

平成22年 5月20日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2009

課題番号：20790061

研究課題名（和文） グルタミントランスポーターによる脳内細胞生存調節機構

研究課題名（英文） Regulatory mechanisms of cell survival by glutamine transporter in the brain

研究代表者

中道 範隆（NAKAMICHI NORITAKA）

金沢大学・薬学系・准教授

研究者番号：10401895

研究成果の概要（和文）：アストロサイトに発現するグルタミントランスポーター（GlnT）の生理学的あるいは病態生理学的役割を解明する目的で、GlnTがアストロサイトの酸化ストレス抵抗性あるいは神経細胞の生存に及ぼす影響を検討した。その結果、アストロサイトに発現するGlnTは、アストロサイトの酸化ストレス感受性を増大させる可能性、および神経細胞死に対しては神経栄養因子の放出による保護効果を発揮する可能性を示した。

研究成果の概要（英文）：To elucidate physiological and pathological role of glutamine transporters (GlnTs) expressed on astrocytes, we examined affects of GlnTs on the resistibility to the oxidative stress in astrocytes or the vulnerability to the neurotoxicity. As a result, it was suggested that GlnTs may be functionally expressed on astrocytes to increase the sensitivity to the oxidative stress in astrocytes or to protect neurons from the neurotoxicity through the release of neurotrophic factors.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：細胞薬理学

科研費の分科・細目：薬学・生物系薬学

キーワード：脳・神経、脳神経疾患、神経科学、薬理学、輸送担体

## 1. 研究開始当初の背景

我々は研究開始当初までに、半定量的RT-PCR解析および<sup>3</sup>Hグルタミン（Gln）輸送活性測定実験から、神経伝達物質グルタミン酸（Glu）の前駆物質であるGlnの輸送を

担うGlnトランスポーター（GlnT）が神経細胞だけでなく、アストロサイトにおいても機能的に発現することを見出した。アストロサイトにグリア細胞活性化薬であるリポポリサッカライド（LPS）を曝露すると、GlnT mRNA発現の減少とともに、<sup>3</sup>HGln輸送活性の有

意な減少が認められた。また、GlnT プロモーター領域をレポーターベクターに組み込み、一過的に培養アストロサイトにトランスフェクションしたのち LPS 曝露を行ったところ、濃度依存的なルシフェラーゼ活性の減少が観察された。したがって、LPS 曝露によるアストロサイト活性化に伴い、GlnT は転写活性の低下を介する負の調節を受けるものと推察される。LPS 曝露を行ったアストロサイトに過酸化水素を 2 時間曝露後に MTT 解析を行ったところ、著明な細胞死保護作用が観察された。さらに、この過酸化水素による細胞死は GlnT 阻害薬の添加または細胞外 Gln の濃度を減少させることによって、著明に防御されることが明らかとなった。以上の結果より、活性化アストロサイトは GlnT の負の調節に伴い、酸化ストレス抵抗性を獲得するものと推察される。これらの知見からアストロサイトの酸化ストレス抵抗性出現には、脳内における細胞活性化の動静や細胞外 Gln 濃度変化による制御が関与する可能性が示唆される。GlnT との直接的な相関性は未だ不明であるが、実際にアルツハイマー病患者において脳脊髄液中の Gln 濃度が異常な高値を示すことが報告されており、Gln 輸送を担う GlnT がこのような病態時において非常に重要な働きを発揮することは十分に推察される。このような観点から、GlnT によるアストロサイトの酸化ストレス抵抗性獲得メカニズムの解明研究を試みようとして着想するに至った。

## 2. 研究の目的

脳虚血およびアルツハイマー病やパーキンソン病等の神経変性疾患において、大量の神経細胞死が起こることがよく知られている。このような病態時では、症状の進行とともに患者が社会的な生活から逸脱するという非常に由々しき事態が認められる。しかしながら、このような疾患の根本的治療法は未だ確立されておらず、神経細胞の脱落や変性に対する治療戦略の展開は、厚生と福祉の両面において社会的必然性と緊急性を要する課題である。この神経細胞死の機序に関しては不明な点が多く残されており、活性酸素や一酸化窒素あるいは Glu が神経細胞死を引き起こす可能性が示されている。さらに、グリア細胞の活性化がこのような病態の発症や修復に深く関与するという報告が散見されるが、決定的な治療理論構築には至らないのが現状である。中枢神経系に存在するグリア細胞のうち、アストロサイトは神経系構築や細

胞外液恒常性維持、あるいは血液脳関門形成などに重要な役割を果たす。さらに、脳病態発生時には情報を探知し活性化アストロサイトとなり修復に関与することが知られている。

一方、非興奮性アミノ酸である Gln は、エネルギー代謝や、核酸、蛋白質および脂質合成、そして窒素供与体としての役割等、ほとんど全ての細胞の機能と構造の維持に広く関与するばかりでなく、哺乳動物中枢神経系においては、興奮性アミノ酸である Glu および抑制性アミノ酸である  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) の前駆物質としての機能を有する。Glu 性神経細胞では、細胞外から取り込まれた Gln はグルタミンナーゼの働きにより Glu へと変換されるが、この Glu はシナプス小胞膜に発現する小胞型 Glu トランスポーターの働きによりシナプス小胞内に貯蔵されたのち、シグナルに応答して開口放出される。放出された Glu は Glu 受容体にシグナルを伝達したのち、Glu トランスポーターの働きによりアストロサイト内に取り込まれて、Glu シグナル伝達は終止する。アストロサイト内では、Glu は Gln シンテターゼの働きにより、Gln に変換された後、細胞外に放出され、再び神経細胞に供給される。この一連の反応は Gln/ Glu サイクルと呼ばれている。したがって、正常な Glu 性神経伝達のためには、Gln は非常に重要な意味を持つ。近年、小脳顆粒細胞において GlnT がクローニングされ、この GlnT が神経細胞における Gln 輸送に大きく関与すると考えられている。しかしながら、グリア細胞内に見出される Gln は Glu 供給物質としての位置づけであり、Gln の輸送担体とともにその生理学的あるいは病態生理学的役割については十分に解明されていない。そこで、本研究ではグリア細胞に発現する GlnT の生理学的および病態生理学的役割の究明研究に着手することとした。

## 3. 研究の方法

### (1) GlnT 遺伝子導入法

#### ① ラット GlnT Coding 領域の獲得

GlnT Coding 領域をラット大脳皮質由来初代培養神経細胞の cDNA を鋳型とした RT-PCR 法によって獲得した。獲得した PCR 産物を pT7-Blue Vector に組み込み、制限酵素で一晩反応させた後、電気泳動により精製した。その後、抽出し、発現ベクター (pcDNA3.1) のマルチクローニングサイトに組み込み、GlnT 過剰発現に用いた。

## ②GlnT 過剰発現

大脳皮質由来培養アストロサイトに 2 µg/well の pcDNA3.1-GlnT を、リポフェクタミン Plus (Invitrogen) を用いてトランスフェクションした。また、コントロールとして pcDNA3.1 を用いた。トランスフェクション 24 時間後にメディアウム交換を行い、さらに 24 時間後に実験に用いた。

## ③GlnT 安定発現株の作製

C6 Glioma 細胞に 2 µg/well の pSI-GlnT、pSI-EGFP および pcDNA3.1 を、リポフェクタミン Plus を用いてトランスフェクションした。また、コントロールとして pSI を用いた。トランスフェクション 24 時間後に、細胞を φ90 mm シャーレに継代し、1 日後から 750 µg/ml の濃度で G418 を添加した。約 10 日後、EGFP が発現しているコロニーを回収し、GlnT 安定発現株の作製を行った。

## (2)細胞生存率測定法

### ①MTT assay 法

細胞のミトコンドリア活性を測定することにより細胞生存率を評価した。細胞に過酸化水素曝露を行った後、MTT 溶液 (5 mg/ml) で 1 時間インキュベートし、0.04% HCl/Isopropanol を MTT と同量加えた。ソニケーションにより細胞を破碎してから、振盪により均一な細胞懸濁液とした。懸濁液を 96 穴プレートに移し取り、550 nm の吸光度をマイクロプレートリーダー (Molecular Devices 社製) で測定し、細胞生存率を評価した。

### ②核染色法

過酸化水素曝露後の細胞を、10 µg/ml の Hoechst 33342 と 5 µg/ml の propidium iodide (PI) で 10 分間インキュベートし、蛍光顕微鏡 (キーエンス) により観察を行った。Hoechst 33342 と PI に対し、それぞれ V 励起と G 励起を用いた。Hoechst 33342 陽性細胞を全細胞、PI 陽性細胞を死細胞として、細胞生存率を評価した。

### ③免疫染色法

海馬由来初代培養神経細胞に 1 時間の Glu 曝露を行い、GlnT 安定発現 C6 Glioma 細胞から得られたコンディション培地中で 24 時間培養した後、細胞を洗浄してから 10% Hormalin Neutral Buffer Solution で 4°C、20 分間固定した。その後、100% メタノールで室温、20 分間膜透過処理を行い、細胞を洗浄した後、抗 MAP-2 抗体と 4°C で一晩反応させた。次に、蛍光標識された 2 次抗体と 4°C

で一晩反応させ、細胞を洗浄してから共焦点レーザー顕微鏡 (Carl Zeiss 社) により観察を行った。Hoechst 33342 陽性細胞を全細胞、MAP-2 陽性細胞を生細胞として、細胞生存率を評価した。

### (3)半定量的 RT-PCR 法

各日数培養した細胞から、核酸抽出試薬 ISOGEN を用いて Total RNA を抽出した。得られた Total RNA 1 µg を逆転写酵素と反応させることにより、cDNA を調製した。この cDNA を鋳型として、Recombinant Taq DNA ポリメラーゼ (Takara) を用いた PCR 反応を行った。PCR 反応は PCR 産物の生成量が直線的に増加する範囲内からサイクル数を選択し、GlnT および GAPDH の場合、1 サイクルは変性 (95.0°C、1 分)、アニーリング (58.0°C、1 分) および伸張反応 (72.0°C、1 分) で行った。アガロース電気泳動後、それぞれのバンドの濃さを測定し、GAPDH に対する GlnT 発現量の比を算出した。

### (4)高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法

PBS で細胞を洗浄後、直ちに氷冷した 50 µl/well の 0.2 M PCA を加え、細胞をソニケーターでホモジナイズし、10 µl を蛋白量測定に、40 µl をアミノ酸分析用にサンプルチューブに分取した。アミノ酸分析用のチューブを 12,000 rpm で 10 分遠心して除蛋白し、その上清 30 µl に 4 µl の 1 M KHCO<sub>3</sub> を加えて中和後、15 分間氷冷してから 12,000 rpm で 10 分遠心し、K-PCA を沈殿させた。その後、上清 20 µl を別のサンプルチューブに回収し、20 µl の OPA 誘導体化試薬 (5 mg/ml o-phthalaldehyde、1% 2-mercaptoethanol、0.36 M K-borate、pH 10.4) を加え、2 分後に溶出液で 10 倍に希釈して、直ちに 200 µl を分析カラム (Waters、Nova Pak C18、3.9 x 300 mm) にインジェクトした。溶出はプログラマブルポンプ (SHIMADZU、LC-9A) により 20 mM リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6.0) とアセトニトリルの 70% までの直線勾配で行った。誘導体化アミノ酸は蛍光モニター (SHIMADZU、RF-10XL、340 nm 励起フィルター、450 nm 蛍光フィルター) により検出した。

## 4. 研究成果

### (1)アストロサイトの酸化ストレス抵抗性に対する GlnT の影響

大脳皮質由来培養アストロサイトにおける酸化ストレス細胞死に対する GlnT 遺伝

子過剰発現の影響を検討する目的で、pcDNA3.1-GlnT とコントロールとして pcDNA3.1 をトランスフェクションした細胞に、50  $\mu\text{M}$  および 100  $\mu\text{M}$  の過酸化水素曝露を 2 時間行った後、細胞生存率を測定した。また、GlnT の過剰発現を確認するため、半定量的 RT-PCR 解析を行った。その結果、pcDNA3.1-GlnT をトランスフェクションすることによって GlnT mRNA 発現の有意な増加が確認された。また、過酸化水素曝露による MTT 還元活性の減少は、GlnT を過剰発現することにより促進された。

大脳皮質由来培養アストロサイトにおいて、GlnT 遺伝子過剰発現により酸化的ストレス細胞死が増悪されたことから、この GlnT による酸化的ストレス感受性調節メカニズム解明のため、GlnT 安定発現 C6 Glioma 細胞株の樹立を行った。C6 Glioma 細胞に発現ベクターである pSI-GlnT と pSI-GFP の遺伝子導入を行い、G418 を用いて細胞のコロニー選択を行った。また、pSI Empty ベクターをコントロールとして用いた。その結果、GlnT 遺伝子を高発現している複数のクローンの作製に成功した。その中から継代過程による発現の安定性を確認できたクローンを以後の実験で用いることとした。

作製した GlnT 安定発現 C6 Glioma 細胞を用いて GlnT の機能性を検討する目的で、細胞内アミノ酸濃度を HPLC 法により測定した。その結果、細胞内 Gln 濃度は GlnT 安定発現株において、エンブティベクター株に比べ著明に増加していた。しかしながら、細胞内 Glu 濃度に関しては有意な差は認められなかった。

GlnT 安定発現 C6 Glioma 細胞における酸化的ストレス感受性を解析する目的で、過酸化水素曝露に伴う細胞死を検討した。2.5 時間の 100  $\mu\text{M}$  と 200  $\mu\text{M}$  の過酸化水素曝露を行った後、細胞生存率を解析するために MTT assay を行ったところ、GlnT 安定発現株ではエンブティ株に比べ、過酸化水素曝露に伴い有意な MTT 還元活性の低下が引き起こされた。次に、この MTT 還元活性の低下が細胞死によるものかをさらに詳細に検討する目的で、PI と Hoechst 33342 染色を行った。その結果、Hoechst 33342 と PI 染色の場合においても、GlnT 安定発現株ではエンブティ株に比べ、過酸化水素曝露に伴い著明な PI 陽性細胞数の増加が観察された。

(2)アストロサイトに発現する GlnT が神経細胞の生存に及ぼす影響

*In vivo* においてアストロサイトは神経細

胞と時空間的に密接な関係を保ち、神経細胞の生存や細胞死に積極的に関与していることがよく知られている。そこで、アストロサイトに発現する GlnT による細胞機能調節が Glu 神経細胞死に与える影響を解析する目的で、GlnT 安定発現 C6 Glioma 細胞株を用いて検討した。

まず、Glu 細胞死が著明に現れることが知られている海馬由来初代培養神経細胞を用いて、Glu 神経細胞死を検討した。細胞生存率は、1 時間の Glu 曝露を神経細胞に行ってから、24 時間後に MAP-2 抗体を用いた免疫染色および Hoechst33342 による核染色を行い、視野あたりの Hoechst33342 陽性細胞数に対する MAP-2 抗体陽性細胞数の割合で細胞生存率を評価した。その結果、添加する Glu 濃度依存的に MAP-2 陽性細胞数の割合が減少したが、この減少は 100  $\mu\text{M}$  以上で最大反応となった。よって、以下の実験では、100  $\mu\text{M}$  Glu を用いて実験を行った。

この Glu 神経細胞死に対してアストロサイトに発現する GlnT がどのような影響を及ぼすのかを検討する目的で、GlnT 安定発現 C6 Glioma 細胞からコンディション培地を回収し、このコンディション培地中における Glu 神経細胞死を検討した。その結果、100  $\mu\text{M}$  Glu は著明に MAP-2 陽性細胞数の割合を減少させたが、この減少はエンブティベクター株のコンディション培地を用いることによって有意に回復した。さらにこの回復効果は、エンブティベクター株に比べ、GlnT 安定発現株において、有意に増強された。

GlnT 安定発現 C6 Glioma 細胞におけるコンディション培地が Glu 神経細胞死を回復させたことから、何らかの液性因子が神経細胞に作用している可能性が考えられた。アストロサイトは多数の神経栄養因子を産生することで、神経細胞の機能調節を担っていることが知られていることから、次に GlnT の神経栄養因子産生に対する影響を検討する目的で、GlnT 安定発現株における神経栄養因子 (Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF)、Nerve Growth Factor (NGF)、Neurotrophin-4/5 (NT4/5)、Epidermal Growth Factor (EGF)) 発現量およびアストロサイトマーカーである GFAP 発現量を半定量 RT-PCR 法を用いて検討した。その結果、GlnT 安定発現株における GDNF、EGF および GFAP 発現量に著明な変化は認められなかったが、NGF および NT4/5 発現量においてはエンブティベクター株に比べ有意な増加が認められた。

以上の結果より、アストロサイトにおける GlnT の発現量増加は、アストロサイトの酸化的ストレス脆弱性を惹起するだけでなく、神経毒性に対しては神経栄養因子の誘導を介した保護作用を発揮する可能性が示された。本研究結果より、GlnT が神経細胞やアストロサイトといった中枢神経系構成細胞の生存調節に重要な役割を担っていることが明らかとなったので、今後さらにその詳細なメカニズムを解明することにより、現在発症機構が不明な難治性神経変性疾患の発症機構やあるいは治療法に画期的な知見をもたらすことが期待される。

#### 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 12 件)

1. Fukumori, R., Nakamichi, N., Takarada, T., Kambe, Y., Matsushima, N., Moriguchi, N., Yoneda, Y.: Inhibition by 2-methoxy-4-ethylphenol of Ca<sup>2+</sup> influx through acquired and native N-methyl-D-aspartate-receptor channels. *J. Pharmacol. Sci.*, 112(3), 273-281, 2010. 査読有
2. Takarada, T., Tamaki, K., Takumi, T., Ogura, M., Ito, Y., Nakamichi, N., Yoneda, Y.: A protein-protein interaction of stress-responsive myosin VI endowed to inhibit neural progenitor self-replication with RNA binding protein, TLS, in murine hippocampus. *J. Neurochem.*, 110(5), 1457-1468, 2009. 査読有
3. Nakamichi, N., Ishioka, Y., Hirai, T., Ozawa, S., Tachibana, M., Nakamura, N., Takarada, T., Yoneda, Y.: Possible promotion of neuronal differentiation in fetal rat brain neural progenitor cells after sustained exposure to static magnetism. *J. Neurosci. Res.*, 87(11), 2406-2417, 2009. 査読有
4. Gu, B., Nakamichi, N., Zhang, W. S., Nakamura, Y., Kambe, Y., Fukumori, R., Takuma, K., Yamada, K., Takarada, T., Taniura, H., Yoneda, Y.: Possible protection by notoginsenoside R1 against neurotoxicity of N-methyl-D-aspartate receptor composed of an NR1/NR2B heteromeric assembly. *J. Neurosci. Res.*, 87(9), 2145-2156, 2009. 査読有
5. Nakamichi, N., Takarada, T., Yoneda, Y.: Neurogenesis mediated by GABA and glutamate signaling. *J. Pharmacol. Sci.*, 110(2), 133-149, 2009. 査読有
6. Nakamichi, N., Yoshida, K., Ishioka, Y., Makanga, J. O., Fukui, M., Yoneyama, M., Kitayama, T., Nakamura, N., Taniura, H., Yoneda, Y.: Group III metabotropic glutamate receptor activation suppresses self-replication of undifferentiated neocortical progenitor cells. *J. Neurochem.*, 105(5), 1996-2012, 2008. 査読有
7. Fukui, M., Nakamichi, N., Yoneyama, M., Yoshida, K., Ozawa, S., Kitayama, T., Nakamura, N., Taniura, H., Yoneda, Y.: Upregulation of ciliary neurotrophic factor expression by GABA<sub>A</sub> receptors in undifferentiated neural progenitors of fetal mouse brain. *J. Neurosci. Res.*, 86(12), 2615-2623, 2008. \*Equally contributed. 査読有
8. Kambe, Y., Nakamichi, N., Georgiev, D. D., Nakamura, N., Taniura, H., Yoneda, Y.: Insensitivity to glutamate neurotoxicity mediated by N-methyl-D-aspartate receptors in association with delayed mitochondrial membrane potential disruption in cultured rat cortical neurons. *J. Neurochem.*, 105(5), 1886-1900, 2008. 査読有
9. Yoneyama, M., Nakamichi, N., Fukui, M., Kitayama, T., Georgiev, D. D., Makanga, J. O., Nakamura, N., Taniura, H., Yoneda, Y.: Promotion of neuronal differentiation through activation of NMDA receptors transiently expressed by undifferentiated neural progenitor cells in fetal rat neocortex. *J. Neurosci. Res.*, 86(11), 2392-2402, 2008. 査読有
10. Fukui, M., Nakamichi, N., Yoneyama, M., Ozawa, S., Fujimori, S., Takahata, Y., Nakamura, N., Taniura, H., Yoneda, Y.: Modulation of cellular proliferation and differentiation through GABAB receptors expressed by undifferentiated

neural progenitor cells isolated from fetal mouse brain. *J. Cell. Physiol.*, 216 (2), 507-519, 2008. 査読有

[学会発表] (計57件)

1. 佐古 彩, 小椋 正人, 中道 範隆, 宝田 剛志, 米田 幸雄 (2010) グリア細胞におけるグルタミントランスポーターの細胞内局在. 第83回日本薬理学会年会, 大阪国際会議場 (大阪), 3月16日~18日.
2. 中道 範隆, 杉浦 智子, 田口 貴之, 清水 卓也, 若山 友彦, 井関 尚一, 辻 彰, 加藤 将夫 (2010) マウスにおけるカルニチン/有機カチオントランスポーターの機能的発現. 第83回日本薬理学会年会, 大阪国際会議場(大阪), 3月16日~18日.
3. Shimizu, T., Sugiura, T., Nakamichi, N., Wakayama, T., Iseki, S., Kubo, Y., Tamai, I., Tsuji, A., Kato, Y. (2009) Functional expression of carnitine/organic cation transporter OCTN1 (SLC22A4) in mouse small intestine. 日本薬物動態学会第24回年会, 国立京都国際会館 (京都), 11月27日~29日.
4. Nakamichi, N., Yoneda, Y. (2009) Suppression by myosin VI of neural progenitor proliferation. The 22nd Biennial Meeting of the ISN/APSN Joint Meeting, Busan Exhibition and Convention Center (Korea), 23-28 August.
5. Iemata, M., Ogura, M., Taniura, H., Nakamichi, N., Takarada, T., Yoneda, Y. (2009) Glutamine transporter expressed by glial cells in glutamate neurotoxicity. The 22nd Biennial Meeting of the ISN/APSN Joint Meeting, Busan Exhibition and Convention Center (Korea), 23-28 August.
6. 家亦 美佳, 小椋 正人, 谷浦 秀夫, 中道 範隆, 宝田 剛志, 米田 幸雄 (2009) アストログリア細胞に発現するグルタミントランスポーターによるグルタミン酸神経毒性防御. 第52回日本神経化学学会大会, 伊香保温泉 ホテル天坊 (群馬), 6月21日~24日.
7. 小椋 正人, 谷浦 秀夫, 中道 範隆, 米田 幸雄 (2009) グリア細胞に発現するグルタミントランスポーターのグルタミン酸神経毒性における役割. 第82回日本薬理学会年会, パシフィコ横浜 (横浜), 3

月16日~18日.

8. 小椋 正人, 谷浦 秀夫, 中道 範隆, 米田 幸雄 (2008) グルタミントランスポーターによる酸化ストレス感受性の決定機構. 第114回日本薬理学会近畿部会, 神戸商工会議所 (神戸), 11月14日.
9. 小椋 正人, 福森 良, 伊東 佑真, 中道 範隆, 谷浦 秀夫, 米田 幸雄 (2008) ラットアストログリア細胞に発現するグルタミントランスポーターは酸化ストレス感受性を調節する. 第18回日本臨床精神神経薬理学会・第38回日本神経精神薬理学会 合同年会, 品川プリンスホテル (東京), 10月1日~3日.
10. 小椋 正人, 福森 良, 伊東 佑真, 中道 範隆, 谷浦 秀夫, 米田 幸雄 (2008) アストログリア細胞に発現するグルタミントランスポーターは酸化ストレス脆弱性決定因子である. 第51回日本神経化学学会大会, 富山国際会議場 (富山), 9月11日~13日.

[図書] (計1件)

1. Nakamichi, N., Yoneda, Y.: Glutamatergic signaling in neurogenesis. *Neurovascular Medicine*, (Maiese K., ed.), 2009, pp. 269-288, Oxford University Press, New York.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中道 範隆 (NAKAMICHI NORITAKA)  
金沢大学・薬学系・准教授  
研究者番号: 10401895

### (2) 研究分担者

該当なし

### (3) 連携研究者

該当なし