

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 18 日現在

機関番号：13901

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2011～2015

課題番号：23111007

研究課題名（和文）脳内環境の破綻を制御する新たなグリア・神経間応答機構の探索とその機能解析

研究課題名（英文）Functional consequences of glia-neuron interactions in degenerating and regenerating neurons

研究代表者

木山 博資（Kiyama, Hiroshi）

名古屋大学・医学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：00192021

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 108,600,000円

研究成果の概要（和文）：損傷運動神経の生存再生に必要な神経細胞外環境とのインターアクションを解析した。損傷後ミクログリアで発現するDAP12は運動ニューロンの細胞死を促進すること、また神経に発現するDINEは軸索が筋内で分岐する際に周辺のシュワンの分化を調節していることを明らかにした。さらに、シュワンから分泌され軸索の足場を提供するPAP-IIIを同定した。同時に損傷神経特異的にCreとミトコンドリア標識GFPを発現するTgマウスを作成した。これにより、特定の分子を損傷神経特異的に欠失させること、神経損傷後のミトコンドリアダイナミクスを解析することが可能になった。このマウスを用いて他の班員との共同研究が推進された。

研究成果の概要（英文）：A disruption of intercellular communications among glial cells and neuron after nerve injury leads to neuronal death. We have examined molecules, which mediate interactions between glial cells and injured neurons. We have identified that DINE (damage induced neuronal endopeptidase) and PAP-III/RegIII-g (an inflammatory associated lectin-like protein) are implicated in neuron-Schwann cell interactions during nerve regeneration and development. In addition we have proved that DAP12, which is expressed by microglia, prolongs inflammatory response and is a exacerbating signal for injured motor neurons. We also succeeded in making BAC transgenic mouse Tg(ATF3-mtGFP/Cre), which expresses Cre and mitochondria localizing GFP under ATF3 promoter. This could be a useful tool for future analysis in our project as well as collaborations with other members in A01, A02 and A03.

研究分野：神経解剖学

キーワード：神経損傷 運動ニューロン グリア ATF3 DINE 軸索再生

1. 研究開始当初の背景

背景と動向

神経変性疾患の様々な原因遺伝子が同定され、家族性神経変性疾患の原因解明が進んでいる。家族性神経変性疾患の研究では、神経細胞内での遺伝子異常により周囲の細胞環境とは関係なく神経細胞が自律的に自らの細胞死を引き起こす、「細胞自律的神経細胞死」のメカニズムに焦点があてられてきた。しかし、神経変性疾患の特徴である疾患の進行、病変の進展がなぜ短時日に、あるいは連続的に起こるのかは、「細胞自律性神経細胞死」の概念だけでは十分な説明ができない状況にあった。しかし最近の新たな動向として、細胞間のコミュニケーションの破綻が神経細胞の細胞死を引き起こす、いわば非細胞自律性神経細胞死の考え方を取り入れることが提唱されている。この考え方を支持する証左は最近蓄積されつつあり、グリア細胞と神経細胞が作り出す脳の状態（脳内環境）を一つのシステムとして疾患を理解する必要性が浮かび上がってきた。このような脳内環境を作り出すのは、グリアと神経細胞さらに脳血液関門構成細胞を含めた細胞間のコミュニケーションである。この細胞間コミュニケーションは基本的には液性因子によってなされ、お互いに正常を知らせる恒常シグナル、異常が起こった細胞からの周囲への SOS シグナル、それを受け取った周辺細胞からの修復因子や増悪シグナル、などが考えられる。しかし、これらの脳内環境の維持あるいは緊急時の応答にかかる液性因子等については、脳の複雑さや脳損傷・障害モデルの応答の複雑さから、システムティックな解析はあまりなく、これを変性疾患に適用するような研究はほとんどなされていない。

私たちは過去 15 年以上にわたり、末梢神経損傷モデルを用い細胞死や生存・再生にかかる分子群を探索し、それら分子群の動態を中枢神経系の損傷時に作動させることで中枢神経の細胞死防御をめざしてきた。このため手技や解析の単純な舌下神経の損傷モデルを用い各種のオーム解析を行った。これにより、多くの神経修復再生関連分子を同定し、これら分子の作用メカニズムを多角的に解析し、末梢神経の損傷応答から修復に向かう過程の複雑なメカニズムの全貌が解明されつつある (PNAS 2000, EMBO J 2006, Dev Cell 2006, J Neurosci 1995, 1996, 2000, 2002, 2003, 2005, JBC2007)。また、損傷修復に見られる神経・グリア相互作用においても、多くのメカニズムが解明された (J Exp Med 1996, J Neurosci 2006, J Neurosci 2008, Glia 2006, 2010)。遺伝子探索のなかでも、特に感覚受容体以外の約 300 種の G 蛋白共役型受容体 (GPCR) の遺伝子発現を、マウス損傷舌下神経モデルを用いてスクリーニングした研究では、多くのメディエーター候補が得られた。特にオルファン受容体を含め数十個の GPCR が神経損傷により発現して

いることを確認している (J Neurosci 2008)。これらの受容体は、既知のペプチドだけでなく脂質など様々な分子をリガンドとし、神経細胞以外の細胞にも発現していることから、本研究で提案する神経細胞非自律的応答のメディエーターの同定とその機能解析研究を推進する上できわめて有用な候補群となりうる。

2. 研究の目的

神経細胞内での遺伝子異常により、神経細胞が自律的に自らの細胞死を引き起こす神経細胞自律的細胞死では、神経損傷時や変性疾患の神経細胞死を十分に説明できない。そこで、本研究では神経変性疾患における神経細胞死の原因の一部は神経細胞自律的ではなくグリアなど周辺細胞とのインターアクションの不具合であるという「神経細胞非自律的細胞死」仮説のもと、このインターアクションにかかる新たなメディエーターの同定を試みる。このため、独自のマウス運動神経傷害モデルを用いて解析する。また、本実験のツールとして、神経損傷特異的に遺伝子発現を制御できるマウスの作成をおこなう。

(1) 神経傷害時に発現する神経・グリア間の新たなメディエーター分子の探索と機能解析

本研究では、神経変性疾患における神経細胞死の原因の一部は神経細胞自律的ではなくグリアなど周辺細胞とのインターアクションの不具合であるという仮説のもと、このインターアクションにかかる新たなメディエーターの同定を試みる。このため、独自のマウス運動神経傷害モデル (long-delayed motor neuron death model; 一ヶ月に亘る長期間を経て運動神経細胞が細胞死に至るモデル) などを用いたトランスクリプトーム解析から得られたグリア・運動神経細胞間メディエーター候補分子群 (J Neurosci 2008) について、機能的意義を解析する。特に損傷ニューロンからグリア (ミクログリア、アストロサイト、シュワン細胞) へ向けて発信される SOS シグナル分子、グリアの形態や機能を転換させる分子、グリア (ミクログリア、アストロサイト、シュワン細胞) 由来で損傷神経細胞に働きかける分子などに焦点をあて、その機能を解析する。これにより、神経損傷時に発現し、神経細胞の生存や細胞死の運命決定にかかわる新たな細胞間メディエーターが解明されることが期待される。

(2) 神経損傷時の神経-グリアネットワーク解析ツール動物の開発

外傷や炎症など様々な神経損傷時に細胞種特異的に発現する分子のプロモーター下で Cre を発現するマウスを作成することにより、障害神経細胞特異的に特定の分子をターゲットにするシステムを構築する。標的遺伝子を Flox したマウスと交配することに

遺伝子（候補メディエーター分子やその受容体）を Flox したマウスと交配することにより、標的分子を損傷神経細胞特異的に欠損させる。これにより、神経障害時に作動する神経-グリアネットワークの候補メディエーターの機能意義を個体レベルで解明するツールを提供する。

3. 研究の方法

(1) 運動神経損傷モデル

運動神経を末梢で損傷すると、中枢内のミクログリアやアストロサイトの形態が変化し、発現分子も変化する。また、末梢では、シュワン細胞や線維芽細胞、マクローファージの動態が変化する。これらのを惹起する神経-グリア間のメディエーターを探索する。運動神経損傷モデルとしては舌下神経損傷モデルと坐骨神経損傷モデルを用いる。

(2) グリア培養系を用いた in vitro 研究

ミクログリアやシュワン細胞と神経細胞の共培養系や単独培養系を用い、上記分子探索で得られた分子の機能を解析する。

(3) 神経損傷時の神経-グリアネットワーク解析ツール動物の開発

神経軸索損傷時に中枢と末梢を問わずに切れが良く発現する転写因子 ATF3 に着目し、ATF3 のプロモーターの下流で CRE と EGFP などの蛍光蛋白を発現する BAC トランスジェニックマウスを作製する。得られたトランスジェニックマウスと特定遺伝子の Flox マウスを交配することにより、損傷を受けた神経細胞特異的に遺伝子発現の ON/OFF をコントロールすることが可能になる。また、この動物を用いて実際に損傷神経細胞内でのミトコンドリアのダイナミクスを解析する。

4. 研究成果

本研究では神経が損傷を受けた時にその修復や変性の過程で周辺のグリア細胞とどのようなインターラクションが生じているのか、すなわち損傷時特有の神経外環境を明らかにし、損傷神経細胞との相互作用がどのように損傷運動ニューロンの運命を決定するかを明らかにすることをめざした。

(1) 研究項目 1：神経損傷時に発現する神経-グリア間の新たなメディエーターの探索と機能解析

本研究項目では特に損傷運動神経-シュワン細胞、損傷運動神経-ミクログリア、損傷神経-オリゴデンドロサイト、などの細胞間相互作用に着目して研究を進めた(Kiryu-Seo and Kiyama, *Front Mol Neurosci* 2011 総説)。

神経-Schwann 細胞間のインターラクション (PAP-III/Reg-III)

損傷運動神経系で発現する分子探索から、C-type レクチン様分子の PAP-III/Reg-III が得られた。神経系のみならず気道上皮や消化管上皮にも発現しており、炎症に対して発現応答するメディエーター分子の可能性が高く、炎症性の疾患のマーカーともなること

が明らかになった (Hodin et al 2012, Kawahara et al, 2011, Matsumoto et al, 2012, Nitta et al, 2012)。損傷神経系では、PAP-III は神経細胞には発現せず Schwann 細胞に発現することが明らかになったが、この機能を in vitro で解析した。PAP-III は Schwann 細胞で産生・分泌される。分泌後、PAP-III はその N-末の 11 アミノ酸がトリプシン様プロテアーゼによりプロセッシングされ、さらにプロセッシングを受けた C-末側の分子は重合し中間径線維に近い約 10nm の線維を形成する。この線維は線維間でさらに絡まりメッシュ状の構造を形成することが明らかになった。この重合した線維と神経細胞を共培養すると、神経細胞の突起は PAP-III 線維に良く接着し、PAP-III 線維に沿って突起を進展することが明らかになった (Konishi et al, *JBC* 2013)。このことは、神経損傷により Schwann 細胞から放出された PAP-III は神経の軸索再生をする上での足場を提供することを示唆しており、神経再生時の神経とシュワン細胞間の新たなメディエーターを示す成果が得られた。

神経-Schwann 細胞間のインターラクション (DINE/ECEL1)

我々が以前同定した神経損傷特異的プロテアーゼ damage induced neuronal endopeptidase (DINE) は遺伝子をノックアウトすると、運動神経は標的の骨格筋には到達できるが骨格筋内で通常の分岐がうまくできず神経筋接合部の形成不全が生じた (Nagata et al, *J Neurosci* 2010)。本研究では、まずこのプロテアーゼの酵素活性が NMJ の形成に必要なかどうかを検討するために、酵素活性に関与する部分の 1 アミノ酸あるいは複数のアミノ酸を置換した DINE のトランスジェニックマウス (Tg) を作成し、ノックアウトマウスと交配しレスキューを試みた。その結果、いずれの変異型でも標的骨格筋内での神経分岐形成がレスキューできなかった。このメカニズムとしては、筋内でのシュワン細胞の形態が変化していること、シュワン細胞の分化が抑制されることを in vivo で、さらに軸索とシュワン細胞の接着性が低下することを in vitro でしめした (Matsumoto et al, *J Neurosci* 掲載予定)。また一部の先天性間接拘縮症 (DA5D) の患者では DINE のヒトホモログ遺伝子 ECEL1 の変異が報告されており、この患者に見られる変異を導入したノックインマウスを作成したところ、やはり同様の表現型が見られるとともに、遠位の筋になるほど NMJ の形成が悪かった (Nagata et al, *Acta Neuropathol* 2016)。以上より DINE は筋内での神経の分岐や NMJ の形成に重要な神経側の分子であり、一部の先天性間接拘縮症 (DA5D) の原因遺伝子であることが明らかになった。

神経とミクログリア間のインターラクション (DAP12 を中心として)

私たちが以前行なった遺伝子探索の結果、機

能が不明の G 蛋白共役型受容体(GPCR)や免疫系分子の受容体がミクログリアに発現している可能性が示されていた。特に炎症応答に関連する受容体様分子として知られる DAP-12, Trem2, が、運動神経損傷後に活性化されるミクログリアに発現していることが明らかになった。このうち Trem2 は膜上に発現する受容体様分子であるが、細胞内情報伝達には同じく膜分子の DAP-12 と共役することが必要である。本研究により以下の点が明らかになった。これら分子はいずれも運動神経損傷後に運動神経の細胞体の周囲で活性化されるミクログリアで発現が亢進する。DAP-12 ノックアウトマウスで運動神経損傷モデルを作り、ミクログリアの動態を観察すると、損傷初期はコントロールと差がないが、数週間後より DAP12 ノックアウトではミクログリアの活性化が早期に減弱し、損傷運動ニューロンの生存を遷延させた。これらのことから、DAP12 を介する系はミクログリアの炎症応答を遷延させる分子であること、さらにミクログリアにおける DAP12 シグナルにより損傷運動神経細胞の細胞死が加速することが明らかになった (Kobayashi et al, *Glia* 2014)。

(2) 研究項目 2 : 神経損傷時の神経-グリアネットワーク解析ツール動物の開発

神経軸索損傷時に中枢と末梢を問わずにキレ良く発現応答する転写因子 ATF3 に着目し、ATF3 のプロモーターの下流で Cre 蛋白とミトコンドリアを蛍光標識する蛋白の両者を発現する BAC トランスジェニックマウス (BAC Tg) を作製した。このマウスでは、神経損傷を受けた神経細胞特異的に Cre リコンビナーゼを発現し同時に損傷神経細胞のミトコンドリアが蛍光標識され、損傷を受けた細胞体や軸索が可視化できる。これにより、損傷神経細胞のミトコンドリアの動態を *in vivo* で解析できるようになった。本研究項目では以下の研究を行なった。

Cre と GFP- 標識ミトコンドリアマーカー蛋白の両者を発現する BAC のベクターコンストラクトを構築し、トランスジェニックマウスを作成した。

得られた BAC Tg のうちの複数のラインが神経損傷に反応してミトコンドリアを標識することに成功した。

Rosa マウスを導入し交配を行なった結果、Cre リコンビナーゼが損傷ニューロンで期待どおり作動していた。

得られた BAC Tg は損傷神経のミトコンドリア動態の検討には良いツールであり、これを用いて研究を開始した。

神経損傷後の軸索内のミトコンドリアのサイズが変わることやミトコンドリアの軸索内移動動態に変化があることが明らかになった (投稿中)。

ミトコンドリアの分裂を制御する Drp1 の Flox マウスとの交配を行なった。その結果、ミトコンドリアの分裂が抑制されると細胞

体内に巨大なミトコンドリアが出現し、損傷神経細胞は細胞死に至ることが明らかになった。この成果は投稿準備中である。

この他この神経損傷特異的 Cre 発現マウスを用いて他の研究班が所有する Flox マウスの交配も進行している。

以上、本研究で得られたこのマウスは、今後の我々の研究や他の班員 (A01 や A03) との共同研究により、多くの成果の発表が期待され、きわめて有用なツールが得られたと評価できる。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 26 件)

1. Matsumoto S, Kiryu-Seo S, Kiyama H (2016) Motor nerve arborization requires proteolytic domain of Damage-induced neuronal endopeptidase (DINE) during development, *J Neurosci* 36(17):4744-4757. (DOI:10.1523/JNEUROSCI.3811-15.2016) (査読有り)
2. Nagata K, Kiryu-Seo S, Tamada H, Okuyama-Uchimura F, Kiyama H*, Saido TC, (*co-corresponding author) (2016) ECEL1 mutation implicates impaired axonal arborization of motor nerves in the pathogenesis of distal arthrogryposis, *Acta Neuropathol*, in press (doi:10.1007/s00401-016-1554-0) (査読有り)
3. Jung J, Uesugi N, Jeong NJ, Park BS, Konishi H, Kiyama H, (2016) Increase of transcription factor EB (TFEB) and lysosomes in rat DRG neurons and their transportation to the central nerve terminal in dorsal horn after nerve injury, *Neuroscience* 313:10-22 (doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.11.028) (査読有り)
4. Kobayashi M, Konishi H, Takai T, Kiyama H, (2015) A DAP12-Dependent Signal Promotes Pro-Inflammatory Polarization in Microglia Following Nerve Injury and Exacerbates Degeneration of Injured Neurons, *Glia* 63(6):1073-1082. (DOI: 10.1002/glia.22802) (査読有り)
5. Ji S, Ohkawa Y, Tokizane K, Ohmi Y, Banno R, Furukawa K, Kiyama H, Furukawa K, (2015) Beta-series gangliosides crucially regulate leptin secretion in adipose tissues, *Biochem Biophys Res Commun* 459(2):189-95. (doi: 10.1016/j.bbrc.2015.01.143.) (査読有り)
6. Taguchi T, Katanosaka T, Yasui M, Hayashi K, Yamashita M, Wakatsuki K, Kiyama H, Yamanaka A, Mizumura K (2015) Peripheral and spinal mechanisms of nociception in a rat reserpine-induced pain model, *Pain* 156(3):415-27. (doi: 10.1097/01.j.pain.0000460334.49525.5e) (査読有り)
7. Toda T, Ishida K, Kiyama H, Yamashita T, Lee

S (2014) Down-regulation of KCC2 expression and phosphorylation in motoneurons, and increases the number of in primary afferent projections to motoneurons in mice with post-stroke spasticity, *PLoS One* 9(12): e114328.

(DOI:10.1371/journal.pone.0114328) (査読有り)

8. Yasui M, Yoshimura T, Takeuchi S, Tokizane K, Tsuda M, Inoue K, Kiyama H, (2014) A chronic fatigue syndrome model demonstrates mechanical allodynia and muscular hyperalgesia via spinal microglial activation, *Glia* 62(9):1407-1417 (doi: 10.1002/glia.22687.) (査読有り)

9. Lee S, Toda T, Kiyama H, and Yamashita T, (2014) Weakened rate-dependent depression of Hoffmann's reflex and increased motoneuron hyperactivity after motor cortical infarction in mice, *Cell Death & Disease*, 5:e1007. (doi: 10.1038/cddis.2013.544.) (査読有り)

10. Nagata K, Hama I, Kiryu-Seo S and Kiyama H, (2014) microRNA-124 is down regulated in nerve injured motor neurons and it potentially mRNAs for KLF6 and STAT3, *Neuroscience* 256:426-432. (doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.10.055.) (査読有り)

11. 木山博資、損傷神経の生存から軸索再生への分子基盤-自律性-、(2014) *Peripheral Nerve* 25(2):196-199. (総説、査読なし)

12. Tokizane K, Konishi H, Yasui M, Ogawa T, Sasaki K, Minamino N, Kiyama H, (2013) Continuous stress promotes expression of VGF in melanotroph via suppression of dopamine, *Mol Cell Endocrinol* 372(1-2): 49-56 (doi.org/10.1016/j.mce.2013.03.012) (査読有り)

13. Taguchi T, Yasui M, Kubo A, Abe M, Kiyama H, Yamanaka A, Mizumura K, (2013) Nociception originating from the crural fascia in rats, *Pain* 154(7):1103-1114. (doi: 10.1016/j.pain.2013.03.017) (査読有り)

14. Konishi H, Matsumoto S, Namikawa K, Kiyama H, (2013) N-terminal Cleaved Pancreatitis-Associated-Protein-III (PAP-III) Serves as a Scaffold for Neurites and Promotes Neurite Outgrowth, *J Biol Chem*, 288(15):10205-13. (doi: 10.1074/jbc.M112.395301) (査読有り)

15. 木山博資、(2013) 損傷神経の生存と軸索再生の分子基盤、*日本精神神経薬理学会誌*, Vol. 33(1): 11-16. (総説、査読なし)

16. 桐生寿美子、木山博資 (2013) ミエリンと軸索ホメオスタシス、*脳* 21, 16(4),410-414. (総説、査読なし)

17. 木山博資、桐生寿美子、松本早紀子、運動神経軸索再生とプロテアーゼ、(2013) *Peripheral Nerve* 24(2) 214-218. (総説、査読なし)

18. 木山博資、脳内環境を制御するミクログリア、(2013) *Medical Science Digest (MSD)*, Vol. 39, No.5, 207-210 (総説、査読なし)

19. 木山博資、損傷運動ニューロンの再生・変性

とグリア・ニューロン連関、(2012) *臨床神経* 52(11):934-936 (総説、査読なし)

20. Kiryu-Seo S, Kiyama H, (2011) The nuclear events guiding successful nerve regeneration *Front Mol Neurosci*. 2011;4:53.

(doi: 10.3389/fnmol.2011.00053) (査読有り)

21. Ohno N, Kidd GJ, Mahad D, Kiryu-Seo S, Avishai A, Komuro H, Trapp BD (2011) Myelination and axonal electrical activity modulate the distribution and motility of mitochondria at CNS nodes of Ranvier. *J Neurosci*. 31(20):7249-7258.

(doi: 10.1523/JNEUROSCI.0095-11.2011)

(査読有り)

他5編(英文原著 すべて査読有り)

[学会発表](計11件)(シンポジウムなど)

1. Kiryu-Seo S and Kiyama H, The mitochondrial dynamics after nerve injury, 25th International Society for Neurochemistry (ISN), Workshop [Brain Environment in motor neuron degeneration and injury, (co-chair with Yamanaka K)], 25th Aug, 2015, Cairns Australia

2. Kiyama H, Microglia as a fate determinant of injured neurons, invited speaker, Cold Spring Harbor Asia Conferences, [New insights into Glia function & Dysfunction], June 22-26, 2015, Suzhou, China

3. 木山博資、神経修復の自律性と非自律性、第7回 相模原・北里神経科学フォーラム 特別講演、2015年6月8日、北里大学(神奈川県、相模原市)

4. Kiryu-Seo S, Kiyama H, Mitochondrial dynamics in damaged neurons, symposium [Frontiers in mitochondrial dynamics and pathophysiology]、第120回日本解剖学会 第92回日本生理学会合同大会、2015年3月21日~23日、神戸国際会議場(兵庫県、神戸市)

5. Konishi H, Kiyama H, Microglial environment and fate of injured neurons, Symposium [Anatomical and physiological perspective of brain environment]、第120回日本解剖学会 第92回日本生理学会合同大会、2015年3月21日~23日、神戸国際会議場(兵庫県、神戸市)

6. 木山博資、損傷神経の生存から軸索再生への分子基盤、シンポジウム、第25回日本末梢神経学会 2014年8月29日30日、ホテルルビノ京都堀川(京都府、京都市)

7. 木山博資、グリアの機能形態学、教育口演、Neuro2013、6月20-23日、2013、京都国際会館(京都府、京都市)

8. 桐生寿美子、木山博資「損傷神経細胞の再生能力に関わる分子メカニズム」(シンポジウム)「新たな分子機構から見る末梢神経系の形態と機能」、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 かがわ国際会議場、(香川県、高松市)

9. 木山博資「損傷運動ニューロンの再生と変性の転帰に關与するグリア・ニューロン連關」、シンポジウム「ALS に対する再生医療の開発」、第53回日本神経学会学術大会、2012年5月22日～25日、東京国際フォーラム(東京都、千代田区)

10. Kiyama H, Nerve injury induced motor neuron death with reference to neuron-glia interaction、シンポジウム「グリア細胞の形態と脳機能」、第117回日本解剖学会、2012年3月26日(月)-28日(水) 山梨大学甲府キャンパス(山梨県、甲府市)

11. 木山博資、Consequences of glia-neuron interaction impairments in nerve (神経軸索再生におけるグリア神経インターラクション)、シンポジウム「精神・神経疾患における神経細胞機能不全の本態を明らかにする」、Neuroscience2011、2011年9月14-17日、横浜パシフィコ(神奈川県、横浜市)

〔図書〕(計1件)

木山博資、損傷運動神経再生におけるグリア・神経細胞間応答の形態と分子基盤、脳内環境維持機構と破綻がもたらす疾患研究、遺伝子医学 MOOK26、メディカルドウ社、(ISSN 1349-2527), 2014, pp90-96 (総頁 228)

6. 研究組織

(1)研究代表者

木山 博資 (KIYAMA, Hiroshi)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：00192021

(2)研究分担者

桐生 寿美子 (KIRYU Sumiko)
名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：70311529

小西 博之 (KONISHI, Hiroyuki)
名古屋大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：90448746