

令和元年6月4日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K07048

研究課題名(和文) 成熟動物由来シュワン細胞株を用いた、ニューロパチーの病態解析

研究課題名(英文) Immortalized adult rodent Schwann cells as useful tools for the study of peripheral neuropathies

研究代表者

三五 一憲 (SANGO, Kazunori)

公益財団法人東京都医学総合研究所・運動・感覚システム研究分野・プロジェクトリーダー

研究者番号：50291943

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：成熟マウス・ラットより樹立した不死化シュワン細胞株を用いて、諸種ニューロパチーの病態解明・治療法開発を進めた。1)アルドース還元酵素遺伝子欠損マウス由来シュワン細胞株IKARS1は、正常マウス由来細胞株1970C3に比し、ポリオール代謝経路の不活化とアルデヒド代謝系酵素の発現誘導が見られた。これらの細胞株は糖尿病性ニューロパチーの病態解明に有用と考えられる。2)正常ラット由来細胞株IFRS1と成熟ラット後根神経節(DRG)ニューロンとの髄鞘形成共培養系を用いて、抗不整脈薬アミオダロンによる脱髄性ニューロパチーの発症機序に酸化ストレス亢進およびオートファジー障害が関与することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々が樹立した成熟動物由来シュワン細胞株は一定の増殖能を有し継代維持が容易であることに加え、成熟期シュワン細胞としての生物学的特性の多くを保持している。これら細胞株の特性を理解し活用すれば、諸種ニューロパチーの病態解明が進み有効な治療法の開発に繋がることが期待される。

本研究により、AR遺伝子欠損および対照マウス由来の細胞株IKARS1および1970C3が、糖尿病合併症の成因として重要なポリオール代謝経路を解析する上で、有用なツールとなることが示唆された。またラット由来細胞株IFRS1とDRGニューロンの共培養系は、アミオダロンをはじめとする脱髄性ニューロパチーの病態解明に有用と考えられた。

研究成果の概要(英文)：We established spontaneously immortalized Schwann cell lines from adult normal and aldose reductase (AR)-deficient C57BL/6 mice 1970C3 and IKARS1, and from normal adult Fischer344 rats IFRS1. These cell lines possess characteristic features of Schwann cells, such as immunoreactivity to glial cell markers and synthesis/secretion of neurotrophic factors.

The absent AR expression and inactivation of the polyol pathway in IKARS1 cells was confirmed by DNA microarray, real-time RT-PCR, western blotting and the measurement of intracellular polyol contents under high glucose (30 mM) conditions. These cell lines will be useful for the study of diabetic neuropathy.

IFRS1 possess fundamental ability to myelinate neurites in co-culture with adult rat dorsal root ganglion neurons, and will be useful for the study of demyelinating neuropathies; we observed that oxidative stress and impaired autophagy were involved in the demyelination-like changes induced by amiodarone, an anti-arrhythmic agent.

研究分野：神経細胞生物学、病態生理学

キーワード：神経科学 脳神経疾患 糖尿病 細胞・組織

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

進行性の麻痺や感覚異常をきたす末梢神経障害（ニューロパチー）は、患者の quality of life を著しく損ない、その社会的・経済的損失は甚大である。ニューロパチー克服への社会的ニーズは高まっているが、我が国における当該基礎研究者は少なく病態の解明は遅れており有効な治療法も確立されていない。ニューロパチーの発症機構に迫るためには、末梢神経系を構成するニューロン、シュワン細胞、血管内皮細胞等の特性や、これら細胞間の相互作用を十分に解明することが不可欠である。特にシュワン細胞は末梢神経系のグリア細胞として髄鞘を形成・維持するとともに、運動・感覚ニューロンの生存や機能維持に働く栄養因子、サイトカイン等を産生している。また損傷後の軸索再生過程において、活性化されたシュワン細胞が組織の修復、再生軸索の誘導、再髄鞘化等に主要な役割を担っている (Scheib & Höke, *Nat Rev Neurol* 2013)。シュワン細胞における代謝異常や免疫異常等がニューロンの機能や神経血流にも影響を及ぼし、糖尿病性ニューロパチーや種々の脱髄性ニューロパチーの発症・進行に深く関与することが示唆されている (Jessen & Mirsky, *Glia* 2008; Sango & Yamauchi eds, *Schwann Cell Development and Pathology* 2014)。

2. 研究の目的

成熟期の正常 ICR マウス及び Fischer344 ラットより、自発的不死化シュワン細胞株 IM32 及び IFRS1 を樹立した。また糖尿病性ニューロパチーの病態に深く関与するアルドース還元酵素 (aldose reductase (AR)) や最終糖化産物受容体 (receptor for advanced glycation endproducts (RAGE)) の遺伝子を欠損した C57BL/6 マウスよりシュワン細胞株の樹立を目指している。本研究ではこれらの細胞株を用いて、糖尿病性ニューロパチーをはじめとする種々のニューロパチーの病態を解明し、有効な治療法の開発を目指す。

3. 研究の方法

1) AR 遺伝子欠損及び正常 C57BL/6 マウスよりシュワン細胞株を樹立し、AR の生理機能や糖尿病性ニューロパチーの病態への関与を解析する。
2) IM32 細胞を用いて、高グルコース負荷に伴う細胞内代謝変化や機能異常を解析する。
3) IFRS1 細胞と成熟ラット後根神経節 (dorsal root ganglia (DRG)) ニューロンやラット褐色細胞腫由来 PC12 細胞との共培養系を用いて、髄鞘形成を促進する因子や脱髄を誘導する因子・薬剤の作用機序を解析する。また株化運動ニューロン NSC-34 や株化感覚ニューロン ND7/23 との共培養系を樹立し、運動・感覚ニューロン疾患モデルとしての有用性を検証する。

4. 研究成果

1) AR 遺伝子欠損及び正常 C57BL/6 マウスの末梢神経組織を長期間培養し、自発的な不死化シュワン細胞株 IKARS1 及び 1970C3 を樹立した。これらの細胞株は、シュワン細胞マーカーである S100 蛋白を発現し、神経栄養因子を産生し細胞外に放出することが確認され、シュワン細胞としての特性を保持していることが明らかとなった。IKARS1 細胞は AR 蛋白を欠くことにより、ポリオール代謝経路で AR の下流に位置する sorbitol dehydrogenase (SDH) や ketohexokinase (KHK) の遺伝子・蛋白発現量が著しく減少していた。対照的に、AR とともに毒性アルデヒドの解毒を担うと考えられる類縁酵素 (aldo-keto reductase (AKR) 1B7, AKR1B8, aldehyde dehydrogenase (ALDH) 1L2, ALDH5A) の発現量は増加していた。実際に 4-hydroxy-2-nonenal 等の毒性アルデヒドを IKARS1 および 1970C3 細胞に投与して生存率を比較したが、有意な差はみられなかった。さらに毒性アルデヒドを負荷した IKARS1 細胞では、AKR1B7 や AKR1B8 の発現量がさらに増加していた。これらの酵素は、IKARS1 細胞において、AR の解毒機能を代償している可能性が示唆された (Niimi, Sango et al., *J Neurochem* 2018)。
2) IM32 細胞を「ピルビン酸を含まない高グルコース環境」に暴露すると、24 時間以内に広汎な細胞死が誘導されるとともに、細胞内ソルビトール・フルクトースの著増 (ポリオール代謝の亢進) がみられた。メタボロームおよびフラックスアナライザーを用いた糖代謝解析により、高グルコース・ピルビン酸欠乏環境下ではミトコンドリア呼吸による ATP 産生が著しく障害されており、TCA 回路の中間代謝産物 2-オキソグルタル酸投与により改善した。また本細胞死は AR 阻害薬ラニレストアット投与により一部抑制されるとともに、ビタミン B1 誘導体ベンフォチアミン (トランスケトラーゼを活性化させ、高グルコース負荷により亢進した側副路フラックスをペントースリン酸回路 (pentose phosphate pathway (PPP)) へとシフトさせる) 投与により完全に抑制された。以上より、外因性ピルビン酸は高血糖下でポリオール経路をはじめとする側副路への流入を抑制し、解糖系-TCA 回路-電子伝達系を介したエネルギー代謝を維持するものと推察された。またベンフォチアミンによる細胞死制御はミトコンドリア呼吸の回復を伴わないことから、PPP を介した ATP 産生機構の存在が示唆された (Yako, Sango et al., in preparation)。本成果を踏まえ、糖尿病モデル動物を用いて神経障害に対するピルビン酸の有用性を検証する予定である。
3) glucagon-like peptide (GLP)-1 受容体作動薬 exendin-4 (Ex-4) は、血糖降下薬として臨床応用されているが、神経系に対する直接作用も注目されている。我々は成熟ラットの DRG ニューロンとシュワン細胞に GLP-1 受容体が発現していることを確認した。また DRG ニューロン - IFRS1 細

胞共培養系に Ex-4 (100 nM) を投与することより、より早期から髄鞘形成を示唆する顕微鏡像が観察されるとともに、髄鞘蛋白 PMP22 や P0 の蛋白発現が増加した (Sango et al., Neurodiab2018)。Ex-4 の髄鞘形成促進作用機序を明らかにするため、シグナル伝達系の解析や IFRS1 細胞の遊走に及ぼす Ex-4 の効果を検討中である。また今後、糖尿病モデル動物の神経再生・再髄鞘化障害 (Sango et al., **Front Endocrinol** 2017) に対する Ex-4 の回復効果を検討する予定である。

4) 抗不整脈薬 Amiodarone (AMD)による稀な副作用として、シュワン細胞をターゲットとする脱髄優位のニューロパチーが知られている。我々は DRG ニューロン - IFRS1 及び PC12 細胞 - IFRS1 共培養系を用いて、AMD による脱髄誘導機構を解析した。AMD は濃度依存的に IFRS1 の細胞死を惹起するとともに、リン脂質蓄積、酸化ストレス亢進、オートファジー障害を誘導した。また共培養系に AMD を負荷すると、濃度依存的な IFRS1 細胞の脱落が観察された。以上より、AMD によるシュワン細胞のライソゾーム機能障害が、脱髄の誘因となる可能性が示唆された (Niimi, Sango et al., **Eur J Neurosci** 2016)。

5) NSC-34 - IFRS1 共培養系を樹立し、髄鞘形成を確認した (Takaku, Sango et al., **Histochem Cell Biol** 2018)。また ND7/23 - IFRS1 共培養系の樹立を目指している。これら株化細胞同士の共培養系は、初代培養に要する時間と労力を省き、効率よく研究を行う上で有用なツールとなることが期待される。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文) (計 24 件)

- 1) Makino E, Nakamura N, Miyabe M, Ito M, Kanada S, Hata M, Saiki T, [Sango K](#), Kamiya H, Nakamura J, Miyazawa K, Goto S, Matsubara T, Naruse K. Conditioned media from dental pulp stem cells improved diabetic polyneuropathy via anti-inflammatory, neuroprotective and angiogenic actions: cell-free regenerative medicine for diabetic polyneuropathy. **J Diabetes Invest**, 2019 Mar 20 (on line). [DOI: 0.1111/jdi.13045] 査読有
- 2) Kato A, Tatsumi Y, Yako H, [Sango K](#), Himeno T, Kondo M, Kato Y, Kamiya H, Nakamura J, Kato K. Recurrent short-term hypoglycemia and hyperglycemia induce apoptosis and oxidative stress via the ER stress response in immortalized adult mouse Schwann (IMS32) cells. **Neurosci Res**, 2018 Nov 13 (on line). [DOI: 10.1016/j.neures.2018.11.004] 査読有
- 3) Tatsumi Y, Kato A, Mano M, [Sango K](#), Himeno T, Kondo M, Kato Y, Kamiya H, Nakamura J, Kato K. Omega-3 polyunsaturated fatty acids exert antioxidant effects through the Nrf2 pathway in the immortalized mouse Schwann IMS32 Cells. **J Diabetes Invest**, 10:602-612 (2019) [DOI: 10.1111/jdi.12931] 査読有
- 4) Nakamura S, Oba M, Suzuki M, Takahashi A, Yamamuro T, Fujiwara M, Ikenaka K, Minami S, Tabata N, Yamamoto K, Kubo S, Tokumura A, Akamatsu K, Miyazaki Y, Kawabata T, Hamasaki M, Fukui K, [Sango K](#), Watanabe Y, Takabatake Y, Kitajima TS, Okada Y, Mochizuki H, Isaka Y, Antebi A, Yoshimori T. Suppression of autophagic activity by Rubicon is a signature of aging. **Nat Commun**, 10:847 (2019) [DOI:10.1038/s41467-019-08729-6] 査読有
- 5) Tatsumi Y, Matsumoto N, Iibe N, Watanabe N, Torii T, [Sango K](#), Homma K, Miyamoto Y, Sakaguchi H, Yamauchi J. CMT type 2N disease-associated AARS mutant inhibits neurite outgrowth that can be reversed by valproic acid. **Neurosci Res**, 139:69-78 (2019) [DOI:10.1016/j.neures] 査読有
- 6) Moriwaki Y, Ohno Y, Ishii T, Takamura Y, Kita Y, Watabe K, [Sango K](#), Tsuji S, Misawa H. SIMPLE binds specifically to PI4P through SIMPLE-like domain and participates in protein trafficking in the trans-Golgi network and/or recycling endosomes. **PLoS One**, 13:e0199829 (2018) [DOI: 10.1371/journal.pone.0199829] 査読有
- 7) Niimi N, [Sango K](#). Potential utility of aldose reductase-deficient Schwann cells IKARS1 for the study of axonal degeneration and regeneration. **Neural Regen Res**, 13:979-980 (2018) [DOI: 10.4103/1673-5374.233436] 査読有
- 8) Takaku S, Yako H, Niimi N, Akamine T, Kawanami D, Utsunomiya K, [Sango K](#). Establishment of a myelinating co-culture system with a motor neuron-like cell line NSC-34 and an adult rat Schwann cell line IFRS1. **Histochem Cell Biol**, 149:537-543 (2018) [DOI: 10.1007/s00418-018-1649-x] 査読有
- 9) Suzuki M, [Sango K](#), Wada K, Nagai Y. Pathological role of lipid interaction with α -synuclein in Parkinson's disease. **Neurochem Int**, 119:97-106 (2018) [DOI: 10.1016/j.neuint.2017.12.014] 査読有
- 10) Niimi N, Yako H, Takaku S, Kato H, Matsumoto T, Nishito Y, Watabe K, Ogasawara S, Mizukami H, Yagihashi S, Chung SK, [Sango K](#). A spontaneously immortalized Schwann cell line from aldose reductase-deficient mice as a useful tool for studying polyol pathway and aldehyde metabolism. **J Neurochem**, 144:710-722 (2018) [DOI: 10.1111/jnc.14277] 査読有

- 11) 大場 証樹, 永井 義隆, 福井 浩二, 三五一憲, 鈴木 マリ. オートファジー抑制蛋白質 Rubicon の発現抑制はポリグルタミン病モデルシヨウジョウバエの神経症状を改善させる. **日本病態生理学雑誌**, 27:28-32 (2018)
- 12) Omi M, Hata M, Nakamura N, Miyabe M, Ozawa S, Nukada H, Tsukamoto M, Sango K, Himeno T, Kamiya, Nakamura J, Takebe J, Matsubara T, Naruse K. Transplantation of dental pulp stem cells improves long-term diabetic polyneuropathy together with improvement of nerve morphometrical evaluation. **Stem Cell Res Ther**, 8:279 (2017) [DOI: 10.1186/s13287-017-0729-5] 査読有
- 13) Kawanami D, Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, Akamine T, Yokota T, Sango K, Utsunomiya K. SGLT2 Inhibitors as a therapeutic option for diabetic nephropathy. **Int J Mol Sci**, 18:1083 (2017) [DOI: 10.3390/ijms18051083] 査読有
- 14) Niimi N, Takaku S, Yako H, Sango K. Immortalized Schwann cells IFRS1 as a new strategic tool for the study of myelination and demyelination. **Med Res Arch**, 5:2 (2017) [DOI: org/10.18103/mra.v5i2.1028] 査読有
- 15) Sango K, Mizukami H, Horie H, Yagihashi S. Impaired axonal regeneration in diabetes. Perspective on the underlying mechanism from in vivo and in vitro experimental studies. **Front Endocrinol**, 8:12 (2017) [DOI: 10.3389/fendo.2017.00012] 査読有
- 16) 八子 英司, 加藤 文子, 新見 直子, 加藤 宏一, 三五一憲. 高グルコース・ビルビン酸欠乏環境下では、短時間で培養ニューロンやシュワン細胞の細胞死が誘導される. **日本病態生理学雑誌**, 26:48-52 (2017)
- 17) 新見 直子, 高久 静香, 八子 英司, 三五一憲. シュワン細胞株 IFRS1 を用いた、ミエリン形成及び脱髄機構の解析. **Peripheral Nerve**, 28:23-30 (2017)
- 18) Kawanami D, Matoba K, Sango K, Utsunomiya K. Incretin-based therapies for diabetic complications: basic mechanisms and clinical evidence. **Int J Mol Sci**, 17:1223 (2016) [DOI: 10.3390/ijms17081223] 査読有
- 19) Takaku S, Niimi N, Kadoya T, Yako H, Tsukamoto M, Sakumi K, Nakabeppu Y, Horie H, Sango K. Galectin-1 and galectin-3 as key molecules for peripheral nerve degeneration and regeneration. **AIMS Mol Sci**, 3:325-337 (2016) [DOI: 10.3934/molsci.2016.3.325] 査読有
- 20) Niimi N, Yako H, Tsukamoto M, Takaku S, Yamauchi J, Kawakami E, Yanagisawa H, Watabe K, Utsunomiya K, Sango K. Involvement of oxidative stress and impaired lysosomal degradation in amiodarone-induced schwannopathy. **Eur J Neurosci**, 44:1723-1733 (2016) [DOI: 10.10.1111/ejn.13268] 査読有
- 21) 三五一憲, 新見 直子. 培養細胞を用いたアミオダロンによる末梢神経障害の機構解析. **Progress in Medicine**, 36 (suppl.1), 416-419 (2016) 査読有
- 22) 三五一憲, 新見 直子, 八子 英司, 高久 静香, 塚本 雅美. 糖尿病性神経障害の病態生理. **日本病態生理学雑誌**, 25:18-24 (2016)
- 23) 村上 龍文, 三五一憲, 渡部 和彦, 新見 直子, 李 正花, 山村 研一, 砂田 芳秀. TTR 型アミロイドーシスでの末梢神経障害機序の研究: シュワン細胞の関与について. **Peripheral Nerve**, 27:62-67 (2016) 査読有
- 24) 水上 浩哉, 三五一憲, 八木 橋操 六. 糖尿病性神経障害の成因 Up to Date. **糖尿病合併症**, 30:29-33 (2016)

[学会発表] (計 27 件)

- 1) Sango K, Takaku S, Tsukamoto M, Niimi N, Yako H. Exendin-4 promotes myelination in a co-culture of dorsal root ganglion neurons and immortalized Schwann cells IFRS1. 第 96 回日本生理学学会大会 (アジア・オセアニア生理学 Congress). 2019.
- 2) 三五一憲. 細胞生物学から見た糖尿病神経障害 - 病態代謝を中心に -. 第 53 回糖尿病学の進歩シンポジウム「糖尿病神経障害の今と未来」. 2019. [招待講演]
- 3) 三五一憲. 糖尿病性神経障害の病態解明-都医学研における研究・広報活動の実績と課題-. 第 56 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会. 2019.
- 4) Sango K, Niimi N, Takaku S, Yako H, Mizukami H. Characterization of a spontaneously immortalized Schwann cell line established from aldose reductase-deficient C57BL/6 mice. 第 23 回グリア研究会. 2018.
- 5) 三五一憲, 鈴木 マリ. 糖尿病性神経障害の病態生物学 - 細胞から個体へ -. 第 33 回日本糖尿病合併症学会シンポジウム「神経障害の最近の進歩と課題」. 2018.
- 6) Sango K, Takaku S, Tsukamoto M, Akamine T, Saito M, Niimi N, Yako H, Matoba K, Kawanami D, Utsunomiya K. Exendin-4 stimulates myelination in a co-culture of adult rat dorsal root ganglion neurons and immortalized adult rat Schwann cells. *Neurodiab2018*, 2018. [口頭発表 (英語)]
- 7) 三五一憲. 循環医学に関連したニューロパチーの病態生理. 第 28 回日本病態生理学学会大会シンポジウム「複眼的思考で循環にアプローチする」. 2018.
- 8) Sango K, Takaku S, Tsukamoto M, Akamine T, Niimi N, Yako H, Kawanami D, Utsunomiya K. Establishment of co-culture systems with lined neurons and Schwann cells for the study of

- demyelinating neuropathies. 第 41 回日本神経科学大会 **シンポジウム**「動的なミエリン(髄鞘) その研究は神経疾患治療の新たな手掛かりを提供する」2018. [口頭発表(英語)]
- 9) 三五一憲. シュワン細胞株 IFRS1 を用いたミエリン研究の現状と展望. 第 4 回日本ミエリン研究会大会. 2018.
 - 10) 三五一憲. Myelin-Basic and Clinical Advances の進捗状況と今後の展望. 第 4 回日本ミエリン研究会大会. 2018.
 - 11) Sango K, Takaku S, Yako H, Niimi N. Establishment of the co-culture system of motor neuron-like cells NSC-34 and immortalized Schwann cells IFRS1. 第 95 回日本生理学会大会, 2018.
 - 12) 三五一憲. 糖尿病に伴う神経変性の機構解明と治療戦略. 神経変性の新たな展開を考える会, 2018. [招待講演]
 - 13) 三五一憲. 糖尿病性神経障害の病態 神経組織培養法を用いたアプローチ . 第 73 回聖マリアンナ医科大学学内講演会 Marianna Research Council, 2018. [招待講演]
 - 14) Sango K, Takaku S, Yako H, Niimi N. Establishment of a myelinating co-culture system with lined motor neurons and Schwann cells. 第 22 回グリア研究会, 2017.
 - 15) Sango K, Niimi N, Yako H, Tsukamoto M, Mizukami H, Yagihashi S, Chung SK. Immortalized Schwann cells IKARS1 from aldose reductase-deficient mice as a useful tool to study polyol pathway and aldehyde metabolism. Neurodiab 2017.
 - 16) 三五一憲, 高久静香, 新見直子, 八子英司. 株化運動ニューロン シュワン細胞共培養系の確立. 第 28 回日本末梢神経学会学術集会, 2017.
 - 17) Sango K, Takaku S, Niimi N, Yako H. Immortalized adult rat Schwann cells IFRS1 as a valuable tool for the study of myelination and demyelination. 第 40 回日本神経科学大会, 2017. [口頭発表(英語)]
 - 18) 三五一憲, 新見直子, 高久静香, 八子英司. 薬剤による脱髄性ニューロパシー. 第 3 回日本ミエリン研究会, 2017.
 - 19) Sango K, Takaku S, Niimi N, Yako H. Establishment of the coculture system of immortalized Schwann cells IFRS1 and motor neuron-like cells NSC-34. 2017 Peripheral Nerve Society Annual Meeting, 2017.
 - 20) 三五一憲, 新見直子, 八子英司, 高久静香. アミオダロンにより誘発される脱髄様病変の解析: 酸化ストレスとオートファジーの関与. 第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会, 2017.
 - 21) 三五一憲. 成熟動物ニューロンやシュワン細胞の培養系を用いた末梢神経病態の解析. 新潟大学神経生化学・分子細胞機能学セミナー, 2017. [招待講演]
 - 22) 三五一憲. ニューロン・シュワン細胞培養系の確立と末梢神経病態への応用. 第 734 回九州大学生体防御医学研究所セミナー, 2017. [招待講演]
 - 23) Sango K, Niimi N, Tsukamoto M, Yako H, Takaku S. Characterization of immortalized Schwann cells established from aldose reductase-deficient mice. 第 94 回日本生理学会大会, 2017.
 - 24) Sango K, Niimi N, Yako H, Tsukamoto M, Mizukami H, Yagihashi S, Chung SK. Establishment of a spontaneously immortalized Schwann cell line IKARS1 from aldose reductase-deficient mice. Society for Neuroscience 46th Annual Meeting, 2016.
 - 25) Sango K, Niimi N, Yako H, Tsukamoto M, Mizukami H, Yagihashi S, Chung SK. Characterization of spontaneously immortalized Schwann cell lines from normal and aldose reductase-deficient C57BL/6 mice. Neurodiab 2016. [口頭発表(英語)]
 - 26) 三五一憲, 新見直子, 八子英司, 高久静香, 山内淳司. Amiodarone による脱髄様病変の誘導: シュワン細胞株 IFRS1 を用いた解析. 第 27 回日本末梢神経学会学術集会, 2016.
 - 27) Sango K, Niimi N, Yako H, Tsukamoto M. Neuroprotective properties of galectin-3 after injury and under diabetic conditions in the peripheral nervous system. 第 39 回日本神経科学大会, 2016. [口頭発表(英語)]

[図書](計 2 件)

- 1) Niimi N, Yako H, Takaku S, Sango K. Chapter 2: Pathogenetic mechanisms of amiodarone-induced peripheral neuropathy. In: **Advances in Medicine and Biology**, Vol.136 (Ed:Berhardt LV), Nova Science Publishers, Inc, Hauppauge, USA, pp.41-62 (2019)
- 2) 三五一憲, 新見直子, 八子英司. 糖尿病性神経障害の病態, **糖尿病治療のニューパラダイム 第 4 巻「糖尿病に合併する病態とその治療」**(加来浩平編), 医薬ジャーナル社, 大阪, pp.169-176 (2019)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

糖尿病性神経障害プロジェクト

<http://www.igakuken.or.jp/diabetic/>

身近な医学研究情報「糖尿病合併症から身を守る」

<http://www.igakuken.or.jp/medical/medical03/03-1.html>

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。