

令和 2 年 11 月 26 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05118

研究課題名(和文) 遺伝子改変マウスにおけるSTB/HAP1の中心体関連分子局在制御と神経細胞保護

研究課題名(英文) Neuroprotection and morphoregulation of centrosome-associated molecules by STB/HAP1 in knock-out or transgenic mice

研究代表者

篠田 晃 (SHINODA, Koh)

山口大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：40192108

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：培養細胞とHAP1遺伝子改変マウスの脳内神経細胞において、STB/HAP1の細胞質発現はPCM1を中心体周囲からSTBに局在変位させ、ハンテニンを細胞質に拡散させ、プロテアソーム阻害誘導型アポトーシスに対して特異的に細胞死保護効果を示すことが明らかになった。STB/HAP1の脳内発現は神経変性疾患の標的領域である新皮質、線条体、視床、黒質、小脳、脳幹・脊髄運動ニューロンに少なく、海馬本体では散在的で後部海馬体で比較的発現しており、視床下部及び内側視索前野・扁桃体領域、その他の皮質下辺縁系領域では豊富に発現している事が明らかにされた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知症、パーキンソン病、ハンチントン病等、神経変性疾患は未だ病態も治療法も不明であるが、共通して大脳新皮質、線条体、海馬、視床、黒質、小脳、運動ニューロン等が変性する。変性標的領域に発現が少なく、視床下部等の変性抵抗性領域に広く分布し、HAP1を発現する封入体stigmoid body (STB)を発見した。加齢による神経細胞死誘導の主な原因はプロテアソーム活性低下と考えられ、STB/HAP1は中心体機能を修飾し、この活性阻害による細胞死を特異的に抑制する内在性神経変性保護因子と考えられる。外因とは逆の内因的視点から神経変性疾患の発症脆弱性診断や治療法開発へ向かう新たな突破口になると期待される。

研究成果の概要(英文)：Using several cultured cells and HAP1-gene-manipulated mice, cytoplasmic HAP1 expression was clarified to translocate PCM1 from peri-centriole to the stigmoid body (STB) and to make huntingtin dispersed in cytoplasm, and also proven to suppress apoptosis specifically induced by proteasome-inhibition. The neurodegenerative targets including the cerebral cortex, striatum, thalamus, substantia nigra, cerebellum and brainstem/spinal motor neurons were devoid or scanty of STB/HAP1 expression, whereas the brain regions spared from neurodegeneration, including the medial preoptic, hypothalamic, amygdaloid regions and subcortical limbic regions, were rich in STB/HAP1 expression. The hippocampus depends on the subregions; STB/HAP1 is sporadically expressed in the dentate gyrus and Ammon's horn, while much more expressed in the retrohippocampal regions.

研究分野：神経解剖学

キーワード：斑点小体 中心体周囲物質 脳 視床下部 神経変性疾患 海馬 脊髄 運動ニューロン

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

私どもは、脳内性ステロイド受容体発現領域で胎盤由来未知抗原 hPAX-P2S 抗体で標識され電顕解析で限界膜を有しない直径 0.5~3  $\mu$ m の新たな顆粒繊維状神経細胞質封入体を発見し、「斑点小体 stigmoid body (STB)」と命名した (Shinoda et al.1992, J.Comp.Neurol.322:360; Shinoda et al.1993 J.Comp.Neurol. 329:1; Nagano & Shinoda 1994, Brain Res. 634:29)。その後、hPAX-P2S がハンチントン病の原因遺伝子産物 Huntingtin(Htt)と polyQ 長依存的に結合する Huntingtin-associated protein 1 (HAP1) の C 末構造と同じで、実際に HAP1 が脳内 STB に局在することを突き止めた(Fujinaga et al.2004, J Comp Neurol, 478:88; Fujinaga et al.2007, Histochem Cell Biol,128:335)。また GFP-HAP1cDNA を導入した培養細胞系を立ち上げ、HAP1cDNA の細胞内導入が STB を誘導することを示し、in vitro で STB/HAP1 の機能形態を解析する実験系を確立した(Nagano et al.1999 Act Histochem Cytochem 32:526; Fujinaga et al.2007, Histochem Cell Biol,128:335)。この培養系を用いて、STB がアンドロゲン受容体 (AR) やエストロゲン受容体 (ER $\alpha$ 、ER $\beta$ ) のリガンド結合領域と結合し、核移行を制御することを証明した(Fujinaga et al.2011, Histochem Cell Biol,128:335)。

一方で、huntingtin(Htt)は脳内で普遍的に発現しており、線条体や視床・大脳皮質などに起こるハンチントン病の領域特異的神経変性は、polyQ 異常伸長変異 Htt によるものではなく、これと結合する HAP1 や STB によると考えられた(Li et al.1995 Nature 378:398)。しかし私どもは、STB/HAP1 は神経変性抵抗性を示す辺縁系や視床下部などに特異的に発現し、神経変性好発領域(線条体など)では発現がむしろ少ないことを明らかにし (Shinoda et al.1992, J.Comp.Neurol.322:360;Fujinaga et al.2004, J Comp Neurol, 478:88)、HAP1 の培養細胞発現導入がアポトーシスを抑制する知見を得た (Koga et al 2002 中四国解剖学会)。これらの事実から私どもは、STB/HAP1 はむしろ細胞死の閾値を高め、安定化させるという「STB/HAP1 細胞保護仮説」を世界に先駆け提唱した(Kamei et al.2001, 解剖学会; Fujinaga et al.2004, J Comp Neurol,478:88)。またアンドロゲン受容体(AR)の polyQ 異常伸長も、Htt の polyQ 異常伸長がハンチントン病を発症させると同様に、脊髄球筋萎縮症(SBMA)を引き起こす。そして、SBMA においても STB/HAP1 は polyQ 異常伸長型 AR に強く結合し、核内移行を制御してアポトーシスを抑える事を明らかにした(Takeshita et al. 2006, Human Mol Genet, 15:2298)。この発見は、SBMA 患者の神経変性の発症が、STB が共存する辺縁系・視床下部では起こりにくく、STB が少ない下位脳幹・脊髄運動核等の AR 発現細胞に特異的に起こる病態特性を説明可能にした。さらに STB/HAP1 が 3 型脊髄小脳変性症(SCA3; Machado-Joseph disease)由来の原因遺伝子産物 Ataxin3 にも結合することを新たに見つけた(Takeshita et al, 2011 Neuroreport 22:232-238)。米国の研究グループは STB/HAP1 が同じく polyQ 異常伸長型神経変性疾患である 17 型脊髄小脳変性症(SCA17)の原因遺伝子産物 TATA 結合蛋白(ataxin17)に結合して核移行を制御し、「STB/HAP1 細胞保護仮説」を支持した(Prigge & Schmidt,2007 BMC Mol Biol 8:76)。他にも STB/HAP1 は Joubert syndrome や schizophrenia の発症に関連するタンパク質 Abelson helper integration site 1 (AHI1)とも結合することが報告された(Sheng et al., 2008 J Clin Invest 118:2785; Doering et al. 2008 J Comp Neurol 511:238)。欧米の研究グループは大規模な疫学研究結果に基づき、HAP1 遺伝子の SNP 変異部位がハンチントン病の発症時期と相関し、ある場合は発症を遅らすなど発症予期因子になりうることを報告した(Metzger et al. 2008 Hum Mol Genet 17:1137)。STB/HAP1 はハンチントン病だけでなく、他の神経変性・細胞死の抑制にも広く関与する可能性が示唆され、STB/HAP1 の未知なる神経細胞内生理機能や神経変性疾患の病態保護機能の解明が注目され始めていた。

一方、Htt が中心体機能に関わる可能性が指摘される中、STB/HAP1 は in vitro で中心体の  $\gamma$ -tubulin とは異なる局在を示す事を報告した(Fujinaga et al.2009, Histochem Cell Biol,132:305)。しかしその後、通常で中心体周囲に青雲状に分布する最もメジャーな物質、中心体周囲物質 pericentriolar material 1 (PCM1) が、HAP1cDNA 導入培養細胞では STB に局在し、脳内でも PCM1 が STB に局在するのではないかという所見を得た。つまり STB/HAP1 の発現は中心体から PCM1 を奪い、Htt など中心体関連分子の局在や中心体機能を変化させ、これが細胞保護作用をもたらす可能性はないかと考えた。

以上の背景から、私どもが新しく見出した STB/HAP1 について示唆される細胞変性保護機能と中心体修飾機能の解明、そして変性保護標的部位の指標として脳内における STB/HAP1 発現の詳細な分布の解明が重要であると考えられるようになった。

## 2. 研究の目的

本研究では、STB/HAP1 の中心体修飾機能と細胞変性保護機能の解明、そして脳内における変性保護標的的部位について、特に認知・情動・運動領域における STB/HAP1 発現の詳細な分布の解明を目的とした。

STB/HAP1 の中心体修飾機能については、(1) 培養細胞株を用い、STB/HAP1 の発現の有無が  $\gamma$ -tubulin、PCM1、Htt を含む中心体関連分子の発現局在にどう影響するかを明らかにする。また (2) 遺伝子改変マウスと wild type(WT)mouse を用い、実際の脳で STB/HAP1 発現の有無が、 $\gamma$ -tubulin、PCM1、Htt を含む中心体関連分子の発現局在にどう影響するかについて明らかにする。

STB/HAP1 の細胞保護作用については、(3) 培養細胞株を用い、どういったストレス誘導

性の細胞死に対して神経細胞脆弱化に神経保護効果や脳機能維持効果を示すのか明らかにする。

(4) 遺伝子改変マウスと wild-type mouse (WT)を比較し、in vitro で明らかにされるストレス誘導性の細胞死に対して、STB/HAP1 発現の有無が、実際の脳で神経細胞脆弱化に神経保護効果や脳機能維持効果を示すのか細胞死の検出評価と運動・行動機能評価を行い明らかにする。

STB/HAP1 による脳内の変性保護領域の解明については、認知・運動・情動の障害を考える上で、(5) 海馬関連領域、(6) 脊髄領域、そして情動については、マウスの場合、(7) 嗅覚系を含む扁桃体・視床下部関連領域における STB/HAP1 発現の詳細な分布を免疫組織化学的に明らかにする。

### 3. 研究の方法

培養細胞株における HAP1 と  $\gamma$ -tubulin、PCM1、huntingtin(Htt)の同定はそれぞれの抗体を用いた免疫細胞化学法によって行なわれた。N2a 細胞と視床下部由来不死化細胞(mHypoE-3: Clu-102-n3)を用いた。また脳組織の解析はホルマリン固定で凍結切片による免疫組織化学法を用いた。

アポトーシス誘導は、視床下部由来不死化細胞(mHypoE-3: Clu-102-n3)に対して、以下のストレスを負荷し、cPARP を指標に評価を行なった。

小胞体ストレスは、mHypoE-3 に Tunicamycin、(小胞体内 N 型糖鎖付加の障害: N 型糖鎖の付加されないものは不良タンパクと見なされる)あるいは Thapsigargin (SARCA の障害: 小胞体内 Ca<sup>2+</sup>流入)を 10  $\mu$ g/ml, 10hours の条件下で負荷し、アポトーシスを誘導した。

熱ショックストレスは、mHypoE-3 に 42°C、1hour で熱を負荷し、アポトーシスを誘導した。アポトーシスは 37°Cに戻した直後(0時間)と時間経過6時間後に最大となり、HSP70 誘導も6時間後に最大となるが、HSP70 による細胞保護の影響は直後ではまだ出ていない。

酸化ストレスは、mHypoE-3 に亜硫酸 sodium arsenite (あるいは H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)を負荷し、アポトーシスを誘導した。HO-1(Hemeoxygenase-1)はかつて HSP32 として知られ smooth ER のマーカーであるが、亜硫酸の影響はこの HO-1 の induction で評価する。

プロテアソーム阻害ストレスは、mHypoE-3 に MG132 (あるいは lactacystin)を負荷し、アポトーシスを誘導した。

遺伝子改変マウスについては、NSE promotor による HAP1-Tg mouse を作製し、GFP-HAP1 を線条体に導入したマウス(str-HAP1-Tg-mouse)、大脳皮質に導入したマウス(Ctx-HAP1-Tg-mouse)、海馬に導入したマウス(hippo-HAP1-Tg-mouse)の作製を試みる。

### 4. 研究成果

GFP-HAP1 を線条体に導入した HAP1-Tg マウス(str-HAP1-Tg-mouse)、大脳皮質に導入した HAP1-Tg マウス(Ctx-HAP1-Tg-mouse)、海馬に導入した HAP1-Tg マウス(hippo-HAP1-Tg-mouse)の作製に世界で初めて成功した。しかしながら、HAP1-Tg-mouse は標的部位以外に多くの領域にバラバラと導入されていることが組織学的解析から判明し、領域特異的な HAP1 の導入とはならなかった。そのため、個体レベルでの評価が領域特異性 HAP1 発現の影響に直結せず、機能解析ができず残念な結果となった。

HAP1-KO mouse についても我が国で初めて作製に成功した。HAP1-KO mouse にはチアノーゼも見られず、呼吸、体温、皮膚の色など、WT マウスと比べても一見違いがなかったが、生後2日以内に死亡した。そのため生後発達や若年・成獣マウスまた加齢マウスにおける形態や機能の評価ができなかった。ただし出生直後は一見正常に生存するので、生後1日目以内に解析出来る課題については、HAP1-KO mouse の解析が可能であることもわかった。

両マウスともに細胞レベルでの解析と新生仔マウスの解析は出来ることを利用して、下記、培養細胞や生直後新生仔で重要な結果が得られた。

#### (1) 培養細胞株における STB/HAP1 の中心体修飾機能

N2a 細胞で PCM1 と huntingtin(Htt)は点状  $\gamma$ -tubulin/MTOC の周囲にあるが、HAP1 導入で両者は MTOC を離れ、PCM1 は STB に集積し、Htt は diffuse になることがわかった。視床下部不死化細胞 mHypoE では PCM1 は点状  $\gamma$ -tubulin/MTOC 周囲にあるが、Htt は diffuse である。HAP1 導入により PCM1 は STB に集積し、Htt は diffuse になることがわかった。

#### (2) 脳内における STB/HAP1 の中心体修飾機能

脳内ニューロンでは、多くの場所で  $\gamma$ -tubulin が diffuse であり、点状にはない。HAP1 の発現のないところでは、PCM1 も Htt も diffuse であるが、視床下部等 HAP1 発現領域では PCM1 は STB に局在し、Htt は diffuse であり、mHypoE の結果と同じであった。HAP1-KO マウス脳内では STB/HAP1 は形成されず、PCM1 も Htt も diffuse な形態をとる事が明らかになった。HAP1-Tg マウスでは、本来の HAP1/STB 形成領域に導入された場合は HAP1/STB を形成し、PCM1 も HAP1/STB に吸着し、Htt は diffuse となった。しかしながら、HAP1 は本来発現しない領域に導入された場合には STB を形成せず、HAP1 も PCM1 も Htt も diffuse のままであった。

#### (3) 培養細胞における STB/HAP1 の細胞保護作用

STB/HAP1 の細胞死抑制効果について、小胞体ストレス、熱ショックストレス、酸化ストレス、プロテアソーム阻害ストレスをかけることにより mHypoE でアポトーシスを誘導し、その指標として cPARP を評価した。

- ① Tunicamycin 10  $\mu$  g/ml, 10hours (または Thapsigargin) による小胞体ストレスで誘導されたアポトーシスについては、STB/HAP1 が有意に抑制するとは言えなかった。
- ② 42°C、1hour で熱を負荷による熱ショックストレスに誘導されたアポトーシスは、37°C に戻した直後 (0 時間) と時間経過 6 時間後に最大となり、HSP70 誘導も 6 時間後に最大となった。しかし HSP70 による影響とは別に STB/HAP1 がアポトーシスを有意に抑制するとは言えなかった。
- ③ 亜硫酸 sodium arsenite (あるいは H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 負荷による酸化ストレスの影響は HO-1(Hemeoxygenase-1) induction で評価するが、誘導されたアポトーシスについて、STB/HAP1 が有意に抑制するとは言えなかった。ただし、亜硫酸の影響は、多くの場合、STB/HAP1 形態にあまり変化を及さないが、時に STB/HAP1 以外に PRGC/HAP1 形態を誘導する例が見られた。
- ④ MG132 (あるいは lactacystin) によるプロテアソーム阻害ストレスにより誘導されたアポトーシスは、STB/HAP1 により強く抑制された。プロテアソーム阻害ストレスでは、STB/HAP1 以外に核周囲網状顆粒集塊 Perikaryal Reticulo-Granular Clump (PRGC/HAP1)の形成が誘導された。PRGC には細胞内ユビキチン化タンパク質とミトコンドリアの蓄積が見られ、細胞質への cytC の流出抑制も見られた。

以上、STB/HAP1 はプロテアソーム阻害誘導型アポトーシスに対して特異的に細胞死保護効果を示すことが明らかになった。

#### (4) 脳内における STB/HAP1 の細胞保護作用

実際の脳内でもプロテアソーム阻害誘導型アポトーシスに対して STB/HAP1 が細胞死保護効果を示すかどうかについて、cCas3 をアポトーシスの指標に HAP1-KO マウスを用いて検討した。新生仔の腹腔に MG132 を投与し、脳でプロテアソーム阻害型アポトーシス誘導した結果、アポトーシスが WT マウスに比して HAP1-KO マウスで強く誘導されることを世界で初めて明らかにした。これは神経変性発症と加齢によるユビキチン-プロテアソーム系の活性低下との関連を考える上で重大な発見となるであろう。

以上、HAP1 は PCM1 の吸着を介し中心体機能を修飾し、Htt の局在に影響し、プロテアソーム阻害ストレス性細胞死誘導を抑制することが示された。つまり STB/HAP1 は PCM1 を吸着することで中心体や Htt の形態や機能に間接的に影響を与え、細胞死の保護作用を発揮する可能性があることが示唆された。

#### (5) 海馬関連領域における STB/HAP1 発現

認知機能領域としてもっと重要な海馬において、免疫組織化学的に HAP1/STB 発現細胞の解析を行なった。HAP1/STB 発現細胞は、歯状回では顆粒細胞下帯 subgranular zone (SGZ) に散在的に分布し、アンモン角では錐体細胞層と網状層に散発的に SLH 細胞として同定された。さらに海馬体後部領域においては嗅内皮質や膨大後皮質の GRASH 細胞や海馬支脚後皮質 (前海馬支脚、傍海馬支脚、後海馬体) の MLDH 細胞等に発現していることを世界で初めて明らかにし、認知症等の高次機能にも関連する可能性を示唆した論文を発表できた (Wroblewski et al. 2018 Neuroscience 394:109)。

#### (6) 嗅覚系を含む扁桃体・視床下部関連領域における STB/HAP1 発現

STB/HAP1 の組織化学的解析を行い、視床下部・内側扁桃体領域のほとんどのニューロンが STB/HAP1 を発現していることが示された。また、嗅覚系において、胎生期に嗅覚プラコードから脳内 (特に視索前野・中隔・視床下部領域) に移動してくる細胞の多くが HAP1 陽性を示し、HAP1-immunoreactive olfactory migrating embryonic (HOME) cell として世界で初めて同定することが出来た。さらに HAP1KO mouse の胎生期から新生仔において GnRH 細胞の脳内移動の解析を行い、移動に HAP1 が必須であることを明らかにすることが出来た。このことは想定外ではあったが、重大な結果を得ることが出来た。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 7 件)

- ① Wroblewski G, [Islam MN](#), [Yanai A](#), Jahan MR, [Masumoto K](#), [Shinoda K](#). Distribution of HAP1-immunoreactive cells in the retrosplenial-retrohippocampal area of adult rat brain and its application to a refined neuroanatomical understanding of the region. *Neuroscience*. 2018 Dec 1;394:109-126. doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.10.029. Epub 2018 Oct 24. 査読あり
- ② Jahan MR, [Md.Islam MN](#), Khan MZI, [Yanai A](#), [Shinoda K](#). Morphometry and expression of immunoglobulin-containing plasma cells in the Harderian glands of birds. *J Adv Biotechnol Eep Ther*.2018; 1(2):55-60 DOI: 10.5455/jabet.2018.d10 査読あり
- ③ Wroblewski G, [Matsuo K](#), [Hirata K](#), [Matsubara T](#), [Harada K](#), [Watanabe Y](#), [Shinoda K](#). Effects of task language and second-language proficiency on the neural correlates of phonemic fluency in native Japanese speakers: a functional near-infrared spectroscopy study. *Neuroreport*. 2017 Sep 27;28(14):884-889. doi: 10.1097/WNR.0000000000000852. 査読あり

④ Ohta Y, Taguchi A, Matsumura T, Nakabayashi H, Akiyama M, Yamamoto K, Fujimoto R, Suetomi R, Yanai A, Shinoda K, Tanizawa Y.  
Clock Gene Dysregulation Induced by Chronic ER Stress Disrupts  $\beta$ -cell Function.  
EBioMedicine. 2017 Apr;18:146-156. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.03.040. Epub 2017 Mar 30.

査読あり

⑤ Islam MN, Khan MZI, Jahan MR, Shinoda K  
Developmental trajectory of the prenatal lymphoid organs in native chickens: a macro anatomical study.

Asian J. Med. Biol. Res, 2017 3(4): 432-436. doi:10.3329/ajmbr.v3i4.35333. 査読あり

⑥ Islam MN, Takeshita Y, Yanai A, Imagawa A, Jahan MR, Wroblewski G, Nemoto J, Fujinaga R, Shinoda K.

Immunohistochemical analysis of huntingtin-associated protein 1 in adult rat spinal cord and its regional relationship with androgen receptor.

Neuroscience. 2017 Jan 6;340:201-217. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.10.053. Epub 2016 Oct 29. 査読あり

[学会発表] (計 20 件)

① 升本宏平, 米澤恒成, ナビユール・イスラム, 柳井章江, 飯田真帆, 中河友里, 濱崎楓子, 篠田晃

マウス HAP1 陽性嗅覚遊走性胎生細胞の胎生期脳内移動形態と HAP1 欠損マウスにおける GnRH 陽性細胞脳内移動

第 124 回日本解剖学会総会・全国学術集会、2019

② Islam Md Nabiul, Gregory Wroblewski, Mir Rubayet Jahan, Naoya Kamimura, Emi Miyasato, Shogo Togawa, Ayako Nakai, Akie Yanai, Koh-hei Masumoto, Abu Md Mamun Tarif, Koh Shinoda.

Novel utility of HAP1-immunoreactivity in areal and laminar demarcation of the retrosplenial-retrohippocampal area in adult rat brain.

第 124 回日本解剖学会総会・全国学術集会、2019

③ Kosei Yonezawa, Md Nabiul Islam, Akie Yanai, Ryutaro Fujinaga and Koh Shinoda

Immunohistochemical relationship of HOM cells with GnRH-expressing neurons during pre- and neonatal stages in mouse

第 123 回日本解剖学会総会・全国学術集会、2018

④ 篠田晃, 藤永竜太郎, ナビユール・イスラム, 升本宏平, 宮本隼伍, 柳井章江

STB/HAP1 のユビキチン-プロテアソーム系阻害型細胞死に対する特異的神経細胞保護効果。  
日本解剖学会第 73 回中国・四国支部学術集会、2018

⑤ 篠田晃, 藤永竜太郎, ナビユール・イスラム, 米澤恒成, 升本宏平, 柳井章江

STB/HAP1 の神経細胞保護について

第 19 回 ORIGIN 神経科学研究会、2018

⑥ Md Nabiul Islam, Yukio Takeshita, Amami Imagawa, Mir Rubayet Jahan, Eriko Yoshidome, Akie Yanai, Ryutaro Fujinaga and Koh Shinoda.

Regional distribution of huntingtin-associated protein 1 (HAP1) in adult rat spinal cord and its immunohistochemical relationship with androgen receptor.

日本解剖学会第 72 回中国・四国支部学術集会、2017

⑦ 柳井章江, 藤永竜太郎, 石田眞子, Md Nabiul Islam, 篠田晃

HAP1 による中心体関連物質 PCM1 及び huntingtin の形態制御

第 122 回日本解剖学会総会・全国学術集会、2017

⑧ 藤永竜太郎, 柳井章江, 原田佳代子, Md Nabiul Islam, 篠田晃

細胞ストレス負荷による HAP1 の細胞内発現形態変化と細胞死抑制効果～特にプロテアソーム活性低下との関連～

第 122 回日本解剖学会総会・全国学術集会、2017

⑨ Kosei Yonezawa, Md Nabiul Islam, Akie Yanai, Ryutaro Fujinaga and Koh Shinoda

Hap1-immunoreactive cells migrating along the peripheral pathway of the primary olfactory system in the pre- and neonatal mice

第 122 回日本解剖学会総会全国学術集会、2017

[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]

ホームページ等:なし

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：柳井 章江

ローマ字氏名：YANAI,Akie

所属研究機関名：山口大学

部局名：大学院医学研究科

職名：准教授

研究者番号（8桁）：20284854

研究分担者氏名：藤永 竜太郎（削除：2018年3月31日）

ローマ字氏名：FUJINAGA,Ryutaro

所属研究機関名：山口大学

部局名：大学院医学研究科

職名：講師

研究者番号（8桁）：30335723

研究分担者氏名：Md.Nabiul Islam

ローマ字氏名：Md,Nabiul Islam

所属研究機関名：山口大学

部局名：大学院医学研究科

職名：助教

研究者番号（8桁）：80759671

研究分担者氏名：升本 宏平

ローマ字氏名：MASUMOTO,Koh-hei

所属研究機関名：山口大学

部局名：大学院医学研究科

職名：講師

研究者番号（8桁）：60580529

### (2)研究協力者

なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。