

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H04027

研究課題名(和文) 脳内免疫老化チェックポイントを起点とした健康長寿脳の実現

研究課題名(英文) Realizing healthy longevity of the brain based on the neuroimmune system aging checkpoint

研究代表者

大西 浩史(OHNISHI, HIROSHI)

群馬大学・大学院保健学研究科・教授

研究者番号：70334125

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：膜型分子SIRP のミクログリア特異的欠損(MG-SIRP cKO)マウスで、白質ミクログリア活性化と、加齢性運動学習障害の軽減を見出した。一方、運動学習に重要な小脳では、老化表現型の軽減は認められなかった。遺伝子解析の結果、MG-SIRP cKOマウスの白質組織は老化白質と類似の遺伝子発現を示した。また、老化後SIRP 欠損ミクログリアで特徴的に発現する遺伝子セットを見出した。複雑ランニングホイールでMG-SIRP cKOマウスの白質機能を検討したところ、予想外にMG-SIRP cKOで成績が低下し、若い時期のSIRP 欠損ミクログリアが白質機能を障害する可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、加齢による運動学習障害に対して、ミクログリアの老化型活性化が保護的に作用し、SIRP がその活性化を抑制するチェックポイントとして機能する可能性を示したこと、また、そのメカニズムに関わる分子候補を示せたことなどが挙げられる。これらの成果は、加齢による脳機能低下とそれに対する恒常性維持作用のメカニズムの理解に寄与することが期待され、これらが本研究成果の学術的意義である。また社会的意義としては、本研究成果に基づき、加齢に伴う脳機能障害の予防・治療法の開発のための新たな細胞・分子標的が提供された点があげられる。

研究成果の概要(英文)：Lack of a membrane protein SIRP in microglia, brain macrophage-like cell, results in the activation of microglia in white matter region and reduced age-related motor learning deficits in microglia-specific SIRP conditional knockout mice (MG-SIRP cKO). In contrast, reduction of the aging phenotype was not observed in the cerebellum, which is critical for motor learning. Genetic analysis revealed that white matter tissues of MG-SIRP cKO mice showed gene expression similar to that of aging white matter. We also identified a set of genes characteristically expressed in post-aging SIRP -deficient microglia. When we examined white matter function in MG-SIRP cKO mice with complex running wheels, we unexpectedly found that performance was reduced in MG-SIRP cKO mice, suggesting that SIRP -deficient microglia may impair white matter function at a young stage.

研究分野：健康科学

キーワード：老化 脳 ミクログリア チェックポイント

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳内免疫老化は、超高齢社会の重大な問題である認知機能低下や加齢性神経変性、老化関連脳疾患への関与が示されているが、その制御機構はまだ十分に明らかではない。脳内免疫系の制御に中心的な役割を果たすミクログリアは、加齢により細胞老化し“プライミング”と呼ばれる刺激への高感受性化状態の特徴を示す。プライミング型ミクログリアは老化以外に脱髄疾患、脳内炎症、アルツハイマー病(AD)等でもみられ、病態進行との関連が予測されるが、一方で、AD、多発性硬化症(MS)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)等のモデルで認められる CD11c 陽性の特殊なミクログリアは、プライミングと類似の特性を示すが、病態を抑制する有益な作用が予測されている。このように、ミクログリアの活性化は老化、神経変性疾患など、広く脳の損傷と修復に関わると考えられるが、誘導メカニズムや生理機能(傷害性か保護性か)、老化との関連はまだ十分に明らかではない。研究代表者は、膜型分子 SIRP を欠損したマウスの脳内白質で、プライミングや老化型ミクログリアと類似の CD11c 陽性ミクログリアが増加することを見出し、この特徴的なミクログリアが老化型ミクログリアと類似する可能性があることから、SIRP とそのリガンド CD47 による細胞間接触がミクログリアを起点とする脳内免疫老化のチェックポイントとして機能するという仮説を立て、このシグナルを手掛かりに、ミクログリアの老化と保護作用の解明に取り組む本研究を開始した。

2. 研究の目的

本研究では、申請者が独自に見出した免疫老化チェックポイント分子 SIRP を手がかりとして、ミクログリアで SIRP を欠損させた細胞特異的遺伝子ノックアウトマウスを用いた解析に取り組み、ミクログリアの SIRP シグナル欠損が脳の老化に与える影響、SIRP 欠損ミクログリアが示す生体保護作用の制御メカニズム、SIRP シグナルのヒト脳老化・老化関連脳疾患への関与の解明を進めることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 遺伝子改変マウス

ミクログリア特異的に Cre リコンビナーゼを発現する Cx3cr1-Cre^{ERT2} マウスと、SIRP 遺伝子に loxP 配列を挿入した SIRP^{fllox} マウスを交配して、ミクログリア特異的 SIRP 欠損マウス(MG-SIRP cKO マウス)を作製した。Cre 遺伝子を持たない SIRP^{-fllox} マウスをコントロールとして実験を行った。Cre による遺伝子組換えは、生後 8 週目にタモキシフェンを投与して誘導し、タモキシフェン投与後 8 週以上の期間において実験に用いた。週齢を揃えたコントロールマウスも同様の処置を行った動物を用いた。

(2) 行動解析

加齢による機能低下が顕著に現れる運動学習能を、ローターロッドテストで評価した。コントロールマウスと MG-SIRP cKO マウスで週齢を揃えて、若年成体(25-27 週齢)と老化個体(103-123 週齢)を準備し、行動テスト(1日2回×3日、計6回)を行った。また、白質機能の評価可能な、複雑ランニングホイールテストを行った。ロッドを梯子状に等間隔で並べたノーマルホイール、ロッドの間隔を不規則にした複雑ホイール、ノーマルホイールにテープを貼って平面上を走るテープホイールの3種類のホイールをそれぞれ1-2週間与えて、自発的なランニングのスピードを測定して、ランニングスキルを評価した。

老化による概日リズムの変化を検討するために、ホームケージアクティビティを測定した。測定には受動型赤外線センサにて感知・記録が可能なアクティビティセンサーを用いて測定した。

(3) 組織化学的解析

動物実験指針に従い灌流固定したマウスの脳から凍結切片を作製し、免疫組織染色による解析を行った。また老化マーカーとしてリポフスチン様顆粒の蓄積を、自家蛍光(Ex. 620 nm/Em. 700 nm)で観察した。

(4) トランスクリプトーム解析

コントロール、MG-SIRP cKO マウスの小脳から total RNA を調製し、cDNA を合成してマイクロアレイ解析を行った。マイクロアレイは、Affymetrix 社 GeneChip Mouse Genome 430 2.0 (Affymetrix) を用いた。total RNA からの cDNA 合成には、GeneChip 3'IVT PLUS Reagent Kit (Thermo Fisher Scientific) を用いた。ハイブリダイゼーションとスキャンには、GeneChip Hybridization, Wash and Stain Kit と、GeneChip Hybridization Oven 645、Gene Chip Fluidics Station 450、GeneChip Scanner 3000 7G (Applied Biosystems) を用いた。データ解析には Transcriptome Analysis Console (TAC ver4.0: Applied Biosystems) を用いた。

コントロール、MG-SIRP cKO マウスの海馬采(白質)、視神経(白質)、あるいは、全脳から単離した CD11b 陽性、CD45 弱陽性の単球細胞をミクログリアとしてセルソーター(S3, BioRad)により単離して total RNA を調整し、cDNA を合成して RNA-seq 解析に用いた。RNA-seq 解析は、SMART-Seq v4 Ultra Low Input Kit と Nextera XT DNA Library Prep Kit を用いて Index 付シーケンスライブラリーを作製し、NovaSeq 6000 を用いた 150 base 長ペアエンドシーケンス解析

を行い、FASTQ ファイルとしてデータを得た。データ解析は、STAR を用いて、fastp で処理したリード配列をリファレンスゲノム配列にマッピングしたのち、RSEM を用いてカウント数を算出し、統計解析ソフト R パッケージ EdgeR を用いて発現変動遺伝子 (DEGs) を検出した。

(5) ヒト遺伝子多型の解析

SIRP の遺伝子内の一塩基置換 SNP である rs1057114 (G/C) を区別するために、遺伝子多型に依らず SIRP 遺伝子を増幅可能なプライマーで PCR 産物を合成した後、PCR 産物を制限酵素 SmaI で処理したのち、アガロースゲル電気泳動を行い、SmaI で切断されるアレル (rs1057114*G) と切断されないアレル (rs1057114*C) が区別できるかどうかを検討した。

4. 研究成果

(1) 行動解析

ミクログリア特異的 SIRP 欠損マウス (MG-SIRP cKO マウス) とコントロールマウスについて、ローターロッド解析を行った結果を図 1 に示す。老化していない若いマウス (Adult グループ: 25-27 週齢) では、MG-SIRP cKO マウスとコントロールマウスのいずれも、テスト回数を重ねるにつれて、バランスを崩して回転ロッド

から下に落下するまでの時間、すなわち回転ロッド上で姿勢を保ち続けられる時間が伸延し、有意な運動学習が認められた。MG-SIRP cKO とコントロールの群間に有意な差は認められず、遺伝子型の違いにより基本的なパフォーマンスに違いが生じないことがわかった。一方、老化後 (Aged グループ: 103-123 週齢) のコントロールマウスでは、試行の繰り返しによる成績の向上は認められず、加齢による運動学習の障害が認められた。一方、同週齢の老化 MG-SIRP cKO マウスは、テスト 2 回目と 6 回目の成績がコントロールマウスと比べて有意に高かった。さらに、テストの繰り返しによる成績の有意な向上が認められた。テスト開始時 1 回目の試行では、2 群のマウス間に有意な差は認められなかったことから、テスト開始時には群間で運動能力に有意な違いが生じていた可能性は低く、両者の違いは、試行を繰り返した際の学習能力の違いに起因する可能性が高いと考えられる。

コントロールマウスと MG-SIRP cKO マウスについて、定常状態での概日リズムや活動量を調べるために Home cage activity の測定を行った。若いマウスも老化マウスも、遺伝子型によらず、日中 (飼育室ライト点灯時の 6:00-18:00) は活動量が少なく、夜間 (ライト消灯時の 18:00-6:00) に活動量が多くなる、というマウスにとって正常な概日リズムが見られた。どちらの遺伝子型マウスも老化に伴う活動量の低下が認められたが、遺伝子型による活動量や概日リズムに有意な差は見られなかった。

これらの結果から、ミクログリアの SIRP 欠損により、加齢性の運動学習障害が改善されることが強く示唆された。ホームケージアクティビティやローターロッドテスト初回の試行成績に違いがないことから、遺伝子型の違いが基本的な運動性に影響を与えておらず、学習効果特異的に違いが生じている可能性が高い。SIRP 欠損ミクログリアは脱髄損傷に対して保護的に作用することを見出しているが (Sato-Hashimoto et al., 2019) SIRP 欠損ミクログリアは、加齢性の脳機能障害に対しても保護的作用をもつ可能性が考えられる。

老化による MG-SIRP cKO マウスの白質機能をロッド型複雑ランニングホイールで検討するために、まず、老化前の若い時期に検討した (図 2)。MG-SIRP cKO マウスは、ロッド間隔が不規則な高難易度の複雑ホイールでのランニングで有意に低い成績を示し、予想外にミクログリア SIRP 欠損が白質機能を障害する可能性が浮上した。今回は老化前のマウスの解析のため、老化への影響 (保護作用の有無) は、老化後のマウスで改めて検討を行う予定である。

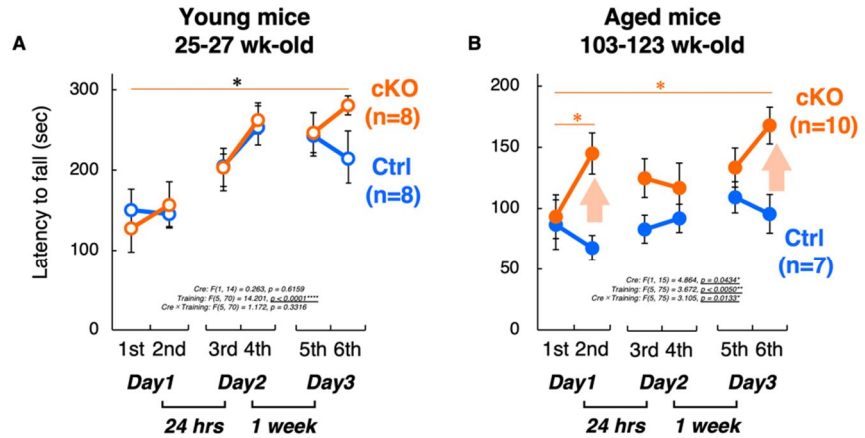


図 1 ローターロッドテストによる加齢とミクログリア SIRP 欠損の影響の検討

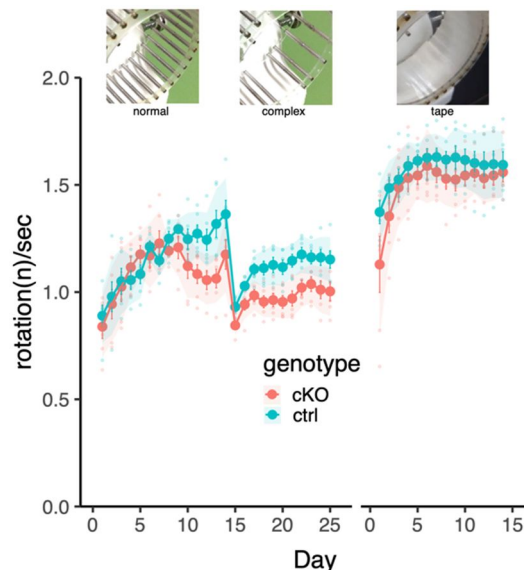


図 2 ランニングホイールによるミクログリア SIRP 欠損の影響の検討

(2) 小脳解析

運動学習に重要な中枢の一つである小脳で、活性化マイクログリアマーカーである CD11c とマイクログリアマーカーである Iba1 の二重免疫染色を行った。MG-SIRP cKO マウスでは、前脳白質特異的に CD11c 陽性マイクログリアが増加するが、小脳の白質では週齢によらず、Control マウスと MG-SIRP cKO マウスの間で CD11c 陽性マイクログリアの出現に有意差はなく、SIRP 欠損による CD11c 陽性マイクログリアの有意な増加は確認できなかった。ただし、加齢に伴う CD11c 陽性の老化マイクログリアの増加は両方の群で確認された。一方で、小脳からの出力を担うプルキンエ細胞の投射先である小脳核では、老化後のコントロールマウスよりも、老化後 MG-SIRP cKO マウスの方が、加齢に伴う CD11c 陽性マイクログリア出現が有意に増加することが認められた。老化していない Adult グループのマウスでは両者に違いは認められなかった。前脳とは異なり、小脳では、SIRP 欠損により白質特異的な CD11c 陽性マイクログリア増加は見られなかったが、老化後小脳核での CD11c 陽性マイクログリア増加は、MG-SIRP cKO マウスの加齢性運動学習障害の改善に関わる可能性が考えられる。

小脳で老化表現型について、MG-SIRP cKO マウス小脳組織で、加齢によるプルキンエ細胞数の

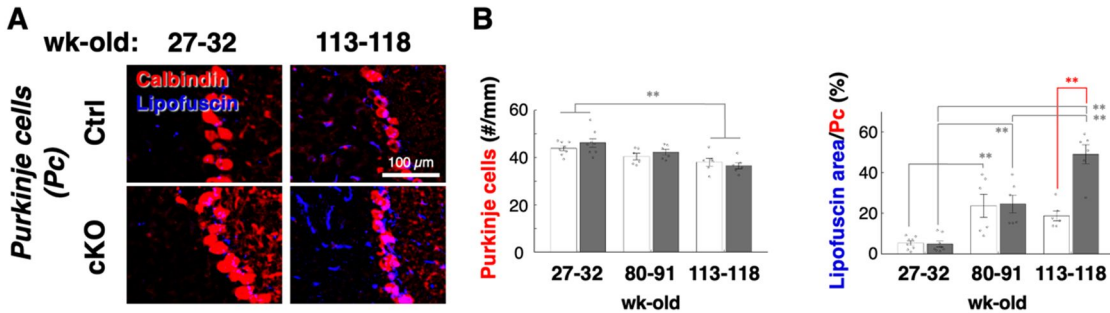


図3 小脳における老化表現型の解析

減少を検討した(図3)。プルキンエ細胞のマーカーCalbindinで免疫染色して観察した結果、加齢に伴う減少は確認できたが、遺伝子型による違いは確認できなかった。また、老化色素であるリポフスチン様色素の蓄積について、リポフスチンが示す自家蛍光により観察した。プルキンエ細胞内や小脳核領域でのマイクログリアにおいて、加齢に伴うリポフスチン様色素の蓄積増加が確認できた。また、予想外に MG-SIRP cKO マウスでは、むしろ有意にその蓄積が増加していた。これらの結果から、SIRP 欠損マイクログリアは、小脳組織においてプルキンエ細胞の減少やリポフスチン蓄積を含む脳老化の全体を抑制しているわけではなく、それ以外の何らかの特定の老化ダメージに対して保護作用を示すのではないかと考えている。

(3) 遺伝子発現解析

老化後の小脳全体から調製した total RNA の解析の結果、老化や神経損傷に関わる遺伝子として、MG-SIRP cKO マウスで発現が有意に増加していた遺伝子として *Gpnmb*, *Gh* などがあった。*Gpnmb* は神経保護作用が報告されており、*Gh* は加齢とともに減少するとされている。これらの遺伝子が MG-SIRP cKO マウスの抗老化作用に関わる可能性がある。また、MG-SIRP cKO マウスで減少していた遺伝子として *Sgk1*, *Hspa1b*, *Nr4a3* などがあった。これらの遺伝子はストレスや炎症に反応して発現量が増加することから、老化 MG-SIRP cKO マウスはコントロールと比較して、老化による細胞ストレスや炎症傾向が少ない可能性が考えられる。

老化小脳の解析とは別に、SIRP 欠損マイクログリアの特性を検討するために、若い MG-SIRP cKO マウスの脳内で CD11c 陽性マイクログリアが多く現れる白質組織から total RNA を調製し、RNA-seq 解析を行った(図4)。また同様の解析を若い野生型マウスと老化後の野生型マウスでも行い、野生型マウスの加齢による白質における遺伝子発現変化を検討した。その結果、MG-SIRP cKO マウスの白質遺伝子発現プロファイルは、老化後の野生型マウスと類似しており、若いうちから老化様のプロファイルを示すことがわかった。変化していた遺伝子の多くがマイクログリアで発現が報告されているものであり、また、アルツハイマー病(AD)や老化後に現れる CD11c 陽性マイクログリア(Disease-Associated

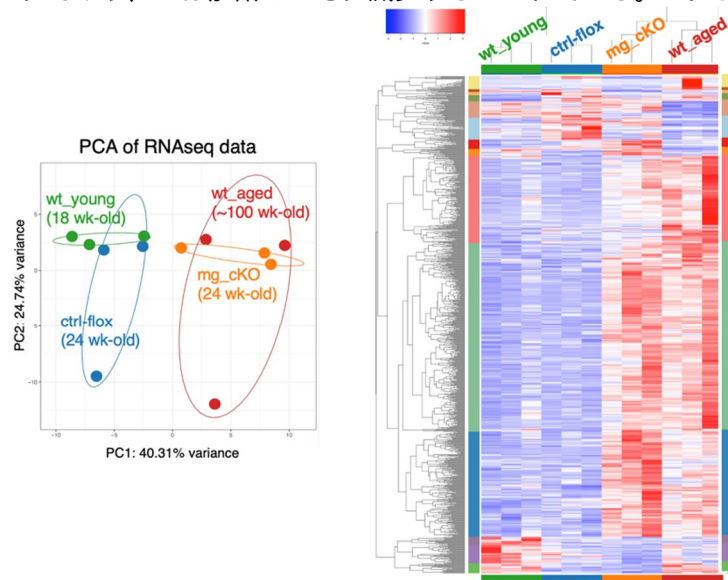


図4 白質 RNA-seq 解析

Microglia: DAM)の特徴と一致する遺伝子の変化も多く見られたことから、白質組織の遺伝子プロフィールには SIRP 欠損ミクログリアの特性が多く含まれていると考えられた。

白質組織ではミクログリア以外に由来する遺伝子も多く含まれるため、老化後の MG-SIRP cKO マウスの全脳からソーターで単離したミクログリアで RNA-seq 解析を行った。老化後コントロールとの比較で得られた有意な変動遺伝子は、減少しているものが多く(213 個)、増加しているものは少なかった(34 個)。Gene Ontology 解析の結果、老化 MG-SIRP cKO で減少が認められた DEGs には、好中球の脱顆粒や滲出、炎症性応答、白血球の遊走などの GO を持つ遺伝子が有意に多く含まれることが分かった。これらの結果から、老化後の SIRP 欠損ミクログリアにおいて、炎症性応答がコントロールに比べて抑制されている可能性がある。また、老化後 SIRP 欠損ミクログリアで増加した遺伝子には、免疫応答抑制などの GO を持つ遺伝子が有意に多く、SIRP 欠損ミクログリアでは、これらの遺伝子機能が亢進する可能性が高いと考えられた。

RNA-seq 解析の対象が白質組織とミクログリア画分であるため、単純に比較はできないが、SIRP 欠損により白質ミクログリアは老化タイプの遺伝子プロフィールを示すが、老化後には炎症性が抑制されているのかもしれない。MG-SIRP cKO マウスの若い白質組織と老化後ミクログリア画分の解析とで共通に増加していた遺伝子には、*Gpnmb*, *Cst7*, *Pdcd1*, *Atp6v0d2*, *Fcrls* の5つであった。これらの遺伝子の3つ(*Gpnmb*, *Cst7*, *Pdcd1*)は免疫抑制に関連するものであり、SIRP 欠損ミクログリアでは、週齢にかかわらず(若い時期から加齢後まで)、これらの分子機能が亢進していることが予測され、SIRP 欠損ミクログリアの保護作用あるいは抗老化作用と関連する可能性も考えられる。特に *Gpnmb* は小脳マイクロアレイでも増加が認められており、SIRP 欠損ミクログリアに特徴的に強く発現する遺伝子である可能性が高い。*Gpnmb* は神経損傷保護作用が報告されており、現時点で、SIRP 欠損ミクログリアの保護作用、抗老化作用に関わる因子の候補の1つとして考えている。

MG-SIRP cKO マウスの白質における遺伝子プロフィールの一部は、AD の脳で出現する DAM との類似性が認められた。DAM の誘導には膜タンパク質 Trem2 が必須で、DAM では Trem2 の発現が亢進する。そこで、MG-SIRP cKO マウスの脳組織を解析したところ、白質のミクログリアにおいて、SIRP 欠損により Trem2 の発現が増加することが認められた。このことから、SIRP は Trem2 の発現制御を介して DAM 様ミクログリアの出現を制御するキーファクターである可能性が新たに見出された。

(4) AD とミクログリア SIRP の関連検討

AD に対する保護的作用が想定される DAM と SIRP 欠損ミクログリアの類似性に基づき、AD 病態に対するミクログリア SIRP 欠損の影響の検討を行った。SIRP 欠損させた AD モデルマウスと SIRP が野生型の AD モデルマウスの脳サンプルを比較し、アミロイド斑の蓄積と DAM 様ミクログリアの出現を免疫組織化学的解析で検討したが、これまでにアミロイド斑の大きさや数に明らかな違いは見出せていない。また、アミロイド斑の部分に DAM 様の CD11c 陽性ミクログリアの出現を確認したが、SIRP 欠損による違いは認められなかった。これらの結果は、SIRP 欠損ミクログリアが、アミロイド蓄積へは影響しないことを示していると考えられる。ただし、現在の解析は、サンプル数や定量的解析が十分ではないため、今後さらにデータ収集と解析を継続する予定である。

(5) ヒト遺伝子解析にむけた多型検出法の検討

SIRP 遺伝子内の一塩基置換 SNP である rs1057114 (G/C) を手掛かりに、PCR-RFLP 法で SIRP のミスセンス多型 (V1 タイプ、V2 タイプ) を区別するための PCR プライマーを設計した。V1、V2 タイプの両方を増幅可能で、かつ、SIRP ファミリー分子である SIRP、SIRP 等の遺伝子と区別して SIRP 遺伝子を増幅可能なプライマーをデザインした。PCR 産物を合成後、制限酵素 SmaI で処理し、アガロースゲル電気泳動を行ったところ、SmaI で切断されるアレル(rs1057114*G) と切断されないアレル(rs1057114*C) が区別可能であることが確認できた。今後、実際に PCR 産物の塩基配列を直接解析して、PCR-RFLP 法の結果が V1 タイプ、V2 タイプの違いを正しく反映していることを確認した上で、ヒト SIRP 遺伝子多型が老化による脳機能変化に与える影響の解析に用いる予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Jingu D, Iino M, Kawasaki J, Urano E, Kusakari S, Hayashi Y, Matozaki T, Ohnishi H.	4. 巻 569
2. 論文標題 Protein tyrosine phosphatase Shp2 positively regulates cold stress-induced tyrosine phosphorylation of SIRP in neurons.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 72-78
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2021.06.084	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 Watanabe M, Kaneko Y, Ohishi Y, Kinoshita M, Sakairi T, Ikeuchi H, Maeshima A, Saito Y, Ohnishi H, Nojima Y, Matozaki T, Hiromura K.	4. 巻 22
2. 論文標題 Importance of methodology in the evaluation of renal mononuclear phagocytes and analysis of a model of experimental nephritis with Shp1 conditional knockout mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep	6. 最初と最後の頁 100741
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrep.2020.100741	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14件（うち招待講演 2件／うち国際学会 6件）

1. 発表者名 大西浩史
2. 発表標題 タンパク質チロシンホスファターゼを制御する細胞間相互作用シグナルの機能解析
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富山飛鳥, 今井武史, 横田大輔, 川崎穰二, 森谷晃, 飯野美香, 森田紋子, 浦野江里子, 林由里子, 橋本美穂, 大西浩史
2. 発表標題 貪食チェックポイント分子によるミクログリア活性化と脳老化の制御
3. 学会等名 第19回生体機能研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川崎穰二, 渡辺佑美, 神宮大輝, 飯野美香, 茂田井彩香, 河野大希, 浦野江里子, 大西浩史
2. 発表標題 神経細胞における低温誘導性SIRP チロシンリン酸化メカニズムの解析
3. 学会等名 第67回北関東医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富山飛鳥, 横田大輔, 今井武史, 川崎穰二, 森谷晃, 飯野美香, 森田紋子, 浦野江里子, 林由里子, 橋本美穂, 大西浩史
2. 発表標題 ミクログリア活性化チェックポイント分子による脳老化制御
3. 学会等名 第67回北関東医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Asuka Tomiyama, Daisuke Yokota, Takeshi Imai, Joji Kawasaki, Akira Moriya, Mika Iino, Ayako Morita, Eriko Urano, Yuriko Hayashi, Miho Hashimoto, Hiroshi Ohnishi
2. 発表標題 Lack of the check point signal for microglial activation improves age-related motor learning deficits
3. 学会等名 The 14th International Conference on Protein Phosphatase (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Joji Kawasaki, Yumi Watanabe, Daiki Jingu, Mika Iino, Ayaka Motai, Taiki Kono, Eriko Urano, Hiroshi Ohnishi
2. 発表標題 Inhibitory effect of ethacrynic acid to low temperature-induced tyrosine phosphorylation of SIRP
3. 学会等名 The 14th International Conference on Protein Phosphatase (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Daiki Jingu, Joji Kawasaki, Taiki Kono, Mika Iino, Eriko Urano, Yuriko Hayashi, Hiroshi Ohnishi
2. 発表標題 Contribution of tyrosine phosphatase activity to the regulation of low temperature-induced tyrosine phosphorylation of SIRP
3. 学会等名 The 14th International Conference on Protein Phosphatase (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroshi Ohnishi
2. 発表標題 The Role of Signal Regulatory Protein in the Brain
3. 学会等名 4th Taiwan-Japan Bilateral Conference on Phosphatase (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Ohnishi, Yuriko Hayashi, Miho Sato-Hashimoto, Daisuke Yokota, Ayuto Shimoda, Hiromi Nagai, Riho Toriba, Ayano Horikoshi, Miho Akaike, Hiroshi Ohnishi
2. 発表標題 A check-point molecule that controls activation phase of microglia
3. 学会等名 A check-point molecule that controls activation phase of microglia (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水谷 瑠依、富山 飛鳥、今井 武史、松下 紗世子、森田 紋子、浦野 江里子、橋本 美穂、林 由里子、的崎 尚、大西 浩史
2. 発表標題 加齢による運動学習能低下が改善するミクログリア特異的SIRP 欠損マウスにおける遺伝子発現解析
3. 学会等名 Neuro2022 (第45回日本神経科学会, 第65回日本神経化学会大会, 第32回日本神経回路学会大会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今井 武史、富山 飛鳥、水谷 瑠依、松下 紗世子、森田 紋子、浦野 江里子、神宮 大輝、林 由里子、的崎 尚、大西 浩史
2. 発表標題 ミクログリアにおけるCX3CR1とSIRP の機能的相互作用
3. 学会等名 Neuro2022 (第45回日本神経科学会, 第65回日本神経化学会大会, 第32回日本神経回路学会大会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroshi Ohnishi
2. 発表標題 CD47-SIRP signal as a check point of microglia activation in the brain.
3. 学会等名 The Protein Phosphatases Conference (FASEB meeting) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takeshi Imai , Asuka Tomiyama, Sayoko Matsushita, Rui Mizutani, Daisuke Yokota, Eriko Urano, Ayako Morita , Yuriko Hayashi , Takashi Matozaki , Hiroshi Ohnishi
2. 発表標題 ミクログリア特異的 SIRP 欠損マウスにおける加齢性 運動学習能低下の改善
3. 学会等名 第64回日本神経化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今井武史、富山飛鳥、松下紗世子、水谷瑠衣、横田大輔、浦野江里子、森田紋子、橋本美穂、林由里子、大西浩史
2. 発表標題 脳老化に抵抗性を示すミクログリア特異的遺伝子改変マウスの解析
3. 学会等名 第10回 日本プロテインホスファターゼ研究会 学術集会
4. 発表年 2021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	山崎 恒夫 (Yamasaki Tsuneo) (80200658)	群馬大学・大学院保健学研究科・教授 (12301)	
研究分担者	林 邦彦 (Hayashi Kunihiko) (80282408)	群馬大学・その他部局等・理事 (12301)	
研究分担者	林 由里子 (Hayashi Yuriko) (90737438)	群馬パース大学・保健科学部・講師 (32309)	
研究分担者	橋本 美穂 (Hashimoto Miho) (90381087)	九州保健福祉大学・薬学部・准教授 (37604)	

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
---------	---------