

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01886

研究課題名(和文)メタボリックシンドロームにおける認知機能障害の新規機序解明と予防・治療への応用

研究課題名(英文)Clarification and prevention of novel mechanisms of cognitive impairment in patients with metabolic syndrome

研究代表者

石塚 俊晶 (Ishizuka, Toshiaki)

防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・薬理学・教授)

研究者番号：30399117

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：LPS(リポポリサッカライド)およびTNFの刺激はマウスミクログリアおよびマウス神経前駆細胞での炎症応答に重要な蛋白質複合体であるインフラマソームの活性化を誘導し、それに伴い産生増加するIL-1 β やIL-18が神経前駆細胞の神経細胞への分化を抑制していることが示唆された。また、マウスを高脂肪飼料で16週間飼育した後にLPSの投与を行うと、マウスのミクログリアでのインフラマソーム活性化が誘導され、それに伴う脳内炎症および神経新生の低下が認知機能を低下させている可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年の疫学的研究により、メタボリックシンドロームが血管性認知症だけでなくアルツハイマー型認知症の危険因子であることが報告されているが、その病態機序はこれまで未解明であった。今回の研究により、メタボリックシンドロームが認知機能障害をもたらす機序に関して、ミクログリアのインフラマソーム活性化による脳内炎症の誘導と、それに伴い起きる神経新生障害が認知機能低下につながる可能性が示唆された。これより、メタボリックシンドロームへの積極的な治療介入や抗炎症作用を持つ神経新生促進薬の研究が認知症の新たな予防・治療法の開発につながることを期待できる。

研究成果の概要(英文)：Treatment of microglia or neural progenitor cells with LPS and TNF induces inflammasome activation and suppresses differentiation of neural progenitor cells into neural cells. In addition, feeding of a high fat diet for 16 weeks and injection of LPS for 5 days in male C57BL/6 mice may induce inflammasome activation of microglia and attenuate neurogenesis and cognitive function.

研究分野：薬理学、再生医学

キーワード：インフラマソーム ミクログリア 脳内炎症 TNF LPS 神経前駆細胞 神経分化 認知機能障害

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年の疫学的研究により、メタボリックシンドロームが血管性認知症だけでなくアルツハイマー型認知症の危険因子であることが報告されている(Calvo-Ochoa et al., *Diab Metab Res Rev* 2015)。特に、肥満は、糖尿病、高血圧症、脂質異常症といった血管障害の危険因子とは独立して認知症の危険因子であることが明らかになった(Letra et al., *Metab Brain Dis* 2014)が、その病態機序はこれまで未解明であった。

アルツハイマー型認知症患者の脳脊髄液で IL-1 β や TNF の有意な上昇がみられることや患者の剖検脳で IL-1 β や TNF 陽性のミクログリアが多く観察されることが報告され(Swardfager et al., *Biol Psychiatry* 2010)、アルツハイマー型認知症の病態にミクログリアの過剰な活性化による神経障害の関与が示唆されている。また、アルツハイマー型認知症では、神経障害の程度に比して神経幹細胞の機能や神経新生が低下しているとの指摘もある(Roh et al., *J Neurol* 2011)。さらに、アミロイド β (A β)がミクログリアを刺激し TNF や IL-1 β 等の産生を促していることが報告されている(Yan et al., *Nature* 1996)。ミクログリアにおいて A β を認識する受容体として、TLR4 (Toll-like receptor 4), RAGE (receptor for advanced glycation endproducts), NLR (NOD-like receptor)等が知られている。特に、NLR の1つである NLRP3 は、特定の刺激因子を認識すると、ASC や caspase-1 とともにインフラマソームとよばれる複合体を形成する。その結果、活性化された caspase-1 が IL-1 β や IL-18 のプロセッシングを誘導し炎症を惹起することが明らかになっている。ミクログリアにおいて A β 刺激によりインフラマソームが活性化され、IL-1 β や IL-18 の分泌亢進が報告されている(Halle et al., *Nat Immunol* 2008)。TNF や IL-1 β 等の炎症性サイトカインが神経幹細胞の機能や神経新生に影響を与えることも知られており、ミクログリアでのインフラマソームの慢性的な活性化が過剰な脳内炎症による神経障害と神経新生障害を誘導しアルツハイマー型認知症での神経変性の進行を形成している可能性が考えられる。

2. 研究の目的

メタボリックシンドロームの患者やモデル動物の脂肪組織より TNF, IL-6 等の炎症性サイトカインが過剰産生されることも明らかになっている(Hotamisligil et al., *Nature* 2006; Suganami and Ogawa, *J Leukoc Biol* 2010)。メタボリックシンドロームを有する患者では、虚血後の脳障害がより重篤であることが報告され(Zhang et al., *J Stroke Cardiovasc Dis* 2015; Kawai et al., *Brain Res* 2011)、神経新生障害がみられる可能性が指摘されているが、脳内炎症や神経幹細胞の機能に関する検討はこれまで行われていなかった。最近、我々は、マウス iPS 細胞由来神経前駆細胞に対して炎症性サイトカインの刺激を行ったところ、TNF 単独での影響はみられなかったが、TNF に加えて IL-1 β で刺激すると、神経細胞への分化が有意に抑制されることを見出した。また、高脂肪食の摂取は腸内の嫌気性グラム陰性桿菌を増加させリポポリサッカライド(LPS)産生を亢進させることが知られている。LPS をマウスの腹腔内に投与すると認知機能の低下がみられるとの報告もある(Wu et al., *J Neurochem* 2007)。以上より、メタボリックシンドローム患者の脂肪組織より過剰産生される TNF や IL-6 等の炎症性サイトカインおよび腸内細菌から産生される LPS がミクログリアでのインフラマソームの活性化および神経前駆細胞の機能低下を促し、認知機能障害をもたらす可能性が推測される。

そこで、我々は、マウス株化ミクログリアおよびマウス人工多能性幹細胞(iPS 細胞)より分化誘導し作製したマウス神経前駆細胞を用いて、炎症性サイトカインや LPS の刺激によりインフラマソームの活性化が惹起されるか、またインフラマソームの活性化により神経前駆細胞の増殖や神経細胞への分化に影響を与えるかを検討した。また、C57BL/6 マウスを通常食あるいは高脂肪食で 16 週間飼育した後、LPS あるいは PBS の腹腔内投与を行い、モーリス水迷路試験による認知機能検査や蛍光抗体染色による摘出脳組織での脳内炎症や神経新生の評価を行い、メタボリックシンドロームによる認知機能障害の機序を解明すべく検討を行った。

3. 研究の方法

(1) マウス株化ミクログリア 6-3 細胞およびマウス iPS 細胞由来神経前駆細胞に対して、LPS (10 ng/ml)および TNF (100 U/ml)で刺激し 12 時間後のインフラマソームの活性化(活性化型 caspase-1, IL-1 β , IL-18 の細胞内発現)を蛍光抗体染色およびウェスタンブロット法で解析した。また、LPS および TNF 刺激 24 時間後のマウス神経前駆細胞の増殖活性は MTT アッセイ法で解析した。さらに、マウス神経前駆細胞に All trans retinoic acid (ATRA) 3 μ M, EGF 20 ng/ml, basic FGF 20 ng/ml を添加し神経細胞への分化誘導時に LPS および TNF の刺激を行った。分化誘導 14 日後の NeuN (神経細胞の特異的マーカー)発現を蛍光抗体染色およびウェスタンブロット法で解析した。また、それぞれの刺激前にインフラマソーム活性化阻害薬 (BAY11-7082, 1 μ M)を、マウス神経前駆細胞の増殖および分化の刺激時に IL-1 β 1ng/ml, IL-18 3 ng/ml を添加し、その影響を検討した。

(2) 6 週令の C57BL/6 マウス 20 匹ずつを通常飼料で 2 週間あるいは 16 週間飼育した後、それぞれ 2 群に分け、PBS あるいは LPS (O55:B5) 1mg/kg/day を 5 日間、腹腔内投与を行った。投与終了 24 時間後にモーリス水迷路試験による認知機能検査を実施した。高さ 0.5m, 直径 1.5m の円形プールに 16cm の高さまで 23 の水を満たした後、プールを 4 分割した南西のエリアに高さ 15cm の円柱形のプラットフォームを設置した。それぞれのマウスを、南西以外のエリ

アをランダムに選び、外周の中間地点から水中に入れ、泳いでプラットフォームに辿り着く時間を計測した。1 分間の休憩を挟んでこれを 4 回繰り返した。同様に 4 日間行った後、プローブテスト(プラットフォームを外した状態にして水中で 1 分間泳がせ、各エリアに滞在した時間を計測した)を実施した。モーリス水迷路試験終了後、5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) 50 mg/kg/day を 5 日間腹腔内に投与した。投与終了 24 時間後にイソフルランで麻酔し、4% パラホルムアルデヒドで灌流固定した後、脳を摘出した。海馬歯状回を中心とした冠状断面のパラフィン包埋標本を作製し、脱パラフィン処理、抗原賦活化を行った後、抗 BrdU 抗体および抗 NeuN 抗体を用いて蛍光抗体染色を行い、新生神経細胞数より神経新生の評価を実施した。また、抗 Iba-1 抗体を用いてミクログリアの同定を、NLRP3 抗体、活性型 caspase-1 抗体および IL-1 β 抗体を用いてインフラマソームの活性化を、蛍光抗体染色にて評価した。

(3) 6 週令の C57BL/6 マウス 20 匹ずつを通常飼料あるいは高脂肪飼料(脂肪分 60%)で 16 週間飼育した後、それぞれ 2 群に分け、PBS あるいは LPS (O55:B5) 1mg/kg/day を 5 日間、腹腔内投与を行った。投与終了 24 時間後に(2)と同様の方法でモーリス水迷路試験による認知機能検査を 5 日間行い、6 日目にプローブテストを実施した。モーリス水迷路試験終了後、5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) 50 mg/kg/day の 5 日間腹腔内に投与した。投与終了 24 時間後にイソフルランで麻酔し、4% パラホルムアルデヒドで灌流固定した後、脳を摘出した。灌流固定しないマウスは開胸し下大静脈より採血を行い、血漿中の TNF 濃度を ELISA 法にて測定した。海馬歯状回を中心とした冠状断面のパラフィン包埋標本を作製し、脱パラフィン処理、抗原賦活化を行った後、抗 BrdU 抗体および抗 NeuN 抗体を用いて蛍光抗体染色を行い、新生神経細胞数より神経新生の評価を実施した。また、抗 Iba-1 抗体を用いてミクログリアの同定を、NLRP3 抗体、活性型 caspase-1 抗体および IL-1 β 抗体を用いてインフラマソームの活性化を、蛍光抗体染色にて評価した。

4. 研究成果

(1) LPS および TNF 刺激は、マウス株化ミクログリア 6-3 細胞およびマウス iPS 細胞由来神経前駆細胞の活性型 caspase-1, IL-1 β , IL-18 発現を増加させた。LPS および TNF 刺激は、マウス神経前駆細胞の増殖を有意に抑制したが、インフラマソーム活性化阻害薬 BAY11-7082 の前添加は増殖抑制に影響を与えなかった。また、LPS および TNF 刺激は、マウス神経前駆細胞の神経細胞への分化を有意に抑制し、インフラマソーム活性化阻害薬 BAY11-7082 の前添加はその分化抑制作用を有意に阻害した。さらに、IL-1 β あるいは IL-18 の刺激は、マウス神経前駆細胞の増殖には影響を与えなかったが、マウス神経前駆細胞の神経細胞への分化を有意に抑制する作用がみられた。LPS および TNF 刺激はミクログリアおよび神経前駆細胞でのインフラマソーム活性化を誘導し、それに伴い産生増加する IL-1 β や IL-18 が神経前駆細胞の神経細胞への分化を抑制していることが示唆された。

(2) 通常飼料で 2 週間飼育した C57BL/6 マウスでモーリス水迷路試験を実施したところ、試験開始 4 日後のプラットフォームへの到達時間は、PBS 投与群と LPS 投与群で明らかな差はみられなかった(PBS; 26.76 \pm 6.57 sec, LPS; 29.0 \pm 5.97 sec)。また、5 日後のプローブテストでの南西エリアの滞在時間比も両群で差はみられなかった(PBS; 21.24 \pm 5.12%, LPS; 22.11 \pm 4.25%)。次に、通常飼料で 16 週間飼育した C57BL/6 マウスでモーリス水迷路試験を実施したが、試験開始 4 日後のプラットフォームへの到達時間は、PBS 投与群と LPS 投与群で明らかな差はみられなかった(PBS; 29.48 \pm 6.09 sec, LPS; 26.53 \pm 4.68 sec)。また、5 日後の南西エリアの滞在時間比も両群で差はみられなかった(PBS; 14.61 \pm 3.20%, LPS; 14.17 \pm 3.48%)。通常飼料で 2 週間飼育した C57BL/6 マウスの PBS 投与群と LPS 投与群で、海馬歯状回周囲の BrdU 陽性の新生神経細胞数、Iba-1 陽性のミクログリアの数、活性型 caspase-1 や IL-1 β 陽性細胞数はいずれも明らかな差がみられなかった。通常飼料で 16 週間飼育した C57BL/6 マウスにおいても、PBS 投与群と LPS 投与群で、海馬歯状回周囲の BrdU 陽性の新生神経細胞数、Iba-1 陽性のミクログリアの数、活性型 caspase-1 や IL-1 β 陽性細胞数はいずれも明らかな差は見出せなかった。

(3) 通常飼料あるいは高脂肪飼料で 16 週間飼育した C57BL/6 マウスでモーリス水迷路試験を実施したところ、試験開始 5 日後のプラットフォームへの到達時間は、通常飼料+PBS 群、高脂肪飼料+PBS 群、高脂肪飼料+LPS 群の順に遅くなる傾向がみられた(通常飼料+PBS 群; 14.11 \pm 5.72 sec, 高脂肪飼料+PBS 群; 17.57 \pm 3.03 sec, 高脂肪飼料+LPS 群; 21.20 \pm 6.50 sec)。また、プローブテストでの南西エリアでの滞在時間比は、高脂肪飼料+PBS 群が通常飼料+PBS 群より高い傾向がみられ、高脂肪飼料+LPS 群が高脂肪飼料+PBS 群より低い傾向がみられたが、通常飼料+PBS 群と高脂肪飼料+LPS 群との差はみられなかった(通常飼料+PBS; 30.35 \pm 3.30 %, 高脂肪飼料+PBS; 42.26 \pm 11.84 %, 高脂肪飼料+LPS; 29.03 \pm 4.13 %)。海馬歯状回周囲の BrdU 陽性の新生神経細胞数は、高脂肪飼料+LPS 群が通常飼料+PBS 群や高脂肪飼料+PBS 群よりも少ない傾向がみられた。Iba-1 陽性のミクログリアの数は各群で明らかな差はみられなかったが、活性型 caspase-1 や IL-1 β 陽性細胞数は、高脂肪飼料+LPS 群が通常飼料+PBS 群や高脂肪飼料+PBS 群よりも多い傾向がみられた。さらに、血漿中の TNF 濃度も、高脂肪飼

料+LPS 群が通常飼料+PBS 群や高脂肪飼料+PBS 群よりも高い傾向がみられた (通常飼料+PBS 群; 0.23 ± 0.10 pg/ml, 高脂肪飼料+PBS 群; 0.96 ± 0.81 pg/ml, 高脂肪飼料+LPS 群; 1.07 ± 0.50 pg/ml)。以上の結果より、高脂肪飼料で飼育し LPS 投与を行うと、マウスのミクログリアでのインフラマソーム活性化が誘導され、それに伴う脳内炎症および神経新生の低下が認知機能を低下させている可能性が考えられた。今回の研究により、メタボリックシンドロームにおける認知機能障害に対して「脳内炎症」および「神経新生障害」が新たな治療標的となりうることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Satoh Y, Araki Y, Kashitani M, Nishii K, Kobayashi Y, Fujita M, Suzuki S, Morimoto Y, Tokuno S, Tsumatori G, Yamamoto T, Saitoh D, Ishizuka T.	4. 巻 77
2. 論文標題 Molecular hydrogen prevents social deficits and depression-like behaviours induced by low-intensity blast in mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Neuropathol Exp Neurol	6. 最初と最後の頁 827-836
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jnen/nly060	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Maruta K, Watanabe C, Hozumi H, Kurihara C, Furuhashi H, Takajo T, Okada Y, Shirakabe K, Higashiyama M, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Ishizuka T, Miura S, Hokari R.	4. 巻 104
2. 論文標題 Nicotine treatment ameliorates DSS-induced colitis by suppressing MAdCAM-1 expression and leukocyte recruitment.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Leukoc Biol	6. 最初と最後の頁 1013-1022
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/JLB.3A0717-304R	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ishizuka T, Ozawa A, Katsuura M, Nomura S, Satoh Y.	4. 巻 45
2. 論文標題 Effects of muscarinic acetylcholine receptor stimulation on the differentiation of mouse induced pluripotent stem cells into neural progenitor cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Exp Pharmacol Physiol	6. 最初と最後の頁 1198-1205
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1440-1681.12993	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hirose W, Harigai M, Uchiyama T, Itoh K, Ishizuka T, Matsumoto M, Nanki T.	4. 巻 29
2. 論文標題 Low body mass index and lymphocytopenia associate with Mycobacterium avium complex pulmonary disease in patients with rheumatoid arthritis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 105-112
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14397595.2018.1452334	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masuda J, Takayama E, Strober W, Satoh A, Morimoto Y, Honjyo Y, Ichinose T, Tokuno SI, Ishizuka T, Nakata T, Mizutani A, Umemura N, Kitani A, Fuss IJ, Shigehiro T, Kawaki H, Mizuno-Kamiya M, Kondoh N, Seno M.	4. 巻 38
2. 論文標題 Tumor growth limited to subcutaneous site vs tumor growth in pulmonary site exhibit differential effects on systemic immunities.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncol Rep	6. 最初と最後の頁 449-455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2017.5646	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tomoshige S, Nomura S, Ohgane K, Hashimoto Y, Ishikawa M	4. 巻 129
2. 論文標題 Discovery of small molecules that induce the degradation of Huntingtin.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Angew Chem	6. 最初と最後の頁 11688-11691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/amie.201706529	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirose W, Harigai M, Uchiyama T, Itoh K, Ishizuka T, Matsumoto M, Nanki T.	4. 巻 on line (09 Apr)
2. 論文標題 Low body mass index and lymphocytopenia associate with Mycobacterium avium complex pulmonary disease in patients with rheumatoid arthritis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2018.1452334	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Ishizuka Toshiaki, Ozawa Ayako, Nomura Sayaka, Yasushi Satoh
2. 発表標題 Effects of inflammasomes on differentiation of neural progenitor cells into neural cells.
3. 学会等名 ISSCR 2018 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ishizuka Toshiaki, Ozawa Ayako, Nomura Sayaka, Yasushi Satoh
2. 発表標題 Activation of inflammasomes in neural progenitor cells inhibits differentiation into neural cells.
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nomura S, Umeda K, Makishima M, Hashimoto Y, Ishizuka T, Ishikawa M.
2. 発表標題 Development of transrepression-selective liver X receptor ligands.
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野村さやか、梅田香織、榎島誠、橋本祐一、石塚俊晶、石川稔
2. 発表標題 Transrepression作用選択的なLiver X受容体リガンドの創製と腸管新生作用の検討
3. 学会等名 第36回ヒト細胞学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ishizuka T, Ozawa A, Nomura S, Satoh Y.
2. 発表標題 Effects of inflammasome activation on proliferation and differentiation of neural progenitor cells
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sato Y, Morohashi T, Hayashi Y, Itakura S, Kawaguchi M, Nakanishi H, Ishizuka T.
2. 発表標題 The role of BK channels in spinal microglia for the induction of neuropathic pain in mice.
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishizuka Toshiaki, Ozawa Ayako, Nomura Sayaka, Yasushi Satoh
2. 発表標題 Effects of oxidized low density lipoprotein on proliferation or differentiation of mouse neural progenitor cells into neural cells
3. 学会等名 ISSCR 2017 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toshiaki Ishizuka
2. 発表標題 Education and Research of Basic Medical Sciences in National Defense Medical College (NDMC)
3. 学会等名 2nd International Conference of Military Medical Schools 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 廣瀬 恒, 内山 隆司, 針谷 正祥, 伊藤 健司, 石塚 俊晶, 松本 光世, 南木 敏宏
2. 発表標題 関節リウマチ患者の肺 MAC 症合併に関連する因子 の検討:横断研究からの報告
3. 学会等名 第61 回日本リウマチ学 会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 嶋田 哲也、佐藤 泰司、神尾 陽子、赤井 亮介、風間 富栄、石塚 俊晶
2. 発表標題 幼少期の全身麻酔薬曝露と自閉症スペクトラム障害の関連
3. 学会等名 第136回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石塚 俊晶、高橋 さやか、合田 和香美、槇島 誠、石川 稔、橋本 祐一
2. 発表標題 ミクログリアおよび神経前駆細胞のインフラマソーム活性化に対するTransrepression 作用選択的LXRリガンドの影響
3. 学会等名 第6回 サイコグリア研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 太田 宏之、荒毛 将史、宝田 悠、佐鳥 久仁朗、高橋 達二、守本 祐司、石塚 俊晶
2. 発表標題 探索行動テストのための24時間型オペラント箱の開発
3. 学会等名 第141回 日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishizuka T, Takahashi S, Goda W, Makishima M, Ishikawa M, Hashimoto Y.
2. 発表標題 Effects of transrepression-selective liver X receptor ligands on inflammasome activation of microglia and neural progenitor cells.
3. 学会等名 第93回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sato Y, Ishizuka T.
2. 発表標題 Molecular hydrogen as therapeutic medical gas for nervous disease.
3. 学会等名 第93回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ohta H, Tamura R, Arake M, Morimoto Y, Ishizuka T.
2. 発表標題 Towards understanding the role of neuroprotective effect of adenosine deaminase.
3. 学会等名 第93回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Ishizuka T (edited by Shinomiya N, Kataoka H, Xie Q)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 29-41
3. 書名 Regulation of signal transduction in human cell research. (Chapter 2: Role of the receptor-mediated signaling pathways on the proliferation and differentiation of pluripotent stem cells.)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	佐藤 泰司 (Sato Yasushi) (10505267)	防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・生化学・教授 (82406)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	野村 さやか (Takahashi Sayaka) (20791651)	防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、 動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・薬理 学・助教 (82406)	