

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590444

研究課題名(和文)血小板由来増殖因子の神経細胞死抑制およびシナプス形成促進作用に対する役割の検討

研究課題名(英文) Functional analysis of PDGF in suppression of neuronal cell death and promotion of synaptogenesis

研究代表者

石井 陽子 (Ishii, Yoko)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・准教授

研究者番号：00361949

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)-beta conditional knockout 海馬神経細胞は、dendritic filopodiaの運動性とspineの数が有意に低下した。細胞骨格関連因子群のうち、RhoA, VASP, PAL1, ARPC3が有意に低下し、これらの因子を介してPDGFR-betaはdendritic filopodiaの運動性を保ち、synaptogenesisに作用することが示唆された。本受容体のligandであるPDGF-Bの神経細胞保護機序として、酸化ストレス下の細胞内カルシウムイオン濃度上昇の抑制とcalpain活性化の抑制作用を明らかとした。

研究成果の概要(英文)：The roles of platelet-derived growth factor receptor beta (PDGFR-beta) in synaptogenesis were examined using primary cultured mouse hippocampal neurons. PDGFR-beta conditional knockout hippocampal neurons showed lower motility of dendritic filopodia and lower numbers of spine as compared with PDGFR-beta preserved control neurons. mRNA expressions of RhoA, VASP, PAL1, ARPC3 in PDGFR-beta knockout neurons were significantly lower than those of control cells. It is suggested that PDGFR-beta has important role in synaptogenesis through these cytoskeleton related genes. We also demonstrated the neuroprotective effects of PDGF-B against oxidative stress using cultured mouse cortical neurons. PDGF-B significantly suppressed intracellular Calcium-ion overload and inactivation of calpain induced by oxidative stress. Present study supports the notion that PDGF-B/PDGFR-beta may be a potential therapeutic target of neurological diseases and synaptogenesis.

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：細胞 血小板由来増殖因子 神経細胞

1. 研究開始当初の背景

日本は世界有数の長寿国となったが、その一方でアルツハイマー病、パーキンソン病、脳梗塞などの老年性神経疾患の増加が問題となっている。少子高齢化社会においては、高齢者の脳の健康を維持することは生産人口年齢の引き上げの可能性および要介護患者の減少を促進させるという重要な意義をもつ。これらの神経疾患では、神経細胞死に先立つイベントとして神経突起の変性とシナプス喪失に示される神経回路網の破綻が問題となる。治療の手がかりを得るためには、神経細胞死、シナプスの維持に対する機構の解明が必要である。

本研究は、新規 angiogenic として注目されつつある PDGF とその受容体 PDGFR が神経細胞死を抑制し、神経突起伸長と Synapse 形成および維持に作用することを示し、その制御機構を明らかにすることにより、老化による神経回路網の破綻に対する治療戦略を模索するものである。

PDGF は、本来間葉系細胞の Mitogen として血小板より単離され、間葉系細胞の増殖および遊走因子としての報告が先だったが、我々は PDGF-B および PDGFR-β は、脳で豊富に発現することを発見して以来 (Sasahara et al., Cell, 1991)、一貫して PDGF が神経賦活因子として作用する独自の仮説に基づく研究を推進してきた。PDGF には-A, -B, -C, -D の4種類が、PDGFR には-αと-βが同定されている (Andrae et al., Genes Dev Review, 2008)。我々は当初は PDGF-B および PDGFR-β の神経細胞死抑制効果を中心として研究を進めてきた。脳梗塞等の脳傷害時あるいは発達期に発現誘導があり (Iihara et al., J Cerebr Blood Flow Metab, 1994; Sasahara et al., Oncogene, 1998)、脳梗塞や NMDA 誘導性神経細胞死を抑制することを報告した (Iihara et al., J Cerebr Blood Flow Metab, 1996; Egawa-Tsuzuki et al., Exp Neurol, 2003)。さらに PDGFR-α および PDGFR-β の null knockout model のいずれも周産期に致死となり、個体成熟における役割の解明が困難であったが、Cre-loxP system を用いた PDGFR-β の conditional knockout mouse を独自に開発することにより、致死性を回避し、初めて生後個体における PDGFR-β 機能評価を可能とし、PDGFR-β 欠損 mouse の脳傷害に対する脆弱性を報告した (Ishii Y et al., J Neurochem, 2006)。同論文は Nat Review Neurosci, 2008 に引用され PDGF は新しい angiogenic の一つと

紹介された。我々はさらに PDGFR-α の conditional knockout mouse を開発し、本邦において初めて生後個体において PDGFR-α と PDGFR-β の個々の機能解析および PDGF 関連経路全体を遮断した状態の解析を可能とした。近年、我々はこの PDGFR-β conditional knockout mouse の行動実験および電気生理実験を中心とした解析により、PDGFR-β は記憶や学習、情動等の高度脳機能にも重要な影響をもつことを明らかにしつつある。

上記の in vivo 実験と並行して研究代表者石井は、PDGFR-α および PDGFR-β の conditional knockout 神経細胞および神経幹細胞を用いた in vitro 実験系を立ち上げ、PDGF/PDGFR を介した細胞内 signaling 等を詳細に検討する独自の研究を推進してきた。PDGFR-β knockout 培養神経細胞が酸化ストレスに対して脆弱性を示し、PI3K/Akt, ERK signaling が低下することを報告した (Zheng et al., J Neurosci Res, 2010)。PDGFR-β knockout 神経幹細胞培養系を樹立し、control に比べ生存能、遊走能、神経細胞分化能に異常があることを報告した (Ishii et al., Mol Cell Neurosci, 2008)。

本研究は PDGFR-α と PDGFR-β が高次脳機能を制御する機序を調べるために、PDGFR-α あるいは PDGFR-β を knockout した培養神経細胞を用いて解析するものである。着想に至った経緯は、我々がかつて PDGFR-β の conditional knockout 線維芽細胞は、wound scratch assay において遊走能が低下することを報告したことに端を発する (Gao et al., J Biol Chem, 2005)。

線維芽細胞の遊走には lamellipodia および filopodia を形成する actin dynamics が密接に関与することが詳細に研究されている。神経細胞における lamellipodia, filopodia は、axon growth cone および未熟な dendrite に認められ、その制御には他の間葉系細胞遊走因子である Small GTPase の Rho family が重要な役割を果たす。伸長軸索の先端部である Axon growth cone には lamellipodia および filopodia があり、dendritic filopodia は興奮性 Synapse 後部である dendritic spine の前駆体と考えられている。PDGF および PDGFR が線維芽細胞と同様に神経細胞の lamellipodia, filopodia の運動性を亢進させて神経細胞ネットワークを発達させるのではないかと考えに至った。

一方、国外からも PDGF の神経細胞死抑制効果 (Cheng and Mattson, J Neurosci, 1995)、パーキンソン病モデルにおける Doperminergic

neuron に対する細胞死抑制作用 (Pietz, Neurosci Letters, 1996)、Dopamine 受容体に対する PDGFR- β の trans-activation 効果に関する報告 (James et al., Mol Pharm, 2001) がされている。特に学習と記憶の過程で発現する immediate early gene のひとつである Arc/Arg3.1 の knockdown は Long term potentiation (LTP) の選択的欠如によるシナプス可塑性の障害をもたらすが、PDGF-B は LTP を増強すること、Arc/Arg3.1 の発現を増加させることが報告された (Peng et al., J Biol Chem, 2010)。しかし、上記効果の作用機序や 2 種類の PDGFR 個々の signaling の制御機構はまだ明らかにされていない。

我々が開発した PDGFR- β 、PDGFR- α conditional knockout mouse を用いた研究は、PDGF/PDGFR の神経細胞に対する上記の制御機構を解明するものであり、神経細胞死、Synaptogenesis および Synapse 喪失の機序の解明に大きく寄与することが期待される。

2. 研究の目的

独自に開発した 2 種類の血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) の conditional knockout mouse より採取した初代培養神経細胞を用い、各 PDGFR signaling の遮断を行うことにより、新しい神経血管栄養因子(angioneurin)として注目されつつある血小板由来増殖因子 (PDGF) の神経細胞死抑制効果と Synaptogenesis に対する作用を明らかにし、記憶と学習の能力を亢進させ脳の老化を抑制する増殖因子としての応用を模索する。

3. 研究の方法

PDGFR- β conditional knockout mouse、PDGFR- α conditional knockout mouse より採取した神経細胞を解析し、PDGFR- α 、PDGFR- β 依存性 signaling の Synaptogenesis および神経細胞保護に対する作用機序を明らかにする。PDGFR- β conditional knockout mouse には、胎生期に神経上皮において PDGFR- β を knockout する Nestin-Cre PDGFR- β floxed mouse と、培養細胞に 4OH-tamoxifen を投与して knockout を誘導する ER-TM-Cre PDGFR- β floxed mouse を用いた。Nestin-Cre PDGFR- α floxed mouse は、生後早期に死亡するので、PDGFR- α knockout 神経細胞採取は、ER-TM-Cre PDGFR- α floxed mouse を用いる。

1) Synaptogenesis に対する検討

海馬初代培養細胞を用いて、軸索伸長、

dendritic filopodia、dendritic spine、シナプス形成について形態学的に調べる。mRNA microarray、RT-PCR により、細胞骨格に関する因子と PDGF signaling の関係を明らかにする。

2) 神経細胞死に対する検討

初代培養神経細胞を用いて酸化ストレス細胞死抑制効果等を調べ、細胞死関連因子の発現を比較検討することにより PDGF signaling の神経保護作用機序を明らかにする。

4. 研究成果

1) Synaptogenesis に対する検討

Nestin-Cre PDGFR- β floxed mouse およびコントロールマウスより分離した海馬初代培養細胞を用いて、Time Laps imaging systemにて軸索伸長、dendritic filopodia および dendritic spine の運動性について定量した。Axon の伸長が著しい培養後 2-5 日目、dendritic filopodia の運動性が著しい培養後 7-10 日目につき検討した。シナプスが成熟する培養 21 日目に Phalloidin 染色にて spine の形態と数を比較し、免疫組織化学的にシナプス前部を synapsin 抗体、シナプス後部を PSD-95 抗体にて染色し、評価した。PDGFR- β conditional knockout 神経細胞は、コントロールの神経細胞と比較して、dendritic filopodia の運動性が有意に低下し、培養 21 日目では spine の数が有意に低下する結果を得た。PCR array、RT-PCR を用いて Rho family を含めた 84 種類の細胞骨格関連因子の増減を PDGFR- β conditional knockout 神経細胞とコントロールの神経細胞において比較検討し、RhoA、VASP、PAL1、ARPC3 が有意差をもって減少するという結果を得た。

また、並行して行われた行動実験では、Nestin-Cre PDGFR- β conditional knockout mouse は、記憶学習能力の低下が明らかとなり、海馬の神経細胞の spine の密度低下に示される形態的变化も認められた。本研究は、この in vivo 実験の結果を裏付けるもので、PDGFR- β は、海馬神経細胞の synaptogenesis に重要な役割をもつことが強く示唆された。

2) 神経細胞死に対する検討

a) 血小板由来増殖因子 B 鎖 (PDGF-B) は、神経細胞の酸化ストレス誘導性細胞死を減少させ、主として Akt がそのシグナルに関与することを以前報告した。今回、同様に初代培養神経細胞に過酸化水素を用いて酸化ストレスを与え、細胞内カルシウムイオン濃度を定量し

た。PDGF-Bの前投与により、神経細胞内カルシウムイオン濃度は有意に減少した。細胞内カルシウムイオン濃度上昇はcalpainを活性化するが、PDGF-Bを前投与するとcalpain 1, 2活性化が有意に低下した。PDGF-Bの神経保護作用にカルシウムの経路およびcalpainの経路が関与することが示唆された。calpain familyのうち、calpain 1, 2は主として脳に存在し、脳梗塞や脳外傷などにおける急性神経細胞死と、アルツハイマー病やパーキンソン病などの慢性神経細胞死との両方の経路の活性化に関与する重要な因子であり、calpain inhibitorは、これらの疾患モデルの神経細胞死を減少させる。PDGF-Bは元来脳に豊富に存在する蛋白質であり、これまでに我々が報告してきた神経保護作用に加え、細胞内カルシウムイオン濃度とcalpain抑制を誘導する神経保護因子として実用が期待される。実際にPDGF-Bはパーキンソン病における治験が始まっており、本研究成果はこの治験におけるPDGF-Bの作用機序の一部を明らかにできると考えられる。

b) アストロサイトの神経細胞保護機能におけるPDGFの役割を検討するため、PDGFR-β knockoutアストロサイト (ER-TM-Cre PDGFR-β floxed mouseをから採取したアストロサイトに4OH-tamoxifenを加えPDGFR-β knockoutを誘導) とコントロールアストロサイトに過酸化水素を加え、培養液中の過酸化水素分解能につき、比較検討した。PDGFR-β knockoutアストロサイトは培養液中の過酸化水素濃度が高い状態で維持され、過酸化水素の分解能が低下していることが示された。アストロサイトには複数の抗酸化酵素があるが、このうち還元型グルタチオン濃度を定量したところ、PDGFR-β knockoutアストロサイトは有意に低下していた。PDGFR-β はアストロサイトのグルタチオン濃度に関与し、過酸化水素の分解を促進し、酸化ストレスから神経細胞を保護することが示唆された。我々はラット脳虚血モデルにおいてPDGF-B発現が増加すること、PDGF-B前投与により、虚血後の神経細胞死が有意に減少することをこれまでに報告してきた。このPDGF-Bの作用は主として神経細胞保護効果と考えられてきたが、本研究によりアストロサイトの抗酸化作用を介した作用も機序の一つとして示唆された。

以上、主としてPDGFR-β conditional knockout mouse を用いた成果について報告した。PDGFR-α conditional knockout mouseについては検討中である。

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) Zheng LS, Ishii Y, Zhao QL, Kondo T, Sasahara M. PDGF suppresses oxidative stress induced Ca²⁺ overload and calpain activation in neurons. **Oxid Med Cell Longev**. 査読有, 2014 in press.
- 2) Zhao J, Urakawa S, Matsumoto J, Li R, Ishii Y, Sasahara M, Peng Y, Ono T, Nishijo H. Changes in Otx2 and Parvalbumin Immunoreactivity in the Superior Colliculus in the Platelet-Derived Growth Factor Receptor-β Knockout Mice. **Biomed Res Int**. 査読有, 2014 in press.
- 3) Funa K, Sasahara M. The roles of PDGF in development and during neurogenesis in the normal and diseased nervous system. **J Neuroimmune Pharmacol**. 査読有, 9(2): 168-81. 2013.
- 4) Wada T, Onogi Y, Kimura Y, Nakano T, Fusanobori H, Ishii Y, Sasahara M, Tsuneki H, Sasaoka T. Cilostazol ameliorates systemic insulin resistance in diabetic db/db mice by suppressing chronic inflammation in adipose tissue via modulation of both adipocyte and macrophage functions. **Eur J Pharmacol**. 査読有, 707(1-3): 120-129. 2013.
- 5) Ichihara Y, Wada T, Soeda Y, Ishii Y, Sasahara M, Tsuneki H, Sasaoka T. SH2-containing inositol 5'-phosphatase 2 (SHIP2) selectively impaired hypothalamic insulin signalling and regulation of food intake in mice. **J Neuroendocrinol**. 査読有, 25(4): 372-82. 2013.
- 6) Xu G, Shen J, Ishii Y, Fukuchi M, Dang TC, Zheng Y, Hamashima T, Fujimori T, Tsuda M, Funa K, Sasahara M. Functional Analysis of Platelet-Derived Growth Factor Receptor-β in Neural Stem/Progenitor Cells. **Neuroscience**. 査読有, 238: 195-208. 2013.
- 7) Yonezawa R, Wada T, Matsumoto N, Morita M, Sawakawa K, Ishii Y, Sasahara M, Tsuneki H, Saito S, Sasaoka T. Central versus peripheral impact of estradiol on the impaired glucose metabolism in ovariectomized mice on a high-fat diet. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. 査読有, 303(4): E445-56, 2012.
- 8) Shen J, Ishii Y, Xu G, Dang TC, Hamashima T, Matsushima T, Yamamoto S, Hattori Y, Takatsuru Y, Nabekura J, Sasahara M. PDGFR-β as a positive regulator of tissue repair in a mouse

- model of focal cerebral ischemia. **J Cereb Blood Flow Metab.** 査読有, 32(2): 353-67. 2012.
- 9) Shioda N, Moriguchi S, Oya T, Ishii Y, Shen J, Matsushima T, Nishijo H, Sasahara M, Fukunaga K. Aberrant hippocampal spine morphology and impaired memory formation in neuronal platelet-derived growth factor beta-receptor lacking mice. **Hippocampus.** 査読有, 22(6): 1371-8. 2012.
 - 10) Suzuki H, Usui I, Kato I, Oya T, Kanatani Y, Yamazaki Y, Fujisaka S, Senda S, Ishii Y, Urakaze M, Mahmood A, Takasawa S, Okamoto H, Kobayashi M, Tobe K, Sasahara M. Deletion of platelet-derived growth factor receptor- β improves diabetic nephropathy in Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II α (Thr286Asp) transgenic mice. **Diabetologia.** 査読有, 54(11): 2953-62, 2011.
 - 11) Nakagawa T, Izumino K, Ishii Y, Oya T, Hamashima T, Jie S, Ishizawa S, Tomoda F, Fujimori T, Nabeshima YI, Inoue H, Sasahara M. Roles of PDGF receptor-beta in the structure and function of postnatal kidney glomerulus. **Nephrol Dial Transplant.** 査読有, 26(2): 458-68. 2011.
 - 12) Nogami T, Beppu H, Tokoro T, Moriguchi S, Shioda N, Fukunaga K, Ohtsuka T, Ishii Y, Sasahara M, Shimada Y, Nishijo H, Li E, Kitajima I. Reduced expression of the ATRX gene, a chromatin-remodeling factor, causes hippocampal dysfunction in mice. **Hippocampus.** 査読有, 21(6): 678-87. 2011.
- 〔学会発表〕(計 24 件)
- 1) 笹原正清, Shen Jie, 石井陽子, 濱島 丈, 山本誠士, 松島貴子, 倉茂洋一, Dang Thanh Chung. PDGF 受容体は脳血液関門のバリアー機能に重要である. 第 102 回日本病理学会総会; 2013 Jun 6-8; 札幌.
 - 2) 濱島 丈, 石井陽子, Shen Jie, 山本誠士, 松島貴子, 倉茂洋一, 笹原正清. 神経特異的な PDGFR- α ノックアウトマウスにおける髄鞘形成障害. 第 102 回日本病理学会総会; 2013 Jun 6-8; 札幌.
 - 3) 山本誠士, 東英梨月, 村松 昌, 濱島 丈, 石井陽子, 新飯田俊平, 笹原正清. 血管内皮細胞の炎症病態に関連する miRNA の解析. 第 102 回日本病理学会総会; 2013 Jun 6-8; 札幌.
 - 4) 堀川慎二郎, 石井陽子, 山本誠士, 濱島 丈, 笹原正清. 血小板由来増殖因子 α 受容体は線維芽細胞に発現し新生肉芽形成に関与する. 第 102 回日本病理学会総会; 2013 Jun 6-8; 札幌.
 - 5) 佐藤 光, 申 杰, 濱島 丈, 石井陽子, 山本誠士, Dang Thanh Chung, 笹原正清. 脳虚血後の BBB 機能における PDGFR- β の役割 (Roles of PDGFR- β in BBB functions after cerebral ischemia). 第 102 回日本病理学会総会; 2013 Jun 6-8; 札幌.
 - 6) Dang Thanh Chung, 濱島 丈, 石井陽子, 中村友也, 堀 悦郎, 西条寿夫, 笹原正清. PDGF 受容体ノックアウトマウスにおける認知能力, 社会性および情動の異常. 第 102 回日本病理学会総会; 2013 Jun 6-8; 札幌.
 - 7) 山田浩太, 笹原正清, 石井陽子, 濱島 丈, 山本誠士. マウス皮膚線維芽細胞の遊走における PDGF 受容体の役割の解明. 第 102 回日本病理学会総会; 2013 Jun 6-8; 札幌.
 - 8) 浜田さおり, 徐 桂華, 申 杰, 石井陽子, 笹原正清. PDGF- β 受容体欠損神経幹細胞の多分化能の検討. 第 102 回日本病理学会総会; 2013 Jun 6-8; 札幌.
 - 9) 布村晴香, 石井陽子, 浜田さおり, 濱島 丈, 笹原正清. PDGF- β 受容体欠損アストロサイトの機能の解析. 第 102 回日本病理学会総会; 2013 Jun 6-8; 札幌.
 - 10) 笹原正清, 申 杰, 石井陽子, 山本誠士, 濱島 丈, Dang Thanh Chung, 松島貴子, 倉茂洋一. 血小板由来増殖因子 β 受容体は虚血脳における脳血液関門の機能に重要である (PDGFR- β is involved in BBB function after cerebral ischemia). Neuro2013; 2013 Jun 20-23; 京都.
 - 11) 笹原正清, 幹細胞、癌幹細胞と細胞診について 血小板由来増殖因子(PDGF)は神経幹細胞の制御に関与する. 第 52 回日本臨床細胞学会秋期大会; 2013 Nov 2-3; 大阪.
 - 12) Nakagawa T, Ichikawa K, Miyamoto M, Takabayashi D, Yamazaki H, Kakeshita K, Koike T, Kagitani S, Tomoda F, Hamashima T, Ishii Y, Inoue H. and Sasahara M. Platelet-derived growth factor receptor beta signal could contribute to vulnerability and reparability of glomerular capillary structure. EUROPEAN RENAL ASSOCIATION - EUROPEAN DIALYSIS AND TRANSPLANT ASSOCIATION 49th ERA-EDTA Congress, 2012, 5, 24-27, Paris, FRANCE.
 - 13) 徐 桂華, 石井陽子, 申 杰, 福地 守, Dang Thanh Chung, 鄭 陽, 濱島 丈, 津田正明, 笹原正清. 血小板由来増殖因子 受容体の神経幹細胞の増殖と分化に対する役割の検討. (Functional Analysis of Platelet-Derived Growth Factor Receptor- β in Neural Stem/Progenitor Cells.) The 35th Annual Meeting of the Japan

- Neuroscience Society (Neuroscience2012), 2012, 9, 18-21, Nagoya.
- 14) 中村友也, 堀 悦郎, 高村雄策, 寺澤彩乃, 濱島 丈, 石井陽子, 松島貴子, 小野武年, 笹原正清, 西條寿夫: 新規栄養因子様化合物 T-817MA は統合失調症および自閉症様症状を呈する PDGFR- KO マウスにおける行動障害およびガンマオシレーション障害を改善する. (T-817MA, a novel neurotrophic agent, ameliorates deficits in behaviors and gamma oscillation in PDGFR-β KO mice with schizophrenia- and autism-like symptoms.) The 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Neuroscience 2012), 2012, 9, 18-21, Nagoya.
- 15) 堀川慎二郎, 申 杰, 徐 桂華, 濱島 丈, 松島貴子, 藤川美和, 倉茂洋一, 石井陽子, 笹原正清: 肉芽形成モデルにおける血小板由来増殖因子 受容体の機能解析. 第 101 回日本病理学会総会, 2012, 4, 26-28, 東京.
- 16) 中村友也, Nguyen PTH, 堀 悦郎, 浦川 将, 上野照子, Zhao J, Li R, Bac ND, 濱島 丈, 石井陽子, 松島貴子, 小野武年, 笹原正清, 西条寿夫: 血小板由来成長因子 受容体遺伝子ノックアウトマウスにおけるガンマオシレーションの障害. 第 89 回日本生理学会大会, 2012, 3, 29-31, 松本.
- 17) Wada T, Miyashita Y, Sasaki M, Ishii Y, Sasahara M, Tsuneki H and Sasaoka T. Antagonism of mineralocorticoid receptor ameliorates systemic insulin resistance and steatohepatitis in a novel mouse model of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) utilizing liver-specific SREBP1c transgenic mice. Keystone Symposia: Type2 Diabetes, Insulin Resistance and Metabolic Dysfunction, 2011, 1, 12-17, Keystone, CO, U.S.A.
- 18) Sasaki M, Wada T, Miyashita Y, Ishii Y, Sasahara M, Tsuneki H and Sasaoka T. Eplerenone improves insulin sensitivity by suppressing inflammation in both liver and adipose tissue of NASH model mice. The 4th International Aldosterone Forum in Japan, 2011, 5, 14, Tokyo.
- 19) Ishii Y, Zheng L and Sasahara M. Neuroprotective Effects of PDGF Against Oxidative Stress and the Signaling Pathway Involved. The 6th International conference of Neurons and Brain Diseases in Toyama. 2011, 8, 3-5, Toyama.
- 20) Xu G, Ishii Y, Shen J and Sasahara M. Functional analysis of plated-derived growth factor β receptor in neural stem cells. The 6th International conference of Neurons and Brain Diseases in Toyama. 2011, 8, 3-5, Toyama.
- 21) Shen J, Ishii Y, Xu G, Dang TC, Hamashima T, Matsushima T, Yamamoto S, Hattori Y, Takatsuru Y, Nabekura J and Sasahara M. PDGFR-β is essential recruitment but not for survival of pericyte in adult mouse brain. The 6th International conference of Neurons and Brain Diseases in Toyama. 2011, 8, 3-5, Toyama.
- 22) 石井陽子, 鈴木ひかり, 薄井 勳, 加藤一郎, 高沢 伸, 岡本 宏, 小林 正, 戸邊一之, 笹原正清. PDGF-β 受容体の欠損は, インスリン分泌低下型糖尿病モデルマウスの糖尿病腎症を改善する. 第 100 回日本病理学会総会, 2011, 4, 28-30, 横浜.
- 23) 申 杰, 石井陽子, 徐 桂華, 濱島 丈, 松島貴子, 山本誠士, 高鶴祐介, 鍋倉淳一, 笹原正清. PDGFR-β signal promotes repair process after cerebral ischemia. 第 100 回日本病理学会総会, 2011, 4, 28-30, 横浜.
- 24) 徐 桂華, 石井陽子, 申 杰, 濱島 丈, 石澤 伸, 笹原正清. 血小板由来増殖因子 β 受容体の神経幹細胞の増殖と分化に対する役割の検討. 第 100 回日本病理学会総会, 2011, 4, 28-30, 横浜.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ

<http://www.med.u-toyama.ac.jp/pathol2/index.html>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

石井 陽子 (ISHII YOKO)

大学院医学薬学研究部 (医学)・准教授
研究者番号: 00361949

(2) 研究分担者

笹原 正清 (SASAHARA MASAKIYO)

大学院医学薬学研究部 (医学)・教授
研究者番号: 20154015