

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390093

研究課題名(和文) アミロイドーシス発症機構の実験病理学的解明と予防・治療法の開発

研究課題名(英文) Pathological Investigation of the Pathogenesis and Development of Preventive and Theapeutic Procedures for Amyloidosis

研究代表者

樋口 京一 (HIGUCHI, Keiichi)

信州大学・医学系研究科・教授

研究者番号：20173156

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,200,000円、(間接経費) 4,560,000円

研究成果の概要(和文)：アミロイドーシスは蛋白質が病的構造を取り、アミロイド線維として組織に沈着し障害を与える疾患群であり、患者数も多く病態の解明と治療法の開発が希求されている。マウスAApoAIIアミロイドーシス等のモデル動物を用いて、プリオン病と類似した糞や血液を介した『アミロイド線維の伝播』が、アミロイドーシス発症や病態の進展に重要な要因である。アミロイドーシス発症はApoA-I や小胞体ストレス応答反応等の蛋白質恒常性維持機構が関与する。ことを明らかにした。これらの結果に基づき、線維形成抑制ペプチドや恒常性維持機構調節を介したアミロイドーシスの治療、予防法の開発を目指している。

研究成果の概要(英文)：Amyloidosis refers to a group of protein folding disorders characterized by accumulation of fine amyloid fibrils. The patients of amyloidoses are increasing and it has been longing for the development of new therapeutic and preventive procedures.

We used animal models of amyloidosis including mouse AApoAII and AA amyloidosis and revealed that 1) Amyloidosis may be transmitted by prion-like infectious process. We found that amyloid fibrils in the feces and blood/blood cells could serve as self-propagating agents for the instigation and progression of amyloidosis. 2) Activated endoplasmic reticulum (ER) stress signals play an important role both in protecting and damaging tissues associated with amyloid deposition. 3) Deficiency of apolipoprotein A-I accelerated amyloidosis.

We succeeded in suppressing amyloid deposition in mice by treatment with the C-terminal peptide of type F ApoA-II protein which blocks the active ends of premature amyloid fibrils for self-propagation.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・実験病理学

キーワード：疾患モデル動物 アミロイドーシス 伝播 線維形成 Apolipoprotein A-II 治療 マウス SAA

1. 研究開始当初の背景

研究代表者はマウス全身性老化アミロイドーシス(AApoAII)を発見し、これを用いてアミロイドーシスの病理学的、遺伝学的解析システムを構築し、様々な知見を得てきた。アミロイドーシスとはアミロイド線維と呼ばれる微細な線維が主に細胞外に沈着する病態で、ヒトでは1854年に最初の報告がなされたが、長らく実態は不明であった。近年、線維状蛋白質の沈着が明らかになり、蛋白質が正常構造からシートに富んだ異常(線維)構造へ変換し沈着する『蛋白質構造異常病』として、多くの研究者の注目を集めている。現在までに老化アミロイドーシス、アルツハイマー病、炎症性アミロイドーシスなど25種類以上が報告されているが、患者数が多く、高齢化の進行に伴う急増が予想されるため、病態の解明と治療法の開発が希求されている。そのためには動物モデルを用いた解析が不可欠であり、多くの成果も得られてきたが、病態や治療法の十分な解明には至っていない。適切なモデル動物を用いたさらなる解析が必須である。研究代表者はAApoAIIアミロイドーシス等のモデル動物を用いて、プリオン病と類似した『アミロイド線維の伝播』がアミロイドーシス発症の重要な原因である。アミロイドーシス発症にはアミロイド蛋白質の変異等の遺伝要因と年齢や炎症等の環境要因が関与することを示した。特にこの知見は国内、外で高く評価され(Science News 2008 他)、inducible proteopathy や『伝播性 amyloid: prionoid』という疾患概念を生み出した。すなわち、アミロイドーシスでは『伝播性』と『蛋白質恒常性 proteostasis の破綻』が最も重要な要因であることを示してきた。

AApoAIIアミロイドーシスを中心として各種の全身性アミロイドーシスの既存および新たに作成するモデルマウスを駆使して、前述の2つの概念を基盤とした以下のような具体的目標を平成23-25年に達成する。これによってアミロイドーシスの包括的な実験病理学的把握を達成し、各アミロイドーシスに最適な治療、予防法の開発を目指す。

2. 研究の目的

アミロイドーシスは蛋白質が病的構造を取り、アミロイド線維として組織に沈着し障害を与える疾患群であり、患者数も多く病態の解明と治療法の開発が希求されている。研究代表者はマウスAApoAIIアミロイドーシス等のモデル動物を用いて、プリオン病と類似した『アミロイド線維の伝播』が、アミロイドーシス発症の重要な要因である(伝播性 amyloid: prionoid)。アミロイドーシス発症はアミロイド蛋白質の変異などの遺伝要因と加齢や炎症などの環境要因が引き起こす蛋白質恒常性の異常の結果である(proteostasis の破綻)ことを示してきた(Zhang PNAS USA 2008)。AApoAIIを中心とし

た各種全身性アミロイドーシスの既存および新たに作成するモデルマウスを駆使して、(1)個体間及び組織間の伝播の担体(分子及び細胞)と経路を明らかにする。(2) proteostasis 維持に關与する熱ストレスや小胞体ストレス反応システムやリポ蛋白質の代謝に關与するシステムがアミロイドーシスの発症や治療に及ぼす効果を解析する。これらの研究によってアミロイドーシスの包括的な病理学的把握を達成し、各種アミロイドーシスの治療、予防法の開発を目指す。

3. 研究の方法

研究代表者らが独自に開発してきたマウスAApoAIIやAAなどの全身性アミロイドーシスの解析システムと新たに作成するモデル動物を用いて、アミロイドーシスにおける『伝播』や『蛋白質恒常性の維持機構』の意義を明らかにする。(1) 伝播を担う分子種の解析: 糞や血液、血球を介した伝播に注目し、発症のどの時期に、伝播性の強いアミロイド線維分子種が体外へ排出されるのか、またアミロイド沈着が全身へと拡散する際に、生体内(細胞・臓器間)での伝播を担う血漿中担体分子や血球細胞を明らかにする。そのためにアミロイド線維投与によりアミロイドーシスを誘発し(伝播)発症後異なった時点でマウスから採取した糞、血液等の伝播能を解析する。個体間伝播経路の解析のためにトランスジェニック(Tg)マウスを用いてMyc標識されたアミロイド線維を作成し、アミロイド線維が体内へ侵入し沈着組織へ到達する経路を解析する。さらに試験管内線維形成解析システムを駆使して伝播の分子メカニズムとその抑制方法を探索する。(2) アミロイド蛋白質の proteostasis 維持機構に關する解析: 小胞体ストレス反応システムと細胞外へのアミロイド沈着との関連をAApoAIIアミロイドモデルマウスを用いて解析する。血清高密度リポ蛋白質(HDL)の主要アポ蛋白質であるApoA-Iのノックアウト(KO)マウスを用いてアミロイドーシス抑制・促進効果を解析する。

4. 研究成果

- 1)-1. 我々の開発したmApoa2cTgマウスを米国へ分与して、アミロイドーシスのイメージング用のペプチドプローブ開発に利用された(Wall et al PNAS 2011)。
- 1)-2. ApoA-IIのC末端にMycで標識したApoa2c-mycTgマウスを作成した。Apoa2KOマウスとの交配によって、Apoa2c-mycTg, Apoa2-/-マウスを作成した。アミロイド線維を投与してアミロイドーシスを誘発し、Mycでラベルした線維を抽出した。体内に侵入したアミロイド線維は、先ず腸管と舌へ集積するようである。
- 1)-3. SAAを過剰発現するTgマウスやアミロイド原生が強いヒト2ミクログロブリン変異体(2MD76N)のTgマウスを作成中で

ある。

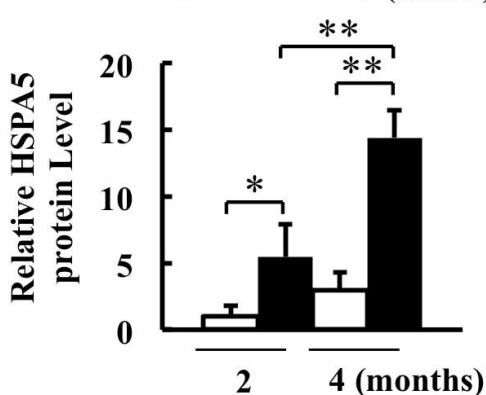
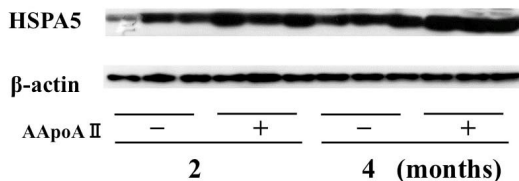
1)-4. 伝播経路を明らかにするために、糞や血液に含まれるアミロイド線維の解析を行い、アミロイド発症中期の糞 (AApoAII, AA)や血液中、特に白血球の分画に伝播性が強いことが明らかになった。

1)-5. 伝播性はアミロイド線維構造が最も高く、可溶性の分画にはほとんど存在しないことが明らかになった。

1)-6. 試験管内でのアミロイド線維形成解析システムを開発し、新たに発見したF型ApoA-IIが強いアミロイド線維形成抵抗性を示し、そのC末端ペプチドは強力な線維形成反応抑制効果を、伸張中の線維末端部に結合することで発揮する可能性を明らかにした。さらにこのペプチドのマウスへの投与がアミロイドーシスを抑制することを示した(図1)

(図1:F型apoA-II C末端ペプチド投与によるAApoAIIアミロイド沈着の抑制(Sawashita et al. Amyloid 2013))

2)-1. アミロイド沈着と小胞体ストレスの関連を調べた結果、アミロイド線維の沈着に伴い、肝臓及び腎臓でストレスセンサーであるBip/GRP78蛋白質が増大し、Bipの下流シグナルの活性化、さらにアポトーシスも誘発されることを明らかにした。しかし



(図2:肝臓へのアミロイド沈着によるHSPA5/BIP/GRP78蛋白質の増加)

心臓ではこのような反応は観察されなかつた。(図2)(Luo et al, 論文 revise 中)

2)-2. ApoA-IKOマウスにおけるアミロイド沈着とHDLの代謝変化を解析した。ApoA-Iの欠損に伴い、HDLの大型化やApoA-IIの加齢に伴う増加が観察され、AApoAIIアミロイドーシスが増悪した(Wang et al J Lipid Res 2011)

2)-3. AAアミロイド線維の前駆蛋白質SAAの遺伝子構造をあきらかにし、伝播性との関連を解析した。(Mori et al 2014, 2014b, Higuchi 2013, Murakami, et al 2014, Chen et al 2012)

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11件)

1) Mori M, Tian G, Ishikawa A, Higuchi K: Diversity and complexity of the mouse Saa1 and Saa2 genes. Exp. Anim. 63 (1): 99-106, 2014. (査読有) DOI: <http://dx.doi.org/10.1538/expanim.63.99>

2) Mori M, Tian G, Higuchi K: AA amyloidosis-resistant CE/J mice have Saa1 and Saa2 genes that encode an identical SAA isoform. Amyloid 21(1): 1-8. 2014. (査読有) DOI: 10.3109/13506129.2013.852529

3) Higuchi K: Transmission of AA amyloidosis may cause outbreaks of amyloid A amyloidosis in chickens. Amyloid. 20 (2): 59-60, 2013. (査読有) DOI:10.3109/13506129.2013.792802.

4) Murakami T, Ishiguro N, Higuchi K: Transmission of systemic AA amyloidosis in animals. Vet Pathol. 51(2): 363-371. 2013. (査読有) DOI: 10.1177/0300985813511128

5) 樋口 京一: 全身性アミロイドーシスは伝播するか? (チーター及びマウス)。Dementia Japan, 27(1): 54 - 61, 2013. (査読無)

6) 吉田 邦広、樋口 京一、池田 修一。神経変性疾患は個体伝播するか -アミロイドーシスモデルからの推論- BRAIN and NERVE 64(6): 665 - 674, 2012. (査読無)

7) Chen L, Une Y, Higuchi K, Mori M: Cheetahs have 4 Serum Amyloid A genes evolved through repeated duplication events. J Hered. 103(1): 115-129, 2012. (査読有) DOI: 10.1093/jhered/esr105.

8) Higuchi K, Qian J, Yan J, Ge F, Zhang B, Fu X, Tomozawa H, Sawashita J, Mori M: Mouse apoA-II amyloid fibrils deposit in skeletal muscle and exhibit amyloidosis-enhancing activity. Amyloid. 18 Suppl 1: 37-39, 2011.

- (査読有) DOI: 10.3109/13506129.2011.574354015
- 9) Sawashita J, Kametani F, Hasegawa K, Mori M, Naiki H, Higuchi K: Amyloid fibrils formed by selective N- and C-terminal sequences of mouse apolipoprotein A-II. *Amyloid*. 18 Suppl 1:14-16. 2011. (査読有) DOI: 10.3109/13506129.2011.574354006.
- 10) Wall JS, Richey T, Stuckey A, Donnell R, Macy S, Martin EB, Williams A, Higuchi K, Kennel SJ: In vivo molecular imaging of peripheral amyloidosis using heparin-binding peptides. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 108(34): E586-594, 2011. (査読有) DOI: 10.1073/pnas.1103247108
- 11) Wang Y, Sawashita J, Qian J, Zhang B, Fu X, Tian G, Chen L, Mori M, Higuchi K: ApoA-I deficiency in mice is associated with redistribution of apoA-II and aggravated AApoAII amyloidosis. *JLipid Res*. 52(8): 1461-1470, 2011. (査読有) DOI: 10.1194/jlr.M013235

[学会発表] (計 33 件)

- 1) 羅 宏敏、錢 金澤、王 耀勇、田 耕、澤下 仁子、森 政之、樋口 京一: マウス老化アミロイド(AApoAII)の沈着は小胞体ストレスを誘導する。第 8 回臨床ストレス応答学会大会、松本市、2013 年 11 月 15-16 日。
- 2) 樋口 京一、田 耕、澤下 仁子、森 政之、細川 昌則、竹田 俊男: 老化促進モデルマウス(SAM)を用いた老化および抗老化研究。(招待講演) 第 22 回腸内フローラシンポジウム、東京都港区、2013 年 11 月 1 日。
- 3) 樋口 京一: Seeding 反応による伝播現象から見たアミロイドーシスの病態。(招待講演)(シンポジウム) 第 1 回日本アミロイドーシス研究会学術集会、東京都千代田区、2013 年 8 月 30 日。
- 4) 劉 穎業、田 耕、羅 宏敏、李 琳、澤下 仁子、森 政之、樋口 京一: マウス老化アミロイド線維(AApoAII)の構造と伝播性の解析。第 1 回日本アミロイドーシス研究会学術集会、東京都千代田区、2013 年 8 月 30 日。
- 5) 澤下 仁子、張 蓓茹、李 琳、田 耕、龜谷 富由樹、樋口 京一: マウス F 型 ApoA-II の C 末ペプチドは AApoAII アミロイドーシスを軽減する。第 1 回日本アミロイドーシス研究会学術集会、東京都千代田区、2013 年 8 月 30 日。
- 6) 樋口 京一: アミロイドーシスの分子機構と治療法開発に向けた戦略。(招待講演) 厚生労働省アミロイドーシス研究班 夏のワークショップ、別府市、2013 年 7 月 25-26 日
- 7) Higuchi K: Prion-like transmission of systemic amyloidoses. (招待講演) Asian Pacific Prion Symposium (APPS) Nagasaki Japan, 2013.7.21-22.
- 8) 羅 宏敏、澤下 仁子、田 耕、劉 穎業、森 政之、樋口 京一: R1.P1-Apoa2c マウスにおける老化アミロイド(AApoAII)の沈着は小胞体ストレスを誘導する。第 28 回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会、名古屋市、2013 年 7 月 6 日。
- 9) 劉 穎業、田 耕、羅 宏敏、李 琳、澤下 仁子、森 政之、樋口 京一: マウス老化アミロイド線維(AApoAII)の構造と伝播性の解析。第 28 回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会、名古屋市、2013 年 7 月 6 日。
- 10) 羅 宏敏、錢 金澤、王 耀勇、田 耕、澤下 仁子、森 政之、樋口 京一: マウス老化アミロイド(AApoAII)の沈着は小胞体ストレスを誘導する。日本基礎老化学会第 36 回大会、大阪市、2013 年 6 月 4-6 日。
- 11) 澤下 仁子、李 琳、田 耕、森 政之、樋口 京一: マウス F 型 ApoA-II の C 末ペプチドによるアミロイド線維形成阻害機序とアミロイドーシス発症軽減効果。日本基礎老化学会第 36 回大会、大阪市、2013 年 6 月 4-6 日。
- 12) 樋口 京一: 伝播性(感染性)アミロイドーシス。(招待講演) お茶の水 Brain Science Seminar, 東京都文京区、2012 年 12 月 7 日。
- 13) 樋口 京一: アミロイドーシスは伝播するか?—タンパク質フォールディング病の共通メカニズムとしての伝播現象—(招待講演) 京都大学再生医科学研究所セミナー、京都市、2012 年 11 月 2 日。
- 14) Higuchi K: Animal Models to Study Aging and Age-Related Diseases. Pathogenesis of Amyloidosis; Findings from animal models of systemic amyloidosis. (招待講演) 老年医学研究進捗国際研究会、湖北宜昌(武漢)、中国、2012. 10. 26-28,
- 15) 樋口 京一: 全身性アミロイドーシスの伝播。(招待講演) 第 3 回神経科学と構造生物学の融合研究会、吹田市、2012 年 10 月 4 日。
- 16) 王 耀勇、錢 金澤、田 耕、羅 宏敏、劉 穎業、森 政之、澤下 仁子、樋口 京一: アポリポ蛋白質 A-I の欠損はアポリポ蛋白質 A-II の加齢に伴う再分配と老化 AApoAII アミロイドーシスの悪化を伴う。日本基礎老化学会第 35 回大会、船橋市、2012 年 7 月 16 日。
- 17) 王 耀勇、錢 金澤、田 耕、羅 宏敏、劉 穎業、森 政之、澤下 仁子、樋口 京一: マウスアポリポ蛋白質 A-I の欠損はアポリポ蛋白質 A-II の再分配と AApoAII アミロイドーシスの悪化を伴う。第 27 回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会、東京都文京区、2012 年 7 月 6 日。
- 18) Sawashita J, Zhang B, Hasegawa K, Mori M, Naiki H, Kametani F, Higuchi K: The C-terminal sequence of type F apolipoprotein A-II inhibits the

- polymerization of apolipoprotein A-II into amyloid fibrils in mice. XIIIth International Symposium on Amyloidosis. Groningen, The Netherlands, 2012.5.6-10.
- 19) Qian J, Hirose M, Zhang B, Wang Y, Tian G, Luo H, Liu Y, Fu X, Ge F, Sawashita J, Mori M, Fujimoto M, Nakai A, Higuchi K: Heat shock factor 1 (Hsf1) plays a key role in AApoAII cardiac amyloidosis in mice. Groningen, The Netherlands, 2012. 5. 6-10.
 - 20) 樋口 京一、王 耀勇、錢 金澤、田 耕、陳 磊、森 政之、澤下 仁子: マウスアポリポ蛋白質 A-I の欠損はアポリポ蛋白質 A-II の再分配と AApoAII アミロイドーシスの悪化を伴う。第 101 回日本病理学会総会、東京都新宿区、2012 年 4 月 26 日。
 - 21) Hirose M, Qian J, Shimojo H, Kashiwara T, Hongo M, Yamada M, Higuchi K: Heat shock transcription factor 1 improves amyloid deposition-induced cardiac remodeling in a mouse model of senile cardiac amyloidosis. 第 89 回日本生理学会大会。松本市、2012 年 3 月 29-31 日。
 - 22) 樋口 京一: 全身性アミロイドーシスを伝播という視点から考える; -マウスやチーターのアミロイドーシス-。(招待講演)。第 10 回日本腎病理協会研究会、東京都文京区、2012 年 1 月 7 日。
 - 23) Higuchi K: Transmission of amyloidoses in mouse and cheetah: Implications in human systemic amyloidoses. (招待講演) "Transmissible Amyloidoses" Cold Spring Harbor, U.S.A. 2011.11.29-12. 2.
 - 24) Higuchi K: Plasma apolipoprotein A-II deposits as amyloid fibril in mouse transmissible systemic amyloidosis. (招待講演)。The 27th International Kumamoto Medical Bioscience Symposium. "Plasma Proteins: Its Function and Toxicity" Kumamoto, Japan, 2011.11. 23.
 - 25) 樋口 京一: 全身性アミロイドーシス(チーター・マウス)。(招待講演)(シンポジウム) 第 30 回日本認知症学会、東京都江戸川区、2011 年 11 月 11 日。
 - 26) Hirose M, Qian J, Shimojo H, Toshihide Kashiwara T, Hongo M, Yamada M, Higuchi K: Roles of heat shock transcription factor 1 gene (Hsf1) expressions in cardiac remodeling in a mouse model of senile cardiac amyloidosis. European Society of Cardiology Congress 2011, Paris, France, 2011. 8. 27-31.
 - 27) 樋口 京一、張 蓓茹、錢 金澤、王 耀勇、田 耕、澤下 仁子、森 政之、池田 修一、宇根 有美、内木 宏延、安東 由喜雄: アミロイドーシスの伝播に対する提言-どこまでわかっているのか? どう対処すべきか? (招待講演)アミロイドーシス夏のワークショップ 2011、熊本市、2011 年 7 月 29 日。
 - 28) 樋口 京一: モデル動物から学ぶ老化と予防医療: 老化促進モデルマウス(SAM)の特性と抗老化研究。(招待講演) 第 5 回日本聴覚医学会聴覚アンチエイジング研究会。東京都新宿区、2011 年 7 月 4 日。
 - 29) 樋口 京一: 全身性アミロイドーシスの播: 異常構造アミロイドタンパク質はプリオンのように自己増殖するか? (招待講演) 第 12 回 Pharmaco-Hematology シンポジウム、富山市、2011 年 6 月 18 日。
 - 30) 澤下 仁子、王 耀勇、田 耕、羅 宏敏、陳 磊、森 政之、樋口 京一: マウス老化アミロイドタンパク質 (apolipoprotein A-II) トランスジェニックマウスは促進老化を示す? 日本基礎老化学会第 34 回大会、東京都新宿区、2011 年 6 月 15 日。
 - 31) 樋口 京一: アミロイドーシスの伝播: タンパク質の異常構造は自己増殖するか?。(招待講演)(ワークショップ) 第 11 回日本蛋白質科学会年会、吹田市、2011 年 6 月 9 日。
 - 32) 樋口 京一、錢 金澤、弘瀬 雅教、張 蓓茹、王 耀勇、付 笑影、澤下 仁子、森 政之、中井 彰: 心臓への老化アミロイド沈着と熱ストレス反応: HSF1 ノックアウトマウスを用いた解析 第 100 回日本病理学会総会、横浜市、2011 年 4 月 28 日。
 - 33) 王 耀勇、亀谷 富由樹、錢 金澤、張 蓓茹、付 笑影、澤下 仁子、森 政之、樋口 京一: 老化アミロイドーシスにおける伝播性の強い糞中 AApoAII アミロイド線維の解析 第 100 回日本病理学会総会、横浜市、2011 年 4 月 28 日。
- [図書](計 5 件)
- 1) 森 政之、樋口 京一: 老化のモデル生物が果たす役割。石井直明、丸山直記編。老化の生物学、化学同人、京都市、2014 年 (印刷中)
 - 2) Higuchi K, Mori M, Sawashita J: Mouse senile systemic AApoAII amyloidosis: pathology, genetics and transmission. Takeda T et al, eds. The Senescence-Accelerated Mouse (SAM): Achievements and Future Directions. Elsevier B.V. Amsterdam, The Netherlands, pp 301-310, 2013.
 - 3) Qian J, Hirose M, Zhang B, Wang Y, Tian G, Luo H, Liu Y, Fu X, Ge F, Sawashita J, Mori M, Fujimoto M, Nakai A, Higuchi K: Heat shock factor 1 (Hsf1) plays a key role in AApoAII cardiac amyloidosis in mice. Hazenberg B.P.C & Bijzet J eds, XIIIth International Symposium on Amyloidosis From Molecular Mechanisms Towards the Cure of Systemic

- Amyloidosis, Zalsman, Groningen B.V, The Netherlands. pp 122-125, 2013.
- 4) Sawashita J, Zhang B, Hasegawa K, Mori M, Naiki H, Kametani F, Higuchi K: The C-terminal sequence of type F apolipoprotein A-II inhibits the polymerization of apolipoprotein A-II into amyloid fibrils in mice. Hazenberg B.P.C & Bijzet J eds, XIIIth International Symposium on Amyloidosis From Molecular Mechanisms Towards the Cure of Systemic Amyloidosis. Zalsman Groningen B.V., The Netherlands. pp126-129, 2013.
- 5) Higuchi K, Fu X, Zhang P, Sawashita J, Zhang Z, Qian J, Wang Y, Mori M: Mouse Models to Study Systemic Amyloidosis: Is Prion-Like transmission a common pathogenic mechanism? Saranstseva S. ed, "Amyloidosis-Mechanism and Prospects for Therapy" pp 163-180, INTEC, Rijeka, Croatia, 2011.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/department/doctor/grdkarei/i-byota/i/>

信州大学大学院 医学系研究科 疾患予防医学系 加齢生物学 ホームページ

samrc.md.shinshu-u.ac.jp/index.html

老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会ホームページ

6. 研究組織

(1) 研究代表者

樋口 京一 (HIGUCHI, Keiichi)

信州大学：医学系研究科・教授

研究者番号：20173156

(2) 研究分担者

森 政之 (MORI, Masayuki)

信州大学：医学系研究科・准教授

研究者番号：60273190

澤下 仁子 (SAWASHITA, Jinko)

信州大学：医学系研究科・助教

研究者番号：40359732

亀谷 富由樹 (KAMETANI, Fuyuki)

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・主席研究員

研究者番号：70186013

(3) 連携研究者

弘瀬 雅教 (HIROSE, Masamichi)

岩手医科大学・薬学部・教授

研究者番号：40273081

角田 茂 (KAKUTA, Sigeru)