

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293020

研究課題名(和文) ALS発症における神経 グリア関与と神経変性機序の解明

研究課題名(英文) Cell-autonomous and non-cell-autonomous mechanisms of neurodegeneration in ALS

研究代表者

三澤 日出巳 (Misawa, Hidemi)

慶應義塾大学・薬学部・教授

研究者番号：80219617

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円

研究成果の概要(和文)：筋萎縮性側索硬化症(ALS)で変性する運動ニューロン(MN)は、FF、FR及びSの3種に分類され、FF、FR、Sの順序で変性が起こることが知られている。我々は、オステオポンチン(OPN)がFR及びS MN 特異的に発現し、ALSの病態進行に伴い細胞外で顆粒状沈殿を形成することを見出した。また、OPN KOマウスとALSモデルマウスの掛け合わせにより発症が遅延した。さらにOPNは、FFで特異的に発現するマトリックスメタロプロテアーゼ-9(MMP-9)の活性化を促し、MNの脆弱性を高めることを確認した。以上より、ALSでの第2波のMN変性にOPN及びMMP-9が関与することが示された。

研究成果の概要(英文)：Selective vulnerability in motor neuron (MN) subtypes is a fundamental aspect of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). MNs are subdivided into three motor units; fast-fatigable (FF), fast fatigue-resistant (FR) and slow (S). In ALS, FF MNs are more vulnerable than FR and S MNs. We found that the extracellular matrix (ECM) protein osteopontin (OPN) is selectively expressed by FR and S MNs, whereas matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) is expressed by FF MNs. OPN is accumulated as extracellular granules in ECM in ALS mouse models and a familial ALS case. In SOD1G93A mice, OPN/MMP-9 double positivity marks remodeled FR and S MNs destined to compensate for lost FF MNs before ultimately dying. Genetic ablation of OPN in SOD1G93A mice shows dichotomic effects; disease onset is delayed but disease progression is accelerated. OPN induced MMP-9 up-regulation via α 3 integrin. Our results demonstrate that OPN is involved in the second-wave neurodegeneration by up-regulating MMP-9 in ALS.

研究分野：神経薬理学

キーワード：運動ニューロン 筋萎縮性側索硬化症 神経変性疾患 アストロサイト ミクログリア オステオポンチン 細胞外マトリクス 選択的脆弱性

1. 研究開始当初の背景

(1) 筋萎縮性側索硬化症 (ALS: Amyotrophic Lateral Sclerosis) は、中年・初老期に発症する進行性の神経変性疾患である。大脳皮質および脊髄前角の運動ニューロンが選択的に変性することによる骨格筋の萎縮・麻痺により、人工呼吸器を装着しない場合には発症後 2-5 年で呼吸筋不全により死に至る。ALS の大半は孤発例であるが、遺伝性 ALS では細胞内の活性酸素を消去する酵素 SOD1 (Cu/Zn superoxide dismutase 1) の優性変異が多く見られる。変異 SOD1 を過剰発現させたトランスジェニックマウス (変異 SOD1 マウス) が ALS の病態をよく再現することから、病態モデルマウスとして世界中で広く使われ、病態解析や治療実験が行われている。一方で、SOD1 を欠失したマウスは神経変性を来さないことから、変異 SOD1 蛋白が本来の酵素活性と関係ない未知の毒性を発揮すること (gain of toxic function) が運動ニューロン細胞死の原因と考えられている。

(2) 神経変性疾患の研究における未解決の重要な疑問は「SOD1 などのユビキタスに発現する蛋白質が、なぜ、運動ニューロンなど一部の神経系統を障害するのか」であるが、未だに明確な説明はなされていない。我々は、コリン作動性ニューロン特異的に発現する蛋白質の発現調節機構研究から、運動ニューロン特異的に Cre recombinase を発現するマウス系統を樹立したことを端緒にして、この疑問の解明に着手した。

SOD1 変異を有する ALS 患者や動物モデルでは、変異蛋白はすべての細胞群に発現しているにもかかわらず、運動ニューロン特異的に変性が起こる。また ALS 病巣で疾患の発症、進行に伴ってアストロサイトの増殖やミクログリア活性化の病理像が患者とモデルマウスの両方で観察されている。しかし、これらの病理変化が単に神経変性に随伴した二次的な変化なのか、神経変性の過程に直接貢献する一次的な病的変化であるのかは未解明であった。そこで、どの細胞群に由来する変異 SOD1 毒性が神経変性に重要であるのかを解明するため、Cre-loxP システムにより細胞群特異的に除去可能な変異 SOD1 を発現する新たな ALS モデルマウスを用い、運動ニューロン、ミクログリア、アストロサイトなどそれぞれの細胞群特異的に Cre 蛋白を発現するマウスと掛け合わせ実験を行った。その結果、運動ニューロンにおける変異 SOD1 の除去により発症時期 (onset) の遅延がみられたが、対照的にミクログリアとアストロサイトからそれぞれ変異蛋白を除去すると、発症時期は不変であるが疾患の進行 (progression) を遅延させることにより著明に生存期間が延長した。

上記の結果から、ALS の発症と病態進行には、運動ニューロンで発現する変異 SOD1 とミクログリアやアストロサイトなどのグリ

ア細胞で発現する変異 SOD1 の両者が関与することが明らかとなった。このように、ALS の病態研究は、従来の神経細胞のみに着眼した研究から、グリア細胞により実行される“非細胞自律性の神経細胞死”(神経変性は神経細胞に起因する病的変化のみで自律性に起こる訳ではなく、非神経細胞由来の病的変化も必要である) という概念が提唱され、これは他の神経変性疾患の研究分野にもインパクトを与えた。

2. 研究の目的

本研究では、ALS を病態モデルシステムとして用い、疾患発症期にどのようなシグナルが運動ニューロンから周囲のグリア細胞に伝えられているかに焦点を絞り解析を行う。我々は、これまでに強力な免疫修飾物質として知られるオステオポンチン (OPN) が、ALS で脆弱なアルファ () 運動ニューロンに特異的に発現し、神経変性に伴い細胞外に放出されて細胞外マトリクス (ECM) に蓄積するとの予備的知見を得ているが、その詳細な解析を行う。また、OPN ノックアウトマウスと ALS モデルマウスとの交配実験により、OPN の欠損した脊髄環境での ALS 病態進行を解析する。さらに、モデルマウスよるインビボ実験および細胞培養系を用いたインビトロ実験により OPN の作用メカニズムの解析と実験的治療法を開発するためのエビデンスの蓄積を行う。

3. 研究の方法

(1) ALS モデルは、ヒト SOD1 の変異遺伝子を発現させた 3 種類のトランスジェニック (Tg) マウス系統 (SOD1^{G93A}、SOD1^{G85R}、SOD1^{G37R}) を用いた。コントロールとしては、野生型マウス (B57BL/6) およびヒト正常 SOD1 の Tg マウスを用いた。OPN 欠損 ALS マウスは、OPN ノックアウトマウス (OPN^{-/-}) と SOD1^{G93A} を掛け合わせて作製した。ALS 病態進行は、体重、前肢筋力、アストロサイトやミクログリア増殖、筋肉変性、などを指標として評価した。

(2) マウスの組織学的な検討は、脳および脊髄は 4% パラフォルムアルデヒドによる灌流固定後に凍結切片を作製した。筋肉は新鮮凍結切片を作製した。また、特定の筋肉に注射する MN プールは、筋肉への逆行性色素の微量注入によりラベルした。

(3) 培養アストロサイトおよびミクログリアは、マウス新生仔 (P1 or P2) 大脳皮質より採取・混合培養したのち、接着性により 2 種の細胞に分離した。アストロサイトは、ハプトタキシス (運動性評価) および形態観察を行った。ミクログリアは、各種タンパク質をコートした蛍光マイクロビーズとインキュベートし、貪食能を FACS 法にて測定した。

4. 研究成果

(1) MN における OPN 発現のサブタイプ選

択性: 野生型マウス脊髄を OPN、MMP-9 および ChAT (MN のマーカー) により染色したところ、OPN と MMP-9 は異なる MN に発現していた (図 1)。OPN および MMP-9 の染色強度により、MN は 4 種類に分類された。また、赤筋及び白筋の筋線維タイプ (I, IIA, or IIB) の分別染色および神経筋接合部の -bungarotoxin による染色により、OPN は FR または S タイプ MN に特異的に発現することを見出した。さらに、ALS で変性に抵抗性があることが知られている肛門括約筋に投射する MN (ヒトの Onuf 核に相当する) を逆行性色素注入により標識したところ、標識される MN の多くは OPN-high/MMP-9-low のタイプであった。

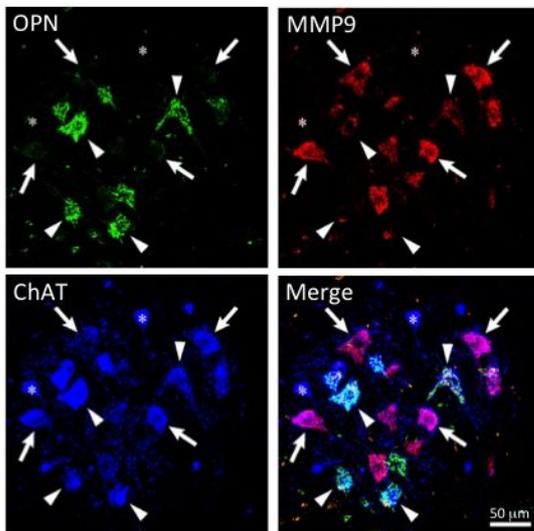


図 1. MN における OPN と MMP-9 の発現

(2) ALS モデルマウスの病態進行に伴う

OPN の発現変化: 家族性 ALS の約 20% を占める SOD1 変異の疾患遺伝子をマウスで過剰発現させたモデルは、ヒト ALS と類似の筋萎縮、グリア細胞の活性化、脊髄前角での運動ニューロン消失など、ALS 患者と同様の病態を示すことから、ALS のモデル動物として世界中で使用されている。そのうちで代表的な SOD1^{G93A} ALS モデルマウスの各病期の脊髄における OPN および MMP-9 の発現を検討したところ、病気の進行に伴い MMP-9 陽性 MN の数が最初に減少し、その後 OPN 陽性 MN の数が減少することが確認された。また ALS 発症期の前後において、野生型マウスではほとんど観察されない OPN 及び MMP-9 共陽性の MN (ダブルポジティブ MN) が観察された。このダブルポジティブ MN は、FF モーターユニットの変性 (第 1 波の MN 変性) の後に代償的にリモデリングした FR または S であることを、筋線維サブタイプの分別染色および筋肉への逆行性神経トレーサー注入により確認した。さらに、

ダブルポジティブ MN では小胞体ストレスマーカーである P-eIF2 α や ATF3 の発現上昇および OPN 受容体であるインテグリン ($\alpha\text{v}\beta 3$) の発現が観察された。以上より、ALS 病態進行における第 2 波の MN 変性の機序に、OPN によるインテグリンを介した MMP-9 の活性化が関与することが示唆された。

(3) ALS 病態進行に伴う OPN の MN からの

放出と ECM への蓄積: OPN はリン酸化や糖鎖付加などの翻訳後修飾を高度にうける ECM 構成タンパク質である。SOD1^{G93A} マウスの病態進行に伴う OPN の発現・局在を詳細に検討すると、OPN は野生型では主として MN で発現が認められるのに対し、疾患終期のモデルマウス (SOD1^{G93A}, SOD1^{G85R} および SOD1^{G37R}) では粒状の OPN 陽性構造物 (OPN 顆粒) が観察された。次に病状進行に伴う OPN の発現変動を経時的に解析するため、SOD1^{G93A} マウスを発症前 (約 60 日齢)、発症期 (約 100 日齢)、疾患初期 (約 120 日齢)、疾患進行期 (約 140 日齢)、疾患終期 (約 170 日齢) のそれぞれの段階に分けて免疫組織染色を行った。発症前から発症期では、OPN は野生型と同様に運動ニューロンに発現・局在していたが、病状進行に伴いその発現は低下傾向にあった。また、疾患初期から OPN 顆粒が現れ、疾患進行期、疾患終期と症状が進行するにつれてその密度の増加が観察された (図 2)。蛍光二重染色により発現細胞の特定を試みたところ、多くの OPN 顆粒がミクログリアと共局在していた。In-situ hybridization 法により OPN mRNA の発現細胞を検討したところ、MN では OPN mRNA の発現が認められるものの、多くのミクログリアでは OPN mRNA の発現は認められず、貪食により OPN 顆粒を取り込んでいることが示された。

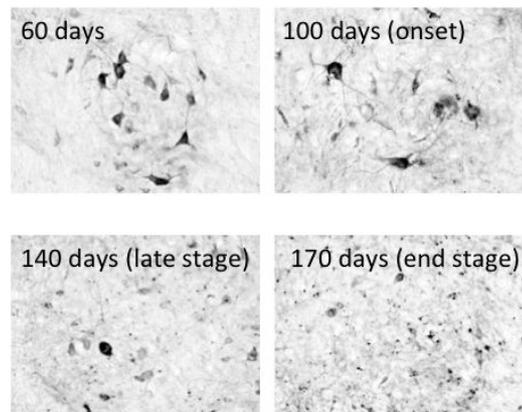


図 2. ALS モデルマウス (G93A) マウスの病態進行に伴う OPN の発現

(4) OPN 欠損マウスでの ALS 病態進行の解

析: OPN 欠損マウスと SOD1^{G93A} マウスを掛け合わせ、OPN を欠損させた SOD1^{G93A} マウス: SOD1^{G93A}/OPN (-/-) の病状進行を検討

したところ、通常の SOD1^{G93A} マウスに比べて、発症時期 (onset) が約 10 日間遅延し、発症から死亡までの期間 (progression) は約 10 日間短縮し、トータルの生存期間 (survival) に変化はなかった。次に、ALS 病態進行に伴う筋力低下を検討するため、前肢の握力 (grip strength) の変化を測定した。SOD1^{G93A}/OPN (-/-) マウスでは SOD1^{G93A} に比べ発症期 (約 100 日齢) から疾患初期 (約 120 日齢) にかけて筋力が維持されているフェーズが観察された。すなわち ALS マウスにおいて OPN を欠損させると、筋力の低下が遅延する傾向にあることが明らかとなった。さらに、この結果をより詳細に解析するため、握力の差が見られた約 100 日齢のマウスの腓腹筋を採取しヘマトキシリン・エオジン染色を行なった。SOD1^{G93A}/OPN (-/-) マウスでは変性した筋肉に特徴的な centrally placed nuclei (細胞の中心に単独または複数存在する核: 中心核) の数が少ない組織像が得られた。このような中心核の割合を定量的に解析したところ、通常の ALS マウスと比べ有意な差が確認された。更に、筋肉の分化マーカーであるニコチン性アセチルコリン受容体 γ -サブユニットの発現量を定量的 PCR で解析したところ、筋肉変性に伴う発現量の上昇 (筋肉の脱分化を反映する) が OPN 欠損 ALS マウスでは抑制されていた。

(5) **OPN のアストロサイトへの作用:** ALS の病理学的特徴として、脊髄前角においてグリア細胞が増殖・活性化する神経炎症が知られているが、近年の研究から ALS の病態進行を規定するのは MN よりもむしろこうしたグリア細胞であることが明らかとなっている。また一方で、OPN はグリア細胞を介して神経保護作用を示すことが知られている。OPN の主要な受容体のうち、アストロサイトではインテグリン ($\alpha v \beta 3$) の発現は見られず、CD44 のみが観察された。CD44 は野生型や発症前の SOD1^{G93A} マウスでは主として脊髄白質のアストロサイトで発現が認められたが、病態進行に伴い白質だけでなく灰白質にも斑点状の染色像が見られるようになり、疾患終期には白質と灰白質の両方で CD44 の強い発現が認められた。一方、SOD1^{G93A}/OPN(-/-)マウスでは SOD1^{G93A} の同疾患期と比較して、このような灰白質での CD44 の発現の広がりや時間経過が遅れることが確認された。これらのことより、ALS モデルマウスにおいて MN から ECM へと放出された OPN が、脊髄白質のアストロサイトを活性化させ、変性 MN の近傍 (灰白質) へと浸潤させている可能性があると考えた。そこで、これを検討するために OPN に対するアストロサイトの運動能 (走触性) を解析した。培養皿基質に固相化した OPN は強力にアストロサイトを誘引したが、この性質は CD44 中和抗体にて細胞を前処理することに

より抑制された。このことにより OPN は CD44 を介してアストロサイトの運動能を亢進させることが示された。続いて、細胞の運動能に関する分子としてアクチンに着目して細胞免疫染色を行ったところ、OPN 刺激条件下ではアストロサイトの細胞体が肥大化し突起を伸長させた染色像が得られた。また、OPN は、細胞膜に発現する CD44 を介し、アクチンを架橋するタンパク質である ERM を活性化させることも見出され、OPN がアストロサイトの形態変化を引き起こすことが明らかとなった。

(6) **OPN のミクログリアへの作用:** 上記の解析から、OPN 顆粒の一部がミクログリアと共局在を示し、ミクログリアの貪食機構により ECM から除去されている可能性が考えられた。そこで、粒子状 OPN を模したタンパク質コート蛍光ビーズ (3 μ m) を作製し、OPN のオプソニン作用を解析したところ、OPN は培養ミクログリアに貪食されることが確認された。さらにその作用はインテグリン ($\alpha v \beta 3$) および CD44 を介していないことが判明した。

(7) **まとめ:** 本研究では、OPN の MN サブタイプ特異的マーカーとしての有効性と ALS モデルマウスにおける MN の選択的脆弱性における役割を解析した。OPN は ALS において変性抵抗性の MN サブタイプ (FR/S) に発現し、病態進行に伴い細胞外に放出され、ECM で粒子状構造物として観察される。FR/S MN は、ALS の病態初期に denervation する FF MN を代償し、本来 FF MN が投射している Type IIB 筋線維に向かってリモデリング・シナプス再結合するが、このとき OPN は $\alpha v \beta 3$ インテグリンを介して MMP-9 の発現を増加させ、これが FR/S MN を脆弱化させ、ALS における第 2 波の神経変性に関与すると考えられた。

我々は、OPN 欠損マウスと ALS モデルマウスとの掛け合わせ実験の結果、OPN は ALS の病態進行に 2 面性の作用を示すことを見出した。すなわち、MN に対しては ALS の発症を加速させる因子として働き、グリア細胞に対して ALS の進行を遅延させる因子として働く可能性が示唆された。さらにこの時、MN に対する作用には $\alpha v \beta 3$ インテグリンが関与するが、グリア細胞に対する作用は別の受容体を介することが示された。以上より、ALS の新たな創薬ターゲットとして OPN-インテグリン-MMP-9 系を新たに見出した。この系は ALS の第 2 波の神経変性に関与するため、適切な初期診断法の開発と組み合わせることで、発症後にも有効な治療薬のターゲットとなる可能性が考えられる。

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 10 件)

1. Morisaki, Y., Niikura, M., Watanabe, M., Onishi, K., Tanabe, S., Moriwaki, Y., Okuda, T., Ohara, S., Murayama, S., Takao, M., Uchida, S., Yamanaka, K. and Misawa, H. Selective expression of osteopontin in ALS-resistant motor neurons is a critical determinant of late phase neurodegeneration mediated by matrix metalloproteinase-9. *Sci. Rep.*, 6, 27354 (2016) doi: 10.1038/srep27354 (査読有)
2. Lasiene, J., Komine, O., Fujimori-Tonou, N., Powers, B., Endo, F., Watanabe, S., Shijie, J., Ravits, J., Horner, P., Misawa, H. and Yamanaka, K. Neuregulin 1 confers neuroprotection in SOD1-linked amyotrophic lateral sclerosis mice via restoration of C-boutons of spinal motor neurons. *Acta Neuropathol. Commun.*, 4, 15 (2016) doi: 10.1186/s40478-016-0286-7 (査読有)
3. Moriwaki, Y., Takada, K., Nagasaki, T., Kubo, N., Ishii, T., Kose, K., Kageyama, T., Tsuji, S., Kawashima, K. and Misawa, H. IL-22/STAT3-induced increases in SLURP1 expression within psoriatic lesions exerts antimicrobial effects against *Staphylococcus aureus*. *PLoS One*, 10, e0140750 (2015) doi: 10.1371/journal.pone.0140750 (査読有)
4. Moriwaki, Y., Takada, K., Tsuji, S., Kawashima, K. and Misawa, H. Transcriptional regulation of SLURP2, a psoriasis-associated gene, is under control of IL-22 in the skin: A special reference to the nested gene LYNX1. *Int. Immunopharmacol.*, 29, 71-75 (2015) doi: 10.1016/j.intimp.2015.05.030 (査読有)
5. Kawashima, K., Fujii, T., Moriwaki, Y., Misawa, H. and Horiguchi, K. Non-neuronal cholinergic system in regulation of immune function with a focus on $\alpha 7$ nAChR. *Int. Immunopharmacol.*, 29, 127-134 (2015) doi: 10.1016/j.intimp.2015.04.015 (査読有)
6. Watanabe, S., Ageta-Ishihara, N., Nagatsu, S., Takao, K., Komine, O., Endo, F., Miyakawa, T., Misawa, H., Takahashi, R., Kinoshita, M. and Yamanaka, K. SIRT1 overexpression ameliorates a mouse model of SOD1-linked amyotrophic lateral sclerosis via HSF1/HSP70i chaperone system. *Mol. Brain*, 7, 62 (2014) doi: 10.1186/s13041-014-0062-1 (査読有)
7. Lecomte, M-J., Bertolus, C., Santamaria, J., Bauchet, A-L., Herbin, M., Saurini, F., Misawa, H., Maissonobe, T., Pradat, P-F, Nosten-Bertrand, M., Mallet, J. and Berrard S. Selective disruption of acetylcholine synthesis in subsets of motor neurons: A new model of late-onset motor neuron disease. *Neurobiol. Dis.*, 65, 102-111 (2014) doi: 10.1016/j.nbd.2014.01.014 (査読有)
8. Fujii, T., Horiguchi, K., Sunaga, H., Moriwaki, Y., Misawa, H., Kasahara, T., Tsuji, S. and Kawashima, K. SLURP-1, an endogenous $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor allosteric ligand, is expressed in CD205(+) dendritic cells in human tonsils and potentiates lymphocytic cholinergic activity. *J. Neuroimmunol.*, 267, 43-49 (2014) doi: 10.1016/j.jneuroim.2013.12.003 (査読有)
9. Narumoto, O., Niikura, Y., Ishii, S., Morihara, H., Okashiro, S., Nakahari, T., Nakano, T., Matsumura, H., Shimamoto, C., Moriwaki, Y., Misawa, H., Yamashita, N., Nagase, T., Kawashima, K. and Yamashita, N. Effect of secreted lymphocyte antigen-6/urokinase-type plasminogen activator receptor-related peptide-1 (SLURP-1) on airway epithelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 438, 175-179 (2013) doi: 10.1016/j.bbrc.2013.07.048 (査読有)
10. Iguchi, Y., Katsuno, M., Niwa, J.I., Takagi, S., Ishigaki, S., Ikenaka, K., Kawai, K., Watanabe, H., Yamanaka, K., Takahashi, R., Misawa, H., Sasaki, S., Tanaka, F. and Sobue, G. Loss of TDP-43 causes age-dependent progressive motor neuron degeneration. *Brain*, 136, 1371-1382 (2013) doi: 10.1093/brain/awt029 (査読有)

〔学会発表〕(計 11 件)

1. 森崎祐太, 渡邊みずほ, 森脇康博, 山中宏二, 三澤日出巳. ALSにおける運動神経サブタイプ選択的脆弱性を規定するメカニズム. 第 89 回日本薬理学会年会, パシフィコ横浜 (神奈川県, 横浜市) 2016/03/10
2. Morisaki Y, Tsubota A, Watanabe M,

Moriwaki Y, Yamanaka K, Misawa H.
Roles of osteopontin and matrix metalloproteinase-9 in the subtype-selective motor neuron vulnerability in ALS. The 45th Annual Meeting, Society for Neuroscience, Chicago (USA) 2015/10/18

3. 小峯起、山下博史、藤森典子、森脇康博、三澤日出巳、山中宏二. ALS モデルマウスにおける自然免疫 TRIF 経路の役割. 第 38 回日本神経科学大会, 神戸国際会議場 (兵庫県, 神戸市) 2015/07/30

4. 星野友則、山下博史、田代善崇、三澤日出巳、小峯起、山中宏二、高橋良輔. 運動ニューロン特異的 26S プロテアソームノックアウトマウスを用いた運動ニューロンの網羅的遺伝子発現解析. 第 38 回日本神経科学大会, 神戸国際会議場 (兵庫県, 神戸市) 2015/07/28

5. 渡辺さおり、阿部陽一郎、安井正人、三澤日出巳. ALS モデルマウスのアストロサイト足突起におけるアクアポリン-4 局在異常の特性解析. 第 38 回日本神経科学大会, 神戸国際会議場 (兵庫県, 神戸市) 2015/07/28

6. 森崎祐太、坪田充司、森脇康博、山中宏二、三澤日出巳. 運動ニューロンサブタイプの選択的脆弱性におけるオステオポンチンとマトリックスメタロプロテアーゼ-9 の役割. 第 38 回日本神経科学大会, 神戸国際会議場 (兵庫県, 神戸市) 2015/07/28

7. 山中智行、戸崎麻子、宮崎春子、黒澤大、小池正人、内山安男、Sankar N Maity、三澤日出巳、服部信孝、貫名信行. 転写因子 NF-Y の機能欠損は細胞種特異的な神経変性病態を示す. 第 38 回日本神経科学大会, 神戸国際会議場 (兵庫県, 神戸市) 2015/07/28

8. 森崎祐太、坪田充司、森脇康博、山中宏二、三澤日出巳. 筋萎縮性側索硬化症における運動ニューロン変性とオステオポンチンおよびマトリックスメタロプロテアーゼ-9 の関連の検討. 第 131 回日本薬理学会関東部会, 横浜市立大学医学部 (神奈川県, 横浜市) 2014/10

9. 小峯起、山下博史、藤森典子、森脇康博、三澤日出巳、山中宏二. 筋萎縮性側索硬化症における浸潤免疫細胞の機能解明. 第 37 回日本神経科学大会, パシフィコ横浜 (神奈川県, 横浜市) 2014/09

10. 森崎祐太、坪田充司、森脇康博、奥田隆志、山中宏二、三澤日出巳. オステオポンチンはマウス脊髄におけるアルファ運動

ニューロンサブタイプの新規マーカーである. 第 37 回日本神経科学大会, パシフィコ横浜 (神奈川県, 横浜市) 2014/09

11. Niikura M, Tanabe S, Moriwaki Y, Yamanaka K, Misawa H. Motor neuron-derived osteopontin is an aggravation factor in the disease onset of ALS mice. The 43th Annual Meeting, Society for Neuroscience, San Diego (USA) 2013/11/11

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者
三澤 日出巳 (MISAWA, Hidemi)
慶應義塾大学・薬学部・教授
研究者番号 : 80219617

(2) 研究分担者
()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

山中 宏二 (YAMANAKA Koji)
名古屋大学・環境医学研究所・教授
研究者番号 : 80446533