

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

**平成 23 年度～平成 27 年度「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」
研究成果報告書概要**

1 学校法人名 北里研究所 2 大学名 北里大学

3 研究組織名 パーキンソン病研究拠点

4 プロジェクト所在地 神奈川県相模原市南区北里 1-15-1

5 研究プロジェクト名 パーキンソン病の病因解明と新規治療法開発

6 研究観点 研究拠点を形成する研究

7 研究代表者

研究代表者名	所属部局名	職名
小幡 文弥	医療系研究科	教授

8 プロジェクト参加研究者数 8 名

9 該当審査区分 理工・情報 生物・医歯 人文・社会

10 研究プロジェクトに参加する主な研究者

研究者名	所属・職名	プロジェクトでの研究課題	プロジェクトでの役割
小幡 文弥	医療系研究科・教授	パーキンソン病遺伝子LRRK2変異による発症機序解明と新規治療標的探索	パーキンソン病の発症機序や新規治療標的を明らかに出来る。
佐藤 澄人	医学部・講師	パーキンソン病の新たな治療法としての深部脳刺激(DBS)の臨床面からの検討	DBS 治療によるパーキンソン病の認知精神機能の改善効果が検証される。
板倉 誠	医療系研究科・准教授	シナプス蛋白変異のパーキンソン病の情動異常への関与の検討	情動異常の成因の理解の進展と新規治療薬の開発が期待される。
阪上 洋行	医療系研究科・教授	蛋白リン酸化酵素に着目したパーキンソン病の抑うつ症状治療の検討	抑うつ症状の成因の理解の進展と新規治療薬の開発が期待される。
馬嶋 正隆	医療系研究科・教授	血管内皮細胞増殖因子シグナルによるドーパミン神経の保護作用の検討	血管内皮細胞増殖因子シグナル系を用いた新しい治療方法が検証される。
秋田 久直	医療系研究科・准教授	パーキンソン病モデル生物を用いた DBS による治療法の検討	DBSによる大脳基底核神経回路の運動制御 機構が解明される。
笹岡 俊邦	新潟大学・脳研究所・教授	大脳基底核回路の直接路・間接路による運動調節の機構解明	パーキンソン病の運動異常の分子機構が解明できる。

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

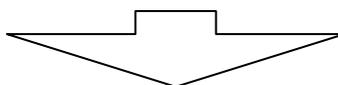
望月 秀樹	大阪大学大学院・医学系研究科・教授	パーキンソン病患者由来 iPS 細胞による発症機序解明と遺伝子治療法の開発	パーキンソン病発症機序の理解と遺伝子治療法の進展が期待される。
-------	-------------------	---------------------------------------	---------------------------------

<研究者の変更状況(研究代表者を含む)>

旧

プロジェクト外での研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
大脳基底核回路の直接路・間接路による運動調節の機構解明	医療系研究科・教授	笹岡 俊邦	研究代表者

(変更の時期:平成 25 年 6 月 1 日)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
医療系研究科・教授		小幡 文弥	研究代表者

旧

プロジェクト外での研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
パーキンソン病モデル生物を用いた DBS による治療法の検討	医療系研究科・教授	佐治 真理	DBS による大脳基底核神経回路の運動制御機構解明
パーキンソン病患者由来 iPS 細胞による発症機序解明と遺伝子治療法の開発	医療系研究科・教授	望月 秀樹	パーキンソン病発症機序の理解と遺伝子治療法の進展
大脳基底核回路の直接路・間接路による運動調節の機構解明	医療系研究科・教授	笹岡 俊邦	パーキンソン病の運動異常の分子解明

(変更の時期:平成 25 年 6 月 1 日)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
医療系研究科・准教授		秋田 久直	DBS による大脳基底核神経回路の運動制御機構解明
医療系研究科・教授	大阪大学大学院・医学系研究科・教授	望月 秀樹	パーキンソン病発症機序の理解と遺伝子治療法の進展
医療系研究科・教授	新潟大学脳研究所・教授	笹岡 俊邦	パーキンソン病の運動異常の分子機構解明

旧

プロジェクト外での研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
シナプス蛋白変異のパーキンソン病の情動異常への関与の検討	医療系研究科・教授	高橋 正身	情動異常の成因の理解の進展と新規治療薬の開発が期待される。

(変更の時期:平成 27 年 4 月 1 日)



法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
医療系研究科・准教授		板倉 誠	情動異常の成因の理解の進展と新規治療薬の開発が期待される。

11 研究の概要(※ 項目全体を10枚以内で作成)

(1) 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

(プロジェクトの目的・意義)

世界でも稀に見る少子高齢化社会を迎えた我が国では、少数の若者が多数の高齢者を支えていかなければならないという、深刻な社会問題を抱えている。医療費の大幅削減や、老人介護の負担を軽減していくためには、高齢者の疾患の克服が急務である。パーキンソン病は、認知症と同様に、高齢者の重要疾患であり、病因の解明ならびにその予防や新規治療法の開発が強く望まれている。パーキンソン病は多様な病因に起因する症候群の集まりであり、治療法の確立には単一の分子標的のみでは不十分で、多様な分子標的を見出していくことが必要である。

(計画の概要)

本プロジェクトでは北里大学で独自に発見された原因遺伝子を突破口として、パーキンソン病発症機序の理解を深めると共に、独自のモデル動物を用いて新規治療法や予防法の開発を目指す。このためには多様な患者を扱う臨床現場との密接な連携が必要であるが、北里大学病院は全国でも有数の患者数を有し、豊富な症例や治療実績が集約されている。また北里大学医学部には全国でも有数の実験動物研究施設が整備されているばかりではなく、様々なユニークなモデル動物系も有している。このような背景を基に、基礎系・臨床系研究者が機能的なチームを構築することにより、臨床応用を目指した研究を著しく加速する新たな研究拠点を構築することが可能である。さらに北里大学医学部に設置されている臨床研究センターとも緊密な連絡を持ち、得られた成果の速やかな臨床応用の可能性を検討する。

(2) 研究組織

本プロジェクトは、研究代表者の小幡(研究総括)を中心として8名の研究者で組織されており、各研究者は、それぞれの専門分野に基づき分担研究テーマの遂行に責任を持って取り組んでいる。最終的には、研究プロジェクトには合計38名が参画した。その内訳は、教員が26名、大学院生が5名、PDが2名、RAが5名である。研究チーム間での連携状況については、望月グループが作成した iPS 細胞を小幡グループが神経細胞へ分化させ、細胞学的・生化学的解析により病態解明を行った。笹岡の研究グループは遺伝子操作マウスの作成に関して、小幡グループ、高橋・板倉グループと、また遺伝子操作マウスの解析に関しては阪上グループ、望月グループと連携している。高橋グループと阪上グループは組織化学解析で連携し、各グループは研究報告会の他にも随時情報交換を行い、良好な連携体制を維持している。

共同研究機関との連携状況については、慶應義塾大学医学部生理学研究室:iPS細胞作成と神経細胞分化、東京都健康長寿医療センター:患者剖検脳病理解析、慈恵会医科大学、生理学研究所:サルを用いた実験および解析(生体システム研究部門)、基礎生物学研究所(理研 脳科学総合研究所)、大阪大学大学院 生命機能研究科、大阪バイオサイエンス研究所(京都大学)、イリノイ大学ベックマン研究所などと連携し、研究を実行した。

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

(3) 研究施設・設備等

1) 研究施設の面積及び使用者数:

- ①「遺伝子高次機能解析センター(動物実験施設)」合計面積 5,335 m²、使用者数:461 人
 ②「DNA実験センター」 合計面積 222 m²、使用者数:245 人
 ③「バイオイメーシング研究センター」画像部門 合計面積 317 m²、使用者数:400 人、RI 部門 合計面積 681.8 m²、使用者数:36 人

2) 主な研究装置、設備の名称及びその利用時間数:(1 週間あたり)

①「遺伝子高次機能解析センター」

マウス運動・記憶学習行動実験システム(H23)品番 BRB-03M(使用時間 2-3h/w,使用人数 3 人/w)

遺伝子導入装置(H23)品番 CUY21SC (使用時間 2h/w,使用人数 1 人/w)

高圧蒸気滅菌装置(H24)品番 SF-580W(使用時間 35h/w)

血液ガス分析装置(H24)品番 ABL800FLEX(使用時間 1.5h/w,使用人数 2.5 人/w)

動物用生化学自動分析装置(H24)品番 FDC7000V(使用時間 1h/w,使用人数 2 人/w)

高圧蒸気滅菌装置(H25)品番 SF-580W(使用時間 35h/w)

減圧式沸騰洗浄器(H25)品番 RQ-50S(使用時間 35h/w)

減圧式沸騰洗浄器(H26)品番 RQ-50S(使用時間 35h/w)

高圧蒸気滅菌装置(H26)品番 S-060CW(使用時間 35h/w)

高圧蒸気滅菌装置(H26)品案 S-120W(使用時間 35h/w)

フラットディテクター型デジタルイメーシングシステム(H26)品番 ARCADIS Avantic

(使用時間 1h/w,使用人数 3 人/w)

②「DNA実験センター」

ジェネティックアナライザー(H23)品番 3500XL-230-BA01(使用時間 3-20h/w,使用人数 3-10 人/w)

HPLCシステム(H24)(常時稼働,使用人数 3-5 人/w)

ルミノ・イメーシングアナライザー(H25)品番 ImageQuantLAS4000(使用時間 5-20h/w,使用人数 5-10 人/w)

③「バイオイメーシング研究センター・画像部門」

真空蒸気装置(H23)品番 VE-2030(使用時間 16h/w,使用人数 10 人/w)

ティッシュプロセッサ(H26)品番 EMP-5160(使用時間 68h/w,使用人数 12 人/w)

パラフィン包埋ブロック作製装置(H26)品番 TEC-P-S-J0(使用時間 36h/w,使用人数 9 人/w)

各装置、設備の利用時間数については各々異なるが、各施設・設備管理者の元、可能な限り使用ができる体制である。

(4) 研究成果の概要 ※下記、13及び14に対応する成果には下線及び*を付している。

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

(1)小幡グループ

相模原優性遺伝パーキンソン病家系の原因分子 Leucine rich repeat kinase 2 (LRRK2)の機能を明らかにし、本家系型 I2020T 変異による神経変性の機序を解明するため、(i) 培養神経細胞系での解析、(ii) 疾患モデルマウスの解析、および(iii)患者 iPSC 由来神経細胞の解析を行った。それぞれの解析から以下の知見を得た。(i) LRRK2 はチューブリン結合タウの Thr181 をリン酸化し、微小管重合を制御する。I2020T 変異 LRRK2 は、タウを過剰リン酸化し神経突起伸長を阻害する(*論 65)。また LRRK2 は細胞生存シグナル伝達分子 Akt1 の Ser473 をリン酸化し、I2020T 変異は、タウの場合とは逆に Akt1 リン酸化能を低下させアポトーシスを亢進させる(*論 40,81, *図 2,4)。(ii) I2020T 発現トランスジェニックマウスは黒質ドーパミン細胞の脱落は見られないものの線条体におけるドーパミン量の低下および有意な歩行機能低下を示した。黒質におけるチューブリンの過剰重合およびゴルジ体断片化が観測された。また初代培養神経におけるアポトーシス亢進および神経突起伸長低下も観測された(*論 4,64)。(iii) 望月グループが慶応大学との共同で樹立した相模原パーキンソン病家系患者 (I2020T LRRK2 発現) 2名の iPSC から神経細胞を分化させ、生化学的・細胞生理学的解析を行った。その結果、患者神経細胞では、健常者神経細胞に比較し、①酸化ストレスに対する脆弱性、②ドーパミン放出の異常、③Akt/GSK-3 β シグナル伝達経路の異常によるリン酸化タウの増加が明らかとなった。また、1名の iPSC ドナー患者剖検脳を調べたところ、GSK-3 β 活性化によるリン酸化タウの増加、および神経原線維変化を確認した(*論 1,発 6,23)。これらの成果は *Hum Mol Genet* 誌に掲載すると共にプレス発表した。

(2)望月グループ

神経伝達物質の開口放出に必要なシナプスタンパク SNAP-25 の変異マウス(高橋らが作成)を用いて、病理学的観察や生化学的手法により、 α -syn の凝集体形成や黒質-線条体系に対する影響の有無を本プロジェクトのメンバーである高橋ら、阪上らとの共同研究を行った。その結果、パーキンソン病の発症機序に関して、シナプスの障害が α -シヌクレインの凝集体形成を促進してパーキンソン病及び関連疾患の発症に関与する可能性を明らかにした (*論 70,75)。また慶応大学と共同研究を行い、I2020T LRRK2 変異を持つ相模原家系患者 2名から iPSC を樹立し、小幡グループとの共同研究により、上述した知見を得た(*論 1,発 6,23)。

(3)笹岡グループ

パーキンソン病の運動障害に深く関わる運動制御を理解する上では、大脳-基底核神経回路のうちD1ドーパミン受容体(D1R)を介する「直接路」とD2ドーパミン受容体(D2R)を介する「間接路」の協調的な運動制御機構の詳細な解明が必要である。笹岡グループは、D1R及びD2Rの遺伝子操作マウスを用いてパーキンソン病の運動異常の機構解明の研究を進めてきた。D1R発現をドキシサイクリン投与でノックダウン(抑制)できるマウス(D1Rノックダウンマウス)を開発し、成体期にD1Rをノックダウンすると、自発運動量が低下し、大脳基底核の出力部のEntopeduncular nucleus (EPN, 脚内核)の抑制信号が消失したが、自発発火頻度と様式は不変であることを発見した。このことから、D1Rを介する情報伝達は、大脳基底核の「直接路」を通る信号の伝達と、運動の発現に不可欠であることを明らかにした(*論5)。

また、コンジェニック化したD1R ストレートノックアウト(D1R欠損)マウスとD2R ストレートノックアウト(D2R欠損)マウスの行動を同じ機器を用いて同条件下で解析することにより、D1R とD2Rの運動機能への役割を比較した。その結果、D1R欠損マウスとD2R 欠損マウスにおける自発活動量、運動機

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

能、運動学習機能には、異なる特性があることを見出した(* 論6,21)。小脳と線条体の直接路・間接路との相互作用を解明するため、小脳におけるImmediate early genes (IEG, 最初期遺伝子)の発現様式を解析し、小脳半球と小脳虫部に強い発現を見出した。これらのIEG発現は動物のハンドリングや体重測定のみで見出され、視覚情報及び内耳の前庭の情報によりIEG発現が活性化することが考えられた(* 論7)。

さらにD2Rの役割について、線条体のコリン作動性介在神経細胞においてD2RがGABAの放出を制御していることを見いだした(* 論24)。また、D2RのLong型分子種のシナプス伝達と行動制御における役割を明らかにした(* 論41,図6)。運動制御に関するD1R, D2Rを経由する情報の役割の解明について、当初の計画が達成された。

D1R 欠損マウスは野生型マウスに比べ自発活動量が亢進し、一方、D1R ノックダウンマウスを用いて成体期に D1R を抑制すると自発活動量が低下し、両マウスとも D1R 発現が欠損した状況であっても、自発運動量は全く逆の結果となる。その理由を明らかにする目的で、成体期と胎仔期・発達期におけるドーパミンシグナルの機能を比較検討するため、D1R ノックダウンマウスを用いた研究を継続する。

D1R を介する直接路が運動量の維持に必要であることを明確に結論づけることが出来たことは、これまでパーキンソン病症状の治療の標的として、D1R を介する直接路が新規治療方法の標的となることが明らかとなった。D2R を介する経路が GABA 放出を制御することを見出したことから、パーキンソン病の新規治療薬の開発のための基礎的知見を得た。

(4)佐藤グループ

パーキンソン病に対する視床下核刺激療法(STN-DBS)の認知機能および精神機能への影響について明らかにした。認知機能に関しては、術前・術後の認知機能検査の結果を解析し、STN-DBSが与える認知機能の内容および術前評価による手術適応の判定に応用した(* 発 106)。精神機能については、視床下核の辺縁系領域に関する基礎的実験を通じて、大脳皮質-大脳基底核連関の神経生理学的特徴を明らかにした(* 発 4)。

(5)秋田グループ

パーキンソン病(PD)の運動障害に対する治療法には、L-DOPA 投与と深部脳刺激(DBS)が有効である。しかし、両治療法ともにその長期適用は副作用として不随意運動(Dyskinesia)や精神症状を引き起こす。この副作用を克服するには未だ詳細不明である両治療法の PD 症状改善効果の発現メカニズムを明らかにすることが急務である。薬理的治療法に関しては、最近、NMDA 受容体(NMDAR)サブユニット NR2B 受容体(NR2BR) アンタゴニストの PD 症状改善効果に関して、L-DOPA に代わる次世代型治療薬の開発の一環として多くの研究がなされているが、その症状改善効果について未だに議論がある。薬理的・DBS の両治療法の症状改善効果の発現機序を明らかにする目的で本研究課題を遂行した。

方法としては、片側 PD モデルラットを作成し、シリンダーテストを用い総運動量と左右前肢使用割合を指標として行動評価とした。薬物の投与は腹腔内全身投与とした。

平成 23・24 年度は、PD 症状改善効果における L-DOPA と NR2BR アンタゴニストの関係について検討を進めた。NR2BR アンタゴニスト ifenprodil(0.01~1.0mg/kg) の単独投与では非投与群とのあいだで前肢使用量に変化はなく、L-DOPA(3mg/kg) との併用腹腔内投与により L-DOPA 単独投与で観察された PD 協調運動障害(左右四肢使用のバランス)の改善効果を著しく促進する相乗作用を介して PD 症状改善効果を発揮する一方、ifenprodil(0.01~1.0mg/kg) の併用投与は L-DOPA の

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

PD 低運動量の改善効果をむしろ抑制することも明らかとなった(*論 10, *発 111)。

平成 25・26 年度は、L-DOPA が作用する D1 受容体と D2 受容体の中で D1 受容体(D1R)が主役をなすことを確認し、D1R アゴニスト SKF38393 と NR2BR アンタゴニスト ifenprodil の関係について検討を進めた。SKF38393 (3mg/kg) と ifenprodil (0.1mg/kg) との併用投与において L-DOPA と ifenprodil の併用投与と同様の結果が得られた(*論 11, *発 63)。

平成 27 年度は、上記運動への影響に関連する脳領域の特定のために、SKF38393 (3mg/kg) と ifenprodil (0.1mg/kg) の単独あるいは併用投与による視床下核および脚内核(ヒトの淡蒼球内節)の単一ニューロン活動への影響観察を進めた。

(6)高橋・板倉グループ

① シナプスタンパク SNAP-25 のプロテインキナーゼ C(PKC)によるリン酸化部位のアミノ酸変異である S187A 変異マウスを作成したところ、ドーパミン放出の低下と共に、新規環境下での自発運動の急速な低下などの行動異常が出現した(*論 82, 84)。老齢化するとグルタミン酸作動性神経終末で、 α -シヌクレインの凝集・シナプス前構造の異常が出現した(望月らの報告参照)。アンフェタミン投与により変異マウスは新規環境下での自発運動の急速な低下の減弱を示した。さらにドーパミンの D2 および D3 受容体アゴニストの作用により、アンフェタミンと同様に新規環境下の自発運動の急速な低下が減弱したことから、D2 および D3 受容体を介したドーパミンの作用が関与していると結論された(*発 31)。また 3 種類の不安様行動テストを行ったところ、D2 および D3 受容体の関与する不安感 は行動テストの種類によって大きく異なることがわかった。②ドーパミン放出は、PKC 活性化による SNAP-25 のリン酸化により促進されるが、S187A 変異マウスではドーパミン放出が促進されないことを見出し、SNAP-25 のリン酸化は、PKC 依存的ドーパミン放出に必須であることを明らかにした。③リン酸化された SNAP-25 の脱リン酸化には Ca^{2+} 依存的ホスファターゼの関与が考えられ、ホスファターゼの阻害剤を用いて、SNAP-25 のリン酸化制御には PP2A の関与を見出した>(*論 49) SNAP-25 のリン酸化が、ドーパミン放出制御および自発運動の低下に関与していること、さらにドーパミンが D2 および D3 受容体を介して異なる不安を誘起することを明らかにでき、当初の計画は概ね達成された。

(7)阪上グループ

パーキンソン病において、うつ病の合併率は健常人に比べて高く、患者および家族の QOL に大きく影響する。そのため、パーキンソン病に合併するうつ病に対する新たな治療戦略の開発は非常に重要である。分担者は、カルシウムシグナル経路の主要なリン酸化酵素であるカルモデュリンキナーゼ IV(CaMKIV)に対する遺伝子欠損マウスを作成し、行動解析した結果、うつ様行動異常を示すことを見出した。本研究では、このうつ様行動を示す CaMKIV 遺伝子欠損マウスを利用しうつ病に対する新たな分子標的治療法を開発をめざして、抗うつ薬の作用のひとつである海馬新生における CaMKIV の機能関与と抗うつ薬による効果を検討した。その結果、CaMKIV 遺伝子欠損マウスの歯状回顆粒細胞層において、セロトニン再取り込み阻害薬であるフルオキセチンの慢性投与による転写因子 CREB のリン酸化と細胞増殖の増加が認められないことを見出し、CaMKIV 経路が抗うつ薬による海馬新生に制御するシグナル経路であることを見出した(*論 53)。さらに、シグマ1受容体アゴニスト SA4503 やシグマ1受容体作用のあるセロトニン再取り込み阻害薬であるフルボキサミンには CaMKIV 遺伝子欠損マウスの海馬新生の亢進とともにうつ様行動の改善効果が認められることより、CaMKIV 経路による海馬新生作用をシグマ1受容体によるシグナル経路が代償可能であることを見出した(*論 29)。以上、当初の計画は概ね達成された。

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

(8)馬嶋グループ

病態におけるドーパミンをはじめとする神経伝達物質を含有するニューロンに対する神経細胞保護作用を考慮した時、脈管系による有効組織血流の維持が重要である。馬嶋は、血管内皮細胞増殖因(VEGF)およびその生体内誘導因子である神経伝達物質 Calcitonin gene-related peptide (CGRP)受容体の Receptor activity modifying proteins (RAMPs)シグナルに着目し、細胞保護作用基盤となる病態時の脈新生を検討した。

CGRP は 37 個のアミノ酸からなる生理活性ペプチドで、脊髄後根神経節で産生され、知覚神経末端から放出される。神経系に幅広く分布しており、CGRP 受容体を介してさまざまな生理作用を発揮する。CGRP は全身を循環して作用するホルモンとして効果を発揮するのではなく、局所因子として働くと考えられている。

本研究では、CGRP および RAMP1 を欠損するノックアウトマウスを作成し、複数の病態モデルを用い、病態時の脈管新生(血管新生、リンパ管新生)の CGRP および RAMP1 による生体内制御機構を明らかにすることが出来た。血管-神経の両ネットワークの間には、機能的に密接な相互作用、すなわち「血管-神経相互依存性」とも呼べるような共存関係が存在することを示すことが出来た。脈管新生に依存する神経細胞保護作用の存在が示唆された(*論 55,93, *発 9,166)。

<優れた成果があがった点>

(1)小幡グループ

LRRK2 のリン酸化基質として、チューブリン結合タウおよび Akt1 の2つの分子を同定した。さらに、神経細胞における LRRK2 の生理機能とパーキンソン病原因変異 I2020T による機能変化を解明した。I2020T LRRK2 を発現する疾患モデルマウスを作成し、生化学的・細胞生理学的特徴、および運動異常を確認した。I2020T LRRK2 患者 iPSC 由来神経細胞について、神経変性の機序を分子レベルで解明し、患者脳でも確認した。

(2)望月グループ

SNAP25 と α シヌクレインの関連について SNAP25 の S187A 変異ノックインマウスを用いて検討した。高齢の SNAP25 ノックインマウスを解析し、線条体に α シヌクレインの凝集を発見した。相模原パーキンソン病患者 2 名から iPSC を樹立し、神経変性機序に関して有用な知見を得た。

(3)笹岡グループ

D1R 発現をドキシサイクリン投与でノックダウン(抑制)できるマウス(D1R ノックダウンマウス)を開発し、D1R をノックダウンすると、自発運動量が低下し、大脳基底核の出力部の Entopeduncular nucleus (EPN, 脚内核)の抑制信号が消失したが、自発発火頻度と様式は不変であることを発見した。D1R を介するドーパミン情報伝達は、直接路を介して運動の信号の抑制を解除し、運動を促進することを明らかにした(*論 5)。

また、コンジェニック化したD1R ストレートノックアウト(D1R欠損)マウスとD2R ストレートノックアウト(D2R欠損)マウスの行動解析により、D1R とD2Rは、それぞれ自発活動量、運動機能、運動学習機能には、異なる特性があることを見出した(*論6,21)。小脳と線条体の直接路・間接路との相互作用を解明するため、小脳におけるImmediate early genes (IEG, 最初期遺伝子)の発現様式を解析し、小脳半球と小脳虫部に強い発現を見出した。これらの結果より、視覚情報及び内耳の前庭の情報によりIEG発現が活性化することが考えられた(*論7)。

さらにD2Rの役割について、線条体のコリン作動性介在神経細胞においてD2RがGABAの放出を制御していることを見いだした(*論24)。また、D2RのLong型分子種のシナプス伝達と行動制御における役割を明らかにした(*論41, *図6)。運動制御に関するD1R, D2Rを経由する情報の役割の解明につ

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

いて、当初の計画が達成された。

(4)佐藤グループ

認知機能: STN-DBS の認知機能低下の予測因子として、WCST、TMT (Part B)、音韻性語列挙、HDS-J の成績が有用であることが示唆された。これにより、STN-DBS を施行するか、他の治療法を選択すべきかの判断に役立つ可能性がある(*論 44,45*, 発 106)。

精神機能: サルの視床下核の前辺縁皮質から入力を受けるニューロンは最内側に存在し、前辺縁皮質の電気刺激に対する PSTH (peristimulus time histogram) は、運動野皮質刺激の場合と同様に早期興奮・後期興奮の二相性パターンを示し、それぞれの潜時・持続時間は運動野皮質刺激のそれと比べて長いことが明らかとなった。このことは、辺縁系ループにおける情報処理が運動系ループよりも遅いことが示唆された(*論 43)。

(5)秋田グループ

NR2BR アンタゴニスト ifenprodil は単独投与では効果がなく、L-DOPA との併用投与により L-DOPA 単独投与のもつ PD 協調運動障害(左右四肢使用のバランス)の改善効果を著しく促進する相乗作用を介して PD 症状改善効果を発揮することが明らかになり、さらに D1R アゴニストと NR2BR アンタゴニストとの併用投与でも同様の結果を得た。

(6)高橋・板倉グループ

ドーパミン放出の制御に SNAP-25 のリン酸化が関わっていることを見出したと共に、SNAP-25 ノックインマウスで見られる自発運動の急速な低下にドーパミン受容体が関わっていることが示唆された。さらにドーパミンは D2 および D3 受容体を介して情動の 1 つである不安を誘起することを明らかにした。また非常に興味深いことに不安様行動テストの種類によって、不安感への D2 および D3 受容体の寄与度が大きく異なっていることがわかった。

(7)阪上グループ

神経細胞の主要なカルシウムシグナル経路である CaMKIV が抗うつ薬による海馬新生を制御することを見出した(*論 29,53)。さらに、CaMKIV 経路による海馬新生作用やうつ様行動制御は、シグマ1 受容体を介したシグナル経路により代償および改善可能であることを見出した(*論 29)。

(8)馬嶋グループ

脈管新生を評価できる複数の病態モデルにおいて、CGRP/RAMP1 による血管及びリンパ管新生の増強を明らかにすることが出来た(*論 55, 93)。神経からの働きかけで脈管構築のダイナミックな変化が生じることが明らかに出来た。今後、当該基盤研究をもとに、神経機能の維持に如何に脈管新生が重要になってくるかを解明したい。

<問題点>

(1)(2)小幡・望月グループ

I2020T LRRK2 変異による発症機序を明らかにし、モデル動物、患者 iPSC 由来神経細胞などの実験系を確立したが、治療法・治療薬の開発にはまだ至っていない。今後のさらなる進展が求められる。

(3)笹岡グループ

D1R 欠損マウスは野生型マウスに比べ自発活動量が亢進し、一方、D1R ノックダウンマウスを用いて成体期に D1R をノックダウンすると自発活動量が低下し、両マウスとも D1R 発現が欠損した状況であっても、自発運動量は全く逆の結果となる。その理由は分かっていないため、今後さらに検討する必要がある。

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

(4)佐藤グループ

認知機能: 検討症例がまだ十分でなく、エビデンスとしての確立に至っていない。引き続き症例数を積み重ねていく必要がある。

精神機能: 視床下核内の辺縁系領域のニューロンと運動領域のニューロンのいずれも、自発発射の平均発射頻度・発射パターンに有意差が認められず、両者を区別することが困難であることが分かった。DBSの電極は辺縁系領域を避けて運動領域に留置したいため、臨床応用については不十分な状況である。

(5)秋田グループ

大脳基底核の視床下核や脚内核(ヒトの淡蒼球内節)の単一ニューロン活動への D1R アゴニスト SKF38393とNR2B アンタゴニスト ifenprodil の単独あるいは併用投与による影響観察は、行動観察と同様に 120 分間の経時観察が必要である。さらに DBS 刺激を与え、後効果に対する薬物の影響を観察する際にも同様に長時間の単一ニューロン活動記録が必要となる。しかし、安定して長時間単一ニューロン活動を記録できる確率が低く、データ収集が遅れているが、脳内への微小電極設置法や固定法の改善により、徐々に記録できる割合が増している。

(6)高橋・板倉グループ

SNAP-25 S187A 変異マウスで見られるドーパミン分泌の低下による表現型とパーキンソン病で見られる表現型が、脳内においてどの程度同じメカニズムを介しているかは明らかにできていない。またドーパミン受容体の活性化によって見られる情動異常とパーキンソン病をはじめとする神経変性疾患との関与を検討していく必要がある。

(7)阪上グループ

CaMKIV 経路の障害により、うつ様行動が引き起こされることが明確になったが、本シグナル経路を分子標的にした治療法を開発する上で、CaMKIV 経路による海馬新生の下流分子機構のさらなる解明が必要であると考えられる。

(8)馬嶋グループ

これまで初期発生過程において、神経系と脈管系の相互依存性については多くの知見がえられてきた。例えば、成熟個体の交感神経系と副腎髄質は同じ前駆細胞(神経堤細胞)からつくられるが、同細胞は幹細胞のような未分化状態として出現したのち、胚内を長距離にわたり移動するうちに徐々に分化する。交感神経系が作られる場合、神経堤細胞はまず体の中心にある背側大動脈に向かって移動する。そして背側大動脈付近で、さらに副腎髄質になるものが分岐する。これらの過程において、大動脈が神経堤細胞の移動を制御することが判明し、大動脈から分泌される骨形成蛋白質 BMP が主たる制御因子であることが判明している。また、Netrin、Semaphorin、Ephrin などの axon guidance molecule(軸索誘導分子)が、発生時の脈管構築に大きく関わっていることも近年わかってきた。

これらの因子と CGRP の様な神経ペプチド系との脈管構築における相互作用について検討は全くおこなわれてこなかった。病態時の血管新生は既存の血管から、内皮細胞が発芽(Sprout)することによって開始される。新生血管の先端部を構成する tip cell は、VEGF 等のシグナルにより、糸状仮足を伸ばしつつ遊走し、後続の血管網はそのパターンニングをもとに成長し、stalk cell(柄細胞)として分化する。この stalk cell は管腔構造を維持するためにむしろ遊走は抑制されなければならない。この内皮細胞の phenotype の制御に、神経、造血、体節構築などの様々な分化過程に関係する Notch pathway が役割を持つことが注目を集めている。神経ペプチド系との脈管構築における相互作用について検討する。さらに、ドーパミンをはじめとする神経伝達物質を含有するニューロンに対する脈管系による保護作用の実態を解明する。

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

＜自己評価の実施体制と対応状況＞

医学部研究委員会の自己点検・評価を行い、課題について成果や問題点を明確にする。

＜外部(第三者)評価の実施結果と対応状況＞

自己評価については医学部研究委員会にて行い、研究計画の妥当性や研究プロジェクトの進捗状況・研究成果について、今後の研究の活用性等については、本研究分野における、外部の専門家である、生理学研究所 南部篤教授、及び東京工業大学 一瀬宏教授による学術的講評を取り入れる予定である。

＜研究期間終了後の展望＞

(1) 小幡グループ

I2020T LRRK2 変異はタウおよび Akt1 のリン酸化異常に関連することから、その過程を制御する治療薬開発を行う。また、変異キャリアー未発症者の予防法開発を試みる。すなわち、キャリアーから iPSC を樹立し、TALEN 法による遺伝子修復を行った後、ドーパミン神経を誘導し移植する。予備実験として細胞レベル・動物モデルの解析を行う。

(2) 望月グループ

α シヌクレインによるパーキンソン病発症機序の解明および医療開発を継続する。小幡グループとの共同で iPSC 由来神経細胞を用いた治療法・治療薬の開発を行う。

(3) 笹岡グループ

成体期と胎仔・発達期におけるドーパミンシグナルの機能を比較検討するため、D1R ノックダウンマウスを用いた研究を継続する。さらに、D1R の役割の解明を目指し、D1R の情報伝達分子を探索し、運動量の活性化の維持に必要な分子を見出す。一方、D2R の役割の解明に関する研究については、D1R ノックダウンマウスと同様の方法で、D2R ノックダウンマウス系統を開発する。本プロジェクトで導入した行動解析装置や遺伝子改変マウスを有効活用し、共同研究等を継続する。

(4) 佐藤グループ

前述の問題点を解決すべく、研究は継続する予定。

(5) 秋田グループ

DBS 治療法に関して、近年、我々は PD モデルラットを用いて視床下核(STN)での高頻度刺激(STN-DBS)のPD 症状改善効果(after-effect; 後効果)がNMDARアンタゴニスト投与により完全に阻害されることを見出し、DBS のPD 症状改善効果におけるシナプス可塑性の関与を実証した(Akita et al. Brain Res, 2010)。一方、L-DOPA のPD 症状改善機序においても線条体におけるシナプス可塑性の関与が報告されており、L-DOPA もSTN-DBS もPD 病基底核での異常シナプス可塑性の制御を介して運動症状改善を実現している可能性がある。よって、副作用の少ないDBS 治療法と薬理的治療法の併用法を開発するためには、我々が見出した NR2BR アンタゴニスト全身投与によるSTN-DBS のPD 症状改善後効果(after-effect)の阻害が、NMDAR を介した STN や STN 周辺(淡蒼球/黒質)でのシナプス可塑性発現阻害によるものかあるいは線条体でのシナプス可塑性発現阻害によるものかを決定する実験が必要である。また、STN-DBS のPD 症状改善の直接効果の発現機序にシナプス可塑性が関与しているかどうかはこれまで全く検討されていないので、同様に、基底核局所領域での NR2BR アンタゴニストによるシナプス可塑性発現阻害が STN-DBS 直接効果に及ぼす影響を調べる実験を継続して実施する。

(6) 高橋・板倉グループ

本研究によって、D2 および D3 受容体は異なる不安感を誘起することがわかった。不安障害は生涯

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

罹患率が高く、その発症機序の解明および治療法の確立は急務となっている。そこで D2 および D3 受容体ノックアウトマウスを用いて、さまざまな不安感を誘起する分子機構の解明を行う。

(7) 阪上グループ

CaMKIV シグナル経路を分子標的としたうつ治療法の開発のため、CaMKIV 遺伝子欠損マウスを用いたプロテオミクス解析により、CaMKIV 経路の下流シグナル経路の解明を継続して行う予定である。

(8) 馬嶋グループ

本研究の学術的特色は、病態時の脈管新生と神経系との相互依存性に注目している点であり、申請者らが蓄積してきた多彩な病態モデルを用いて解析を進める点である。これまでの検討では、知覚神経由来の CGRP が、*in vitro* のヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)と fibroblast の co-culture 系で tube formation を濃度依存的に増強すること、*in vivo* でも CD31(PECAM-1)陽性の血管構造構築を増強することを認めている。さらに多彩な病態モデルで CGRP/RAMP1 の系が、血管新生を増強することを示すことが出来た。さらにリンパ管新生を増強することも示すことも出来た。

今後も神経系とリンパ管との相互作用を研究対象とし、具体的にはドーパミンをはじめとする神経伝達物質を含有するニューロンに対する脈管系による有効組織血流の維持が重要であることを解明して行く予定である。治療への応用展開が可能となれば、極めてインパクトの大きい成果となる。リンパ管新生増強活性については花王との共同研究を推進しており、実用化・企業化を進める予定である。

<研究成果の副次的効果>

(1)(2) 小幡・望月グループ

LRRK2 によるタウおよび Akt1 のリン酸化が神経変性に関わることが明らかとなったことから、その過程を制御する治療薬開発への道が開けた。今後、本研究成果を応用し、遺伝性だけでなく孤発性パーキンソン病の病態解明や治療のための新薬開発が期待される。

(3) 笹岡グループ

D1R を介する直接路が運動量の維持に必要であることを明確に結論づけることが出来たことは、これまでパーキンソン病症状の治療の標的として、D1R を介する直接路が新規治療方法の標的となることが明らかとなった。D2R を介する経路が GABA 放出を制御することを見出したことから、パーキンソン病の新規治療薬の開発のための基礎的知見を得た。

また、今後期待される研究成果としては、D1R および D2R の運動制御の役割の解明により、パーキンソン病の運動障害における役割が明確に理解されること、また D1R および D2R のそれぞれの情報伝達分子が明らかになることにより、PD の新規治療方法開発の基礎的知見を提供できることが期待される。

(6) 高橋・板倉グループ

SNAP-25 変異マウスを用いて、パーキンソン病患者で見られる自発行動の低下を改善する薬物のスクリーニング系となる可能性が期待できる。またドーパミン受容体ノックアウトマウスの情動行動を解析することで、パーキンソン病を含む精神神経疾患の患者に見られる精神症状の克服につながる知見が得られることが期待される。

(8) 馬嶋グループ

ペプチド性のメディエーターの血管新生増強活性の知見では、国際特許を取得している(特許 平 10-341280)。特にリンパ管新生増強活性については花王との共同研究を推進しており、実用化、企業化を視野に入れている。今後はドーパミンをはじめとする神経伝達物質を含有するニューロンに対する脈管系による有効組織血流の維持が重要であることを解明していく。

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

12 キーワード(当該研究内容をよく表していると思われるものを8項目以内で記載してください。)

- (1) 相模原優性遺伝パーキンソン病家系 (2) Leucine rich repeat kinase 2 (LRRK2)
 (3) パーキンソン病患者由来 iPSC 細胞 (4) ドーパミン受容体
 (5) 大脳-基底核神経回路 (6) 脳深部刺激療法
 (7) ドーパミン受容体遺伝子改変動物

13 研究発表の状況(研究論文等公表状況。印刷中も含む。)

上記、11(4)に記載した研究成果に対応するものには*を付すこと。

<雑誌論文>

論文名、著者名、掲載誌名、査読の有無、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)について記入してください(左記の各項目が網羅されていれば、項目の順序を入れ替えても可)。また、現在から発表年次順に遡り、通し番号を付してください。

1. *Ohta E, Nihira T, Uchino A, Imaizumi Y, Okada Y, Akamatsu W, Takahashi K, Hayakawa H, Nagai M, Ohya M, Ryo M, Ogino M, Murayama S, Takashima A, Nishiyama K, Mizuno Y, Mochizuki H, Obata F, Okano H. I2020T mutant LRRK2 iPSC-derived neurons in the Sagami-hara family exhibit increased Tau phosphorylation through the AKT/GSK-3 β signaling pathway. *Hum Mol Genet.* (2015) Sep 1;24(17):4879-900. doi: 10.1093/hmg/ddv212. Epub 2015 Jun 8.【査読 有】

2. Obata F, Yoshida K, Takeuchi Y, Kubo M, Endo T, Baba S. Plasma transforming growth factor-beta 1 and anti-HLA IgM antibodies affect the functional preservation of kidney allografts. *J J Nephro Urol.* (2015), 2(2): 015-021.【査読 有】

3. Kubo M, Satoh T, Tabata K, Tsumura H, Iwamura M, Baba S, Thompson T, Obata F. Enhanced central memory cluster of differentiation 8+and tumor antigen-specific T cells in prostate cancer patients receiving repeated *in situ* adenovirus-mediated suicide gene therapy. *Mol Clin Oncol.* 3: 515-521, (2015). 【査読 有】

4. *Miyajima T, Ohta E, Kawada H, Maekawa T, Obata F. The mouse/human cross-species heterodimer of leucine-rich repeat kinase 2: Possible significance in the transgenic model mouse of Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* (2015), 588:142-146. 【査読 有】

5.*Chiken S#, Sato A# (#Equal contribution), Ohta C, Kurokawa M, Arai S, Maeshima J, Sunayama-Morita T, Sasaoka T, Nambu A. Dopamine D1 receptor-mediated transmission maintains information flow through the cortico-striato-entopeduncular direct pathway to release movements. *Cerebral Cortex* In press doi: bhv209【査読 有】

6.*笹岡俊邦,佐藤朝子,中村徹,大久保直,佐藤俊哉,藤澤信義,前田宜俊,小田佳奈子,酒井清子,神保幸弘,馬川恵梨子,木津川尚史,靱山俊彦,山森哲雄 統合失調症モデルマウスの行動解析方法の試み 日本生物学的精神医学会誌 Vol.26,No.2,(2015)【査読 無】

7.*Nakamura T, Sato A, Kitsukawa T, Sasaoka T, Yamamori T. Expression pattern of immediate early genes in the cerebellum of D1R KO, D2R KO, and wild type mice under vestibular-controlled activity. *Frontiers in Cell and Developmental Biology.* 3:38. (2015) doi: 10.3389/fcell.2015.00038【査読 有】

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

8. Hayashiji N, Yuasa S, Miyagoe-Suzuki Y, Hara M, Ito N, Hashimoto H, Kusumoto D, Seki T, Tohyama S, Kodaira M, Kunitomi A, Kashimura S, Takei M, Saito Y, Okata S, Egashira T, Endo J, Sasaoka T, Takeda S and Fukuda K; G-CSF supports long-term muscle regeneration in mouse models of muscular dystrophy. *Nature Communications* (2015) Apr 13;6:6745. doi: 10.1038/ncomms7745. PMID: 25865621【査読 有】
9. Maki F, Sato S, Watanabe K, Yanagisawa T, Hagiwara Y, Shimizu, T, Hasegawa Y. Vim thalamotomy in a patient with Holmes' tremor and palatal tremor-Pathophysiological considerations、*BMC Neurology*、15、26、(2015)【査読 有】
- 10.*Igarashi M, Habata T, Akita H, Noda K, Ogata M, Saji M. The NR2B antagonist, ifenprodil, corrects the L-DOPA-induced deficit of bilateral movement and reduces c-Fos expression in the subthalamic nucleus of hemiparkinsonian rats. *Neurosci Res.* (2015) Jul;96:45-53 【査読 有】
- 11.*Habata T, Igarashi M, Akita H, Ogata M, Noda K, Saji M, Fukuda M. NR2B antagonist modulates the effect of D1R agonist on the reduced and imbalanced bilateral forelimb use in hemiparkinsonian rats. *The Kitasato Medical Journal* 45(1): 69 -79 (2015)【査読 有】
- 12.Watanabe S, Yamamori S, Otsuka S, Saito M, Suzuki E, Kataoka M, Miyaoka H, Takahashi M. Epileptogenesis and epileptic maturation in phosphorylation site-specific SNAP-25 mutant mice. *Epilepsy Res.* 116, 30-44, (2015) 【査読 有】
- 13.Torii T, Ohno N, Miyamoto Y, Kawahara K, Saitoh Y, Nakamura K, Takashima S, Sakagami H, Tanoue A, Yamauchi J. Arf6 guanine-nucleotide exchange factor cytohesin-2 regulates myelination in nerves. *Biochem Biophys Res Commun.* 460(3):819-825 (2015) 【査読 有】
14. Shirai Y, Watanabe M, Sakagami H, Suzuki T. Novel splice variants in the 5' UTR of Gtf2i expressed in the rat brain: alternative 5' ETR and differential expression in the neuronal dendrites. *J. Neurochem.* 134(3):578-579 (2015)【査読 有】
15. Amano H, S. Kato, Y. Ito, R. Takahashi, K. Eshima, K Sakaguchi, H. Tamaki, H. Sakagami, F. Ogawa, M. Shibuya, M. Majima. Roles of vascular endothelial growth factor receptor 1 signaling in recovery from ischemia. *PLoS One* 10(7):e0131445 (2015). 【査読 有】
16. H. Matsuda, K. Hosono, S. Tsuru, S. Akira, S. Uematsu, H. Okamoto, M. Majima. An inducible prostaglandin E synthase, mPGES-1 enhances LPS-induced lymphangiogenesis in a mouse peritonitis model, *Life Sciences* (2015) in press.【査読 有】
17. Amano H., Ito Y., Eshima K., Kato S., Ogawa F., Hosono K., Oba K., Tamaki H., Sakagami H., Shibuya M., Narumiya S., Majima M. Thromboxane A2 induces blood flow recovery via platelet adhesion to ischemic regions. *Cardiovascular Res.* (2015) DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvv139> First published online: 2 May 2015.【査読 有】
18. Minamino T. Ito Y. Ohkubo H. Shimizu Y. Kojo K. Nishizawa N. Amano H. Narumiya S. Koizumi W, Majima M. Adhesion of platelets through thromboxane A2 receptor signaling facilitates liver repair during acute chemical-induced hepatotoxicity. *Life Sciences.* (2015) Apr 25. pii: S0024-3205(15)00172-1. doi: 10.1016/j.lfs.2015.03.015. [Epub ahead of print] PMID: 25921763【査読

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

有】

19. Kamata M, Hosono K, Fujita T, Kamata K, Majima M. Role of cyclooxygenase-2 in the development of interstitial fibrosis in kidneys following unilateral ureteral obstruction in mice. *Biomed Pharmacother.* (2015) Mar;70:174–80. doi: 10.1016/j.biopha.2015.01.010. Epub 2015 Jan 15. PMID: 25776498【査読 有】
20. Nagashima R, Takahashi S, Kawakami F, Obata F, Kubo M. Allo-antigen stimulated CD8+ T cells suppress NF- κ B and Ets-1 DNA binding activity, and inhibit phosphorylated NF- κ B p65 nuclear localization in CD4+ T cells. *Viral Immunol.* 27(6):305–315 (2014). 【査読 有】
21. *Nakamura T#, Sato A# (#Equal contribution), Kitsukawa T, Momiyama T, Yamamori T, Sasaoka T. Distinct motor impairments of dopamine D1 and D2 receptor knockout mice revealed by three types of motor behavior. *Frontiers in Integrative Neuroscience.* 8:56. (2014) doi: 10.3389/fnint.2014.00056【査読 有】
22. Miyoshi K, Kasahara K, Murakami S, Takeshima M, Kumamoto N, Sato A, Miyazaki I, Matsuzaki S, Sasaoka T, Katayama T, Asanuma M. Lack of dopaminergic inputs elongates the primary cilia of striatal neurons. *PLoS One.* 9(5):e97918. (2014)【査読 有】
23. Hayashi Y, Nabeshima Y, Kobayashi K, Miyakawa T, Tanda K, Takao K, Suzuki H, Esumi E, Noguchi S, Matsuda Y, Sasaoka T, Noda T, Miyazaki JI, Mishina M, Funabiki K, Nabeshima Y. Enhanced stability of hippocampal place representation caused by reduced magnesium block of NMDA receptors in the dentate gyrus. *Molecular Brain.* (2014) Jun 4;7(1):44. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24893573. 【査読 有】
24. *Sato A, Sasaoka T, Nishijo T, Momiyama T. GABAergic synaptic transmission onto striatal cholinergic interneurons in dopamine D2 receptor knock-out mice. *Neuroscience* 263: 138–147.(2014) 【査読 有】
25. Sakagami H, Katsumata O, Hara Y, Tamaki H, Fukaya M. Preferential localization of type I phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase γ at the periactional zone of mouse photoreceptor ribbon synapses. *Brain Res.* 1586:23–33 (2014) 【査読 有】
26. Fukaya M, Fukushima D, Hara Y, Sakagami H. EFA6A, a guananine nucleotide exchange factor for Arf6, interacts with sorting nexin-1 and regulates neurite outgrowth. *J. Neurochem.* 129:21–36 (2014) 【査読 有】
27. Yazaki Y, Hara Y, Tamaki H, Fukaya M, Sakagami H. Endosomal localization of FIP3/Arfophilin-1 and its involvement in dendritic formation of mouse hippocampal neurons. *Brain Res.* 1557:55–65 (2014) 【査読 有】
28. Akiyama M, Hasegawa H, Hongu T, Frohman MA, Harada A, Sakagami H, Kanaho Y. Trans-regulation of oligodendrocyte myelination by neurons through small GTPase Arf6-regulated secretion of fibroblast growth factor-2. *Nature Commun.* 5: 4744 (2014) 【査読 有】
29. *Moriguchi S, Sakagami H, Sasaki Y, Izumi H, Yabuki Y, Zhang C, Fukunaga K. Stimulation of

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

sigma-1 receptor ameliorates depressive-like behaviors in CaMKIV null mice. *Mol. Neurobiol.*52: 1210-1222 (2015) 【査読 有】

30. Moriguchi S, Tagashira H, Sasaki Y, Yeh JZ, Sakagami H, Narahashi T, Fukunaga K. CaMKII activity is essential for improvement of memory-related behavior by chronic rivastigmine treatment. *J. Neurochem.* 128:927-937 (2014) 【査読 有】

31. Zhao L, Sakagami H, Suzuki T. Detergent-dependent separation of postsynaptic density membrane rafts and other subsynaptic structures from the synaptic plasma membrane of rat forebrain. *J. Neurochem.* 13:147-162 (2014) 【査読 有】

32. Nakamori T, Sata K, Kinoshita M, Kanamatsu T, Sakagami H, Tanaka K, Ohki-Hamazaki H. Positive feedback in activation of NR2B-containing NMDA receptors is the initial step of visual imprinting, a model of juvenile learning. *J. Neurochem.* 132:110-123 (2014) 【査読 有】

33. Matsui Y, Amano H, Ito Y, Eshima K, Tamaki H, Ogawa F, Iyoda A, Shibuya M, Kumagai Y, Satoh Y, Majima M. The role of vascular endothelial growth factor receptor-1 signaling in compensatory contralateral lung growth following unilateral pneumectomy. *Laboratory Investigation.* (2015) Feb 2. doi: 10.1038/labinvest.2014.159. [Epub ahead of print] PMID: 25642830【査読 有】

34. Oba K, Hosono K, Amano H, Okizaki S, Ito Y, Shichiri M, Majima M. Downregulation of the proangiogenic prostaglandin E receptor EP3 and reduced angiogenesis in a mouse model of diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother.* (2014) Oct;68(8):1125-33. doi: 10.1016/j.biopha.2014.10.022. Epub 2014 Oct 31. PMID: 25465154.【査読 有】

35. Okizaki S, Ito Y, Hosono K, Oba K, Ohkubo H, Amano H, Shichiri M, Majima M. Suppressed recruitment of alternatively activated macrophages reduces TGF- β 1 and impairs wound healing in streptozotocin-induced diabetic mice. *Biomed Pharmacother.* (2014), Oct 31. pii: S0753-3322(14)00149-8. doi:10.1016/j.biopha.2014.10.020. [Epub ahead of print] PMID: 25677561. 【査読 有】

36. Katori M, Majima M. Renal (tissue) kallikrein-kinin system in the kidney and novel potential drugs for salt-sensitive hypertension. *Prog Drug Res.* (2014); 69: 59-109. PMID: 25130040【査読 有】

37. Ogawa F, Amano H, Eshima Y, Ito Y, Matsui Y, Hosono K, Kitasato H, Iyoda A, Iwabuchi K, Kumagai Y, Satoh Y, Narumiiya S, Majima M. Prostanoid induces premetastatic niche in regional lymph nodes. *J. Clin. Invest.* (2014) Nov 3;124(11):4882-94. doi: 10.1172/JCI73530. Epub 2014 Oct 1. PMID: 25271626【査読 有】

38. Ogawa F, Satoh Y, Iyoda A, Amano H, Kumagai Y, Majima M. Clinical impact of lung age on postoperative readmission in non-small cell. *J. Surg. Res.* (2014), Aug 30. pii: S0022-4804(14)00793-8. doi: 10.1016/j.jss.2014.08.028.[Epub ahead of print] PubMed PMID: 25255723. 【査読 有】

39. Ohkubo H, Ito Y, Minamino T, Eshima K, Kojo K, Okizaki S, Hirata M, Shibuya M, Watanabe M, Majima M. VEGFR1-positive macrophages facilitate liver repair and sinusoidal reconstruction after

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

hepatic ischemia/reperfusion injury. *PLoS One* (2014) Aug 27;9(8):e105533. doi: 10.1371/journal.pone.0105533. eCollection 2014. PMID: 25162491【査読 有】

40. *Ohta E, Kawakami F, Kubo M, Obata F. Dominant-negative effects of LRRK2 heterodimers: A possible mechanism of neurodegeneration in Parkinson's disease caused by LRRK2 I2020T mutation. *Biochem Biophys Res Commun*, 430(2):560-566, (2013). 【査読 有】

41. *Hikida T, Yawata S, Yamaguchi T, Danjo T, Sasaoka T, Wang Y, Nakanishi S. Pathway-specific modulation of nucleus accumbens in reward and aversive behavior via selective transmitter receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of U.S.A.*110(1):342-7. (2013). doi:10.1073/pnas.1220358110. 【査読 有】

42. Endo K, Weng H, Naito Y, Sasaoka T, Takahashi A, Fukushima Y, Iwai N. Classification of various muscular tissues using miRNA profiling. *Biomed Res.* (2013);34(6):289-99.PMID: 24389405 【査読 有】

43. Neurophysiological characteristics of subthalamic neurons receiving inputs from the limbic cortex, Sato S, Chiken S, Maki F, Fujii K, Nambu A, *Stereotact Func Neurosurg*, 91 (suppl 1), 100, (2013) 【査読 有】

44. パーキンソン病に対するDBS療法 佐藤澄人, 滝山容子, 荻野裕, 渡辺克成, 寺尾亨, 松本千尋, 知見聡美, 南部篤, 西山和利, 隈部俊宏, 藤井清孝 *臨床神経* 53, 1053, (2013) 【査読 有】

45. パーキンソン病に対する外科治療、佐藤澄人, 隈部俊宏, *北里医学*, 43, 95, (2013)【査読 有】

46. Yamamori S, Sugaya D, Iida Y, Kokubo H, Itakura M, Suzuki E, Kataoka M, Miyaoka H, Takahashi M. Stress-induced phosphorylation of SNAP-25. *Neurosci Lett.* 61:182-7. (2014) doi: 10.1016/j.neulet.2013.12.044. 【査読 有】

47. Yamamori S, Itakura M. [Differential expression and function of SNAP-25 family proteins in the mouse brain]. *Seikagaku.* 85(11):1016-20. Review. Japanese. (2013)【査読 無】

48. Ando K, Kudo Y, Aoyagi K, Ishikawa R, Igarashi M, Takahashi M. Calmodulin-dependent regulation of neurotransmitter release differs in subsets of neuronal cells. *Brain Res.* 1535:1-13. (2013) doi: 10.1016/j.brainres.2013.08.018. 【査読 有】

49. *Iida Y, Yamamori S, Itakura M, Miyaoka H, Takahashi M. Protein phosphatase 2A dephosphorylates SNAP-25 through two distinct mechanisms in mouse brain synaptosomes. *Neurosci Res*, 75, 184-189.(2013). doi: 10.1016/j.neures.2013.01.002【査読 有】

50. Ohira K, Kobayashi K, Toyama K, Nakamura HK, Shoji H, Takao K, Takeuchi R, Yamaguchi S, Kataoka M, Otsuka S, Takahashi M, Miyakawa T. Synaptosomal-associated protein 25 mutation induces immaturity of the dentate granule cells of adult mice. *Mol Brain* 6, 12. (2013). doi:10.1186/1756-6606-6-12【査読 有】

51. Sakagami H, Katsumata O, Hara Y, Tamaki H, Watanabe M, Harvey RJ, Fukaya M. Distinct synaptic localization patterns of brefeldin A-resistant guanine nucleotide exchange factors BRAG2 and BRAG3

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

in the mouse retina. *J. Comp. Neurol.* 521: 860–876 (2013) 【査読 有】

52. Hara Y, Fukaya M, Tamaki H, Sakagami H. Type I phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase γ is required for neuronal migration in the mouse developing cerebral cortex. *Eur. J. Neurosci.*, 38: 2659–2671 (2013) 【査読 有】

53. * Song N, Nakagawa S, Izumi T, Toda H, Kato A, Boku S, Inoue T, Sakagami H, Li X, Koyama T. Involvement of CaMKIV in neurogenic effect with chronic fluoxetine treatment. *Int J Neuropsychopharmacol.* 16(4):803–812 (2013) 【査読 有】

54. Ueda T, Hanai A, Takei T, Kubo K, Ohgi M, Sakagami H, Takahashi S, Shin HW, Nakayama K. EFA6 activates Arf6 and participates in its targeting to the Flemming body during cytokinesis. *FEBS Lett.* 583:1617–1623 (2013). 【査読 有】

55. * Kurashige C, Hosono K, Matsuda H, Tsujikawa K, Okamoto H, Majima M. Roles of receptor activity-modifying protein 1 in angiogenesis and lymphangiogenesis during skin wound healing in mice. *FASEB J.* (2014) Mar;28(3):1237–47. doi: 10.1096/fj.13–238998. Epub (2013) Dec 5. PMID: 24308973【査読 有】

56. Ogawa F, Amano H, Ito H, Matsui Y, Hosono K, Kitasato H, Satoh Y, Majima M. Aspirin reduces lung cancer metastasis to regional lymph nodes. *Biomed Pharmacother.* (2014) Feb;68(1):79–86. doi: 10.1016/j.biopha.2013.11.006. Epub (2013) Nov 26. PMID: 24331369【査読 有】

57. Takahashi R, Amano H, Satoh T, Tabata K, Ikeda M, Kitasato H, Akira S, Iwamura M, Majima M. Roles of microsomal prostaglandin E synthase-1 in lung metastasis formation in prostate cancer RM9 cells. *Biomed Pharmacother.* (2014) Feb;68(1):71–7. doi: 10.1016/j.biopha.2013.10.008. Epub 2013 Nov 8. PMID: 24291175【査読 有】

58. Fujita T, Yasuda S, Kamata T, Kamata K, Kumagai Y, Majima M. A common polymorphism in the tissue kallikrein gene is associated with increased urinary excretions of calcium and sodium in Japanese volunteers. *J Hum Genet.* (2013) Sept 5. doi: 10.1038/jhg.2013.93. [Epub ahead of print] PMID: 24005896【査読 有】

59. Sato T, Amano H, Ito Y, Eshima K, Minamino T, Ae T, Katada C, Ohno T, Hosono K, Suzuki T, Shibuya M, Koizumi W, Majima M. Vascular endothelial growth factor receptor 1 signaling facilitates gastric ulcer healing and angiogenesis through the up regulation of epidermal growth factor expression on VEGFR1+ CXCR4+ cells recruited from bone marrow. *J Gastroenterol.* (2013) Aug 24. [Epub ahead of print] PMID: 23982810 【査読 有】

60. Sato T, Amano H, Ito Y, Eshima K, Minamino T, Ae T, Katada C, Ohno T, Hosono K, Suzuki T, Shibuya M, Koizumi W, Majima M. NSAID, aspirin delays gastric ulcer healing with reduced accumulation of CXCR4+ VEGFR1+ cells to the ulcer granulation tissues. *Biomed Pharmacother.* (2013) Sep;67(7):607–613. doi: 10.1016/j.biopha.2013.01.009. Epub 2013 Jun 7. PMID: 23809370 【査読 有】

61. Ohkubo H, Ito Y, Minamino T, Mishima T, Hirata M, Hosono K, Shibuya M, Yokomizo T, Shimizu T, Watanabe M, Majima M. Leukotriene B4 type-1 receptor signaling promotes liver repair after hepatic

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

ischemia/reperfusion injury through the enhancement of macrophage recruitment. *FASEB J.* (2013) Aug;27(8):3132–43. doi: 10.1096/fj.13–227421. Epub 2013 Apr 29. PMID: 23629862【査読 有】

62. Kato T, Ito Y, Majima M. VEGF/VEGFR signaling in the liver repair from acetaminophen hepatotoxicity. *Inflammation and Regeneration.* (2013) Jan; 33(1):66–71. 【査読 有】

63. Miyamoto R, Ohta E, Kawarai T, Koizumi H, Sako W, Izumi Y, Obata F, Kaji R. Broad spectrum of dystonia associated with a novel thanatosis-associated protein domain-containing apoptosis-associated protein 1 mutation in a Japanese family with dystonia 6, torsion. *Movement Disord,* (2012), Sep 1;27(10):1324–1325, 2012. 【査読 有】

64. *Maekawa T, Mori S, Sasaki Y, Miyajima T, Azuma S, Ohta E, Obata F. The I2020T Leucine-rich repeat kinase 2 transgenic mouse exhibits impaired locomotive ability accompanied by dopaminergic neuron abnormalities. *Mol Neurodegener* (2012), doi:10.1186/1750–1326–7–15. 【査読 有】

65. *Kawakami F, Yabata T, Ohta E, Maekawa T, Shimada N, Suzuki M, Maruyama H, Ichikawa T, Obata F. LRRK2 phosphorylates tubulin-associated tau but not the free molecule: possible LRRK2-mediated regulation of the tau-tubulin association and neurite outgrowth. *PLoS ONE*, 7(1):e30834, (2012). 【査読 有】

66. Iseki E, Nakahara M, Kubo M, Obata F, Harigae H, Takahashi S. Correlation of PU.1 and signal regulatory protein α 1 expression in PU.1 transgenic K562 cell. *Int J Mol Med* 2012, 29(2): 319–323. 【査読 有】

67. Itoh M, Tahimic C G T, Ide S, Otsuki A, Sasaoka T, Noguchi S, Oshimura M, Goto Y, and Kurimasa A. Methyl CpG-binding protein isoform MeCP2_e2 is dispensable for Rett syndrome phenotypes but essential for embryo viability and placenta development. *Journal of Biological Chemistry*, Apr.20;287(17):13859–13867.(2012). doi: 10.1074/jbc.M111.309864 【査読 有】

68. Shibasaki T, Tokunaga A, Sakamoto R, Sagara H, Noguchi S, Sasaoka T, and Yoshida N. PTB deficiency causes the loss of adherens junctions in the dorsal telencephalon and leads to lethal hydrocephalus. *Cerebral Cortex*, 23 (8) 1824–1835.2013. doi: 10.1093/cercor/bhs161, First published online: June 15, (2012) 【査読 有】

69. Sasaoka T. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: friend and foe. *Clinical Experimental Pharmacology and Physiology.* Jul;39(7):597–8. (2012). doi: 10.1111/j.1440–1681.2012.05723.x 【査読 無】

70. * Sato S, Mochizuki H. Surgical treatment for Parkinson's disease *Advances in Parkinson's disease* 88、(2012)【査読 無】

71. Tamaki H, Sanda M, Katsumata O, Hara Y, Fukaya M, Sakagami H. Pilt is a coiled-coil domain-containing protein that localizes at the trans-Golgi complex and regulates its structure. *FEBS Lett.* 586:3064–3070 (2012) 【査読 有】

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

72. Pokorski M, Sakagami H, Okada Y. Calcium/calmodulin-dependent protein kinases in the carotid body: an immunohistochemical study. *Springerplus*. 1:16 (2012).【査読 有】
73. Minamino T, Ito Y, Ohkubo H, Hosono K, Suzuki T, Sato T, Ae T, Shibuya A, Sakagami H, Narumiya S, Koizumi W, Majima M. Thromboxane A₂ receptor signaling promotes liver tissue repair after toxic injury through the enhancement of macrophage recruitment. *Toxicol Appl Pharmacol*. 259:104–114 (2012) 【査読 有】
74. Pan YW, Zou J, Wang W, Sakagami H, Garelick MG, Abel G, Kuo CT, Storm DR, Xia Z. Inducible and Conditional Deletion of Extracellular Signal-regulated Kinase 5 Disrupts Adult Hippocampal Neurogenesis. *J Biol Chem*. 287:23306–23317 (2012) 【査読 有】
75. *Nakata Y, Yasuda T, Fukaya M, Yamamori S, Itakura M, Nihira T, Hayakawa H, Kawanami A, Kataoka M, Nagai M, Sakagami H, Takahashi M, Mizuno Y, Mochizuki H. Accumulation of α -synuclein triggered by presynaptic dysfunction. *J. Neurosci*. 32:17186–17196 (2012) 【査読 有】
76. Katoh H, Yamashita K, Waraya M, Margalit O, Ooki A, Tamaki H, Sakagami H, Kokubo K, Sidransky D, Watanabe M. Epigenetic silencing of HOPX promotes cancer progression in colorectal cancer. *Neoplasia* 14:559–571 (2012) 【査読 有】
77. Amano H, Ito Y, Ogawa F, Eshima K, Suzuki T, Oba K, Matsui Y, Kato S, Fukui T, Nakamura M, Kitasato H, Fukamizu A, Majima M. Angiotensin II type 1a signaling facilitates tumor metastasis formation through P-selectin-mediated interaction of tumor cells with platelets and endothelial cells. *Am J Pathol*. (2013) Feb;182(2):553–64. doi: 10.1016/j.ajpath.(2012).10.026. Epub 2012 Dec 3. PMID: 23219751 【査読 有】
78. Nakamura M, Tsumura H, Satoh T, Matsumoto K, Maruyama H, Majima M, Kitasato H. Tumor apoptosis in prostate cancer by PGD2 and its metabolite 15d-PGJ2 in murine model. *Biomed Pharmacother*. (2013) Feb;67(1):66–71. doi: 10.1016/j.biopha.2012.10.012. Epub (2012) Nov 19. PMID: 23206752 【査読 有】
79. Fujita T, Ishihara K, Yasuda S, Nakamura T, Maeda M, Kobayashi M, Sahashi K, Ikeda Y, Kumagai Y, Majima M. In vivo kinetics of indoxyl sulfate in humans and its renal interaction with angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. (2012) Jun;341(3):626–33. doi: 10.1124/jpet.111.187732. Epub (2012) Mar 2. PMID: 22389425 【査読 有】
80. Matsui Y, Amano H, Ito Y, Eshima K, Suzuki T, Ogawa F, Iyoda A, Satoh Y, Kato S, Nakamura M, Kitasato H, Narumiya S, Majima M. Thromboxane A₂ receptor signaling facilitates tumor colonization through P-selectin mediated interaction of platelets with tumor cells and endothelial cells. *Cancer Sci*. (2012) Apr;103(4):700–7. doi: 10.1111/j.1349–7006.2012.02200.x. Epub (2012) Feb 2. PMID: 22296266 【査読 有】
81. *Ohta E, Kawakami F, Kubo M, Obata F. LRRK2 directly phosphorylates Akt1 as a possible physiological substrate: Impairment of the kinase activity by Parkinson's disease-associated mutations. *FEBS Lett*, (2011), 585(14):2165–2170.【査読 有】
82. *Kataoka M, Yamamori S, Suzuki E, Watanabe S, Sato T, Miyaoka H, Azuma S, Ikegami S, Kuwahara

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

- R, Suzuki-Migishima R, Nakahara Y, Nihonmatsu I, Inokuchi K, Katoh-Fukui Y, Yokoyama M, Takahashi M. A Single Amino Acid Mutation in SNAP-25 Induces Anxiety-Related Behavior in Mouse. *PLoS ONE*, 6(9): e25158, (2011).【査読 有】
83. Yasuda K, Itakura M, Aoyagi K, Sugaya T, Nagata E, Ihara H, Takahashi M. PKC-dependent inhibition of Ca²⁺-dependent exocytosis from astrocytes. *Glia* 59:143-151. (2011)【査読 有】
84. *Yamamori S, Itakura M, Sugaya D, Katsumata O, Sakagami H, Takahashi M. Differential Expression of SNAP-25 Family Proteins in the Mouse Brain. *J Comp Neurol*, 519: 916-932. (2011)【査読 有】
85. Fukaya M, Kamata A, Hara Y, Tamaki H, Katsumata O, Ito N, Takeda S, Hata Y, Suzuki T, Watanabe M, Harvey RJ, Sakagami H. SynArfGEF is a guanine nucleotide exchange factor for Arf6 and localizes preferentially at post-synaptic specialization of inhibitory synapses. *J. Neurochem.* 116:1122-1137 (2011) 【査読 有】
86. Takaso M, Nakazawa T, Imura T, Fukushima K, Ueno M, Saito W, Shintani R, Sakagami H, Takahashi K, Yamazaki M, Ohtori S, Kotani T, Less invasive and less technically demanding decompressive procedure for lumbar spinal stenosis – appropriate for general orthopaedic surgeons? *International Orthopaedics* 35: 67-73 (2011)【査読 有】
87. Nishimaru H, Sakagami H, Kakizaki M, Yanagawa Y. Locomotor-related activity of GABAergic interneurons localized in the ventrolateral region in the isolated spinal cord of neonatal mice. *J Neurophysiol.* 106(4):1782-1792 (2011) 【査読 有】
88. Kato T, Ito Y, Hosono K, Suzuki T, Tamaki H, Minamino T, Kato S, Sakagami H, Shibuya M, Majima M. Vascular endothelial growth factor receptor-1 signaling promotes liver repair through restoration of liver microvasculature after acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicol Sci.* 120:218-229 (2011) 【査読 有】
89. Hosono K, Suzuki T, Tamaki H, Sakagami H, Hayashi I, Narumiya S, Alitalo K, Majima M. Roles of prostaglandin E2-EP3/EP4 receptor signaling in the enhancement of lymphangiogenesis during fibroblast growth factor-2-induced granulation formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 31(5):1049-1058 (2011) 【査読 有】
90. Isono M, Suzuki T, Hosono K, Hayashi I, Sakagami H, Uematsu S, Akira S, DeClerck YA, Okamoto H, Majima M. Microsomal prostaglandin E synthase-1 enhances bone cancer growth and bone cancer-related pain behaviors in mice. *Life Sci.* 88(15-16):693-700 (2011)【査読 有】
91. Nagashima Y, Igaki M, Suzuki A, Tsuchiya S, Yamazaki Y, Hishinuma M, Oh-Ishi S, Majima M. Application of a heat- and steam-generating sheet increases peripheral blood flow and induces parasympathetic predominance. *Evid Based Complement Alternat Med.* (2011):965095. Epub (2011) Apr 26. PMID: 21584198 【査読 有】
92. Katoh H, Hosono K, Suzuki T, Watanabe M, Majima M. EP3/EP4 signaling regulates tumor microenvironment formation by bone marrow-derived fibroblasts. *Inflammation and Regeneration.* (2011) May;31(3):316-324. 【査読 有】

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

93.*Majima M, Toda M, Ito I, Ohno T, Mishima T, Suzuki T, Hosono K, Hayashi I. Roles of calcitonin gene-related peptide in enhancement of angiogenesis. *Inflammation and Regeneration.* (2011) March;31(2):146-150. 【査読 有】

94.Nakamura M, Yamaguchi S, Motoyoshi K, Negishi M, Saiti-Taki T, Matsumoto K, Hayashi I, Majima M, Kitasato H. Anti-tumor effects of prostaglandin D2 and its metabolites, 15-deoxy- Δ 12, 14-PGJ2, by peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ -dependent and -independent pathways. *Inflammation and Regeneration.* (2011) March;31(2):189-195. 【査読 有】

95.Kashiwagi S, Hosono K, Suzuki T, Takeda A, Uchinuma E, Majima M. Role of COX-2 in lymphangiogenesis and restoration of lymphatic flow in secondary lymphedema. *Lab Invest.* (2011);91(9):1314-25. 【査読 有】

96.Numao A, Hosono K, Suzuki T, Hayashi I, Uematsu S, Akira S, Ogino Y, Kawauchi H, Unno N, Majima M. The inducible prostaglandin E synthase mPGES-1 regulates growth of endometrial tissues and angiogenesis in a mouse implantation model. *Biomed Pharmacother.* (2011);65(1):77-84. 【査読 有】

97.Majima M, Toda M, Ito I, Ohno T, Mishima T, Suzuki T, Hosono K, Hayashi I. Roles of calcitonin gene-related peptide in enhancement of angiogenesis.*Inflammation and Regeneration.* (2011);31(2):146-150. 【査読 有】

98.Mishima T, Ito Y, Hosono K, Tamura Y, Uchida Y, Hirata M, Suzuki T, Amano H, Kato S, Kurihara Y, Kurihara H, Hayashi I, Watanabe M, Majima M. Calcitonin gene-related peptide facilitates revascularization during hindlimb ischemia in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;300(2):H431-9. 【査読 有】

99.Katoh H, Hosono K, Suzuki T, Watanabe M, Majima M.EP3/EP4 signaling regulates tumor microenvironment formation by bone marrow-derived fibroblasts. *Inflammation and Regeneration.* 2011;31(3):316-324. 【査読 有】

100.Hiroki Kamata, Kanako Hosono, Tatsunori Suzuki, Yasufumi Ogawa, Hidefumi Kubo, Hiroshi Katoh, Yoshiya Ito, Satoshi Uematsu, Shizuo Akira, Masahiko Watanabe, Masataka Majima. Roles of an inducible prostaglandin E synthase, mPGES-1 in host in enhancement of tumor-associated angiogenesis. *Kitasato Medical Journal* 2011; 41(1):19-29. 【査読 有】

雑誌論文(和文)

1. 馬嶋 正隆 リンパ管新生、日本薬理学雑誌、141 巻、290-291、2013【依頼原稿】
2. 馬嶋 正隆 病態時のリンパ管新生を制御するプロスタノイドの役割、生体の科学、63 巻 564-571、2012【査読無】

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

<図書>

図書名、著者名、出版社名、総ページ数、発行年(西暦)について記入してください(左記の項目が網羅されていれば、項目の順序を入れ替えても可)。また、現在から発表年次順に遡り、通し番号を付してください。

1. 馬嶋正隆、「標準薬理学(第7版)飯野正光23章免疫・炎症系」50 頁、飯野正光、鈴木秀典編、医学書院、(2015)

2.*太田悦朗、小幡文弥 Leucine-Rich Repeat Kinase 2 の変異を介したパーキンソン病の発症機序 生化学、第 86 巻、第 1 号、pp.92-97、(2014)

3. 馬嶋正隆「最新整理活性脂質研究—実験手法、基礎的知識とその応用—」遺伝子医学 MOOK、第4章 臨床編、「病態時の血管・リンパ管新生と脂質代謝」7頁、メディカルハウス、(2013)

4.*太田悦朗、小幡文弥 LRRK2(PRK8)研究の現状 「遺伝子・再生医療研究から学ぶパーキンソン病」 医学のあゆみ 247(10): 1047-1051, (2013).

5. 太田悦朗、小幡文弥「遺伝子検査」ジストニアのすべて—最新の治療指針—(梶 龍児編) 分担執筆: pp.66-68 診断と治療社、東京、(2013).

6. *Wang Y, Sasaoka T, and Dang MT. A Molecular Genetic Approach to Uncovering the Differential Functions of Dopamine D2 Receptor Isoforms *Methods in Molecular Biology*, (2013);964:181-200. doi: 10.1007/978-1-62703-251-3_11.【査読 無】

7. 馬嶋正隆「New 薬理学」(改訂版第6版)3 頁、南江堂、(2011)

<学会発表>

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

学会名、発表者名、発表標題名、開催地、発表年月(西暦)について記入してください(左記の項目が網羅されていれば、項目の順序を入れ替えても可)。また、現在から発表年次順に遡り、通し番号を付してください。

1. *Sasaoka T, Sato A, Chiken S, Maeshima J, Arai S, Sunayama-Morita T, Oda K, Maeda Y, Sakai S, Jinbo Y, Umakawa E, Sato T, Okubo T, Fujisawa N, Yokoyama M, Nambu A. D1 dopamine receptor-mediated signal is required to maintain normal motor activity. 第38回日本神経科学大会 神戸 2015年7月
2. Miyoshi K, Kasahara K, Miyazaki I, Matsuzaki S, Sato A, Sasaoka T, Asanuma M, Katayama T. Primary cilia of striatal neurons are elongated by absence of dopaminergic inputs. 第38回日本神経科学大会 神戸 2015年7月
3. *笹岡俊邦、佐藤朝子、大久保直、藤澤信義、佐藤俊哉、小田佳奈子、前田宜俊、田中稔、山本美丘、酒井清子、神保幸弘、千葉さおり、馬川恵梨子、横山峯介 D1ドーパミン受容体の発現の減少はマウスの運動量の低下を誘導する 第62回日本実験動物学会総会 京都 2015年5月
4. *佐藤澄人、滝山容子、渡辺克成、宮島良輝、西山和利、隈部俊宏、Vim-thalamotomy 後の神経心理学的検討、第56回日本神経学会学術大会、新潟、2015年5月
5. 太田悦朗、仁平友子、内野彰子、今泉陽一、赤松和土、高橋加代子、永井真貴子、大山学、梁正淵、荻野美恵子、村山繁雄、高島明彦、西山和利、水野美邦、望月秀樹、小幡文弥、岡野栄之 I2020T LRRK2 iPSC-derived neurons exhibit increased Tau phosphorylation. 第56回日本神経学会学術大会、新潟、2015年5月23日
6. *Ohta E, Nihira T, Imaizumi Y, Akamatsu W, Nagai M, Takahashi K, Ohyama M, Mizuno Y, Mochizuki H, Obata F, Okano H. Pathological phenotype of I2020T mutant LRRK2 iPSC-derived neurons in the Sagami-hara family, The 12th International Conference AD/PD, France (Nice), 2015.3.19
7. 深谷昌弘、阪上洋行「BRAG2c, a long C-terminal splice variant, interacts with endophilin III to mediate AMPA receptor internalization」第120回日本解剖学会総会・全国学術集会 2015年3月21日～23日(神戸)
8. 原芳伸、深谷昌弘、阪上洋行 神経細胞の移動における「ADP-ribosylation factor 6 (Arf6)の発現・機能解析」第120回日本解剖学会総会・全国学術集会 2015年3月21日～23日(神戸)
9. * 藏重千絵、細野加奈子、松田弘美、馬嶋正隆 知覚神経由来の神経ペプチド CGRP によるリンパ管新生の制御 第39回日本リンパ学会総会、東京、2015年3月27-29日
10. 松田弘美、細野加奈子、馬嶋正隆 エンドキシン誘発性腹膜炎マウスの横隔膜リンパ管新生におけるTPシグナリングの役割、第39回日本リンパ学会総会、東京、2015年3月27-29日
11. Hiromi Matsuda, Masataka Majima, Hirotsugu Okamoto Peritoneal Application Of Lipopolysaccharide Induce Lymphangiogenesis In Diaphragm In Mice Via Upregulation Of An Inducible Cyclooxygenase, COX-2 International Anesthesia Research Society(IARS) 2015 Annual Meeting and

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

International Science Symposium, Honolulu, Hawaii, 2015 年 3 月 21-24 日

12. 鎌田 真理子、細野 加奈子、藤田 朋恵、馬嶋 正隆 Roles of high affinity leukotriene B4 receptor signaling in enhancement of fibrosis during unilateral ureteral obstruction in mice(マウス側尿管結紮(UUO)モデルにおける LTB4-BLT1 受容体シグナルの腎間質線維化増強作用)、第 88 回日本薬理学会年会、名古屋、2015 年 3 月 18-20 日

13. 沖崎進一郎、伊藤 義也、大庭 和人、七里 眞義、馬嶋 正隆 VEGFR1 signaling restores wound healing in diabetes through suppression of IL-1 from recruited VEGFR1-expressing macrophages(VEGF1 型受容体陽性マクロファージは IL-1 産生を介して糖尿病創傷治癒を調節する)、第 88 回日本薬理学会年会、名古屋、2015 年 3 月 18-20 日

14. 松田 弘美、細野 加奈子、津留 世里、成宮 周、馬嶋 正隆 Role of TP signaling in enhancement of lymphangiogenesis in diaphragms of endotoxin induced peritonitis mice(エンドトキシン誘発性腹膜炎モデルマウスの横隔膜上リンパ管新生における TP シグナリングの役割)、第 88 回日本薬理学会年会、名古屋、2015 年 3 月 18-20 日

15. 大庭 和人、細野 加奈子、天野 英樹、沖崎 進一郎、伊藤 義也、七里 眞義、馬嶋 正隆 Downregulation of the proangiogenic prostaglandin E receptor EP3 and reduced angiogenesis in a mouse model of diabetes mellitus(糖尿病マウスにおけるプロスタグランジン E 受容体・EP3 のダウンレギュレーションと血管新生の障害)、第 88 回日本薬理学会年会、名古屋、2015 年 3 月 18-20 日

16. 高橋 亮、天野 英樹、佐藤 威文、審良 静男、馬嶋 正隆 Microsomal prostaglandin E synthase-1 enhances lung metastasis formation by accumulating MDSCs(マウス転移性肺腫瘍モデルにおける mPGES-1 の転移メカニズムの解析)、第 88 回日本薬理学会年会、名古屋、2015 年 3 月 18-20 日

17. 古城 憲、伊藤 義也、西澤 伸恭、大久保 博世、渡邊 昌彦、横溝 岳彦、馬嶋 正隆 Signaling of LTB4 receptor type 1 (BLT1) inactivates hepatic neutrophils to restores acetaminophen-induced liver injury(BLT1 シグナルは過剰集積好中球を減少させアセトアミノフェン肝障害を軽減させる)、第 88 回日本薬理学会年会、名古屋、2015 年 3 月 18-20 日

18. 永嶋 義直、馬嶋 正隆 Enhancement of skin blood flow after the application of carbon dioxide-containing sheets to the skin(二酸化炭素含有シートを皮膚に適用した後の皮膚血流量の増加について)、第 88 回日本薬理学会年会、名古屋、2015 年 3 月 18-20 日

19. 馬嶋正隆 脈管新生を制御する生理活性脂質の役割、北里大学薬学部創立50周年記念講演会—北里柴三郎博士の研究魂を引き継ぐ Greater Kitasato の研究の世界—、東京、2015 年 2 月 28 日

20. Ryo Takahashi, Hideki Amano, Kouji Eshima, Takefumi Satoh, Hiroshi Katoh, Shizuo Akira, Masataka Majima Microsomal prostaglandin E synthase-1 enhances lung metastasis formation by enhancement of accumulation of Myeloid-Derived Suppressor Cells. 6th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators (Symposium), Tokyo, 2015.02.10-12

21. Hiromi Matsuda, Kanako Hosono, Shuh Narumiya, Masataka Majima Role of TP signaling in enhancement of lymphangiogenesis in diaphragms during endotoxin induced peritonitis in mice, 6th

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators (Symposium)、Tokyo、2015.02.10-12

22. Masataka Majima Roles of prostaglandins in regulation of plasticity of lymphatics and lymph nodes
6th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators (Symposium)、Tokyo、2015.02.10-12

23.*Ohta E, Nihira T, Imaizumi Y, Akamatsu W, Nagai M, Ohyama M, Mizuno Y, Mochizuki H, Obata F, Okano H. 「Pathological phenotype of I2020T mutant LRRK2 iPSC-derived neurons in the Sagamihara family」第 18 回武田科学振興財団生命科学シンポジウム(大阪)、2015.1.15

24. 日本定位機能神経外科学会、佐藤澄人、渡辺克成、檀充、黒田博紀、宮島良輝、隈部俊宏、PACS を用いた機能的定位脳手術中 X 線画像処理、東京、2015 年 1 月

25. 古城憲、伊藤義也、西澤伸恭、大久保博世、南野勉、渡邊昌彦、馬嶋正隆 アセトアミノフェン肝障害におけるロイコトリエン B4 受容体(BLT1)の役割、第 28 回肝類洞壁細胞研究会学術集会、岡山、2014.12.13-14

26. 藤田 朋恵, 安田 修一, 熊谷 雄治, 馬嶋 正隆 サイアザイド系および類似利尿薬の電解質、代謝への用量反応関係と腎カリクレイン-キニン系への作用の検討、第 35 回日本臨床薬理学会学術総会、愛媛、2014 年 12 月 5 日

27. Kamata Mariko, Hosono Kanako, Fujita Tomoe, Kamata Koji, Majima Masataka Signaling of a receptor for Leukotriene B4, BLT1 plays roles in tubulointerstitial fibrosis. 47th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Philadelphia USA, 2014.11.13-16

28. Iida Y, Kojima T, Nagayama H, Yamamori S, Itakura M, Sasaoka T, Miyaoka H, Takahashi M. The dopamine D2 receptor is involved the anxiety-like behavior in light and dark choice test. Society for Neuroscience 2014, Washington DC. Nov. 2014

29.* Morita M, Sasaoka T, Wang Y, Sawa A, and Hikida T. Involvement of dopamine D2L receptor and its signaling in cognitive learning. Society for Neuroscience 2014 Washington DC. Nov. 2014

30. Tanaka K, Aritake K, Tayama M, Shigeno K, Hayashi Y, Sasaki E, Utsugi T, Sasaoka T, Urade Y. Inhibition of hematopoietic prostaglandin D synthase improves symptoms of muscular dystrophy in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy. Society for Neuroscience 2014 Washington DC. Nov. 2014

31. *飯田諭宜、小島孝仁、永山博通、山森早織、板倉誠、笹岡俊邦、宮岡等、高橋正身 ドーパミン D2 レセプターはマウスの不安様行動に関与している 第 57 回 日本神経化学大会 2014 年 10 月 1 日 奈良

32. *笹岡俊邦 統合失調症モデルマウスの可能性と課題
第36 回日本生物学的精神医学会 第57 回日本神経化学会 合同年会シンポジウム6「精神疾

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

患動物モデルの可能性と課題」奈良 2014年 9月 29日

33. 高橋亮、天野英樹、佐藤威文、岩村正嗣、馬嶋正隆 Microsomal prostaglandin E synthase-1 facilitates angiogenesis and lung metastasis formation in prostate cancer cells. 第 73 回日本癌学会学術総会、横浜、2014 年 9 月 25-27 日

34. 深谷昌弘、阪上洋行 海馬錐体細胞における低分子量 G タンパク質 Arf6 の細胞内局在解析 第 37 回日本神経科学大会 2014 年 9 月 11 日～13 日(横浜)

35. 原芳伸、深谷昌弘、阪上洋行 大脳皮質層形成における低分子量 GTP 結合タンパク質 Arf6 の機能的役割 第 37 回日本神経科学大会 2014 年 9 月 11 日(横浜) 2014 年 9 月 11 日～13 日(横浜)

36. *太田悦朗、仁平友子、今泉陽一、赤松和土、永井真貴子、高橋加代子、大山学、天谷雅行、水野美邦、望月秀樹、小幡文弥、岡野栄之 iPS 細胞を用いた遺伝性パーキンソン病の病態解析 第 37 回日本神経科学大会(横浜)、2014.9.11

37.*前川達則、小幡文弥、市川尊文、alpha-synuclein 分解におけるミクログリア-LRRK2 の機能解析 第 26 回日本神経免疫学会学術集会(金沢) 2014.9.4

38. Masataka Majima Roles of Arachidonic Acid Metabolites in Angiogenesis. Gordon Research Conference; Endothelial Cell Phenotypes in Health & Disease, Girona, Spain, 2014.7.6-11

39. 小川 史洋, 天野 英樹, 細野 加奈子, 熊谷 雄治, 成宮 周, 馬嶋 正隆 Pre-metastatic niche 形成における樹状細胞 -PGE2-EP3 signaling, SDF-1/TGF- β の役割、第 35 回日本炎症・再生医学会、沖縄、2014 年 7 月 1-4 日

40. 鎌田真理子, 藤田 朋恵, 細野加奈子, 横溝 岳彦, 馬嶋 正隆 マウス一側尿管結紮(UUO)モデルにおける LTB4-BLT1 受容体シグナルの腎間質線維化増強作用, 第 35 回日本炎症・再生医学会、沖縄、2014 年 7 月 1-4 日

41. 南野勉, 伊藤義也, 大久保博世, 沖崎進一郎, 古城 憲, 小泉和三郎, 馬嶋正隆 薬剤誘発肝障害後の肝再生過程における肝類洞への血小板接着を介したトロンボキサン A2 受容体シグナルの役割、第 35 回日本炎症・再生医学会、沖縄、2014 年 7 月 1-4 日

42. 関口和企, 細野加奈子, 佐藤絵里奈, 海野信也, 馬嶋正隆 子宮内膜症の発症における VEGF1 型受容体の役割、第 35 回日本炎症・再生医学会、沖縄、2014 年 7 月 1-4 日

43. 松田 弘美、細野 加奈子、藏重 千絵、成宮 周、馬嶋 正隆 エンドトキシン誘発性腹膜炎マウスの横隔膜リンパ管新生における COX-2 と TP シグナリングの役割、第 35 回日本炎症・再生医学会、沖縄、2014 年 7 月 1-4 日

44. 小川 史洋, 天野 英樹, 細野 加奈子, 熊谷 雄治, 馬嶋 正隆 肺癌リンパ節転移および premetastatic niche 形成におけるプロスタグランジンの役割、第 38 回日本リンパ学会総会、東京、2014 年 6 月 20-22 日

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

45. 細野 加奈子, 松田 弘美, 朴 圭一, 馬嶋 正隆 病態時のリンパ管新生を制御するプロスタグランジンの役割、第 38 回日本リンパ学会総会、東京、2014 年 6 月 20-22 日
46. Ken Kojo, Yoshiya Ito, Hirotohi Ohkubo, Takehiko Yokomizo, Masahiko Watanabe, Masataka Majima Leukotriene B4 Receptor 1 (BLT1) Signaling Enhances Endotoxin-Induced Liver Injury and Liver Microcirculatory Dysfunction, 37th ANNUAL CONFERENCE ON SHOCK, Charlotte, North Carolina, USA, 2014.06.07-10
47. Hirotohi Ohkubo, Yoshiya Ito, Ken Kojo, Takehiko Yokomizo, Masahiko Watanabe, Masataka Majima Role of leukotrien B4 Receptor 1 (BLT1) in liver injury and repair following hepatic ischemia/reperfusion injury in mice, 37th ANNUAL CONFERENCE ON SHOCK, Charlotte, North Carolina, USA, 2014.06.07-10
48. 太田悦朗、仁平友子、今泉陽一、赤松和土、永井真貴子、大山学、天谷雅行、水野美邦、望月秀樹、小幡文弥、岡野栄之 遺伝性パーキンソン病患者の iPS 細胞を用いた病態解析 第 53 回日本神経学会学術大会(福岡)、2014.5.23
49. Masataka Majima Roles of prostanoids in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis, Research Forum on Cancer Biology, San Diego, USA, 2014.05.20
50. Ryo Takahashi, Hideki Amano, Takefumi Satoh, Masatsugu Iwamura, Masataka Majima Roles of microsomal prostaglandin E synthase-1 in lung metastasis formation in prostate cancer cells in mice. American Urological Association 109th Annual Meeting, USA, 2014.05.16-21
51. Ryo Takahashi, Hideki Amano, Takefumi Satoh, Masatsugu Iwamura, Masataka Majima Role Of Microsomal Prostaglandin E Synthase-1 Enhances Angiogenesis And Lung Metastasis Formation in Mice. American Thoracic Society 2014 Annual Meeting, USA,2014.05.16-21
52. *笹岡俊邦、佐藤朝子、新井慧、前島純、大久保直、藤澤信義、佐藤俊哉、小田佳奈子、前田宜俊、田中稔、山本美丘、酒井清子、神保幸弘、千葉さおり、横山峯介 ドーパミン受容体の発現抑制によりマウスの自発運動量が低下する 第 61 回日本実験動物学会総会 札幌 2014 年 5 月
- 53.佐藤澄人、渡辺克成、眞木二葉、寺尾亨、宮島良輝、関口朋子、隈部俊宏、Holmes 振戦における視床ニューロンの機能的変化と Vim-thalamotomy の効果について、日本神経学会、福岡、2014 年 5 月
54. 高橋亮、天野英樹、佐藤威文、岩村正嗣、馬嶋正隆 マウス前立腺癌の血行性転移モデルにおける膜結合型 PGES-1 の抗腫瘍効果の検討、第 102 回日本泌尿器科学会総会、神戸、2014 年 4 月 24-27 日
55. 原芳伸、阪上洋行「脳層形成における低分子量 GTP 結合タンパク質 Arf6 の機能的役割」第 119 回日本解剖学会総会・全国学術集会(栃木)2014 年 3 月 27 日~29 日
56. 太田慎吾、深谷昌弘、阪上洋行「Arf6 活性化因子 EFA6D のマウス脳における局在解析」第 119

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

回日本解剖学会総会・全国学術集会（栃木）2014年3月27日～29日

57. 深谷昌弘、阪上洋行「海馬錐体細胞の棘突起内部における低分子量 G タンパク質 Arf6 のペリシナプス性局在」第 119 回日本解剖学会総会・全国学術集会（栃木）2014年3月27日～29日

58. 小川 史洋、天野 英樹、江島 耕二、細野 加奈子、佐藤 之俊、成宮 周、熊谷 雄二、馬嶋 正隆 Role of Dendritic Cells via COX-2 Derived PGE2-EP3 Signaling for Pre-metastatic Niche Formation in Lymph Node Metastasis on Lung Cancer（肺癌リンパ節転移での Pre-metastatic niche における COX-2 誘導性 PGE2-EP3 シグナリングを介した樹状細胞の役割）、第 87 回日本薬理学会年会、仙台、2014年3月19-21日

59. 沖崎 進一郎、伊藤 義也、大久保 博世、古城 憲、大庭 和人、七里 眞義、馬嶋 正隆 Role of VEGFR1 in diabetic wound healing（糖尿病創傷治癒における血管内皮増殖因子(VEGF)受容体 1 の役割）、第 87 回日本薬理学会年会、仙台、2014年3月19-21日

60. 大久保 博世、伊藤 義也、南野 勉、古城 憲、細野 加奈子、渡邊 昌彦、馬嶋 正隆 Role of VEGFR1 in liver repair after hepatic ischemia/reperfusion（肝臓虚血再灌流障害後の肝修復における VEGFR1 の役割）、第 87 回日本薬理学会年会、仙台、2014年3月19-21日

61. 松田 弘美、細野 加奈子、藏重 千絵、成宮 周、馬嶋 正隆 Role of COX-2 and TP signaling in enhancement of lymph angiogenesis in diaphragm in endotoxins-induced peritonitis（エンドトキシン誘発性腹膜炎マウスの横隔膜リンパ管新生における COX-2 と TP シグナリングの役割）、第 87 回日本薬理学会年会、仙台、2014年3月19-21日

62. 高橋 亮、天野 英樹、佐藤 威史、岩村 正嗣、馬嶋 正隆 Microsomal prostaglandin E synthase-1 facilitates angiogenesis and lung metastasis formation in prostate cancer cells（マウス前立腺癌血行性肺転移モデルにおける mPGES-1 の転移メカニズムの解析）、第 87 回日本薬理学会年会、仙台、2014年3月19-21日

63. *Habata T, Igarashi M, Akita H, Ogata M, Noda K, Saji M. NR2B antagonist ifenprodil improves abnormal forelimb movement induced by D1 agonist SKF38393 in hemi-parkinsonian rat. 第 91 回日本生理学会大会（鹿児島）2014.3.17.

64. Majima M., Hosono K., Amano H., Ogawa F., Park K. Prostanoids as Regulators of Pathological Lymphangiogenesis, GRC Molecular Mechanisms in Lymphatic Function & Disease, Lucca (Barga), Italy, 2014.03.09-14

65. 佐藤澄人、渡辺克成、星英司、関口朋子、宮島良輝、隈部俊宏、振戦を伴う上肢動作特異性ジストニアに対し、Vim-Vo thalamotomy を施行した1例、日本定位機能神経外科学会、大阪、2014年2月

66. Okizaki S., Ito Y., Okubo H., Kojyou K., Ohba K., Shichiri M., Majima M. VEGFR1 signaling facilitates diabetic skin wound healing in mice, 第 39 回日本微小循環学会総会、東京、2014年2月7-8日

67. Ohkubo H., Ito Y., Watanabe M., Majima M. Role of leukotriene B4 receptor1 (BLT1) signaling in

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

liver repair hepatic ischemia reperfusion injury, 第 39 回日本微小循環学会総会, 東京, 2014.02.07-08

68. Majima M. Roles of Prostanoids in Regulation of Angiogenesis and Lymphatic Tissue Remodeling, 第 39 回日本微小循環学会総会, 東京, 2014 年 2 月 7-8 日

69. *佐藤朝子, 新井慧, 前島純, 笹岡俊邦 Suppression of dopamine D1 receptor expression causes decreased motor activity in mice. 第36回日本分子生物学会年会 神戸 2013年 12月

70. 板倉誠、不安様行動を示すピロカルピン処理マウスの解析 第26回日本総合病院精神医学会総会 シンポジウム口演 京都 2013 年 11 月 29 日

71. 前川達則、久保誠、市川尊文、小幡文弥 Alpha-synuclein 分解におけるミクログリア-LRRK2 の機能解析 第 25 回日本神経免疫学会学術集会(下関) 2013 年 11 月 27 日

72. Majima M., Hosono K., Suzuki T., Amano H. Novel insights into sPLA2s in health and disease. The 16th GEM-10th GERLI meeting: from membranes to pathologies. Saint-Jean Cap Ferrat, France, 2013.11.12

73. Amano H., Mastui Y., Ito Y., Ogawa F., Fujita T., Shibuya M., Kumagai Y., Majima M. Roles Of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor -1 Signaling In Compensatory Contralateral Lung Growth After Unilateral Pneumonectomy, 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Yokohama, 2013.11.11-14

74. Ogawa F., Amano H., Hosono K., Satoh Y., Kumaga Y., Majima M. Pge2-Ep3 Signaling Induces Pre-Metastatic Niche Formation In Mediastinal Lymph Node By Cxcr4/Sdf-1 Axis, 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Yokohama, 2013.11.11-14

75. Hikida T, Yawata S, Yamaguchi T, Danjo T, Sasaoka T, Wang Y, Nakanishi S.: Pathway-specific modulation of nucleus accumbens in reward and aversive learning behaviors via selective transmitter receptors. 北米神経化学会, サンディエゴ(米国), 2013 年 11 月 11 日

76. Yamamori S, Kanno S, Takahashi M.: Lack of PKC mediated enhancement of dopamine release in brain synaptosomes of SNAP-25 phospho mutant mice. 北米神経化学会, サンディエゴ(米国), 2013 年 11 月 11 日

77. Ogawa F., Amano H., Satoh Y., Kumaga Y., Majima M. Dendritic Cells Promoted the SDF-1-expressing Premetastatic Niche Formation in Mediastinal Lymph Node Metastasis for Lung Cancer via COX-2-derived PGE2-EP3 Signaling. 15th World Conference on Lung Cancer, Sydney, Aus, 2013.10.27-30

78. 高橋正身、渡辺滋、齋藤正範、山森早織、飯田諭宜、宮岡等: てんかんを自然発症するモデルマウスの脳波の長期解析。第 47 回日本てんかん学会学術集会, 北九州 2013 年 10 月 11 日,

79. Amano H., Ito Y., Ogawa F., Kumagai Y., Majima M. The mechanism of Angiotensin II type 1A receptor signaling facilitates tumor metastasis formation, 第 72 回日本癌学会学術総会, 横浜, 201

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

3年10月3-5日

80. Ogawa F., Amano H., Iyoda A., Satoh Y., Narumiya S., Kumaga Y., Majima M. The roles of PGE2-EP3 signaling, SDF-1/CXCR4 axis for premetastatic niche formation in lymph node with dendritic cells. 第 72 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2013 年 10 月 3-5 日

81. Takahashi R., Amano H., Satoh T., Iwamura M., Majima M. Role of Microsomal prostaglandin E synthase-1 in the facilitation of angiogenesis and lung metastasis formation, 第 72 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2013 年 10 月 3-5 日

82. 阪上洋行 シナプス局在からみた Arf6 グアニンヌクレオチド交換因子の分子多様性の機能的意義 第 86 回日本生化学会大会シンポジウム (横浜) 2013 年 9 月 13 日

83. Rossi GR, Kubo M, Goncalves M, Rodrigues-Santos P, Januario C, Obata F., de Carvalho R, Souto-Carneiro M. Influence of LRRK2 G2019 mutation on peripheral B cells from Parkinson's disease patients. 15th International Congress of Immunology (Milan) 2013. 8.23

84. 馬嶋正隆 ,Roles of Prostanoids in Pathological Lymphangiogenesis, 第 3 回リンパ学に関する松本カンファランス、長野、2013 年 8 月 23-24 日

85. Majima M., Hosono K., Suzuki T., Amano H. Microsomal prostaglandin E synthase-1 as a regulator of angiogenesis, GRC Angiogenesis, New Port, 2013 年 8 月 4-9 日

86. 高橋亮、天野英樹、馬嶋正隆 マウス前立腺癌の血行性肺転移モデルにおける PGE2 の転移抑制効果メカニズムの解析、第 128 回日本薬理学会関東部会、東京、2013 年 7 月 14 日

87. 沖崎進一郎, 伊藤 義也, 大久保博世, 大庭 和人, 七里 眞義, 馬嶋 正隆 糖尿病創傷治癒における血管内皮増殖因子(VEGF)受容体-1 の関与、第 34 回日本炎症・再生医学会、京都、2013 年 7 月 2-3 日

88. 藏重 千絵, 細野加奈子, 松田 弘美, 馬嶋 正隆 受容体活性調節蛋白 1(RAMP1)シグナルによる創傷治癒および脈管新生の増強、第 34 回日本炎症・再生医学会、京都、2013 年 7 月 2-3 日

89. 細野加奈子, 成宮 周, 馬嶋 正隆 創傷治癒時のリンパ管新生を制御するプロスタグランジン E2 受容体シグナリングの役割、第 34 回日本炎症・再生医学会、京都、2013 年 7 月 2-3 日

90. 小川 史洋, 天野 英樹, 佐藤 之俊, 熊谷 雄治, 馬嶋 正隆 Premetastatic niche 形成における樹状細胞-PGE2-EP3 signaling, SDF-1/CXCR4 の役割、第 34 回日本炎症・再生医学会、京都、2013 年 7 月 2-3 日

91. 香川 理紗, 高橋 諒多, 中村 正樹, 天野 英樹, 馬嶋 正隆, 北里 英郎 マウストロンボキサン合成酵素遺伝子導入細胞によるアポトーシスの検討、第 34 回日本炎症・再生医学会、京都、2013 年 7 月 2-3 日

92. 松田 弘美, 細野加奈子, 藏重 千絵, 馬嶋 正隆 エンドトキシン誘発性腹膜炎マウスの横隔膜リンパ管新生における COX-2 の役割、第 34 回日本炎症・再生医学会、京都、2013 年 7 月 2-3 日

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

93. 中村 正樹, 馬嶋 正隆, 北里 英郎 インターフェロン産生細胞を用いたマウス悪性黒色腫モデルに対する細胞療法、第 34 回日本炎症・再生医学会、京都、2013 年 7 月 2-3 日
94. 阪上洋行、福島大輔、深谷昌弘「スパインにおける Arf6 活性化制御因子 EFA6A と sorting nexin-1 との相互作用」第36回日本神経科学大会 2013 年 6 月 20 日～23 日(京都)
95. 深谷昌弘、阪上洋行「Arf6 活性調節因子 BRAG2/OQSEC1 のスプライスバリエント依存的なシナプス局在」第36回日本神経科学大会 2013 年 6 月 20 日～23 日(京都)
96. 原芳伸、深谷昌弘、阪上洋行「Phosphatidylinositol 4-phosphate kinase 5 γ は大脳皮質層形成において神経細胞の移動を制御する」 第36回日本神経科学大会 2013 年 6 月 20 日～23 日(京都)
97. 片山憲和、山森早織、深谷昌弘、渡辺雅彦、高橋正身、真鍋俊也:海馬 CA1 領域でのシナプス前短期可塑性における SNAP-25 のリン酸化の役割。第 36 回日本神経科学大会、第 56 回日本神経化学大会、第 23 回日本神経回路学会大会 (Neuro2013) 2013 年 6 月 21 日,京都
98. 馬嶋正隆 病態時のリンパ管新生とリンパ流を制御するプロスタグランジンの役割 第 37 回日本リンパ学総会 福岡 2013 年 6 月 14-15 日
99. Majima M., Hosono K., Suzuki T., Amano H., Kato H., Ogawa F., Park K. Prostanoids regulate tumor stromal profiles via specific G-protein coupled receptors, 4th International conference on tumor-host interaction and Angiogenesis、 Ascona, Switzerland, 2013.06.2-5
- 100.*佐藤朝子, 新井慧, 前島純, 笹岡俊邦 Suppression of dopamine D1 receptor expression causes decreased motor activity. 第 36 回日本神経科学大会、第 56 回日本神経化学大会、第 23 回日本神経回路学会大会合同大会 京都 2013 年 6 月
101. Amano H., Ito Y., Ogawa F., Kumagai Y., Majima M. Angiotensin Type 1a Signaling Facilitates Tumor Metastasis Formation Through P-Selectin-Mediated Interaction Of Tumor Cells With Platelets And Endothelial Cells, American Thoracic Society 2013, Philadelphia, USA., 2013.05.17-22
102. Ogawa F., Amano H., Iyoda A., Satoh Y., Kumaga Y., Majima M. COX-2-Derived PGE2 Forms SDF-1-Expressing Premetastatic Niche Via EP3 Signaling In Mediastinal Lymph Node With Accumulation Of Immature Dendritic Cells, American Thoracic Society 2013, Philadelphia, USA., 2013.05.17-22
103. 大久保 博世, 伊藤 義也, 渡邊 昌彦, 馬嶋 正隆 肝虚血再灌流後肝修復過程に果たすロイコトリエン B4 受容体 (BLT1) の役割、第 28 回日本 Shock 学会総会、東京、2013 年 5 月 17-18 日
104. 小坂 康晴, 馬嶋 正隆 マウス心肺停止蘇生モデルにおける肝虚血再灌流障害のロイコトリエン B4 の役割、第 28 回日本 Shock 学会総会、東京、2013 年 5 月 17-18 日
105. Sato S., Chiken S, Maki F, Fujii K, Nambu A. Neurophysiological characteristics of subthalamic

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

neurons receiving input from the limbic cortex. World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery, Tokyo 2013年5月

106. *佐藤澄人、滝山容子、荻野裕、渡辺克成、寺尾亨、木島千尋、知見聡美、南部篤、西山和利、藤井清孝、パーキンソン病に対するDBS療法、日本神経学会、東京、2013

107. 小川 史洋、天野 英樹、松井 啓夫、中島 裕康、伊豫田 明、佐藤 之俊、熊谷 雄治、馬嶋 正隆
縦隔リンパ節内 premetastatic niche 形成における樹状細胞-PGE2-EP3 シグナリングの役割、第113
回日本外科学会、福岡、2013年4月11-13日

108. 矢崎佑紀、原芳伸、深谷昌弘、阪上洋行 Arf6の下流効果分子 Rab11-FIP3/Arfophilin-1の神
経細胞の樹状突起における役割 第118回日本解剖学会総会・全国学術集会 2013年3月28日
～30日

109. 深谷昌弘、阪上洋行 Splice variant-dependent subcellular localization of the Arf6 activator
BRAG2 in the adult mouse brain 第118回日本解剖学会総会・全国学術集会(香川)2013年3月
28日～30日

110. 原芳伸、深谷昌弘、玉木英明、阪上洋行 Expression and functional roles of
phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase (PIP5K) γ in the developing cerebral cortex. 第118回
日本解剖学会総会・全国学術集会(香川)2013年3月28日～30日

111. *Igarashi M, Habata T, Akita H, Ogata M, Noda K, Saji M. NR2B antagonist ameliorates
L-DOPA induced dyskinesia via suppressing hyperactivity of subthalamic neurons in
hemi-parkinsonian rat. 第90回日本生理学会(東京)2013.3.27.

112. 藏重千絵、細野加奈子、松田弘美、馬嶋正隆 RAMP-1 シグナルによる創傷治癒および血管
新生の増強 第86回日本薬理学会年会、福岡、2013年3月21-23日

113. 大久保博世、伊藤義也、細野加奈子、馬嶋正隆 肝虚血再還流後肝再生に果たすロイコトリエ
ンB4とその受容体の働き、第86回日本薬理学会年会、福岡、2013年3月21-23日

114. 松田弘美、藏重千絵、細野加奈子、馬嶋正隆 エンドトキシン誘発性腹膜炎時の COX-2 依存
性のリンパ管新生、第86回日本薬理学会年会、福岡、2013年3月21-23日

115. 小川 史洋、天野 英樹、馬嶋 正隆 Roles of prostanoid receptor signaling in enhancement of
tumor metastasis、第86回日本薬理学会年会、福岡、2013年3月21-23日

116. Ohta E, Kawakami F, Kubo M, Obata F. Dominant-negative effects of LRRK2 heterodimers: A
possible mechanism of neurodegeneration in Parkinson's disease caused by LRRK2 I2020T mutation,
The 11th International Conference AD/PD (Florence), 2013.3.8

117. Oba K, Amano H, Sato H, Ogawa F, Eshima K, Okizaki S, Okubo H, Kurashige C, Kamata M,

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

Shichiri M, Majima M Impaired blood flow recovery in streptozotocin induced Diabetes Mellitus mice by down regulation of VEGFR1TK signaling、第 38 回日本微小循環学会総会、東京、2013 年 2 月 8-9 日

118. Ohkubo H, Ito Y, Minamino T, Hosono K, Watanabe M, Majima M Role of VEGFR1 signaling in liver injury and repair following hepatic ischemia/reperfusion injury in mice. 第 38 回日本微小循環学会総会、東京、2013 年 2 月 8-9 日

119. 佐藤澄人、渡辺克成、木島千尋、阿部克智、小泉宏之、藤井清孝、対部位局在が不明確な視床 Vim ニューロンにおける振戦様律動性発射について日本定位機能神経外科学会、岡山、2013 年 1 月

120. Igarashi M, Habata T, Akita H, Ogata M, Noda K, Saji M. Ameliorative effect of L-DOPA on motor deficits is potentiated by NR2B-antagonist ifenprodil in hemi- parkinsonian rat. 42st Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, 2012 年 10 月 17 日

121. 馬嶋 正隆 病態時の脈管新生を制御する脂質メディエーターの役割、千里ライフサイエンスセミナー D5 脂質メディエーターと疾患、大阪、2012 年 11 月 15 日

122. Yamamori S, Sugaya D, Iida Y, Kokubo H, Itakura M, Suzuki E, Kataoka M, Miyaoka H, Takahashi M. Stress induced phosphorylation of SNAP-25. 北米神経科学学会大会, ニューオリンズ(米国), 2012 年 10 月 17 日

123. *Satomi Chiken, Chikara Ohta, Asako Sato, Toshikuni Sasaoka, Motoya Katsuki, Makoto Kurokawa, Atsushi Nambu Dopamine D1 and D2 receptors differently modulate information processing through the basal ganglia. Society for Neuroscience 2012, New Orleans, 2012 年 10 月 15 日

124. Maekawa T, Mori S, Sasaki Y, Miyajima T, Azuma S, Ohta E, Obata F. The I2020T Leucine-rich repeat kinase 2 transgenic mouse exhibits impaired locomotive ability accompanied by dopaminergic neuron abnormalities, 11th APSN & 55th JSN (Barcelona) 2012.10.2

125. Ohta E, Kawakami F, Kubo M, Obata F. LRRK2 directly phosphorylates Akt1 as a possible physiological substrate: impairment of the kinase activity by Parkinson's disease-associated mutations.

11th APSN & 55th JSN (Barcelona) 2012.10.1

126. 佐藤朝子、靱山俊彦、笹岡俊邦 ドーパミンD1 受容体欠損およびドーパミンD2 受容体欠損マウスの運動量の詳細解析 Detailed Analysis of Motor Activity in dopamine D1 and D2 receptor knockout mice 第35回日本神経科学大会 名古屋 2012年 9月 21日

127. Igarashi M, Habata T, Akita H, Ogata M, Noda K, Saji M. NR2B-selective NMDA receptor

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

antagonist ifenprodil potentiates ameliorative effect of L-DOPA on motor deficits in hemi-parkinsonian rat. 第 35 回日本神経科学会(名古屋) 2012.9.21

128. 福島大輔、深谷昌弘、阪上洋行 成熟マウス脳における EFA6A とおよびその結合分子 SNX1 の細胞内局在解析 第35回日本神経科学会 2012年9月18日~21日(名古屋)

129. 深谷昌弘、原芳伸、阪上洋行 ARF6 活性制御因子 BRAG2/IQSEC1 のスプライスバリエント依存的なシナプス局在 第35回日本神経科学会 2012年9月18日~21日(名古屋)

130. 飯田諭宜、小久保宏俊、山森早織、板倉誠、渡辺滋、宮岡等、高橋正身 SNAP-25 リン酸化部位変異マウスが示す異常行動の一部には、カテコールアミンが関与する. 第35回日本神経科学大会 2012年9月19日 名古屋

131. 板倉誠、大城戸太朗、菅谷津貴子、山森早織、深谷昌弘、阪上洋行、高橋正身 ピロカルピンによって誘発されたてんかん重積後に、NMDA 型受容体はサブユニット特異的に減少する. 第35回日本神経科学大会 2012年9月18日 名古屋

132. 熊ノ郷晴子、永井利幸、清末和之、高橋正身、小島正己 げっ歯類 Bdnf アンチセンス RNA の同定と機能. 第35回日本神経科学大会 2012年9月18日 名古屋

133. 小島正己、熊ノ郷晴子、永井利幸、高橋正身、清末和之 神経栄養因子プロセッシング障害マウスの解析. 第35回日本神経科学大会 2012年9月18日 名古屋

134. Ohkido T, Itakura M, Yamamori S, Watanabe S, Miyaoka H, Takahashi M, Calcium-binding proteincalretinin is highly expressed in CA3 neurons of epileptized brain in pilocarpine model. The 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry/55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Kobe, Sep, 2012

135. Ohta E, Kawakami F, Kubo M, Obata F. LRRK2 directly phosphorylates Akt1 as a possible physiological substrate: impairment of the kinase activity by Parkinson's disease-associated mutations, 22nd IUBMB & 37th FEBS Congress (Sevilla) 2012.9.6

136. 阪上洋行、原芳伸、深谷昌弘 DISTINCT LOCALIZATION OF THE BRAG/IQSEC FAMILY OF GUANINE NUCLEOTIDE EXCHANGE FACTORS FOR ARF6 IN THE MOUSE RETINA FENS2012 (バルセロナ) 2012年7月14日~18日

137. 原芳伸、阪上洋行 Expression and functional roles of phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase (PIP5K) γ in the developing cerebral cortex. FENS2012 (バルセロナ) 2012年7月14日~18日

138. 佐東 丈仁、天野 英樹、馬嶋 正隆 胃潰瘍治癒過程における VEGF 1型受容体シグナリングの役割、第33回日本炎症・再生学会、福岡、2012年7月5-6日

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

139. 中村 正樹、松本和将、馬嶋 正隆、北里 英郎 プロスタグランジン遺伝子導入によるマウス前立腺癌 in vivo モデルにおけるアポトーシスの誘導、第 33 回日本炎症・再生学会、福岡、2012 年 7 月 5-6 日
140. 天野 英樹、伊藤 義也、大庭 和人、江島 耕二、成宮 周、馬嶋 正隆 虚血筋組織におけるトロンボキサン A 2シグナルによる虚血改善メカニズムの解析、第 33 回日本炎症・再生学会、福岡、2012 年 7 月 5-6 日
141. 天野 英樹、松井 啓夫、小川 史洋、渋谷 正史、馬嶋 正隆 肺再生における VEGFR1TK シグナルの役割、第 33 回日本炎症・再生学会、福岡、2012 年 7 月 5-6 日
142. 馬嶋 正隆 Roles of prostaglandins in enhancement of angiogenesis and lymphangiogenesis in diseases., 第 33 回日本炎症・再生学会(シンポジウム), 福岡, 2012 年 7 月 5-6 日
143. Majima M. Roles of prostaglandins in enhancement of angiogenesis and lymphangiogenesis, 1st International Symposium on Lipid Mediators, Fukuoka, 2012.6.6-7
144. Majima M. Roles of thromboxane receptor signaling in enhancement of angiogenesis. 17th International Vascular Biology Meeting (IVBM) 2012, Wiesbaden, 2012.06.2-5
145. Majima M. Roles of prostaglandins in enhancement of angiogenesis and lymphangiogenesis during the developments of cancers and inflammation. Keystone Symposium: Inflammation during Carcinogenesis, Dublin, 2012.05.20-25
146. *太田悦朗、川上文貴、久保誠、小幡文弥 Leucine-Rich Repeat Kinase 2 の新規基質分子 Akt1 の解析、第 53 回日本神経学会学術大会 (東京)2012.5.23
147. 前川達則 森小百合、佐々木唯、宮島任司、東 貞弘、太田悦朗、小幡文弥 運動異常を呈する I2020T leucine-rich repeat kinase 2 TG マウスはドーパミン神経細胞の異常を示す 第 53 回日本神経学会学術大会(東京) 2012.5.23
148. 馬嶋 正隆 ショック研究における基礎医学と臨床医学の連携、第 27 回日本 Shock 学会、東京、2012 年 5 月 11-12 日
149. Majima M. Calcitonin Gene-related Peptide; A neuronal cue for angiogenesis, Pacific Symposium on Vascular Biology in KAIST ,Daejeon,2012.04.26
150. 馬嶋 正隆 病態時の脈管のダイナミクスを制御するプロスタグランジンの働き、第 89 回日本生理学会大会、日本微小循環学会連携シンポジウム、松本、2012 年 3 月 30 日
151. 靱山俊彦、佐藤朝子、勝木元也、笹岡俊邦 ドーパミン受容体ノックアウトマウスにおける行動および線条体抑制性シナプス伝達の解析 第34 回日本生理学会大会 松本 2012 年 3 月 29 日
152. 原芳伸、阪上洋行 大脳皮質層形成におけるホスファチジルイノシトール4-リン酸5キナーゼの機能解析 第117回日本解剖学会総会・全国学術集会 2012年3月26日~28日(山梨)

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

153. 福島大輔、深谷昌弘、阪上洋行 成熟マウス脳における Arf6 活性化制御因子 EFA6A の細胞内局在解析 第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会 (山梨) 2012 年 3 月 26 日～28 日
154. 深谷昌弘、原芳伸、阪上洋行 成体マウス脳における ARF6 活性化因子 BRAG2/IQSEC1 の細胞内局在解析 第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会 (山梨) 2012 年 3 月 26 日～28 日
155. 玉木英明、阪上洋行 マウス小脳プルキンエ細胞の生後発生過程におけるゴルジ装置の動態 第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会(山梨) 2012 年 3 月 26 日～28 日
156. Hirotohi Ohkubo, Yoshiya Ito, Tsutomu Minamino, Kanako Hosono, Masahiko Watanabe, Masataka Majima Role of VEGFR1 signaling in liver injury and repair following hepatic ischemia/reperfusion injury in mice, 第 37 回日本微小循環学会総会, 盛岡, 2012 年 3 月 16-17 日
157. Tsutomu Minamino, Yoshiya Ito, Hirotohi Okubo, Kanako Hosono, Takehito Sato, Wasaburo Koizumi, Masataka Majima Thromboxane A2 receptor signaling promotes regeneration of the mouse liver during Carbon tetrachloride-induced acute liver injury, 第 37 回日本微小循環学会総会、盛岡、2012 年 3 月 16-17 日
158. Hideki Amano, Yoshiya Ito, Kazuhito Oba, Shuh Narumiya, Masataka Majima Role of ThromboxaneA2 TP signaling in upregulation of PSGL-1 during recovery from ischemic condition, 第 37 回日本微小循環学会総会、盛岡、2012 年 3 月 16-17 日
159. 馬嶋正隆 Roles of prostaglandins in enhancement of lymphangiogenesis in pathological states. 第 85 回日本薬理学会年会、Symposium、京都、2012 年 3 月 14-16 日
160. 細野加奈子、鈴木立紀、成宮周、馬嶋正隆 創傷治癒とリンパ管新生におけるシクロオキシゲナーゼ-2 の役割、第 85 回日本薬理学会年会、京都、2012 年 3 月 14-16 日
161. 松井啓夫、天野英樹、小川史洋、佐藤之俊、馬嶋正隆 片肺全摘後の代償性肺再生における VEGFR1 シグナリングの役割、第 85 回日本薬理学会年会、京都、2012 年 3 月 14-16 日
162. 南野勉、伊藤義也、大久保博世、細野加奈子、成宮周、小泉和三郎、馬嶋正隆 障害肝組織修復におけるトロンボキサン受容体シグナルの役割、第 85 回日本薬理学会年会、京都、2012 年 3 月 14-16 日
163. Majima M. Prostanoids; Regulators of Pathological Lymphangiogenesis. Gordon Research Conference: Molecular Mechanisms in Lymphatic Functions & Disease、Ventura、2012.3.4-9
164. Majima M. Roles of prostaglandins in enhancement of angiogenesis and lymphangiogenesis in pathological conditions. Keystone Symposium: Angiogenesis, Snowbird, 2012.1.16-21.
165. Ohta E, Kawakami F, Kubo M, Obata F. LRRK2 directly phosphorylates Akt1 as a possible physiological substrate: impairment of the kinase activity by Parkinson's disease-associated

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

mutations, XIX WFN World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, China (Shanghai), 2011.12月

166.* Majima M CGRP; A neuronal cue for angiogenesis. The Second Pacific Symposium on Vascular Biology, Jeju Island, Korea, 2011.11.1

167. Maekawa T, Mori S, Sasaki Y, Miyajima T, Azuma S, Ohta E, Obata F. The I2020T LRRK2 transgenic mouse exhibits impaired locomotive ability accompanied by characteristic features of dopaminergic neurons. 第54回日本神経化学学会大会(加賀)2011.9.27

168. 太田悦朗、川上文貴、久保誠、小幡文弥. LRRK2 directly phosphorylates Akt1 as a possible physiological substrate: impairment of the kinase activity by Parkinson's disease-associated mutations. 第84回日本生化学会大会(京都) 2011.9.22

169. 靱山俊彦、佐藤朝子、勝木元也、笹岡俊邦 ドーパミンD1およびD2受容体ノックアウトマウスにおける行動および線条体GABA性シナプス伝達の解析 第34回日本神経科学学会 横浜 2011年 9月 17日

170. 原芳伸、西村伸彦、阪上洋行 大脳皮質層形成における PIP5Kgamma の発現機能解析」第34回日本神経科学学会(名古屋) 2011年9月15日～18日

171. 深谷昌弘、原芳伸、阪上洋行「成熟期マウス脳における BRAG2/GEP100 の細胞内局在解析」第34回日本神経科学学会 2011年9月15日～18日(名古屋)

172. 大塚新太郎、山森早織、渡辺滋、鈴木映二、斉藤正範、宮岡等、高橋正身 SNAP-25 のリン酸化は生後発達期のてんかんと不安様行動の発症の抑制に關与する. 第34回日本神経科学大会, 横浜, 2011年9月

173. 飯田諭宜、山森早織、中屋千恵美、板倉誠、宮岡等、高橋正身 SNARE タンパク質 SNAP-25 の脱リン酸化の機構. 第54回日本神経化学学会大会 山代温泉 2011年9月

174. 大城戸太郎、飯塚健、板倉誠、大塚新太郎、渡邊崇嗣、飯田諭宜、高橋正身 不安様行動発現における、BDNF 關与の可能性. 第54回日本神経化学学会大会 山代温泉 2011年9月

175. Majima M Heterogeneity of endothelial cells: Thromboxane-dependent platelet adhesion and angiogenesis. Gordon Research Conference; Angiogenesis. Newport, RI., 2011.8.21-26

176. 馬嶋 正隆 Roles of prostanoids in enhancement of angiogenesis and lymphangiogenesis. 第32回日本炎症再生医学会、Symposium, 京都、2011年6月2-3日

177. 松井啓夫、天野英樹、小川史洋、渋谷 正史、馬嶋正隆 マウス肺全摘モデルを用いた代償性肺再生における VEGFR1 シグナルの役割、第32回日本炎症再生医学会、Symposium、京都、2011年6

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

月 2-3 日

178. 加藤 哲希, 伊藤 義也, 鈴木 立紀, 細野加奈子, 南野 勉, 馬嶋 正隆 アセトアミノフェン誘発性肝障害後の肝修復における血管内皮増殖因子 1 型受容体の役割、第 32 回日本炎症再生医学会、Symposium、京都、2011 年 6 月 2-3 日

179. 天野 英樹, 伊藤 義也, 松井 啓夫, 小川 史洋, 馬嶋 正隆 初期転移巣形成における血小板の AT1a 受容体シグナルの役割、第 32 回日本炎症再生医学会、Symposium、京都、2011 年 6 月 2-3 日

180 太田悦朗、川上文貴、久保誠、小幡文弥 I2020T変異型LRRK2と正常型LRRK2のヘテロダイマーにおける蛋白質安定性の解析 第52回日本神経学会総会(名古屋) 2011.5.18

181 前川達則、森小百合、宮島任司、佐々木唯、小宮佳澄、東貞宏、太田悦朗、小幡文弥 I2020T変異型LRRK2トランスジェニックマウスの解析 第52回日本神経学会総会(名古屋) 2011.5.19

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

<研究成果の公開状況>(上記以外)

シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等

※ホームページで公開している場合には、URL を記載してください。

<既に実施しているもの>

シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等

※ホームページで公開している場合には、URL を記載してください。

<既に実施しているもの>

○成果報告会

各研究者による成果報告

・平成 23 年度成果報告会(平成 24 年 2 月 23 日)

成果報告テーマ

『パーキンソン病の発症機序に関する考察』

『変異 LRRK2 トランスジェニックマウスを用いたパーキンソン病発症機構の解析』

『辺縁皮質から入力を受ける視床下核ニューロンの神経生理学的特徴』

『NMDA 受容体 NR2B アンタゴニストのパーキンソン症状改善効果の発現機序に関する行動学的研究』

・平成 24 年度成果報告会(平成 25 年 3 月 26 日)

成果報告テーマ

『小胞輸送システムによる神経機能とパーキンソン病発症機構への関与』

『NR2B 受容体アンタゴニストのパーキンソン病症状改善効果の発現機序』

『シナプス前終末の機能異常による α -synuclein の集積』

『ドーパミン系異常による精神神経疾患症状の発現』

・平成 27 年度成果報告会(平成 27 年 9 月 4 日)

成果報告テーマ

『パーキンソン病に対する視床下核刺激療法の認知機能および精神機能への影響について』

『D2 および D3 ドーパミン受容体を介した不安様行動の解析』

『NR2B 受容体アンタゴニストのパーキンソン病運動症状改善効果の発現機序』

『カルモデジュリンキナーゼIV 遺伝子欠損マウスを用いた抑うつ行動と抗うつ薬の作用機構の解明』

『神経系による病態時の脈管新生制御機構』

『大脳基底核回路の直接路・間接路による運動調節の機構解明研究』

『遺伝子パーキンソン病患者の iPS 細胞を用いた病態解析』

○拠点研究セミナー(於:北里大学医学部、北里大学病院)

定期的に外部講師を招聘しセミナーを開催。

1. Raghu Kalluri 先生 Division of Matrix Biology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School 平成 23 年 5 月 31 日

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

2. 深澤有吾先生 自然科学研究機構生理学研究所・助教 平成23年6月8日
3. 河田則文教授 大阪市立大学大学院医学研究科 肝胆膵病態内科学 平成23年7月19日
4. 浅原弘嗣教授 東京医科歯科大学医学部 システム発生・再生医学分野 平成23年7月22日
5. 藤原成悦先生 国立成育医療研究センター研究所 母児感染研究部・部長 平成23年9月9日
6. 鈴木龍雄教授 信州大学大学院医学系研究科加齢適応医科学系独立専攻・分子細胞学部門 神経可塑性学分野 平成23年9月26日
7. 山田康雄先生 国立病院機構 仙台医療センター・救命救急センター 長 平成23年9月28日
8. 平田晋三准教授 国立遺伝学研究所 新分野創造センター・運動神経回路研究室 平成23年10月3日
9. Gou Young Koh教授 Graduate School of Medical Science and Engineering (GSMSE), Korea Advanced Institute Science and Technology 平成23年10月17日
10. 市川光太郎先生 北九州市立八幡病院院長・小児救急センター長 平成23年10月18日
11. 田村悦代教授 東海大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 平成23年10月19日
12. Florian Lang教授 Department of Physiology, Eberhard-Karls-University of Tübingen 平成23年11月7日
13. 青木淳賢教授 東北大学大学院薬学研究科医療薬科学専攻機能解析薬学講座 分子細胞生化学 平成23年11月11日
14. Thomas J McDonald准教授 The Center for Pregnancy and Newborn Research, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Texas, Health Science Center 平成23年11月14日
15. 森永正二郎先生 北里研究所病院病理診断科・部長 平成23年11月29日
16. Jeffrey W. Pollard先生 Louis Goldstein Swan Chair in Women's Cancer Research, Director, Center for the Study of Reproductive Biology and Women's Health, Albert Einstein College of Medicine 平成23年12月26日
17. 菅原康志教授 自治医科大学形成外科学講座 平成24年1月12日
18. 靱山俊彦教授 東京慈恵会医科大学薬理学講座 平成24年1月20日
19. 塩田隆弘教授 シーダーズ サイナイ病院 平成24年1月23日
20. Bin Sing Teh先生 Professor and vice chair, Department of Radiation Oncology, Methodist Cancer Center, Houston, TX, USA 平成24年2月2日
21. Hans Oberleithner教授 Münster University Dept of Physiology 平成24年3月3日
22. 種本雅之准教授 帝京大学医学部内科学 平成24年3月3日
23. Donald M. McDonald 教授 Department of Anatomy, University of California 平成24年3月12日
24. 松本俊彦先生(独) 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所自殺予防総合対策センター副センター長/薬物依存研究部診断治療開発研究室長 平成24年3月22日
25. 田中克之准教授 聖マリアンナ医科大学脳神経外科・医学教育文化部門(医学教育研究) 平成24年3月27日
26. 岩崎聡教授 信州大学医学部付属病院 人工聴覚器講座 平成24年5月18日
27. 桑木共之教授 鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科 生体機能制御学講座分子機能生物学分野 平成24年5月29日
28. Christer Betsholtz教授 Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden 平成24年6月8日

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

29. 五藤恵次准教授 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科麻酔蘇生学分野 平成24年6月16日
30. 辻孝教授 東京理科大学・総合研究機構 平成24年6月9日
31. 池辺光男教授 マサチューセッツ大学医学部 平成24年6月14日
32. Peter Baluk教授 Department of Anatomy, UCSF 平成24年7月3日
33. 篠原克人教授 カリフォルニア大学サンフランシスコ校泌尿器科 平成24年7月17日
34. Ralf H. Adams教授 Department of Tissue Morphogenesis, Max-Planck-Institute for Molecular Biomedicine, and Faculty of Medicine 平成24年9月28日
35. Robert M. Hoffman 教授 Chairman of AntiCancer, Inc.; Department of Surgery, University of California, San Diego; San Diego, USA 平成24年10月3日
36. 宝来哲也准教授 Temple University School of Medicine, Cardiothoracic Surgery, Assistant Professor of Surgery 平成24年10月5日
37. 市川光太郎先生 北九州市立八幡病院小児救急センター院長 平成24年10月16日
38. George T. Christakis教授 University of Toronto, Surgery 平成24年10月16日
39. Harry Quon客員准教授 Radiation Oncology and Molecular Radiation Sciences, Johns Hopkins University 平成24年10月25日
40. Michel Detmar教授 ETH Zurich 平成24年10月30日
41. Michael Hinni准教授 Department of Otolaryngology-HNS, Mayo Clinic Scottsdale 平成24年11月12日
42. 後藤教授 山形大学医学部解剖学 平成24年12月4日
43. 森口茂樹講師 東北大学大学院薬学研究科薬理学分野 平成24年12月13日
44. Holger Gerhardt先生 Vascular Biology Laboratory, London Research Institute— Cancer Research UK Vascular Patterning Laboratory, Vesalius Research Center, VIB3, Department of Oncology, KU Leuven 平成25年2月6日
45. 内田直教授 早稲田大学スポーツ科学学術院 平成25年2月18日
46. 山内淳司先生 国立成育医療研究センター研究所薬剤治療研究部分子薬理研究室室長 平成25年2月18日
47. Mieczyslaw Pokorski教授 ポーランド科学アカデミー 医学研究センター呼吸研究部門 平成25年2月20日
48. Bernhard Hirt教授 Department of Clinical Anatomy, Eberhard-Karls-University of Tübingen 平成25年2月25日
49. Florian Lang 教授 Department of Physiology, Eberhard-Karls-University of Tübingen 平成25年3月9日
50. Melody A. Swartz教授 Bioengineering and Cancer Research, Ecole Polytechnique Federale de Lausanne (EPFL), Lausanne, Switzerland 平成25年3月19日
51. 石田英樹准教授 東京女子医科大学医学部泌尿器科学 平成25年3月25日
52. 井上真澄教授 産業医科大学医学部第2生理学 平成25年3月26日
53. 松本俊彦先生 (独) 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所自殺予防総合対策センター・副センター長／薬物依存研究部診断治療開発研究室長 平成25年3月28日
54. 小林大介先生 ミシガン小児病院循環器科・指導医 平成25年7月2日
55. 池辺光男教授 マサチューセッツ大学医学部生理学 平成25年8月20日

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

56. 深町清孝教授 Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, 平成25年9月24日
57. 池田正明教授 埼玉医科大学医学部生理学 平成25年9月30日
58. 市川光太郎先生 北九州市立八幡病院小児救急センター病院長 平成25年10月8日
59. 賛川信幸准教授 日本社会事業大学／社会事業研究所社会福祉先端技術開発センター福祉プログラム評価研究開発ユニット・ユニット長 平成25年10月17日
60. 井関尚一教授 金沢大学大学院医学系研究科 がん医科学専攻組織発達構築学分野 平成25年10月29日
61. Dominique Chivalier先生 Department of ENT Head Neck Surgery, University Hospital Lille, France 平成25年11月1日
62. 樋口隆弘教授 ヴェルツブルク大学 平成25年11月27日
63. 安藤敏夫教授 金沢大学理工研究域数物科学系 平成26年2月21日
64. Lena Claesson-Welsh教授 Uppsala University, Dept. Immunology, genetics and pathology, Rudbeck Laboratory, Sweden 平成26年2月24日
65. Napoleone Ferrara教授 University of California San Diego, USA 平成26年3月24日
66. 松本俊彦先生 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 自殺予防総合対策センター副センター長／薬物依存研究部診断治療開発研究室長 平成26年3月27日
67. Michael Detmar 教授 Institute of Pharmaceutical Sciences, ETH Zurich, Zurich, Switzerland 平成26年4月18日
68. Guillermo Oliver 教授 St. Jude Children's Research Hospital, Tennessee, USA 平成26年4月18日
69. Melody Swartz 教授 Institute of Bioengineering and Swiss Institute for Experimental Cancer Research, Ecole Polytechnique Federale de Lausanne, Switzerland
70. 平成26年4月18日
71. Anne Eichmann 教授 Cardiovascular Research Center, Yale University School of Medicine, Connecticut, USA 平成26年4月18日
72. Michele De Palma 教授 Institute of Bioengineering and Swiss Institute for Experimental Cancer Research, Ecole Polytechnique Federale de Lausanne, Switzerland 平成26年4月18日
73. Hellmut G. Augustin 教授 Vascular Biology, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Heidelberg, Germany 平成26年4月18日
74. Donald M. McDonald 教授 Comprehensive Cancer Center, and Department of Anatomy, Cardiovascular Research Institute, University of California, San Diego, USA 平成26年4月18日
75. 斧正一郎准教授 エモリー大学医学部病理学科 平成26年6月20日
76. 大塚稔久教授 山梨大学医学部生化学講座 平成26年7月31日
77. 池辺光男教授 テキサス大学東北医療健康科学センター分子細胞生物学科 平成26年8月18日
78. 北中淳子准教授 慶応義塾大学文学部人間科学専攻 平成26年10月23日
79. 松本俊彦先生 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 自殺予防総合対策センター副センター長／薬物依存研究部診断治療開発研究室長 平成26年11月13日
80. Dirk Lange 准教授 Department of Urologic Sciences, University of British Columbia, Vancouver,

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

BC, Canada 平成 26 年 11 月 13 日

81. Kerry Olsen 教授 Department of Otolaryngology-HNS, Mayo Clinic, Minnesota, USA 平成 26 年 11 月 21 日
82. Kazahaya Ken 准教授 Clinical Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery University of Pennsylvania School of Medicine, Pennsylvania, USA 平成 26 年 12 月 5 日
83. 寺部正記先生 米国国立衛生研究所／国立がん研究所
84. 平成 26 年 12 月 8 日
85. Gerard Lambeau 教授 Institute of Molecular and Cellular Pharmacology, CNRS and University of Nice Sophia Antipolis, France 平成 27 年 2 月 13 日
86. Michael J. Caplan 教授 Cellular and Molecular Physiology, Yale University School of Medicine, USA 平成 27 年 3 月 2 日
87. Peter S. Aronson 教授 Internal Medicine and Cellular and Molecular Physiology, Yale University School of Medicine, USA 平成 27 年 3 月 2 日
88. 山口芳裕 教授 杏林大学医学部救急医学 平成 27 年 3 月 18 日
89. Andrew Redington 教授 シンシナティー小児病院医療センター 循環器科 平成 27 年 4 月 21 日
90. Arthur J. Barsky III 教授 Department of Psychiatry, Harvard Medical School Vice Chair for Psychiatric Research, Brigham & Women's Hospital, USA 平成 27 年 6 月 9 日
91. 町 淳二教授 ハワイ大学医学部外科・国際医学医療部 平成 27 年 7 月 9 日
92. Luisa Iruela-Arispe 教授 Department of Molecular, Cell and Devision Biology, UCLA, USA 平成 27 年 8 月 20 日

○学会の開催

1. 第28回日本 Shock 学会総会、東京、2013 年 5 月 17 日(金)～18 日(土)、会長 (馬嶋正隆)
 2. 第38回日本リンパ学会、東京、平成 26 年 6 月 20 日(金)– 22 日(日)、会長 (馬嶋正隆)
- 他、シンポジウム、多数

○ホームページの公開

北里大学医学部研究振興情報・北里大学医学部が取り組んでいる研究情報の発信を行っている。

URL <http://web.med.kitasato-u.ac.jp/kenkyu/>

北里大学医学部解剖学(阪上単位)教室ホームページ

URL <http://www.med.kitasato-u.ac.jp/~sakagami/index.php?FrontPage>

<これから実施する予定のもの>○外部評価者による外部評価を行う予定

○学会、シンポジウムでの研究発表

1. 馬嶋正隆 Organizer of Symposium, The 10th World Congress of Microcirculation, Sep 24 – 27th, 2015, Kyoto

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

2. 馬嶋正隆 Organizer of Symposium, The 89th Annual Meeting of Japanese Pharmacological Society, March 9 – 11th, 2016, Yokohama

14 その他の研究成果等

「13 研究発表の状況」で記述した論文、学会発表等以外の研究成果、企業との連携実績があれば具体的に記入してください。また、上記、11(4)に記載した研究成果に対応するものには下線及び*を付してください。

※ 論文や学会発表等になじまない研究である場合は、本欄を充実させること

企業との共催により学術講演会を開催し、学外の著名な研究者を招聘し、併せて学内の研究者の研究の進捗を発表して討論することにより、学術的交流を実施している。

<北里神経化学フォーラム>

2011年6月20日(月)共催企業 大塚製薬株式会社

テーマ:「グルタミン酸受容体をめぐる基礎と臨床」

「新規抗てんかん薬《レベチラセタム》について:その使用経験を含め」

北里大学医学部脳神経外科学 講師 岡 秀宏

<一般演題>グルタミン酸受容体と病態

「抗NMDA受容体脳炎における自己抗体と臨床症状の関係」

北里大学医学部神経内科学 講師 飯塚高浩

「SLEの精神神経病変と抗NMDA受容体」

北里大学医学部膠原病感染内科学 教授 廣畑俊成

<特別講演>グルタミン酸受容体と神経発達

「入力選択的なグルタミン酸受容体のシナプス発現:

小脳プルキンエ細胞とGluD2」

北海道大学大学院医学研究科解剖学講座解剖発生学分野 教授

渡辺 雅彦 先生

2011年12月19日(月)共催企業 エーザイ株式会社

テーマ:「心の健康を考える」

<情報提供>

「認知症と塩酸ドネペジルについて—その使用経験を含めて—」

医学部神経内科学 荻野裕

<一般演題>

「不適切な養育環境に置かれた子どもの精神発達」

医療系研究科発達精神医学 生地新

「心の画像解析」

医学部 放射線画像診断学 井上優介

「メンタルヘルスとコミュニケーションスキル」

医学部 精神神経科学 高橋恵

<特別講演>

「新しい診断・治療法開発に向けた統合失調症の分子病態の解析」

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

東京医科歯科大学大学院 精神行動医科学分野・精神科 教授
西川徹先生

2012年6月25日(月)共催企業 株式会社 ヤクルト

テーマ:痛みとストレスの生体に及ぼす影響を考える

<情報提供>「抗がん剤による神経症状」(株)ヤクルト本社 医薬学術部

<一般演題>

「ストレスとタンパク質リン酸化」北里大学医学部 生化学 山森 早織

「ストレスと痛み」北里大学医学部 麻酔科学 鈴木 麻葉

「ストレスと痛みと精神疾患」北里大学医学部 精神科学 宮地 英雄

<特別講演>

「痛み最前線:神経障害性疼痛発症の分子メカニズム」

九州大学大学院薬学研究院医療薬科学部門 薬理学分野 教授

井上 和秀 先生

2012年12月10日(月)共催企業 株式会社ヤクルト

テーマ:「記憶の形成と社会性」

<一般演題>

「刷り込み記憶の神経メカニズム ～幼児期の学習モデルとして～」

北里大学 一般教育部 生物学 中森 智啓

「広汎性発達障害の認知の特徴と記憶」

北里大学医学部精神科学 井上勝夫

「抗てんかん薬と認知障害 -記憶への影響をふまえて-

北里大学医学部 小児科学 岩崎俊之

<特別講演>

「社会性の脳内基盤を探る」

広島大学大学院 医歯薬保健学研究院 統合バイオ研究室 教授

内匠透先生

2013年6月10日(月)共催企業 小野薬品工業株式会社

テーマ:「神経心理学 Update」

<一般演題>

「家族性片麻痺性片頭痛重積発作時の脳循環代謝

脳では一体何が起きているのか？」

北里大学医学部 神経内科学 飯塚 高浩

「側頭葉てんかんにおける主観的時間感覚の異常について」

北里大学医学部 精神科学 斎藤 正範

<特別講演>

「神経心理学の新しい展開 -from correctness to appropriateness-

東京女子医科大学名誉教授メディカルクリニック柿の木坂 院長

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

岩田誠 先生

2013年 12月 16日(月)共催企業 小野薬品工業株式会社

テーマ:「小児精神発達評価方法の進歩」

<一般演題>

「強迫性障害と広汎性発達障害の子どもの神経心理学的評価の試み」

総合母子保健センター 愛育病院 小児精神保健科 小平 雅基

「小児脳腫瘍治療の現状と問題点」

北里大学医学部 脳神経外科学 教授 隈部 俊宏

<特別講演>

「子どもの Quality of Life を測る:脳腫瘍をもつ子どもの場合」

東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻長

東京大学大学院医学系研究科家族看護学分野

教授 上別府 圭子先生

2014年 6月 23日(月)共催企業 小野薬品工業株式会社

テーマ:「神経病変における免疫炎症反応の関与」

<一般演題>

「脳内免疫機構の破綻は神経変性疾患発症の引き金になるのか」

北里大学医療衛生学部 病態生化学 助教 前川 達則

「神経ペーチェットの診断と治療のガイドライン」

北里大学医学部 膠原病・感染内科学 教授 廣畑 俊成

<特別講演>

「多発性硬化症／視神経脊髄炎の病態と治療」

独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター病院

神経研究所免疫研究部 部長 MSセンター長

山村 隆先生

2014年 12月 15日(月)共催企業 小野薬品工業株式会社

テーマ:「Various and mysterious mechanisms on motor control」

<一般演題>

「大脳基底核の不安関連行動発現への関与:

幼若期ドーパミン神経系傷害の影響」

北里大学医療衛生学部 生理学 講師 緒形 雅則

「小脳の運動学習機能の検出」

北里大学医学部 神経内科学 講師 花島 律子

<特別講演>

「大脳基底核と運動の制御」

旭川医科大学医学部 脳機能医工学研究センター

教授 高草木 薫先生

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

2015年6月8日(月)共催企業 小野薬品工業株式会社

テーマ:「神経の再生と修復の分子機構」

<一般演題>

「系列学習課題と反復経頭蓋磁気刺激を用いた前補足運動野・補足運動野の機能解析」

北里大学医学部 神経内科学 助教 清水崇宏先生

「不安様行動モデルマウスにおける神経リモデリング」

北里大学医学部 生化学 准教授 板倉 誠先生

<特別講演>

「神経修復の自律性と非自律性」

名古屋大学大学院医学系研究科 機能組織学

教授 木山 博資先生

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

15 「選定時」及び「中間評価時」に付された留意事項とそれへの対応

＜「選定時」に付された留意事項＞

倫理委員会の他、学術的側面からのアドバイスを適宜取り入れる工夫をされたい。

＜「選定時」に付された留意事項への対応＞

研究成果報告会により、プロジェクト全体の進捗状況を把握し、研究内容の情報・意見交換を行っている。また、外部講師の招聘によるフォーラム開催により、最新の知見を得るとともに研究者間での討論により研究のレベルアップを図った。

＜「中間評価時」に付された留意事項＞

1. 研究組織について

代表者が移動したことは、やむを得ざる(予定されていたことではない)こととはいえ、研究の継続性と目的達成にとっては、自己点検を実施する必要がある。成果を見る限り、チームとしては順調であることから、再度審査は必要でないであろうが、自己点検の実施と、外部評価が必要である。

「定期的な研究報告会」とあるが、頻度は？

「具体的には・・・技術職員が配置され・・・提供される」とあるが、「される」は予定であるのか、既に整備されたのか？進捗は？

2. 研究施設・設備等について

施設・設備およびその運用についてはきわめて順調である。

3. 研究プロジェクトの進捗状況・研究成果等について

パーキンソン病の症状を引き起こすドーパミンの脳内動態の研究を行って来た。ヒトでの研究の継続、サルや遺伝子変換マウスを使った研究を行い、レベルの高い成果を上げている。しかし、現在も、個別の研究の寄せ集めの感をなしとしない。まだ、その段階にあるのかもしれないが、もう少し直線的に基礎研究を土台とした症状の研究に進めないものか。

「学外の2名の教授に講評を・・・」とあるが、具体的にどのような講評であったのか？

4. その他

自己点検・外部評価については、形式的にならず、実質的で建設的な活動が必要であるが、報告書での、自己評価という表現や外貨獲得(外部資金の獲得)など、言葉の使い方に本質的な認識の在り方を含めて、本研究に取り組む意識に甘さがないか。

「学術的講評を取り入れている」とあるが、具体的にどういったことをどのように取り入れているのか？

「連携」は具体的にどのように図っているのか？

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

<「中間評価時」に付された留意事項への対応>

1. 研究組織について

代表者の交替に伴い、新たな代表者の小幡のリーダーシップのもとで基礎医学研究者ならびに神経内科、脳神経外科を中心とした臨床医学研究者との密接な協力体制を構築してパーキンソン病の研究拠点形成に努めており、本プロジェクトの研究計画を進めてきた。研究報告会について、分担研究者の集まるものとしては1～2年に一度の研究報告会を開催してきた。また、研究の主な実施場所である研究施設には専任の技術職員が従来より配置され、実験動物の飼育管理、施設・機器の日常管理運営及び実験補助等の研究支援業務が提供されている。

2. 研究施設・設備等について

施設・設備およびその運用についてはきわめて順調である。

3. 研究プロジェクトの進捗状況・研究成果等について

小幡グループは、パーキンソン病の相模原家系の原因遺伝子 LRRK2 変異による発症機序の解明研究を進め、望月グループは相模原家系のパーキンソン病の患者からの iPS 細胞を樹立し、iPS 細胞由来の神経細胞の特徴を解明し、発症機序の理解に発展させている。秋田グループは、パーキンソン病の治療法として、モデル生物を用いた基礎研究として、深部脳刺激(DBS)を検討してきた。併せて、佐藤グループは、臨床面から DBS の治療法の検討を行ってきた。笹岡グループは、遺伝子操作動物モデルを用いてパーキンソン病の運動異常の分子機構を明らかにしている。

高橋/板倉グループは、基礎研究を基盤にして、パーキンソン病の情動異常の成因の明らかにしている。併せて、阪上グループは、蛋白リン酸化酵素に着目したパーキンソン病の抑うつ症状治療を検討している。馬嶋グループの研究結果から、脳内の血管内皮細胞増殖因子シグナルがドーパミン神経の保護作用を持つことから、新規治療薬の開発に期待が寄せられている。

勝木元也教授(自然科学研究機構理事、日本学術振興会 学術システム研究センター副所長)及び篠村知子教授(帝京大学 理工学部 バイオサイエンス学科)が、来学され、遺伝子高次機能解析センターの動物飼育室、発生・生殖工学実験エリアの現場を詳細に視察していただき、遺伝子高次機能解析センターの現状を踏まえて、動物飼育管理の状況及び発生・生殖工学実験の実施状況・専任の技術職員等の担当人員の配置・管理運営体制を説明し、遺伝子操作動物を用いた動物実験の実情、および実験動物施設の運営にかかる経費の概要についてご理解いただいた。

4. その他

本研究分野における、外部の専門家である、生理学研究所 南部篤教授、及び東京工業大学一瀬宏教授による学術的講評を取り入れる予定である。

研究チーム間での連携状況については、大阪大学大学院の望月グループが作成した iPS 細胞を、研究代表者である小幡グループが神経細胞へ分化させ、細胞学的・生化学的解析により病態解明を行った。またその特徴について、北里大学東病院神経内科との連携により、iPS 細胞が由来した患者の試料を用いた生化学的・病理学的解析でも観察されることを確認した。新潟大学脳研究所の笹岡の研究グループは、遺伝子操作マウスの作成を行い、小幡グループ、高橋・板倉グループと連携し、また遺伝子操作マウスの解析については、阪上グループ、望月グループと連携している。学内・学外の研究グループと随時連携し、良好な研究体制を維持することが出来た。

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

16 施設・装置・設備・研究費の支出状況(実績概要)

(千円)

年度・区分	支出額	内 訳							備 考
		法 人 負 担	私 学 助 成	共同研 究機関 負担	受託 研究等	寄付金	その他()		
平成 23 年度	施 設	0							
	装 置	0							
	設 備	5,438	1,813	3,625					
	研究費	54,605	30,608	23,997					
平成 24 年度	施 設	0							
	装 置	0							
	設 備	0							
	研究費	33,377	13,420	19,957					
平成 25 年度	施 設	0							
	装 置	0							
	設 備	0							
	研究費	33,224	15,789	17,435					
平成 26 年度	施 設	0							
	装 置	0							
	設 備	0							
	研究費	36,060	17,605	18,455					
平成 27 年度	施 設	0							
	装 置	0							
	設 備	0							
	研究費	37,885	18,499	19,386					
	施 設	0	0	0	0	0	0	0	
	装 置	0	0	0	0	0	0	0	
	設 備	5,438	1,813	3,625	0	0	0	0	
	研究費	195,151	95,921	99,230	0	0	0	0	
総 計	200,589	97,734	102,855	0	0	0	0		

※ 最終年度は予定額。

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

17 施設・装置・設備の整備状況（私学助成を受けたものはすべて記載してください。）
《施設》（私学助成を受けていないものも含め、使用している施設をすべて記載してください。）（千円）

施設の名 称	整備年度	研究施設面積	研究室等数	使用者数	事業経費	補助金額	補助主体
遺伝子高次機能解析センター	H17	5,335m ²		461人	51,592	25,798	私学助成
DNA実験センター		222m ²		245人	0	0	
バイオイメージング研究センター		681.8m ²		400人	0	0	

※ 私学助成による補助事業として行った新增築により、整備前と比較して増加した面積

m²

《装置・設備》（私学助成を受けていないものは、主なもののみを記載してください。）（千円）

装置・設備の名称	整備年度	型 番	台 数	稼働時間数	事業経費	補助金額	補助主体
(研究装置)				h			
(研究設備)				h			
ジェネティックアナライザー	H23	3500XL-230-BA01	1	h	23,204,580	11,487,000	私学助成
凍結切片作成装置	H23	CM3050S	1	h	5,438,895	3,625,000	私学助成
実験動物麻酔装置	H23	SN-487-OT	1	h	302,400	302,400	私学助成
マウス運動・記憶学習行動実験システム	H23	BRB-03M	1	h	3,292,800	3,292,800	私学助成
nanoHPLC用オートサンプラー	H23	DiNa ASM	1	h	3,150,000	0	
遺伝子導入装置	H23	CUY21SC	1	h	2,311,984	0	
真空蒸着装置	H23	VE-2030	1	h	2,604,000	0	
高圧蒸気滅菌装置	H24	SF-580W	1	h	28,497,000	10,687,000	私学助成
動物用生化学自動分析装置	H24	FDC7000V	1	h	1,995,000	0	
HPLCシステム	H24		1	h	6,258,000	0	
血液ガス分析装置	H24	ABL800FLEX	1	h	6,174,000	0	
高圧蒸気滅菌装置	H25	SF-580W	1	h	27,452,250	15,680,000	私学助成
ルミノ・イメージアナライザー	H25	ImageQuant LAS4000	1	h	6,142,500	4,095,000	私学助成
減圧式沸騰洗浄器	H25	RQ-50S	1	h	5,407,500	0	
減圧式沸騰洗浄器	H26	RQ-50S	1	h	5,562,000	3,201,000	私学助成
高圧蒸気滅菌装置	H26	S-060CW	1	h	12,528,000	5,856,000	私学助成
高圧蒸気滅菌装置	H26	S-120W	1	h	19,332,000	9,854,000	私学助成
フラットベッド型デジタルイメージングシステム	H26	ARCADIS Avantic	1	h	42,660,000	26,781,000	私学助成
ティッシュプロセッサ	H26	EMP-5160	1	h	2,138,400	0	
パラフィン包埋ブロック作製装置	H26	TEC-P-S-J0	1	h	1,620,000	0	
(情報処理関係設備)				h			

18 研究費の支出状況（千円）

年 度	平成 23 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	37,578	試薬・消耗品等	37,578
光 熱 水 費	813	電気料	362
通 信 運 搬 費			
印 刷 製 本 費			
旅 費 交 通 費			
報 酬 ・ 委 託 料			
()			
計	38,391		
ア ル パ イ ト 関 係 支 出			
人 件 費 支 出 (兼務職員)			
教 育 研 究 経 費 支 出			
計	0		
設 備 関 係 支 出 (1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教 育 研 究 用 機 器 備 品	16,214	生体用蛍光画像取得装置	3,360
図 書			
計	16,214		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント			
ポスト・ドクター			
研究支援推進経費			
計	0		

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

年 度	平成 24 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	27,013	試薬・消耗品等	27,013
光 熱 水 費	1,009	電気料	521
通信運搬費			
印刷製本費			
旅費交通費			
報酬・委託料 ()			
計	28,022		
ア ル パ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)	3,779	臨時職員(研究職)人件費	3,779
教育研究経費支出			
計	3,779		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品	1,576	微量高速冷却遠機	836
図 書			
計	1,576		
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント			
ポスト・ドクター			
研究支援推進経費			
計	0		

年 度	平成 25 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	27,560	試薬・消耗品等	27,560
光 熱 水 費	1,071	電気料	590
通信運搬費			
印刷製本費			
旅費交通費			
報酬・委託料 ()			
計	28,631		
ア ル パ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)	4,081		4,081
教育研究経費支出			
計	4,081		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品	512	研究用設備等	512
図 書			
計	512		
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント			
ポスト・ドクター			
研究支援推進経費			
計	0		

法人番号	131009
プロジェクト番号	S1101002

年 度	平成 26 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	30,722	試薬・消耗品等	30,722
光 熱 水 費	1,141	電気料	667
通 信 運 搬 費	153	郵便料	153
印 刷 製 本 費	207	印刷代	207
旅 費 交 通 費			
報 酬 ・ 委 託 料			
()			
計	32,223		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人 件 費 支 出 (兼務職員)	3,837		3,837
教 育 研 究 経 費 支 出 計	3,837		
設 備 関 係 支 出 (1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教 育 研 究 用 機 器 備 品 図 書			
計	0		
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント			
ポスト・ドクター			
研究支援推進経費			
計	0		

年 度	平成 27 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	31,998	試薬・消耗品等	31,998
光 熱 水 費	1,621	電気料	1,621
通 信 運 搬 費	500	郵便料	500
印 刷 製 本 費	500	印刷代	500
旅 費 交 通 費			
報 酬 ・ 委 託 料	1,114	労務委託費	1,114
()			
計	35,733		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人 件 費 支 出 (兼務職員)	2,152		2,152
教 育 研 究 経 費 支 出 計	2,152		
設 備 関 係 支 出 (1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教 育 研 究 用 機 器 備 品 図 書			
計	0		
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント			
ポスト・ドクター			
研究支援推進経費			
計	0		