

Title	網羅的な神経伝達物質の可視化法開発と精神疾患研究への適用
Sub Title	Development of simultaneous visualization technology for neurotransmitters and its application to psychiatry disease research
Author	杉浦, 悠毅(Sugiura, Yūki)
Publisher	
Publication year	2020
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2019.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>これまでに神経伝達物質の局在と代謝の分子実態をダイレクトに捉えられる分子イメージング法は存在しない。そもそも、神経伝達物質の脳内における濃度偏在も未知である。</p> <p>本研究提案では、情報伝達の「物質実態」である神経伝達物質分子を一斉かつ定量的に局在可視化する高感度な質量分析イメージング法を開発した。さらに、マイクロダイアリシスと質量分析を組み合わせ、放出された伝達物質群の経時的モニタリング法も確立した。これらにより、全脳モノアミン・マッピングによる3次元アトラスを作製し、免疫活性化が引き起こす精神疾患のメカニズムを解明し、さらに疼痛刺激時に応答した側坐核のドーパミンの動的な変動を可視化するに至った。</p> <p>Until now, there is no available molecular imaging technique which is capable of direct visualizations of neurotransmitters and their metabolism. In this research, we developed a highly sensitive mass spectrometry imaging technique that simultaneously and quantitatively visualizes neurotransmitters including monoamines. Furthermore, we have established a method for monitoring the released transmitters in behaving animals by combining microdialysis and mass spectrometry based metabolomics.</p> <p>By applying these techniques, we generated a three-dimensional monoamine atlas by whole brain monoamine mapping. Moreover, the mechanism of abnormal brain monoamine reduction triggered by immune activation was elucidated. Finally, visualization of the dynamic fluctuation of dopamine in the nucleus accumbens in response to pain stimulation was achieved.</p>
Notes	研究種目：若手研究 (A) 研究期間：2016～2019 課題番号：16H06145 研究分野：生化学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_16H06145seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H06145

研究課題名（和文）網羅的な神経伝達物質の可視化法開発と精神疾患研究への適用

研究課題名（英文）Development of simultaneous visualization technology for neurotransmitters and its application to psychiatry disease research

研究代表者

杉浦 悠毅 (SUGIURA, Yuki)

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師

研究者番号：30590202

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 20,800,000 円

研究成果の概要（和文）：これまでに神経伝達物質の局在と代謝の分子実態をダイレクトに捉えられる分子イメージング法は存在しない。そもそも、神経伝達物質の脳内における濃度偏在も未知である。本研究提案では、情報伝達の「物質実態」である神経伝達物質分子を一斉かつ定量的に局在可視化する高感度な質量分析イメージング法を開発した。さらに、マイクロダイアリシスと質量分析を組み合わせ、放出された伝達物質群の経時的モニタリング法も確立した。これらにより、全脳モノアミン・マッピングによる3次元アトラスを作製し、免疫活性化が引き起こす精神疾患のメカニズムを解明し、さらに疼痛刺激時に応答した側坐核のドーパミンの動的な変動を可視化するに至った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一連の技術開発により、感情や行動の調節を担うモノアミン量（セロトニン、ドーパミン、ノルエピネフリン）をイメージングする事が可能になった。公開したモノアミンの全脳地図からは、複数のモノアミン集積核が新たに同定された。なかでも恐怖、不安といった情動調節に深く関わる『視床室傍核』と呼ばれる神経核に、セロトニンとノルエピネフリンが極めて多く集積することが明らかになった。さらに視床室傍核のセロトニンは動的に変動し、行動異常を呈す疾患モデルマウスでは大きく減少していた。本研究で発見された視床室傍核を含む新しいセロトニン神経回路は、精神疾患に対する新規治療薬開発のための新しい創薬標的となることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Until now, there is no available molecular imaging technique which is capable of direct visualizations of neurotransmitters and their metabolism. In this research, we developed a highly sensitive mass spectrometry imaging technique that simultaneously and quantitatively visualizes neurotransmitters including monoamines. Furthermore, we have established a method for monitoring the released transmitters in behaving animals by combining microdialysis and mass spectrometry based metabolomics.

By applying these techniques, we generated a three-dimensional monoamine atlas by whole brain monoamine mapping. Moreover, the mechanism of abnormal brain monoamine reduction triggered by immune activation was elucidated. Finally, visualization of the dynamic fluctuation of dopamine in the nucleus accumbens in response to pain stimulation was achieved.

研究分野：生化学

キーワード：イメージング質量分析 神経伝達物質 モノアミン マイクロダイアリシス

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

精神疾患や神経変性疾患で顕著であるように、多くの中枢神経疾患の病態は、特定の神経回路伝達の異常(脱落)として表出する。従って、特定の疾患に対して、特定の回路の神経伝達物質の制御を標的とした創薬がなされてきた。しかし、神経伝達の物質実態である神経伝達物質の機能的代謝(産生、放出、受容、再取り込み、分解)の分子実態を、ダイレクトに、全能横断的に捉える分子イメージング法はこれまでに存在しない。そもそも、神経伝達物質の脳内における濃度偏在も未知である。従って、もしこのような可視化法を確立し、疾患モデル脳を網羅的に精査した場合、意外にも主病変部位と思われていた回路とは別の、予想外の部位で起こる伝達分子代謝の異常を検出できる。すなわち、これまでに知られていない神経伝達分子の機能的代謝異常を来した回路を発見出来ると考えた。

2. 研究の目的

本研究提案では、情報伝達の「物質実態」である神経伝達物質分子を一斉かつ定量的に局在可視化するイメージング法を開発する。この為にイメージング質量分析を応用するが、この手法は侵襲法であり、対象のスナップショットを捉える解析に留まる。従って、マイクロダイアリシスと質量分析を組み合わせ、放出された伝達物質群の経時的モニタリング法の開発も行う。この組み合わせにより、細胞内外の神経伝達物質の代謝フローを全脳横断的に、かつ経時的に解析できる。開発したメソッドパッケージを精神疾患モデル、特にうつ病モデル動物へ適用し、健常との伝達分子群の脳内局在と、分泌の経時変化の比較により、神経伝達分子の代謝異常を来した未知の神経回路の「発見」を目指す。

3. 研究の方法

新規技術開発と、その応用プロセスに分けて、以下の2項目について研究を進めた(図1)。

- (1) イメージング質量分析高感度化を行い、神経伝達分子群を網羅的に可視化する(スナップショット解析)。さらに質量分析+マイクロダイアリシスによる、伝達分子群の経時モニタリングを行う(経時解析)。両者により伝達分子の時空間的な「機能的代謝」(ターンオーバー)を解析する。
- (2) 精神疾患(うつ病)モデルマウスに上記法を適用し、伝達分子の機能的代謝異常を来した神経回路(神経核)を同定する。具体的には、セロトニンとその前駆体/分解物の脳内局在の変化をイメージングする。



(図1) 本研究で開発したメソッドパッケージ

4. 研究成果

イメージング質量分析の高感度化

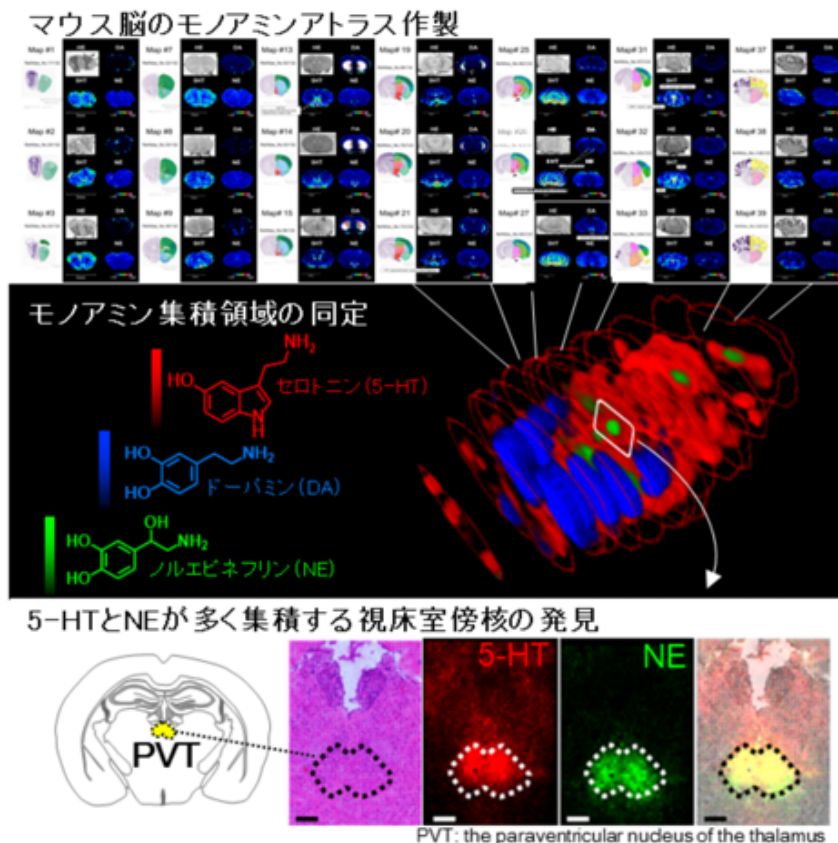
神経伝達物質は、分子種により脳内における存在量は著しく異なる。グルタミン酸はシナプス小胞内に数十から 100mM の高濃度で濃縮貯蔵されるとされ、かつ膨大なグルタミン酸性シナプスが全脳に渡り分布している。GABA、グリシンと言った他のアミノ酸神経伝達物質は、これらを放出する細胞数は少ないながらも、総じてこれらグルタミン酸を含むアミノ酸性神経伝達物質の脳内濃度は(文献値によって異なるが)平均して mM オーダーであると考えられる。これらと比較して、モノアミン類(ドパミン、セロトニン、ノルエピネフリン)産生ニューロンは、ごく限られた領域にのみ少数存在し、モノアミン類の平均した脳内濃度は決して高くない。

本研究ではまず、イメージング質量分析高感度化を行い、微量の神経伝達分子群を網羅的に可視化する基盤技術開発を行った。質量分析における感度を上昇させる為には、標的分子に選択的に極性基を導入し、イオン化効率を高める手法が有効であった。さらに、検出されるシグナル強度を、濃度値(mol/area(mm²))に変換する為には、安定同位体で標識したセロトニン、ドパミンをロボットスプレーヤー(Sunchrome 社製)により組織上に完全に均一に塗布し、内部標準とした。上記

により、モノアミン類の半定量的なイメージング解析が可能になった。

全脳モノアミン・マッピングによる3次元アトラスの作製

一連の技術開発により、感情や行動の調節を担うモノアミン量（セロトニン、ドーパミン、ノルエピネフリン）をマウス全脳でイメージングする事が可能になった。解剖学的、機能的脳画像を取得する他の分子イメージング法とは異なり、この方法ではモノアミン類の組織内濃度を、薄切片上で可視化する。作成したモノアミンの全脳地図からは、複数のモノアミン集積核が新たに同定された。なかでも、恐怖、不安といった情動調節に深く関わる『視床室傍核』と呼ばれる神経核に、セロトニンとノルエピネフリンが極めて多く集積することが明らかになり、この神経核がセロトニン神経系とノルエピネフリン神経系をつなぐ重要な神経核であることが示唆された。本研究で発見された視床室傍核を含む新しいセロトニン神経回路は、精神疾患に対する新規治療薬開発のための新しい創薬標的となることが期待される(Sugiyama et al., *iScience* 2019)(図 2)。



(図 2) 高感度イメージング質量分析により、モノアミン（セロトニン、ドーパミン、ノルエピネフリン）の全脳アトラスを作製した。

血中トリプトファン減少による脳領域特異的セロトニン減少

本研究により、安定同位体標識($^{13}\text{C}^{15}\text{N}$ 標識)トリプトファンを投与する事で、各神経核におけるセロトニンの新規合成(ターンオーバー)を計測する事が可能になった。興味深いことに、神経核によりターンオーバーは異なり、縫線核、視床室傍核においては、3時間で50%以上のセロトニンが、トリプトファンから新規に合成されていた。一方、海馬や黒質では、新規合成ターンオーバーは遅かった。

血中のトリプトファンが急激に減少すると、脳内のセロトニン量が減少し、これに引き続いて行動の異常(不安の亢進)が見られることが知られている(Acute Tryptophan Depletion (ATD) model, Biskup et al., *PLoS one*, 2012)。従って、血中からのセロトニン合成の原料としてのトリプトファン移行減少がトリガーとなり、セロトニン新規合成が低下し、情動を制御する神経核でセロトニン減少が起きると予想される。実際に、ATD モデル脳においてセロトニン量をイメージング解析すると、縫線核、さらにPVTにおいて、実に50%以上のセロトニン濃度低下が起きていた。さらに、縫線核に $^{13}\text{C}^{15}\text{N}$ 標識トリプトファンを微小注入すると、PVTにおいて $^{13}\text{C}^{15}\text{N}$ 標識セロトニンが増加した。この事実は、縫線核で合成されたセロトニンが、積極的にPVTへ輸送され、恐らくはプレシナプスに蓄積されている事を示唆する。

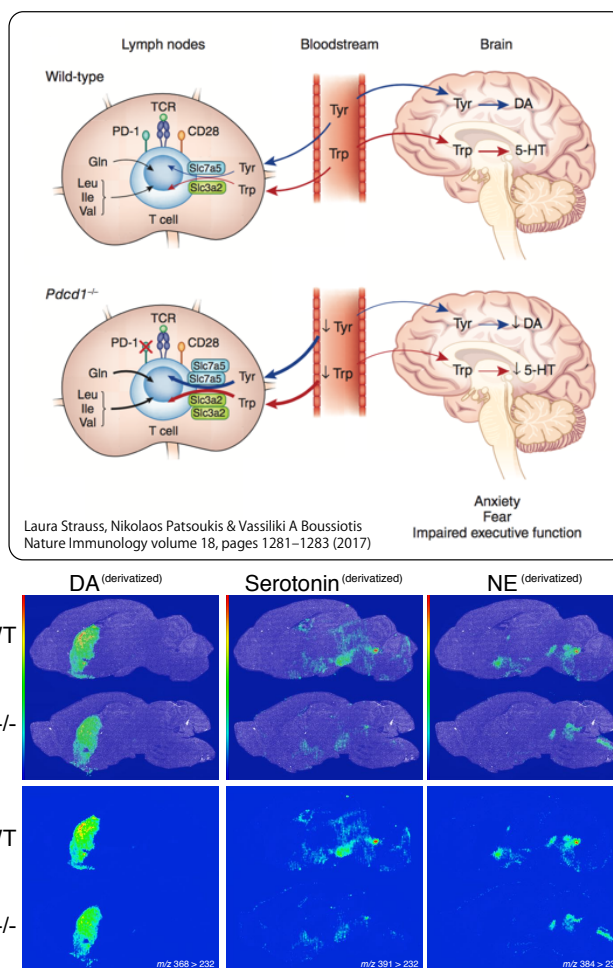
この様に、脳内のセロトニン新規合成への依存は、神経核により大きく異なる。特に縫線核は大量のトリプトファンを使用して、常にPVTを含む制御神経核へセロトニン(またはトリプトファン)を輸送していると考えられる。血中のトリプトファン不足は、このシステムに大きな影響を与え、脳内の特定の領域において急激なセロトニン濃度低下を引き起こす。ATD モデルで見ら

れる行動異常は、これら特定の脳領域におけるセロトニン減少が原因となっていると考えられる。

免疫活性化が引き起こす、脳内モノアミン減少

臨床での IFN 投与療法は、うつ病を発症させる事が知られている (Pinto et al., *Current Neuropharmacology*, 2016)。この際、血中のトリプトファン濃度の低下も報告されている (Maes et al., *Psychiatry Research*, 1994)。この様な背景から、免疫システムが活性化すると、血中のトリプトファン濃度低下を伴った脳内のセロトニン濃度低下が見られると仮説を持ち、検証を行った。モデルとして PD1-KO マウスを用いた。PD1 は多くの免疫細胞の負の制御因子であり、欠損マウスではリンパ節肥大や、長期飼育による多くの自己免疫疾患様の表現型を伴う。また興味深い事に、このマウスは行動異常を呈し、不安様行動を示す。PD1-KO マウスの血中トリプトファンは顕著に低下しており、また脳内のセロトニンも減少していた。マイクロダイアリシスによる解析で、セロトニン放出能の低下も確認している。

この研究において興味深い事実は、免疫細胞の活性化が、血中のトリプトファン減少を引き起こす点にある。全身の臓器のメタボローム解析を実施した所、肥大したリンパ節において、著しいトリプトファンや他のアミノ酸、さらには補酵素の集積が認められた。すなわち活性化した免疫細胞は、自身の増殖、機能的成熟の為に大量の栄養素を必要とし、恐らくはトランスポーターの発現上昇を介して優先的に血中から取り込む。この減少は感染防御には有効であるが、二次的に脳でのセロトニン合成低下を引き起こし、PD1-KO マウスの行動異常の原因となる事を示した (図 3)。一連の研究は、冒頭で触れた免疫の活性化による精神疾患の機序であると考えられる (Miyajima et al., *Nat. Immunology*, 2017)。



(図 3) PD1-KO マウスをモデルとし、免疫活性化が芳香族アミノ酸代謝を活性化させる事で、脳において基質不足によるモノアミン減少が引き起こされる事が明らかになった(上段)。下段では、PD1-KO マウスにおけるモノアミン減少をイメージングした結果を示している。

側坐核におけるドーパミンの動的な変動

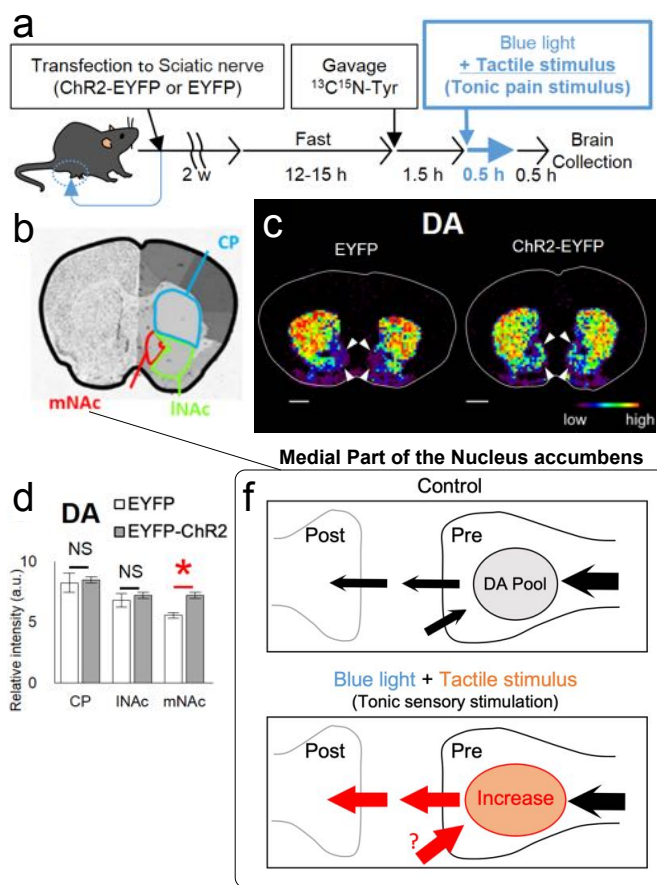
疼痛の知覚刺激は、様々な経路を経て処理され、なかでも側坐核においては疼痛に対し緩和的な情報処理が為される (Watanabe et al., *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1099)。特に側坐核におけるドーパミン放出が疼痛緩和に重要とされるが、ドーパミンの時間的動態及び、他の

情報伝達因子の物質的実態は明らかでない。

そこで、本研究において確立した高感度イメージング質量分析により、疼痛刺激の有無で側坐核におけるドパミン動態を可視化、比較した。さらに、マイクロダイアリシスで得た脳組織灌流液を質量分析によりメタボローム解析を行う測定系を適用した。これにより、疼痛刺激中に特異的に放出される伝達物質を網羅的に同定する事が出来る。

疼痛刺激の入力を時間的に厳密に制御するために、坐骨神経にチャンネルロドプシン 2 を発現させたマウスを用いた。この遺伝子改変マウスに足裏から光照射する事で、坐骨神経に光照射依存的な興奮を、任意のタイミングと長さで与える事が出来る。さらに光照射と足裏への物理刺激により、明確な疼痛反応をマウスは示す(Ier et al., *Nat. Biotechnol.*, 2014)。この実験系において、側坐核ドパミン濃度をイメージングにより検討した所、意外な事に「光照射のみ」ではドパミン濃度は減少し、「光照射及び物理的な疼痛刺激を加える」事で、側坐核ドパミン量と放出が上昇する事が明らかになった(Watanabe et al., *Mol.Pain* 2018, Sugiyama et al., *Neurochem. Int.* 2019) (図4)。本実験系で、光照射のみを与えた際、マウスは刺激に対して忌避反応を示す事が知られている(Ier et al., *Nat. Biotechnol.*, 2014)。従って、「光照射のみ」でドパミン濃度が減少したのは、明確な疼痛刺激はない状態で、オプトジェネティクスによる刺激を忌避すべき感覚として情報を処理し、この際に側坐核でドパミン減少に伴う何らかの情報修飾が成された可能性がある。さらに、明確な疼痛刺激の入力(光刺激+物理的的刺激)により、側坐核ではドパミンの合成、放出が盛んに行われる事が示唆された。また重要な実験事実として、一連の条件で線条体のドパミン濃度は不変であった。従って、側坐核のドパミンは動的に変動し、知覚刺激と情動をリンクさせる情報処理を行うと考えられる。

マイクロダイアリシスの測定では、疼痛刺激中の灌流液では、NAAG と呼ばれるペプチド性の神経伝達物質濃度が上昇しており、さらに NAAG の微小投与により、疼痛そのものが緩和されることが示された(Watanabe et al., *Mol.Pain* 2018)。疼痛刺激による側坐核ドパミン放出の際、NAAG も同時に放出され、このペプチド性伝達物質が何らかのメカニズムでドパミン信号を修飾することで疼痛緩和が為されるメカニズムを検討している。



(図4) 「光照射及び物理的な疼痛刺激を加える」事で、側坐核ドパミン量と放出が上昇する事が明らかになった。(a)坐骨神経にチャンネルロドプシン2を発現させたマウスに光刺激と物理刺激を加えることで、任意のタイミングと長さで疼痛刺激を誘導できる。(b-d)この際、側坐核においてドパミン量が増えることをイメージング質量分析により示した。(f)観察されたドパミンシグナルの上昇は、プレシナプスにおける小胞内ドパミンプールの上昇を表すと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Nakamura Masahiro, Moritsuna Marina, Yuda Keita, Fujimura Shunsuke, Sugiura Yuki, Shimma Shuichi, Nishimoto Koshiro, Nishikawa Tetsuo, Suematsu Makoto, Ogawa Shoujiro, Higashi Tatsuya	4. 巻 178
2. 論文標題 Quantitative MALDI-MS/MS assay for serum cortisol through charged derivatization	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis	6. 最初と最後の頁 112912 ~ 112912
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.112912	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugiyama Eiji, Skelly Ashwin N., Suematsu Makoto, Sugiura Yuki	4. 巻 208
2. 論文標題 In situ imaging of monoamine localization and dynamics	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmacology & Therapeutics	6. 最初と最後の頁 107478 ~ 107478
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107478	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Sugiyama Eiji, Guerrini Matteo M., Honda Kurara, Hattori Yuko, Abe Manabu, Kallback Patrik, Andren Per E., Tanaka Kenji F., Setou Mitsutoshi, Fagarasan Sidonia, Suematsu Makoto, Sugiura Yuki	4. 巻 20
2. 論文標題 Detection of a High-Turnover Serotonin Circuit in the Mouse Brain Using Mass Spectrometry Imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 359 ~ 372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.09.036	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Sugiyama Eiji, Kondo Takashige, Kuzumaki Naoko, Honda Kurara, Yamanaka Akihiro, Narita Minoru, Suematsu Makoto, Sugiura Yuki	4. 巻 129
2. 論文標題 Mechanical allodynia induced by optogenetic sensory nerve excitation activates dopamine signaling and metabolism in medial nucleus accumbens	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 104494 ~ 104494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.104494	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takeo Emi, Sugiura Yuki, Uemura Tatsuki, Nishimoto Koshiro, Yasuda Masanori, Sugiyama Eiji, Ohtsuki Sumio, Higashi Tatsuya, Nishikawa Tetsuo, Suematsu Makoto, Fukusaki Eiichiro, Shimma Shuichi	4. 巻 91
2. 論文標題 Tandem Mass Spectrometry Imaging Reveals Distinct Accumulation Patterns of Steroid Structural Isomers in Human Adrenal Glands	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 8918 ~ 8925
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b00619	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hayakawa T, Kawasaki S, Hirayama Y, Tsutsui T, Sugiyama E, Adachi K, Kon R, Suematsu M, Sugiura Y.	4. 巻 5
2. 論文標題 A thin layer of sucrose octasulfate protects the oesophageal mucosal epithelium in reflux oesophagitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 3559
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41598-019-39087-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Zhang Z, Sugiura Y, Mune T, Nishiyama M, Terada Y, Mukai K, Nishimoto K.	4. 巻 2
2. 論文標題 Immunohistochemistry for aldosterone synthase CYP11B2 and matrix-assisted laser desorption ionization imaging mass spectrometry for in-situ aldosterone detection.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Curr Opin Nephrol Hypertens.	6. 最初と最後の頁 105-112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1097/MNH.0000000000000487.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugiura Y, Takeo E, Shimma S, Yokota M, Higashi T, Seki T, Mizuno Y, Oya M, Kosaka T, Omura M, Nishikawa T, Suematsu M, Nishimoto K.	4. 巻 72
2. 論文標題 Aldosterone and 18-Oxocortisol Coaccumulation in Aldosterone-Producing Lesions.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 1345-1354.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11243.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takata N, Sugiura Y, Yoshida K, Koizumi M, Hiroshi N, Honda K, Yano R, Komaki Y, Matsui K, Suematsu M, Mimura M, Okano H, Tanaka KF.	4. 巻 66
2. 論文標題 Optogenetic astrocyte activation evokes BOLD fMRI response with oxygen consumption without neuronal activity modulation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Glia	6. 最初と最後の頁 2013-2023
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/glia.23454.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Moe, Sugiura Yuki(*equally 1st author), Sugiyama Eiji, Narita Michiko, Navratilova Edita, Kondo Takashige, Uchiyama Naohiko, Yamanaka Akihiro, Kuzumaki Naoko, Porreca Frank, Narita Minoru	4. 巻 14
2. 論文標題 Extracellular N-acetylaspartylglutamate released in the nucleus accumbens modulates the pain sensation: Analysis using a microdialysis/mass spectrometry integrated system	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Pain	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1177/1744806918754934	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Miyajima Michio, Zhang Baihao, Sugiura Yuki(*equally 1st author), et. al.,	4. 巻 18
2. 論文標題 Metabolic shift induced by systemic activation of T cells in PD-1-deficient mice perturbs brain monoamines and emotional behavior	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Immunology	6. 最初と最後の頁 1342 ~ 1352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/ni.3867	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Oka Miho, Hashimoto Keisuke, Yamaguchi Yoshifumi, Saitoh Shin-ichiro, Sugiura Yuki, Motoi Yuji, Honda Kurara, Kikko Yorifumi, Ohata Shinya, Suematsu Makoto, Miura Masayuki, Miyake Kensuke, Katada Toshiaki, Kontani Kenji	4. 巻 130
2. 論文標題 Arl8b is required for lysosomal degradation of maternal proteins in the visceral yolk sac endoderm of mouse embryos	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 3568 ~ 3577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1242/jcs.200519	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tai-Nagara Ikue, Yoshikawa Yusuke, Numata Naoko, Ando Tomofumi, Okabe Keisuke, Sugiura Yuki, Ieda Masaki, Takakura Nobuyuki, Nakagawa Osamu, Zhou Bin, Okabayashi Koji, Suematsu Makoto, Kitagawa Yuko, Bastmeyer Martin, Sato Kohji, Klein Rudiger, Navankasattusas Sutip, Li Dean Y., Yamagishi Satoru, Kubota Yoshiaki	4. 巻 144
2. 論文標題 Placental labyrinth formation in mice requires endothelial FLRT2/UNC5B signaling	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 2392 ~ 2401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1242/dev.149757	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Junya Matsumoto, Hiroki Nakanishi, Yasuto Kunii, Yuki Sugiura, Dai Yuki, Akira Wada, Mizuki Hino, Shin-Ichi Niwa, Takeshi Kondo, Michihiko Waki, Takahiro Hayasaka, Noritaka Masaki, Hiroyasu Akatsu, Yoshio Hashizume, Sakon Yamamoto, Shinji Sato, Takehiko Sasaki, Mitsutoshi Setou, Hirooki Yabe	4. 巻 7
2. 論文標題 Decreased 16: 0/20: 4-phosphatidylinositol level in the post-mortem prefrontal cortex of elderly patients with schizophrenia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 45050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1038/srep45050	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hidenobu Miyazawa, Yoshifumi Yamaguchi, Yuki Sugiura, Kurara Honda, Koki Kondo, Fumio Matsuda, Takehiro Yamamoto, Makoto Suematsu, Masayuki Miura	4. 巻 144
2. 論文標題 Rewiring of embryonic glucose metabolism via suppression of PFK-1 and aldolase during mouse chorioallantoic branching	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 63-73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1242/dev.138545	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yuki Sugiura, Yoshinori Katsumata, Motoaki Sano, Kurara Honda, Mayumi Kajimura, Keiichi Fukuda, Makoto Suematsu	4. 巻 6
2. 論文標題 Visualization of in vivo metabolic flows reveals accelerated utilization of glucose and lactate in penumbra of ischemic heart	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 32361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/srep32361	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hiroaki Semba, Norihiko Takeda, Takayuki Isagawa, Yuki Sugiura et al.	4. 巻 7
2. 論文標題 HIF-1 [alpha]-PDK1 axis-induced active glycolysis plays an essential role in macrophage migratory capacity	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature communications	6. 最初と最後の頁 11635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1038/ncomms11635	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yasuaki Kabe, Takanori Nakane, Ikko Koike, Tatsuya Yamamoto, Yuki Sugiura et al.	4. 巻 7
2. 論文標題 Haem-dependent dimerization of PGRMC1/Sigma-2 receptor facilitates cancer proliferation and chemoresistance	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature communications	6. 最初と最後の頁 11030
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1038/ncomms11030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Yuki Sugiura
2. 発表標題 Visualization of immune-brain metabolic competition between brain and lymph-nodes by mass spectrometry imaging
3. 学会等名 the 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuki Sugiura
2. 発表標題 Application of imaging mass spectrometry for visualizing immune metabolism in tissues
3. 学会等名 RIKEN IMS-JSI International Symposium on Immunology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuki Sugiura
2. 発表標題 Monoamine mapping by mass spectrometry identified novel serotonin-rich brain nucleus associating with behavioral changes
3. 学会等名 66th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuki Sugiura
2. 発表標題 Development of an Imaging Mass Spectrometry Technique for Visualizing Localized Cellular Signaling Mediators in Tissues
3. 学会等名 SISS-19 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 杉浦 悠毅
2. 発表標題 イオンクロマトグラフィーを用いた、質量分析とマイクロダイアリスの統合
3. 学会等名 第42回医用マススペクトル学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 杉浦 悠毅
2. 発表標題 神経伝達物質代謝のリアルタイム解析
3. 学会等名 第30回バイオメディカル分析科学シンポジウム (BMAS2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 杉浦 悠毅
2. 発表標題 質量分析による行動する動物からの代謝計測
3. 学会等名 第一回慶應ライフサイエンスシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yuki Sugiura
2. 発表標題 Highly sensitive Imaging Mass Spectrometry
3. 学会等名 the 9th international conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yuki Sugiura
2. 発表標題 Time resolved analysis of brain energy metabolism by micro-dialysis linked ion chromatography-mass spectrometry
3. 学会等名 the 16th Annual Conference for American Society for Mass Spectrometry (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Yuki Sugiura, Kurara Honda, Makoto Suematsu	4. 発行年 2016年
2. 出版社 Springer Japan	5. 総ページ数 697
3. 書名 Chronic Inflammation	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----