

令和 5 年 6 月 18 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17955

研究課題名(和文) 海馬硬化症のてんかん原性機構におけるGAP-43のリン酸化解析

研究課題名(英文) Altered phosphorylation of GAP-43 in epileptogenesis of the Hippocampal sclerosis

研究代表者

岡田 正康 (Okada, Masayasu)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：00626492

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)：申請者らが齧歯類の神経成長研究から明らかにした神経成長関連因子GAP-43 T172(霊長類ではT181)とS142(霊長類ではS151)に関し、本研究はヒトを含む霊長類の神経発達時にGAP-43 T181とS151がリン酸化することを発見した。異常神経回路が形成され難治性てんかんとなる海馬硬化症病理標本においてヒトGAP-43 T181のリン酸化検出抗体が変性中の海馬歯状回に残る神経回路を描出でき、この抗体が染色される部位に海馬硬化症の生鮮脳スライス標本を用いたフラビン蛋白蛍光イメージングによるSignal changeを認め、機能的にも異常回路が描出できるマーカー抗体である成果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、GAP-43という神経成長関連因子に関し、ヒトを含む正常神経細胞の成長や再生に関わるリン酸化部位とその制御キナーゼを初めて明らかにした。またその制御メカニズムが、難治性てんかんとして現在外科治療で治療されている内側側頭葉てんかんである海馬硬化症の海馬摘出標本においても認められ、後天的な異常神経回路形成においても、正常な神経発達のメカニズムが機能していることを明らかできた。今後こうした研究により、「てんかん」原生となる異常な神経回路形成そのものを抑制する治療法の開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：We have recently discovered the phosphospecific mouse GAP-43 threonine 172 (pT172) antibody (Ab) as a growing axon marker. Mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) caused by hippocampal sclerosis was reported that the neurons in the dentate hilus degenerated and that abnormal nerve sprouts occurred in granule cell layer (GCL) of the dentate gyrus (DG). However, there have been no previous reports on GAP-43 phosphorylation. Primate pT181 is corresponding to rodent pT172, and we tried applying this probe to human brain events and pathology, including MTLE. Using human iPS cell-derived neurons, we immunocytochemically identified pT181. We acquired the flavin fluorescence image at the GCL of DG in the living human hippocampal tissue of MTLE patients. The signal changes were correlated with the pT181-immunostaining intensity of GCL. The pT181 Ab was a marker probe to detect the growing axon in human development and the abnormal neuronal circuit.

研究分野：脳神経外科分野

キーワード：神経成長因子 てんかん 神経成長 リン酸化 リン酸化プロテオミクス

### 1. 研究開始当初の背景

“てんかん”の発作の抑制は、生活の質や人生そのものに影響するのみならず、重積発作が突然死にも関連するとされており、発作の抑制率の向上は課題の一つである。てんかん発作に対する薬物療法は、これまで神経の興奮・抑制の観点で治療法が考えられてきたが、神経線維の分枝やシナプス形成などの「てんかん原性」となる異常神経回路形成に着目した薬物療法は、明確にはまだ存在しない。

薬剤抵抗性難治性てんかんである内側側頭葉てんかん (Mesial Temporal Lobe Epilepsy: MTL) は、海馬硬化症という神経変性を原因とする疾患群である。本疾患は、海馬歯状回が神経変性する一方で、海馬歯状回には異常神経回路が残存し、「てんかん原性」となることが知られている。選択的海馬扁桃体摘出術など外科的に治療されているが、こうした薬剤抵抗性難治性てんかんの「てんかん原性」変化そのものを抑制する治療法の開発が望まれてきた。

本研究課題の申請者らは、これまで神経軸索の伸長因子を研究してきた。神経軸索の伸長メカニズムを解明する目的で、成長中の神経軸索の先端部に盛んに形成される成長円錐を新生仔ラットから調製し、リン酸化プロテオミクス解析により高頻度のリン酸化タンパク質として神経成長関連タンパク質-43 kDa (GAP-43)を同定することに成功した。齧歯類では GAP-43 のセリン (S)96 とトレオニン (T)172 が高頻度にリン酸化されていることを論文報告した (Kawasaki\*, Okada\*, (\*equal contribution) et.al., iScience, 2018)。GAP-43 は、神経細胞の軸索伸長 (成長・再生) で発現上昇し、神経回路形成に関連が深いタンパク質である。しかし難治性てんかんの海馬硬化症などのてんかん原性となる異常神経回路形成と GAP-43 の機能に関わるリン酸化については報告がなかった。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、申請者らが発見した新規神経成長マーカー分子である GAP-43 T172 (ヒトの配列では T181) のリン酸化が、ヒトにおいて機能するリン酸化 GAP-43 であるか、内側側頭葉てんかんの原因である海馬硬化症の異常神経回路形成に関係しているか、さらに GAP-43 T181 のリン酸化制御がてんかん病態を抑制する治療法となりうるか、を明らかにすることである (図 1)。これら仮説を検証するため、以下 3 つの課題を設定した。

- (1) 霊長類における GAP-43 のリン酸化の発現様式を理解する。
- (2) ヒト GAP-43 のリン酸化制御キナーゼを同定する。
- (3) ヒト海馬硬化症摘出標本における GAP-43 のリン酸化発現様式を理解する。

本研究を基盤とし、将来的に GAP-43 のリン酸化制御により「てんかん原性」となる異常神経回路を抑制し、難治性てんかん病態の形成を抑制する新たなてんかん治療法開発を目指す。

### 3. 研究の方法

- (1) 霊長類における GAP-43 のリン酸化の発現様式を理解する

#### 霊長類出生時脳を用いたリン酸化プロテオミクス解析

本研究を開始した時点で霊長類脳における GAP-43 のリン酸化は、GAP-43 S41 のリン酸化のみが知られた事実 (J Neurosci.17(10), 3515-24, 1997) であり、齧歯類で申請者が発見した GAP-43 のリン酸化部位がヒトを霊長類に存在するかは不明であった。まず霊長類の実験動物としてコモンマーモセット脳のリン酸化プロテオミクス解析を計画し、霊長類の GAP-43 リン酸化部位を明らかにする。コモンマーモセットの新生仔脳 (生後 1 日目) 凍結保存試料からリン酸化ペプチド断片を精製するため、アクリルアミドゲルで電気泳動し、同時に Western blotting で確認できた GAP-43 抗体 (D9C8, Cell Signaling Technology) が反応したバンドの位置でアクリルアミドゲルを切り出し、ゲル内のタンパク質をトリプシンでペプチド断片化したものを質量分析計 (Ab SCIEX Triple TOF 5600+) で解析した。検出データはソフトウェア (Mascot Daemon, Matrix Science 社) で、False Discovery Rate (FDR) 1%未満のものを検出した。

#### 霊長類脳の免疫組織化学染色

コモンマーモセット脳の摘出は先行論文 (Cereb Cortex. 2020 Jun 1;30(7):4092-4109) に従い、またカニクイザル脳の摘出は、先行論文 (PLoS One. 10(2), e0117362, 2015) に従って行った。コモンマーモセットの胎仔脳とカニクイザルの胎仔脳、新生仔脳に対し、市販 GAP-43 抗体 (D9C8) と GAP-43 T181 リン酸化検出抗体 (pT181 抗体; 自家作製)、S151 リン酸化検出抗体 (pS151 抗体; 自家作製) を用いて免疫染色を行った。核染色にはマイヤーヘマトキシリン溶液を使用した。

#### ヒト iPS 細胞由来神経に対する免疫細胞化学染色

ヒト神経細胞におけるリン酸化 GAP-43 の同在を検証する目的で、ヒト iPS 細胞由来神経細胞

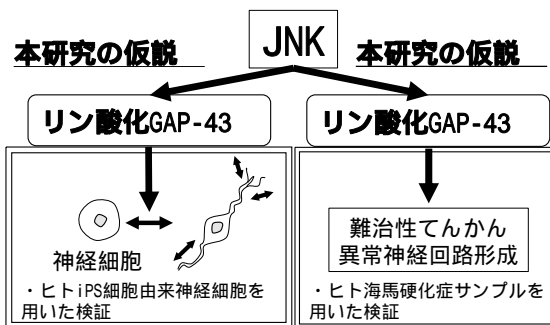


図1. 本研究の概略図

に対する免疫細胞化学染色を行った。簡潔には、blood mononuclear cells から樹立されたヒト人工多能性幹細胞 (iPSC; 1210B2 株および 1201C1 株, RIKEN Bioresearch Center) を、dorsomorphin と SB431542 (Lefty/Activin/TGF 経路阻害剤) による dual SMAD-inhibition method で hiPSC 由来神経前駆細胞 (hiPSC-NPCs) へ誘導した (*Nat Biotechnol.* 2009 Mar;27(3):275-80)。hiPSC-NPCs を EGF (20 ng/ml)、FGF2 (20 ng/mL)、LIF (10 ng/mL)、B27 (2%)、ヘパリン (1 unit/mL) を含む DMEM/F12 培地中でニューロスフェアとして培養し、3 日目のニューロスフェアを収集し、B27 Plus、GlutaMAX、DAPT、および BDNF を含む Neurobasal Plus medium を培地とし poly-L-ornithine コートしたカバーガラス上で培養し分化誘導した。4 ないし 7 日間の分化培養後に hiPSC 由来神経細胞を室温で 1% グルタルアルデヒドで固定。免疫細胞化学染色には、GAP-43 抗体 (D9C8)、p172 抗体 (自家作製)、pS142 抗体 (自家作製) で染色し、二次抗体として Anti-Rabbit IgG Alexa Fluor 488 を用い、F-Actin の染色には、Rhodamine-Phalloidin もしくは Phalloidin-iFluor 405 Reagent を用いた。共焦点レーザー顕微鏡 (FV1200, Olympus, Japan) や超解像度顕微鏡 (ELYRA, ZEISS, Japan) を用いて撮影した。

## (2) ヒト GAP-43 のリン酸化制御キナーゼを同定する

ヒト GAP-43 の野生型の full length のペプチドを pEGFP-N1 vector の multi cloning site に挿入したプラスミドベクター (hGAP-43\_EGFP) を作製した。E.Coil (competent high DH5 $\alpha$ , TOYOBO, Japan) に Transfection してプラスミド DNA を増幅精製した。KOD-Plus-Mutagenesis Kit (Toyobo Co., Inc., Japan) でヒト型 GAP-43 T172 のアラニン置換体 (T172A) プラスミド (hGAP-43 T172A\_EGFP) を作製した。これらプラスミドを HEK293T、U251MG 細胞などの細胞株に lipofection (Lipofectamine 3000, Thermo fisher scientific) することで強制発現系を得た。キナーゼの同定には、MAPK 阻害実験として JNK 阻害薬 (SP600125, inhibitor V, inhibitor XVI)、ERK 阻害薬 (U0126)、p38 阻害薬 (SB20350) を使用し、細胞溶解液を Western blotting で解析した。また U251MG 細胞に hGAP-43\_EGFP を強制発現させ、GFP 抗体で免疫沈降し、その沈降物に recombinant JNK1 (M33-10G, SignalChem biotech inc) および ATP で 30 に加温し、反応物を Western blotting で解析した。

## (3) ヒト海馬硬化症摘出標本における GAP-43 のリン酸化発現様式を理解する

### 海馬硬化症病理組織の免疫組織化学染色

外科手術による海馬硬化症として摘出された海馬歯状回の組織に対し、GAP-43 抗体 (D9C8)、p172 抗体 (自家作製)、pS151 抗体 (自家作製) で免疫染色した。

### フラビン蛍光イメージングによる海馬硬化症の異常神経活動と pT181 発現の検証

海馬硬化症に対する手術で摘出した組織を氷冷人工髄液につけ、実験室に移送し、生鮮脳スライス標本作製して異常神経活動をフラビンイメージングとして検出した。

## 4. 研究成果

### (1) 霊長類における GAP-43 のリン酸化の発現様式を理解する

#### 霊長類出生時脳を用いたリン酸化プロテオミクス解析

リン酸化プロテオミクス解析でコモンマーモセット (霊長類) の新生仔脳 (生後 1 日目) から霊長類の GAP-43 について少なくとも 2 か所のリン酸化部位 T181 (霊長類の T172 と相同) と S151 (霊長類の S142 と相同) を検出した。GAP-43 T181 のリン酸化検出抗体 (pT181) 抗体と S151 のリン酸化検出抗体 (pS151) 抗体を作製した。

#### 霊長類脳の免疫組織化学染色結果

コモンマーモセットの新生仔 (生後 1 日目) の脳組織中において、伸長中の脳幹部の錐体路神経や小脳分子層の神経が pT181 抗体によって描出された (図 3)。この pT181 抗体は細胞体を検出せず、軸索のみを描出することがわかった。pS151 抗体についても同様の結果を得た。

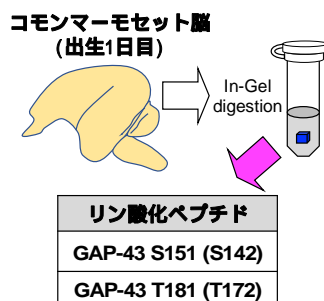


図2. リン酸化GAP-43

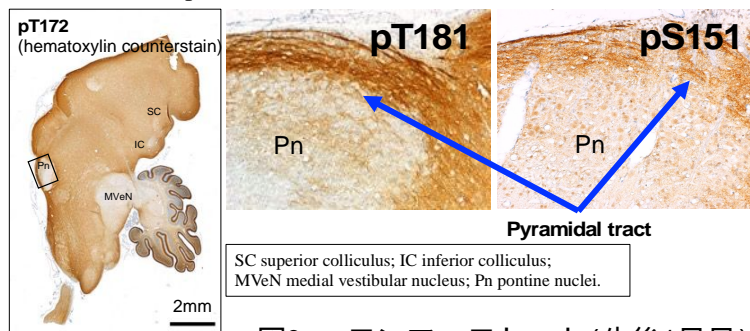


図3. コモンマーモセット(生後1日目)

カニクイザル脳組織を pT181 抗体で検証した結果、胎仔期後半には既に pT181 は減少に転じ、生後 1 年の時点でほぼ染色されていないことがわかった (図 4)。おそらく人においても成体では pT181 は検出されないことが予想されたため、ヒトの神経細胞における GAP-43 のリン酸化については、発生早期の hiPSC 由来神経で確認することとした。

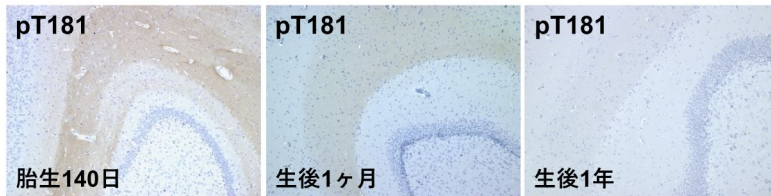


図4. カニクイザル歯状回におけるpT172発現変化

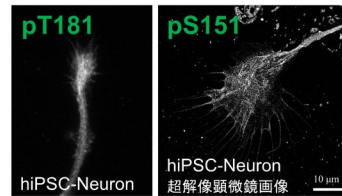


図5. ヒト iPSC由来神経細胞

### ヒト iPSC 細胞由来神経に対する免疫細胞化学染色

hiPSC 由来神経細胞を用いた免疫細胞化学染色の結果、pT181 抗体と pS151 抗体は成長円錐と成長中の神経軸索を検出できるマーカー抗体となることがわかった (図 5)。

### (2) ヒト GAP-43 のリン酸化制御キナーゼを同定する

ヒト GAP-43 のアミノ酸配列を用いたデータベース”KinasePhos”による *in silico* 解析から GAP-43 T181 と S151 のアミノ酸配列はともに Mitogen activated protein kinase (MAPK) が制御キナーゼの候補であると判明した (図 6)。HEK293T 細胞に強制発現させたところ GAP-43 はリン酸化した。3 種類の MAPK 阻害薬 (ERK/p38/JNK) を投与してみると、JNK 阻害薬によりリン酸化が抑制された (図 7)。一方、U251MG 細胞に GAP-43\_EGFP を強制発現させても GAP-43 はリン酸化しないため、GAP-43 のタグである GFP で免疫沈降した沈降物自体を ATP と JNK1 で活性化させたところ GAP-43 T181 と S151 のリン酸化が起きた。GAP-43 T181 と S151 のリン酸化制御キナーゼは JNK1 と結論付けた。ヒト GAP-43 のリン酸化は JNK1 で制御できる可能性を見出した。

Locations (Amino Acid)	Phosphorylated Sites	Predicted Catalytic Kinases
<b>GAP-43</b> S151(S142)	TTDN <b>S</b> PSSK	<b>MAPK</b>
<b>GAP-43</b> T181(T172)	AAAT <b>T</b> PAAE	<b>MAPK</b>

図6. KinasePhosによる *in silico* 解析

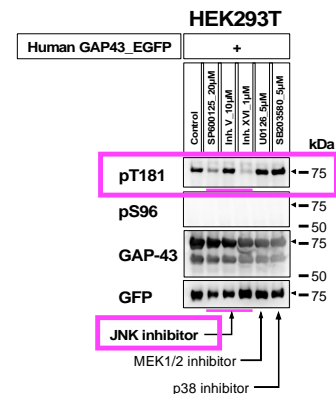


図7. MAPK阻害実験

### (3) ヒト海馬硬化症抽出標本における GAP-43 のリン酸化発現様式を理解する

#### 海馬硬化症病理組織の免疫組織化学染色

難治性「てんかん」である海馬硬化症の抽出固定組織に対する pT181、pS151 抗体による免疫染色では、歯状回における mossy fiber の異常発芽として顆粒細胞上層の分子層や海馬支脚に残る神経回路を描出できることがわかった (図 8)。一方、GAP-43 のリン酸化制御キナーゼとして同定した JNK は、同じく歯状回の分子層や海馬支脚でリン酸化 JNK (pJNK) 抗体による染色性を認めた一方、海馬や歯状回における変性神経にも染色性を認めた。JNK は上流の DLK (Dual leucine zipper kinase) とともに神経変性で活性化する一方、神経再生/成長で活性化することが分かっており (*EMBO reports*, 2013, 14(7), 605-614)、両方の状態を反映した結果となった (図 8)。

#### フラビン蛍光イメージングによる海馬硬化症の異常神経活動と pT181 発現の検証

海馬硬化症の生鮮脳スライス標本に対し、フラビン蛍光イメージングを行うと歯状回の分子層や海馬支脚に Signal change (フラビントリプトパンの活性化) を検出した。歯状回の分子層の pT181 抗体での染色輝度 (変性した歯状回門の中央の染色輝度で標準化した) がフラビン蛍光イメージングの Signal change と相関性を持つことが明らかとなった。すなわち、フラビン蛍光イメージングで確認できる神経細胞のミトコンドリア代謝が盛んな機能性神経回路を pT181 抗体が描出できたことになる。



図8. 海馬硬化症抽出標本染色

引用文献 本研究成果は、以下 と の 2 つの論文にまとめ、研究の方法論は第 30 回日本サイトメトリー学会学術集会のシンポジウムに採用され、その発表内容を総説 としてまとめた。

Okada M, et al. (2022). JNK1-Dependent Phosphorylation of GAP-43 Serine 142 is a Novel Molecular Marker for Axonal Growth. *Neurochemical Research*, 47(9), 2668-2682.

Okada M, et al. (2021). Phosphorylation of GAP-43 T172 is a molecular marker of growing axons in a wide range of mammals including primates. *Molecular brain*, 14(1), 1-18.

岡田正康, 他(2021). リン酸化プロテオミクスで同定した新規霊長類神経成長・再生マーカー: リン酸化 GAP-43 T172. *サイトメトリーリサーチ*, 31(1), 7-13.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Okada Masayasu, Kawagoe Yosuke, Takasugi Toshiyuki, Nozumi Motohiro, Ito Yasuyuki, Fukusumi Hayato, Kanemura Yonehiro, Fujii Yukihiko, Igarashi Michihiro	4. 巻 47
2. 論文標題 JNK1-Dependent Phosphorylation of GAP-43 Serine 142 is a Novel Molecular Marker for Axonal Growth	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurochemical Research	6. 最初と最後の頁 2668 ~ 2682
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11064-022-03580-6	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 岡田正康	4. 巻 61(2)
2. 論文標題 リン酸化プロテオミクスによる神経軸索成長のメカニズム解明	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 神経化学	6. 最初と最後の頁 90 ~ 95
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 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 Okada Masayasu, Kawagoe Yosuke, Sato Yuta, Nozumi Motohiro, Ishikawa Yuya, Tamada Atsushi, Yamazaki Hiroyuki, Sekino Yuko, Kanemura Yonehiro, Shinmyo Yohei, Kawasaki Hiroshi, Kaneko Naoko, Sawamoto Kazunobu, Fujii Yukihiko, Igarashi Michihiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Phosphorylation of GAP-43 T172 is a molecular marker of growing axons in a wide range of mammals including primates	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 66 ~ 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-021-00755-0	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 岡田 正康、河崎 麻実、金子 奈穂子、梶田 学、大石 誠、藤井 幸彦、五十嵐 道弘	4. 巻 31
2. 論文標題 リン酸化プロテオミクスで同定した新規霊長類神経成長・再生マーカー：リン酸化 GAP-43 T172	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 サイトメトリーリサーチ	6. 最初と最後の頁 7 ~ 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18947/cytometryresearch.31.1_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 Eda Takeyoshi, Okada Masayasu, Ogura Ryosuke, Tsukamoto Yoshihiro, Kanemaru Yu, Watanabe Jun, On Jotaro, Aoki Hiroshi, Oishi Makoto, Takei Nobuyuki, Fujii Yukihiko, Natsumeda Manabu	4. 巻 14
2. 論文標題 Novel Repositioning Therapy for Drug-Resistant Glioblastoma: In Vivo Validation Study of Clindamycin Treatment Targeting the mTOR Pathway and Combination Therapy with Temozolomide	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 770 ~ 770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14030770	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 Natsumeda M, Miyahara H, Yoshimura J, Nakata S, Nozawa T, Ito J, Kanemaru Y, Watanabe J, Tsukamoto Y, Okada M, Oishi M, Hirato J, Wataya T, Ahsan S, Tateishi K, Yamamoto T, Rodriguez FJ, Takahashi H, Hovestadt V, Suva ML, Taylor MD, Eberhart CG, Fujii Y, Kakita A.	4. 巻 80
2. 論文標題 GLI3 Is Associated With Neuronal Differentiation in SHH-Activated and WNT-Activated Medulloblastoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neuropathology & Experimental Neurology	6. 最初と最後の頁 129 ~ 136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jnen/nlaa141	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 Igarashi Michihiro, Kawasaki Asami, Ishikawa Yuya, Honda Atsuko, Okada Masayasu, Okuda Shujiro	4. 巻 339
2. 論文標題 Phosphoproteomic and bioinformatic methods for analyzing signaling in vertebrate axon growth and regeneration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neuroscience Methods	6. 最初と最後の頁 108723 ~ 108723
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneumeth.2020.108723	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 Kondo Naoki, Kanai Tomotake, Okada Masayasu	4. 巻 45
2. 論文標題 Rheumatoid Arthritis and Reactive Oxygen Species: A Review	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Current Issues in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 3000 ~ 3015
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cimb45040197	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 Kanai Tomotake, Kondo Naoki, Okada Masayasu, Sano Hiroshige, Okumura Go, Kijima Yasufumi, Ogose Akira, Kawashima Hiroyuki, Endo Naoto	4. 巻 15
2. 論文標題 The JNK pathway represents a novel target in the treatment of rheumatoid arthritis through the suppression of MMP-3	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Surgery and Research	6. 最初と最後の頁 87～87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13018-020-01595-9	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8件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 岡田正康、金子奈穂子、金村米博、澤本和延、藤井幸彦、五十嵐道弘
2. 発表標題 JNK制御リン酸化GAP-43はヒトの神経成長を同定できる
3. 学会等名 第47回日本医用マスメクトル学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡田正康、金子奈穂子、玉田篤史、梶田学、大石誠、河崎洋志、金村米博、澤本和延、藤井幸彦、五十嵐道弘
2. 発表標題 リン酸化プロテオミクスを駆使したヒト神経成長マーカーの検討
3. 学会等名 第22回日本分子脳神経外科学会 シンポジウム6「実験モデル」
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masayasu Okada, Asami Kawasaki, Naoko Kaneko, Motohiro Nozumi, Hiroyuki Yamazaki, Kazunobu Sawamoto, Hayato Fukusumi, Yonehiro Kanemura, Yukihiko Fujii, Michihiro Igarashi
2. 発表標題 JNK-dependent phosphorylation sites of GAP-43 in the growing axons of rodents and human
3. 学会等名 Neuro2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masayasu Okada, Yosuke Kawagoe, Naoko Kaneko, Hiroyuki Yamazaki, Hiroshi Kawasaki, Manabu Natsumeda, Makoto Oishi, Yukihiko Fujii, Michihiro Igarashi
2. 発表標題 Identification of an axonal growth maker in both rodent and primate
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 Masayasu Okada, Asami Kawasaki, Naoko Kaneko, Hiroyuki Yamazaki, Yohei Shinmyo, Hiroshi Kawasaki, Yonehiro Kanemura, Kazunobu Sawamoto, Manabu Natsumeda, Makoto Oishi, Yukihiko Fujii, Michihiro Igarashi
2. 発表標題 Phosphorylation of GAP-43 T172 is a molecular marker representing the growing axons in a wide range of mammals including primates.
3. 学会等名 第64回日本神経化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田正康, 金子奈穂子, 山崎博幸, 梶田学, 大石誠, 金村米博, 澤本和延, 藤井幸彦, 五十嵐道弘
2. 発表標題 ヒト神経細胞成長マーカーの同定
3. 学会等名 第80回日本脳神経外科総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masayasu Okada, Asami Kawasaki, Tamada Atsushi, Yuta Sato, Hiroki Kitaura, Manabu Natsumeda, Makoto Oishi, Kazunobu Sawamoto, Kosei Takeuchi, Fujii Yukihiko, Michihiro Igarashi
2. 発表標題 Novel molecular markers for axon growth and regeneration discovered from the growth cone-phosphoproteomes
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 岡田正康, 河崎麻実, 玉田篤史, 棗田学, 大石誠, 藤井幸彦, 五十嵐道弘
2. 発表標題 リン酸化プロテオーム解析から発見した新規神経成長・再生マーカー
3. 学会等名 第 30回日本サイトメトリー学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

ヒトを含む霊長類での新しい神経成長マーカーを発見しました  
<https://www.bri.niigata-u.ac.jp/research/result/surgery/001521.html>  
 脳神経外科学分野 岡田正康助教が2022年度 日本神経化学会奨励賞を受賞しました  
<https://www.bri.niigata-u.ac.jp/info/award/001765.html>

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