

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 20 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2011～2015

課題番号：23228004

研究課題名(和文) 脳内成長因子の生理作用と病態に関する研究

研究課題名(英文) Physiological actions and pathological relevance of growth factors in the brain

## 研究代表者

西原 真杉 (NISHIHARA, Masugi)

東京大学・農学生命科学研究科・教授

研究者番号：90145673

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 155,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は脳内における神経細胞の増殖、分化、細胞死等の制御に関わるプログランユリン等の成長因子の生理作用に関する基礎的研究と、その遺伝子変異による神経変性疾患に関する神経病理学的な研究を融合させ、神経細胞の生存と変性を制御する成長因子の作用の分子機構を明らかにするとともに、病態発現機構の解明に資することを目的としている。本研究により脳障害や神経細胞に対するストレスによりプログランユリンの発現が増加してリソソームに局在し、過剰なリソソーム生合成や神経炎症を抑制すること、プログランユリンの欠如によって加齢に伴うリソソームの機能不全が亢進して異常タンパク質が蓄積し、神経変性に至ることが示された。

研究成果の概要(英文)：The present study aims to elucidate the molecular mechanisms by which growth factors such as progranulin regulate neurodegeneration by combining physiological studies on the role of growth factors in modulating proliferation, differentiation and cell death of neurons and neuropathological studies on neurodegenerative diseases due to mutations in growth factor genes. The present study revealed that the expression of progranulin is increased by brain injury and stresses, and then progranulin is conveyed to lysosomes thereby decreasing lysosomal biogenesis, neuroinflammation and neuronal damages. In addition, the present study also suggests that lysosomal dysfunction with aging is exacerbated by progranulin deficiency, which leads the accumulation of abnormal protein with a resultant onset of neurodegenerative diseases.

研究分野：農学

キーワード：脳・神経 成長因子 神経変性 神経新生

## 1. 研究開始当初の背景

(1)我々は性ステロイドの中枢作用機構に関する研究を行なう過程で、脳の性分化を誘導する分子として成長因子の一種であるプログラヌリン (progranulin: PGRN) を同定した。PGRNは新生期のラットやマウスの視床下部で性ステロイド依存性に転写が促進され、雄型行動を発現する神経回路の構築に関与している。さらに近年、PGRNが成体脳における神経新生に関わる因子であることを見出すとともに、PGRN遺伝子を欠失したノックアウトマウス (PGRN KOマウス) を世界で初めて作出し、性行動、攻撃行動、不安傾向などに変化が生じることを報告した。一方、最近ヒトにおいてPGRN遺伝子の変異が前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration: FTLD) や神経セロイドリポフスチン症 (neuronal ceroid lipofuscinosis: NCL) などの神経変性疾患の原因となることが報告された。これらのことは、PGRNが種を問わず生涯にわたって神経細胞の増殖、分化、変性、細胞死等の制御に関わる普遍的な因子であることを示唆している。

(2)FTLDをはじめ、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) 等の神経変性疾患では変性部位に異常タンパク質の蓄積を伴うことが知られており、特定のタンパク質の構造変化が直接または間接的に神経変性に関わっていることが示唆されている。研究分担者の長谷川らはFTLDに出現するタウ陰性ユビキチン陽性封入体の主要構成成分として、スプライシング関連因子である TAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) を同定した。TDP-43は核タンパク質であるが、独自に作製したリン酸化TDP-43特異抗体等を用いて変性神経細胞においては異常リン酸化されたTDP-43が細胞質や神経突起に蓄積していること、またFTLDのみならずALSにおいても変性神経細胞にTDP-43が蓄積していることを見出した。これらの発見は、PGRN遺伝子の変異によりTDP-43が細胞内に蓄積し、神経細胞が変性するというメカニズムの存在を示唆している。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は成長因子 PGRN に焦点を当て、(1)成長因子の脳内における生物学的作用とその作用機序、(2)成長因子の異常による異常タンパク質の蓄積と神経変性の機序、の2点を解明し、脳内成長因子がタンパク質の異常な凝集を抑制して神経変性を防ぐ普遍的な機構を明らかにすることである。

(1)申請者らが作出したPGRN KOマウス等を用いて神経回路形成過程の組織学的解析や、成熟期、老齢期における行動学的解析

を行い、神経細胞の各種細胞生物学的現象の制御における PGRN の役割を詳細に検討する。また、脳障害モデルなどにより神経傷害を誘導した場合の回復過程や神経新生に対する PGRN の役割についても明らかにする。さらに、神経前駆細胞を単離・培養し、PGRNをはじめとする成長因子の細胞内情報伝達機構やそれらにより誘導される遺伝子、タンパク質を解析し、その作用機序を解明する。

(2)PGRNとTDP-43との関係に焦点を当て、各種の神経変性疾患罹患脳について、両者の分布に関する組織学的解析を行うとともに、TDP-43についてはその構造やリン酸化部位に関する詳細な生化学的解析を行う。さらに、PGRN KOマウス、TDP-43トランスジェニックマウス等の動物モデル及びTDP-43変異体を発現する細胞モデル等を用いて、PGRNの減少によるTDP-43の蓄積機構、TDP-43による細胞障害機構などについて解析し、脳内成長因子の異常による神経変性の分子メカニズムを明らかにする。

以上、本研究は脳内における神経細胞の増殖、分化、細胞死等の制御に関わる成長因子の生物学的役割に関する基礎的研究と、その遺伝子変異による神経変性疾患に関する神経病理学的な研究を融合させ、「神経細胞の生存と変性」の分子機構を明らかにするとともに、神経変性疾患の発症機序の解明に資することを目的としている。

## 3. 研究の方法

本研究は、(1)主としてPGRN KOマウス等の動物モデルを用いた脳内成長因子の生理学的及び病態生理学的解析、(2)各種の神経変性疾患におけるTDP-43に関する病理生化学的解析、(3)培養神経細胞を用いた脳内成長因子の細胞レベルでの作用及び細胞内情報伝達系の解析、から構成されている。これらの解析により、PGRNの生理作用とともに、その異常による異常リン酸化TDP-43の蓄積機序、病態形成機構の解明を目指す。

(1)遺伝子改変動物を用いた解析：我々が作出したPGRN KOマウスを用いて、PGRNの脳内における生理学的作用とその意義を解明する。すなわち、脳の発達期、成熟期、老化期の各時期のPGRN KOマウスにおいて、特に成熟後も神経幹細胞の増殖が起こっている脳室下領域、海馬歯状回に着目した組織学的解析、あるいは運動や記憶、認知機能を評価する行動学的解析等を行う。また、脳障害モデルを用いて、その障害の程度や回復過程がこれらの動物モデルと正常動物とでどのように異なるかを検討する。一方、PGRNの有無により発現に差のある分子についてジーンチップ、プロテオミクスによる遺伝子レベル、タンパク質レベルでの網羅的解析を行い、神

経新生や認知機能の維持に関わる PGRN の作用を仲介する分子の同定を目指す。

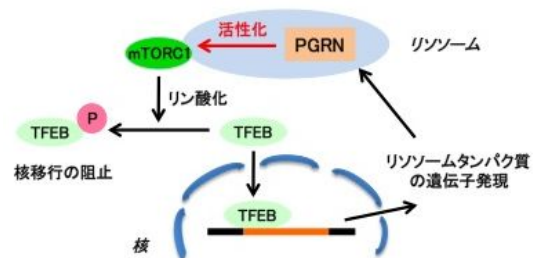
(2) 神経変性疾患脳を用いた解析：本研究においては、神経変性疾患脳及びモデルマウスの脳を主に生化学的手法及び免疫組織化学的手法により解析し、脳内成長因子の異常による病態発現機構の解明を目指す。まず TDP-43 蓄積及び神経変性の分子メカニズムの検討のために、TDP-43 の N 末端、C 末端、中心領域など様々な部位に対する抗体を作製し、蓄積タンパク質の領域や構造を解析する。また、脳内の TDP-43 を部分精製し、部分消化を行った後、質量分析装置やプロテインシーケンサーを駆使して異常翻訳後修飾や切断部位などを直接解析する。

(3) 培養神経細胞を用いた解析：培養細胞系を用いて PGRN の細胞内情報伝達機構を解析し、その神経細胞の増殖や分化に対する作用機序を解明する。申請者らは既にニューロスフェア法による神経前駆細胞の単離・培養系を確立しており、この培養神経前駆細胞や各種株化神経細胞を用い、細胞レベルでの PGRN の細胞増殖・分化に対する作用を解析する。この培養系をアッセイ系として、PGRN の細胞内情報伝達系を阻害剤の効果やシグナル分子の活性を測定することで特定する。さらに、細胞レベルでの各種ストレスの PGRN の発現に対する影響を解析し、PGRN の発現制御機構やストレス応答における PGRN の意義について検討する。

#### 4. 研究成果

(1) PGRN 欠損による神経変性疾患では持続的な神経炎症を呈することから、まず神経炎症における PGRN の役割を調べるためにマウスに実験的外傷性脳障害 (TBI) を適用した結果、PGRN の発現は TBI 後の神経炎症に伴い増加すること、主要な産生源は CD68 陽性の活性化ミクログリアであることが明らかとなった。さらに、PGRN KO マウスでは TBI 後にトランスフォーミング成長因子 (TGF) 1 シグナルがアストロサイトにおいて亢進し、タンパク質の酸化を反映するカルボニル化タンパク質量や血管新生を反映するラミニンの免疫反応性も増加した。これらの結果は、脳障害後に CD68 陽性ミクログリアで産生された PGRN はミクログリアの過剰な活性化を抑制し、アストログリオシス、酸化ストレス、血管新生などの TGF 1 により仲介される神経炎症反応を抑制することを示している。CD68 はリソソーム関連膜タンパク質ファミリーに属することから、リソソームの制御における PGRN の役割に着目した検討を行なった結果、TBI 後に発現増加した PGRN はリソソームに存在し、リソソーム関連遺伝子群の発現量は PGRN 欠如により増加した。リソソーム生

合成は転写因子 (TFEB) が細胞質から核へ移行することで増加するため、TFEB が核に局在するミクログリアの数を調べたところ、PGRN 欠如によってその数は増加した。TFEB の核移行はリソソームに局在する哺乳類ラパマイシン標的タンパク質複合体 (mTORC1) により抑制されることから mTORC1 の活性を検討したところ、その活性は PGRN 欠如によって低下した。これらの結果は、PGRN はリソソームに局在して mTORC1 を活性化し、TFEB の核移行を抑制することによりリソソーム生合成を抑制することを示している (下図参照)。さらに、老齢期における PGRN に役割について調べたところ、加齢に伴うリソソーム生合成とグリオーシスが PGRN 欠如によって亢進した。また、90 週齢の PGRN KO マウスではオートファジー・リソソーム経路で選択的に分解される p62 の蓄積や、TDP-43 の細胞質内凝集物が認められた。これらの結果は、PGRN の欠如によって加齢に伴うリソソーム機能不全が亢進し、神経炎症の増悪、神経細胞における TDP-43 凝集物の形成が起こることを示唆している。TFEB は DNA の coordinated lysosomal expression and regulation (CLEAR) 配列に結合することが明らかとなっている。そこでプログランニューリン遺伝子のプロモーター領域を解析したところ、2 つの CLEAR 配列の存在が確認された。また、PGRN はソルチリンやマンノース 6 リン酸受容体によりリソソームへ運搬され、リソソームの酸性化を促進することが明らかとなった。



さらに PGRN KO マウスを用いた解析により、成熟動物の海馬歯状回における走行運動による神経新生の促進は PGRN を介していること、ストレスにより神経新生が抑制されることが知られているが、ストレス時には海馬における PGRN の発現が増加して神経新生が維持されていること、PGRN は小脳プルキンエ細胞の樹状突起密度を制御して運動学習機能を維持することなどが明らかになった。また、PGRN 欠損により発現が変化する遺伝子の網羅的解析を行ない、生体アミン合成パスウェイを含む 15 のパスウェイにおいて有意な発現変動の起きていることが示され、さらに RNA 結合蛋白質である *Ms12* や、セロトニン・ドパミンの合成パスウェイ上に存在するドーパ脱炭酸酵素 (*Ddc*) 遺伝子等に発現変動が認められ、こ

これらの遺伝子の変化が PGRN の作用発現に  
関与していることが示唆された。また、骨  
格筋においてもその損傷時や我々の作出し  
たジストロフィン遺伝子変異ラットにおい  
て PGRN の発現が上昇していることが明ら  
かとなり、神経組織のみならず筋組織にお  
いても PGRN がその恒常性の維持や修復に  
関与していることが示唆された。以上、PGRN  
がリソソームタンパク質として機能する  
という知見は、本研究による画期的かつ独  
創的な発見である。

(2)PGRN の欠損により発症する前頭側頭  
葉変性症 (FTLD) や筋萎縮性側索硬化症  
(ALS) の患者の脳や脊髄に蓄積する異常タ  
ンパク質である TDP-43 の伝播機構につ  
いて解析を行なった。FTLD 患者の病型は蓄積  
する異常 TDP-43 の形態学的特徴から Type A,  
B、C の 3 つに分類されるが、生化学的にも  
蓄積 TDP-43 の C 末端断片のパターンの違い  
により区別が可能である。そこで、A、B、C  
それぞれの病型の患者剖検脳から不溶性  
TDP-43 を調製し、培養細胞に導入後、培養  
細胞内で蓄積する TDP-43 の生化学解析を行  
った。その結果、導入した患者脳 TDP-43 の  
C 末端断片のパターンとほぼ同じパターンの  
TDP-43 が細胞内に蓄積することが確認され  
た。すなわち、導入したシードを鋳型と  
してそれと同様の構造を有する TDP-43 凝集  
体が培養細胞内で形成されることが示され  
た。またこの異常 TDP-43 は細胞間を移動し  
て伝わる可能性も示された。これらの結果  
から、患者脳に蓄積する異常 TDP-43 にはプ  
リオン病における異常プリオンのように、  
自らを鋳型として同じ構造の異常型のコピ  
ーを作り出す能力を有することが強く示唆  
された。また、パーキンソン病やレビー小  
体型認知症の原因タンパク質である異常  
シヌクレインをマウスの脳に接種すると、  
時間経過とともにそれが脳内に広がるこ  
とも見出した。これらの結果から、FTLD や ALS  
などの神経変性疾患はプリオン病と類似の  
機序で病態が形成され、異常 TDP-43 が細胞  
間を伝わることで病態が進行することが示  
唆された。細胞内の異常タンパク質が細胞  
間を伝わって伝播する可能性が示されたこ  
とは、神経変性疾患の病態形成、進行機序  
の理解に大きく貢献するものと考えられる。

(3)培養神経細胞を用いて PGRN の生理作  
用発現機構の解析を行った結果、神経前駆  
細胞は恒常的に PGRN を産生し、グリコー  
ゲン合成酵素キナーゼ (GSK) 3 の不活性化  
を介して細胞増殖を促進することを見出し  
た。網羅的遺伝子発現解析及び分子生物学  
的解析を用いて PGRN の神経前駆細胞保護  
機構の解明を試みた結果、PGRN の欠損によ  
り発現量が 2 倍以上に増加する遺伝子とし  
て細胞死や代謝関連遺伝子群 19 を、逆に発  
現量が 1/2 以下に減少する遺伝子として神

経新生や神経保護関連遺伝子群 33 を同定  
した。これらの中で、特にサーチュイン遺  
伝子 (SIRT1) が神経保護作用に関与する  
ことを見出した。また、PGRN 欠損神経前  
駆細胞では SIRT1 の発現上昇を介して細胞増  
殖促進およびニューロンやオリゴデンドロ  
サイトへの分化促進が生じ、PGRN 欠損神経  
前駆細胞の脆弱性を補填している可能性が  
考えられた。一方、脳内で発生する各種ス  
トレスは、神経細胞の運命決定や神経疾患  
の発症・進行に密接に関わる重要な細胞外  
環境変化である。神経細胞に対する各種ス  
トレス曝露が PGRN 系をどのように制御す  
るかを検討した結果、マウス海馬由来 HT22  
細胞に酸化ストレスが発生すると転写調節  
を介した PGRN の産生増強が起こること  
を見出した。さらに、HT22 細胞に PGRN  
を添加したところ、Erk1/2 の活性化を介  
して酸化ストレス誘導性細胞死が抑制され  
ることが明らかとなった。また、神経細胞  
におけるグルコース枯渇ストレスも同様に  
PGRN 産生を増強することを見出した。神  
経細胞における酸化ストレス増大およびグ  
ルコース枯渇は PGRN の遺伝子発現上昇  
を引き起こすことを見出されたためその  
分子機序解明を行った結果、両ストレス  
ともに p38 MAPK の活性化を介して PGRN  
発現を調節していることが明らかとな  
った。これらの結果から、PGRN は神経  
細胞において広範なストレスに  
応答して発現制御される因子であり、  
神経前駆細胞の増殖や細胞死の抑制を  
介して神経保護作用を発揮し、このよ  
うなストレス応答システムの異常が各  
種神経疾患にも関与していることが示  
唆された。

以上、PGRN は脳障害や加齢に伴い発  
現増加してリソソームに局在し、リソソ  
ームの合成やオートファジー・リソソ  
ーム系によるタンパク分解を制御する  
ことにより神経炎症や TDP-43 の細胞  
質内蓄積を抑制していることが示唆  
された。さらに異常 TDP-43 はプリ  
オン病と類似の機序で形成され細胞  
間を伝播すること、PGRN の発現は  
各種ストレスにより上昇して神経  
細胞を保護することが明らかとな  
った。本研究により得られたこれ  
らの知見は、いずれも独創的で学  
術的に大きなインパクトをもち、  
今後、各種の神経変性疾患の発  
症機構の解明や治療法の開発を  
行っていく上でも大きな発展性が  
期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 2 件)

Ma Y, Matsuwaki T, Yamanouchi K,  
Nishihara M (2016) Progranulin  
protects hippocampal neurogenesis  
via suppression of neuroinflammatory  
responses under acute immune stress.  
Mol Neurobiol, in press. (査読有)  
DOI:10.1007/s12035-016-9939-6

Ma Y, Matsuwaki T, Yamanouchi K, Nishihara M (2016) Glucocorticoids suppress the protective effect of cyclooxygenase-2-related signaling on hippocampal neurogenesis under acute stress conditions. *Mol Neurobiol*, in press. (査読有)  
DOI:10.1007/s12035-016-9766-9

Matsuwaki T, Kobayashi A, Mase K, Nakamura K, Nakano S, Miyoshi T, Yamanouchi K, Nishihara M (2015) Possible involvement of the cerebellum in motor-function impairment in progranulin-deficient mice. *NeuroReport* 26, 877-881. (査読有)  
DOI:10.1097/WNR.0000000000000442

Kanazawa M, Kawamura K, Takahashi T, Miura M, Tanaka Y, Koyama M, Toriyabe M, Igarashi H, Nakada T, Nishihara M, Nishizawa M, Shimohata T (2015) Multiple therapeutic effects of progranulin on experimental acute ischemic stroke. *Brain* 138, 1932-1948. (査読有)  
DOI:10.1093/brain/awv079

Hosokawa M, Arai T, Masuda-Suzukake M, Kondo H, Matsuwaki T, Nishihara M, Hasegawa M, Akiyama H (2015) Progranulin reduction accelerates tau phosphorylation in P301L tau transgenic mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 74, 158-165. (査読有)  
DOI:10.1097/NEN.0000000000000158

Sato K, Yamanaka Y, Ishii M, Ishibashi K, Ogura Y, Ohtani-Kaneko R, Nishihara M, Nedachi T (2014) Dual cell protective mechanisms activated by differing levels of oxidative stress in HT22 murine hippocampal cells. *Biosci Biotech Biochem* 78, 1495-1503. (査読有)  
DOI:10.1080/09168451.2014.936343

Tanaka Y, Chambers JK, Matsuwaki T, Yamanouchi K, Nishihara M (2014) Possible involvement of lysosomal dysfunction in pathological changes of the brain in aged progranulin-deficient mice. *Acta Neuropathol Commun* 2, 78. (査読有)  
DOI:10.1186/s40478-014-0078-x

Nakamura K, Fujii W, Tsuboi M, Tanihata J, Teramoto N, Takeuchi S,

Naito K, Yamanouchi K, Nishihara M (2014) Generation of muscular dystrophy model rats with a CRISPR/Cas system. *Sci Rep* 4, 5635. (査読有)  
DOI:10.1038/srep05635

Tanaka Y, Matsuwaki T, Yamanouchi K, Nishihara M (2013) Increased lysosomal biogenesis in activated microglia and exacerbated neuronal damage after traumatic brain injury in progranulin-deficient mice. *Neuroscience* 250, 8-19. (査読有)  
DOI:10.1016/j.neuroscience.2013.06.049

Tanaka Y, Matsuwaki T, Yamanouchi K, Nishihara M (2013) Exacerbated inflammatory responses related to activated microglia after traumatic brain injury in progranulin-deficient mice. *Neuroscience* 231, 49-60. (査読有)  
DOI:10.1016/j.neuroscience.2012.11.032

Asakura R, Matsuwaki T, Shim JH, Yamanouchi K, Nishihara M (2011) Involvement of progranulin in the enhancement of hippocampal neurogenesis by voluntary exercise. *NeuroReport* 22, 881-886. (査読有)  
DOI:10.1097/WNR.0b013e32834bf4ca

Nedachi T, Kawai T, Matsuwaki T, Yamanouchi K, Nishihara M (2011) Progranulin enhances neural progenitor cell proliferation through glycogen synthase kinase 3beta phosphorylation. *Neuroscience* 185, 106-115. (査読有)  
DOI:10.1016/j.neuroscience.2011.04.037

[学会発表](計51件)

Doke M, Matsuwaki T, Yamanouchi K, Nishihara M. Progranulin deficiency attenuates estrogen-induced increase of adult neurogenesis in the hippocampus. Society for Neuroscience, 45th Annual Meeting, October 19, 2015, Chicago (USA)

Ma Y, Matsuwaki T, Yamanouchi K, Nishihara M. Involvement of progranulin in regulating neurogenesis and microglial activation in the hippocampus under acute infectious stress conditions.

Society for Neuroscience, 45th Annual Meeting, October 21, 2015, Chicago (USA)

Tanaka Y, Chambers J, Matsuwaki T, Yamanouchi K, Nishihara M. Involvement of lysosomal dysfunction in the pathology of the brain in aged progranulin-deficient mice. 第37回日本神経科学大会, 2014年9月13日, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)

田中良法、チェンバースジェームズ、松脇貴志、山内啓太郎、西原真杉。プログランユリン遺伝子欠如に特徴的な脳の病理におけるリソソーム機能不全の関与。第33回日本認知症学会, 2014年12月1日, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)

Tanaka Y, Matsuwaki T, Yamanouchi K, Nishihara M. Progranulin suppresses excessive lysosomal biogenesis in activated microglia after traumatic brain injury in mice. Society for Neuroscience, 43rd Annual Meeting, November 13, 2013, San Diego (USA)

Sato S, Miura K, Tsutiya A, Tanaka Y, Ohtani-Kaneko R, Nishihara M, Nedachi T. PGRN-dependent regulation of SIRT1 in neural progenitor cells. Society for Neuroscience, 43rd Annual Meeting, November 13, 2013, San Diego (USA)

Tanaka Y, Matsuwaki T, Yamanouchi K, Nishihara M. Facilitation of TGF-beta1 expression in PGRN-deficient mice associated with excessive activation of CD68-positive microglia after traumatic brain injury. 第35回日本神経科学大会, 2012年9月18日, 名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市)

Tanaka Y, Matsuwaki T, Yamanouchi K, Nishihara M. Exacerbated inflammatory responses related with activated microglia after traumatic brain injury in progranulin deficient mice. Society for Neuroscience, 42th Annual Meeting, October 16, 2012, New Orleans (USA)

Tanaka Y, Matsuwaki T, Yamanouchi K, Nishihara M. Progranulin suppresses excessive activation of CD68-positive microglia following traumatic brain injury in mice. Society for Neuroscience, 41th Annual

Meeting, November 14, 2011, Washington DC (USA)

Nedachi T, Kawai T, Matsuwaki T, Yamanouchi K, Nishihara M. Potential role of progranulin in neural progenitor cells. Society for Neuroscience, 41th annual meeting, November 16, 2011, Washington DC (USA)

#### [ 図書 ] (計 1 件)

Wu GF, Matsuwaki T, Tanaka Y, Yamanouchi K, Hu JM, Nishihara M. Springer. Taurine counteracts the suppressive effect of lipopolysaccharide on neurogenesis in the hippocampus of rats. Taurine 8, Advances in Experimental Medicine and Biology 775, 2013, pp. 111-119.

#### [ その他 ]

ホームページ等

<http://webpark1602.sakura.ne.jp/index.html>

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

西原 真杉 (NISHIHARA, Masugi)  
東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授  
研究者番号：90145673

##### (2) 研究分担者

長谷川 成人 (HASEGAWA, Masato)  
公益財団法人東京都医学総合研究所・認知症高次脳機能研究分野・分野長  
研究者番号：10251232

根建 拓 (NEDACHI, Taku)  
東洋大学・生命科学部・教授  
研究者番号：50375200

##### (3) 連携研究者

山内 啓太郎 (YAMANOUCHI, Keitaro)  
東京大学・大学院農学生命科学研究科・准教授  
研究者番号：70272440

中山 裕之 (NAKAYAMA, Hiroyuki)  
東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授  
研究者番号：40155891  
(平成24年度のみ連携研究者)

松脇 貴志 (MATSUWAKI, Takashi)  
東京大学・大学院農学生命科学研究科・助教  
研究者番号：20447361  
(平成26年度より連携研究者)