

令和 2 年 6 月 26 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08442

研究課題名(和文)Sema4Dによるオリゴデンドロサイトとミクログリアの発達制御機構の解明

研究課題名(英文)Contribution of Sema4D to microglia and oligodendrocyte development and to their interrelation

研究代表者

稲垣 忍 (Inagaki, Shinobu)

大阪大学・連合小児発達学研究所・特任研究員

研究者番号：90151571

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)：本研究では生後発達期のミクログリアとオリゴデンドロサイトの両グリア発達の相互関連ならびに傷害によるミクログリアの活性化にSema4Dがどのように関与するかを検討した。Sema4D欠失は生後発達期の脳の大脳ミクログリア細胞数には影響しないが一部のM1タイプ活性化を抑制し、オリゴデンドロサイトに対しては細胞死を抑制しその発達・成熟化を促進した。またSema4DはLPSによる培養ミクログリア細胞のNO産生を亢進した。Sema4D欠失はポリアミン合成を促進することにより梗塞脳の細胞増殖を亢進し、オリゴデンドロサイトの再生に貢献したと考えられ、ここに新しいSema4D欠失のNO産生抑制作用機序を提案する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ミクログリアは脳居住型組織マクロファージで、脳の炎症・傷害へ素早く対応し、炎症の悪化や修復に貢献するのみならず、脳の髄鞘形成の発達にも関与する。Sema4Dは発達期のオリゴデンドロサイトに発現するばかりでなく、活性化したミクログリアにも発現し、ミクログリアの活性化の制御やオリゴデンドロサイトの発達や髄鞘形成の制御に関与し傷害後の脳の修復に関与すること、ならびにその機序の一端を示すことができた。ミクログリアの活性化や髄鞘の修復は様々な脳の疾患に関わるので、Sema4Dの抑制により脳疾患の修復に貢献できる可能性が考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we studied how Sema4D contributes to microglia and oligodendrocyte development and to their interrelation. During postnatal development, microglia were not affected in number by the absence of Sema4D, but their M1-type activation was partially inhibited in some brain area. In vitro studies, Sema4D upregulated NO (nitric oxide) production by microglia cultured under LPS stimulation, and increased cell death of oligodendrocytes and decreased number of oligodendrocytes differentiated from the progenitor cells. The absence of Sema4D increased polyamine content and production of microglia and injured tissue, suggesting that this promoted proliferation and restoration of oligodendrocytes after ischemic injury. We suggested a new mechanism of inhibitory effect of Sema4D deficiency on NO production via IFN- and partial inhibition of Erk1/2 signaling.

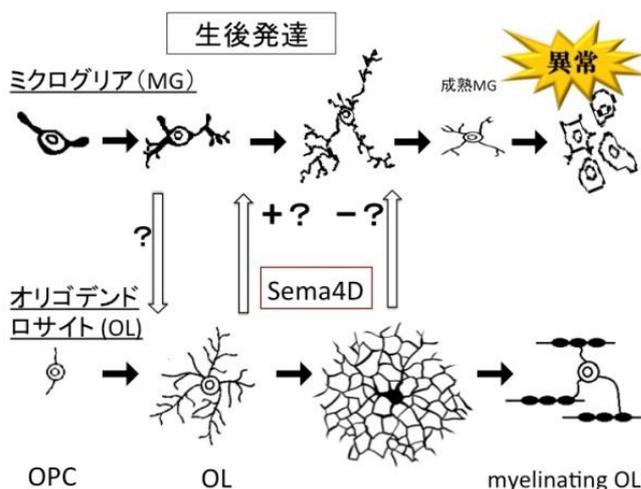
研究分野：神経解剖学

キーワード：Sema4D microglia oligodendrocyte development ischemic injury NO polyamine Erk1/2

## 1. 研究開始当初の背景

ミクログリアは中枢神経系の免疫細胞と呼ばれ、脳の傷害炎症の際に速やかに活性化し病態への対応・修復に関与する。炎症性サイトカインの放出により炎症の亢進や病態の悪化に関わると共に、傷害された細胞の貪食や修復性サイトカイン放出により修復に寄与する。神経細胞や他のグリア細胞は神経上皮由来である。これらと異なりミクログリアは卵黄嚢にある骨髄性前駆細胞が、マウスの胎生9日前後から脳の前基に侵入して、生後に白質などの神経線維に沿って拡がり、やがて脳に広く分布する(1)。正常状態では循環中のマクロファージが脳内に侵入してミクログリアになることはない。脳の生後発達期ではミクログリアは活性型のアメボイド状の形態を示すが、やがて正常な成体動物の脳に存在する静止型ミクログリアに変化する。近年、ミクログリアは病態への対応・修復ばかりでなく、正常時における神経細胞やオリゴデンドロサイトの発達と過剰な神経細胞の排除やシナプス剪定などにも寄与することが分かってきた(2, 3)。しかしながら、発達期のミクログリアの実態にはなお不明な点が多い。

私達はこれまでに免疫機能に重要な働きを持つセマフォリンである Sema4D の欠失マウスを用いて脳梗塞傷害後の脳の修復機構を調べてきた。その結果、Sema4D 欠失マウスでは傷害によるミクログリアの M1 傷害型への活性化が抑制されていること、傷害による行動異常が緩和されていること、傷害部位近傍のオリゴデンドロサイトの回復が亢進していること、を報告した(4-6)。以上から、Sema4D によるミクログリア活性化制御とオリゴデンドロサイトの回復とが関連することが示唆されるが、両グリア細胞の相互関連は明らかになっていない。また、Sema4D 欠



失マウスでは生後発達期のオリゴデンドロサイトの発達が亢進していること、正常マウスの生後発達期の脳では Sema4D がオリゴデンドロサイトに最も強く発現すること(7)から、オリゴデンドロサイトが発現する Sema4D が、傷害時だけでなく発達期のミクログリアの活性化の制御を介して、ミクログリアやオリゴデンドロサイトの発達に関与する可能性が考えられた。

私達は上記のように Sema4D 欠失によりオリゴデンドロサイトの生後発達が亢進することを報告している。多くの研究からオリゴデンドロサイトの発達低下に伴う髄鞘形成の低下は神経機能発達の遅延をもたらし、精神神経発達障害をおこすことが知られている。しかしながら、オリゴデンドロサイトの発達亢進が神経機能発達に及ぼす影響については明らかではない。脳の発達期や傷害時におけるミクログリアとオリゴデンドロサイトを同時に俯瞰した研究は大変少なく、本研究の意義があると考えた。

## 2. 研究の目的

ミクログリアは脳居住型組織マクロファージで、炎症・傷害への対応・修復のみならず、脳の髄鞘形成の発達にも関与することが報告されているが、その機序は明らかにはなっていない。また、中枢神経系の髄鞘形成グリアであるオリゴデンドロサイトによるミクログリア発達制御についてはほとんど報告が無い。これまでに私達は Sema4D 欠失がオリゴデンドロサイトの発達を促進することを示してきたが、ミクログリアの発達については明らかにしていない。また、Sema4D 欠失が、虚血傷害により誘導されたミクログリアの活性化を抑制する一方で、オリゴデンドロサイトの回復を亢進したことから、発達期のオリゴデンドロサイトが産生する Sema4D がミクログリアの活性化に関与し、その結果、オリゴデンドロサイトの発達を制御していることが考えられた。本研究では生後発達期の両グリア発達の相互関連ならびに傷害によるミクログリアの活性化に Sema4D がどのように関与するかを明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

動物実験は「動物の愛護及び管理に関する法律」(昭和48年10月1日法律第105号、平成25年改正)その他関係法令等に基づき、大阪大学における動物実験等並びに実験動物の飼養及び保管を適正に行うため設置された大阪大学動物実験委員会・医学系研究科動物実験委員会で承認を受けた実験計画書に従い実験を行った。遺伝子組換え実験は遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(平成15年6月18日法律97号)、研究開発等に係る遺伝子組換え生物等の第二種使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令(平成16年1月29日文科科学省・環境省令第1号。以下「省令」という。)、その他の関係法令に基づき設置された大阪大学遺伝子組換え実験安全管理規程を遵守し審査・承認された実験計画書に基づいて実験を行った。研究遂行に際しては実験に供する動物の数を最小限にとどめると共に、外科的手術や細胞採取など際して実験動物に苦痛を与えないなどを配慮し、施設使用や実験に関しては実験計画書を提出したうえ、認可されたものに限って行った。

マウスはコントロールマウスとして用いた野生型あるいはヘテロ型と、Sema4D<sup>-/-</sup>マウス、Sema4Dの受容体であるPlexinB1<sup>-/-</sup>マウスを用い、各発達期のマウスの脳標本を作製した。ミクログリアの観察にはミクログリアのマーカーと貪食性などの活性化マーカーを組合せた免疫組織化学染色を行い、発達期大脳のミクログリアの発現、分布、細胞形態の変遷について解析し、虚血傷害により活性化されたミクログリアの形態変化や様々な活性化と比較した。組織画像は共焦点レーザー顕微鏡(FV1000-D, Olympus)を用いて1視野320μm x 320μmの画像を取得し1個体1視野につき3枚の脳切片、1切片1視野辺り2-3領域の画像を取得し、計6-9領域の解析によって得られた数値の平均値をその個体における値とした。DAB染色した脳切片は、各個体4枚の切片画像をNanozoomer(Hamamatsu photo)で連続撮影し陽性細胞を定量した。脳虚血マウスは3種混合麻酔で無痛下、成体マウスの左中大脳動脈閉塞術により作製した。増殖細胞の検出には安楽死の3時間前にチミジンアナログであるBrdU(50mg/kg)を腹腔内投与した。mRNAの検出にはqRT-PCR法を用い、nitric oxide(NO)濃度の測定にはGriess法(Promega)を用いてNOの分解産物であるNO<sub>2</sub><sup>-</sup>の濃度を測定してNO濃度を推定した。アポトーシス細胞の検出にはTUNEL法(Promega)を用いた。行動学的検討にはオープンフィールドテストなどを実施した。ミクログリアの培養は(8)の方法を、オリゴデンドロサイトの培養は(9)の方法を用いた。

### 4. 研究の成果

#### (1) ミクログリアの生後発達とSema4Dの関与

① iba1陽性ミクログリアの数と形態変化：ミクログリアはマウス胎生9日前後に卵黄嚢に存在する前駆細胞が脳の原基に侵入分化したものであることが報告されている(1)が、生直後の大脳皮質にはiba1陽性のミクログリアをほとんど検出できず、生後3日でアメボイド状の大型のミクログリアが散見された。生後1週までにミクログリアの数はやや増加し、大型でアメボイド状の活性型の形態を示した。このアメボイド状の形態は成体で見られるラミファイドミクログリアとは形が大変違っていた。periventricular external capsule (peri-EC)にはアメボイドミクログリアの集団が見られた。これ以降から生後2週にかけては著しく数が増加し、2週齢では細胞形態も成体型のラミファイドミクログリアに変化し、大脳全体に分布が広がった。生後2週以降はほぼ成体のミクログリアの形態・分布と同じになり、大脳全体に分布した。また、同発達期におけるSema4D欠失マウスにおいて、ミクログリアの数などに顕著な違いは見られなかった。

② 生後発達におけるミクログリア活性化の変遷：活性化の指標の1つである貪食マーカーとされるCD68に陽性なミクログリア細胞の数を調べた。CD68強陽性細胞は大脳皮質ではほとんどみられず、脳梁やperi-ECに分布した。Peri-ECにおけるCD68陽性細胞は生後1週齢で最も多く見られ、生後2週齢ではほぼ見られなくなったので、生後7日の大脳皮質やperi-ECで、ミクログリアマーカーであるiba1と共染色した。Peri-EC領域ではiba1陽性ミクログリアの大部分がCD68陽性であったが、大脳皮質では約半数であった。また、iba1<sup>+</sup>/CD68<sup>+</sup>ミクログリ

ア数や CD68<sup>+</sup>細胞の割合には Sema4D 欠失による顕著な影響は見られなかった。M1 活性型マーカーとして inducible NO synthase (iNOS) 抗体を用いて免疫組織化学染色した。1 週齢マウスにおいて iNOS 陽性ミクログリアは大脳皮質ではほとんど観察されなかったが、peri-EC ではミクログリアの一部が iNOS 陽性で、Sema4D 欠失により陽性細胞は減少した。以上の結果から、Sema4D 欠失がミクログリア発達において細胞数には影響しなかったが、大脳の一部の領域において M1 活性化を一過性に抑制することを明らかにした。

#### (2) オリゴデンドロサイト (OL) の生後発達と Sema4D の関与

OL 前駆細胞 (OPC) は胎生後期にはすでに脳全体に広がっているが、大脳皮質の OPC が成熟 OL となってミエリン形成能を有するようになるのは生後 2 週齢以降である。Sema4D は発達期の脳において幼若 OL に最も強く発現する。生後発達につれその発現が増加し 4 週齢でピークに達する。Sema4D を欠失すると OL 自身の成熟が早まることから、Sema4D はオートクライン的に OL 相互に作用し、OL の成熟化を抑制すると考えられる (7)。しかしながらどのような機序で OL の成熟化を制御するのか不明である。Sema4D の受容体は Plexin B1 であるが、OL 成熟に関する作用が Plexin B1 を介するかは不明である。そこで、Plexin B1 欠失マウスを用いて OL の発達を検討した。Plexin B1 欠失マウスでは生後 4 週齢の大脳皮質や脳梁で、成熟 OL の数の増加が見られたが、Sema4D 欠失マウスと比べると変化が小さかった。また、コントロールマウスと遺伝子改変マウスの間で、大脳皮質の神経細胞数の差はみられなかった。一方、TUNEL 染色による細胞死を比べたところ、両遺伝子改変マウスで TUNEL 陽性の OL 細胞死が減少した。一方、髄鞘形成能を調べるため、MBP 抗体による免疫組織化学染色を行ったところ、両遺伝子変異マウスの大脳皮質や脳梁において MBP 陽性構造が生後一過性に増加した。

次に、培養 OPC 細胞を用いて Sema4D が OPC の分化・成熟に影響を及ぼすかどうかを検討したところ、Sema4D 添加はヘテロコントロールマウス由来の OPC の分化には影響しなかったが、Sema4D 欠失マウスや PlexinB1 欠失マウス由来の OPC の分化を抑制した。コントロールマウス由来の OPC 分化に Sema4D 添加の作用が見られなかったのは OPC が分化した OL が Sema4D を分泌したためであろうと考えられた。以上の結果から、Sema4D は OL の細胞死を促進し、OL の発達・成熟・髄鞘形成を抑制的に制御することが示唆され、PlexinB1 は Sema4D 受容体として機能しているものの、Sema4D が他の受容体を介する可能性も示唆された。

#### (3) 培養ミクログリア細胞に対する Sema4D の作用

ミクログリアは生体に存在する時は静止型といわれるラミファイドミクログリアの形態を示すが、培養細胞では活性型のアメボイドミクログリアの形態を示す。同様に、正常な生体では Sema4D を発現するミクログリアを見出すのは困難であるが、培養ミクログリアは Sema4D を発現するため、Sema4D 添加の影響を調べるのが困難であった。また、lipopolysaccharide (LPS) などでミクログリアを活性化すると Sema4D 発現が増加した (10)。そこで、Sema4D 欠失マウスから脳を取り出しミクログリアの培養を行い、ミクログリアの活性化に Sema4D が影響を及ぼすかどうか調べた。LPS 刺激が無い条件では Sema4D 添加の影響は見られなかったが、LPS 刺激存在下では Sema4D は M1 活性化の指標の 1 つである NO 産生を亢進させた。従って、傷害などにより活性化したミクログリアは Sema4D を発現し傷害後の脳の修復に関与すると考えられた (7)。

#### (4) 脳虚血傷害によるミクログリア活性化に及ぼす Sema4D 欠失の影響

Sema4D を欠失する成体の脳虚血傷害モデルマウスでは脳梗塞によって引き起こされるミクログリア活性化が緩和され、iNOS のなどの炎症性分子の発現や NO 産性能が低下した (5)。一方、OL は脳虚血傷害後に一過性に減少するものの最終的には回復する。Sema4D 欠失マウスでは傷害後の OL の回復が促進した (6)。梗塞巣近傍で生じた傷害によるミクログリアの活性化、特に NO 産生の上昇が Sema4D 欠失により緩和された。この NO 産生の緩和機序について、iNOS の基質であるアルギニンを同じく基質として競合するアルギナーゼ 1 の発現とその下流のポリアミン産生が関係するかどうかについて検討した。脳虚血傷害によって誘導されるアルギナーゼ 1 の発現はミクログリアに局限した。アルギナーゼ 1 の発現は Sema4D 欠失による影響を受けなかったものの、アルギナーゼ活性が亢進した。アルギニンの産生物のオルニチンから合成されるポリアミンは、細胞増殖に必須であり傷害後の脳の修復に必須である。Sema4D 欠失は虚血傷害によ

る脳ポリアミン産生増加を強め、ポリアミンが培養ミクログリアの増殖を亢進することを明らかにした(11)。即ち、Sema4D 欠失によるアルギナーゼ活性の亢進がポリアミン合成を促進することにより梗塞脳の細胞増殖を亢進し、同時に、アルギナーゼと基質を競合する iNOS とその生成物である NO 産生を抑制した結果、OL の修復に貢献したと考えられる。

#### (5) Sema4D 作用のしくみ

Sema4D は LPS 刺激による培養ミクログリアの NO 産生を亢進したが、一方で Erk1/2 のリン酸化を抑制した。脳虚血傷害や LPS 刺激はミクログリアの様々なサイトカインの発現を誘導する。これらは iNOS を誘導し NO 産生を引き起こす。iNOS 誘導には Erk1/2 のリン酸化が関与するが、このリン酸化を阻害剤でマイルドに抑制すると IFN- $\beta$  発現と NO 産生が増加した。一方、Sema4D 添加もミクログリアの Erk1/2 リン酸化を抑制した。梗塞脳では IFN- $\beta$  発現が著しく上昇するが、Sema4D 欠失マウスではその上昇が著しく抑制されていた。以上の結果から、Sema4D 欠失による NO 産生抑制作用は、① iNOS の基質のアルギニンを競合するアルギナーゼ活性の上昇による NO 産生能の低下、② Sema4D による Erk1/2 リン酸化抑制が無くなったため、IFN- $\beta$  が誘導されないことによることが示唆された。

#### (6) Sema4D が神経機能発達に及ぼす影響

オリゴデンドロサイト発達亢進が神経機能に及ぼす影響を調べるため、Sema4D 欠失型と野生型オスマウス(各群 10 匹)を用いて、行動実験を行った。①自発運動や活動性、馴化を調べるオープンフィールド、②不安を調べる高架式十字迷路、③感覚(痛覚)を調べるホットプレート、④うつ状態を調べる尾懸垂、⑤動機づけうつや運動能を調べるオープンスペース水泳、⑥学習・記憶・衝動性を調べる受動的回避学習、⑦学習・記憶・運動を調べる水迷路学習などの行動実験を行なうところ、脳梗塞モデルマウスで生じる異常行動を Sema4D 欠失が緩和することが明らかになった。一方、脳梗塞術を受けない sham マウスでは Sema4D 欠失による環境馴化適応への影響が見られたが、受容体である PlexinB1 欠失マウスでは影響が見られなかった(5)。以上の結果から、Sema4D 欠失により脳梗塞モデルとコントロールマウスで行動への影響が検出されたが、このうちコントロールマウスで見られた環境馴化への作用は PlexinB1 欠失マウスでは検出できなかったため Sema4D の作用が PlexinB1 以外の受容体を介する可能性が示唆された。

#### 引用文献

1. Ginhoux F et al., Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science*. 2010 Nov 5;330(6005):841-5
2. Ueno M et al., Layer V cortical neurons require microglial support for survival during postnatal development. *Nat Neurosci*. 2013 May;16(5):543-51
3. Shigemoto-Mogami Y, et al., Microglia enhance neurogenesis and oligodendrogenesis in the early postnatal subventricular zone. *J Neurosci*. 2014 : Feb 5; 34(6): 2231-2243.
4. Taniguchi Y, et al. Sema4D deficiency results in an increase in the number of oligodendrocytes in healthy and injured mouse brains. *J Neurosci Res*. 2009 Oct;87(13):2833-41
5. Sawano T et al., Effect of Sema4D on microglial function in middle cerebral artery occlusion mice. *Glia*. 63:2249-59, July 2015.
6. Wada T et al., Absence of Sema4D improves oligodendrocyte recovery after cerebral ischemia/reperfusion injury in mice. *Neurosci Res*. Jul;108:6-11 2016.
7. Yamaguchi W et al., Sema4D as an inhibitory regulator in oligodendrocyte development, *Mol Cell Neurosci*. 49(3): 290-299, 2012.
8. Mecha M et al., An easy and fast way to obtain a high number of glial cells from rat cerebral tissue: a beginners approach. *Protoc Exch* 218 2011
9. Chen Y et al., Isolation and culture of rat and mouse oligodendrocyte precursor cells. *Nat Protoc*. 2007;2:1044-1051, 2007
10. Tsuchihashi et al., Upregulation of IFN- $\beta$  induced by Sema4D-dependent partial Erk1/2 inhibition promotes NO production in microglia. *Biochem Biophys Res Com* 2020 Jan 22;521(4):827-832.
11. Sawano T et al., Changes in L-arginine metabolism by Sema4D deficiency induce promotion of microglial proliferation in ischemic cortex. *Neuroscience*. 2019 May 15;406:420-431

## 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 Wada T, Sawano T, Tanaka T, Furuyama T, Fukumoto M, Yamaguchi W, Saino O, Takeda Y, Kogo M, Matsuyama T, Inagaki S.	4. 巻 108
2. 論文標題 Absence of Sema4D improves oligodendrocyte recovery after cerebral ischemia/reperfusion injury in mice.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 6-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neures.2015.12.016	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 Sawano T, Tsuchihashi R, Morii E, Watanabe F, Nakane K, Inagaki S	4. 巻 346
2. 論文標題 Homology analysis detects topological changes of Iba1 localization accompanied by microglial activation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 43-51
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuroscience.2016.12.052.	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 Sawano Toshinori, Tsuchihashi Ryo, Watanabe Fumiya, Niimi Kenta, Yamaguchi Wataru, Yamaguchi Natsumi, Furuyama Tatsuo, Tanaka Hidekazu, Matsuyama Tomohiro, Inagaki Shinobu	4. 巻 406
2. 論文標題 Changes in L-arginine metabolism by Sema4D deficiency induce promotion of microglial proliferation in ischemic cortex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 420 ~ 431
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuroscience.2019.03.037	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 Tsuchihashi Ryo, Sawano Toshinori, Watanabe Fumiya, Yamaguchi Natsumi, Yamaguchi Wataru, Niimi Kenta, Shibata Satoshi, Furuyama Tatsuo, Tanaka Hidekazu, Inagaki Shinobu	4. 巻 521
2. 論文標題 Upregulation of IFN- $\gamma$ induced by Sema4D-dependent partial Erk1/2 inhibition promotes NO production in microglia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 827 ~ 832
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2019.10.201	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9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 澤野俊憲、土橋遼、渡邊文也、山口菜摘、中谷仁、稲垣忍、田中秀和
2. 発表標題 脳梗塞後ミクログリアのL-arginine代謝と増殖能にSema4Dが与える影響の解析
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 名劔直哉、檜田知里、稲垣忍、新美 健太、片山泰一、古山達雄
2. 発表標題 海馬歯状回神経幹細胞の増殖分化制御
3. 学会等名 第19回ORIGIN 神経科学研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土橋遼、澤野俊憲、稲垣忍
2. 発表標題 LPS 刺激時のミクログリアにおけるNO 産生能の経時的解析
3. 学会等名 第64回日本生化学会近畿支部例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 澤野俊憲、土橋遼、稲垣忍
2. 発表標題 Sema4D KOが脳梗塞microgliaのL-arginine代謝に与える影響の解析
3. 学会等名 第64回日本生化学会近畿支部例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 澤野俊憲、土橋遼、松山知弘、稲垣忍
2. 発表標題 Effect of Sema4D KO on polyamine production and proliferation of microglia in the ischemic cortex
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土橋遼、澤野俊憲、稲垣忍
2. 発表標題 Mechanism of Sema4D on NO production in microglia after ischemia
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 澤野俊憲、土橋遼、松山知弘、稲垣忍
2. 発表標題 Alteration of arginine metabolism by Sema4D-deficiency promotes microglial proliferation in ischemic cortex
3. 学会等名 グリア研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 澤野俊憲、土橋遼、渡邉文也、森井英一、中根和昭、稲垣忍
2. 発表標題 Homology理論を用いたMicroglia活性化指標の提案
3. 学会等名 第17回ORIGIN 神経科学研究会 夏のワークショップ
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山口 航、眞鍋 紀子、古山 達雄、稲垣忍
2. 発表標題 単球におけるSema4Dの機能解析
3. 学会等名 第122回日本解剖学会 総会・全国学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔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	土江 伸誉  (Doe Nobutaka)  (00434879)	兵庫医療大学・共通教育センター・講師    (34533)	