

令和 4 年 5 月 17 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02568

研究課題名(和文) Notch・Mib1経路によるエネルギー代謝調節の分子基盤研究

研究課題名(英文) Molecular basis for the regulation of energy metabolism by the Notch-Mib1 pathway

研究代表者

伊藤 素行 (ITO, MOTYUKI)

千葉大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号：20377906

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：認知症や糖尿病は、生活習慣などの環境要因と内的遺伝的要因が長期の時間軸に沿って影響することで発症すると考えられる。本研究では、環境要因と時間軸がNotch経路などを含むエネルギー代謝調節機構の異常を経て糖尿病や認知症にいたるメカニズムをゼブラフィッシュやショウジョウバエをモデルとして解明することを目指した。その結果、Notchシグナルを介した解糖系遺伝子の制御は発生過程においてコンテキスト依存的事であること、加齢に伴う代謝率の低下は、エネルギーバランスの乱れによるものではなく、ほとんどが老化プログラムによるものであることなどがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知症や糖尿病は、生活習慣などの環境要因と内的遺伝的要因が長期の時間軸に沿って影響することで発症すると考えられる。よって、その病態を改善するには、これらの病態を引き起こす経時的な分子メカニズムを理解することが重要である。本研究ではゼブラフィッシュやショウジョウバエをモデルとして老化に伴う病態変化のメカニズムの一端を明らかにした。本成果がヒトに応用されることで老化の予防や治療方法の開発につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Dementia and diabetes are thought to be caused by the effects of environmental factors such as lifestyle and internal genetic factors along a long-term time axis. In this study, we aimed to elucidate the mechanisms by which environmental factors and time axis lead to diabetes and dementia via abnormalities in energy metabolism regulatory mechanisms including the Notch pathway, using zebrafish and Drosophila as models. We found that the regulation of glycolytic genes via Notch signaling is context-dependent during development, and that the decline in metabolic rate with aging is not due to energy imbalance but mostly to the aging program.

研究分野：細胞生物学、分子生物学

キーワード：神経 代謝 認知機能 ゼブラフィッシュ Notch

1. 研究開始当初の背景

(1) 認知機能と代謝関連シグナル制御

1-1) 認知症や糖尿病は、生活習慣などの環境要因と内的遺伝的要因が長期の時間軸に沿って影響することで発症すると考えられる。よって、その病態を改善するには、これらの病態を引き起こす経時的な分子メカニズムを理解することが重要である。加齢やアルツハイマーによる認知症は、環境・遺伝的要因と時間経過により、神経細胞に異常が起こる。一方、認知症リスクはグルコース取り込みが低下する糖尿病で上昇するとの報告があり、脳の糖代謝異常、すなわちエネルギー代謝異常により認知症が増悪することが示唆されている。

解糖は、グルコース代謝の最初のステップである。細胞は酸素の存在下、ミトコンドリアでのトリカルボン酸 (TCA) サイクルと酸化的リン酸化 (OXPHOS) を経て、ATP を産生する。一方、急速に増殖する細胞 (発生細胞、幹細胞、がん細胞など) では、好気的条件下でも解糖や乳酸産生が促進され、好気性解糖と呼ばれる。神経細胞では、グルコースはエネルギー恒常性維持のための重要な基質である。さらに、神経前駆細胞の増殖時には解糖速度が上昇するが、神経細胞の分化には好気性解糖の低下が必須であることが報告された。さらに、解糖は phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) 経路、低酸素誘導因子 (HIF)、癌遺伝子 MYC など様々な因子によって調節されている。

Notch シグナルは進化的に保存された経路であり、胚発生、細胞運命の決定、組織の恒常性の維持に寄与している [6,7]。Notch シグナル伝達経路は、Notch リガンドと Notch 受容体から構成されている。リガンドが受容体に結合すると、Notch の細胞内ドメイン (NICD) はセクレターゼによって切断される。次に、放出された NICD は核内に入り、CSL (CBF1/RBPjk/RBPja/Lag1) ファミリーと協力して Notch 標的遺伝子の転写を制御する。また、E3 コピキチンリガーゼである Mind bomb (Mib) による Notch リガンドのコピキチン化も Notch シグナルの活性化に必要である。Notch シグナルは、発生途上の神経細胞におけるパターンニング機構を維持するために、一次ニューロンの早熟分化を防ぐことがよく知られている。最近の研究では、Notch シグナルが解糖を制御していることが示唆されている。例えば、乳癌細胞では、活性化された Notch シグナルと不活性化された Notch シグナルの両方が解糖を促進します [13]。さらに、Notch シグナルは前 T 細胞において PI3K/AKT セリン・スレオニンキナーゼ経路の活性化を介して解糖を促進する [14]。さらに、ショウジョウバエの翅表では、グルコーストランスポーター (GLUT)、ヘキソキナーゼ (HK)、乳酸脱水素酵素 (LDH) の mRNA 発現が Notch シグナルによって直接アップレギュレートされている。しかし、Notch シグナルが神経細胞における解糖を調節するかどうかは不明であった。

1-2) 認知機能を担う脊椎動物の中樞神経系 (CNS) では、介在ニューロンが末梢の感覚ニューロンから運動ニューロンへ情報を伝達している。背腹軸に沿って、神経管の腹側領域で腹側介在ニューロン V0、V1、V2、V3 が生成される。V2 介在神経細胞は腹側介在神経細胞の一種である。内側脳室帯の V2 前駆細胞 (p2) は興奮性の V2a 介在細胞と抑制性の V2b 介在細胞に分化する。V2a および V2b 介在ニューロンは、他の介在ニューロン (V0 および V1) および運動ニューロンと神経ネットワークを形成し、運動量に関与する。

Notch シグナル伝達経路では、Hes ファミリー遺伝子の異なる組み合わせにより、細胞の運命決定、増殖、幹細胞の維持が時空間的に制御されている。V2 介在細胞の発生過程では、Notch リガンドと受容体の異なる組み合わせが p2 の維持と V2a と V2b の細胞運命決定を制御し、さらに Notch シグナルの活性化が V2b 介在細胞の分化に必要であった。しかし、V2a および V2b 介在ニューロンの発生に関与する Hes ファミリーの遺伝子は不明なままである。V2b 介在神経細胞は、運命決定後、脊髄の同側面に沿って軸索を伸長する。これらの観察は、成熟神経細胞における Notch シグナルの活性化が神経突起伸長を抑制することを報告した先行研究と矛盾するものであった。また、抑制性神経伝達物質である GABA を発現する V2b ニューロンの成熟に Notch シグナルが関与しているかどうかは、不明であった。

(2) 認知機能と環境因子：加齢と肥満

2-1) 加齢は記憶の形成を阻害するが、加齢は記憶の種類によって異なる影響を及ぼす。加齢は、飢餓や満腹に対する反応など、個人の内的状態を変化させる。このような内部状態の加齢依存的な変化が、神経活動や記憶形成にどのように影響するかは、まだ不明である。

ショウジョウバエの嗅覚学習は、匂いを電気ショックや砂糖と関連付けることでそれぞれ嫌悪的記憶や食欲的記憶を形成し、食欲的記憶の形成は内部状態に大きく依存するため、これらの疑問を解決するのに理想的な手法である。一回の訓練サイクル条件付け後の嫌悪記憶は比較的脆弱で 24 時間以上不安定であるが、一回の訓練サイクル後の食欲条件付けは 24 時間以上安定した強固な記憶を形成する。このような食欲記憶は、八工を飢餓状態にし、その後、栄養価の高い糖類で条件付けした場合にのみ形成される。さらに、食欲記憶の頑健性は、哺乳類の神経ペプチド Y (NPY) のオースログであるショウジョウバエ神経ペプチド R (dNPF)

などの神経調節系にも影響される。最近の研究では、ショウジョウバエにおいて、加齢は 1 サイクルの回避条件付け後の中期記憶形成を減少させること、複数サイクルの回避条件付け後のタンパク質合成依存性 LTM を減少させることなどが示されている。しかし、加齢が食欲記憶形成にどのような影響を及ぼすかについては、これまで検討されていなかった。

2-2) 酸素はほとんどの生物の代謝に重要な役割を果たしており、酸素消費量は代謝率を測定する方法として使用することができる。ミトコンドリアは細胞内のエネルギーの大部分を生産し、それに応じて細胞内酸素の大部分を消費するため、生物の代謝率が高いほど、より多くの活性酸素種 (ROS) が生産される。それゆえ、代謝活動が過剰になり、栄養の利用可能性や組成が変化すると、細胞の老化が早まる可能性があります。また、加齢は、代謝異常の危険因子である肥満を伴うことが多く、近年の最も深刻な問題の 1 つとなっている。これまでの研究で、ヒトとマウスの両方の研究で、肥満によって酸素消費量が変化することが示されている。加齢に伴う代謝率の低下は、動物ではほぼ普遍的であり、遺伝的な基盤がある。しかし、組織による酸素消費量の変化につながる肥満などの生理的な調節障害によって低下するのか、それとも動物が年をとるにつれて酸化ストレスを回避するために酸素利用を調節する適性によって低下するのかが、依然として未解決の問題である。さらに、加齢と肥満が相互に作用して代謝量を調節しているのかも不明であった。

2. 研究の目的

(1) 認知機能と代謝関連シグナル制御

- 1-1) 環境要因と時間軸が Notch・Mib1 経路に影響を及ぼし、それら経路によるエネルギー代謝調節異常を経て糖尿病や認知症にいたるメカニズムを解明することを目指し、Notch シグナルによる神経細胞における解糖制御について明らかにすることを目的とした。
- 1-2) 認知機能を担う脊椎動物の中樞神経系での Notch シグナル機能解明を目指した。具体的には発生期に背腹軸に沿って生み出される神経管の腹側領域で腹側介在ニューロンの中で、V2 介在神経細胞の発生に焦点を当て、V2 運命決定と神経成熟に関する Notch シグナルの時間的制御によってどのように複雑な神経回路が確立されるのかを解明することを目的とした。

(2) 認知機能と環境因子：加齢と肥満

- 2-1) 加齢は、飢餓や満腹に対する反応など、個人の内的状態を変化させる。このような加齢依存的な飢餓や満腹に対する反応変化と記憶形成相関の解明を目指した。具体的にはショウジョウバエの嗅覚学習をモデルとして、加齢が食欲記憶形成に与える影響とそのメカニズム解明を目的とした。
- 2-2) 加齢と肥満による代謝量調節の仕組みを目指した。具体的にはゼブラフィッシュ成魚をモデル動物として用い、加齢や肥満による酸素消費量変化量の解析と加齢と肥満の酸素消費量に関する相互作用解析を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 認知機能と代謝関連シグナル制御

- 1-1) 初期胚、幼生期の神経認知機能と Notch シグナルの関係を調べるため、Notch シグナルが欠損または低下したゼブラフィッシュ *mib1* 変異体および *rpbja* ノックダウン個体を用いた。さらに受精後初期胚 24 時間胚、幼生期 4 日胚において、GLUT、解糖系律速酵素 (hexokinase [HK], pyruvate kinase [PK]) および乳酸脱水素酵素 [LDH] の mRNA 発現様式を評価するため、ホールマウント *in situ* ハイブリダイゼーションやリアルタイム qRT-PCR を実施した。
- 1-2) 認知機能を担う脊椎動物の中樞神経系のなかで V2 介在ニューロンの p2 前駆細胞からの発達における Notch シグナルの関与を調べるため、Gal4FF を *deltaA* 遺伝子座に挿入したエンハンサートラップ系統である *deltaAdmc72a* を使用した。さらに、V2 細胞系で Notch シグナルを活性化するために *deltaAdmc72a* と Tg(UAS:Notch1a intracellular domain (UAS:NICD)) の交配を、また、抑制するために Tg(UAS;Xsu(H)DN)あるいは Tg(UAS:hMAMLDN) と *deltaAdmc72a* を交配した。これらの交配から得られた胚において、V2a, V2b 神経の分化および分化した V1b 神経の突起伸長を *in situ* ハイブリダイゼーションや神経種類特異的な抗体染色によって解析した。

(2) 認知機能と環境因子：加齢と肥満

- 2-1) 異なる年齢群のショウジョウバエにおいて、食欲性嗅覚条件付け後の記憶形成と持続性を測定した。10 日齢 (若齢) のハエは訓練前に 40 時間、30 日齢 (老齢) のハエは 18 時間飢餓させ、記憶は食欲条件付け後 15 分、3 時間、24 時間後に測定した。次に、スクロース (栄養糖) アラビノース (非栄養糖) に対する感受性を測定した。加齢によって糖

質に関する嗜好が変化するかどうかを測定するために、若齢および老化したハエでスクロース、アラビノースの二者択一の嗜好性アッセイを行った。さらに、dNPF の発現量が加齢に伴い変化するかどうかを調べるため、生後 10 日および 30 日のハエの頭部と体部における dNPF および dNPF 受容体 (dNPF_R) の qRT-PCR 解析を行った。

老化したハエで dNPF を発現する神経細胞の発現亢進あるいは活性化が、非栄養糖に対する栄養糖の嗜好性の増加を引き起こすかどうかを調べるために、熱感受性 *uas-TrpA1* トランスジーンを dNPF-Gal4 で発現し、10 日齢のハエの糖嗜好性を測定した。

2-2) ゼブラフィッシュをモデルとして用い、以下の 2 つの実験を行った。

実験 1: ゼブラフィッシュの各発生段階における加齢に伴う代謝の変化

各ステージ (1 ヶ月、2 ヶ月、4 ヶ月、6 ヶ月、10 ヶ月、14 ヶ月、22 ヶ月) のゼブラフィッシュを用い、体重、体長、ボディマス指数 (BMI)、移動距離、酸素消費量を測定した。

実験 2: 肥満ゼブラフィッシュモデルにおける代謝の変化

ゼブラフィッシュを 2 つのグループ (コントロール、過食) に分け、2L 水槽あたり 4 匹とした。若魚としての 5 ヶ月齢のゼブラフィッシュと中年魚としての 14 ヶ月齢のゼブラフィッシュに過食給餌を 3 週間行い、体重、体長、BMI、移動距離および酸素消費量を測定した。

4. 研究成果

(1) 認知機能と代謝関連シグナル制御

1-1) Notch シグナルは *glut1a* や *glut3a* などのいくつかの解糖系遺伝子の発現を正に制御している可能性が示された。一方、幼生期の脳では、Notch シグナルが *hk2* の発現を負に制御していることが示唆された。よって、Notch シグナルを介した解糖系遺伝子の制御は発生過程においてコンテキスト依存的事であることが明らかとなった。

1-2) V2b 神経細胞の運命決定には Notch シグナルの高い活性が必要である一方、さらなる成熟神経細胞の伸長にはその Notch シグナル活性の減弱が必要であることが明らかになった。したがって、Notch シグナルの時空間的な制御は、神経細胞の分化とその後の神経細胞の伸長に中心的な役割を果たし、複雑な神経回路の構築に寄与する必須の分子機構である可能性があることが明らかとなった。さらに V2 介在神経の発達における Notch シグナルの下流で機能する Hes ファミリー遺伝子の同定を行い、*her15.1* が p2 前駆細胞からの V2b 介在ニューロンの分化に関与するが、その発現抑制が V2b 介在神経伸長といった形態的成熟に必要であることが明らかとなった。

(2) 認知機能と環境因子: 加齢と肥満

2-1) 若齢と高齢のハエで飢餓レベルに差がない場合、食欲記憶の形成や保持に年齢群間で有意な変化は観察されなかった。

飢餓状態におけるスクロースとアラビノースに対する感受性反応曲線を、若齢と高齢のハエでそれぞれ 40 時間または 18 時間の飢餓で比較したところ、有意な差は観察されなかった。同じ程度に飢餓状態にした場合、老化は糖の感受性に影響を与えなかった。スクロースとアラビノースの比率が 1:10~3:20 のとき、老化したハエは若いハエと比較して、非栄養糖であるアラビノースよりも栄養価の高いスクロースを強く好むことを見出した。

dNPF と dNPF_R の発現は、主に頭部で観察された。興味深いことに、dNPF の発現は老化したハエの頭部で有意に上昇した。他方、dNPF_R の発現は加齢とともに変化しなかった。dNPF を発現する神経細胞の活性化により、非栄養糖よりも栄養糖に対する高い嗜好性が誘発された。加齢により神経ペプチド F 発現神経細胞などの神経回路が変化し、加齢に伴って生存効果が低い記憶に対する障害と、生存効果のある記憶形の成能力の維持の両方が起こることが明らかとなった。

2-2) 実験 1: ゼブラフィッシュの各発生段階における加齢に伴う代謝の変化: BMI、平均酸素消費量については、年齢による有意な影響が見られ、4-6 ヶ月でピークに達した。1 秒間に移動する平均距離も 6-10 ヶ月でピークに達し、14 ヶ月以降に減少した

実験 2: 肥満ゼブラフィッシュモデルにおける代謝の変化: 体重に関しては、過食と年齢に有意な影響があったが、過食 × 年齢の交互作用は見られなかった。過食は中年齢のゼブラフィッシュの BMI を増加させた。ゼブラフィッシュの対照群と過食群の両方で、老化に伴う代謝率 (酸素消費量/低行動量) の有意な減少が見られた。

総合すると、ゼブラフィッシュの代謝老化は、10-14 ヶ月頃から見られることがわかった。加齢に伴う代謝率の低下は、エネルギーバランスの乱れによるものではなく、ほとんどが老化プログラムによるものである可能性があることがわかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yang Peng, Yamaki Misato, Kuwabara Shuhei, Kajiwara Riki, Itoh Motoyuki	4. 巻 127
2. 論文標題 A newly developed feeder and oxygen measurement system reveals the effects of aging and obesity on the metabolic rate of zebrafish	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Experimental Gerontology	6. 最初と最後の頁 110720 ~ 110720
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exger.2019.110720	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 Tonoki Ayako, Ogasawara Mina, Yu Zhihua, Itoh Motoyuki	4. 巻 40
2. 論文標題 Appetitive Memory with Survival Benefit Is Robust Across Aging in Drosophila	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 2296 ~ 2304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2045-19.2020	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 Kuwabara Shuhei, Yamaki Misato, Yu Huiqing, Itoh Motoyuki	4. 巻 503
2. 論文標題 Notch signaling regulates the expression of glycolysis-related genes in a context-dependent manner during embryonic development	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 803 ~ 808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.06.079	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 Umehara K, Sun Y, Hiura S, Hamada K, Itoh M, Kitamura K, Oshima M, Iwama A, Saito K, Anzai N, Chiba K, Akita H, Furihata T.	4. 巻 55
2. 論文標題 Human Fetal Brain Pericyte Cell Line: Establishment and Functional Characterization as a Promising Tool for Human Brain Pericyte Studies.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Neurobiology	6. 最初と最後の頁 5993 ~ 6006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-017-0815-9	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16件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 俞 慧晴、佐藤 巧都、Siripat Chaishit、田中 佑樹、小椋 康光、伊藤 素行
2. 発表標題 糖尿病誘導ゼブラフィッシュにおける鱗を利用した骨病態の評価
3. 学会等名 第5回創薬ゼブラフィッシュメダカ研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大北 真由、溝口 貴正、伊藤 素行
2. 発表標題 ゼブラフィッシュ成魚を用いた脳梗塞モデルの確立と脳機能回復過程の解析
3. 学会等名 第5回創薬ゼブラフィッシュメダカ研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤 素行
2. 発表標題 神経発生期と脳疾患におけるNotchシグナル機能と制御
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木 翔大、松本 岳海、日浦 智史、伊藤 素行
2. 発表標題 遺伝性難病CADASILにおける変異NOTCH3凝集メカニズムの解析
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今井 萌乃、李 穎怡、伊藤 素行
2. 発表標題 加齢に伴う igf2bp3とIGFシグナル経路分子の発現相関の解析
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 桑原 周平、八巻 実里、俞 慧晴、伊藤 素行
2. 発表標題 グリオーマにおけるNotchシグナルのHK2発現調節機構の解明
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Peng Yang, Misato Yamaki, Shuhei Kuwabara, Riki Kajiwara, Motoyuki Itoh
2. 発表標題 A newly developed feeder and oxygen measurement system reveals the effects of aging and obesity on the metabolic rate of zebrafish
3. 学会等名 4th Zebrafish for Personalized & Precision Medicine Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Misato Yamaki, Shuhei Kuwabara, Huiqing Yu, Motoyuki Itoh
2. 発表標題 Notch signaling regulates expression of glycolytic genes during development
3. 学会等名 第70回日本細胞生物学会、第51回日本発生生物学会合同大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryu Sizhe, Hirofumi Nakashima, Motoyuki Itoh, Ayako Tonoki
2. 発表標題 Identification of neuropeptides regulating memory formation
3. 学会等名 The 11th Workshop for Molecular Analysis of Higher Brain Function
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shuheii Kuwabara, Misato Yamaki, Huiqing Yu, Motoyuki Itoh
2. 発表標題 Glycolysis-related gene expression is context dependently regulated by Notch signaling during zebrafish neural development
3. 学会等名 The 24th Japanese medaka and zebrafish meeting
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大丸 修平、劉 楽笛、伊藤 素行
2. 発表標題 Notchリガンドピースを用いたNotchリガンド/受容体EGF様リピートと糖鎖修飾の機能解析
3. 学会等名 第17回 次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梶原理希、楊鵬、桑原周平、伊藤素行
2. 発表標題 過食と恒明条件飼育によるゼブラフィッシュの糖尿病様病態の誘導
3. 学会等名 第17回 次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Saki Nagai, Zihua Yu, Hiroki Takahashi, Motoyuki Itoh, Ayako Tonoki
2. 発表標題 NO-sGC pathway potentially contributes to age-related memory impairment in Drosophila
3. 学会等名 The 13th Japanese Drosophila Research Conference
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梶原理希、楊鵬、桑原周平、伊藤素行
2. 発表標題 自動給餌装置と明暗コントロールによるゼブラフィッシュの空腹時高血糖の誘導
3. 学会等名 第4回ゼブラフィッシュ・メダカ創薬研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大北 真由、南 唯菜、溝口 貴正、伊藤 素行
2. 発表標題 ゼブラフィッシュ成魚における肥満や脳ストレスが脳血管に与える影響の検討
3. 学会等名 第4回ゼブラフィッシュ・メダカ創薬研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 殿城 亜矢子
2. 発表標題 インスリンシグナルによる記憶システムの恒常性維持機構
3. 学会等名 第39回日本基礎老化学会シンポジウム
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

千葉大学薬学研究院生化学研究室
http://www.p.chiba-u.jp/lab/seika/index.html
千葉大学薬学研究院生化学研究室
http://www.p.chiba-u.jp/lab/seika/index.html

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	殿城 亜矢子 (TONOKI AYAKO) (90645425)	千葉大学・大学院薬学研究院・講師 (12501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------