

令和 4 年 4 月 27 日現在

機関番号：33101  
研究種目：基盤研究(C) (一般)  
研究期間：2019～2021  
課題番号：19K07004  
研究課題名(和文) 神経変性疾患特異的1型ミクログリアを標的としたアルツハイマー病治療法の開発  
  
研究課題名(英文) A strategy for Alzheimer's disease therapy by targeting neurodegenerative disease-associated one subtype of microglia  
  
研究代表者  
川原 浩一 (Kohichi, Kawahara)  
  
新潟薬科大学・薬学部・准教授  
  
研究者番号：10347015  
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、神経変性疾患特異的1型ミクログリア(Gpnmb陽性1型MG)を標的としたアルツハイマー病治療法の開発に関する研究を行った。9月齢のアルツハイマー病モデルマウスの記憶障害は、Gpnmb遺伝子が半減すると改善したが、Gpnmbが完全に欠損すると逆に悪化した。In vitroの実験系において、1型MGによるオリゴマー状アミロイド(o-A)のクリアランス活性は、9F5抗体により競合的に抑制された。この結果は、9F5抗原(truncated GPNMB)がo-Aの新規スカベンジャー受容体として機能することを示唆する。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究における重要な成果として、1型ミクログリアに発現する9F5抗原(truncated GPNMB)は、オリゴマー状アミロイドのスカベンジャー受容体であるという新規仮説を提示することができた。この成果は、オリゴマー状アミロイドやGPNMBが関わる難治性疾患の病態の解明、並びに治療薬の開発など、今後の応用研究につながる重要な知見であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we conducted a study on the development of a treatment for Alzheimer's disease targeting neurodegenerative disease-associated type 1 microglia (Gpnmb-positive type 1 MG). Memory impairment in 9-month-old Alzheimer's disease model mice improved when the Gpnmb gene was halved, but worsened when the Gpnmb gene was completely deficient. In an in vitro experimental system, the clearance activity of oligomeric amyloid (o-A) by type 1 MG was competitively suppressed by the 9F5 antibody. This result suggests that the 9F5 antigen (truncated GPNMB) functions as a novel scavenger receptor for o-A.

研究分野：神経化学

キーワード：アルツハイマー病 アルツハイマー病モデルマウス 1型ミクログリア オリゴマー状A 9F5抗体  
スカベンジャー受容体 Gpnmb欠損マウス Truncated GPNMB

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

患者数の多い孤発性アルツハイマー病 (AD) では、アミロイド  $\beta$  (A $\beta$ ) が蓄積され始めてから、何十年にもわたって無症状が続いたあと認知症が発症する。そのため、A $\beta$  を標的とした治療法には限界があることが臨床試験の成績からもわかってきた。したがって、A $\beta$  蓄積と認知症発症をつなぐプロセスを理解することが重要であり、真の治療標的分子を定めることが AD 創薬の課題となっている。

ミクログリア (MG) は、AD 病態では軽度認知障害 (MCI) の時期から活性化し、老人斑周囲に集積する。しかしながら、病変部位に集積した MG が、保護的な役割を果たすのか、傷害的な作用を示すのかは不明である。澤田らのグループや著者らのグループは、これまで、MG の多様性は、起源や性質が異なる複数の亜集団 (サブタイプ) が存在し、MG は、炎症性細胞としての性格の強い 1 型と、保護的な 2 型の少なくとも 2 種のサブタイプに分けられるのではないかと考え、解析を進めてきた。著者らはこの考えを一步進め、AD の新規治療法として、生体に備わった 2 型 MG の神経保護作用を誘導・賦活化することを企図し、それを実現するシーズとして IL-4/IL-13 誘導剤を見出した (*MedChem News (Essay)*, 2015)。

一方、AD 病態が進行した後期のステージでは、神経保護型の 2 型を活性化すると同時に、炎症性の 1 型 MG を選択的に抑制するアプローチも必要である。そこで著者らは、まず 1 型 MG に特異的に発現する分子を同定するために、1 型 MG 特異的モノクローナル抗体 9F5 を開発した (特許第 4815610 号; *Glia*, 2016)。また、その抗原分子は 1 型膜貫通タンパク質の Glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B (GPNMB, 別名オステオアクチビン) であることを同定し、*in vivo* で役割を解明するために、その遺伝子の欠損マウスを開発した (*Glia*, 2016)。9F5 抗体はヒト AD 患者の海馬切片において免疫反応陽性であったことから (未発表データ)、truncated GPNMB 陽性 1 型 MG は、AD 病態において何らかの役割を果たすことが示唆された。そのため、AD モデルマウス (APP23) と *Gpnmb* 欠損マウスとの交配を行い、*Gpnmb* の遺伝子量を減少させた場合、AD 病態がどのように変化するかを調べた。これまでの検討の結果、*Gpnmb* の遺伝子量を半減させると、9 月齢の AD モデルマウス (APP23) の記憶障害が有意に改善された ( $p < 0.01$ ,  $N = 10 \sim 15$ , 第 29 回レチノイド研究会学術集会, 熊本, 2018.10.27)。すなわち、GPNMB 陽性 1 型 MG は、AD 病態 (記憶障害) を悪化させることが明らかとなった。これは、膜タンパク質である GPNMB が、AD の治療標的分子となる可能性を秘めており、重要な知見であると考えられる。

一方、ごく最近欧米のグループは、AD 病態の進行に伴い、老人斑周囲に出現する新規の MG サブタイプを同定し (神経変性疾患特異的 MG (DAM) と名付けられた)、そのマーカー遺伝子として *Gpnmb* を同定した (*Cell*, 2017; *Immunity*, 2017)。この DAM と著者らが見出した 1 型 MG は、類似性がある、もしくは同一の細胞であると考えられる。しかしながら、この MG 亜種が、AD 病態に寄与するか、創薬の標的細胞となりうるかは全く分かっていない。また DAM は、AD 病態において、むしろ保護的な役割を果たすと予想されている状況である (*Cell*, 2018)。

## 2. 研究の目的

この状況をふまえ、本研究課題の核心をなす問いは、*Gpnmb* 陽性 1 型 (神経変性疾患特異的) MG が AD の治療標的となりうるかである。この問いに対し、世界中の研究者が解明を急いでいる。本研究では、著者らのアドバンテージを活かし、A $\beta$  プラーク周囲の 1 型 MG に発現する 2 つの機能分子 (GPNMB, レチノイド受容体) に注目し、上記問いを明らかにする。

## 3. 研究の方法

### (1) アルツハイマー病 (AD) の病態形成における GPNMB の寄与

A $\beta$  前駆体タンパク質 (APP) を過剰発現させた雄性の APP23 マウスと雌性 *Gpnmb*<sup>+/-</sup>マウスを交配させることで、APP;*Gpnmb*<sup>+/-</sup>、APP;*Gpnmb*<sup>+/+</sup>、*Gpnmb*<sup>+/-</sup>、および *Gpnmb*<sup>+/+</sup>マウスを作出した。これらの 4 種のマウスの認知機能と AD 病理を比較した。A $\beta$  プラークは 9 月齢で蓄積し、同月齢で認知機能も障害されているため、9 月齢を実験に用いた。空間認知能力は、モリス水迷路試験を用いて評価した。これまでの予備検討の結果と同様に、9 月齢の APP;*Gpnmb*<sup>+/-</sup>マウスは、同腹仔の APP;*Gpnmb*<sup>+/+</sup>マウスと比べて、空間認知障害が改善しているかどうかを調べた。これらの結果が、別の APP マウス (5xFAD) でも再現されるかを調べた。さらに、*Gpnmb* を完全に欠失させたマウスでも再現されるかどうかを確かめるために、9 月齢の APP;*Gpnmb*<sup>-/-</sup>と APP;*Gpnmb*<sup>+/+</sup>を作出し同様に行動解析を行った。

### (2) GPNMB のパターン認識受容体 (A $\beta$ 受容体) としての解析

最近、皮膚樹状細胞やマクロファージに発現する GPNMB タンパク質は、繊維状構造を有する皮膚糸状菌やカーボンナノチューブを認識し、インフラマソームを活性化することで、IL-

1 $\beta$  や TNF $\alpha$  の分泌を増大させることが報告された (*J Immunol*, 2009; *Nat Commun*, 2018)。GPNMB がパターン認識受容体 (繊維状 A $\beta$  受容体) として機能するか、そして IL-1 $\beta$  分泌に寄与する分子であるかを、<sup>125</sup>I 標識 o-A $\beta$  を用いた degradation/association assay 法 (*J Immunol*, 2008; *J Alzheimers Dis*, 2014) と IL-1 $\beta$  ELISA 法により調べた。初代培養 1 型ミクログリアは、著者らが開発した方法に従い調製した (*J Immunol*, 2008; *Glia*, 2016)。ヒト iPS 細胞由来ミクログリア様細胞は、Takara 社より購入したものを使用した (Cellartis Microglia)。

#### 4. 研究成果

本研究で得られた主な成果を以下に記す。

##### (1) アルツハイマー病 (AD) の病態形成における GPNMB の寄与

A $\beta$  前駆体タンパク質 (APP) とプレセニン-1 (PS-1) を過剰発現させた雄性の 5xFAD マウスと雌性 Gpnmb<sup>+/-</sup>マウスを交配させることで、9 月齢の 5xFAD;Gpnmb<sup>+/-</sup>、5xFAD;Gpnmb<sup>+/+</sup> (5xFAD)、Gpnmb<sup>+/-</sup>、および Gpnmb<sup>+/+</sup> (WT) マウスを作出した。これらの 4 種のマウスの空間認知能力を、モリス水迷路試験を用いて調べた。Training trial において 9 月齢の 5xFAD マウスは、WT マウスに比べ、空間学習能力に障害が認められた。一方、5xFAD;Gpnmb<sup>+/-</sup>マウスでは 5xFAD マウスに比べて空間学習障害の改善がみられた。また probe test においても、5xFAD;Gpnmb<sup>+/-</sup>マウスでは空間認知障害の改善傾向がみられた。以上のことから、2 つの AD モデルマウス (APP23, 5xFAD) において、Gpnmb 遺伝子を半減させると、空間記憶障害が改善されることが強く示唆された。

ところが、最近さらに解析を推し進めたところ、予想に反して、Gpnmb 遺伝子が完全に欠損すると AD モデルマウスの空間認知障害は改善せず逆に悪化することが判明した (投稿準備中)。すなわち、GPNMB 分子は、AD 病態に対して善と悪の二面性を有することが示唆された。

以上の結果をまとめると、GPNMB のシグナル (量) が過剰になると病態が悪化する一方、GPNMB の機能を完全に抑えると GPNMB の本来の保護作用 (生理作用) も消失してしまう、という様な何らかの規則性の存在が示唆された。したがって、AD 治療を見据えた場合、GPNMB の機能を適切に制御し、病態の悪化に関わる分子機構 (あるいは毒性を担う GPNMB アイソフォーム) を同定することが重要となるが、GPNMB の二面的機能の分子機序は、全く不明である。本研究期間内に、そのメカニズムを解明することはできなかった。

##### (2) GPNMB のパターン認識受容体 (A $\beta$ 受容体) としての解析

① Truncated GPNMB を認識する 9F5 抗体は、ラット初代培養 1 型ミクログリアによる高分子量 (>25 kDa) オリゴマー状 A $\beta$ <sub>1-42</sub> の分解活性を競合的に阻害する

アルツハイマー病モデルマウスを用いた検討により、Gpnmb 遺伝子が AD 病態に寄与する分子であることが示唆されたが、どのようなメカニズムで GPNMB が AD 病態に関与するかは不明である。また、AD 病態において、毒性の本体とされているオリゴマー状の A $\beta$  (o-A $\beta$ ) と GPNMB の関係についても不明である。そこで本研究では、<sup>125</sup>I 標識 o-A $\beta$ <sub>1-42</sub> を調製し、GPNMB が 1 型ミクログリアによる o-A $\beta$  のクリアランス過程に何らかの影響を及ぼすかを調べた。

Gpnmb 遺伝子欠損ミクログリアと野生型ミクログリアを調製し、o-A $\beta$  のクリアランス能に差が見られるかを調べた。o-A $\beta$  のクリアランス活性は、これまで著者らが開発した方法 (*J Immunol*, 2008; *J Alzheimers Dis*, 2014) により調べた。すなわち、A $\beta$ <sub>1-42</sub> · HCl 塩から o-A $\beta$  を調製した後、Iodogen 法を用いて o-A $\beta$  を <sup>125</sup>I 標識した。1 kDa cut off の透析膜を用いて free の <sup>125</sup>I を除去した後、<sup>125</sup>I 標識 o-A $\beta$ <sub>1-42</sub> を Gpnmb 欠損マウスと野生型マウスから調製した 1 型ミクログリアに添加し、<sup>125</sup>I 標識 o-A $\beta$ <sub>1-42</sub> の取り込み分解活性を調べた。その結果、Gpnmb 欠損マウス由来の 1 型ミクログリアは、野生型 1 型ミクログリアに比べて、<sup>125</sup>I 標識 o-A $\beta$  の分解活性が有意に低いことを見出した。このことより、1 型ミクログリアに発現する GPNMB は、o-A $\beta$  のクリアランスに寄与する分子であることが明らかとなった。

しかしながら、この解析に用いた <sup>125</sup>I 標識 o-A $\beta$ <sub>1-42</sub> には、オリゴマーだけでなく、未重合のモノマー A $\beta$ <sub>1-42</sub> も混入しているため、厳密にオリゴマーのみを分画したサンプルを調製し、degradation/association assay を行う必要がある。

そこで本研究では、混入する未重合のモノマー A $\beta$ <sub>1-42</sub> を取り除くために、25 kDa cut off の半透膜で透析した後、アッセイを行った。コントロールとして、これまで使用してきた 1 kDa cut off の半透膜で透析したサンプルをアッセイに用いた。また、flow cytometry での予備検討により、著者らが開発した 9F5 抗体は、ラット 1 型ミクログリアの細胞表面に発現する truncated GPNMB を認識することが明らかとなっているため、<sup>125</sup>I 標識 o-A $\beta$ <sub>1-42</sub> と 1 型ミクログリアの相互作用に、9F5 抗体が介入できるかを調べた。

その結果、truncated GPNMB を認識する 9F5 抗体は、ラット 1 型ミクログリアによる高分子量 (>25 kDa) オリゴマー状 A $\beta$ <sub>1-42</sub> の分解活性を競合的に阻害することが明らかとなった。データを次頁の図 1 に示す。この結果は、ラット 1 型ミクログリアに発現する truncated GPNMB はオリゴマー状 A $\beta$ <sub>1-42</sub> の新規スカベンジャー受容体として機能することを示唆する。

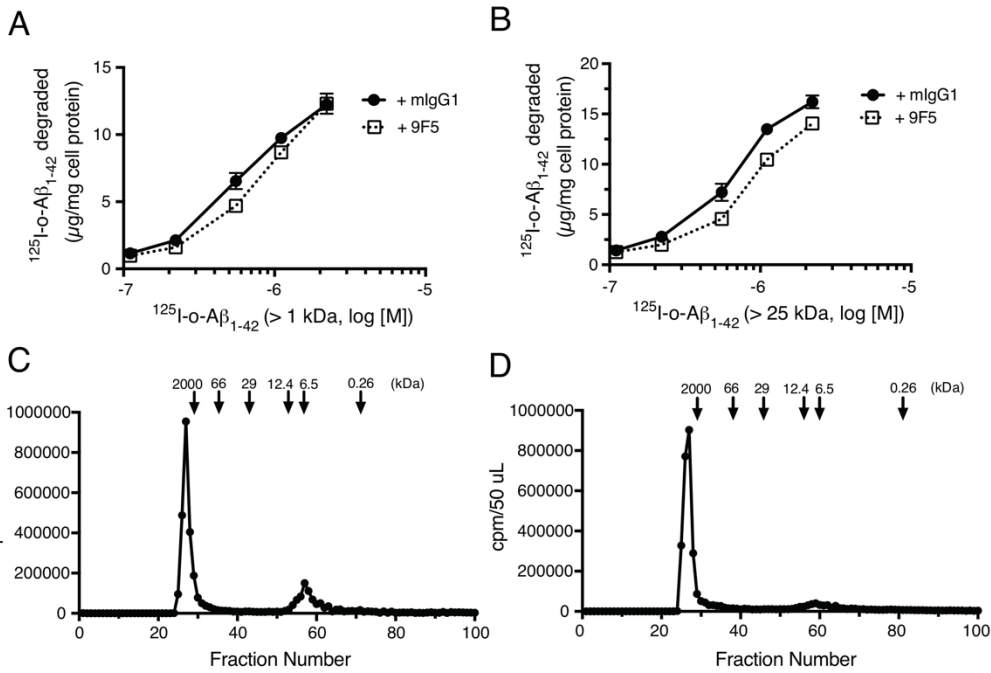


図 1. Truncated GPNMB を認識する 9F5 抗体はラット初代培養 1 型ミクログリアによる高分子量 (>25 kDa) オリゴマー状  $A\beta_{1-42}$  の分解活性を競合的に阻害する。

(A, B) 9F5 抗体 (10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) あるいはコントロール抗体 mIgG1 (15H6, 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) の存在下で種々の濃度 (0.5, 1, 2.5, 5, 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) の  $^{125}\text{I}$  標識  $\text{o-A}\beta_{1-42}$  (A, >1 kDa; B, >25 kDa) をラット初代培養 1 型ミクログリアへ添加し、6 時間インキュベーションした後、 $^{125}\text{I}$  標識  $\text{o-A}\beta_{1-42}$  の分解活性を測定した。  
(C, D) 上記 A, B のアッセイに使用したリガンド ( $^{125}\text{I}$  標識  $\text{o-A}\beta_{1-42}$ ) をそれぞれゲル濾過クロマトグラフィーで分析した (C, 1 kDa cut off の半透膜で透析し実験 A に用いたサンプル; D, 25 kDa cut off の半透膜で透析し実験 B に使用したサンプル)。

今後は、この新規仮説を検証するために、 $4^\circ\text{C}$  90 min での binding assay が必要とされる。また、図 1B で用いた  $^{125}\text{I}$  標識  $\text{o-A}\beta_{1-42}$  には、少量の monomer  $A\beta_{1-42}$  と fibrillar  $A\beta_{1-42}$  が含まれていることが、ゲル濾過クロマトグラフィーやオートラジオグラフィーの実験より明らかとなっている。そのため、今後は、 $^{125}\text{I}$  標識  $A\beta_{1-42}$  をゲル濾過クロマトグラフィーで分画し、よりピュアな高分子量  $\text{o-A}\beta_{1-42}$  を精製したあと、degradation/association, binding assay を行う必要がある。

## ②ゲル濾過クロマトグラフィーで精製した高分子量 $^{125}\text{I}$ 標識 $\text{o-A}\beta_{1-42}$ のミクログリアによる分解活性の測定

上述した通り、「9F5 抗原 (truncated GPNMB) は  $\text{o-A}\beta$  の新規スカベンジャー受容体である」という仮説を厳密に検証するためには、よりピュアな  $^{125}\text{I}$  標識  $\text{o-A}\beta_{1-42}$  を調製する必要がある。そこで本研究では、 $^{125}\text{I}$  標識  $\text{o-A}\beta_{1-42}$  を調製した後、Sephadex G-100 カラムを用いて 2000 kDa 付近に溶出する高分子量  $^{125}\text{I}$  標識  $\text{o-A}\beta_{1-42}$  を精製した。精製した高分子量  $^{125}\text{I}$  標識  $\text{o-A}\beta_{1-42}$  を用い

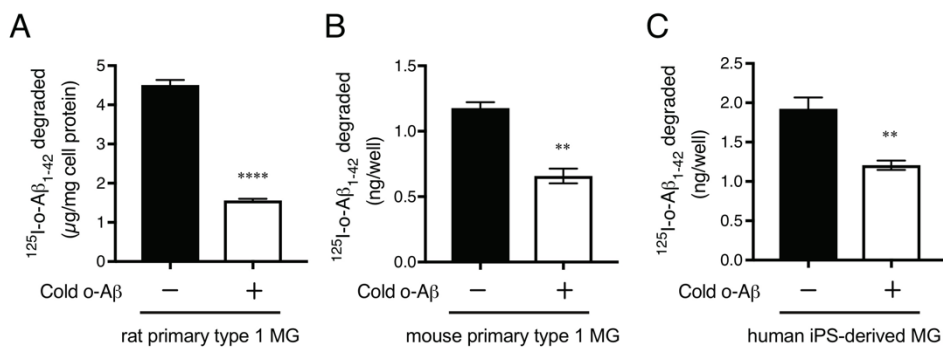


図 2. ゲル濾過クロマトグラフィーで精製した  $^{125}\text{I}$  標識  $\text{o-A}\beta_{1-42}$  のミクログリアによる分解活性の測定。

$^{125}\text{I}$  標識  $\text{o-A}\beta_{1-42}$  を調製した後、Sephadex G-100 カラムを用いて 2000 kDa 付近に溶出する高分子量の  $^{125}\text{I}$  標識  $\text{o-A}\beta_{1-42}$  を精製した。精製したピュアな高分子量  $^{125}\text{I}$  標識  $\text{o-A}\beta_{1-42}$  (A, 1.8  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ; B, 1.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ; C, 2.8  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) を、初代培養ラット 1 型ミクログリア (A, 24 well plate)、初代培養マウス 1 型ミクログリア (B, 48 well plate)、ヒト iPS 細胞由来ミクログリア (C, 96 well plate) に添加し、6 時間インキュベートした後、 $^{125}\text{I}$  標識  $\text{o-A}\beta_{1-42}$  の分解活性を測定した。また、hot の約 50 倍量の cold  $\text{o-A}\beta_{1-42}$  を添加することにより、それぞれの細胞における  $\text{o-A}\beta_{1-42}$  の特異的分解活性の有無を調べた。

て、初代培養ミクログリアにおける degradation assay の検討を行った。ミクログリア細胞は、9F5 抗体の影響を調べるために、ラット初代培養 1 型ミクログリアを用いた。また、ヒトミクログリアにおける GPNMB の寄与を検討するために、ヒト iPS 細胞由来ミクログリア細胞を用いた。さらに、Gpnmb 遺伝子を完全に欠損したミクログリア細胞と野生型ミクログリア細胞を比較するための予備検討として、マウス初代培養 1 型ミクログリアを用いた。その結果、ラット初代培養 1 型ミクログリア、マウス初代培養 1 型ミクログリア、ヒト iPS 細胞由来ミクログリアのいずれにおいても、<sup>125</sup>I 標識  $\alpha$ -A $\beta$ <sub>1-42</sub> の特異的なクリアランス活性が認められた。データを前頁の図 2 に示す。これらの細胞における 9F5 抗体の影響や、Gpnmb 遺伝子欠損の影響については、残された研究課題である。

### ③ラット初代培養 1 型ミクログリアにおけるオリゴマー状 A $\beta$ <sub>1-42</sub> と 9F5 抗原の局在の比較

最後に「9F5 抗原 (truncated GPNMB) は  $\alpha$ -A $\beta$  の新規スカベンジャー受容体である」という仮説を裏付けるために、ミクログリアにおいて  $\alpha$ -A $\beta$  と truncated GPNMB の局在が一致するかどうかを調べた。オリゴマー状 A $\beta$ <sub>1-42</sub> (1  $\mu$ g/ml) をラット初代培養 1 型ミクログリアへ添加し、2 時間インキュベーションした後、4%パラホルムアルデヒドで固定した。その後、ヒト A $\beta$ <sub>1-42</sub> の N 末端を認識する抗 A $\beta$ <sub>1-42</sub> 抗体とラット truncated GPNMB を認識する 9F5 抗体を一次抗体として、蛍光二重染色を行った。その結果、A $\beta$  と truncated GPNMB は、局在が一致することが判明した。

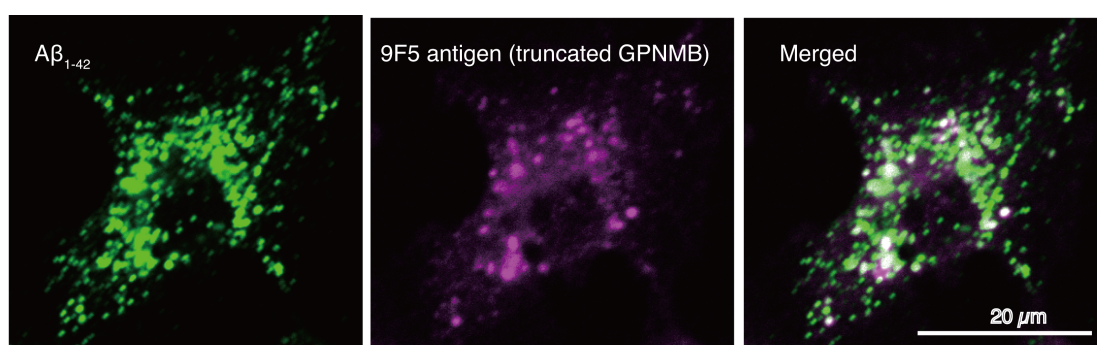


図 3. ラット初代培養 1 型ミクログリアにおけるオリゴマー状 A $\beta$ <sub>1-42</sub> と 9F5 抗原の局在の比較。

オリゴマー状 A $\beta$ <sub>1-42</sub> (1  $\mu$ g/ml) をラット初代培養 1 型ミクログリアへ添加し、2 時間インキュベーションした後、ヒト A $\beta$ <sub>1-42</sub> の N 末端を認識する抗 A $\beta$ <sub>1-42</sub> 抗体 (D54D2) とラット truncated GPNMB を認識する 9F5 抗体を用いることにより蛍光二重染色を行った。

本研究により、「9F5 抗原 (truncated GPNMB) は  $\alpha$ -A $\beta$  のスカベンジャー受容体である」という新規仮説を提示することができたが、本研究で用いたオリゴマー状 A $\beta$ <sub>1-42</sub> は、あくまでペプチド合成した人工的な化合物であるため、*in vivo* で産生される  $\alpha$ -A $\beta$  を GPNMB が認識するかどうかは不明である。そのため、AD モデルマウスなどを用いて、*in vivo* でも GPNMB が  $\alpha$ -A $\beta$  のスカベンジャー受容体として機能するかを検証する必要がある。これを検証する実験系において、著者らが開発した Gpnmb 欠損マウスは優れた威力を発揮してくれると考えられる。また、著者らが開発した 9F5 抗体は、海外の試薬メーカーが興味を持ってくださり、近い将来、どの研究者も入手可能になると思われる。GPNMB が関わる難治性疾患の病態の解明、並びに治療薬開発において 9F5 抗体が貴重なツールとして貢献することが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1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 Saida-Tamiya K, Tamiya M, Sekiya G, Isobe K, Kitazawa T, Isaka N, Matsukawa A, Kawahara K, Komuro A, Ishiguro M	4. 巻 29
2. 論文標題 Structural requirements of cholenamide derivatives as the LXR ligands	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioorg Med Chem Lett	6. 最初と最後の頁 1330-1335
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bmcl.2019.03.051	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 川原浩一	4. 巻 54(2)
2. 論文標題 神経変性疾患特異的 1 型ミクログリアとアルツハイマー病	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 54-58
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 川原浩一、小嶋雪菜、熊倉夏希、佐野正明、細貝恒太、山田拓実、長谷川拓也、前田武彦
2. 発表標題 9月齢5xFADマウスの記憶障害に及ぼすGpnmb遺伝子の影響
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川原浩一、中山 仁、長谷川拓也、前田武彦
2. 発表標題 新生仔ラット脳においてミクログリアはヘテロな細胞集団である
3. 学会等名 Neuro2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川原浩一、熊倉夏希、小嶋雪菜、長谷川拓也、前田武彦
2. 発表標題 アルツハイマー病モデルマウスにおけるGpnmb遺伝子の機能解析
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 竹谷豊、生城浩子、池田彩子、石川孝博、太田好次、小暮健太郎、瀧谷公隆、田中清、津川尚子、内藤裕二、野坂和人、福渡努、影近弘之、川原浩一ほか	4. 発行年 2021年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 672
3. 書名 ビタミン・バイオファクター総合事典	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<a href="http://www.nupals.ac.jp">http://www.nupals.ac.jp</a>
---

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	前田 武彦  (Maeda Takehiko)	新潟薬科大学・薬学部・教授  (33101)	

## 6. 研究組織（つづき）

	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	長谷川 拓也  (Hasegawa Takuya)	新潟薬科大学・薬学部・助手  (33101)	
研究協力者	長谷川 希愛  (Hasegawa Noa)	新潟薬科大学・薬学部  (33101)	
研究協力者	泉 大成  (Izumi Taisei)	新潟薬科大学・薬学部  (33101)	
研究協力者	熊倉 夏希  (Kumakura Natsuki)	新潟薬科大学・薬学部  (33101)	
研究協力者	小嶋 雪菜  (Kojima Yukina)	新潟薬科大学・薬学部  (33101)	
研究協力者	細貝 恒太  (Hosokai Kota)	新潟薬科大学・薬学部  (33101)	
研究協力者	山田 拓実  (Yamada Takumi)	新潟薬科大学・薬学部  (33101)	
研究協力者	佐野 正明  (Sano Masaaki)	新潟薬科大学・薬学部  (33101)	



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			
スイス	ノバルティス社			
米国	EMD Millipore社			
ドイツ	Merck KGaA社			