

令和 2 年 6 月 7 日現在

機関番号：20101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K19776

研究課題名(和文) ミクログリア機能不全に対する新規アルツハイマー病治療の開発

研究課題名(英文) Drug development for Alzheimer's disease targeting microglial dysfunction

研究代表者

岩原 直敏 (Iwahara, Naotoshi)

札幌医科大学・医学部・助教

研究者番号：00613085

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー病(AD)は、認知症の最も多くを占める神経変性疾患であり、病理学的にアミロイド 蛋白(A $\beta$ )の沈着を特徴とする。A $\beta$ の蓄積や慢性炎症は神経変性を加速させAD病態を進行させる。我々は、A $\beta$ の除去ならびに炎症に関わるミクログリアに着目し検討をおこなった。ADモデルマウスのミクログリアではA $\beta$ の取り込みをCD14/TLR4/クラスリンが担い、炎症制御因子であるSOCS3がIL6の産生を抑制することを示した。ADモデルマウスに対して間葉系幹細胞を行うと、CD14の発現を誘導しミクログリアによるA $\beta$ の除去を促進することをつきとめた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回我々は、ミクログリアによる炎症の抑制ならびにA $\beta$ の取り込み機構としてSOCS3やTLR4/CD14複合体の役割を解明した。これらの機構を解明することはミクログリアを標的とした新規治療薬を開発する上で重要な知見である。加えて、MSC移植治療が実際にCD14の発現を誘導し、ミクログリアによるA $\beta$ クリアランスを促進することを示した。MSC移植治療はすでにGVHDや脊髄損傷の治療で臨床応用が始まっており、今回の知見はADに対する臨床応用を検討する上で重要な基礎データとなる。

研究成果の概要(英文)：We study the molecular mechanism of Alzheimer's disease (AD), and are trying to develop novel therapy for AD. Accumulation of activated microglia in and around senile plaques has been demonstrated in autopsied brains from AD patients, and considered to modulate amyloid clearances and inflammation. Our research suggested that microglial activation changes with progression of AD expressing several makers molecule. Activated microglia in the advanced stage of AD model showed higher expression levels of CD14. On the other hands, anti-inflammatory factor, SOCS3, is also up regulated in microglia in advanced AD model. We demonstrated therapeutic effects of mesenchymal stromal cells (MSCs) using AD model mice. We showed that MSC treatment enhanced amyloid beta clearance by microglia.

研究分野：認知症

キーワード：アルツハイマー 病 認知症 ミクログリア

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

本邦の認知症患者数は 2012 年の時点で 462 万人、またその前段階の軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) 者数は推定で 400 万人とされている。この認知症の中で最も頻度の高い疾患がアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) である。AD は進行性の認知機能障害を特徴とする神経変性疾患であり、病理学的にアミロイド  $\beta$  蛋白 ( $A\beta$ ) からなる老人斑、リン酸化タウ蛋白からなる神経原線維変化、そして神経細胞脱落を伴うことを特徴とする。これまでは家族性の AD において  $A\beta$  の前駆体タンパク質 (Amyloid precursor protein: APP) や、その切り出し酵素であるプレセニリン (PS) に遺伝子異常を認めることから、主に  $A\beta$  の産生を行う神経細胞を対象とした研究や治療法の開発が行われてきた。しかし近年の高齢発症の AD を対象としたゲノムワイド関連解析 (GWAS) より、従来は脇役と考えられてきたミクログリアが病態に関わる可能性が示され、現在大きな転換期を迎えている [Karch CM et al., *Biol Psychiatry*, 2015]。AD 患者の脳内において、ミクログリアは主に  $A\beta$  沈着周囲に集積し炎症反応を誘引することによって AD の病態を促進する。一方で、 $A\beta$  を細胞内に取り込みクリアランスを促進するとともに神経保護因子を分泌するなどの保護作用を併せ持つ。そこで AD モデルマウスのミクログリアを分離し遺伝子発現を解析したところ炎症を制御する SOCS3 (Suppressor of cytokine signaling 3) の発現が増加していることを見出した。SOCS3 はミクログリアによる  $A\beta$  クリアランスを抑制する CD33 の分解に関与することから [Selinda J. O et al., *Blood*, 2006], SOCS3 発現がミクログリアによる炎症および  $A\beta$  クリアランスの制御に重要であると想定された。

### 2. 研究の目的

疾患修飾薬として  $A\beta$  を標的とした抗体療法を含む多く薬剤による治験がこれまでに行われているが、有効性を示したものはまだない。薬剤のターゲットとして着目されていなかった、ミクログリアの AD 病態への関わりを検討することにより、新たな知見が得られると考える。今回我々は SOCS3 着目し、AD におけるミクログリアの性質や機能の変化を、炎症ならびに  $A\beta$  クリアランスを中心に解析する。また、ミクログリアの機能制御を行うことによって、AD の病態改善につながるかを検討し、今後の新規治療法開発の基礎的データの構築を目指す。

### 3. 研究の方法

#### 1) AD モデルマウスの解析

動物実験には大脳皮質、海馬に  $A\beta$  が蓄積し行動障害を示す、APP<sup>swe</sup>/PS1<sup>dE9</sup> マウス (米国ジャクソン研究所) を用いた。認知機能評価としてモリス水迷路試験 (MWM Test) にて空間認知能力を評価した。行動評価ならびに画像検査 (今回の研究課題とは異なるプロジェクト) の後に、脳を摘出した。半脳は 4%PFA で固定し病理学的評価に用いた。残りの半脳は -80 度に保存し、生化学的解析 (ウェスタンブロット法: WB, サンドウィッチエライザ法: ELISA) に用いた。

#### 2) ミクログリアの分離

AD モデルマウスの全脳から市販のキット (ミリテリー社) を用いてミクログリアを分離した。分離したミクログリアは -80 度で保存し、RT-PCR 法による解析に用いた。

#### 3) 初代培養ミクログリア

初代培養ミクログリアは、胎生 18 日の ddy マウス胎仔または生後 1 日の SD ラットの脳から分離した。マウス初代培養ミクログリアは後述する研究成果 1) の検討にラット初代培養ミクログリアは後述する研究成果 2) の検討に用いた。

#### 4) ミクログリア株細胞

ミクログリア株細胞にはマウス初代培養ミクログリアより Myc 遺伝子にて形質転換して得られた MG6 細胞 (理研 Cell bank, [Takenouchi T et al., *Biochem Biophys Acta*, 2005]) を用いた。

#### 5) 病理学的評価

病理学的評価には 4%PFA にて固定した半脳を用いた。冠状に厚さ 20  $\mu$ m の薄切を作成し、各種抗体で染色を行った。また後染色として核染色に Hoechst33342, 線維化した  $A\beta$  の染色に 1-Fluoro-2, 5-bis(3-carboxy-4-hydroxystyryl) benzene (FSB) を用いた。

#### 6) RT-PCR 法

2)~4) で得られたミクログリア細胞より RNeasy kit (キアーゲン社) を用い mRNA を回収後、逆転写酵素 (和光) とオリゴ dT プライマー, ランダムプライマーを用いて cDNA を作成した。各種遺伝子特異的なプライマーセットを作成し、サイバーグリーン法で発現量を測定した。

#### 7) ウェスタンブロット法 (WB)

MG6 細胞を RIPA バッファーに溶解し、サンプルとして用いた。WB は常法に則り行った。一次抗体には抗 CD14 抗体, 抗 GAPDH 抗体を用いた。

#### 8) サンドウィッチエライザ法 (ELISA)

-80 度で保存した半脳に TBS を加えホモジネートを作成した。超遠心を行い、上清を可溶性分画 (TBS 分画) とした。沈殿物は蟻酸に溶解し不溶性分画 (FA 分画) とした。可溶性および不溶性分画の  $A\beta$  量はヒト  $A\beta_{1-40}$  および  $A\beta_{1-42}$  を特異的に測定する市販キット (インビトロゲン社) を用いて測定した。

#### 9) $A\beta$ の取り込みの評価

培養細胞の A $\beta$  の取り込み量は、細胞内の蛍光色素が結合した人工 A $\beta$  ペプチドの蛍光領域として蛍光顕微鏡またはフローサイトメトリー (FCM) で測定した。

#### 4. 研究成果

<結果>

##### 1) SOCS3 はミクログリアの炎症制御に重要である

①AD モデルマウスでのミクログリアは SOCS3 を発現する: AD モデルマウスにおいて、ミクログリアの形態は経時的に変化し、また性質も変化することが知られている。そこで生後 3 ヶ月から 12 ヶ月の AD モデルマウスを用いて検討を行った。AD マウスの脳を用いた免疫染色では、大脳皮質の A $\beta$  周囲にアメモイド型の活性型ミクログリアの集積を認めた。A $\beta$  周囲のミクログリア (CD11b) は M1 ミクログリアのマーカである炎症性サイトカインの TNF $\alpha$  と重なり像を認めるが、同じく炎症性サイトカインである IL6 との重なりを認めなかった (図 1 左)。一方で SOCS3 は A $\beta$  周囲のミクログリア、アストロサイト (GFAP) および神経細胞 (NeuN) と重なりを認めた。

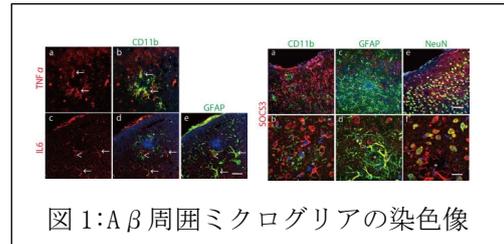


図 1: A $\beta$  周囲ミクログリアの染色像

また AD モデルマウスの脳からミクログリアを分離し、サブタイプマーカー分子の発現を経時的に解析した結果、TNF $\alpha$  の mRNA 発現量 (図 2a) は AD モデルマウス (実線) ではコントロールマウス (点線) と比較し生後 9 ヶ月齢で増加したが、IL6 の mRNA 発現量 (図 2b) に差を認めなかった。一方で SOCS3 の mRNA 発現量 (図 2g) は AD マウスで優位に増加した。これらの結果は先の免疫染色の結果に一致した。

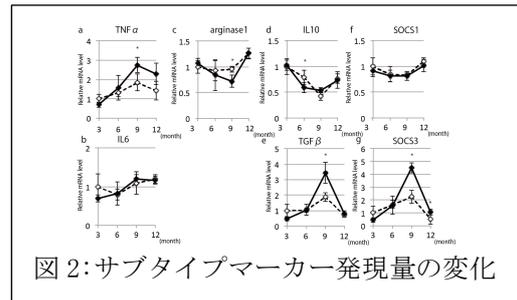


図 2: サブタイプマーカー発現量の変化

②A $\beta$  刺激によりミクログリアは SOCS3 を発現する: 次に初代培養ミクログリアを用い、①の変化が A $\beta$  刺激により生じたものかを検討した。初代培養ミクログリアを A $\beta$  オリゴマーで刺激するとコントロール群と比較し TNF $\alpha$  の mRNA 発現量 (図 3a, h), サイトカイン産生量 (図 3k) は上昇するが IL6 の mRNA 発現量 (図 3b), サイトカイン産生量 (図 3l) は上昇せず、また AD モデルマウスのミクログリア同様に SOCS3 の mRNA (図 3g, j) とタンパク発現量 (図 3m) が増加することが確認された。

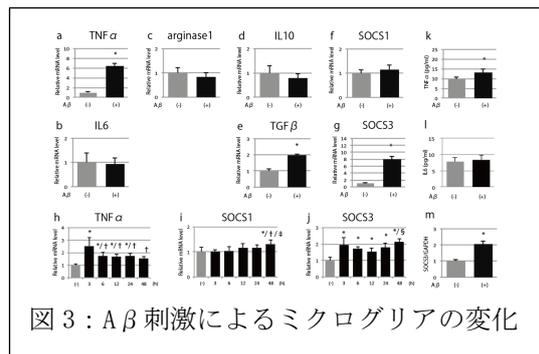


図 3: A $\beta$  刺激によるミクログリアの変化

③SOCS3 は IL6 の産生を抑制する: SOCS3 がミクログリアの表現系に影響を与えたかを検討するため、初代培養ミクログリアの SOCS3 のノックダウンを行い A $\beta$  にて刺激した。その結果、SOCS3 の減少によって TNF $\alpha$  の産生に変化は見られないが (図 4h), IL6 の産生が A $\beta$  によって誘導された (図 4i)。

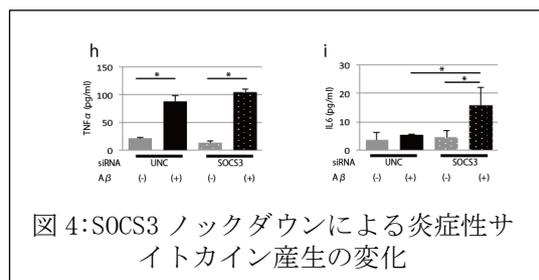


図 4: SOCS3 ノックダウンによる炎症性サイトカイン産生の変化

IL6 は、神経細胞での APP の産生亢進、Tau のリン酸化の亢進を介して神経細胞死を誘導することが報告されている。SOCS3 は IL6 の発現を抑制し AD 病態の促進を抑制していると推測される。

##### 2) ミクログリアは CD14/TLR4 複合体を介し、クラスリンによるエンドサイトーシスで A $\beta$ を取り込む

①TLR4/CD14 複合体はミクログリアによる A $\beta$  取り込みに関与する: AD におけるミクログリアの役割として、炎症の他に A $\beta$  のクリアランスが知られる。今回、我々はミクログリアによる A $\beta$  の取り込み機構に着目し検討を行った。これまでに A $\beta$  クリアランスにパターン認識受容体である TLR4 やその補助受容体である CD14 が関与することが報告されている。そこで、我々は TLR4 および CD14 の役割を、初代培養ミクログリアを

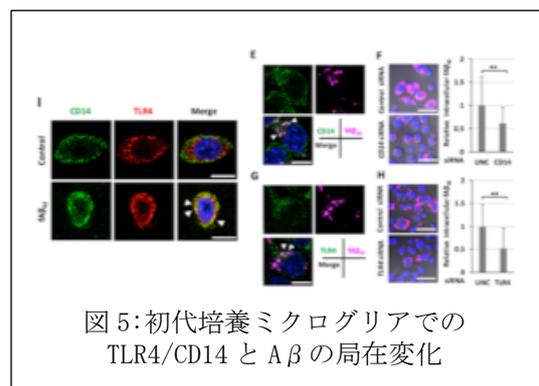


図 5: 初代培養ミクログリアでの TLR4/CD14 と A $\beta$  の局在変化

用いて解析した。Aβ非存在下では、両分子の局在は一致しないが、Aβを培養液中に添加した状態では、両分子の局在が細胞膜上で一致した(図5I)。CD14は細胞膜上でAβと局在が一致し、CD14をノックダウンすることによって、ミクログリアによるAβの取り込みは低下した(図5E, F)。TLR4も同様に細胞膜上でAβと局在が一致し、TLR4をノックダウンすることによって、ミクログリアによるAβの取り込みは低下した(図5G, H)。

②TLR4/CD14複合体はクラスリンによってエンドサイトーシスしAβを取り込む：Aβの取り込み機構には、Takataらが報告した貪食の他に [Takata *et al.*, *J Bio Chem*, 2010], 受容体を介したエンドサイトーシスが知られる。そこでTLR4/CD14複合体を介したAβの取り込みがクラスリン依存性エンドサイトーシスによるかを検討した。その結果、TLR4およびCD14はAβ存在下においてクラスリンと細胞膜表面で局在が一致することが確認された(図6C, D)。加えて、クラスリン阻害剤(Pitstop; PS)の存在下では、TLR4およびCD14ノックダウンによるAβ取り込みの低下が観察されなかった(図6E)。

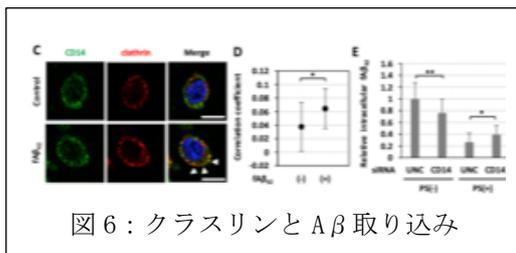


図6：クラスリンとAβ取り込み

③Aβ周囲のミクログリアはCD14の発現する：生体内でのTLR4/CD14複合体の役割を確認するため、生後6から18ヶ月のADモデルマウス脳内のミクログリア(Iba1)とCD14を染色した。その結果、線維性のAβ(FSB)の周囲にCD14陽性のミクログリアが集積し(図7A)、ミクログリアの細胞内に取り込まれたAβ(6E10)とCD14の局在が一致することが確認された(図7F)。

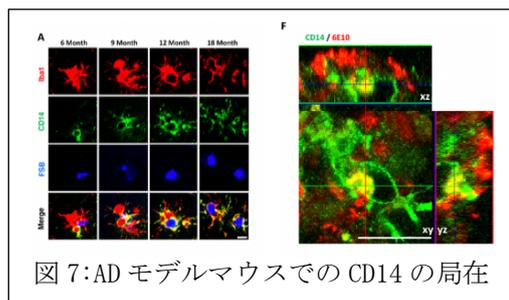


図7:ADモデルマウスでのCD14の局在

以上のことからTLR4/CD14/クラスリンによるAβの取り込みは、ADモデルマウスでも機能していると考えられた。TLR4を始めとするパターン認識受容体は、炎症性サイトカインの産生を誘導し、AD病態を促進する一方で、炎症の原因となるAβを除去する役割を併せ持つことが示唆された。

### 3)間葉系幹細胞(MSC)移植により、ミクログリアによるAβ取り込みが促進する

①間葉系幹細胞はミクログリアのSOCS3発現を増加する：MSCは中胚葉系の組織の元となる体性幹細胞である。これまでに複数の研究機関がADモデル動物に対してMSCの移植治療が有効であることを報告している。MSCとミクログリア株細胞(MG6)を共培養したところ、1)で着目したSOCS3の発現が上昇したことから、MSCがミクログリアの機能を改善する可能性があると考え解析を行った。MSCから培養上清を回収し、MG6細胞に加え24時間培養した。また、MG6細胞を刺激するため、MSC上清添加20時間後にLPSを添加した。その結果、MSCを添加した群ではSOCS3やArginase1, CD206などのM2ミクログリアマーカー分子の発現が増加し(図8上段右3, 下段右1, 2), LPSによるTNFα, IL6などの炎症性サイトカインの発現誘導は抑制された(図8上段右1, 2)。加えて、MG6細胞に取り込まれるAβの量も増加した(図8右)。

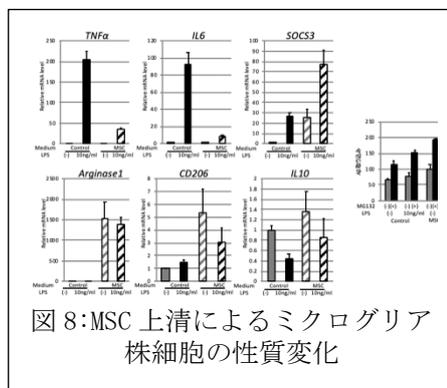


図8:MSC上清によるミクログリア株細胞の性質変化

MSCによるミクログリアの性質の変化にSOCS3が関与するかを検討するために、SOCS3のノックダウンを行い、解析を行った。その結果、予想通りにSOCS3の発現低下によりTNFαの発現が上昇し、Arginase1の発現は低下した。ADのリスク遺伝子として知られるCD33はミクログリアによるAβ取り込みを阻害することが報告されている。SOCS3はユビキチンリガーゼとして作用し、CD33を分解することから [Selinda J. O *et al.*, *Blood*, 2006], SOCS3の発現量はミクログリアによるAβクリアランスに重要である可能性がある。そこでSOCS3ノックダウン状態でのCD33の発現をFCMで解析したところ、CD33の発現は上昇する傾向にあった(図9中段左)。しかし、SOCS3ノックダウンによりAβの取り込み量は予想に反して増加した(図9下段左)。加えてCD33のノックダウンによりAβの取り込み量は低下した(図9中段右, 下段右)。ヒトのCD33と異なり、マウスのCD33は細胞内に抑制シグナルを伝えるITIMドメインが欠損している。今回の結果は種によるCD33の構造の違いが関与したと考えられた。

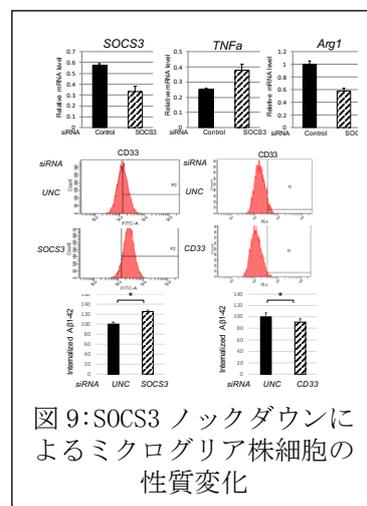


図9:SOCS3ノックダウンによるミクログリア株細胞の性質変化

②MSCはミクログリアのCD14発現を増加し、Aβクリアランスを促進する：次に2)でAβの取り込みに重要であることを示したCD14に着目しさらなる解析を行った。MG6細胞とMSCの共培養を24時間行い、各種パターン認識受容体の発現を測定した。MSCと共培養したMG6細胞ではTLR2, CD14, SCARAなどの受容体/補助受容体のmRNA発現量が増加した(図10上段)。また、CD14はWBおよびFCMによる解析でもタンパク量、陽性細胞数が増加することが確認された(図10中段)。次に、CD14をノックダウンした状態でMSCと共培養を行った。その結果、CD14をノックダウンした群では、MSCとの共培養によるAβ取り込みの促進は確認されなかった(図10下段右)。

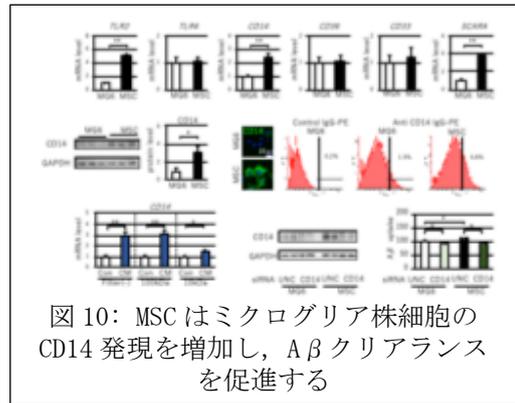


図10: MSCはミクログリア株細胞のCD14発現を増加し、Aβクリアランスを促進する

③MSC移植治療はミクログリアによるAβクリアランスを促進する：ADモデルマウスにMSC移植を行い、認知機能ならびにAβ量とミクログリアの評価を行った。その結果、MSCを移植した群では、MWM Testで空間認知能力の改善が確認された(図11左)。病理評価ではMSCを移植した群では大脳皮質、海馬の両方の部位で抗Aβ抗体で染色される面積が減少した(図11中央)。またELISA法にて可溶性および不溶性Aβ量を測定した結果、可溶性Aβが優位に減少した(図11右)。

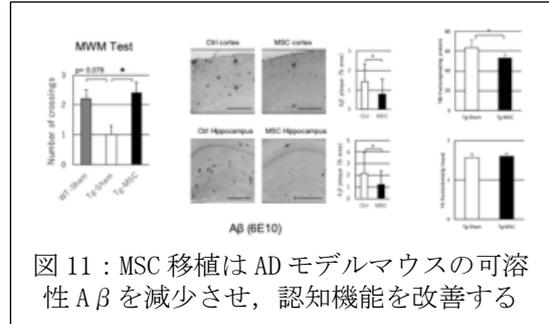


図11: MSC移植はADモデルマウスの可溶性Aβを減少させ、認知機能を改善する

次にミクログリアによるAβの取り込みとCD14の陽性率を評価した。その結果、MSCを移植した群ではAβ周囲に集積したミクログリアに対して、細胞内にAβを取り込んだ細胞の割合(図12上段)、CD14陽性の細胞の割合(図12下段)ともに有意に増加した。

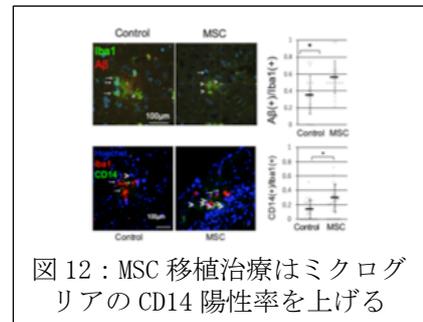


図12: MSC移植治療はミクログリアのCD14陽性率を上げる

今回の検討ではマウスとヒトの種差により、研究開始時に想定していたSOCS3によるAβ取り込みの制御の検討は困難であった。一方で、MSC移植治療がミクログリアのCD14の発現を増やしモデル動物のAD病態を改善することが示唆された。

#### <結論>

ADモデルにおいて、ミクログリアに発現するSOCS3がIL6の産生を抑制し炎症を制御することを示した。また、TLR4/CD14複合体がミクログリアによるAβ取り込みに重要であることとともに、その取り込み機構にクラスリン依存性エンドサイトーシスが関与することを示した。ADにおけるミクログリアの役割を解析し、その分子機序を解明することは、新規の薬剤開発を行う上で貴重な知見である。また、今回我々は、MSC移植治療が実際にCD14の発現を誘導し、ミクログリアによるAβクリアランスを促進することを示した。MSC移植治療はすでにGVHDや脊髄損傷の治療で臨床応用されている。今回の知見はMSCADに対する臨床応用を検討する上で重要な基礎データとなる。最後にADはミクログリアだけではなく、神経細胞やアストロサイトなどの各種細胞、神経ネットワーク、加齢、環境因子、遺伝的要因など複数の要素が複雑に絡み合った疾患である。今後は、安全性の確認された複数の異なった機序を持つ薬剤を併用することにより、症状が出現した後もADの進行抑制が可能か検討することが重要と考える。その上で、ミクログリアを標的とした治療は新しい機序による治療法として重要であると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Fujikura Mai, Iwahara Naotoshi, Hisahara Shin, Kawamata Jun, Matsumura Akihiro, Yokokawa Kazuki, Saito Taro, Manabe Tatsuo, Matsushita Takashi, Suzuki Syuuichirou, Shimohama Shun	4. 巻 68
2. 論文標題 CD14 and Toll-Like Receptor 4 Promote Fibrillar A $\beta$ 42 Uptake by Microglia Through A Clathrin-Mediated Pathway	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 323 ~ 337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-180904.	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 Manabe T, Matsumura A, Yokokawa K, Saito T, Fujikura M, Iwahara N, Matsushita T, Suzuki S, Hisahara S, Kawamata J, Suzuki H, Emoto MC, Fujii HG, Shimohama S.	4. 巻 67
2. 論文標題 Evaluation of Mitochondrial Oxidative Stress in the Brain of a Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease by in vitro Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's disease	6. 最初と最後の頁 1079-1087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-180985.	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 Iwahara Naotoshi, Hisahara Shin, Kawamata Jun, Matsumura Akihiro, Yokokawa Kazuki, Saito Taro, Fujikura Mai, Manabe Tatsuo, Suzuki Hiromi, Matsushita Takashi, Suzuki Syuuichirou, Shimohama Shun	4. 巻 55
2. 論文標題 Role of Suppressor of Cytokine Signaling 3 (SOCS3) in Altering Activated Microglia Phenotype in APP <sup>swe</sup> /PS1 <sup>dE9</sup> Mice	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 1235 ~ 1247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-160887	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 Yokokawa Kazuki, Iwahara Naotoshi, Hisahara Shin, Emoto Miho C., Saito Taro, Suzuki Hiromi, Manabe Tatsuo, Matsumura Akihiro, Matsushita Takashi, Suzuki Syuuichirou, Kawamata Jun, Sato-Akaba Hideo, Fujii Hirotada G., Shimohama Shun	4. 巻 72
2. 論文標題 Transplantation of Mesenchymal Stem Cells Improves Amyloid- Pathology by Modifying Microglial Function and Suppressing Oxidative Stress	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 867 ~ 884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-190817	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Saito Taro, Hisahara Shin, Iwahara Naotoshi, Emoto Miho C., Yokokawa Kazuki, Suzuki Hironi, Manabe Tatsuo, Matsumura Akihiro, Suzuki Syuuichirou, Matsushita Takashi, Kawamata Jun, Sato-Akaba Hideo, Fujii Hirotada G., Shimohama Shun	4. 巻 145
2. 論文標題 Early administration of galantamine from preplaque phase suppresses oxidative stress and improves cognitive behavior in APP <sup>swE</sup> /PS1 <sup>dE9</sup> mouse model of Alzheimer's disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Free Radical Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 20 ~ 32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2019.09.014	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5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 岩原直敏, 下濱俊
2. 発表標題 ミクログリアによるAβ クリアランスを標的とした治療戦略 (シンポジウム)
3. 学会等名 第37回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Naotoshi Iwahara
2. 発表標題 Mesenchymal stem cell-conditioned medium promotes amyloid beta phagocytosis by MG6 cells (Mouse microglial cell line).
3. 学会等名 World Congress of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Naotoshi Iwahara
2. 発表標題 Mesenchymal stem cell-conditioned medium induces microglia into M2 phenotype and promotes amyloid β-phagocytosis
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Iwahara, Naotoshi
2. 発表標題 Microglial SOCS3 prevents IL6 production in Alzheimer's disease model mice
3. 学会等名 Society for Neuroscience Neuroscience 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 岩原直敏, 下濱俊
2. 発表標題 ミクログリアによるA 貪食除去機構とアルツハイマー病 (シンポジウム)
3. 学会等名 第36回日本神経治療学会学術集会
4. 発表年 2018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
研究協力者	横川 和樹  (Yokokawa Kazuki)		動物実験 結果解析 論文執筆
研究協力者	藤倉 舞  (Fuzikura Mai)		生化学の実験 結果解析 論文執筆
研究協力者	鈴木 紘美  (Suzuki Hiromi)		動物実験 生化学の実験

## 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
研究協力者	久原 真  (Hisahara Shin)		結果解析 論文執筆
研究協力者	下濱 俊  (Shimohama Shun)		結果解析 論文執筆