

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2013～2016

課題番号：25460341

研究課題名（和文）アルツハイマー病の根本治療薬開発を目指した「アミロイド仮説」の再検証

研究課題名（英文）Readjustment of "amyloid hypothesis" for developing methods to treat Alzheimer disease

研究代表者

丸山 敬（Maruyama, Kei）

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：30211577

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,900,000円

研究成果の概要（和文）：アルツハイマー病に関しては、アミロイドベータタンパク質（A $\beta$ ）の蓄積に端を発し、リン酸化タウの蓄積、神経細胞死が起きるといふ「アミロイド仮説」が人口に膾炙しているが、仮説提唱から10年以上が経ち、再検証が必要である。私たちは、A $\beta$ の産生が増えるモデル、リン酸化タウの増加するモデルを作成し、解析を行った。いずれも遺伝子改変によらないモデルである。前者は天然資源由来成分の投与によるが、現時点では、行動異常等は認められなかった。一方、後者に関しては、睡眠時無呼吸症候群のモデルであり、遺伝子発現解析により、加齢と関係していることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：According to the "amyloid hypothesis", Alzheimer disease is developed by the deposition of amyloid beta protein (A $\beta$ ), followed by the accumulation of hyperphosphorylated tau and neuronal cell death. The hypothesis has been predominant for over ten years, but it is need to be readjust. We have generated two non-transgenic models: one with an increased A $\beta$  production, and one with an increased phosphorylated tau. The former, which was generated by treatment of a natural resource-derived compound, did not show abnormal behavior during the research duration. The latter was also used as an experimental model for sleep-disordered breathing, and we have shown that this model showed common gene expression pattern to ageing.

研究分野：神経病理学

キーワード：アルツハイマー病 アミロイド タンパク質 タウタンパク質

## 1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病は進行性の認知障害を呈する神経変性疾患であり、脳内でのアミロイド  $\beta$  タンパク質の蓄積(老人斑)、過剰にリン酸化されたタウの蓄積(神経原線維変化)を特徴とする。両者がアルツハイマー病の発症や進行に関与していることが示唆されているが、詳細なメカニズムは不明である。

その提唱から十数年、最も有力とされてきた説が、 $A\beta$  の蓄積に端を発して、タウの蓄積や神経変性が起こるとする「アミロイド仮説」である。だが、残念ながら、 $A\beta$  の産生や蓄積を軽減する薬物やワクチン療法の臨床研究の結果では有効性が示されておらず、 $A\beta$  の凝集/沈着(老人斑)が神経変性(認知症)の直接の原因ではなく、結果である可能性が出てきた。「アミロイド仮説」は、これまでの多くの研究に依って、少しずつ修正が加えられてきている。しかし、 $A\beta$  の蓄積という現象が発端であるという点に関しては、未だに強く保持されている部分である。そもそもそれは正しいのか?我々は、他とは違ったアプローチで、「アミロイド仮説」の再検証を行い、アルツハイマー病やそれを含む認知症の新しい捉え方を考えるための基盤を整備しようと考えた。

## 2. 研究の目的

従来の研究ツールの主流は、遺伝子改変を施し、アルツハイマー病関連のタンパク質を過剰に発現させた動物を用いたものであった。これらの研究から、 $A\beta$  やタウの蓄積が認知機能障害を起こし得ることが明らかにされてきた。しかしその一方で、過剰発現による影響が否定できないという事実も同時に指摘されるようになってきた(2017年現在でこそ、ノックインマウスが入手可能になっているので、今後、その点についても徐々に知見が蓄積されていくものと期待される)。特に、近年は、タンパク質だけでなく、例えば、短いRNAなどが、我々の想定を越えた、多様に富む機能を持っていることが指摘されており、遺伝子改変動物で得られた結果の解釈に当たっては、尚更、慎重な姿勢が求められている。

そこで、我々は、遺伝子改変動物を用いず、なるべく生理的な状態であるということに拘って、アルツハイマー病を含む認知症の新たな研究モデル開発およびその解析を行うこととした。

## 3. 研究の方法

本研究は、大きく分けて、三つに分けられる。以下、小項目を立てて述べる。

### (1) 内在性 $A\beta$ を増加させるモデル

申請者らは、この研究開始を開始する前の時点で、スクリーニングを遂行し、 $A\beta$  の中

でも特に凝集性の高く、老人斑の構成成分である  $A\beta_{42}$  を特異的に増加させる天然資源抽出分画 X を見出していた。そこで、実際に、動物にこの抽出分画 X を投与することにより、動物が本来持っている  $A\beta$  を増加させたときにどのようなことかせ起さるのかを明らかにすることとした。

### (2) 内在性のタウをリン酸化させるモデル

アミロイド仮説を再検証するにあたり、当然、タウについても考察する必要がある。そこで、タウのリン酸化を亢進させるようなモデルを、遺伝子改変を用いずに開発することとした。

### (3) 新しいモデル動物

マウスに代わる、ヒトの病態を反映するモデルを探索することとした。

## 4. 研究成果

### (1) 内在性 $A\beta$ を増加させるモデル

$A\beta$  には、様々な分子種があるが、特に、 $A\beta_{40}$  および  $A\beta_{42}$  が主要成分であり、 $A\beta_{42}$  の増加(量または  $A\beta_{40}$  に対する比)がアルツハイマー病の発症と強く関係しているとされている。そこで、我々は、既に樹立していた  $A\beta$  前駆体タンパク質発現細胞を用い、森林由来成分を用いたスクリーニングを行った。その結果、ある画分 X が、 $A\beta_{42}$  の産生量を 3 倍以上増加させることを見出した。しかし、 $A\beta_{40}$  の産生量には、特に変化はなかった。

そこで、マウスに実際にこの成分を投与し、 $A\beta_{42}$  の増加が個体レベルに与える影響について調べることにした。投与期間は、3ヶ月および12ヶ月を基本とし、その間、複数箇所サンプル回収を行った。また、アルツハイマー病が加齢に伴って発症率が上がることを鑑み、24ヶ月の投与も実施した。

まず、ELISA を用いて、細胞で見られた現象が再現できるかを検証した。対照群においては、年齢依存的な  $A\beta_{42}$  の増加を認めた。一方で、成分 X 投与群においては、その傾向が乱れており、特に、3ヶ月において、 $A\beta_{42}$  の有意な産生量増加が見られ、細胞での結果を再現した。一方で、12ヶ月、24ヶ月においては、むしろ、減少する傾向が見られた。

次に、行動試験を実施した。実施したのは、作業記憶を評価する Y 字迷路試験、運動学習を評価するロータロッドなどである。3ヶ月齢では、どれも対照群と差はなく、調べた範囲では、行動レベルで差はなかった。一方、12ヶ月齢に関しては、対照群に比べて、スコアが改善される傾向があった。24ヶ月に関しては、有意な差はなかった。

これらのことから、少なくとも若年期の  $A\beta_{42}$  の増加が認知機能に影響することはなさそうであると言える。一方で、 $A\beta_{42}$  が減少した12ヶ月齢で作業記憶の改善傾向が見

られている。因果関係は分からないが、A $\beta$ 42が減少したためである可能性もある。これらのことから、A $\beta$ 42がどの時期に増えるかという点が認知機能への影響にとって重要であると考えられる。

成分XがA $\beta$ 42を増加させるメカニズムについては、A $\beta$ の分解酵素であるネプリライシンの発現量をはじめ、いくつかの因子を調べたが、これという因子の同定には至っていない。そこで、まず、成分Xの中で、A $\beta$ 42を増加させる成分の同定を行うことにした。連携研究者である九州大学において解析が進められ、候補となる化合物Yを同定した。化合物Yを動物に投与し、成分Xの投与と同等の結果が得られるかの検証準備を研究期間内に行った。しかし、数ヶ月に渡る投与実験に必要な化合物Yを用意するには、経済的制約が大きいのが現状であり、調整中である。

### (2) 内在性のタウをリン酸化させるモデル

A $\beta$ と同様、従来、タウ研究のためのモデル動物と言えば、タウの過剰発現マウスが主流であった。しかし、過剰発現による影響を無視することができないのも事実である。ある程度、知見が蓄積してきた今だからこそ、内在性タウに着目した解析が必要であり、それに相応しいモデルの作製が望まれている。そこで、本研究では新しいタウ研究用ツールを作製し、A $\beta$ の検証と並行して、内在性タウのリン酸化が与える影響について解析することとした。

いくつかの方法を検討する中で、結果として、我々は、睡眠時無呼吸症候群のモデルとしても使われている間欠的低酸素負荷(IHT)が内在性タウのリン酸化を亢進させることを見出した。実施したのは、5日間および28日間のIHTだが、いずれにおいても有意にタウのリン酸化が亢進していた。亢進のメカニズムを理解するため、いくつかのリン酸化酵素、脱リン酸化酵素、また、脱リン酸化酵素の活性を調節する内因性の因子などについて解析したが、特にこれという因子の同定には至らなかった。しかし、mTORシグナリングが関与している可能性に関しては、つきとめることができた。

次に、このマウスを用いて行動解析を実施した。高架式十字迷路に関しては、明瞭な差を認めなかった。Y字迷路に関しては、5日間実施したときに、行動量の増加が見られた。一方、作業記憶のスコア自体には差がなかった。作業記憶のスコア自体には差がないが過剰行動が認められるという現象は、先行研究のアルツハイマー病モデルでも報告されており、タウのリン酸化亢進の影響の一つと言える可能性がある。一方で、28日間のIHTでは、行動量の増加傾向は認められたものの、有意な差はなかった。特に急性期に顕著な現象と言えそうである。

シナプスタンパク質に関しては、28日間IHTを施した群において顕著な変化が認めら

れている。行動試験との関連性については不明であるが、リン酸化タウが増えた状態を継続することがこのような影響を与え得ることを明らかにした。

### (3) 新しいモデル動物

なるべく自然に近いモデルで研究を行いたいとの考えのもと、或る動物に着目している。その動物を用いた解析が有効であるのかを確認するため、実際に、脳組織を入手し、A $\beta$ やタウの同定を試みた。

A $\beta$ に関しては、C末端側に対する抗体(A $\beta$ 40およびA $\beta$ 42)が使えるか検討したが、検出できなかった。次に、A $\beta$ のN末端側を認識する抗体が使えるかどうかを検討した。その結果、可溶性画分においてA $\beta$ を検出することができた。また、A $\beta$ が2~4重合したと思われるものも検出された。なお、年齢によるA $\beta$ 量に特に差はなかった。

タウに関しては、年齢によって発現しているタウのパターンが異なる可能性を明らかにした。また、年齢依存的にリン酸化タウが増加する傾向を認めた。まだ、例数が十分ではないので、今後、更に解析を進める必要があるが、マウスでの加齢依存的リン酸化タウの増加に比べて検出がしやすい可能性がある。これらのことから、新しいモデルとして期待できる。

## 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8件)

[1] Iwasa K, Yamamoto S, Yagishita S, Maruyama K, Yoshikawa K, Excitotoxicity-induced immediate prostaglandin D2 production induces sustained microglial activation and delayed neuronal death in the hippocampus, *J. Lipid. Res.* 58, 649-55, 2017, 査読有, 10.1194/jlr.M070532

[2] Yagishita S, Suzuki S, Yoshikawa K, Iida K, Hirata A, Suzuki M, Takashima A, Maruyama K, Hirasawa A, Awaji T, Treatment of intermittent hypoxia increases phosphorylated tau in the hippocampus via biological processes common to aging, *Mol. Brain*, 10: 2, 2017, 査読有, 10.1186/s13042-016-0282-7

[3] Asai M, Kinjo A, Kimura S, Mori R, Kawakubo T, Shirotani K, Yagishita S, Maruyama K, Iwata N, Perturbed Calcineurin-NFAT Signaling Is Associated with the Development of Alzheimer's Disease, *Biol Pharm Bull.* 39, 1646-1652, 2016, 査読有, URL: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/39/10/39\\_b16-00350/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/39/10/39_b16-00350/_article)

[4] Yagishita S, Murayama M, Ebihara T,

Maruyama K, Takashima A, Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$ -mediated Phosphorylation in the Most C-terminal Region of Protein Interacting with C Kinase 1 (PICK1) Regulates the Binding of PICK1 to Glutamate Receptor Subunit GluA2, *J. Biol. Chem.* 290, 29438-48, 2015, 査読有, 10.1074/jbc.M114.619668

[5] Iwasa K, Yamamoto S, Takahashi M, Suzuki S, Yagishita S, Awaji T, Maruyama K, Yoshikawa K, Prostaglandin F2 $\alpha$  FP receptor inhibitor reduces demyelination and motor dysfunction in a cuprizone-induced multiple sclerosis mouse model, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 91, 175-182, 2014, 査読有, 10.1016/j.plefa.2014.08.004

[6] Yamamoto S, Gotoh M, Kawamura Y, Yamashina K, Yagishita S, Awaji T, Tanaka M, Maruyama K, Murakami-Murofushi K, Yoshikawa K, Cyclic phosphatidic acid treatment suppress cuprizone-induced demyelination and motor dysfunction in mice, *Eur. J. Pharmacol.*, 741C, 17-24, 2014, 査読有, 10.1016/j.ejphar.2014.07.040

[7] Yoshikawa K, Kita Y, Furukawa A, Kawamura N, Hasegawa-Ishii S, Chiba Y, Takei S, Maruyama K, Shimizu T, Shimada A, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 88, 373-81, 2013, 査読有, 10.1016/j.plefa.2013.02.007

[8] Kondo T, Asai M, Maruyama K, Yamanaka S, Iwata N, Inoue H (他 37 人, 19 番目), Modeling Alzheimer's disease with iPSCs reveals stress phenotypes associated with intracellular A $\beta$  and differential drug responsiveness, *Cell Stem Cell*, 12, 487-96, 2013, 査読有, 10.1016/j.stem.2013.01.009.

〔学会発表〕(計 29 件)

[1] Yoshikawa K, Yamamoto S, Yamashina K, Iwasa K, Gotoh M, Suzuki M, Maruyama K, Murakami-Murofushi K, Cyclic phosphatidic acid derivative is a novel drug candidate for multiple sclerosis, 第 90 回日本薬理学会年会, 2017 年 3 月 15 日~17 日, 長崎ブリックホール (長崎県長崎市)

[2] 吉川圭介, 江口寧々, 岩佐健介, 山本梓司, 丸山敬, 平澤明, 食事性肥満の世代間伝達が認知機能に及ぼす影響, 第 26 回神経行動薬理若手研究者の集い 2017 年 3 月 14 日, 福大メディカルホール (福岡県福岡市)

[3] 柳下聡介, 鈴木星也, 吉川圭介, 飯田桂子, 平田理子, 鈴木正彦, 高島明彦, 丸山敬, 平澤明, 淡路健雄, 内在性リン酸化タウ増加

モデルのマイクロアレイ解析, 第 35 回日本認知症学会, 2016 年 12 月 2 日, 東京国際フォーラム (東京),

[4] Sosuke Yagishita, Miyuki Murayama, Tomoe Ebihara, Kei Maruyama, Akihiko Takashima, GSK-3 $\beta$ -mediated phosphorylation of PICK1 regulates the GluA2-PICK1 interaction, Society for Neuroscience, 2016 年 11 月 14 日, San Diego (U. S. A.),

[5] Keisuke Yoshikawa, Shinji Yamamoto, Mari Gotoh, Takabumi Shimizu, Miho Hashimoto, Kota Yamashina, Masahiko Suzuki, Kei Maruyama, Kimiko Murakami-Murofushi, Cyclic phosphatidic acid derivative is a novel drug candidate for multiple sclerosis, 14th Meeting of the Asian-Pacific Society for NEUROCHEMISTRY, 2016 年 8 月 27 日~30 日, Kuala Lumpur (Malaysia)

[6] 柳下聡介, 村山美由紀, 海老原朋江, 丸山敬, 高島明彦, GSK-3 が関与する PICK1 のリン酸化は, GluA2 との結合を制御する, 第 39 回日本神経科学大会 2016 年 7 月 20 日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

[7] 山本梓司, 清水嘉文, 後藤真理, 橋本真歩, 山科孝太, 岩佐健介, 丸山敬, 室伏きみ子, 吉川圭介, 多発性硬化症の新規治療薬候補・環状ホスファチジン酸誘導体, 第 58 回日本脂質生化学会 2016 年 6 月 9 日~10 日, にぎわい交流館 AU (秋田県秋田市)

[8] 柳下聡介, 淡路健雄, 鈴木星也, 飯田桂子, 平田理子, 鈴木正彦, 丸山敬, 平澤明, 内在性タウのリン酸化亢進モデルマウスのマイクロアレイ解析, 第 89 回日本薬理学会年会, 2016 年 3 月 10 日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

[9] 山本梓司, 清水嘉文, 後藤真理, 丸山敬, 室伏きみ子, 吉川圭介, 多発性硬化症の新規治療薬候補-環状ホスファチジン酸誘導体, 第 89 回日本薬理学会年会 2016 年 3 月 10 日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

[10] 吉川圭介, 山本梓司, 丸山敬, 岩佐健介, 興奮毒性誘発遅発性神経細胞死におけるプロスタグランジンの生理活性解析, 第 89 回日本薬理学会年会, 2016 年 3 月 11 日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

[11] 岩佐健介, 山本梓司, 山科孝太, 丸山敬, 吉川圭介, 口腔内細菌の多発性硬化症への影響, 第 89 回日本薬理学会年会, 2016 年 3 月 10 日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

[12] Yamamoto S, Gotoh M, Kawamura Y, Yagishita S, Awaji T, Tanaka M, Maruyama K,

Murakami-Murofushi K, Yoshikawa K, Cyclic phosphatidic acid treatment suppress curizone-induced demyelination and motor dysfunction, European committee for treatment and research in Multiple sclerosis (ECTRIMS), 2015年10月7日～10日, Barcelona (Spain)

[13] Shinji Yamamoto, Yoshibumi Shimizu, Mari Gotoh, Kei Maruyama, Kimiko Murakami-Murofushi, Keisuke Yoshikawa, 2-Carba-cyclic phosphatidic acid, a chemically synthesized cyclic phosphatidic acid derivative, is a novel drug candidate for multiple sclerosis, 第57回日本神経化学学会大会, 2015年9月13日, ソニックシティ(埼玉県さいたま市)

[14] 吉川圭介, 山本梓司, 山科孝太, 岩佐健介, 丸山敬, 田中求, 口腔内細菌の多発性硬化症への影響, 第132回日本薬理学会関東支部会, 2015年7月4日, 明海大学(千葉県浦安市)

[15] 岩佐健介, 山本梓司, 高橋茉莉香, 鈴木星也, 柳下聡介, 淡路健雄, 丸山敬, 吉川圭介, Prostaglandin F<sub>2α</sub> FP receptor inhibitor reduce demyelination and motor dysfunction in a cuprizone-induced multiple sclerosis mouse model, 第88回日本薬理学会年会, 2015年3月20日, 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

[16] 岩佐健介, 山本梓司, 高橋茉莉香, 鈴木星也, 柳下聡介, 淡路健雄, 丸山敬, 吉川圭介, Prostaglandin F<sub>2α</sub> FP receptor inhibitor reduce demyelination and motor dysfunction in a cuprizone-induced multiple sclerosis mouse model, 第88回日本薬理学会年会, 2015年3月20日, 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

[17] 柳下聡介, 鈴木星也, 鈴木正彦, 丸山敬, 平澤明, 淡路健雄, 内在性タウのリン酸化亢進モデルマウスはアルツハイマー病様の表現型を呈する, 第88回日本薬理学会年会, 2015年3月20日, 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

[18] Iwasa K, Yamamoto S, Takahashi M, Suzuki S, Yagishita S, Awaji T, Maruyama K, Yoshikawa K, Prostaglandin F<sub>2α</sub> FP receptor inhibitor reduce demyelination and motor dysfunction in a cuprizone-induced multiple sclerosis mouse model, PLM2015, 2015年2月10日～12日, 京王プラザホテル(東京)

[19] Yamamoto S, Gotoh M, Kawamura Y, Yamashina K, Yagishita S, Awaji T, Tanaka M, Maruyama K, Murakami-Murofushi K, Yoshikawa K, Cyclic phosphatidic acid treatment suppress curizone-induced demyelination and motor dysfunction, PLM2015, 2015年2月10日

～12日, 京王プラザホテル(東京)

[20] Yoshikawa K, Iwasa K, Yamamoto S, Maruyama K, Prostaglandin F<sub>2α</sub> FP receptor inhibitor reduce demyelination and motor dysfunction in a cuprizone-induced multiple sclerosis mouse model, Society for Neuroscience, 2014年11月15日～19日, Washington DC (U. S. A.)

[21] Sosuke Yagishita, Seiya Suzuki, Takeo Awaji, Keisuke Yoshikawa, Masahiko Suzuki, Akira Hirasawa, Kei Maruyama, Establishment of a non-transgenic mouse model of neurodegenerative diseases with accelerated phosphorylation of endogenous tau, 第12回RCGM フロンティア国際シンポジウム, 2014年10月31日, 埼玉医科大学日高キャンパス(埼玉県日高市)

[22] 柳下聡介, 鈴木星也, 淡路健雄, 平澤明, 鈴木正彦, 丸山敬, リン酸化タウが増加する新規モデルマウスの作製及びその解析, 第131回日本薬理学会関東支部会, 2014年10月11日, 横浜市立大学福浦キャンパス(神奈川県横浜市)

[23] 鈴木星也, 柳下聡介, 反町文香, 森泉茉耶, 淡路健雄, 鈴木正彦, 丸山敬, Establishment of a new mouse model with accelerated phosphorylation of endogenous tau, 第87回日本薬理学会年会, 2014年3月19日, 仙台国際センター(宮城県仙台市)

[24] 岩佐健介, 譚慧, 緑川沙也華, 根本みく, 水嶋麻未, 吉川圭介, 清水邦義, 丸山敬, Effect of extract X for working memory performance and amyloid-β protein in mice, 第87回日本薬理学会年会, 2014年3月19日, 仙台国際センター(宮城県仙台市)

[25] 鈴木星也, 柳下聡介, 淡路健雄, 鈴木正彦, 丸山敬, 野生型マウスを用いた内在性タウのリン酸化亢進モデルの作製, 第32回日本認知症学会, 2013年11月8日, キッセイ文化ホール・松本市総合体育館(長野県松本市)

[26] 鈴木星也, 柳下聡介, 淡路健雄, 鈴木正彦, 丸山敬, 間歇的低酸素負荷による内在性タウのリン酸化亢進モデルマウスの作製, 第129回日本薬理学会関東支部会, 2013年10月19日, 順天堂大学(東京)

[27] 鈴木星也, 柳下聡介, 淡路健雄, 鈴木正彦, 丸山敬, 内在性タウのリン酸化亢進マウスモデルの作製, 第86回日本生化学会, 2013年9月11日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

[28] 山本梓司, 吉川圭介, Sara Palumbo, Francesca Bosetti, 丸山敬, 脱髄疾患におけるアラキドン酸カスケードの関与, 平成 25 年度日本生化学会関東支部会, 2013 年 6 月 15 日, 山梨大学 (山梨県甲府市)

[29] 吉川圭介, Sara Palumbo, 山本梓司, 高橋茉莉香, 丸山敬, Francesca Bosetti, 第 55 回日本脂質生化学会, 2013 年 6 月 7 日, ホテル松島大観荘 (宮城県宮城郡松島町)

〔図書〕(計 5 件)

[1] 丸山敬, 松岡耕二, 医薬系のための生物学 [Kindle 版], 裳華房, 2015 年, 64031KB

[2] 丸山敬, 休み時間の薬理学 第 2 版, 講談社, 2015 年, 240 頁

[3] 丸山敬, これだけは知っておきたい認知症 Q&A55, ウェッジ, 2014 年, 197 頁

[4] 丸山敬, 最新カラー図解 はじめての薬理学, ナツメ社, 2013 年, 256 頁

[5] 丸山敬, 松岡耕二, 医薬系のための生物学, 2013 年, 220 頁

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: タウタンパク質のリン酸化が亢進された非ヒトモデル動物の製造方法  
発明者: 柳下聡介, 鈴木正彦, 淡路健雄, 吉川圭介, 丸山敬, 鈴木星也  
権利者: 学校法人埼玉医科大学  
種類: 特許  
番号: 特願 2013-130358  
出願年月日: 2013 年 6 月 21 日  
国内外の別: 国内

取得状況 (計 1 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

<http://saitama-med.ac.jp/uinfo/yakuri/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

丸山 敬 (Kei Maruyama)

埼玉医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 30211577

### (2) 研究分担者

淡路 健雄 (Takeo Awaji)  
埼玉医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 60297546

吉川 圭介 (Keisuke Yoshikawa)  
埼玉医科大学・医学部・講師  
研究者番号: 10435860

柳下 聡介 (Sosuke Yagishita)  
国立精神・神経医療研究センター・神経研究所・疾病研究第五部・室長  
研究者番号: 30585592

### (3) 連携研究者

近藤 隆一郎 (Ryuichiro Kondo)  
九州大学・農学研究科・教授  
研究者番号: 80091370

清水 邦義 (Kuniyoshi Shimizu)  
九州大学・農学研究科・教授  
研究者番号: 20346836