

東京大学医科学研究所
国際共同利用・共同研究拠点事業

国内共同研究報告書（研究完了）2022 年度版

提出年月日 2023 年 4 月 28 日

申請者 (研究代表者)	所属・職名：鹿児島大学医歯学総合研究科・助教												
	氏名：城山優治												
採択課題名	敗血症の回復後認知障害における Gastrin-releasing peptide (GRP) の関与												
申請研究期間	2022 年 4 月 1 日 ~ 2023 年 3 月 31 日												
研究組織													
	<table border="1"><thead><tr><th>所属機関・職名</th><th>氏名</th></tr></thead><tbody><tr><td>鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・助教</td><td>城山 優治</td></tr><tr><td>鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・講師</td><td>中原 真由美</td></tr><tr><td>東京大学医科学研究所・講師</td><td>小林 静香</td></tr><tr><td>東京大学医科学研究所・技術専門職員</td><td>小川 糸音</td></tr><tr><td>東京大学医科学研究所・教授</td><td>真鍋 俊也</td></tr></tbody></table>	所属機関・職名	氏名	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・助教	城山 優治	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・講師	中原 真由美	東京大学医科学研究所・講師	小林 静香	東京大学医科学研究所・技術専門職員	小川 糸音	東京大学医科学研究所・教授	真鍋 俊也
所属機関・職名	氏名												
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・助教	城山 優治												
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・講師	中原 真由美												
東京大学医科学研究所・講師	小林 静香												
東京大学医科学研究所・技術専門職員	小川 糸音												
東京大学医科学研究所・教授	真鍋 俊也												
研究完了報告書													
<p>本年度の国内共同研究は、敗血症回復後の認知障害における GRP の影響、またその認知障害時の責任神経回路の特定を目的とした研究を行った。認知障害の解析においては、恐怖条件付けを用いた行動実験を用いた。行動実験責任回路の同定においては、神経活動に応じてその発現が促進される最初期遺伝子の一つ、Arc のプロモーター下に蛍光タンパク Venus を組み込んだトランスジェニックマウス (Arc-Venus) を GRP 欠損マウスと交配することにより作製したマウスを用いた。</p> <p>まず Arc-Venus/GRP 欠損マウスおよび比較対象としての Arc-Venus/GRP 野生型に、3mg/kg weight の LPS を腹腔内投与し敗血症を誘導した。そして、その症状が現れ始める投与 3 時間後に恐怖条件付けを行った。その後、敗血症の主症状からは回復するタイミングである LPS 投与 4 日後に恐怖記憶のテストを Freezing 判定により行った。その結果、Arc-Venus/GRP 欠損マウスにおいては、条件付けと異なる環境でのテストにおいても Arc-Venus/GRP 野生型と比較して Freezing レベルが亢進していた。つまり不必要な場面でも過剰に Freezing していたということであり、GRP は敗血症初期症状時の情動記憶を適度に抑制する機能があることを示唆する。これは研究開始当初の仮説とは異なる結果であるが、敗血症初期、つまり急性期ストレスにおける情動制御に GRP が深く関与していることを示すことが出来た。</p> <p>行動実験責任回路の研究においても Arc-Venus を用いた組織学的解析により、敗血症時に脳の一部で特異的な神経活動が見出されつつある。現時点では公表することはできないが、敗血症後認知症の神経科学的実体を示唆する重要な結果であり、今後も研究を継続する。</p> <p>本年度、病態生理機構を解明するため、同じく Arc-Venus/GRP 欠損マウスを用い、パッチクランプ法を用いた電気生理学的解析を行う予定であったが、そちらは着手できずに終了した。2023 年度に進める予定である。</p>													

成果発表

<論文・研究書等、共同研究で得られた成果>

なし

<特許出願>

なし

東京大学医科学研究所へ来所した回数

氏名	所属機関・職名	性別	年齢	来所日数 (日)
城山優治	鹿児島大学医歯学総合研究科・助教	男性	40歳以上	7
城山優治	鹿児島大学医歯学総合研究科・助教	男性	40歳以上	7
城山優治	鹿児島大学医歯学総合研究科・助教	男性	40歳以上	7
氏名	所属機関・職名	性別	年齢	Web会議開 催 日数(日)
		選択▼	選択▼	
		選択▼	選択▼	
		選択▼	選択▼	
氏名	所属機関・職名	性別	年齢	メール、 slack等の 打ち合わせ 日数(日)
中原 真由美	鹿児島大学医歯学総合研究科・講師	女性	40歳以上	1
城山 優治	鹿児島大学医歯学総合研究科・助教	男性	選択▼	1
		選択▼	選択▼	
		選択▼	選択▼	
		選択▼	選択▼	

施設・設備の利用状況			
施設名	機器等	利用回数 (回)	利用時間 (時間)
FACS コアラボラトリー	FACS Aria (BD) 等	0	
疾患プロテオミクスラボラトリー	質量分析計 Orbitrap QSTAR Elite 等	0	
顕微鏡コアラボラトリー	Zeiss 社製多光子共焦点顕微鏡 (LSM710NLO) 等	0	
発生工学研究支援室	遺伝子改変マウスの作成・胚凍結保存	0	
ヒトゲノム解析センター	スーパーコンピューター	0	
奄美病害動物研究施設	感染実験棟 (P2 実験室、P2A 実験室、 P3 実験室、P3A 実験室)	0	
その他	神経ネットワーク分野 行動実験機器	3	360
学術資料の利用状況			
資料名	利用件数 (件)		
血清 (バイオバンクジャパン)	0		
DNA (バイオバンクジャパン)	0		
遺伝子改変マウス	2		
病原細菌	0		
その他	0		
データベースの利用状況			
データベース名	利用回数 (回)		
なし			