

令和元年5月8日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H03103

研究課題名(和文) 抗酸化物質が運動記憶へ及ぼす影響の解析とその分子機構の解明

研究課題名(英文) Motor memory and anti-oxidant agents

研究代表者

遠藤 昌吾 (Endo, Shogo)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究部長

研究者番号：60192514

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,300,000円

研究成果の概要(和文)：活性酸素種(ROS)はタンパク質やDNAを傷害し、細胞障害や老化を招く“悪役”面が強調されてきた。一方で、進化の過程でROSは排除されず、また、積極的にROSを産生する系も存在することから、ROSは生理機能を有することが考えられてきた。本研究では、ROSが小脳において積極的に神経可塑性及び運動記憶に関わることを行動科学および電気生理学的研究により示した。運動学習や運動記憶においては、ROSが生理的機能を有しており、“善玉”として機能することを示している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗酸化物質を加えた健康食品が多数市場にあり、抗酸化、抗老化という名の下で人気を集めている。しかし、恒常的なアスコルビン酸摂取が運動能力を低下させる事やその他の抗酸化物質が健康に悪影響を与える事、また、抗酸化物質により除去される活性酸素種がシグナル分子であるという事実は、食品中の抗酸化物質が生体内でROSシグナルに影響を及ぼす可能性も考慮しなければならない事を示唆している。本研究で得られた結果は、活性酸素種が生理活性を有していることを示しており、運動や身体リハビリテーション中の抗酸化物質摂取について再考を求めるものとなった。

研究成果の概要(英文)：Reactive oxygen species (ROS) are hazardous to induce cell damage and aging through the damage to proteins, DNA, and other biomolecules. ROS, however, have not been eliminated from our body and we even have the system to generate ROS. This fact may suggest some physiological roles of ROS in our body. In this research, we discovered the important physiological roles of ROS in neuronal plasticity in cerebellum and cerebellum-dependent motor memory by behavioral and electrophysiological experiments.

研究分野：神経科学

キーワード：小脳 運動 LTD ROS アスコルビン酸 ビタミンE

1. 研究開始当初の背景

抗酸化物質、ROS、運動と 8-ニトロ-cGMP

運動は生物の生存に必須である。運動に伴い発生する過剰な活性酸素種(ROS)はタンパク質やDNAを損傷し、タンパク質の機能異常、遺伝子変異、そして、ミトコンドリアなどの細胞内小器官の機能低下を引き起こす。このような異常は生物に細胞死、ガン化、老化等をもたらすとされている。細胞や生物にとって“悪役”であるROSの排除はアスコルビン酸(ビタミンC)等の内在性抗酸化物質、そして、カタラーゼやスーパーオキシドディスムターゼ等が担うが、進化の過程で悪役ROSを完全に排除する機構は生物に備えられなかった。それゆえ、ROSは何らかの生理的機能を有する事が考えられてきた。

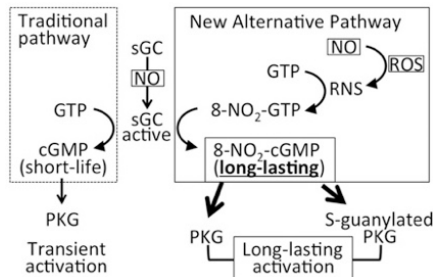


図1 cGMPが産生されるのか(左)、8-ニトロ-cGMPが産生されるのか(右)は、ROSとNOの共存により決定される。NO, nitric oxide; RNS, reactive nitrogen species; ROS, reactive oxygen species; sGC, soluble guanylate cyclase.

最近、ROSはNO系と相互作用して、新規セカンドメッセンジャー8-ニトロ-cGMPを産生する事が明らかにされた(図1)。8-ニトロ-cGMPはcGMPと同様の生理作用を有し、かつ、長寿命である。長寿命8-ニトロ-cGMPか短寿命cGMPか、どちらが産生されるのかは、“ROS”が共存するかないかにより決定される(図1)。すなわち、8-ニトロ-cGMPの産生に必要な8-ニトロ-GTPの産生には短寿命のROSと短寿命のNOとの共存が必要である(図1)。

ROSの産生は運動終了後約45分後にピークに達する。運動終了後15分間や1時間以上の休憩では十分なROSが存在しないために運動開始によりNOが産生されても8-ニトロ-GTP産生量は低い。NO産生とROS産生の消長は運動学習における休憩の長さやトレーニング間隔の重要性を示唆し、また、抗酸化物質として一般に利用されているアスコルビン酸の恒常的摂取が運動能力低下を招くという最近の報告は、ROS-NO系が運動学習に影響を及ぼすことを予想させる。

運動モデルと小脳機能・小脳可塑性

小脳は運動の正確さや滑らかさそして素早さを担う記憶を担当する。小脳は運動リハビリテーションでも重要である。本研究では運動のモデルとして、小脳依存性の歩行の外乱適応及び視機性眼球応答(OKR, optokinetic response)を用いる。

OKRは、歩行よりも単純な運動記憶モデルである。外界が動いた時に同じ方向に眼球が動き景色がぶれずに見える。この現象はOKRと呼ばれる。OKR適応では、マウスに左右に往復振動するスクリーンを見せることで徐々に増加する眼球運動を解析する。

歩行の外乱適応やOKRは小脳依存性の学習である。これらの運動学習を支える神経可塑性である小脳LTD(long-term depression)にはNO(一酸化窒素)が必須である。また、このような運動学習に伴う活発な神経活動後にはATP合成のためにROSが産生される。

NOは、小脳LTDに加えて小脳に依存する歩行制御やOKRにも関与する。NOは運動記憶の維持に重要である。たとえば、NO合成酵素の補酵素テトラヒドロピオプテリンは運動機能を改善する。一方、NO消去剤は歩行の外乱適応を阻害し、NO合成酵素阻害剤投与やNO合成酵素遺伝子欠損によりOKRに障害が生じる。

本研究では、小脳依存性の運動のモデルとして、歩行及びOKRを用いて、抗酸化物質が及ぼす運動学習への影響の研究及びNO-ROSの相互作用により生成される新しいシグナル分子8-ニトロ-cGMPに関する研究を遂行する。

2. 研究の目的

上記の背景をもとにして、本研究ではスポーツ飲料や食品等に広く用いられる添加物であり、内在性抗酸化物質であるアスコルビン酸などに着目して、「アスコルビン酸等の摂取がROS-8-ニトロ-cGMPシグナル系および運動記憶に影響を与える」という仮説を検証する。

さらに、抗酸化物質とROSの下流で運動記憶に影響を与えられられる「ROSと8-ニトロ-cGMP」に着目し、これらの分子が長期運動記憶に関与する機構を融合的な研究により、「ROSそしてROSシグナルにより生じる新規セカンドメッセンジャー8-ニトロ-cGMPが長期運動記憶に関与する」という仮説を検証した。

3. 研究の方法

恒常的な摂取が運動能力を低下させる事が最近明らかにされた内在性の抗酸化物質であるアスコルビン酸(ビタミンC)及び α -tocopherol(ビタミンE)が運動記憶へ及ぼす影響について検討した。運動記憶のモデルとして、関与する神経系が明らかにされ、記憶の座が同定されて

いる視機性眼球応答(optokinetic response, OKR)を用いた。さらに、抗酸化物質の影響下にあるROS(活性酸素種)とNO(一酸化窒素)から生じる8-ニトロ-cGMPが運動記憶に関与することを明らかにするために、各種の手法を融合的に用いた細胞レベルから行動レベルまでの研究を行った;

- I. ビタミンCおよびEの運動記憶への影響解析
- II. ROS、8-ニトロ-cGMP及びグアニル化PKGのOKR長期記憶、四肢協調性および神経可塑性への関与の解析

4. 研究成果

1) ROSスカベンジャー(SOD(superoxide dismutase)、カタラーゼ)及び8-ニトロ-cGMP阻害剤投与による小脳依存性長期記憶の障害

ROSスカベンジャー(SOD(superoxide dismutase)とカタラーゼ)あるいは、8-ニトロ-cGMPの阻害剤である8-ニトロ-cGMPsを小脳片葉に直接注入して、視性眼球応答順応を解析した。短期順応(記憶)に影響は与えないが、訓練24時間後に解析した長期順応(記憶)は、両者の投与により障害された(図2)。

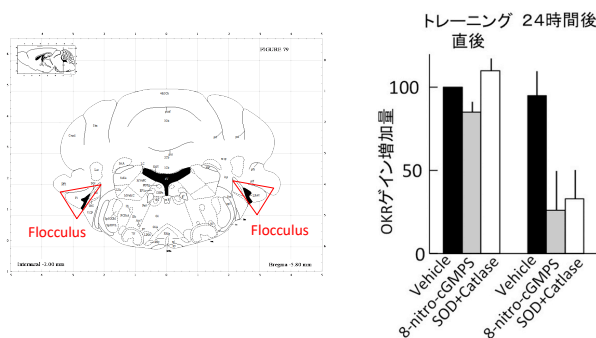


図2 ROSスカベンジャー及び8-ニトロ-cGMP阻害剤投与が視性眼球応答順応に与える影響。ROSスカベンジャーあるいは8-ニトロ-cGMP阻害剤を片葉(Flocculus)投与したマウスの視規性眼球応答順応を訓練直後(短期記憶)と24時間後(長期記憶)を解析した。

以上の結果から、ROSが小脳依存性長期記憶である視規性眼球応答順応、小脳が重要な役割を果たす四肢協調性に必要であると考えられる。小脳依存性の記憶や行動調節にROSが重要であるということを見出した。

2) ROSスカベンジャー(ビタミンC、E)投与による四肢協調性の障害

ビタミンC及びEは、生体内で重要なROSスカベンジャーとして働き、ROSによるタンパク質、脂質、核酸の傷害を防ぎこれらの分子や細胞を保護するために重要である。そこで生体内のROS濃度を低下させるために、通常餌の約2倍量のビタミンC及びEを含む餌をマウス与え、通常餌を与えたマウスとローターロッドテストにより四肢協調性を比較した。4-40rpm/5minの条件下で行った。通常餌のマウスに比べて、ビタミンCとEを過剰投与したマウスでは、ローターロッドに乗っていられる時間が短く、四肢協調性が劣ることが明らかとなった(図3)。

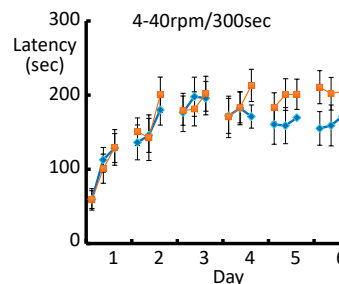


図3 ビタミンCとEの過剰投与によるマウスの四肢協調性障害。通常餌とビタミンを過剰に含む餌をマウスに8週間与えたのちに、ローターロッド試験で解析した。

3) ROSスカベンジャー(ビタミンC、E)投与による小脳依存性長期記憶の障害

2)のビタミンC/E過剰投与マウスについて、小脳依存性記憶である視性眼球応答順応を解析した。短期順応(記憶)に影響は与えないが、訓練24時間後に解析した長期順応(記憶)は、ビタミンC/Eの過剰投与によって障害された(図4)。小脳依存性の記憶、特に、長期記憶にROSが関与する可能性を示唆する。

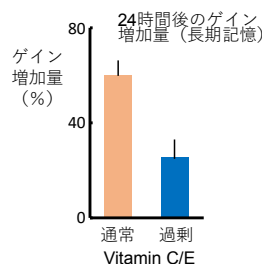


図4 ビタミンCとEの過剰投与マウスの小脳依存性記憶障害。通常餌とビタミン過剰餌を8週間マウスに与えたのちに、視規性眼球順応の長期順応(長期記憶)を解析した。

4) ROS スカベンジャー (SOD (superoxide dismutase)、カタラーゼ) による小脳 LTD の阻害
 小脳プルキンエ細胞における ROS の消去を目的に、記録電極液中に SOD とカタラーゼを加えて小脳切片のプルキンエ細胞内へ導入した。平行線維への刺激とプルキンエ細胞の脱分極を組み合わせた刺激 (CJS, conjunctive stimulation) を用いて、LTD を惹起した。白丸で示したコントロールでは CJS 後に平行線維からプルキンエ細胞への神経伝達効率の低下、LTD が観察された (図 5)。一方、黒丸で示した SOD/カタラーゼ投与では、LTD の惹起は観察されなかった。むしろ、SOD/カタラーゼ投与は神経伝達効率を増強される方向に導いた。ROS は小脳 LTD を解除する役割を果たす可能性を示唆している。ROS が小脳における神経可塑性を制御するという現象を初めて見出した。

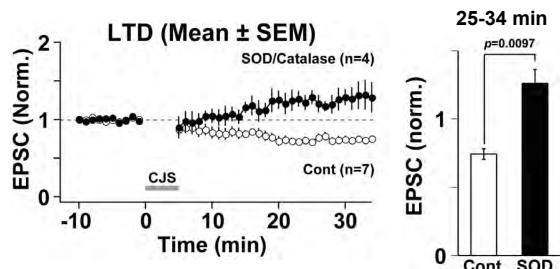


図 5 ROS スカベンジャー (SOD (superoxide dismutase) とカタラーゼ) が小脳 LTD に与える影響。1Hz、5 分間の平行線維への刺激とプルキンエ細胞の脱分極を組み合わせた刺激 (CJS, conjunctive stimulation) を用いて、LTD を惹起した。

5) その他の研究成果

- NADPH oxidase の阻害剤である apocynin の投与により小脳 LTD が阻害されることを見出した。神経活動依存的に活性化された NADPH oxidase が ROS の発生源として小脳 LTD に必要であると考えられる。
- 8-ニトロ-cGMP 投与が小脳 LTP を惹起することを見出した。8-ニトロ-cGMP は小脳 LTD を解除する機構に関与している可能性を示唆している。
- 8-ニトロ-cGMP がホスホジエステラーゼ (PDE) 3, 4, 7 を特異的に阻害する事を見出した。8-ニトロ-cGMP が細胞内での cAMP, cGMP の制御に関わる可能性を見出した。8-ニトロ-cGMP による PDE の阻害により長期にわたりサイクリックヌクレオチド濃度が維持されると、引き続いて惹起される遺伝子発現等にも影響を与える可能性が考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 15 件)

1. S. Yufune, Y. Satoh, I. Takamatsu, H. Ohta, Y. Kobayashi, Y. Takaenoki, G. Pagès, J. Pouysségur, S. Endo, and T. Kazama. Transient Blockade of ERK Phosphorylation in the Critical Period Causes Autistic Phenotypes as an Adult in Mice. *Sci Rep.* **5**, 102521, 2015. doi: 10.1038/srep10252.
2. T. Kurioka, T. Matsunobu, Y. Satoh, K. Niwa, S. Endo, M Fujioka and A. Shiotani. ERK2 mediates inner hair cell survival and decreases susceptibility to noise-induced hearing loss. *Sci Rep.* **5**, 16839, 2015. doi: 10.1038/srep16839
3. Y. Uechi, G. Matsuzaki, M. Suzuki, T. Asato, K. Takei, M. Umikawa, M. Oshiro, I. Maruyama, S. Endo and K Kariya. Impaired Th2 differentiation of CD4⁺ T cells from Rap2b knockout mice. *Ryukyu Med. J.* **34**, 45-52, 2015. <http://hdl.handle.net/20.500.12001/21709>
4. H. Tanahashi, QB Tian, Y Hara, H Sakagami, S. Endo S, T. Suzuki. Polyhydramnios in Lrp4 knockout mice with bilateral kidney agenesis: Defects in the pathways of amniotic fluid clearance. *Sci Rep.* **6**, 20241, 2016. doi: 10.1038/srep20241.
5. S. Yufune, Y. Satoh, R. Akai, Y. Yoshinaga, Y. Kobayashi, S. Endo S, T. Kazama. Suppression of ERK phosphorylation through oxidative stress is involved in the mechanism underlying sevoflurane-induced toxicity in the developing brain. *Sci Rep.* **6**, 21859, 2016. doi: 10.1038/srep21859.
6. S. Yanai and S. Endo. Early onset of behavioral alterations in senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8) *Behav Brain Res* **308**, 187-95, 2016. doi: 10.1016/j.bbr.2016.04.026.
7. S. Yanai and S. Endo. Data on the optimization of behavioral tasks for senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8) *Data in Brief* **8**, 262-266, 2016. doi: 10.1016/j.dib.2016.05.044.
8. J. Toyohara, M. Sakata, K. Hatano, S. Yanai, S. Endo, K. Ishibashi, K. Wagatsuma, K. Ishii and K. Ishiwata. Preclinical and the first-in-man studies on [¹¹¹C]CB184 for imaging 18 kDa translocator protein by positron emission tomography

- Annals of Nuclear Medicine*, **30**, 534-543, 2016. doi: 10.1007/s12149-016-1094-7.
9. S. Yanai, J. Toyohara, K. Ishiwata, H. Ito and S. Endo. Long-term cilostazol administration ameliorates memory decline in senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8) through a dual effect on cAMP and blood-brain barrier. *Neuropharmacology*, **116**, 247-259, 2017. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.12.006
 10. S. Yamazaki, Y. Tanaka, H. Araki, A. Kohda, F. Sanematsu, T. Arasaki, X. Duan, F. Miura, T. Katagiri, R. Shindo, H. Nakano, T. Ito, Y. Fukui, S. Endo, and H. Sumimoto. The AP-1 transcription factor JunB is required for Th17 cell differentiation *Sci Rep*, **7**, 17402, 2017. doi: 10.1038/s41598-017-17597-3.
 11. S. Yanai, H. Ito, and S. Endo. Long-term cilostazol administration prevents age-related decline of hippocampus-dependent memory in mice. *Neuropharmacology* **129**, 57-68, 2018. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.11.008.
 12. M. H. Park, J. Y. Lee, M. S. Jeong, H. S. Jang, S. Endo, J. S. Bae, H. K. Jin. The role of Purkinje cell-derived VEGF in cerebellar astrogliosis in Niemann-Pick type C mice. *BMB Rep*. **51**, 79-84, 2018. doi: 10.5483/BMBRep.2018.51.2.168
 13. F. Gomi, Y. Uchida, S. Endo. Up-regulation of NSP3 by oligomeric A β accelerates neuronal death through Cas-independent Rap1A activation. *Neuroscience* **386**, 182-193, 2018. doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.06.035
 14. S. Yanai and S. Endo. PDE3 inhibitors repurposed as treatments for age-related cognitive impairment. *Mol. Neurobiol.* In press. doi: 10.1007/s12035-018-1374-4
 15. T. Bohn, S. Rapp, N. Luther, M. Klein, T. -J. Bruehl, N. Kojima, P. A. Lopez, J. Hahlbrock, Al. Ulges, A. Tuettenberg, S. Endo, S. Pektor, K. Renner-Sattler, V. Popp, K. Gerlach, C. Lueckel, D. Arnold-Schild, M. Kreutz, M. Huber, J. Koenig, B. Weigmann, E. von Stebut, C. Becker, H. Schild, E. Schmitt, and T. Bopp. High glycolytic tumors evade immune destruction by acidosis-dependent induction of ICER in tumor-associated macrophages. *Nature Immunol.* **19**, 1319-1329, 2018. doi:10.1038/s41590-018-0226-8

[学会発表] (計 24 件)

1. Shuichi Yanai, Kai Kojima, Tomoko Arasaki & Shogo Endo, Long-term administration of cilostazol, a phosphodiesterase 3 inhibitor, prevents memory decline in aged mice models., 第 38 回日本神経科学大会、神戸、2015 年 0728-0731
2. 高橋経太・柳井修一・下門顕太郎・遠藤昌吾・新井洋由・石神 昭人, SMP30/ α TTP-ダブルノックアウトマウスを用いたアスコルビン酸および α -トコフェロール欠乏が及ぼす不安、学習、運動機能への影響、日本心理学会第 79 回大会、名古屋、2015 年 0922-0924
3. 柳井修一・新崎智子・遠藤昌吾、行動解析を用いたホスホジエステラーゼ 3 阻害剤シロスタゾールの記憶改善効果の評価、首都大学東京バイオコンファレンス 2015、東京、2015 年 1106
4. Yusuke Kishimoto, Suhichi Yanai, Shogo Endo, Takaaki Akaike, & Hideshi Ihara. Effect of 8-nitro-cGMP on hippocampus-dependent long-term memory in mice. The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Application of Nitric Oxide. Sendai, 2016 年 0520-0522
5. Shuichi Yanai, Kai Kojima, Tomoko Arasaki & Shogo Endo. Cilostazol, a phosphodiesterase 3 inhibitor, as a potential therapeutic target for the treatment of dementia. 31st International Congress of Psychology. Yokohama, 2016 年 0724-0729.
6. Jun Toyohara, Muneyuki Sakata, Kenji Ishibashi, Kei Wagatsuma, Kentaro Hatano, Shuichi Yanai, Shogo Endo, Kenji Ishii and Kiichi Ishiwata. Preclinical and first-in-man studies of imidazopyridineacetamide, [¹¹C]CB184, as a novel 18 kDa translocator protein seeker. Society of nuclear medicine and molecular imaging 2016 annual meeting. San Diego, 2016 年 0611-0616.
7. 柳井修一・新崎智子・遠藤昌吾、老化に伴う認知機能低下に対するシロスタゾールとドネペジルの併用効果、第 39 回日本基礎老化学会大会、伊勢原、2016 年 0527-0528
8. 柳井修一・新崎智子・遠藤昌吾、老化促進モデルマウス SAMP8 における記憶、学習機能の評価、第 31 回 SAM 研究発表会、京都、2016 年 0709-0710
9. 柳井修一・豊原潤・石渡喜一・新崎智子・遠藤昌吾、 Long-term administration of cilostazol, a phosphodiesterase 3 inhibitor, enhances memory functions and cerebral glucose metabolism in aged mice. 第 39 回日本神経科学大会、横浜、2016 年 0720-0722
10. 五味不二也・遠藤昌吾・内田洋子、Up-regulation of NSP3 by oligomeric A β accelerates neuronal death through Cas-independent Rap1A activation. 第 39 回日本神経科学大会、横浜、2016 年 0720-0722
11. 五味不二也、内田洋子、遠藤昌吾、 β -アミロイドによって発現誘導される calyntenin-3 の γ 切断産物 (p3 peptide) はアルツハイマー病髄液バイオマーカーとなりうるか?、第

- 39 回日本分子生物学会、横浜、2016 年 1130-1202
12. 遠藤昌吾、新崎智子、藤井重元、赤池孝章、8-ニトロ-cGMP によるホスホジエステラーゼの阻害効果、第 39 回日本分子生物学会、横浜、2016 年 1130-1202
 13. 柳井修一、新崎智子、遠藤昌吾。シロスタゾール投与マウスを用いた PRECISE による行動解析。TOBIRA 第 6 回研究交流フォーラム、東京、2017. 05. 12.
 14. 遠藤昌吾、cAMP 系増強薬と記憶障害の治療-既存薬再開発の応用- (特別講演)、OYC バイオシンポジウム 「老化と加齢性疾患」、東京、2017. 06. 06.
 15. F.Gomi, Y.Uchida, S.Endo. Is Cst-3 p3 peptide a candidate for a CSF biomarker of Alzheimer' s disease? 第 40 回日本基礎老化学会、名古屋、2017. 06. 14-06. 16
 16. S.Yanai, T.Arasaki, S.Endo. Cilostazol administration ameliorates the impaired conditioned fear in senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8). 第 40 回日本基礎老化学会大会、名古屋、2017. 06. 14-06. 16.
 17. S.Yanai, J.Toyohara, K.Ishiwata, T.Arasaki & S.Endo. Cilostazol, a phosphodiesterase 3 inhibitor, improves blood-brain barrier integrity and ameliorates memory decline in senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8). 第 40 回日本神経科学大会、千葉、2017. 07. 20-07. 23.
 18. Y.Kishimoto, S.Yanai, S.Endo, T.Akaike, H.Ihara. The effect of 8-nitro-cGMP on SNARE complex assembly and memory, 第 60 回日本神経化学大会、仙台、2017. 09. 07-09. 09.
 19. S.Kakizawa, S.Endo. Involvement of ROS/8-nitro-cGMP signals in cerebellar synaptic plasticity in mice. World Congress of Basic and Clinical Pharmacology. Kyoto, 2018. 7. 1-6
 20. S.Yanai, T.Arasaki & S.Endo. Cilostazol, a phosphodiesterase 3 inhibitor, maintains and improves memory functions in aged mice. Neuroscience 2018, San Diego, CA, 2018. 11. 3-7
 21. S.Yanai, T.Tago, J.Toyohara, T.Arasaki & S.Endo. Recovery from spatial memory deficits and increase of cerebral glucose uptake in cilostazol-administered aged mice. 第 41 回日本基礎老化学会大会、東京、2018. 5. 31-6. 2
 22. S.Yanai, T.Tago, J.Toyohara, T.Arasaki & S.Endo. The phosphodiesterase 3 inhibitor cilostazol restores memory impairment and enhances cerebral glucose metabolism in aged mice. 第 41 回日本神経科学大会、兵庫、2018. 7. 26-29
 23. 柳井修一・高瀬堅吉・山口哲生 認知症との共生社会を支える基礎研究 (シンポジウム) 日本心理学会第 82 回大会、宮城、2018. 9. 25-27
 24. 柿澤昌、遠藤昌吾。活性酸素シグナルによる小脳シナプス機能制御、生理研研究会「シグナル動態の可視化と操作に基づく多階層機能解析の新展開」2018 年 9 月 27-28 日、愛知県岡崎市

[図書] (計 3 件)

1. 柳井修一、遠藤昌吾、「巨大地震が飼育動物へ及ぼす影響」、LABIO21 **59**, 20-24, 2015.
2. S. Yanai and S. Endo Knowledge of Signal Transduction Provides an Approach to Attacking Memory Decline. Aging Mechanisms; Longevity, Metabolism, and Brain Aging (N. Mori, and I. Mook-Jung, Inhee eds), pp257-274, Springer, 2015. doi.org/10.1007/978-4-431-55763-0_15
3. 柳井修一、遠藤昌吾、「cAMP 系増強薬と認知症の治療-既存薬再開発の応用-」*Geriatric Medicine* **55**, 23-26, 2017.

[産業財産権]

なし

[その他]

ホームページ等

http://www2.tmig.or.jp/Mn_B/Japanese/index.html

http://www2.tmig.or.jp/Mn_B/English/index.html

<https://www.tmgihg.jp/research/team/roukanou-shinkeikagaku/kiokushinkeikagaku/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名： 柳原 大

ローマ字氏名： Yanagihara, Dai

所属研究機関名： 東京大学

部局名： 大学院総合文化研究科

職名： 教授

研究者番号 (8 桁) : 90252725