

令和元年6月5日現在

機関番号：32684

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08281

研究課題名(和文) ザンドホッフ病発症前早期に潜在する神経系分化発達異常の分子機構解明と創薬への応用

研究課題名(英文) Molecular mechanisms underlying differentiation and developmental abnormalities of the nervous system that occurs during the asymptomatic phase of Sandhoff's disease and application to drug discovery

研究代表者

大石 一彦(Oishi, Kazuhiko)

明治薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：80203701

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ザンドホッフ病(SD)は、リソソーム内の加水分解酵素の欠損・異常によって、GM2ガングリオシドの加水分解ができなくなり、GM2が老廃物として主としてニューロンに蓄積する疾患である。我々は、SDの病態を反映したモデルマウスとそのマウス由来iPS細胞を用いて、SDの症状が出現する前の早期に神経系の分化・発達異常が起こることを明らかにした。そして、SDマウス由来iPS細胞を利用した創薬スクリーニング系により、神経系の分化・発達異常を改善できる新たな低分子化合物を見出すことに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果により、「SDの発症前早期に潜在する脳神経系分化発達シグナリングの破綻が神経系の分化・発達異常の原因となり、神経変性が進行し脳神経系の機能が障害され発症する。」という新たな説を導くことができた。また、本研究で得られた成果をヒトの系へ帰納することで、病態の本質的解明が初めて可能となる。SDの病態の本質的解明に繋がるばかりでなく、SDの新たな治療戦略の開発基盤を提供できると考えられ、その効果は絶大である。

研究成果の概要(英文)：Sandhoff's disease (SD) is a disease caused by a deficiency or abnormality of lysosomal hydrolytic enzymes. This deficiency causes aberrant lysosomal accumulation of GM2 gangliosides mainly in neuronal cells. We clarified that differentiation and developmental abnormalities of the nervous system occur early before the appearance of symptoms of SD, using a mouse model of SD and SD-iPS cells. By drug discovery screening system using SD-iPS cells, we found a new low molecular compound that can improve differentiation and developmental abnormality of nervous system.

研究分野：薬理学

キーワード：リソソーム病 神経分化 iPS細胞

1. 研究開始当初の背景

ザンドホッフ病 (Sandhoff disease; SD) は、リソソーム内の加水分解酵素である α -ヘキソサミニダーゼの Hex A と Hex B を構成するサブユニットのうち、 α -サブユニットをコードする *Hexb* 遺伝子の変異により両方の酵素活性が同時に失われる疾患である。その結果、GM2 ガングリオシドの加水分解ができなくなり、GM2 が主としてニューロンに蓄積する。患者は乳児期から若年期にかけて発症し始め、精神発達遅延、運動障害や痙攣などの進行性の神経障害を呈する。しかし、GM2 の蓄積が脳神経系の機能を障害するメカニズムに関しては不明な点が多いのが現状である。それは、患者の神経系の発達時期における情報がブラックボックスであることが一つの要因である。

Hexb 遺伝子をノックアウトしたマウス (*Hexb*-KO マウス) は、SD の病態を反映したモデルマウスとして知られている [1]。この *Hexb*-KO マウスは、生後 8 週齢頃までは明らかな症状は認めないが、次第に動作が緩慢になり四肢振戦が現れる。生後 12 週齢頃からは驚愕反応や運動失調や筋力低下などの運動障害が現れ、生後 16 週齢頃で死に至る。SD の分子病態メカニズムは依然として不明な部分が多いが、この *Hexb*-KO マウスを用いた解析から、「GM2 ガングリオシドや代謝産物の蓄積による細胞内構造の破綻・細胞死が引き金となり、症状期が始まる生後 8 週齢以降でミクログリアやアストロサイトが関与する炎症・自己免疫系が症状の進行とともに活性化し、ニューロンのアポトーシスとともに神経変性が起こる。」とする説が一般的に受け入れられている [2, 3]。一方で、個体発生から無症状期の間で起きている変化についての報告はほとんど明らかになっていないが、この *Hexb*-KO マウス胎仔の海馬領域から調製したニューロンの神経突起の異常 [4] や、生後 4 週齢の無症状期の *Hexb*-KO マウスから調製した後根神経節ニューロンでの神経細胞死が報告されている [5]。これらのことは、胎生期や無症状期に起きるニューロンの変化が、その後起こる脳神経系の機能障害の原因の一部になっていることを推測させるが、本質的な原因解明のためには、症状が現れる前の体の中で起こっている変化を *in vitro* で再現することが不可欠である。

我々は既に、SD の病態を反映したモデルマウスである *Hexb*-KO マウスの細胞から iPS 細胞 (SD-iPS 細胞) を樹立している。SDIA 法 [6] を用いて、SD-iPS 細胞を神経系へ分化誘導し検討したところ、野生型マウス由来 iPS 細胞に比べて、SD-iPS 細胞から神経幹細胞への分化能と神経幹細胞からニューロンへの分化能がともに顕著に低下することを見出した。従って、*Hexb* 遺伝子の欠損は神経系細胞への分化に影響を与えることが示唆された。

さらに我々は、*Hexb*-KO マウス胎仔の脳では BrdU 陽性で Sox2 陽性な細胞数が顕著に減少していること、すなわち神経幹細胞数が減少していることを見出した。また、無症状期の生後 4 週齢の *Hexb*-KO マウス脳をマイクロアレイで解析したところ、野生型マウス脳に比べて神経幹細胞マーカーの減少、神経幹細胞ニッチへの影響因子の変化、そしてアストログリオシスマーカーである GFAP の増加が観察された。それらに加えて、ケモカインや炎症性サイトカイン、CD68 (活性化ミクログリアのマーカー)、そして自然免疫に関与する TLR (Toll-like receptor) ファミリーの増加も観察された。したがって、*Hexb*-KO マウスでは、胎生期での神経幹細胞の分化・発達異常、無症状期での活性化アストロサイトの増加やミクログリアなどの免疫系細胞の活性化、炎症・自己免疫系の活性化、神経変性や神経細胞死、が継時的に生じていることが示唆される。

以上の成果をもとに、我々は「ザンドホッフ病の発症前早期に潜在する神経系の分化・発達異常が原因となり、神経変性が時間とともに進行し脳神経系の機能が障害され発症する。」とする独自の作業仮説を提唱するに至った。

2. 研究の目的

本研究はこの仮説を立証するための研究計画であり、以下の 3 点について明らかにすることを目的とする。

1. SD の無症状期に神経系の分化・発達異常が起こることを、SD-iPS 細胞と *Hexb*-KO マウスを用いて *in vitro* と *in vivo* で明らかにする。
2. どのような遺伝子・分子やシグナル伝達系が関わって神経系の分化・発達異常が起こり、SD の発症につながっていくのかを明らかにする。
3. SD-iPS 細胞を利用した創薬スクリーニング系により、神経系の分化・発達異常を改善できる新たな低分子化合物を探索し、*Hexb*-KO マウスに投与してその治療効果を検討することで、SD 治療薬のリード化合物を見出す。

「SD はどのようなメカニズムで発症するのか？」本研究はこの問いに新たな説を導くことができる。すなわち、「神経系の分化・発達異常が原因となり、神経変性が進行し脳神経系の機能が障害され発症する。」という我々独自の仮説を本研究計画で立証し、ヒトの系へ帰納することで、病態の本質的解明が初めて可能となる。本研究を達成すれば、SD の病態の本質的解明に繋がるばかりでなく、SD の新たな治療戦略の開発基盤を提供できると考えられ、その効果は絶大である。

3. 研究の方法

SFEBq 法を用いた SD-iPS 細胞の神経分化異常の検証

SD-iPS 細胞から大脳皮質様神経組織を作製し、この培養組織から Neurosphere 法により選択

的に神経幹細胞を培養する。得られた SD-iPS 細胞由来神経幹細胞について、神経幹細胞マーカーである Nestin や Sox2 の発現強度を In Cell Analyzer 2200 (GE Healthcare) で比較解析することで、神経幹細胞としての性質を検討する。また、神経幹細胞の増殖能について Neurosphere のサイズや数で解析する。さらに、ニューロンやグリア細胞への分化能に異常があるかを免疫抗体染色により検討する。最後に、観察された変化が *Hexb* 遺伝子の欠損によって直接引き起こされたのかを検討するため、SD-iPS 細胞に *Hexb* 遺伝子を強制発現させた細胞 (HEXB-iPS 細胞) で回復するか検討する。

Hexb-KO マウス胎仔由来神経幹細胞の神経分化異常の検証

Hexb-KO マウス及び同腹仔ヘテロマウスの胎生期 12.5 日齢の胎仔脳より、神経幹細胞を Neurosphere 法により培養し、と同様の方法で神経幹細胞の性質と増殖能、そして神経系への分化能を比較検討する。最後に、観察された変化が *Hexb* 遺伝子の欠損によって直接引き起こされたのかを検討するため、*Hexb*-KO マウス由来神経幹細胞に *Hexb* 遺伝子をレトロウイルスで強制発現させることで回復するか検討する。

Hexb-KO マウス脳内での神経分化・発達異常の検証

Hexb-KO マウス成獣における *Hexb*-KO マウス脳組織内での神経幹細胞の性質を検討する目的で、生後 4 週齢より 17 週齢までの各週齢の動物に BrdU を投与し、成獣での神経幹細胞の数やその幹細胞由来新生ニューロンやグリア細胞の割合を免疫抗体染色により解析する。

胎生期の *Hexb*-KO マウス胎仔に対し、アデノウイルスベクターを用いてマウス子宮内胎仔脳室帯に存在するラジアルグリア細胞に GFP 遺伝子を導入し[7]、発生後のニューロンの解析を行う。標識されたニューロンの数や形態などの変化を、免疫抗体染色法を用いて解析する。さらに他の細胞集団であるアストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリアなどについてもそれらのマーカータンパク質による免疫抗体染色により解析を行う。次に、*Hexb* 遺伝子を電気穿孔法により導入し、酵素活性が回復したニューロンと回復していないニューロンの変化を比較検討する。

遺伝子発現解析による神経系の分化・発達異常に関わる特異的分子の同定

SD-iPS 細胞と SD-iPS 細胞に *Hexb* 遺伝子を強制発現させた細胞 (HEXB-iPS 細胞) 間で、それぞれの iPS 細胞から SDIA 法もしくは の方法を用いて分化誘導した神経幹細胞間で RNA を調製し、DNA マイクロアレイによる遺伝子発現解析を行い、両細胞間で差異のある遺伝子を探索する。さらに上記の比較を、*Hexb*-KO マウスと野生型マウスの胎仔脳間でも行う。得られた候補遺伝子の発現の違いを qRT-PCR 法、*in situ* hybridization 法により確認する。また、特異的転写因子群や膜タンパク質などが確認された場合、over-expression や knock-down 法によりその機能解析を行ない、*Hexb* 遺伝子の欠損によって変化を受けた神経系への分化能の低下に関わるシグナル伝達系を明らかにする。

SD-iPS 細胞を利用した神経系の分化・発達異常を改善できる低分子化合物の探索

SD-iPS 細胞から神経系への *in vitro* 分化系は、神経系の分化・発達異常に作用を及ぼす化合物のスクリーニング系として利用できる。すなわち、SDIA 法では PA6 ストローマ細胞上で形成される iPS 細胞由来神経幹細胞からなるコロニーの数と大きさを指標に、SFEBq 法では iPS 細胞由来神経幹細胞からなる embryoid body の大きさと形を指標にハイスループットで化合物の効果を検討する。

4. 研究成果

(1) SD モデルマウス胎仔脳由来神経幹細胞の分化異常

SD マウス (*Hexb* -/-) 胎仔由来神経幹細胞の神経分化異常を検討する目的で、SD マウスの胎生期 12.5 日齢の胎仔脳より、神経幹細胞を培養し、神経幹細胞の性質と増殖能、そして神経系への分化能を比較検討した。SD マウス (*Hexb* -/-) 胎仔脳由来の神経幹細胞は、コントロールと比較して神経幹細胞の増殖能とニューロンへの分化能が有意に低下し、アストロサイトへの分化能が有意に増加していた。よって、神経幹細胞からの分化が促進されて、ニューロンへの分化が抑制され、アストロサイトの分化が増大したと考えられた。次に、大脳皮質様神経組織を分化誘導できる方法である SFEBq 法を用いて SD-iPS 細胞を神経系へ分化誘導し検討した。SD マウス胎仔由来神経幹細胞での結果と同様に、神経幹細胞の増殖能とニューロンへの分化能がともに有意に低下し、アストロサイトへの分化能が有意に増加していた。これらの SD-iPS 細胞の神経系への分化異常は、グルコシルセラミド合成酵素阻害薬であるミグルスタットにより GM2 ガングリオシド等の蓄積を阻害することにより有意に回復した。また、*Hexb* 遺伝子を強制発現させた SD-iPS 細胞では、神経系への分化異常が回復した。したがって、SD マウスでは、時間軸に従った分化能が変化を受けており、神経幹細胞の増殖能が低下し、ニューロンへの分化のタイミングは早期に完了した一方で、アストロサイトへの分化のタイミングが加速されているのではないかと考えられる。以上のことより、SD-iPS 細胞から神経系への *in vitro* 分化異常は、SD の病態を反映したものであることが明らかとなった。このことは、SD-iPS 細胞を利用した神経系への *in vitro* 分化系が SD 治療薬のシード化合物スクリーニングに応用できることを示唆している。

SD の発症前早期の SD モデルマウス (*Hexb* -/-) 脳内での神経分化・発達異常の検証について検討を加えた。E13.5 日齢に産生された新生神経を生後 14 日齢で解析したところ、コントロールマウスでは大脳皮質 IV 層に新生神経が最も多く局在していた。一方、SD マウスでは 層に新

生神経が最も多く局在していた。このことより、SD マウスではコントロールと比較して胎仔期での神経の発生・分化の時期が異なっている、もしくは、新生神経細胞の移動が遅いことが示唆された。

次に、どのような遺伝子・シグナル分子が関わって神経系の分化・発達異常が起こり、SD の発症につながっていくのかを明らかにする目的で、*Hexb* 遺伝子の欠損によって変化を受けた神経系への分化能低下に関わる特異的分子を解析した。SD マウス胎仔 (E12.5) 脳から調整した神経幹細胞を qPCR にて解析した結果、神経幹細胞の未分化維持やニューロンへの分化抑制に働く Notch1 の発現が有意に減少していた。同様の結果は、5 週齢の SD マウス脳海馬でも観察された。

(2)FcR を介した免疫応答は SD の無症状期から起こっている

SD の自己抗体を介した免疫応答の活性化とアストログリオシスの関連性を解明することを目的として、SD モデルマウス (*Hexb* $-/-$) と免疫反応抑制マウス (*FcR* $-/-$) を組み合わせることで解析した。その結果、*Hexb* $-/-$ マウスでは、FcR を介した免疫応答によりアストログリオシスが無症状期から起こっていること。そして、無症状期アストログリオシスは免疫抑制剤の FTY720 によって抑制できることが明らかになった。以上のことより、胎生期での神経幹細胞の分化・発達異常が無症状期での活性化アストロサイトの増加やミクログリアなどの免疫系細胞の活性化を引き起こし、神経変性や神経細胞死が継時的に生じ発症する可能性が示された。このことは、早期の段階からの治療開始の重要性と、その治療法の一つとして免疫系の抑制が有効であることを示している。

(3)レトロマー複合体安定化シャペロン化合物 R33 は SD の神経系への分化異常を改善する

SD-iPS 細胞における分化異常が逆行性輸送の亢進によって改善されるかを検討する目的で、SD-iPS 細胞にレトロマー複合体構成因子である *VPS35* 遺伝子を強発現した *VPS35*-iPS 細胞を樹立し、これを神経系へ分化誘導した後、Tuj1 及び GFAP 抗体を用いて免疫抗体染色により検討した。SD-iPS 細胞に *GFP* 遺伝子を導入した GFP-iPS 細胞と比較して、*VPS35*-iPS 細胞ではニューロンへの分化が増加し、アストロサイトへの分化が減少した。次に、SD-iPS 細胞における分化異常が、ケミカルシャペロンによって改善されるかを検討する目的で、*VPS35* を安定化させるレトロマー複合体安定化シャペロン化合物 R33 を用いて同様に解析した。R33 を加えた SD-iPS 細胞では、非添加群と比較してニューロンへの分化が増加し、アストロサイトへの分化が減少した。同様の結果は、SD マウス由来神経幹細胞でも得られた。以上のことより、レトロマー複合体安定化シャペロン化合物 R33 は、SD の新規治療薬として有力な候補である可能性が示された。

<引用文献>

1. Sango K, Yamanaka S, Hoffmann A, Okuda Y, Grinberg A, Westphal H, et al. Mouse models of Tay-Sachs and Sandhoff diseases differ in neurologic phenotype and ganglioside metabolism. *Nature genetics*. 1995;11(2):170-6. Epub 1995/10/01. doi: 10.1038/ng1095-170. PubMed PMID: 7550345.
2. Wada R, Tift CJ, Proia RL. Microglial activation precedes acute neurodegeneration in Sandhoff disease and is suppressed by bone marrow transplantation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000;97(20):10954-9. Epub 2000/09/27. PubMed PMID: 11005868; PubMed Central PMCID: PMC27130.
3. Jeyakumar M, Thomas R, Elliot-Smith E, Smith DA, van der Spoel AC, d'Azzo A, et al. Central nervous system inflammation is a hallmark of pathogenesis in mouse models of GM1 and GM2 gangliosidosis. *Brain : a journal of neurology*. 2003;126(Pt 4):974-87. Epub 2003/03/05. PubMed PMID: 12615653.
4. Pelled D, Riebeling C, van Echten-Deckert G, Sandhoff K, Futerman AH. Reduced rates of axonal and dendritic growth in embryonic hippocampal neurones cultured from a mouse model of Sandhoff disease. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2003;29(4):341-9. Epub 2003/07/31. PubMed PMID: 12887594.
5. Sango K, Yamanaka S, Ajiki K, Tokashiki A, Watabe K. Lysosomal storage results in impaired survival but normal neurite outgrowth in dorsal root ganglion neurones from a mouse model of Sandhoff disease. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2002;28(1):23-34. Epub 2002/02/19. PubMed PMID: 11849560.
6. Kawasaki H, Mizuseki K, Nishikawa S, Kaneko S, Kuwana Y, Nakanishi S, et al. Induction of midbrain dopaminergic neurons from ES cells by stromal cell-derived inducing activity. *Neuron*. 2000;28(1):31-40. Epub 2000/11/22. PubMed PMID: 11086981.
7. Hedstrom KL, Xu X, Ogawa Y, Frischknecht R, Seidenbecher CI, Shrager P, et al. Neurofascin assembles a specialized extracellular matrix at the axon initial segment. *The Journal of cell biology*. 2007;178(5):875-86. Epub 2007/08/22. doi: 10.1083/jcb.200705119. PubMed PMID: 17709431; PubMed Central PMCID: PMC2064550.

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 6 件)

Yasuhiro Ogawa, Makoto Tanaka, Miho Tanabe, Toshihiro Suzuki, Tadayasu Togawa, Tomoko Fukushima, Takuro Kanekura, Hitoshi Sakuraba, Kazuhiko Oishi, Impaired neural differentiation of induced pluripotent stem cells generated from a mouse model of Sandhoff disease. *PLoS ONE*, 8, e55856 (2013).
DOI:10.1371/journal.pone.0055856

Yasuhiro Ogawa, Akira Eto, Chisato Miyake, Nana Tsuchida, Haruka Miyake, Yasuhiro Takaku, Hiroaki Hagiwara, Kazuhiko Oishi, Induced Pluripotent Stem Cells Generated from P0-Cre;Z/EG Transgenic Mice. *PLoS ONE*, 10, e0138620 (2015).
DOI:10.1371/journal.pone.0138620

Yasuhiro Ogawa, Katsutoshi Kaizu, Yusuke Yanagi, Subaru Takada, Hitoshi Sakuraba, Kazuhiko Oishi, Abnormal differentiation of Sandhoff disease model mouse-derived multipotent stem cells toward a neural lineage. *PLoS ONE*, 12, e0178978 (2017).
DOI:org/10.1371/journal.pone.0178978

Yasuhiro Ogawa, Takafumi Sano, Masahiro Irisa, Takashi Kodama, Takahiro Saito, Eiri Furusawa, Katsutoshi Kaizu, Yusuke Yanagi, Takahiro Tsukimura, Tadayasu Togawa, Shoji Yamanaka, Kohji Itoh, Hitoshi Sakuraba, Kazuhiko Oishi, FcR γ -dependent immune activation initiates astrogliosis during the asymptomatic phase of Sandhoff disease model mice. *Sci Rep*, 7, 40518 (2017).
DOI:10.1038/srep40518

Yasuhiro Ogawa, Eiri Furusawa, Takahiro Saito, Hiroki Sugimoto, Takumi Omori, Shinya Shimizu, Hisatsugu Kondo, Mika Yamazaki, Hitoshi Sakuraba, Kazuhiko Oishi, Inhibition of astrocytic adenosine receptor A_{2A} attenuates microglial activation in a mouse model of Sandhoff disease. *Neurobiol Dis*, 118, 142-154 (2018).
DOI:10.1016/j.nbd.2018.07.014.

Yasuhiro Ogawa, Masahiro Irisa, Takafumi Sano, Yusuke Yanagi, Eiri Furusawa, Takahiro Saito, Shoji Yamanaka, Kohji Itoh, Hitoshi Sakuraba, Kazuhiko Oishi, Improvement in dysmyelination by the inhibition of microglial activation in a mouse model of Sandhoff disease. *Neuroreport*, 29, 962-967 (2018).
DOI:10.1097/WNR.0000000000001060

[学会発表](計 15 件)

ザンドホッフ病モデルマウスにおいて発症前のミクログリア活性化がミエリン形成遅延を引き起こす: 入佐真寛、小川泰弘、櫻庭 均、大石一彦、第 89 回日本薬理学会年会、2016/3、横浜

ザンドホッフ病モデルマウス由来 iPS 細胞はアストロサイト系譜分化の傾向にある: 海津勝俊、柳 勇介、櫻庭 均、小川泰弘、大石一彦、第 89 回日本薬理学会年会、2016/3、横浜

iPS 細胞の神経系系譜への分化に対するレファメチニブの作用: 土田奈々、小川泰弘、大石一彦、第 89 回日本薬理学会年会、2016/3、横浜

ザンドホッフ病モデルマウスでの運動機能障害に対する早期免疫抑制剤による効果: 齊藤貴洋、古澤 栄梨、小川泰弘、大石一彦、生体機能と創薬シンポジウム 2016、2016/8、仙台

ザンドホッフ病モデルマウスにおいて活性化アストロサイトは A_{2A} 受容体を発現する: 古澤栄梨、齊藤 貴洋、小川泰弘、大石一彦、生体機能と創薬シンポジウム 2016、2016/8、仙台

ザンドホッフ病でのグリア細胞を標的とした治療薬の効果: 小川泰弘、櫻庭 均、大石一彦、第 19 回応用薬理シンポジウム、2017/9、東京

ザンドホッフ病モデルマウス由来 iPS 細胞の神経系への分化異常に対するレトロマー構成因子 VPS35 の効果: 柳 勇介、海津勝俊、原 佑太、櫻庭 均、小川泰弘、大石一彦、日本薬学会第 137 年会、2017/3、仙台

ザンドホッフ病モデルマウスでのアストロサイトにおける A_{2A} 受容体とミクログリアの活性化の調節: 古澤栄梨、齊藤貴洋、小川泰弘、櫻庭 均、大石一彦、第 19 回応用薬理シンポジウム、2017/9、東京

ザンドホッフ病モデルマウスにおける脳炎症の長期的な抑制による治療効果: 設楽修平、齊藤貴洋、小川泰弘、櫻庭 均、大石一彦、第 19 回応用薬理シンポジウム、2017/9、東京

LPS 誘導性脳炎症モデルマウスにおける A_{2A} 受容体のグリア細胞での発現変化: 山崎美香、清水伸弥、小川泰弘、大石一彦、第 19 回応用薬理シンポジウム、2017/9、東京

ザンドホッフ病モデルマウスから樹立した iPS 細胞の神経系への分化異常: 宇野可奈子、

小川泰弘、櫻庭 均、大石一彦、第 19 回応用薬理シンポジウム、2017/9、東京
ザンドホッフ病モデルマウス由来 iPS 細胞の神経系への分化異常はザンドホッフ病の病態を反映している：秋山裕理、小川泰弘、海津勝俊、櫻庭 均、大石一彦、第 19 回応用薬理シンポジウム、2017/9、東京
レトロマー複合体の安定化はザンドホッフ病モデルマウス由来 iPS 細胞の神経系への分化異常を改善する：原 佑太、小川泰弘、柳 勇介、櫻庭 均、大石一彦、第 19 回応用薬理シンポジウム、2017/9、東京
アルツハイマー病治療薬ドネペジルは神経幹細胞をオリゴデンドロサイトへと分化誘導する：今村 宰^a、新井仁明^a、伊達木穰^a、大石一彦、瀧嶋邦夫^a(^a防衛医大・生化)、第 19 回応用薬理シンポジウム、2017/9、東京
多能性幹細胞の神経堤系譜への分化における FGF/ERK シグナル伝達経路の関与：青野大輝、多田朋香、大上 望、小川泰弘、大石一彦、第 19 回応用薬理シンポジウム、2017/9、東京

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名： 小川 泰弘

ローマ字氏名： Yasuhiro Ogawa

所属研究機関名： 明治薬科大学

部局名： 薬学部

職名： 講師

研究者番号(8桁)： 00531948

(2)研究協力者

研究協力者氏名： 櫻庭 均、兎川 忠靖、金蔵 拓郎、海津 勝俊、入佐 真寛

ローマ字氏名： Hitoshi Sakuraba, Tadayasu Togawa, Takuro Kanekura, Katsutoshi Kaizu, Masahiro Irisa