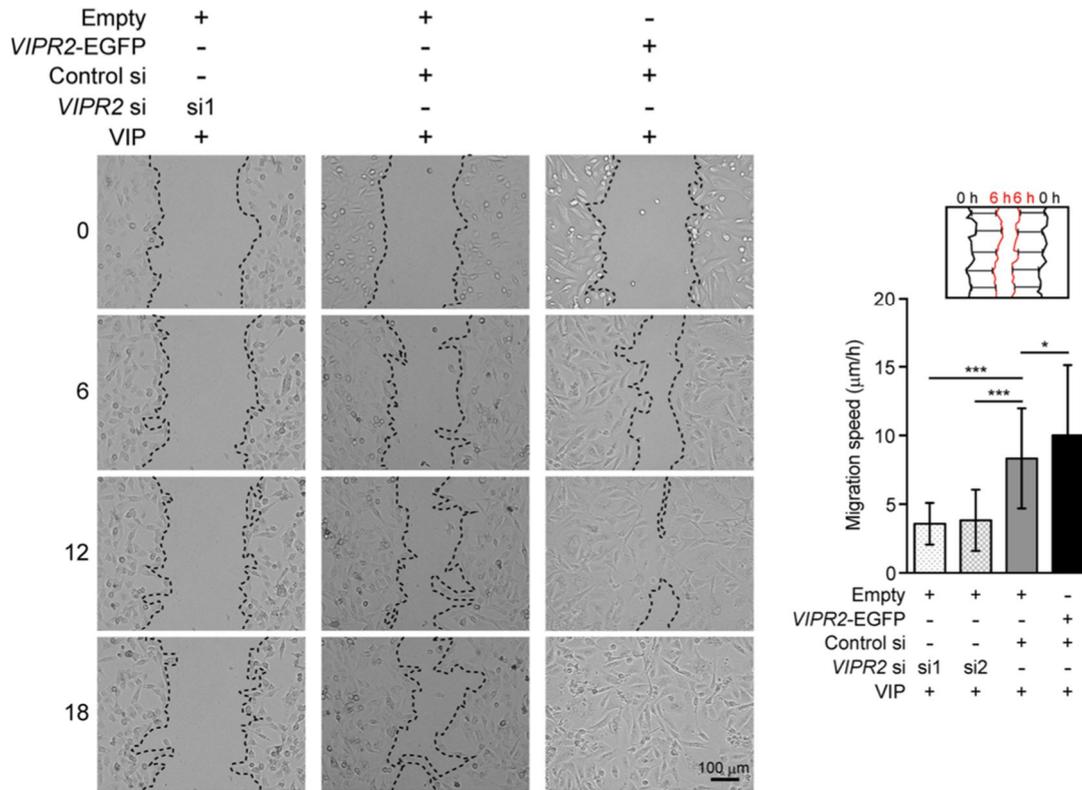


図2. 細胞遊走試験結果。VIPR2の発現量とVIP誘導性の移動速度は相関している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Asano Satoshi, Ono Ami, Sakamoto Kotaro, Hayata-Takano Atsuko, Nakazawa Takanobu, Tanimoto Kotaro, Hashimoto Hitoshi, Ago Yukio	4. 巻 161
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 Ago Yukio, Yokoyama Rei, Asano Satoshi, Hashimoto Hitoshi	4. 巻 223
2. 論文標題 Roles of the monoaminergic system in the antidepressant effects of ketamine and its metabolites	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 109313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2022.109313	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 Ago Yukio, Asano Satoshi, Sakamoto Kotaro	4. 巻 -
2. 論文標題 Development of the vasoactive intestinal peptide receptor 2 (VIPR2) antagonist peptide for the treatment of schizophrenia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Folia Pharmacologica Japonica	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.22146	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 Ago Yukio, Asano Satoshi	4. 巻 158
2. 論文標題 A new method for assessing depressive-like behaviors in female mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Folia Pharmacologica Japonica	6. 最初と最後の頁 35 ~ 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.22101	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 Yamawaki Yosuke, So Hiroki, Oue Kana, Asano Satoshi, Furusho Hisako, Miyauchi Mutsumi, Tanimoto Kotaro, Kanematsu Takashi	4. 巻 634
2. 論文標題 Imipramine prevents Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-induced microglial neurotoxicity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 92 ~ 99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.09.109	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 Sakamoto Kotaro, Asano Satoshi, Ago Yukio, Hirokawa Takatsugu	4. 巻 636
2. 論文標題 AlphaFold version 2.0 elucidates the binding mechanism betwAlphaFold version 2.0 elucidates the binding mechanism between VIPR2 and KS-133, and reveals an S-S bond (Cys25 - Cys192) formation of functional significance for VIPR2	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 10 ~ 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.10.071	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 Imado Eiji, Sun Samnang, Abawa Abrar Rizal, Tahara Takeru, Kochi Takahiro, Huynh Tran Ngoc Bao, Asano Satoshi, Hasebe Shigeru, Nakamura Yoki, Hisaoka-Nakashima Kazue, Kotake Yaichiro, Irifune Masahiro, Tsuga Kazuhiro, Takuma Kazuhiro, Morioka Norimitsu, Kiguchi Norikazu, Ago Yukio	4. 巻 160
2. 論文標題 Prenatal exposure to valproic acid causes allodynia associated with spinal microglial activation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 105415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2022.105415	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 Satoshi, Yamasaka Misa, Ozasa Kairi, Sakamoto Kotaro, Hayata-Takano Atsuko, Nakazawa Takanobu, Hashimoto Hitoshi, Waschek James A., Ago Yukio	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 Frontiers in Oncology	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	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 Asano Satoshi, Maetani Yuka, Ago Yukio, Kanematsu Takashi	4. 巻 933
2. 論文標題 Phospholipase C-related catalytically inactive protein enhances cisplatin-induced apoptotic cell death	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 175273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2022.175273	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 Maetani Yuka, Asano Satoshi, Mizokami Akiko, Yamawaki Yosuke, Sano Tomomi, Hirata Masato, Irifune Masahiro, Kanematsu Takashi	4. 巻 552
2. 論文標題 Expression of PRIP, a phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate binding protein, attenuates PI3K/AKT signaling and suppresses tumor growth in a xenograft mouse model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 106 ~ 113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.03.045	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 Sakamoto Kotaro, Chen Lu, Miyaoka Tatsunori, Yamada Mei, Masutani Teruaki, Ishimoto Kenji, Hino Nobumasa, Nakagawa Shinsaku, Asano Satoshi, Ago Yukio	4. 巻 12
2. 論文標題 Generation of KS-133 as a Novel Bicyclic Peptide with a Potent and Selective VIPR2 Antagonist Activity that Counteracts Cognitive Decline in a Mouse Model of Psychiatric Disorders	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 751587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2021.751587	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 Ago Yukio, Asano Satoshi, Hashimoto Hitoshi, Waschek James A.	4. 巻 15
2. 論文標題 Probing the VIPR2 Microduplication Linkage to Schizophrenia in Animal and Cellular Models	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 717490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2021.717490	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 Maetani Yuka, Asano Satoshi, Mizokami Akiko, Yamawaki Yosuke, Sano Tomomi, Hirata Masato, Irifune Masahiro, Kanematsu Takashi	4. 巻 552
2. 論文標題 Expression of PRIP, a phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate binding protein, attenuates PI3K/AKT signaling and suppresses tumor growth in a xenograft mouse model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 106 ~ 113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.03.045	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 Takeuchi Shuto, Kawanai Takuya, Yamauchi Ryosuke, Chen Lu, Miyaoka Tatsunori, Yamada Mei, Asano Satoshi, Hayata-Takano Atsuko, Nakazawa Takanobu, Yano Koji, Horiguchi Naotaka, Nakagawa Shinsaku, Takuma Kazuhiro, Waschek James A., Hashimoto Hitoshi, Ago Yukio	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 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 521 ~ 532
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 -

〔学会発表〕 計26件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Satoshi Asano, Misa Yamasaka, Kairi Ozasa, Kotaro Sakamoto, Atsuko Hayata-Takano, Takanobu Nakazawa, Hitoshi Hashimoto, James A. Waschek, Yukio Ago
2. 発表標題 The VIP/VIPR2 pathway regulates breast cancer cell migration
3. 学会等名 VPAC ISBAP 2022 (Joint symposium of the 1st Meeting of the International Society for Bioactive Peptides and the 15th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ami Ono, Daichi Koan, Satoshi Asano, Tatsunori Miyaoka, Lu Chen, Mei Yamada, Shinsaku Nakagawa, Atsuko Hayata-Takano, Takanobu Nakazawa, Akihiro Harada, Hitoshi Hashimoto, James A. Waschek, Yukio Ago
2. 発表標題 Neuron-specific overexpression of human VPAC2 receptors in mice causes cognitive dysfunction
3. 学会等名 VPAC ISBAP 2022 (Joint symposium of the 1st Meeting of the International Society for Bioactive Peptides and the 15th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅野智志, 小笹かおり, 中澤敬信, Waschek James, 吾郷由希夫
2. 発表標題 神経ペプチド受容体VIPR2のオリゴマー化とその機能的意義
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 小笹かおり, 浅野智志, 山坂美紗, 早田敦子, 中澤敬信, 橋本 均, Waschek James, 吾郷由希夫
2. 発表標題 神経ペプチドVIP1はVPAC2受容体を介するPI3K経路の活性化により細胞遊走を引き起こす
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 今戸瑛二, Samnang Sun, Abawa Abrar, 浅野智志, 中村庸輝, 中島一恵, 森岡徳光, 津賀一弘, 入舩正浩, 田熊一敞, 木口倫一, 吾郷由希夫
2. 発表標題 神経発達障害モデルマウスにおける機械的アロディニアの発症とミクログリアの関与
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 山口稜太, 山口拓海, 中川晋作, 浅野智志, 松浦圭介, 中川正則, 吾郷由希夫
2. 発表標題 イミダゾールジペプチドの中樞作用に関する検討
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 Satoshi Asano, Misa Yamasaka, Kairi Ozasa, James Waschek, Yukio Ago
2. 発表標題 A potential role of neuropeptide receptor VIPR2 signaling in tumor cell migration
3. 学会等名 第55回広島大学歯学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Eiji Imado, Sun Samnang, Abrar Rizal Abawa, Satoshi Asano, Kazuhiro Tsuga, Masahiro Irifune, Yukio Ago
2. 発表標題 Abnormal pain sensitivity associated with spinal microglial activation in a prenatal valproic acid-induced mouse model of autism
3. 学会等名 第55回広島大学歯学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吾郷由希夫, 今戸瑛二, Samnang Sun, 中村庸輝, 中島一恵, 森岡徳光, 田熊一敬, 木口倫一, 浅野智志
2. 発表標題 マウス胎生期のバルプロ酸曝露は脊髄でのミクログリアの増殖とアロディニアを引き起こす
3. 学会等名 Neuro2022 (第45回日本神経科学大会・第65回日本神経化学学会大会・第32回日本神経回路学会大会 合同大会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Samnang Sun, Eiji Imado, Tran Ngoc Bao Huynh, Yoki Nakamura, Kazue Hisaoka-Nakashima, Norimitsu Morioka, Norikazu Kiguchi, Satoshi Asano, Yukio Ago
2. 発表標題 Possible role of histone deacetylase inhibition in tactile hypersensitivity in a mouse model of autism spectrum disorder
3. 学会等名 第37回創薬・薬理フォーラム岡山
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅野智志, 吾郷由希夫
2. 発表標題 神経ペプチド受容体VIPR2はPI3K経路を介してがん細胞遊走を制御する
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吾郷由希夫, 内藤 恵, 川瀬啓生, 樋口桃子, 山川英訓, 大波壮一郎, 小川公一, 中邨篤史, 河内貴弘, 今戸瑛二, 田原 孟, 浅野智志, 古武弥一郎, 田熊一敞, 橋本 均
2. 発表標題 鎮痛作用を示さない低用量 $\mu$ オピオイド受容体アゴニストは自閉スペクトラム症モデルマウスの社会性行動障害を改善する
3. 学会等名 第44回日本生物学的精神医学会年会、第32回日本臨床精神神経薬理学会年会、第52回日本神経精神薬理学会年会、第6回日本精神薬学会総会・学術集会 4学会合同年会 (BPCNP/NPPP4学会合同年会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今戸瑛二, Sun Samnang, Huynh Ngoc Bao Tran, 中村庸輝, 中島一恵, 森岡徳光, 木口倫一, 浅野智志, 吾郷由希夫
2. 発表標題 胎生期のヒストン脱アセチル化酵素阻害は脊髄ミクログリアの活性化と機械的アロディニアを引き起こす
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田原 孟, 今戸瑛二, 川瀬啓生, 樋口桃子, 山川英訓, 小川公一, 古武弥一郎, 田熊一敞, 橋本 均, 浅野智志, 吾郷 由希夫
2. 発表標題 TRPV1アンタゴニストAMG517は胎生期パルプロ酸投与誘発の自閉症モデルマウスにおいて痛覚感受性の異常と社会性行動障害を改善する
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅野智志, 吾郷由希夫, 兼松 隆
2. 発表標題 PLC様タンパク質PRIP1のPH domain内包リボソームはシスプラチン耐性乳ガン細胞のアポトーシス細胞死を促進する
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Satoshi Asano, Misa Yamasaka, Kairi Ozasa, James A. Waschek, Yukio Ago
2. 発表標題 Regulation of tumor cell migration by vasoactive intestinal peptide (VIP) - VPAC2 receptor signaling
3. 学会等名 The 6th Joint Scientific Meeting in Dentistry (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Eiji Imado, Sun Samnang, Abrar Rizal Abawa, Satoshi Asano, Kazuhiro Tsuga, Masahiro Irifune, Yukio Ago
2. 発表標題 Abnormal pain sensitivity in a prenatal valproic acid-induced mouse model of autism spectrum disorder
3. 学会等名 The 6th Joint Scientific Meeting in Dentistry (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tatsunori Miyaoka, 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 The 7th Congress of the Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yukio Ago, Lu Chen, Tatsunori Miyaoka, Mei Yamada, Teruaki Masutani, Kenji Ishimoto, Shinsaku Nakagawa, Satoshi Asano, Kotaro Sakamoto
2. 発表標題 A potent and highly selective VPAC2 receptor antagonist peptide KS-133 counteracts cognitive impairment in a mouse model relevant to schizophrenia
3. 学会等名 The 60th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) (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, ChenLu, 宮岡辰典, 山田めみ, 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 山坂美紗, 浅野智志, 早田敦子, 中澤敬信, 橋本 均, Waschek James, 吾郷由希夫
2. 発表標題 VPAC2 受容体の制御する細胞遊走メカニズム
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 今戸瑛二, 浅野智志, 中村庸輝, 中島一恵, 森岡徳光, 津賀一弘, 入舩正浩, 田熊一 敬, 吾郷由希夫
2. 発表標題 胎生期バルプロ酸投与マウスは熱刺激およびカプサイシン誘発痛の 増大と機械的アロディニアを示す
3. 学会等名 第139回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮岡辰典, 陳 露, 山田めみ, 古庵大地, 浅野智志, 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 ヒト VPAC2 受容体の過剰発現を細胞種特異的かつ時空間的に制御可能な新しいトランスジェニックマウスモデルの開発
3. 学会等名 第 43 回日本生物学的精神医学会・第 51 回日本神経精神薬理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅野智志, 吾郷由希夫
2. 発表標題 神経ペプチドVIP-VPAC2受容体シグナルは、がん細胞遊走を 制御する新規の分子機構である
3. 学会等名 第 63 回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田めみ, 陳 露, 宮岡辰典, 榎谷晃明, 石本憲司, 樋野展正, 中川晋作, 浅野智志, 坂元孝太郎, 吾郷由希夫
2. 発表標題 新規選択的 VPAC2 受容体アンタゴニストペプチドの創製と その中枢薬理作用
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 山坂 美紗、浅野 智志、早田 敦子、中澤 敬信、橋本 均、Waschek James、吾郷 由希夫
2. 発表標題 VPAC2受容体の制御する細胞遊走メカニズム
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021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	兼松 隆  (Kanematsu Takashi)  (10264053)	九州大学・歯学研究院・教授   (17102)	

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