

平成22年 4月 1日現在

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2006～2009

課題番号：18591292

研究課題名（和文）

アルコール曝露による脳組織構築異常－ノッチシグナル伝達系遺伝子発現への影響－

研究課題名（英文）

Cytoarchitectural changes of brain induced by alcohol exposure: effects on Notch signal pathway

研究代表者

竹内 義喜 (TAKEUCHI YOSHIKI)

香川大学・医学部・教授

研究者番号：20116619

研究成果の概要（和文）：

ノッチシグナル系は神経保護作用や神経分化作用があり、アルコール曝露においても、この系は活性化される。また、PDGF、BDNF、NGF レセプターなどのノッチシグナル系関連受容体にも強い発現が認められるが、このような受容体の発現変化が神経回路網形成にどのような影響を与えているか全く不明であり、神経細胞膜、軸索輸送、シナプス輸送の変化に関する研究は最重要課題と考えられる。この点において、タンパクのシナプス輸送の研究はアルコールによる精神疾患の解明に寄与するものである。

研究成果の概要（英文）：

Notch signaling, related with maintenance of Stemness in culture, is well known to play an important role in neuroprotective and proliferative properties. Therefore, alcohol exposure showed to activate the Notch pathway. As results, Notch signaling related receptors, such as Platelet-derived growth factor (PDGF), Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and Nerve growth factor (NGF), were indicated to be strongly expressed. However, there are significant lacunae about formation of neuronal network under expression of these receptors. Particularly, changes of neuronal membranes, axonal transport and synaptic transmission should be studied. In this point, a study of synaptic transport of protein might provide biological solution for psychiatric disorder of alcoholism.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	2,000,000	0	2,000,000
2007年度	600,000	180,000	780,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
年度			
総計	3,600,000	480,000	4,080,000

研究分野：神経解剖学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：アルコール、ノッチシグナル、遺伝子発現、脳組織、神経機能、精神障害

1. 研究開始当初の背景

アルコールによる精神神経機能障害の発症メカニズムは、主として完成された脳あるいは発生過程の脳においてその発現遺伝子と組織像を研究対象としてきた。しかしながら、精神疾患とくに統合失調症においては幹細胞の脆弱性に由来するという理論が提唱され始め、中枢神経系に対するアルコールの影響も神経細胞の発生・分化という初期の段階から神経回路網形成を研究し、精神神経機能を再評価する必要性が出てきた。

2. 研究の目的

神経細胞の発生・分化という最も初期の時点に発現する Notch signal 伝達系関連遺伝子に焦点を合わせ、これら遺伝子発現に対するアルコールの影響を明らかにすることを目的とした。Notch が活性化された場合、細胞内ドメインが切り離され核に移行する。核内では Notch の細胞内ドメインは転写抑制因子である HES1 や HES5 遺伝子プロモーターに作用して発現を誘導し、これらは神経誘導遺伝子の転写を抑制してニューロンへの分化を止める。本研究ではこのような細胞の分化に影響を与える Notch 発現にアルコールがどのように作用し、脳組織構築にどのような異常をもたらすのか、また精神神経機能障害発症とはどのような関連性をもつのか等を明らかにすることを研究目的とした。

3. 研究の方法

1) 実験動物に対するアルコール投与

実験動物には 8 週齢の雄 SD ラットに 5% (w/v) エタノールを含む液体飼料を 2-4 ヶ月間与え、二瓶法により高アルコール嗜好性を示した動物をアルコール曝露動物として使用する。この方法は、動物のアルコール嗜好閾値を計算し、嗜好閾値濃度アルコール摂取率が 50% 以上を基準に高アルコール嗜好性群と低アルコール嗜好性群とに分類するものである。さらに、妊娠確認直後の SD ラットに 5% (w/v) エタノールの同液体飼料を与え、妊娠 9, 11, 13, 15, 17, 19 日目に胎仔脳を採取する。一方、コントロールとしてはエタノールと同カロリーのショ糖を与えた動物を用いる。さらに一部の動物は胎児性ア

ルコール症候群 (FAS) モデル実験動物として成育する。

2) 神経幹細胞、神経細胞の組織培養

妊娠 9, 11, 13, 15, 17, 19 日目の胎仔の脳スライスを、1 mM, 3 mM, 6 mM, 12 mM のエタノールを含む培養液中で 24 時間培養する。固定後の切片はそれぞれシナプス伝達に關与するタンパクの免疫組織化学的染色あるいは *in situ hybridization* に用いる。さらに、RNA を抽出して RT-PCR 法による発現量の定量的解析を行う。

3) Notch signal 伝達系への影響

① Notch 細胞内ドメインの核への移行

非活性化型 Notch 抗体または活性化型 Notch1 である抗 NICD 抗体、CBA-1/RBP-J κ 抗体および核染色による蛍光三重染色を行い、共焦点レーザー顕微鏡にて細胞表面の Notch 発現並びに核内の NICD と RBP-J の発現を調べる。さらにアルコールによる影響について検討する。また、アルコールの影響を大きく受けた領域における神経分化・グリア分化への関連についても解析する。

② Notch signal 伝達系遺伝子の発現

HES1, HES5, neurogenin, Mash1, Math3 の発現および局在について、切片上における *in situ hybridization* による解析、さらにはマクロ蛍光顕微鏡システムを用いた *in vivo* 脳における whole-mount *in situ hybridization* による解析を行い、その時間的・空間的発現におよぼす影響を調べる。

③ Notch signal 伝達系遺伝子の定量解析

アルコール曝露胎仔脳から抽出した mRNA を用いて、プライマーセットによるリアルタイム RT-PCR 法による発現量の定量解析を行い、アルコール曝露の影響を評価する。

4) 神経幹細胞の分化誘導過程に対するアルコールの影響

NeuroCult 培養液を使用して、胎児脳から組織を摘出し、神経細胞への分化誘導 *in vitro* の実験系で行う。アルコール曝露により障害を受けた組織が ES 細胞の再生系に直接影響しない場合、正常個体と同様に各種神経細胞への分化能を有していると考えられる。

そこで、NeuroCult 培養液中でニューロンま

たはグリアに分化誘導し、その影響を調べる。

① ES cell characterization kit を用い、免疫組織化学的に未分化状態の ES 細胞を同定する。さらに、Oct-4 等の各種配列を RT-PCR にて解析し、未分化状態にあることを確認して、Mash-1, TH 等の発現を測定する。

② 各種神経細胞への分化の過程を、神経マーカー、グリアマーカー (GFAP) およびオリゴデンドロサイトマーカーの抗体を用いて免疫組織化学等に解析する。

③ これらの条件が確立した上で、エタノールを培養液に加え、細胞の分化と各因子の発現量の変化について解析する。

5) タンパクのシナプス輸送

神経トレーサーである WGA-HRP タンパクと神経伝達物質放出抑制作用を有する Rab3A-siRNA を迷走神経に同時注入し、孤束核領域でシナプス輸送の微細形態を明らかにする。組織反応にはベンチジンと過酸化水素を使用し、一般に用いられているオスミウム酸固定、ウラニールブロック染色、アルコール脱水に続き、エポキシ樹脂包埋を行う。HRP 反応産物の濃度を高め同定を容易にするため、超薄切片の作製後、鉛染色を施さないいわゆる無染色法で電子顕微鏡による観察を行う。

6) 臨床症状発症に関わる発現遺伝子の解析
統合失調症で神経幹細胞の成長・分化への関与が示唆されている、VLDLR (very low-density lipoprotein receptor) や ApoER2 (Apo lipoprotein E receptor) など、およびそのレセプターの発現量の変化について、実験動物の胎仔あるいは胎児性アルコール症候群 (FAS) モデル動物において特異的な Taq-man probe による定量的 RT-PCR を行い、正常動物と比較する。

7) 情動・学習能力・摂食行動等の評価

各実験において明らかにされた Notch signal 伝達系遺伝子発現異常、それに伴う脳組織構築異常と精神神経機能障害との関連性を確立するため、FAS として生まれた仔を成獣まで成育させ以下のテストを行う。

① 情動性の評価: 高架式十字型迷路、オープンフィールドテスト、明暗選択テスト等を行う。

② 学習行動能力評価: 空間認知テストとし

て 8 方向放射状迷路装置、モリス水迷路およびバーンズ円形迷路装置を用いる。

③ 摂食行動の評価。

④ 統合失調症に対するテスト: 潜在抑制テストや社会的交互作用テスト等を行う。

4. 研究成果

クロマチン、遺伝子発現および転写調節レベルさらに微細形態レベルの解析を行った。

1) ノッチシグナル伝達系には、培養系で用いられる多くの幹細胞の Stemness (幹細胞性) 保持との関連が指摘されている Phosphoinositide-3 kinase (PI3K) / Akt シグナルが含まれる。Platelet-derived growth factor (PDGF) 受容体も同じシグナルを含むことから、プロモーター/エンハンサー機能解析を行った。ニューロブラストーマ細胞からクローニングされた PDGFR エンハンサー領域の解析結果では、GATA, Ets 転写因子の相乗作用が神経伸長を促進する結果が得られた。神経活動の活性化は、星状膠細胞の代謝型グルタミン酸レセプターを介したカルシウムイオンの上昇を引き起こし、その突起が接する血管の拡張を誘導する。アルコール未処理細胞ではグルタミン酸刺激により Ca²⁺ 上昇を引き起こし、カルシウム不在下では反応が減弱した。アルコール処理は、このカルシウム変動を示す細胞が少なくなることから、アルコールが直接星状膠細胞に作用し、中枢神経内の局所的血流調節を阻害している可能性を見出せた。

2) 神経幹細胞性を有するニューロブラストーマ細胞へのアルコール曝露の結果では、Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)、Nerve Growth factor (NGF) とその受容体発現において、リガンドと受容体の双方の発現パターンの違いで非常に興味深い現象をリアルタイム RT-PCR 法を用いた解析とタンパク定量法において明確に示すことができた。ノッチシグナルならびに脳由来成長因子の細胞内シグナル伝達のパスウェイは、神経細胞保護ならびに細胞増殖、分化に関わることから、アルコール曝露と両者のパスウェイの各々の重要性を詳細に解析できる。

3) 精神神経機能障害発症とアルコール曝露の関連性について、神経細胞の膜タンパク

(ノッチ関連遺伝子)の機能性変化を解析した。神経組織へのアルコール曝露の影響は、神経細胞の細胞膜表面に局在するノッチ関連の受容体発現が誘導されることにより、細胞死保護或いは、正常な神経ネットワークの機能保持に関わる。とくに神経伸長や神経幹細胞性の保持に関わる PDGF 受容体や Tlx 等の発現パターンを増減させた際において、神経ネットワーク形成における神経細胞膜が、機能的な形態変化を示す。しかしながら、発生過程や神経ネットワーク形成過程の解析が必要であり、特に、神経幹細胞、神経細胞やグリア細胞の膜の形状やシナプス膜を機能的な観点から解析することが必要となった。

4) 神経トレーサーである酵素タンパク (HRP 反応産物) は順行性軸索輸送により細胞体から神経終末へと移動する。この終末部では、シナプス小胞よりはるかに巨大なタンパクが一塊となりシナプス輸送されている像が観察できた。この輸送には、タンパクがシナプス膜の変化を全く伴わずそのままの形で通る通過型とシナプス前・後膜の変化を伴う分泌型の2型が存在した。さらに、神経細胞の機能的解析では、神経伝達物質が放出されていない非興奮期に一致してタンパク輸送が行われることが明らかになった。このことは、WGA-HRP 単独注入時より、Rab3A-siRNA との混合注入の場合のほうがはるかに高頻度で輸送形態の観察ができることでも支持される現象と考えられる。アルコール曝露ではこのタンパク輸送は抑制傾向にあり、今後、軸索輸送やシナプス膜の形状、さらに細胞骨格との関連性を究明する必要がある。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 27 件)

- 1) Kushima I, Aleksic B, Ito Y, Nakamura Y, Nakamura K, (他 11 名) Association study of ubiquitin-specific peptidase 46 (USP46) with bipolar disorder and schizophrenia in a Japanese population. *J Hum Genet.* 55:133-136, 2010 (査読有)
- 2) Fujita-Shimizu A, Suzuki K, Nakamura K, (他 15 名) Decreased serum levels of adiponectin in subjects with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 34: 455-458. 2010 (査読有)
- 3) Maekawa M, Iwayama Y, Arai R, Nakamura K,

- (他 8 名) Polymorphism screening of brain-expressed FABP7, 5 and 3 genes and association studies in autism and schizophrenia in Japanese subjects. *J Hum Genet.* 2010, 55(2):127-30. (査読有).
- 4) Nakamura K, Sekine Y, Ouchi Y, (他 12 名) Brain serotonin and dopamine transporter bindings in adults with high-functioning autism. *Arch Gen Psychiatry.* 2010, 67(1):59-68. (査読有)
- 5) Ueno T, Miki T, Wang ZY, Yokoyama T, Lee KY, Kusaka T, Warita K, Sumitani K, Matsumoto Y, Yakura T, Liu JQ, Bedi KS, Takeuchi Y. Effects of short-term ethanol ingestion on the expression of neurotrophins and their receptors: No changes in the expression of the glial-derived neurotrophic factor in the mouse hippocampus. *Current Neurobiol.*, 1, 40-45, 2010. (査読有)
- 6) Fusumada K, Yokoyama T, Miki T, Matsumoto Y, Warita K, Wang ZY, Yakura T, Liu JQ, Takeuchi Y GABA expression in c-Fos immunoreactive neurons of the rat periaqueductal gray induced by electroacupuncture at the point of Zusanli. *Current Neurobiol.*, 1, 10-13, 2010. (査読有)
- 7) Wang ZY, Miki T, Lee KY, Yokoyama T, Kusaka T, Sumitani K, Warita K, Matsumoto Y, Yakura T, Hosomi N, Ameno K, Bedi KS, Takeuchi Y, Short-term exposure to ethanol causes a differential response between nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor ligand/receptor systems in the mouse cerebellum. *Neuroscience*, 165, 485-491, 2010. (査読有)
- 8) Nakamura K, Sekine Y, (他 14 名) Brain Serotonin and Dopamine Transporter Bindings in Adults with High-Functioning Autism. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 67(1) 59-68. (査読有)
- 9) Nakamura K, Sekine Y, (他 14 名) An association study of monoamine oxidase A (MAOA) gene polymorphism in methamphetamine psychosis. *Neurosci Lett*, 455:120-123, 2009. (査読有)
- 10) Kazuno AA, Munakata K, Mori K, Nanko S, Kunugi H, Nakamura K, (他 5 名) Mitochondrial DNA haplogroup analysis in patients with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*,

- 150B:243-247, 2009. (査読有)
- 11) Miki T, Kuma H, Yokoyama T, Sumitani K, Matsumoto Y, Kusaka T, Warita K, Wang ZY, Hosomi N, Imagawa T, Bedi KS, Itoh S, Nakamura Y, Takeuchi Y. Early postnatal ethanol exposure induces fluctuation in the expression of BDNF mRNA in the developing rat hippocampus. *Acta Neurobiol Exp*, 68:484-493, 2008. (査読有)
- 12) Miki T, Yokoyama T, Sumitani K, Kusaka T, Warita Y, Matsumoto Y, Wang ZY, Wilce PA, Bedi KS, Itoh S, Takeuchi Y. Ethanol neurotoxicity and dentate gyrus development. *Congenital Anomalies*, 48:110-117, 2008. (査読有)
- 13) Ishii Y, Matsumoto Y, Watanabe R, Elmi M, Fujimori T, Nissen J, Cao Y, Nabeshima YI, Sasahara M, Funahara K, Characterization of neuroprogenitor cells expressing the PDGF beta-receptor within the subventricular zone of postnatal mice. *Mol Cell Neurosci*, 37:507-518, 2008. (査読有)
- 14) Warita K, Okamoto K, Mutoh KI, Hasegawa Y, Yue ZP, Yokoyama T, Matsumoto Y, Miki T, Takeuchi Y, Kitagawa H, Sugawara T, Hoshi N, Activin A and Equine Chorionic Gonadotropin Recover Reproductive Dysfunction Induced by Neonatal Exposure to an Estrogenic Endocrine Disruptor in Adult Male Mice. *Biol Reprod*, 78:59-67, 2008. (査読有)
- 15) Nakamura K, Anitha A, (他 18 名) Genetic and expression analyses reveal elevated expression of syntaxin 1A (STX1A) in high functioning autism. *Int J Neuropsychopharmacol* 11:1073-1084, 2008. (査読有)
- 16) Anitha A, Nakamura K, (他 20 名) Gene and Expression Analyses Reveal Enhanced Expression of Pericentrin 2 (PCNT2) in Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry*, 63:678-685, 2008. (査読有)
- 17) Hasebe M, Ohta E, Imagawa T, Uehara M. Expression of sonic hedgehog regulates morphological changes of rat developing cerebellum in hypothyroidism. *J Toxicol Sci*. 2008 Oct;33(4):473-7 (査読有)
- 18) Jamal M, Ameno K, Ameno S, Morishita J, Wang W, Kumihashi M, Ikuo U, Miki T, Ijiri I, Changes in cholinergic function in the frontal cortex and hippocampus of rat exposed to ethanol and acetaldehyde. *Neurosci*, 144:232-238, 2007. (査読有)
- 19) Miki T, Yokoyama T, Sumitani K, Wang ZY, Yang W, Kusaka T, Matsumoto Y, Warita K, Lee NS, Fukui Y, Takeuchi Y, The effect of prenatal X-irradiation on the developing cerebral cortex of rats. A quantitative assessment of glial cells in the somatosensory cortex. *Int J Dev Neurosci*, 25:293-297, 2007. (査読有)
- 20) Toyoda T, Nakamura K, (他 21 名) SNP analyses of growth factor genes EGF, TGFbeta-1, and HGF reveal haplotypic association of EGF with autism. *Biochem Biophys Res Commun* 360:715-720, 2007. (査読有)
- 21) Nishimura K, Nakamura K, (他 20 名) Genetic analyses of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene in autism. *Biochem Biophys Res Commun*, 356:200-206, 2007. (査読有)
- 22) Rashed R, Emara S, Shinozaki A, Imagawa T, Uehara M. Qualitative and quantitative studies of the inferior olivary complex in the water buffalo (*Buballus bubalis*). *J Vet Med Sci*. 2007, 69(2):143-7 (査読有)
- 23) Okamoto H, Miki T, Lee KY, Yokoyama T, Kuma H, Wang ZY, Gu H, Li HP, Matsumoto Y, Irawan S, Bedi KS, Nakamura Y, Takeuchi Y. Oligodendrocyte myelin glycoprotein (OMgp) in rat hippocampus is depleted by chronic ethanol consumption. *Neurosci Lett*. 406:76-80, 2006. (査読有)
- 24) Matsumoto Y, Tsukamoto Y, Miki T, Ogawa K, Lee KY, Yokoyama T, Satriotomo I, Li HP, Gu H, Wang ZY, Karasawa S, Ueda S, Sasaki F, Takeuchi Y. Age-related changes in growth hormone-immunoreactive cells in the anterior pituitary gland of Jcl:Wistar-TgN (ARGHGEN) INts rats (Mini rats). *Congenit Anom (Kyoto)*. 46:188-93, 2006. (査読有)
- 25) Nakamura K, Suzuki K, McCreary AC, Ashby CR Jr., The acute and chronic administration of 8-hydroxy -2-(di-n-propyl amino) tetralin significantly alters the activity of spontaneously active midbrain dopamine neurons in rats: An in vivo electrophysiological study. *Synapse*, 59:359-367, 2006. (査読有)
- 26) Nakamura K, Yamada K, (他 18 名) Evidence that variation in the peripheral benzodiazepine receptor (PBR) gene influences susceptibility to panic

disorder. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 141:222-226, 2006. (査読有)

27) Imagawa T, Shogaki K, Uehara M. Interaction between glycogen body cell and neuron: examination in co-culture system. J Vet Med Sci. 2006, 68(10):1081-7. (査読有)

[学会発表] (計 15 件)

- 1) Takeuchi Y, Yokoyama T, Miki T, Wang ZY, Yang W, Ueno M. Neuroprotective Effects of Rare Sugar against Ethanol Toxicity; An Electron Microscopic Study in Mice Hippocampus. Rare Sugar Congress 2006 in Kagawa, The 3rd Symposium of International Society of Rare Sugars, Takamatsu 2006 年 11 月 21 日-24 日 かがわ国際会議場
- 2) Yang W, Kaneko M, Matsumoto Y, Wang ZY, Yokoyama T, Miki T, Watt F, Funa K, Takeuchi Y. Activity of a novel PDGF b-receptor enhancer during the cell cycle and upon differentiation of neuroblastoma. 第 61 回日本解剖学会地方会 2006 年 11 月 11 日-12 日 広島大学
- 3) 三木崇範、横山俊史、李 京烈、岡本華代、山岡一平、襖田和敏、今川智敬、竹内義喜 長期アルコール摂取によるラット海馬のミエリン構成たんぱく質 mRNA の発現量変化 第 111 回日本解剖学会 2006 年 3 月 29 日-31 日 北里大学
- 4) 三木崇範、横山俊史、日下 隆、汪治宇、松本由樹、楊衛文、伊藤 進、竹内義喜 母子間相互作用の発達神経科学解析；母性剥奪による脳発達への影響 第 6 回日本赤ちゃん学会 2006 年 11 月 11 日-12 日 福井商工会議所ビル
- 5) Kaneko M, Yang W, Matsumoto Y, Watt F, Funa K. Activity of a novel PDGF beta-receptor enhancer during the cell cycle and upon differentiation of neuroblastoma. The 2nd IFOM-IEO, 5th-8th May 2006, IFOM-IEO Campus
- 6) Takeuchi Y, Xie Q, Matsumoto Y, Warita K, Miki T. Fos-immunoreactive neurons in the lateral central nucleus of amygdala activated by hypotension with special reference to the parabrachial nucleus in the rat. Italian Society of Neuroscience, 27th-30th September 2007, Palazzo della Ragione e Palazzo della Gran Guardia
- 7) Matsumoto Y, Kaneko M, Yang W, Watt F, Warita K, Miki T, Takeuchi Y, Funa K A

nobel enhancer of the PDGF beta-receptor gene activated during the differentiation of neuroblastoma through GATA factor. Italian Society of Neuroscience, 27th-30th September 2007, Palazzo della Ragione e Palazzo della Gran Guardia

- 8) Wang ZY, Miki T, Yokoyama T, Matsumoto Y, Warita K, Sumitani K, Lu F, Takeuchi Y Short-term ethanol exposure caused changes in neurotrophins and its receptors expression in mice cerebellum. 第 62 回日本解剖学会地方会 2007 年 10 月 27 日-28 日 川崎医科大学
- 9) 松本由樹、三木崇範、谷賀、割田克彦、汪治宇、竹内義喜 Early postnatal ethanol exposure alters the BDNF and neural interactions in the olfactory bulb. 第 113 回日本解剖学会 2008 年 3 月 27 日-29 日 大分大学
- 10) 竹内義喜、三木崇範、横山俊史、松本由樹、割田克彦、汪治宇、上野貴士、藤田守 Revaluation of anterograde synaptic transport of WGA-HRP in the rat. 第 114 回日本解剖学会 2009 年 3 月 28 日-30 日 岡山理科大学
- 11) 竹内義喜、松本由樹、三木崇範、横山俊史、割田克彦、汪治宇、矢倉富子、藤田守 WGA-HRP による順行性シナプス輸送：ラット迷走神経への Rab3A-siRNA 投与 第 3 2 回日本神経科学大会 2009 年 9 月 16 日-18 日 名古屋国際会議場
- 12) 松本由樹、三木崇範、割田克彦、汪治宇、矢倉富子、劉俊騫、竹内義喜 WGA 結合タンパクがもたらすシナプス膜輸送機構の新展開 第 64 回日本解剖学会地方会 2009 年 10 月 24 日-25 日 高知大学
- 13) Matsumoto Y, Miki T, Tsukamoto Y, Warita K, Wang ZY, Yakura T, Karasawa S, Ueda S, Takeuchi Y. Modulation of hypothalamopituitary axis in Mini rat: further studies with hypophysiotropic somatostatin and gonadotroph. The 8th World Congress on Neurohypophysial Hormones, 2009 年 9 月 4 日-8 日, 北九州国際会議場
- 14) Takeuchi Y, Matsumoto Y, Miki T, Warita K, Wang ZY, Yakura T, Liu JQ. A protein conjugation of WGA essential for transsynaptic tracer in neuronal system: application for Amyloid- β in vivo. International Symposium on Early Detection and Rehabilitation Technology of Dementia, 2009 年 12 月 11 日-12 日, 岡

山大学

15) Yakura T, Matsumoto Y, Miki T, Warita K, Wang ZY, Liu JQ, Mamoru F, Takeuchi Y, .
Non-vesicular synaptic transport: WGA-
HRP and Rab3A-siRNA studies 第115回日本
解剖学会 2010年3月28日-30日 岩手県民
会館

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹内 義喜 (TAKEUCHI YOSHIKI)
香川大学・医学部・教授
研究者番号：20116619

(2) 研究分担者

三木 崇範 (MIKI TAKANORI)
香川大学・医学部・准教授
研究者番号：30274294

松本 由樹 (MATSUMOTO YOSHIKI)
香川大学・医学部・助教
研究者番号：90335844

割田 克彦 (WARITA KATSUHIKO)
香川大学・医学部・助教
研究者番号：40452669

中村 和彦 (NAKAMURA KAZUHIKO)
浜松医科大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：80263911

今川 智敬 (IMAGAWA TOMOHIRO)
鳥取大学・農学部・准教授
研究者番号：20232605

横山 俊史 (YOKOYAMA TOSHIFUMI)
神戸大学・農学部・助教
研究者番号：10380156