

令和 5 年 6 月 25 日現在

機関番号：36102

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16623

研究課題名（和文）LDM/CYP51の髄鞘再生促進機構の解明に基づく脱髄疾患の新たな治療基盤の探索

研究課題名（英文）The Search for new therapeutic approaches for demyelination diseases based on the elucidation of the remyelination-promoting mechanism by LDM/CYP51

研究代表者

中島 健太郎（Nakashima, Kentaro）

徳島文理大学・神経科学研究所・助教

研究者番号：20449911

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）： Cuprizone誘発性脱髄モデルマウスを用いた解析の結果、ミクログリアに続き、髄鞘再生過程で脱髄部位へ浸潤してくるアストロサイトにおいて、コレステロール代謝の主要制御分子であるSREBP2と、それにより制御されるコレステロール代謝関連分子の発現増大が明らかとなった。これらの結果は、髄鞘の主要構成成分であるコレステロールが、髄鞘を形成するオリゴデンドロサイトではなく、髄鞘再生時にはアストロサイトから主に供給されていることを示唆している。このことから、髄鞘再生過程でのアストロサイトにおけるコレステロール代謝制御の理解が、脱髄疾患の新たな治療基盤創出に重要と考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多発性硬化症は、自己免疫的機序によって発症する炎症性脱髄疾患と考えられており、現在の治療薬は全て髄鞘に対する自己免疫反応の抑制に基づくものである。本研究で明らかとなったアストロサイトのコレステロール代謝制御による髄鞘再生促進についての基礎的知見は、従来とは異なるコンセプトでの脱髄性疾患治療法の開発に道を開くものである。オリゴデンドロサイトでのLDM/CYP51の機能的役割やアストロサイトを介した髄鞘再生促進の機序解明はこれからの課題であるが、活性化ミクログリアや反応性アストロサイトとの協調的なコレステロール代謝制御による髄鞘再生促進という観点は、脱髄疾患の新たな治療基盤になると期待される。

研究成果の概要（英文）： Analyses using a cuprizone-induced demyelination mouse model show increased expression of SREBP2, a key regulator of cholesterol metabolism, and cholesterol metabolism-related molecules regulated by SREBP2 in astrocytes that invade into the demyelinated lesion in remyelination phase following the invasion of microglia. These results suggest that cholesterol, a major component of myelin sheaths, is mainly supplied by astrocytes during remyelination rather than oligodendrocytes, which form the myelin sheath. Therefore, the modulation of cholesterol metabolism in astrocytes during remyelination may provide a new therapeutic approach based on the promotion of remyelination for demyelination diseases.

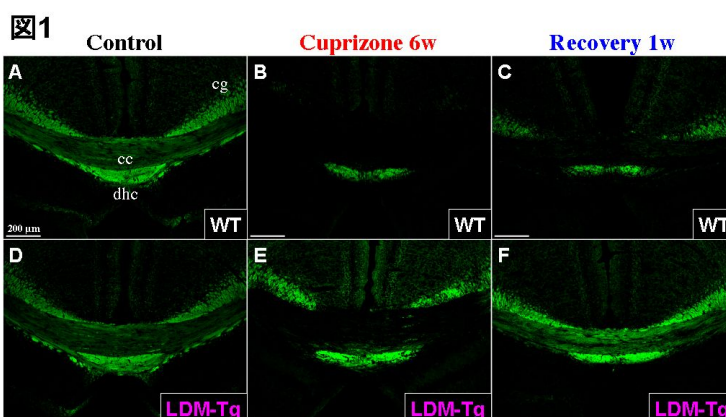
研究分野：分子神経病理

キーワード：多発性硬化症 脱髄 髄鞘再生 Cuprizone LDM CYP51 Lanosterol コレステロール

1. 研究開始当初の背景

全世界の罹患者が約 250 万人に達するといわれる多発性硬化症は、自己免疫的機序によって発症する炎症性脱髄疾患と考えられている(1)。その治療薬としてインターフェロン β (IFN- β) が広く用いられているが、相当数の non-responder も報告されている(2)。また、新たな分子標的薬も開発されているが、ナタリズマブのように顕著な効果を示す反面、進行性多巣性白質脳症のような深刻な副作用が報告されている例もある(3)。このような薬物治療の実情からも、この神経難病の克服には、病態の基礎を成す炎症反応の制御だけでなく、髄鞘再生不良を改善する髄鞘再生促進という治療アプローチの併用が鍵であると考えられる。髄鞘は、中枢神経系ではオリゴデンドロサイトによって形成されており、その主要な構成成分にコレステロールがある。末梢臓器で合成されたコレステロールは血液脳関門を通過できないため、髄鞘再生に必要なコレステロールは脳内で新たに合成されている。そのため、髄鞘再生過程では脳内コレステロールの代謝制御が非常に重要となる。

我々はこれまでに、コレステロール合成に関与する唯一のチトクロム P450 である Lanosterol 14 α -demethylase (LDM、CYP51) が生後発達過程においてオリゴデンドロサイトで発現し、髄鞘が形成される生後 14 日前後に発現のピークを示すこと、および cuprizone (CPZ) 誘発性脱髄後の髄鞘再生過程で顕著な発現増大が認められることを見出している。さらに、オリゴデンドロサイト特異的に発現している myelin proteolipid protein (PLP) 遺伝子のプロモーターを用いて作出した LDM 高発現トランスジェニックマウスでは、野生型マウスと比較して、CPZ 誘発脱髄の程度が軽微で、その後の髄鞘再生が亢進している傾向が認められた(図1)。これらの結果は、LDM の高発現が髄鞘再生を促進する可能性を示唆している。



2. 研究の目的

本研究の目的は、LDM-Tg マウスで見出された顕著な脱髄の軽減と髄鞘再生の促進の機序解明を通じて、脱髄疾患の髄鞘再生におけるコレステロール代謝制御の機能的意義を見出し、髄鞘再生促進による脱髄疾患の新たな治療基盤を見出すことである。

そこで本研究課題では、LDM-Tg と野生型マウスを用いた脱髄・髄鞘再生モデルにおけるコレステロール代謝関連分子の経時的な発現変動を明らかにすること。そして、髄鞘を形成するオリゴデンドロサイトだけでなく、脱髄に伴い病変部位へ浸潤してくる活性化ミクログリアや反応性アストロサイトの協調的な髄鞘再生への寄与を明らかにすることを目標とした。

3. 研究の方法

(1) 実験動物

LDM-Tg マウスは、C57BL/6J (野生型) マウスとの交配によりヘテロ接合体マウスとして系統を維持管理した。この遺伝子組換え動物は、「徳島文理大学遺伝子組換え実験安全管理規則」の承認を得て作製され、野生型マウスとともに「徳島文理大学における動物実験と動物の飼育及び保管等に関する規程」に則って維持管理された。

(2) CPZ 誘発性脱髄モデルマウスの作製

生後約 10 週の LDM-Tg マウスと野生型マウスに、0.3% (w/w) CPZ を含む粉末飼料を 6、7 週間投与して、実験的脱髄を誘発させた(脱髄モデル：以後 CPZ-6w、CPZ-7w と表記)。その後、CPZ を含まない通常固形飼料を 1 週間または 3 週間投与したマウスを髄鞘再生モデルとした(以後それぞれ Rec-1w、Rec-3w と表記)。CPZ 含有粉末飼料の代わりに通常粉末飼料で飼育したマウスを比較対照とした(以後 Control と表記)。

(3) Laser Capture Microdissection (LCM) による脳梁白質の Western blotting

マウス脳は、イソフルランによる吸入麻酔下で速やかに摘出した後、左右半球に分割し、一方を組織学的解析用に 4% パラホルムアルデヒド (PFA) で浸漬固定し、もう一方を生化学的解析用に未固定のまま包埋剤の中に入れて、液体窒素で急速凍結した。このブロックから厚さ 20 μ m の凍結切片を MembraneSlide (Leica) に貼付けた後、乾燥用シリカゲルにより 80 $^{\circ}$ C で乾燥させた。LCM システム (PALM MB Micro dissection system, Carl Zeiss) を用いて回収した脳梁白質部位に、Protease & Phosphatase inhibitor (Roche) を含む HBST 溶液 (10 mM HEPES (pH 7.5), 1 mM EDTA, 150 mM NaCl, 0.5% Triton X-100) を加え、攪拌・静置と超音波処理によりタンパク質を抽出した。遠心分離により上清を回収し、BCA Protein Assay Kit (Thermo Fisher Scientific) を用いて BSA による検量線から各検体のタンパク質濃度を定量した。12.5% ポリアクリルアミ

ドゲルを用いて SDS-PAGE を行い、PVDF メンブレンに転写した。5% スキムミルクでブロッキングし、抗 LDM 抗体 (自家製) 抗 SQS 抗体 (自家製) 抗 SREBP2 抗体 (Proteintech) 抗 LDLR 抗体 (Proteintech) を 4 で一晩反応させた。HRP 標識二次抗体 (Jackson ImmunoResearch) と反応させた後、化学発光試薬 (ImmunoStar Zeta, Fujifilm-Wako) により検出した。

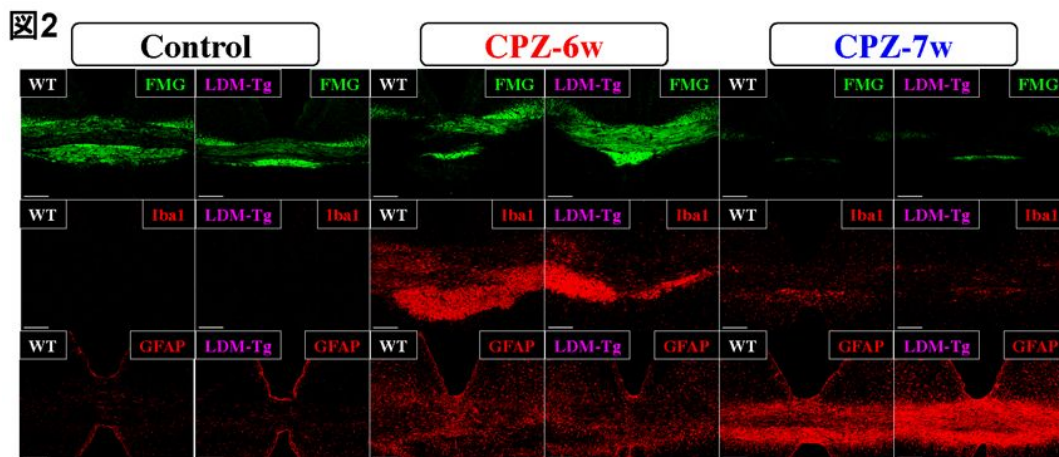
(4) 組織学的解析

マウス脳は、イソフルランによる吸入麻酔下で 4% PFA による灌流固定後に摘出し、4% PFA で一晩浸漬固定した。ショ糖置換の後、包埋・凍結し、12 μm の凍結切片を作製した。凍結切片を 75 の 0.05% citraconic acid 水溶液 (pH 7.4) で抗原賦活化処理した後、0.2% Triton X-100 を含む PBS (pH 7.2) (TritonX-PBS) で希釈した 5% 正常ロバ血清でブロッキング処理をした。TritonX-PBS で希釈した抗 GFAP 抗体 (EnCor) 抗 Iba1 抗体 (Fujifilm-Wako) 抗 SREBP2 抗体、抗 LDLR 抗体を 4 で一晩反応させ、蛍光 (Alexa488 または Cy3) 標識二次抗体 (Jackson ImmunoResearch) により検出した。核は、TO-PRO-3 (ThermoFisher Scientific) で染色した。脱髄の程度は、FluoroMyelin Green (ThermoFisher Scientific) により評価した。これらの標本は、共焦点レーザー走査型顕微鏡 (FV1000、オリンパス) で観察し、画像撮影した。

4. 研究成果

(1) 脱髄・髄鞘再生過程におけるグリア細胞の経時的変化

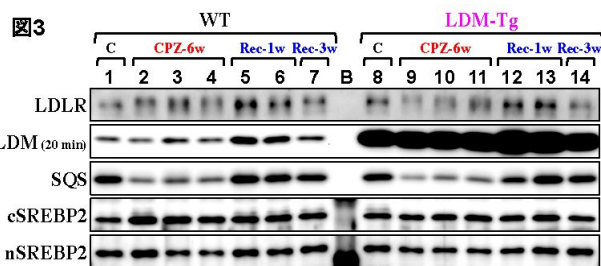
CPZ 誘発性脱髄モデルは、0.2~0.3% CPZ 含有粉末飼料の 4~6 週間の投与により急性的な脱髄を引き起こすことが知られており、CPZ 投与後 5~6 週目で脱髄がピークに達し、6~7 週目で内因性の髄鞘再生が見られることが報告されている (4)。そこで、我々は、急性的脱髄が認められる CPZ-6w、および内因性髄鞘再生が見られる CPZ-7w、髄鞘再生過程の Rec-1w の脳梁白質部の脱髄の程度とミクログリア、アストロサイトの挙動を野生型および LDM-Tg マウスを用いて組織学的手法により詳細に解析した。全ての標本は、CPZ 誘発性脱髄モデルの脱髄好発部位である脳梁白質部を共焦点レーザー顕微鏡により同一条件で撮影し比較解析した (図 2)。その結果、重度の脱髄が確認される CPZ-6w では、脳梁の脱髄病変部位に顕著なミクログリアの浸潤が認められた。一方、CPZ-7w ではミクログリアに替わってアストロサイトの顕著な浸潤が認められた。また、髄鞘再生過程 (Rec-1w) では、CPZ-7w よりさらに優位にアストロサイトが局在していた。これらの結果は、野生型および LDM-Tg マウスの両方で同様に認められ、これらの細胞が浸潤する面積は、脱髄の程度と相関していた。これは、病変部位への炎症性ミクログリアの浸潤と、それに続くアストロサイトの浸潤が、髄鞘再生に必要なステップであることを示唆している。ミクログリアは、脱髄に伴う免疫応答により病変部に蓄積し脱髄を増悪させる一方で、髄鞘の残骸除去を亢進させることで髄鞘再生を促進させる複雑な二面性を示すと考えられている。実際、薬剤 PLX3397 によりミクログリアを除去した場合、CPZ 誘発性脱髄を完全に抑制する一方、ミクログリアを活性化することでも脱髄が抑制されることが報告されている (4)。このミクログリアの多面的な複雑性については、その傷害性 (M1 型) または保護性 (M2 型) に代表される多様な極性転換の詳細が明らかになれば説明できるかもしれない (5)。CPZ 誘発性脱髄・髄鞘再生過程におけるこれらグリア細胞の経時的な挙動は、LDM-Tg マウスでも同様に認められたことから、LDM-Tg マウスでの脱髄の軽減は、オリゴデンドロサイトにおける LDM の高発現の直接的な影響であると考えられる。以上の結果から、脱髄過程のミクログリアによる過剰な炎症反応を必要最小限に抑制し、病変部位への速やかなアストロサイトの浸潤を促進することが、髄鞘再生促進の重要なポイントになると考えられる。



(2) 脱髄病変部の生化学的解析によるコレステロール代謝関連分子の発現変動

CPZ 誘発性脱髄・髄鞘再生過程における脱髄部位でのコレステロール代謝関連分子の発現変動を明らかにするため、未固定凍結切片から LCM により脳梁白質を回収し、Western blotting によりそれらの発現変動を解析した (図 3)。野生型および LDM-Tg マウスを用いて CPZ 誘発性脱髄モデル (CPZ-6w、Rec-1w、Rec-3w) を作製し、Sterol regulatory element-binding protein 2

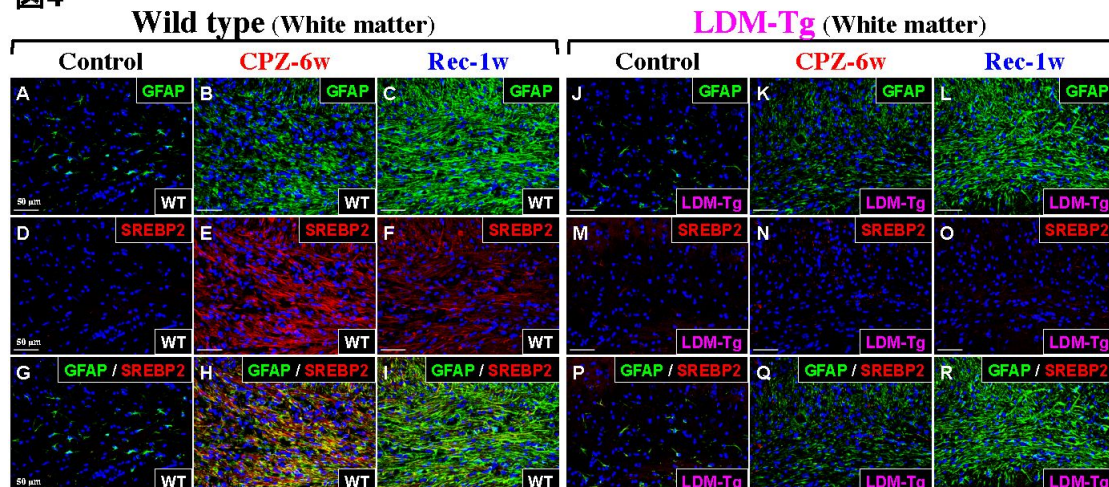
(SREBP2) Squalene synthase (SQS) Low density lipoprotein receptor (LDLR) LDM の発現変動を調べた。その結果、コレステロール合成の主要制御分子である SREBP2 は、CPZ-6w でその活性型が顕著に増大し、その後 Rec-1w と Rec-3w で漸減した。活性型と未活性型を合わせた SREBP2 の発現量は、Control と CPZ-6w に比べて Rec-1w と Rec-3w で増大しているようであった。また、SREBP2 により発現制御される SQS、LDLR、LDM は、Control に比べてその発現は全て CPZ-6w で減少し、Rec-1w で顕著に増大した後、Rec-3w で Control と同程度まで減少した。野生型と LDM-Tg マウスで同様の発現変動を示したが、LDM-Tg マウスでは野生型マウスに比べて僅かに SREBP2 の活性型が少ないようであり、脱髓の程度と相関しているようであった。小胞体膜上に局在する未活性型の SREBP2 は、細胞内コレステロール濃度が減少すると、SREBP cleavage activating protein と共にゴルジ体へ輸送され、切断を受けて活性型となり、核内に移行後、転写因子として働く。これらの結果は、脱髓によるコレステロールの減少に反応して髓鞘再生に必要なコレステロールを合成するために SREBP2 の活性型が増大したと考えられる。これまでに、CPZ 誘発性脱髓時 (5~6 週目) にコレステロール代謝関連分子群が発現低下していることは報告されていたが (5) SREBP2 の活性型がこの時期に未活性型に対して相対的に増大していることは知られていない。一方、SREBP2 により誘導されるコレステロール代謝関連分子は CPZ 投与を中止した後の髓鞘再生過程で発現増大しており、この結果は、SREBP2 によるコレステロール代謝関連分子の発現制御が、何らかの理由で抑制されている可能性を示唆している。CPZ-6w~7w は、脱髓部位においてミクログリアとアストロサイトの入れ替わるタイミングであるため、過剰な炎症性ミクログリアを効率的に抑制することが、その後の効率的な髓鞘再生に繋がるかもしれない。



(3) 脱髓・髓鞘再生過程におけるコレステロール代謝関連分子の組織病理学的解析

脱髓・髓鞘再生過程では、脱髓病変形成に加えミクログリアとアストロサイトの顕著な浸潤が認められたことから、生化学的解析におけるコレステロール代謝関連分子の発現変動の実態を明らかにするため、これらの分子について組織病理学的解析を行った。その結果、SREBP2 ならびに、その制御分子であるコレステロール代謝関連分子 (SQS、LDLR、DHCR24、LDM) は、全て脱髓病変に浸潤してきたアストロサイトで発現が認められた (図 4)。LDM-Tg マウスでも同様の結果が得られたが、脱髓が軽度で髓鞘再生が亢進している検体では、その発現の程度は低かった。これらの結果は、生化学的解析結果と非常によく相関しており、CPZ 誘発性脱髓モデルマウスの髓鞘再生過程では、髓鞘再生に必要なコレステロールをアストロサイトが供給している可能性が示唆された。CPZ 誘発性の急性脱髓では、オリゴデンドロサイトでのコレステロール関連分子の発現が抑制されているにも関わらず、髓鞘再生が見られることから、リポタンパク質を介した細胞外からのコレステロールの取り込みによる髓鞘再生の可能性が示唆されている (5)。このことから、CPZ 誘発性脱髓後の髓鞘再生において、アストロサイトからオリゴデンドロサイトへのコレステロール供給の可能性が考えられる。実際、オリゴデンドロサイト特異的にコレステロール合成能を欠損した遺伝子改変マウスにおいて、生後 20 日で野生型マウスの 70% 以上のコレステロール含量の髓鞘を形成でき、生後 100 日では、白質の厚さに差はあるものの、実質的な差はなくなることが知られている。さらに、その遺伝子改変マウスの脳ではアストロサイトの増大とコレステロール代謝関連分子の発現が確認されており、

図 4



ApoE と low-density lipoprotein receptor related protein (LRP) を介したコレステロールのオリゴデンドロサイトへの水平移動が示唆されている(6)。髄鞘再生においてコレステロール合成は律速であるため、脳血液関門によりコレステロールの供給に制限のある中枢神経系においては、コレステロール確保のための冗長性は重要であると考えられる。これらのことから、髄鞘再生過程におけるアストロサイトからオリゴデンドロサイトへのコレステロールの水平移動は、髄鞘再生促進に基づく新たな治療ターゲットになる可能性がある。

(4) まとめ

本研究課題では、CPZ 誘発性脱髄の病変部位への炎症性ミクログリアの浸潤と、髄鞘再生過程での顕著なアストロサイトの脱髄部位への浸潤を明らかにした。また、脱髄部位へ浸潤してきたアストロサイトにおいて、コレステロールの主要制御因子である SREBP2 の活性型の増加と、その発現増大、それに続くコレステロール代謝関連分子の発現増大が明らかになった。これらの結果は、CPZ 誘発性脱髄後の髄鞘再生が、髄鞘残骸のミクログリアによる貪食除去、髄鞘再生に必要なコレステロールを供給するためのアストロサイトの脱髄部位への浸潤、アストロサイトでのコレステロール合成の亢進とオリゴデンドロサイトへの供給という過程を経て進んでいくことを示唆している。LDM-Tg マウスにおいても同様の結果が確認されたが、脱髄の程度が軽微であることに相関して、ミクログリアとアストロサイトの浸潤は野生型に比べて少ない個体が多く、脱髄部位のアストロサイトでの SREBP2 ならびにその制御分子の発現の程度は、野生型マウスよりも低かった。LDM-Tg マウスでの脱髄の軽減と髄鞘再生の促進の機序を明らかにすることはできなかったが、これは、LDM-Tg マウスでの LDM 高発現の影響が、オリゴデンドロサイトのみ限定されていることを示唆している。これまでの報告から、LDM が関与する反応の前後のコレステロール中間体が、オリゴデンドロサイト前駆細胞の分化・成熟を促進することが示唆されており(7)、LDM-Tg マウスでは脱髄に拮抗してオリゴデンドロサイトの分化・成熟が亢進しているのかもしれない。また、脱髄部位の炎症性オリゴデンドロサイトがコレステロール中間体であるデスモステロールの産生を介して髄鞘再生を促進することが報告されており、コレステロールの代謝制御は、髄鞘の構成成分としてだけでなく、髄鞘再生促進のための重要なシグナル分子であることも示唆されている(8)。LDM-Tg マウスにおける脱髄の軽減と髄鞘再生の促進の機序解明には、LDM の基質および代謝物によるオリゴデンドロサイトの分化・成熟過程のさらなる解析が必要であると考えられる。

多発性硬化症に代表される脱髄疾患の治療には、これまでの炎症反応の抑制に加え、髄鞘再生に必須のコレステロールの代謝制御と、シグナル分子としてのコレステロール中間体の理解が非常に重要である。特に、髄鞘再生過程でのアストロサイトのコレステロール代謝制御について知見を集積し、オリゴデンドロサイトやミクログリアとの協調的な髄鞘再生について理解を深めることが、新たな治療基盤の創出に非常に重要になると考えられる。

<引用文献>

1. Dendrou, C.A., Fugger, L., Friese, M.A. (2015) Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat. Rev. Immunol.* **15**(9):545-58
2. Sormani, M.P., Stefano, N.D. (2013) Defining and scoring response to IFN- β in multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* **9**(9):504-12
3. Warnke, C., Olsson, T., Hartung, H.P. (2015) PML: The Dark Side of Immunotherapy in Multiple Sclerosis. *Trends Pharmacol. Sci.* **36**(12):799-801
4. Zirngibl, M., Assinck, P., Sizov, A., Caprariello, A.V., Plemel, J.R. (2022) Oligodendrocyte death and myelin loss in the cuprizone model: an updated overview of the intrinsic and extrinsic causes of cuprizone demyelination. *Mol. Neurodegener.* **17**(1):34
5. Sen, M.K., Mahns, D.A., Coorsen, J.R., Shortland, P. J. (2022) The roles of microglia and astrocytes in phagocytosis and myelination: Insights from the cuprizone model of multiple sclerosis. *Glia* **70**(7):1215-1250
6. Saher, G., Brügger, B., Lappe-Siefke, C., Möbius, W., Tozawa, R., Wehr, M.C., Wieland, F., Ishibashi, S., Nave, K.A. (2005) High cholesterol level is essential for myelin membrane growth. *Nat. Neurosci.* **8**(4):468-475
7. Hubler, Z., Allimuthu, D., Bederman, I., Elitt, M.S., Madhavan, M., Allan, K.C., Shick, H.E., Garrison, E., Karl, M.T., Factor, D.C., Nevin, Z.S., Sax, J.L., Thompson, M.A., Fedorov, Y., Jin, J., Wilson, W.K., Giera, M., Bracher, F., Miller, R.H., Tesar, P.J., Adams, D.J. (2018) Accumulation of 8,9-unsaturated sterols drives oligodendrocyte formation and remyelination. *Nature* **560**(7718):372-376
8. Berghoff, S.A., Spieth, L., Sun, T., Hosang, L., Schlaphoff, L., Depp, C., Düking, T., Winchenbach, J., Neuber, J., Ewers, D., Scholz, P., Meer, F.V.D., Cantuti-Castelvetri, L., Sasmita, A.O., Meschkat, M., Ruhwedel, T., Möbius, W., Sankowski, R., Prinz, M., Huitinga, I., Sereda, M.W., Odoardi, F., Ischebeck, T., Simons, M., Stadelmann-Nessler, C., Edgar, J.M., Nave, K.A., Saher, G. (2021) Microglia facilitate repair of demyelinated lesions via post-squalene sterol synthesis. *Nat. Neurosci.* **24**(1):47-60

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1 . 発表者名 Kentaro Nakashima, Kyoka Tsukuda, Raimu Kohara, Hikaru Fukui, Maho Saito, Ryoma Kawada, Si-Young Song
2 . 発表標題 Remyelination following demyelination induced by cuprizone is accelerated by oligodendrocyte-specific up-regulation of Lanosterol 14 alpha-demethylase (LDM, CYP51)
3 . 学会等名 The 45th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Kyoka Tsukuda, Takashi Kubota, Aoi Chiba, Takashi Tominaga, Yasushi Kishimoto, Kentaro Nakashima, Takashi Tominaga
2 . 発表標題 A Cuprizone-induced neuroinflammation mouse model with prepulse inhibition deficit exhibited a complementary tyrosine hydroxylase abundance ratio in the prefrontal cortex and midbrain
3 . 学会等名 The 45th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Kyoka Tsukuda, Takashi Kubota, Aoi Chiba, Takashi Tominaga, Yasushi Kishimoto, Kentaro Nakashima
2 . 発表標題 Behavioral disorders and expression changes of the tyrosine hydroxylase in Cuprizone-induced neuroinflammation mouse model with schizophrenia-like symptoms
3 . 学会等名 Society for Neuroscience, 2022 (国際学会)
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Kyoka Tsukuda, Takashi Kubota, Aoi Chiba, Takashi Tominaga, Yasushi Kishimoto, Kentaro Nakashima
2 . 発表標題 Immunohistochemical analyses for molecules relating to schizophrenia in short-term treated mice by cuprizone with impairment of prepulse inhibition
3 . 学会等名 The 45th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4 . 発表年 2022年

1. 発表者名	Kentaro Nakashima, Kyoka Tsukuda, Raimu Kohara, Hikaru Fukui, Maho Saito, Chisato Takahashi, Ryoma Kawada, Si-Young Song
2. 発表標題	Highly expression of Lanosterol 14 alpha-demethylase (LDM, CYP51) in oligodendrocyte enhances remyelination following demyelination induced by cuprizone
3. 学会等名	The 44th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Kyoka Tsukuda, Takashi Kubota, Aoi Chiba, Yasushi Kishimoto, Kentaro Nakashima
2. 発表標題	A mouse model of acute neuroinflammation induced by short-term exposure to Cuprizone show psychobehavioral disorders similar to schizophrenia
3. 学会等名	The 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Kyoka Tsukuda, Takashi Kubota, Aoi Chiba, Takashi Tominaga, Yasushi Kishimoto, Kentaro Nakashima
2. 発表標題	Acute neuroinflammation induced by short-term treatment with Cuprizone leads to behavioral disorders similar to schizophrenia
3. 学会等名	The 80th Fujihara seminar
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Kyoka Tsukuda, Takashi Kubota, Aoi Chiba, Takashi Tominaga, Yasushi Kishimoto, Kentaro Nakashima
2. 発表標題	A mouse model of neuroinflammation induced by short-term exposure to Cuprizone show behavioral symptoms similar to schizophrenia
3. 学会等名	The 12th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan -Chugoku/shikoku branch-
4. 発表年	2021年

〔図書〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------