

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 28 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K18865

研究課題名(和文) 双極性障害モデルの脳血管構造破綻における新規レドックスシグナルの役割の解明

研究課題名(英文) Cerebrovascular unit disruption in bipolar disorder model: Involvement of redox signaling mechanism

研究代表者

倉内 祐樹 (Kurauchi, Yuki)

熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・助教

研究者番号：70631638

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、新生仔ラットより調整した大脳皮質組織切片培養系を応用した新規in vitro脳血管構造評価系を確立し、Na⁺、K⁺-ATPase機能阻害による脳血管構造傷害機序の解析を行った。主な成果として、Na⁺、K⁺-ATPase阻害により血管内皮細胞は傷害を受けるが、ペリサイトは影響を受けない事、PI3-kinase/Aktシグナルの活性化が内因性の細胞保護シグナルとして働く事を見出した。さらに、本研究を展開させて神経細胞傷害機序の解析にも着手し、ミクログリアおよびアストロサイトの活性化が、Na⁺、K⁺-ATPase阻害による血管内皮細胞傷害および神経細胞傷害に關与する事を見出した。

研究成果の概要(英文)：In this study, I established novel in vitro model to evaluate the degeneration mechanism of cerebrovascular unit. I prepared brain slices containing prefrontal cortex region from neonatal rats, and treated ouabain, an inhibitor of Na⁺, K⁺-ATPase. Treatment with ouabain induced degeneration of cerebrovascular endothelial cells, but not pericytes. For the protective mechanism of cerebrovascular endothelial cells and pericytes, I found that activation of PI-3kinase/Akt signaling pathway plays an endogenous protective mechanism against Na⁺, K⁺-ATPase dysfunction. Furthermore, I found that treatment with ouabain induces neuronal cell death and activates glial cells. These results suggest that activation of microglia and astrocytes causes degeneration of cerebrovascular endothelial cells and neurons in the prefrontal cortex region. These abnormalities may contribute to the pathophysiology of several psychiatric disorders including bipolar disorder.

研究分野：薬理学

キーワード：Na⁺、K⁺-ATPase 脳血管障害 双極性障害 精神疾患

1. 研究開始当初の背景

様々な脳病態発症において、脳内の活性酸素種 (Reactive oxygen species; ROS) の過剰産生が関与することが報告されている。その強力な細胞障害作用から、これまでの研究では ROS による病態悪化メカニズムが着目されてきたが、近年、細胞内シグナルを伝達する ROS の新規作用も明らかとなり、この作用を担うセカンドメッセンジャーとして 8-nitro-cGMP が発見された。8-nitro-cGMP は、ROS と一酸化窒素 (nitric oxide; NO) により生成するニトロ化環状ヌクレオチドであり、特定のタンパク質のシステイン残基に cGMP 構造を付加するタンパク質翻訳後修飾である“S-グアニル化”により細胞の代謝機能等を制御する (Sawa T. et al., *Nat Chem Biol*, 2007)。研究代表者はこれまでに、脳血流量が減少するような病態時に脳内で 8-nitro-cGMP の産生が亢進することを見出したが、精神疾患発症における 8-nitro-cGMP の役割は世界的にも研究が行われていない。さらに近年、双極性障害をはじめとする様々な精神疾患患者において脳血流障害が認められることが明らかとなってきたが、その分子基盤は未だ明らかではない。

2. 研究の目的

「神経-血管相互作用」の観点から、脳血流の恒常性維持機構の破綻が双極性障害の発症機序として着目されている。また、双極性障害患者の脳内、特に前頭前野領域の Na^+ , K^+ -ATPase 活性が低下していることも報告されているが、脳血管構造の破綻という側面から双極性障害発症機序を解析した研究は存在しない。本研究では、前頭前野領域を含む脳組織培養の新規実験系を確立し、 Na^+ , K^+ -ATPase 機能を薬理的に阻害した際の脳血管構造傷害機序を明らかにすることを目的として研究を行った。加えて、神経細胞やグリア細胞の活性化状態も解析し、「神経-血管-グリア相互作用」の関与についても詳細な

解析を行った。

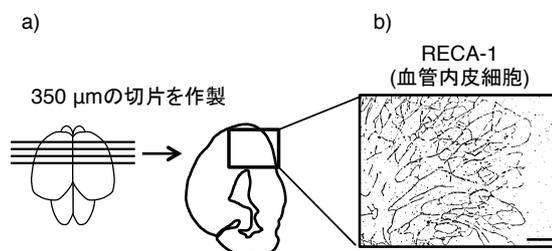
3. 研究の方法

生後 2-3 日齢の Wistar 系ラットより全脳を摘出し、前頭前野領域を含む厚さ 350 μm の冠状切片を作製した。脳組織切片は多孔質膜上で 5 日間培養 (34 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2) し、 Na^+ , K^+ -ATPase 阻害薬である Ouabain を処置した後に免疫組織化学を行い、脳血管構造、神経細胞、グリア細胞等の活性化状態を解析した。脳血管構造マーカーとして、RECA-1 (血管内皮細胞)、PDGFR β (ペリサイト) を用いた。神経細胞マーカーとして、NeuN および MAP2 を用いた。グリア細胞の評価には、ミクログリアマーカーである Iba1、アストロサイトマーカーである GFAP を用いた。さらに Western blot 法により、諸種タンパク質発現量変化や S-グアニル化修飾レベルの変化を解析した。

4. 研究成果

1) 血管構造変化に対する Na^+ , K^+ -ATPase 機能低下の影響

図1. 前頭前野領域を含む脳組織切片培養系の確立

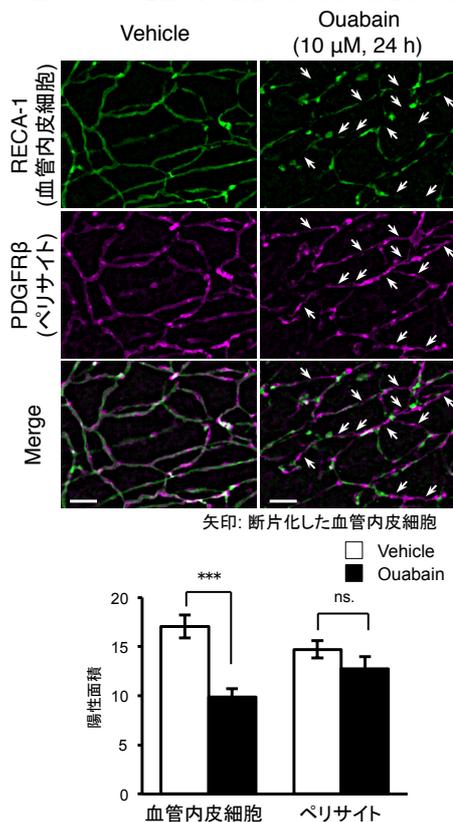


脳組織培養切片を観察したところ、血管内皮細胞 (RECA-1 陽性細胞) の周囲をペリサイト (PDGFR β 陽性細胞) が囲んでいることが明らかとなった。培養切片に対して Na^+ , K^+ -ATPase の阻害薬である Ouabain (1- 10 μM) を処置したところ、処置濃度および時間依存的に RECA-1 陽性細胞の断片化が観察され、陽性面積が減少した。さらに Ouabain は Bcl-2 発現量を減少させた一方で Bax 発現量を増加させた。加えて、Ouabain 処置 24 時間後の RECA-1 陽性細胞において cleaved caspase-3 発現が認められた。非常に興味深いことに、Ouabain は PDGFR β 陽性細胞形態お

よび陽性面積には影響を与えなかった。これらの結果から、 Na^+ , K^+ -ATPase 機能低下は血管内皮細胞のアポトーシスを誘導するが、血管内皮細胞を取り囲んでいるペリサイトには影響を与えないことが示唆された。

続いて、 Na^+ , K^+ -ATPase 機能低下により血管内皮細胞傷害が誘導されるメカニズムについて薬理的な解析を行った。その結果、PI3 kinase 阻害薬である LY294002 が Ouabain による血管内皮細胞傷害を悪化させた一方で、GSK3 β 阻害薬である炭酸リチウムは血管内皮細胞を保護することが明らかとなった。さらに、IP3 受容体阻害薬である xestospongin C が血管内皮細胞を保護した一方で、 Na^+ , Ca^{2+} -exchanger 阻害薬である SEA04000 は Ouabain による血管内皮細胞傷害に影響を与えなかった。以上の結果から、 Na^+ , K^+ -ATPase の機能低下は血管内皮細胞傷害を誘導し、そのメカニズムに小胞体からの Ca^{2+} 流出と GSK3 β シグナルの活性化が関与することが示唆された (Kurauchi Y. et al., *Brain Res.*, 2016)。

図2. Ouabain処置により血管内皮細胞が傷害される



2) 神経細胞傷害に対する Na^+ , K^+ -ATPase 機能低下の影響

本実験モデルを用いて、 Na^+ , K^+ -ATPase 機能低下が神経細胞に与える影響について検討した。Ouabain は処置時間依存的に PI 陽性かつ NeuN 陽性の細胞の割合を増加させたことから、 Na^+ , K^+ -ATPase 機能低下は前頭前野領域の神経細胞死を誘導することが明らかとなった。興味深いことに、Ouabain による神経細胞死は NMDA 受容体阻害薬である MK-801 あるいは D-AP5、細胞外 Ca^{2+} キレート剤である EGTA、CaMKII 阻害薬である KN-93、IP3 受容体阻害薬である xestospongin C によって抑制された。さらに、GSK3 β 阻害薬である炭酸リチウムも神経細胞死を抑制した。これらの結果から、NMDA 受容体を介した細胞内への Ca^{2+} 流入および小胞体からの Ca^{2+} 流出による CaMKII の活性化や、GSK3 β シグナルの活性化が Na^+ , K^+ -ATPase 機能低下による神経細胞死のメカニズムであることが示唆された。

3) グリア細胞の活性化および新規レドックスシグナル系に対する Na^+ , K^+ -ATPase 機能低下の影響

グリア細胞の活性化状態の変化が、 Na^+ , K^+ -ATPase 機能低下による血管傷害および神経細胞死に関与するか検討した。培養切片に対して Ouabain を処置したところ、アストロサイトマーカーである GFAP 陽性細胞の占有面積は時間依存的に減少した一方で、ミクログリアマーカーである Iba1 陽性細胞数は時間依存的に増加した。また、新規レドックスシグナル関連分子に着目して解析した結果、Ouabain は主にミクログリアにおいて 8-nitro-cGMP 産生レベルを亢進させた。一部のアストロサイトにおいても 8-nitro-cGMP 発現を確認した。8-Nitro-cGMP によるタンパク質翻訳後修飾である S-グアニル化レベルの変化についても解析した結果、Ouabain 処置後の培養組織切片では、S-グアニル化レベル

が亢進するタンパク質と低下するタンパク質が存在することが明らかとなった。興味深いことに、非選択的な NOS 阻害薬である L-NAME、iNOS 選択的阻害薬である 1400W、可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 阻害薬である ODQ、PKG 阻害薬である KT5823 が、Ouabain による血管内皮細胞傷害および神経細胞死を抑制した。また、8-nitro-cGMP の処置、活性酸素消去剤である NAC の処置も血管内皮細胞および神経細胞を保護した。以上の結果から、Na⁺, K⁺-ATPase 機能低下による血管傷害および神経細胞死にはグリア細胞の活性化状態の破綻が関与し、iNOS を介した NO/cGMP/PKG シグナルの活性化や活性酸素産生亢進が関与することが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 15 件) (全て査読有り)

- (1) Kurauchi Y... (7 人中 1 番目), L-Citrulline ameliorates cerebral blood flow during cortical spreading depression in rats: Involvement of nitric oxide- and prostanoids-mediated pathway. *J Pharmacol Sci.* 2017, in press, DOI: 10.1016/j.jphs.2017.02.004.
- (2) Anan J... (6人中3番目), Cortical hemorrhage-associated neurological deficits and tissue damage in mice are ameliorated by therapeutic treatment with nicotine. *J Neurosci Res.* 2017, in press, DOI: 10.1002/jnr.24016.
- (3) Hijioka M... (10 人中 4 番目), Inhibition of Leukotriene B4 Action Mitigates Intracerebral Hemorrhage-Associated Pathological Events in Mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2017, 360(3):399-408. DOI: 10.1124/jpet.116.238824.
- (4) Dulla YA... (6人中2番目), Regulatory Mechanisms of Vitamin D3 on Production of Nitric Oxide and Pro-inflammatory Cytokines in Microglial BV-2 Cells. *Neurochem Res.* 2016, 41(11):2848-2858. DOI: 10.1007/s11064-016-2000-3
- (5) Sato M... (7人中5番目), Fluorescent-based evaluation of chaperone-mediated autophagy and microautophagy activities in cultured cells. *Genes Cells.* 2016, 21(8):861-873. DOI: 10.1111/gtc.12390.
- (6) Takaoka Y... (7人中3番目), Retinoic acid receptor agonist Am80 inhibits CXCL2 production from microglial BV-2 cells via attenuation of NF-κB signaling. *Int*

- Immunopharmacol.* 2016, 38:367-376. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.06.025.
- (7) Kurauchi Y... (4人中1番目), Na⁺, K⁺-ATPase dysfunction causes cerebrovascular endothelial cell degeneration in rat prefrontal cortex slice cultures. *Brain Res.* 2016, 1644:249-257. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.05.025.
- (8) Sato H, Kurauchi Y. Inspired Visions of Young Pharmacologists; from Bench to Bedside. *Yakugaku Zasshi.* 2016;136(5):685-686. DOI: 10.1248/yakushi.15-00262-F.
- (9) Hijioka M... (8人中5番目), Axonal dysfunction in internal capsule is closely associated with early motor deficits after intracerebral hemorrhage in mice. *Neurosci Res.* 2016, 106:38-46. DOI: 10.1016/j.neures.2015.10.006.
- (10) Takahashi S... (5 人中 3 番目), Insulin-like growth factor 1 specifically up-regulates expression of modifier subunit of glutamate-cysteine ligase and enhances glutathione synthesis in SH-SY5Y cells. *Eur J Pharmacol.* 2016, 771:99-106. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.12.013
- (11) Fujibayashi T... (6 人中 2 番目), Mitogen-activated protein kinases regulate expression of neuronal nitric oxide synthase and neurite outgrowth via non-classical retinoic acid receptor signaling in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *J Pharmacol Sci.* 2016, 129:119-126. DOI: 10.1016/j.jphs.2015.09.001
- (12) Sakamoto K... (7人中4番目), High-mobility group Box-1 is involved in NMDA-induced retinal injury in the rat retina. *Exp Eye Res.* 2015, 137:63-70. DOI: 10.1016/j.exer.2015.06.003
- (13) Kiyofuji K... (6人中2番目), A natural compound macelignan protects midbrain dopaminergic neurons from inflammatory degeneration via microglial arginase-1 expression. *Eur J Pharmacol.* 2015, 760:129-135. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.04.021
- (14) Maeda Y... (14人中7番目), Effects of cyclodextrins on GM1-gangliosides in fibroblasts from GM1-gangliosidosis patients. *J Pharm Pharmacol.* 2015, 67, 1133-1142. DOI: 10.1111/jphp.12405
- (15) Sakamoto K... (8人中5番目), P2X7 receptor antagonists protect against N-methyl-D-aspartic acid-induced neuronal injury in the rat retina. *Eur J Pharmacol.* 2015, 756; 52-58. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.03.008

[学会発表] (計 44 件)

- (1) 阿南純平 他、皮質下出血に伴う神経障害とニコチンの治療効果、第 90 回 日本薬理学会年会 (長崎: 長崎ブリックホール、長崎新聞文化ホールアストピア) 2017 年 3 月 15 日-17 日
- (2) 高橋萌香 他、ミクログリア BV-2 細胞における LPS 誘導性炎症関連因子発現

- に対する DNA メチルトランスフェラーゼ阻害薬 5-azacytidine の作用、第 90 回 日本薬理学会年会 (長崎: 長崎ブリックホール、長崎新聞文化ホールアストピア) 2017 年 3 月 15 日-17 日
- (3) 木部友貴 他、アデノ随伴ウイルスベクターを用いた脊髄小脳失調症 21 型モデルマウスの作製、第 90 回 日本薬理学会年会 (長崎: 長崎ブリックホール、長崎新聞文化ホールアストピア) 2017 年 3 月 15 日-17 日
- (4) 井寺晃子 他、ALS に関連した ubiquilin2 の変異がオートファジー・リソソーム系タンパク質分解に及ぼす影響、第 90 回 日本薬理学会年会 (長崎: 長崎ブリックホール、長崎新聞文化ホールアストピア) 2017 年 3 月 15 日-17 日
- (5) 山田太志 他、 Na^+ , K^+ -ATPase 機能阻害によるマウス多動症状に対するメマンチンの効果、第 90 回 日本薬理学会年会 (長崎: 長崎ブリックホール、長崎新聞文化ホールアストピア) 2017 年 3 月 15 日-17 日
- (6) 倉内祐樹 他、前頭前皮質領域の Na^+ , K^+ -ATPase 機能抑制による不安様行動の誘導、第 90 回 日本薬理学会年会 (長崎: 長崎ブリックホール、長崎新聞文化ホールアストピア) 2017 年 3 月 15 日-17 日
- (7) 佐藤正寛 他、ラパマイシンは哺乳細胞におけるマイクロオートファジーを活性化する、第 90 回 日本薬理学会年会 (長崎: 長崎ブリックホール、長崎新聞文化ホールアストピア) 2017 年 3 月 15 日-17 日
- (8) 大島 睦 他、細胞外 exosome と細胞内オートファジー活性のクロストーク、第 39 回 日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜 (神奈川県)、2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日
- (9) 関 貴弘 他、脊髄小脳失調症 21 型原因タンパク質 transmembrane protein 240 (EMEM240) は小胞形成とオートファジー・リソソーム系の機能異常を引き起こす、第 39 回 日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜 (神奈川県)、2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日
- (10) 木部友貴 他、アデノ随伴ウイルスベクターを用いた脊髄小脳失調症 21 型モデルマウスの作製、第 39 回 日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜 (神奈川県)、2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日
- (11) 堤 麗帆 他、薬物誘発パーキンソン病モデルにおけるドパミン神経障害と exosome の関連、第 39 回 日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜 (神奈川県)、2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日
- (12) 佐藤正寛 他、新規評価法を用いたシャペロン介在性オートファジー及びマイクロオートファジー活性を調節する化合物の評価、第 39 回 日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜 (神奈川県)、2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日
- (13) 高橋周平 他、SH-SY5Y 細胞と C6 細胞におけるグルタチオン合成系 glutamate-cystine ligase 発現に対するインスリン及び IGF-1 の効果、第 39 回 日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜 (神奈川県)、2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日
- (14) 野間和希 他、 Na^+ , K^+ -ATPase の機能阻害による海馬領域の神経傷害発症機序の解明、第 39 回 日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜 (神奈川県)、2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日
- (15) Kurauchi Y et al., Caffeic acid phenethyl ester protects neurons and cerebrovascular endothelial cells in rat organotypic brain slice cultures, 日本・トルコ薬学・生命科学国際シンポジウム, 熊本大学薬学部, 2016 年 10 月 2 日-3 日
- (16) 野間和希 他、 Na^+ , K^+ -ATPase 阻害による海馬神経傷害におけるグルタミン酸興奮毒性とグリア細胞の関与、次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2016、東北大学 川内北キャンパス (仙台市)、2016 年 8 月 24 日
- (17) 倉内祐樹 他、 Na^+ , K^+ -ATPase 阻害によるマウス行動変化の解析、生体機能と創薬シンポジウム 2016、東北大学 川内北キャンパス (仙台市)、2016 年 8 月 25 日-26 日
- (18) 野間和希 他、 Na^+ , K^+ -ATPase 阻害による海馬神経傷害におけるグリア細胞の関与、第 39 回 日本神経科学大会、パシフィコ横浜 (神奈川県)、2016 年 7 月 20 日-22 日
- (19) 倉内祐樹 他、前頭前皮質-扁桃体回路の Na^+ , K^+ -ATPase 機能抑制による不安様行動の誘導、第 39 回 日本神経科学大会、パシフィコ横浜 (神奈川県)、2016 年 7 月 20 日-22 日
- (20) 堤 麗帆 他、パーキンソン病誘発モデルにおけるドパミン神経変性へのエキソソームの関与、第 39 回 日本神経科学大会、パシフィコ横浜 (神奈川県)、2016 年 7 月 20 日-22 日
- (21) 佐藤正寛 他、初代培養神経細胞におけるマイクロオートファジーとシャペロン介在性オートファジーの可視化、第 39 回 日本神経科学大会、パシフィコ横浜 (神奈川県)、2016 年 7 月 20 日-22 日
- (22) Kurauchi Y et al., NO/cGMP/PKG and ROS signaling pathway regulates neuronal and cerebrovascular endothelial cell injury induced by Na^+ , K^+ -ATPase dysfunction, 第 9 回 国際 NO 学会/第 16 回 日本 NO 学会学術集会, 仙台国際センター (宮城県), 2016 年 5 月 20 日-22 日
- (23) Katsuki H et al., Arginase-dependent dopaminergic neuroprotection by a natural compound maselignan, 第 9 回 国際 NO 学会/第 16 回 日本 NO 学会学術集会, 仙台国際センター (宮城県), 2016 年 5 月 20 日-22 日
- (24) Dulla YA et al., Vitamin D3 modulates production of nitric oxide and pro-inflammatory cytokines in BV-2 microglial cells, 第 9 回 国際 NO 学会/第 16 回 日本 NO 学会学術集会, 仙台国際センター (宮城県), 2016 年 5 月 20 日-22 日
- (25) 藤田一成 他 PDI 阻害によるオレキシ

- ンニューロンの病理学的変化、日本薬学会第136年会、パシフィコ横浜(神奈川)、2016年3月26日-29日
- (26) 倉内祐樹、食品による脳機能研究の最前線～L-シトルリンの有効性検証と未来～ 中枢循環における効果検証とメカニズム、第89回 日本薬理学会年会、パシフィコ横浜(神奈川)、2016年3月9日-11日、【招待講演】
- (27) 倉内祐樹 他、Na⁺, K⁺-ATPase の機能抑制による前頭前皮質領域の神経傷害発症機序の解明、第89回 日本薬理学会年会、パシフィコ横浜(神奈川)、2016年3月9日-11日
- (28) 関 貴弘 他、脊髄小脳失調症21型の原因となる変異 TMEM240 が神経形態に及ぼす影響、第89回 日本薬理学会年会、パシフィコ横浜(神奈川)、2016年3月9日-11日
- (29) 野間和希 他、Na⁺, K⁺-ATPase 阻害による海馬神経傷害におけるグルタミン酸興奮毒性の関与、第89回 日本薬理学会年会、パシフィコ横浜(神奈川)、2016年3月9日-11日
- (30) 堤 麗帆 他、薬物誘導パーキンソン病モデルにおけるドパミン神経傷害へのエキソソームの関与解明、第89回 日本薬理学会年会、パシフィコ横浜(神奈川)、2016年3月9日-11日
- (31) 佐藤正寛 他、初代培養神経細胞におけるミクロオートファジーとシャペロン介在性オートファジーの可視化、第89回 日本薬理学会年会、パシフィコ横浜(神奈川)、2016年3月9日-11日
- (32) 吉丸侑子 他、Na⁺, K⁺-ATPase の機能抑制によるマウス衝動性行動の解析、第89回 日本薬理学会年会、パシフィコ横浜(神奈川)、2016年3月9日-11日
- (33) 脇岡雅宣 他、マウス脳内出血病態進行過程におけるロイコトリエンB4の産生および機能解析、第89回 日本薬理学会年会、パシフィコ横浜(神奈川)、2016年3月9日-11日
- (34) 倉内祐樹 他、Na⁺, K⁺-ATPase の機能抑制による前頭前皮質領域の神経傷害機序の解明、第32回 薬学会九州支部会、九州保健福祉大学(宮崎)、2015年11月28日-29日
- (35) 脇岡雅宣 他、好中球浸潤を焦点とした脳内出血病態形成におけるロイコトリエンB4の機能解析、第68回 日本薬理学会西南部会、海峡メッセ下関(山口)、2015年11月21日
- (36) 阿南純平 他、マウス皮質下出血モデルに対するニコチンの治療効果、第68回 日本薬理学会西南部会、海峡メッセ下関(山口)、2015年11月21日
- (37) 倉内祐樹 他、双極性障害に関連した脳血管傷害におけるグリア細胞活性化の関与、第38回 日本神経科学大会、神戸国際会議場、神戸国際展示場(兵庫)、2015年7月28日-31日
- (38) 関 貴弘 他、脊髄小脳失調症21型原因タンパク質 TMEM240 は細胞内脂質蓄積とリソソーム系タンパク質分解を抑制する、第38回 日本神経科学大会、

- 神戸国際会議場、神戸国際展示場(兵庫)、2015年7月28日-31日
- (39) 脇岡雅宣 他、脳内出血モデルマウスにおける5-リボキシングナーゼの発現および機能解析、第38回 日本神経科学大会、神戸国際会議場、神戸国際展示場(兵庫)、2015年7月28日-31日
- (40) 阿南純平 他、マウス皮質下出血モデルの病態及びニコチンの治療効果の解析、第38回 日本神経科学大会、神戸国際会議場、神戸国際展示場(兵庫)、2015年7月28日-31日
- (41) 高橋周平 他、SH-SY5Y 神経芽腫細胞におけるグルタチオン合成系酵素 glutamate-cysteine ligase 発現に対するインスリン及びIGF-1の効果、第38回 日本神経科学大会、神戸国際会議場、神戸国際展示場(兵庫)、2015年7月28日-31日
- (42) 佐藤正寛 他、ミクロオートファジーとシャペロン介在性オートファジーの可視化、第38回 日本神経科学大会、神戸国際会議場、神戸国際展示場(兵庫)、2015年7月28日-31日
- (43) 倉内祐樹 他、Na⁺, K⁺-ATPase 阻害による脳血管内皮細胞傷害における NO シグナルの二面性、第15回 日本 NO 学会学術集会、千里ライフサイエンスセンター(大阪) 2015年6月26日-27日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

倉内 祐樹 (KURAUCHI, Yuki)

熊本大学・大学院生命科学研究所・助教

研究者番号：70631638