

平成21年 3月 31日現在

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2006～2008

課題番号：18590396

研究課題名（和文）神経変性疾患における変性部位選択性の分子機序に関するモデル動物遺伝子解析
 研究課題名（英文）Genetic analysis of spontaneous animal model of neurodegeneration to study molecular mechanisms underlying selective regional vulnerability

研究代表者

島田 厚良 (SHIMADA ATSUYOSHI)

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・病理学部・室長

研究者番号：50311444

研究成果の概要：神経変性疾患では特定の脳領域に変性が進行する傾向があるが、そのメカニズムは不明である。ここでは、ニューロン変性が加齢に伴って大脳辺縁系に選択的に進行するSAMP10マウスを神経変性のモデルとして解析した結果、神経変性の原因として、タンパク質分解系であるプロテアソーム活性の低下、軸索を構築する主要な細胞骨格タンパク質である α -internexinのリン酸化の亢進が重要であることがわかった。神経変性の原因遺伝子については、15番染色体の特定の領域に存在することは突き止めたものの、同定にはさらなる研究が必要である。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,500,000	0	1,500,000
2007年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	600,000	4,100,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・実験病理学

キーワード：神経変性、ユビキチン、プロテアソーム、疾患モデル動物、封入体、脳、老化、連鎖解析

1. 研究開始当初の背景

神経変性疾患は特定の神経細胞が変性・脱落する進行性病態であり、疾患によって、障害を受ける脳領域が定まっている。例えば、アルツハイマー病や老化脳の神経細胞に生じるユビキチン化封入体病変である神経原線維変化の分布は、一様に、大脳辺縁系および側頭連合野に多い。しかし、疾患ごとに特徴的な selective vulnerability (変性部位選択性) の分子機序は不明であ

る。ここでは、近交系マウス SAMP10 (老化促進モデルマウスの1系統) を神経変性疾患のモデル動物として用いる。我々は、SAMP10では、大脳辺縁系選択的にユビキチン化封入体を伴う神経細胞変性が加齢によって生じることを示した。本研究では、大脳辺縁系の選択的神経変性の背景として考えられるような、この部位に特徴的な分子レベルでの変化を明らかにしたい。また、大脳萎縮度を表現型として、マイクロサテ

ライトマーカーを用いた全ゲノム連鎖解析を開始し、第 15 番染色体上の 3.4 cM の領域に量的形質遺伝子座位 (QTL) を見出している。本研究では、この QTL 領域に存在すると思われる原因遺伝子の同定作業を開始したい。

2. 研究の目的

(1) 大脳萎縮を表現型とした全ゲノム連鎖解析結果が示す第 15 番染色体の QTL に存在する候補遺伝子につき、ダイレクトシーケンシングを行って大脳変性病態の責任遺伝子を同定する。

(2) 脳組織プロテアソーム活性の加齢変化パターンを大脳辺縁系・関連領域と辺縁系非関連領域とでそれぞれ明らかにし、SAMP10 と SAMR1 の系統間で比較する。

(3) ニューロン初代培養系においてプロテアソーム活性阻害が封入体形成および細胞形態に及ぼす影響を明らかにする。

(4) SAMR1 の遺伝子背景に SAMP10 型の 15 番染色体 QTL 領域を導入したコンジェニックマウスを作製する。

(5) プロテオーム解析を行って、加齢による発現量変化が大脳辺縁系・関連領域で特に顕著であり、かつ変化パターンが SAMP10 と SAMR1 で異なるようなタンパク質を網羅的に検索し、同定する。

3. 研究の方法

(1) *Senp1*, *Olf1* などの遺伝子に注目し、ゲノム DNA および mRNA から PCR 産物を作製する。業者の受託シーケンスサービスを利用して塩基配列を決定した。

(2) 3, 7, 12, 17 ヶ月齢 SAMP10 マウスおよび 3, 7, 12, 17, 26 ヶ月齢 SAMR1 マウスから抽出した脳を分割し、大脳辺縁系およびその関連領域と大脳辺縁系非関連領域とからホモジネートを調整した。人工基質 Suc-LLVY-AMC と incubate し、加水分解によって発生する AMC の蛍光強度を蛍光分光高度計にて測定した。

(3) SAMP10 および SAMR1 マウスそれぞれの E17 胎仔の大脳皮質からニューロンを単離して 10 日間培養した。MG-115 にてプロテアソームを阻害し、封入体の形成率、樹状突起の形態解析を行った。

(4) SAMP10 と SAMR1 を交配したマウスのうち QTL 領域が SAMP10 由来の遺伝子型を有する個体を選別し、SAMR1 に戻し交配する。この作業を 12 世代に亘って継続する。

(5) 3, 8, 14 ヶ月齢 SAMP10 マウスおよび 3, 8, 14, 21 ヶ月齢 SAMR1 マウスから抽出した脳を分割し、大脳辺縁系・関連領域と大脳辺縁系非関連領域とからタンパク質を抽出した。蛍光標識 2 次元ディファレンスゲル電気泳動 (2D-DIGE) 法にてタンパク発現を解析

し、質量分析にて同定した。免疫組織染色を行い、タンパク質の分布を検討した。

4. 研究成果

(1) 検討した 4 遺伝子の exon 領域に関しては、SAMP10 と SAMR1 との間で有意な塩基配列の変異は認められなかった。今後も QTL 領域に存在する遺伝子に関して塩基配列の差異を探索したい。

(2) 大脳辺縁系・関連領域においては、SAMP10 の組織プロテアソーム活性は加齢に伴って急速かつ著明に低下したのに対し、SAMR1 の活性は緩徐かつ軽度に低下した。一方、辺縁系非関連領域においては、いずれの系統でも組織プロテアソーム活性の加齢変化は有意ではなかった。従って、大脳辺縁系選択的な神経変性の背景に組織プロテアソーム活性の低下が関与することが判明した。

(3) プロテアソーム阻害によってニューロン中にユビキチン化封入体が形成された。その形成率は SAMP10 の方が SAMR1 よりも有意に高かった。いずれの系統においても、封入体を形成したニューロンでは封入体を持たないニューロンに比べて樹状突起が有意に退縮していた。プロテアソーム阻害によってニューロンは細胞死を起こしたが、ニューロン生存の脆弱性に関しては SAMP10 と SAMR1 との間で差は無かった。従って、SAMP10 ではプロテアソーム阻害による小胞体ストレス下でニューロンはユビキチン化タンパク質の分解・除去が不十分であるために凝集体を形成しやすい性質を有することが判明した。また、封入体そのものもしくは封入体を形成せざるを得なくなった細胞内状態はニューロンにとって傷害性であることが判った。

(4) 遺伝子型のチェックを行いながら、10 世代の戻し交配までを終えた。あと 2 世代の交配によって理論的にコンジェニック系統が完成する。

(5) SAMP10 の大脳辺縁系・関連領域において、3 ヶ月齢と 14 ヶ月齢で有意な発現差を示すタンパク質は 91 個認められた。その中から SAMP10 で加齢にともなって顕著に変化し、かつ SAMR1 との差が際立っていたスポット 10 個を選び、タンパク質の同定を行った。質量分析の結果、リン酸化 α -internexin が SAMP10 の大脳辺縁系・関連領域において SAMR1 よりも早期から増加していることが明らかになった。リン酸化タンパク質を特異的に染色する ProQ Diamond 染色および α -internexin 抗体を用いたウェスタンブロットによって、 α -internexin の総発現量は一定で、そのリン酸化の割合が増加することが明らかになった。免疫組織染色の結果、 α -internexin は主に軸索に分布していた。軸索に分布する中間径フィラメントである α -internexin はリン酸化によって重合が阻害される事が知られている。従って、 α -internexin が SAMP10 で

早期にリン酸化されることが軸索の変性に
関与することが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に
は下線)

[雑誌論文] (計 13 件) 全て査読有り

(1) Chiba, Y., Shimada, A.*, Yoshida, F.,
Keino, H., Hasegawa, M., Miyake, S., Ikari,
H., and Hosokawa, M. (2009) Falls in adults
with intellectual disability: risk
factors and risk assessment. *Am J
Intellectual and Developmental
Disabilities* 114:225-236. (*corresponding
author)

(2) Chiba, Y., Shimada, A., Kumagai, N.,
Yoshikawa, K., Ishii, S., Furukawa, A.,
Takei, S., Sakura M., Kawamura, N., and
Hosokawa, M. (2009) The
Senescence-accelerated Mouse (SAM): a
higher oxidative stress and age-
dependent degenerative diseases model.
Neurochem. Res. 34:679-87.

(3) Shimada, A., Keino, H., Kawamura, N.,
Chiba, Y., and Hosokawa, M. Limbic
structures are prone to age-related
impairments in proteasome activity and
neuronal ubiquitinated inclusions in
SAMP10 mouse: A model of cerebral
degeneration. (2008) *Neuropathol. Appl.
Neurobiol.* 34:33-51.

(4) Komatsu, T., Chiba, T., Yamaza, H.,
Yamashita, K., Shimada, A., Hoshiyama, Y.,
Henmi, T., Otani, H., Higami, Y., Ingram,
D.K., and Shimokawa, I. (2008)
Manipulation of caloric content but not
diet composition, attenuates the deficit
in learning and memory of
senescence-accelerated mouse strain P8.
Exp. Gerontol. 43:339-346.

(5) Satoh, M., Shimada, A.*, Kawamura, N.,
Chiba, Y., Yoshikawa K., Ishii, S.,
Furukawa, A., Kumagai, N., and Hosokawa, M.
(2008) Neuronal toxicity of expanded
polyglutamine depends on intracellular
distribution in addition to the expression
level. *Neuropathology.* 28:485-496.
(*corresponding author)

(6) Saitoh, Y., Matsui, F., Chiba, Y.,
Kawamura, N., Keino, H., Satoh, M.,
Kumagai, N., Ishii, S., Yoshikawa, K.,
Shimada, A., Maeda, N., Oohira, A., and
Hosokawa, M. (2008) Reduced expression of
MAb6B4 epitopes on chondroitin sulfate
proteoglycan aggrecan in perineuronal
nets from the cerebral cortices of SAMP10

mice: A model for age-dependent
neurodegeneration. *J. Neurosci. Res.* 86:
1316-1323.

(7) Sasaki, T., Unno, K., Tahara, S.,
Shimada, A., Chiba, Y., Hoshino, M., and
Kaneko, T. (2008) Age-related increase of
superoxide generation in the brains of
mammals and birds. *Aging Cell.* 7:459-469.

(8) 石井さなえ、千葉陽一、梅垣宏行、井口
昭久、河村則子、吉川圭介、古川絢子、武井
史郎、細川昌則、島田厚良 (2008) 加齢性神
経変性に対するミクログリアの機能解明に
むけて。基礎老化研究 32(4):21-24.

(9) Kumagai, N., Chiba, Y., Hosono, M.,
Fujii, M., Kawamura, N., Keino, H.,
Yoshikawa, K., Ishii, S., Saitoh, Y.,
Satoh, M., Shimada, A., and Hosokawa, M.
(2007) Involvement of pro-inflammatory
cytokines and microglia in an
age-associated neurodegeneration model,
the SAMP10 mouse. *Brain Res.* 1185:75-85.

(10) Shimada, A., Tsuzuki, M., Keino, H.,
Satoh, M., Chiba, Y., Saitoh, Y., and
Hosokawa, M. (2006) Apical vulnerability
to dendritic retraction in prefrontal
neurons of ageing SAMP10 mouse: a model
of cerebral degeneration. *Neuropathol.
Appl. Neurobiol.* 32:1-14.

(11) Aono, S., Tokita, Y., Yasuda, Y.,
Hirano, K., Yamauchi, S., Shuo, T.,
Matsui, F., Keino, H., Kashiwai, A.,
Kawamura, N., Shimada, A., Kishikawa, M.,
Asai, M., and Oohira, A. (2006)
Expression and identification of a new
splice variant of neuroglycan C, a
transmembrane chondroitin sulfate
proteoglycan, in the human brain. *J.
Neurosci. Res.* 83:110-118.

(12) Ueno, M., Tomita, S., Nakagawa, T.,
Ueki, M., Iwanaga, Y., Ono, J., Onodera,
M., Huang, C.L., Kanenishi, K., Shimada,
A., Maekawa, N., and Sakamoto, H. (2006)
Effects of aging and HIF-1 α deficiency
on permeability of hippocampal vessels.
Microsc. Res. Tech. 69:29-35.

(13) Chiba, Y., Shimada, A.*, Satoh, M.,
Saitoh, Y., Kawamura, N., Hanai, A.,
Keino, H., Ide, Y., Shimizu, T., and
Hosokawa, M. (2006) Sensory system-
predominant distribution of leukotriene
A₄ hydrolase and its colocalization with
calretinin in the mouse nervous system.
Neuroscience 141:917-927.

*corresponding author

〔学会発表〕(計 40 件)

- (1) 石井さなえ、千葉陽一、吉川圭介、古川絢子、河村則子、武井史郎、細川昌則、島田厚良、梅垣宏行. ミクログリアの神経保護機能低下が加齢性神経変性を引き起こす. 第13回グリア研究会. 2008年11月8日. 東京都千代田区.
- (2) 吉川圭介、河村則子、石井さなえ、古川絢子、千葉陽一、島田厚良. プロスタノイド産生抑制を機軸とした持続性神経細胞死の治療戦略. 第13回グリア研究会. 2008年11月8日. 東京都千代田区.
- (3) 石井さなえ、島田厚良、千葉陽一、吉川圭介、古川絢子、河村則子、細川昌則. ミクログリアの神経保護機能低下が加齢性神経変性を引き起こす. 老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会. 2008年7月18日. 京都市.
- (4) 千葉陽一、島田厚良、河村則子、吉川圭介、石井さなえ、古川絢子、武井史郎、細川昌則. SAMP10マウス由来培養神経細胞に誘導したaggresome関連 ubiquitin陽性封入体形成と神経突起退縮. 老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会. 2008年7月18日. 京都市.
- (5) 古川絢子、島田厚良、及川伸二、千葉陽一、吉川圭介、石井さなえ、河村則子、細川昌則. SAMP10の加齢性神経変性に伴う α -internexinの早期リン酸化に関するプロテオミクス解析. 老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会. 2008年7月18日. 京都市.
- (6) 石井さなえ、島田厚良、千葉陽一、吉川圭介、古川絢子、河村則子、細川昌則. 老化促進モデルマウスの興奮毒性に対するミクログリアの応答異常と海馬の脆弱性. 第31回日本神経科学大会. 2008年7月9日. 東京都千代田区.
- (7) 千葉陽一、島田厚良、河村則子、吉川圭介、石井さなえ、古川絢子、武井史郎、細川昌則. SAMP10マウス由来培養神経細胞におけるaggresome関連 ubiquitin陽性封入体形成により誘導される神経突起退縮. 第31回日本神経科学大会. 2008年7月9日. 東京都千代田区.
- (8) 千葉陽一、島田厚良、河村則子、吉川圭介、石井さなえ、古川絢子、武井史郎、細川昌則. SAMP10マウス由来培養神経細胞に誘導したユビキチン化封入体形成による神経突起退縮. 日本基礎老化学会. 2008年6月12-13日. 松本市.
- (9) 石井さなえ、島田厚良、千葉陽一、吉川圭介、古川絢子、河村則子、細川昌則. 加齢性神経変性モデルSAMP10マウスに見られるミクログリアの神経保護機能の減弱. 日本基礎老化学会. 2008年6月12-13日. 松本市.

(10) 古川絢子、島田厚良、及川伸二、千葉陽一、吉川圭介、石井さなえ、河村則子、細川昌則. SAMP10の加齢性神経変性に伴うタンパク質発現変動のプロテオミクス解析. 日本基礎老化学会. 2008年6月12-13日. 松本市.

(11) 石井さなえ、島田厚良、千葉陽一、吉川圭介、古川絢子、河村則子、細川昌則. 老化促進モデルマウスの興奮毒性に対するミクログリアの応答異常と海馬の脆弱性. 第49回日本神経病理学会. 2008年5月20日. 東京都江戸川区.

(12) 千葉陽一、島田厚良、河村則子、吉川圭介、石井さなえ、古川絢子、細川昌則. SAMP10マウス由来培養神経細胞に誘導したaggresome関連 ubiquitin陽性封入体形成による神経突起退縮. 第49回日本神経病理学会. 2008年5月20日. 東京都江戸川区.

(13) 石井さなえ、島田厚良、千葉陽一、吉川圭介、古川絢子、河村則子、細川昌則. SAMに関する実験的研究 136. 老化促進モデルマウスの興奮毒性に対するミクログリアの応答異常と海馬の脆弱性. 第97回日本病理学会総会. 2008年5月17日. 金沢市.

(14) 島田厚良. 老化促進モデルマウスに学ぶ加齢性神経変性のメカニズム. 第97回日本病理学会総会. 2008年5月15日. 金沢市.

(15) 吉川圭介、北芳博、島田厚良、石井さなえ、古川絢子、河村則子、千葉陽一、熊谷直子、清水孝雄、細川昌則. 加齢性神経変性モデルSenescence-accelerated mice SAMP10におけるエイコサノイドの網羅的定量解析. 第80回日本生化学会大会. 2007年12月11日、13日. 横浜市.

(16) 石井さなえ、島田厚良、千葉陽一、吉川圭介、古川絢子、河村則子、熊谷直子、細川昌則. 老化促進モデルマウスの海馬の興奮毒性に対する脆弱性とミクログリアの応答異常. 第12回グリア研究会. 2007年11月17日. 名古屋市.

(17) 松井ふみ子、齊藤優子、河村則子、慶野裕美、千葉陽一、熊谷直子、石井さなえ、吉川圭介、島田厚良、前田信明、大平敦彦、細川昌則. SAMP10マウス大脳皮質におけるプロテオグリカン関連エピトープ6B4の発現低下. 第30回日本神経科学大会. 2007年9月10日. 横浜市.

(18) 千葉陽一、島田厚良、熊谷直子、河村則子、吉川圭介、石井さなえ、古川絢子、細川昌則. プロテアソーム活性阻害とユビキチン化封入体形成が SAMP10マウス由来培養神経細胞に与える影響. 第30回日本神経科学大会. 2007年9月10日. 横浜市.

(19) 島田厚良、石井さなえ、吉川圭介、千

葉陽一、河村則子、古川絢子、細川昌則。神経変性モデル SAMP10 マウスの海馬の興奮毒性に対する脆弱性とミクログリアの応答異常。第30回日本神経科学大会。2007年9月10日。横浜市。

(20) 石井さなえ、島田厚良、吉川圭介、千葉陽一、河村則子、古川絢子、細川昌則。神経変性モデル SAMP10 マウスにおけるミクログリア退行変性の早期出現。第30回日本神経科学大会。2007年9月10日。横浜市。

(21) 吉川圭介、北芳博、島田厚良、細川昌則、清水孝雄。海馬興奮毒性における二相性プロスタノイド産生（脂質の網羅的質量分析）。第30回日本神経科学大会。2007年9月10日。横浜市。

(22) 石井さなえ、島田厚良、千葉陽一、吉川圭介、古川絢子、河村則子、熊谷直子、細川昌則。加齢に伴うミクログリアの退行性変化。第22回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会。2007年7月27日。酒田市。

(23) 熊谷直子、千葉陽一、細野正道、藤井庄人、河村則子、吉川圭介、石井さなえ、古川絢子、島田厚良、細川昌則。SAMP10を用いた加齢性中枢神経変性における神経炎症の関わりについて -proinflammatory cytokinesの加齢変化と脳萎縮-。第22回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会。2007年7月27日。酒田市。

(24) 古川絢子、及川伸二、島田厚良、細川昌則。プロテオミクス解析を用いたSAMP10の加齢性大脳萎縮に伴うタンパク質の発現変動。第22回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会。2007年7月27日。酒田市。

(25) 千葉陽一、島田厚良、熊谷直子、河村則子、吉川圭介、石井さなえ、古川絢子、細川昌則。SAMP10由来初代培養神経細胞を用いたユビキチン化封入体形成の病的意義。第22回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会。2007年7月27日。酒田市。

(26) 佐倉正明、平出孝枝、河村則子、千葉陽一、熊谷直子、吉川圭介、石井さなえ、古川絢子、島田厚良、細川昌則。老化促進モデルマウスSAMP1系統における被毛と皮膚の加齢変化。第22回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会。2007年7月27日。酒田市。

(27) 千葉陽一、島田厚良、熊谷直子、河村則子、吉川圭介、石井さなえ、細川昌則。SAMP10マウスにおけるユビキチン化封入体形成の病的意義に関する培養系を用いた解析。第48回日本神経病理学会総会。2007年5月30日。東京都江戸川区。

(28) 島田厚良、石井さなえ、吉川圭介、千葉陽一、河村則子、熊谷直子、細川昌則。老化促進モデルマウスの海馬の興奮毒性に対する脆弱性とミクログリアの応答異常。第48回日本神経病理学会総会。2007年5月30日。

東京都江戸川区。

(29) 千葉陽一、島田厚良、佐藤衛、斉藤優子、河村則子、慶野裕美、細川昌則、清水孝雄。神経系におけるロイコトリエン A4 水解酵素とカルレチニン共局在。第95回日本病理学会総会。2006年5月1日。東京都新宿区。

(30) 斉藤優子、松井ふみ子、慶野裕美、河村則子、熊谷直子、千葉陽一、佐藤衛、島田厚良、大平敦彦、細川昌則。SAMに関する実験的研究 132. 学習記憶障害モデルマウスにおけるプロテオグリカンの局在異常。第95回日本病理学会総会。2006年5月1日。東京都新宿区。

(31) 熊谷直子、千葉陽一、島田厚良、細野正道、藤井庄人、佐藤衛、斉藤優子、河村則子、慶野裕美、細川昌則。モデルマウスを用いた中枢神経細胞の加齢変性におけるneuroinflammationの役割の検討-ミクログリアの加齢変化。日本基礎老化学会第29回大会。2006年6月15、16日。長崎市。

(32) 島田厚良、慶野裕美、森政之、樋口京一、佐藤衛、千葉陽一、斉藤優子、細川昌則。SAMマウスをモデルとした脳の老化変性に関わる遺伝子の探索。日本基礎老化学会第29回大会。2006年6月15、16日。長崎市。

(33) 千葉陽一、島田厚良、佐藤衛、河村則子、斉藤優子、慶野裕美、熊谷直子、吉川圭介、長谷川さなえ、細川昌則。SAMP10マウス大脳皮質由来神経細胞の初代培養系の確立。第21回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会。2006年7月27日。名古屋市。

(34) 佐々木徹、海野けい子、島田厚良。脳組織生切片におけるスーパーオキシド依存性化学発光の加齢変化：リアルタイムバイオラジオグラフィ法を用いた解析。第21回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会。2006年7月27日。名古屋市。

(35) 古川絢子、及川伸二、島田厚良、箱田奈南、細川昌則、川西正祐。SAMP8の脳内タンパク質発現量変化と酸化傷害タンパク質のプロテオミクス解析。第21回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会。2006年7月27日。名古屋市。

(36) 菊森幹人、古川茂典、木村伊佐美、池田博信、西村孝義、西森司雄、小岸久美子、松下隆寿、島田厚良、竹田俊男。SAMP10マウスにみる加齢に伴い発症し増悪する胃腸管炎症性病変。第21回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会。2006年7月27日。名古屋市。

(37) 長谷川さなえ、島田厚良、梅垣宏行、井口昭久、慶野裕美、河村則子、吉川圭介、佐藤衛、千葉陽一、斉藤優子、熊谷直子、細川昌則。SAMP10におけるFgf1遺伝子異常の確認とその機能的意義の検討。第21回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会。2006年

7月27日、名古屋市。

(38) 齊藤優子、松井ふみ子、河村則子、慶野裕美、熊谷直子、吉川圭介、長谷川さなえ、佐藤衛、千葉陽一、島田厚良、前田信明、大平敦彦、細川昌則。SAMP10 マウス脳における神経細胞周囲網の異常。第21回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会。2006年7月27日。名古屋市。

(39) 熊谷直子、千葉陽一、島田厚良、細野正道、藤井庄人、佐藤衛、齊藤優子、河村則子、慶野裕美、吉川圭介、長谷川さなえ、細川昌則。モデルマウスを用いた中枢神経細胞の加齢変性におけるneuroinflammationの役割の検討-ミクログリアの加齢変化。第21回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会。2006年7月27日。名古屋市。

(40) 吉川圭介、島田厚良、長谷川さなえ、北芳博、清水孝雄、河村則子、佐藤衛、千葉陽一、慶野裕美、熊谷直子、齊藤優子、細川昌則。SAMP10の脳における脂質メディエーターの産生プロファイリング。第21回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会。2006年7月27日。名古屋市。

〔図書〕(計 2 件)

(1) 島田厚良。脳老化病態モデル動物を用いた脳の形態学的解析。(日本基礎老化学会編)「老化・老年病研究のための動物実験ガイドブック」アドスリー。2008.5.30.

(2) Saitoh, Y., Chiba, Y., and Shimada, A. Aging and proteoglycans. In: Neural proteoglycans. (Maeda, N. ed.) Research Signpost, Kerala, India, pp 183-199, 2007.

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

島田 厚良

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所
病理学部・室長

研究者番号：50311444

(2) 研究分担者

細川 昌則

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所
病理学部・部長

研究者番号：00127135

(3) 連携研究者
なし