

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：82674

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2021～2022

課題番号：21K19752

研究課題名(和文)記憶を担う活性酸素種-連合性検出機としての8-ニトロ-cGMP系の研究一

研究課題名(英文)Roles of 8-nitro-cGMP pathway as the coincident detector for memory formation.

研究代表者

遠藤 昌吾(Endo, Shogo)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究部長

研究者番号：60192514

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文):記憶において「ROS(活性酸素種)/NO(一酸化窒素)/8-ニトロ-cGMP系が情報の『連合性検出器』である」という仮説を検証した。様々な記憶を維持・改善する方法を開発するためには、それぞれの記憶を支える「連合性検出器」の解明が重要である。行動科学的、電気生理学的、生化学的解析により、NO/ROS/8-ニトロ-cGMP系は「連合性検出器」として機能し、小脳の神経可塑性および小脳依存性記憶を制御することを明らかにした。ROSは小脳において重要な生理機能を持つシグナル分子であり、記憶を制御することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小脳は運動のみならず様々な認知機能に関与することが明らかにされつつある。一方で小脳における記憶や情報の処理については未知の部分が多い。本研究では、小脳における情報の処理において、これまで「悪玉」とされてきた活性酸素種(ROS)が小脳機能において重要であることを明らかにした。身体的リハビリテーションなどにおいては、抗酸化物質としてROSの消去剤であるビタミンCやビタミンEが併用されることも多い。一方で、ROSが小脳機能に重要であることから、その使用に注意が必要であることが示唆された。

研究成果の概要(英文):We tested the hypothesis that ROS (reactive oxygen species)/NO(Nitric oxide)/8-nitro-cGMP pathway worked as the coincidence detection system in the cerebellum. Most of memories requires coincidence detection as a cellular mechanism and its mechanism is largely unknown. The coincident detection is one of the target mechanisms to improve and maintain memories. Using behavioral, electrophysiological, and biochemical measures, we revealed the ROS-NO-8-nitro-cGMP pathway works as a coincident detection device and it regulates neuronal plasticity and memory in the cerebellum. We revealed ROS is an important signal molecule in memory formation.

研究分野：神経科学

キーワード：活性酸素種 一酸化窒素 8-ニトロ-cGMP 連合性検出器

1. 研究開始当初の背景

連合記憶では同期した複数の入力を連合して学習する。この連合は同時に発火したニューロン間のシナプス結合が選択的に強化される(可塑性変化)というヘッブ則により説明されている(Hebb, 1949)。陳述記憶の中樞・海馬の「連合性検出器」候補は NMDA 型グルタミン酸受容体(NMDA-R)である。NMDA-R はグルタミン酸刺激(前シナプス前部の興奮)と脱分極(シナプス後部の興奮)の連合により活性化される。しかし、連合性検出器としての NMDA-R の役割には不明な点が多い(Bliss and Collingridge, 2019)。

運動学習や瞬目反射条件付け等の非陳述記憶の中樞である小脳では、小脳 LTD が記憶の細胞機構(可塑性)であるが(Ito, 2011)、小脳 LTD に NMDA-R は関与しない(Ito, 2011)。したがって、小脳 LTD の連合性検出器の細胞機構・分子機構は不明である。

近年、赤池・澤らにより同定された 8-ニトロ-cGMP は、ROS と NO の存在下で産生される(Sawa et al, 2011)。NO と ROS は短寿命分子であるため、両分子が空間的・時間的に共局在した時にのみ 8-ニトロ-cGMP が産生される。さらに、8-ニトロ-cGMP はホスホジエステラーゼによる分解抵抗性があり長時間 PKG 系を活性化することから(Akashi et al, 2016)、短期記憶を長期記憶へと固定する分子候補である。

プルキンエ細胞に 8-ニトロ-cGMP が局在することの発見が本研究のきっかけであった(柿澤と遠藤、投稿準備中)。小脳依存性記憶を支える小脳 LTD は、プルキンエ細胞への平行線維入力(運動信号)と登上線維入力(修正信号)が同時に繰り返し起こることで惹起される。我々は、平行線維活動が NO を産生することを明らかにした(Namiki et al, 2005)。この時、同時に登上線維入力によるプルキンエ細胞脱分極により ROS が産生されると、LTD 惹起時に 8-ニトロ-cGMP が産生される。そして 8-ニトロ-cGMP が連合性検出器として機能して PKG 系を長時間活性化し LTD 惹起に寄与することで短期記憶を長期記憶へと固定する鍵を握ることが推測される(図 1)。この様な我々が既に得ている結果と予備実験に基づき、本研究の仮説を立案した。

2. 研究の目的

これまでの研究により、我々は 8-ニトロ-cGMP が小脳プルキンエ細胞に局在して、小脳依存性記憶を担う細胞機構である小脳長期抑圧(小脳 LTD, long-term depression)に関与することなどを明らかにした(柿澤と遠藤、投稿準備中)。ホスホジエステラーゼによる分解抵抗性の長寿命分子・8-ニトロ-cGMP は、一酸化窒素(NO, Nitric oxide)及び活性酸素種(ROS, reactive oxygen species)存在下で産生され、cGMP と同様の生理作用を有する(Sawa et al, 2007)。NO と ROS は短寿命分子であることから、NO と ROS が時間的・空間的に同期して産生された時にのみ長寿命 8-ニトロ-cGMP が産生される(Sawa et al, 2011; Akashi et al, 2016)。

小脳 LTD 惹起に必要な 2 つの入力(平行線維と登上線維からプルキンエ細胞への入力)のうち平行線維の活動が NO 産生を導くことを我々は既に報告している(Namiki et al, 2005)。そこで、この NO 産生と登上線維の活動により産生された ROS が、ROS/NO/8-ニトロ-cGMP 系を活性化してシナプス伝達の長期抑圧 LTD が惹起されると考えた(図 1)。そして、LTD において cGMP(と 8-ニトロ-cGMP)の下流にある PKG(cGMP-dependent protein kinase)は(Ito, 2011)、分解抵抗性を持つ 8-ニトロ-cGMP により長時間活性化される。さらに、8-ニトロ-cGMP は PKG をグアニル化する。グアニル化された PKG は cGMP 非依存的にキナーゼ活性を持つ(Akashi et al, 2016)。

本申請では、1)ROS 産生の小脳 LTD・小脳運動学習への関与を電気生理学・行動学的解析により明らかにする。次にイメージング法により、2)小脳 LTD 惹起刺激による ROS 産生を明らかにし、3)ROS 産生の分子機構を明らかにする。さらに、NO と ROS の同時投与時に産生される 8-ニトロ-cGMP による PKG グアニル化を解析し、4)8-ニトロ-cGMP の連合性検出器としての役割を明らかにする。

これらの研究により、A) 悪玉とされる ROS が記憶に関与するシグナル伝達物質であるという新規概念を確立する。さらに、長年未解決であった B) 連合学習における連合性検出器に関する新しい分子機構を提唱する(図 1)。ROS が生理機能を持つと考え、加齢による「ミトコンドリアの機能不全で漏出した ROS が、ROS/NO/8-ニトロ-cGMP 系を妨害する」ことで記憶の連合性が障害される可能性がある。連合性を担う分子は記憶障害改善の分子標的となり、超高齢化社会において、新規の記憶障害改善方法の手がかりとしての波及効果をもたらす。

3. 研究の方法

1) ROS 産生の小脳 LTD・小脳運動学習への関与

8-ニトロ-cGMP が小脳プルキンエ細胞に局在することや小脳 LTD に関与することを明らかにしている(柿澤、遠藤、投稿準備中)。8-ニトロ-cGMP の産生には NO と ROS が必要であり、小脳 LTD への NO の関与は既に明らかにされている(Namiki et al, 2005)。そこで、NO に加えて ROS の小脳 LTD への関与を明らかにする。マウス急性小脳スライス標本にてホールセルパッチクランプ法により、ROS 産生酵素阻害薬(apocynin など)や ROS スカベンジャー(SOD、カタラーゼ

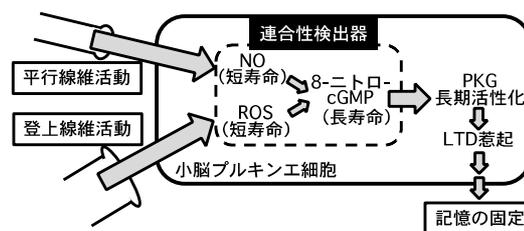


図 1 本申請で着目する同時性検出器の概念図

など)の影響を調べる。さらにマウス小脳片葉に ROS 産生酵素阻害薬、ROS スカベンジャーを投与して ROS の小脳運動学習(視規性眼球応答 optokinetic response, OKR)への関与を明らかにする。

2)小脳 LTD 惹起刺激による ROS 産生のイメージング:

1)の結果を受け、LTD 惹起刺激による ROS の産生を、蛍光プローブを用いたイメージング法により小脳スライス標本を用いて明らかにする(図 2)。

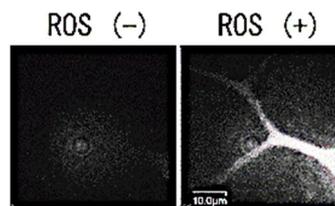


図 2 蛍光色素を用いたプルキンエ細胞における ROS イメージング

3)神経活動依存的な ROS 産生機構:

小脳 LTD は平行線維と登上線維の同時活動の繰り返しで惹起されるが、平行線維活動により NO が産生されることから(Namiki et al, 2005)、登上線維刺激及びプルキンエ細胞の脱分極による ROS 産生が予想される。そこで、引き続きイメージング法により登上線維活動及びプルキンエ細胞脱分極による ROS の産生を調べる。さらに、脱分極による細胞内カルシウム濃度上昇の ROS 産生への関与を解析する。

4)適合性検出器としての 8-ニトロ-cGMP による PKG のグアニル化:

グアニル化された PKG は、cGMP 非依存的に長時間キナーゼ活性が持続する(Sawa et al, 2007)。適合性検出器として 8-ニトロ-cGMP 産生が長期記憶形成に伴い変化することを明らかにするために、OKR 学習直後のマウス小脳片葉を摘出しグアニル化 PKG 量の変化を解析する。

4. 研究成果

1) ROS シグナルの小脳 LTD への関与:

我々の先行研究により、小脳 LTD への 8-ニトロ-cGMP への関与が示唆されているが、8-ニトロ-cGMP の産生には NO と ROS が必要である。既に NO の小脳 LTD への関与は示されていることから、ROS の小脳 LTD への関与について調べた。ROS はスーパーオキシドまたは過酸化水素として産生されるが、スーパーオキシドはスーパーオキシドデスムターゼ(SOD)により過酸化水素へと代謝され、過酸化水素はカタラーゼにより分解される。そこで、記録電極より過剰量の SOD とカタラーゼを小脳プルキンエ細胞に投与し、LTD への影響を調べたところ、vehicle を投与した対照群と比べ有意な阻害が見られ、LTD 誘導刺激により、むしろ LTP 様の変化が誘導された。

2) ROS 産生酵素の小脳 LTD への関与:

上述の仮説の通りに LTD 誘導刺激により ROS が産生されるのであれば、ROS 産生酵素依存的に産生されることが予想される。小脳では NADPH オキシダーゼ(Nox)や dual オキシダーゼ(Duox)の発現が見られることから、引き続き、これら ROS 合成酵素の非選択的阻害薬、apocynin を記録電極よりプルキンエ細胞に投与して、LTD への影響を調べた。その結果、再び、LTD の有意な阻害と LTP 様変化の誘導が見られた。

3) 神経細胞内 ROS イメージング系の確立:

上述の結果は、小脳 LTD を誘導する神経活動による ROS 合成酵素依存的な ROS の産生を示唆する。そこで、神経細胞内における ROS 動態を調べるため、ROS イメージング系の確立に取り組んだ。記録電極より ROS 蛍光プローブである AmplexRed を horseradish peroxidase (HRP)と共に投与し、過酸化水素を細胞外より投与すると、明瞭な蛍光シグナルの上昇がみられたが、NO を投与してもシグナル上昇は見られなかった。この様に、活性酸素を選択的に検出するイメージング法が確立された。

4) 神経活動依存的な ROS 産生と ROS 産生酵素の関与:

引き続き、前項目で確立した ROS イメージング系を用いて、神経活動依存的な ROS 産生について解明を進めた。蛍光プローブをプルキンエ細胞に導入後、LTD 誘導刺激を与えると、有意なシグナル上昇が見られた。さらに、ROS 産生酵素の関与を調べるため、プルキンエ細胞に apocynin を共投与すると、LTD 誘導刺激による ROS 産生は有意に阻害された。したがって、LTD 誘導刺激により、ROS 産生酵素依存的に ROS が産生されることが示された。

5) 8-ニトロ-cGMP による LTP 誘導阻害:

上記 1)、2)で示した様に、ROS シグナルを阻害すると LTD が阻害されることに加え、LTD 誘導刺激により LTP 様の変化が誘導される。LTD 誘導刺激(平行線維刺激 + 登上線維刺激またはプルキンエ細胞の脱分極)は、LTP 誘導刺激(平行線維刺激)を要素として含むため、LTD 刺激により LTP 誘導シグナルも活性化され得る。LTP の変化幅(100%以上)は LTD の変化幅(20 ~ 30%)よりも遥かに大きいことから、このままでは LTD は LTP に打ち消されることになる。したがって LTD が起こるためには、LTD により誘導される何らかの因子により LTP シグナルが阻害される必要があるが、その因子は、これまで長い間不明であった。我々は、ROS/8-ニトロ-cGMP シグナルを阻害すると、LTD 誘導阻害に加え、LTP 様変化が現れると言う結果を受け、ROS/8-ニトロ-cGMP

シグナルが、LTPシグナルを阻害すると考えた。実際に、我々の先行研究でも、ROSによるLTP阻害が示されている(Kakizawa et al., 2012)。

そこで、本研究では、8-ニトロ-cGMPをプルキンエ細胞に投与し、LTPへの影響を調べたところ、有意な阻害効果が見られた。したがって、上記1)、2)及び先行研究結果と合わせて、ROS/8-ニトロ-cGMPシグナルはLTDの誘導に必要であるとともに、LTPを阻害することで、LTPにより打ち消されることなくLTDが誘導されることに寄与することが示された。

6) 小脳依存性記憶に伴う、8-ニトロ-cGMPによるPKGの修飾とG-substrateリン酸化：

NO-ROSが連合検出器として機能すると、「電気生理学的に確かめられた8-ニトロ-cGMPにより修飾されるタンパク質量が変化する」という仮説を立て、8-ニトロ-cGMPによる修飾があきらかにされているcGMP依存性キナーゼ(cGMP-dependent protein kinase, PKG)系に着目した。8-ニトロ-cGMPによる修飾はS-グアニル化と呼ばれ、S-グアニル化PKGはcGMP非存在下でもキナーゼ活性を有する。また、PKGおよびその良い基質であるG-substrateは、前述のLTD/LTP惹起の場である小脳プルキンエ細胞に局在している。

視規性眼球応答(optokinetic response, OKR)順応には、小脳の片葉が重要である。OKR長期順応トレーニングを施したマウスの片葉を採取し、PKGのS-グアニル化およびその基質であるG-substrateのリン酸化を、western blotで解析した。トレーニングなしのマウスと比較して、トレーニングしたマウスではS-グアニル化が有意に増加した。さらに、同じサンプル中のG-substrateのリン酸化も有意に増加した。これらのことは、小脳依存性記憶に伴いROS-NOという連合性検出器により産生された8-ニトロ-cGMPがプルキンエ細胞においてPKGをS-グアニル化して活性化しG-substrateのリン酸化を増加させたことを強く示唆している。

引用文献

- Hebb D, The Organization of Behavior (Wiley), 1949
Bliss TVP, Collingridge GL, Brain Neurosci Adv 3, 1-10, 2019.
Ito M, The cerebellum (FT Press), 2011.
Sawa et al., Nature Chem Biol 3, 727-35, 2007
Akashi et al., Biochemistry, 55, 751-761, 2016.
Kakizawa et al., Neurobiol Aging, 33, 535-545, 2012.
Namiki, Kakizawa et al., J Physiol, 566, 849-63, 2005.

5. 業績

本科研費により得られたその他の研究業績は以下の通りである；

S.A. Plano, M.S. Alessandro, L.L. Trebucq, S. Endo, D.A. Golombek, J.J. Chiesa.
Role of G-substrate in the NO/cGMP/PKG signal transduction pathway for photic entrainment of the hamster circadian clock.
ASN Neuro **13**, 1759091420984920, 2021. doi: 10.1177/1759091420984920

F. Matsuura, Y. Satoh, S. Itakura, T. Motohashi, M. Kawaguchi, T. Takahashi, K. Iwanaga H. Terashima, Y. Kobayashi, X. Wang, T. Ishizuka, S. Endo, T. Ikeda.
Extracellular signal-regulated kinases 2 (Erk2) and Erk5 in the central nervous system differentially contribute to central sensitization in male mice.
J. Neurosci Res **99**, 1666-1688, 2021. doi:10.1002/jnr.24827

Y. Kato, H. Uchiumi, R. Usami, H. Takatsu, Y. Aoki, S. Yanai, S. Endo, and K. Fukui.
Tocotrienols reach the brain and play roles in the attenuation of body weight gain and improvement of cognitive function in high-fat diet-treated mice.
J Clin Biochem Nutr **69**, 1-9, 2021. doi: 10.3164/jcbtn.21-10

S. Matsuo, T. Hashimoto, F. Matsuura, O. Imamura, S. Endo, Y. Satoh, T. Satoh.
Central, but not peripheral, nervous system ERK2 is essential for itch signals in murine allergic skin inflammation.
Allergy **76**, 3422-3432, 2021. doi: 10.1111/all.14867.

S. Yanai and S. Endo.
Functional aging in male C57BL/6J mice across the life-span: A systematic behavioral analysis of motor, emotional, and memory function to define an aging phenotype.
Frontier Aging Neurosci **13**, 697621, 2021. doi: 10.3389/fnagi.2021.697621

A. Kimura, K. Araki, Y. Satoh, S. Mogi, K. Fujitani, T. Kurioka, S. Endo, A. Shiotani, T. Yamashita.

Inhibition of Extracellular signal-regulated kinase pathway suppresses tracheal stenosis in a novel mouse model.

PLOS ONE **16**, e0256127, 2021. doi: 10.1371/journal.pone.0256127.

T. Yamazawa, T. Kobayashi, N. Kurebayashi, M. Konishi, S. Noguchi, T. Inoue, Y. U. Inoue, I. Nishino, S. Mori, H. Iinuma, N. Manaka, H. Kagechika, A. Uryash, J. Adams, J. R. Lopez, X. Liu, C. Diggle, P. D. Allen, S. Kakizawa, K. Ikeda, B. Lin, Y. Ikemi, K. Nunomura, S. Nakagawa, T. Sakurai & T. Murayama. A novel RyR1-selective inhibitor prevents and rescues sudden death in mouse models of malignant hyperthermia and heat stroke. *Nat Commun* **12**, 4293, (2021). doi:10.1038/s41467-021-24644-1

T. Shintani, S. Yanai, A. Kanasaki, M. Tanaka, T. Iida, G. Ozawa, T. Kunihiro, S. Endo.
Long-term D-Allose Administration Favorably Alters the Intestinal Environment in Aged Male Mice.
J Applied Glycosci **69**, 97-102, 2022. doi: 10.5458/jag.jag.JAG-2022_0005

S Yanai, T Tago, J Toyohara, T Arasaki, S Endo.
Reversal of spatial memory impairment by phosphodiesterase 3 inhibitor cilostazol is associated with reduced neuroinflammation and increased cerebral glucose uptake in aged male mice.
Frontier Pharmacology **13**, 1031637, 2022. doi: 10.3389/fphar.2022.1031637

A Sato, Y Yumita, K Kagami, Y Ishinoda, T Kimura, A Osaki, T Toya, T. Namba, S. Endo, Y. Ido, Y. Nagatomo, Y. Satoh, T. Adachi
Endothelial Extracellular Signal-Regulated Kinase/Thromboxane A2/Prostanoid Receptor Pathway Aggravates Endothelial Dysfunction and Insulin Resistance in a Mouse Model of Metabolic Syndrome.
J Am Heart Assn **11**, e027538, 2022. doi: 10.1161/JAHA.122.027538

T Kujiraoka, K Kagami, T Kimura, Y Ishinoda, Y Shiraishi, Y Ido, S Endo, Y Satoh, T Adachi.
Metabolic remodeling with hepatosteatosis induced vascular oxidative stress in hepatic ERK2 deficiency mice with high fat diets.
Int J Mol Sci **23**, 8521, 2022. doi: 10.3390/ijms23158521

T Konishi, S Yanai, S Endo.
Study of aging using circuit tests and parametric analysis.
bioRxiv, 2022.03. 24.485723. doi10.1101/2022.03.24.485723

Y. Miyazaki, A. Ichimura, R. Kitayama, N. Okamoto, T. Yasue, F. Liu, T. Kawabe, H. Nagatomo, Y. Ueda, I. Yamauchi, T. Hakata, K. Nakao, S. Kakizawa, M. Nishi, Y. Mori, H. Akiyama, K. Nakao & H. Takeshima. C-type natriuretic peptide facilitates autonomic Ca²⁺ entry in growth plate chondrocytes for stimulating bone growth. *eLife* **11**, 71931, 2022. doi: 10.7554/eLife.71931.

遠藤昌吾、「モデルマウスを用いた記憶障害メカニズムの解析」, *ファルマシア*, 55,859-863, 2019

遠藤昌吾、「神経細胞レベルのシナプス可塑性（海馬と小脳におけるシナプス可塑性）」, *ヒトの動きの神経科学シリーズ-IV- 運動学習の脳・神経科学*（大築、鈴木、柳原編集）, 20-39, 2020 .

柳井修一・遠藤昌吾、「認知症と老化に伴う記憶低下の予防と制御 細胞内シグナル伝達系を標的として」 Prevention and control of age-related memory decline and dementia」, *医学のあゆみ*, 273, 1095-1101, 2020 .

佐藤泰司・遠藤昌吾、「細胞のメカニズムと神経疾患：細胞内シグナル伝達の基礎」, ERK」, *Clinical Neuroscience* **70**, 814-816, 2022.

S. Kakizawa. Nitric Oxide. In “*Essentials of Cerebellum and Cerebellar Disorders (Second Edition)*” (ed. D.L. Gruol, N. Koibuchi, M. Manto, M. Molinari, J.D. Schmähmann, Y. Shen, Springer), pp. 215-9. 2023.

柿澤昌、「神経細胞におけるカルシウム除去」, *Clinical Neuroscience (in press)*, 2023.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 5件）

| | |
|--|--------------------|
| 1. 著者名 Yamazawa Toshiko, Kobayashi T, Kurebayashi N, Konishi M, Noguchi S, Inoue T, Inoue Y, Nishino I, Mori S, Iinuma H, Manaka N, Kagechika H, Uryash A, Adams J, Lopez JR., Liu X, Diggle C, Allen PD., Kakizawa Sho, Ikeda K, Lin B, Ikemi Y, Nunomura K, Nakagawa S, Sakurai T, Murayama Takashi | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 A novel RyR1-selective inhibitor prevents and rescues sudden death in mouse models of malignant hyperthermia and heat stroke | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Nature Communications | 6. 最初と最後の頁 4293 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-24644-1 | 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 Miyazaki Yuu, Ichimura Atsuhiko, Kitayama Ryo, Okamoto Naoki, Yasue Tomoki, Liu Feng, Kawabe Takaaki, Nagatomo Hiroki, Ueda Yohei, Yamauchi Ichiro, Hakata Takuro, Nakao Kazumasa, Kakizawa Sho, Nishi Miyuki, Mori Yasuo, Akiyama Haruhiko, Nakao Kazuwa, Takeshima Hiroshi | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 C-type natriuretic peptide facilitates autonomic Ca ²⁺ entry in growth plate chondrocytes for stimulating bone growth | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 eLife | 6. 最初と最後の頁 e71931 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.71931 | 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 Plano Santiago Andrs, Alessandro Mara Soledad, Trebucq Laura Luca, Endo Shogo, Golombek Diego Andrs, Chiesa Juan Jos | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Role of G-Substrate in the NO/cGMP/PKG Signal Transduction Pathway for Photic Entrainment of the Hamster Circadian Clock | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 ASN Neuro | 6. 最初と最後の頁 1.75909E+14 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1759091420984920 | 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 Matsuura Fumihiro, Satoh Yasushi, Itakura Sayako, Morohashi Toru, Kawaguchi Masanori, Takahashi Tetsuya, Iwanaga Koji, Terashima Hayato, Kobayashi Yasushi, Wang Xin, Ishizuka Toshiaki, Endo Shogo, Ikeda Takehiko | 4. 巻 99 |
| 2. 論文標題 Extracellular signal regulated kinases 2 (Erk2) and Erk5 in the central nervous system differentially contribute to central sensitization in male mice | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Neuroscience Research | 6. 最初と最後の頁 1666 ~ 1688 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jnr.24827 | 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 Kato Yugo, Uchiyama Hayami, Usami Ryo, Takatsu Hirokatsu, Aoki Yoshinori, Yanai Shuichi, Endo Shogo, Fukui Koji | 4. 巻 69 |
| 2. 論文標題 Tocotrienols reach the brain and play roles in the attenuation of body weight gain and improvement of cognitive function in high-fat diet-treated mice | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition | 6. 最初と最後の頁 256 ~ 264 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbrn.21-10 | 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 Matsuo Shinsuke, Hashimoto Takashi, Matsuura Fumhiro, Imamura Osamu, Endo Shogo, Satoh Yasushi, Satoh Takahiro | 4. 巻 76 |
| 2. 論文標題 Central, but not peripheral, nervous system ERK2 is essential for itch signals in murine allergic skin inflammation | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Allergy | 6. 最初と最後の頁 3422 ~ 3432 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.14867 | 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 Yanai Shuichi, Endo Shogo | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Functional Aging in Male C57BL/6J Mice Across the Life-Span: A Systematic Behavioral Analysis of Motor, Emotional, and Memory Function to Define an Aging Phenotype | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience | 6. 最初と最後の頁 697621 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2021.697621 | 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 Akari, Araki Koji, Satoh Yasushi, Mogi Sachio, Fujitani Kazuko, Kurioka Takaomi, Endo Shogo, Shiotani Akihiro, Yamashita Taku | 4. 巻 16 |
| 2. 論文標題 Inhibition of extracellular signal-regulated kinase pathway suppresses tracheal stenosis in a novel mouse model | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 PLOS ONE | 6. 最初と最後の頁 e0256127 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0256127 | 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7件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kakizawa Sho |
| 2. 発表標題 リアノジン受容体のレドックス修飾の運動学習と脳機能老化への関与 |
| 3. 学会等名 第64回日本神経化学学会大会シンポジウム（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 柿澤 昌、新崎 智子、佐藤 泰司、遠藤 昌吾 |
| 2. 発表標題 Involvement of 8-nitro-cGMP - ERK signals in induction of long-term depression in the mouse cerebellum |
| 3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会シンポジウム（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 宮崎 侑、市村 敦彦、北山 諒、岡本 直樹、安江 智生、劉 楓、川邊 隆彰、長友 宏樹、西 美幸、柿澤 昌、竹島 浩 |
| 2. 発表標題 C-type natriuretic peptide stimulates bone growth by potentiating autonomic Ca ²⁺ entry in growth plate chondrocytes |
| 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 柿澤 昌 |
| 2. 発表標題 活性酸素の小脳シナプスの老化と可塑性への関与 |
| 3. 学会等名 第99回日本生理学会大会シンポジウム（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 岡本 直樹、市村 敦彦、宮崎 侑、北山 諒、安江 智己、劉 楓、川邊 隆彰、長友 宏樹、柿澤 昌、西 美幸、竹島 浩 |
| 2. 発表標題 C型ナトリウム利尿ペプチドは軟骨細胞内Ca ²⁺ シグナル経路を活性化し骨伸長を促進する |
| 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 S Yanai, T Arasaki & S Endo. |
| 2. 発表標題 Comparison of age-related multi-domain phenotype in human and mouse using comprehensive behavioral test battery. |
| 3. 学会等名 第44回日本神経科学大会 / CJK第1回国際会議 (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 柳井修一, 新崎智子, 遠藤昌吾 |
| 2. 発表標題 シロスタゾールとドネペジルの低用量併用による老齢マウスの記憶機能改善. |
| 3. 学会等名 日本心理学会第85回大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

〔図書〕 計1件

| | |
|---|------------------|
| 1. 著者名 Kakizawa Sho (分担執筆) | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 ACADEMIC PRESS | 5. 総ページ数 1113 |
| 3. 書名 Handbook of Hormones (2nd Ed.) | |

〔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 | 柿澤 昌 (Kakizawa Sho) (40291059) | 京都大学・薬学研究科・准教授 (14301) | |

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 |
|---------|---------|
| | |