

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07529

研究課題名(和文) 認知症動物の神経細胞移植による認知機能改善にリーリン/エフリン経路が果たす役割

研究課題名(英文) Role of Reelin/Ephrin pathway for improvement of cognitive function of dementia animals by cell transplantation remedy

研究代表者

高井 憲治 (Takai, Kenji)

聖マリアンナ医科大学・医学部・教授

研究者番号：60121167

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：認知機能改善には海馬の神経再生とReelinシグナル伝達が重要である。治療をヒトiPS由来NSPC(神経幹・前駆細胞)の移植で行うが、Reelinと下流のシグナル伝達がどのように動いているのかを調べる。移植前後のReelin下流の細胞内シグナル伝達を調べ、NSPCの運命決定機構、定着機構、病気の回復における神経回路網形成機構を探る。NSPC移植が認知症マウスの神経回路の再構築をする可能性が高い。その過程でNSPCがReelinを産生し、宿主と移植細胞に作用して下流のDab1とAktをリン酸化し、その下流の細胞内シグナル伝達を経てEphrinB3がシナプス形成を活性化させる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルツハイマー型認知症の治療薬として新薬が相次いで承認された。中核症状の治療薬として、塩酸ドネペジルに加えて、同じくアセチルコリンエステラーゼ阻害薬(AChEI)であるガランタミン、リバスチグミンが承認され、さらにN-methyl-D-aspartate(NMDA)受容体拮抗薬であるメマンチンも承認された。いずれも効能・効果は「進行抑制」である。しかし、実際には「進行抑制」だけではなく様々な効果を認める。

研究成果の概要(英文)：Hippocampal neural regeneration and Reelin signaling are important for improving cognitive function. Treatment will be performed by transplanting human iPS-derived NSPC (neural stem/progenitor cells), and we explored how Reelin and downstream signaling work. We will investigate the intracellular signaling downstream of Reelin before and after transplantation to explore the mechanism of NSPC fate determination, colonization, and neural circuit formation in recovery. It was likely that NSPC transplantation will reconstruct the neural circuitry of dementia mice. In this process, NSPC produce Reelin, which acts on the host and transplanted cells to phosphorylate downstream Dab1 and Akt, and through downstream intracellular signaling, EphrinB3 activates synapse formation.

研究分野：神経疾患のメカニズム

キーワード：認知症 hiPS由来神経前駆細胞 細胞移植 Reelin Eph/ephrin経路 Reelin分泌細胞 海馬治療 神経再生

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

認知症有病率推定数学モデルによって、認知症患者数の推計を行うと、日本全国の65歳以上における認知症患者総数は、2020年の964万人から年々増加して、2070年には2,828万人となることが予測される結果となった。その約6割がアルツハイマー型認知症である。アルツハイマー病の最初の徴候の一つに記憶障害があり悪化し、他の認知能力の低下が明瞭になる。言語や論理的思考、感覚処理および意識的な思考障害が現れ、コミュニケーション能力の喪失をはじめとして、嚥下困難、排便・排尿障害などを見る。これらは脳の海馬や皮質の神経細胞の変性によってもたらされ、特にコリン作動性神経細胞の減少に対して抑制薬が用いられる。しかし症状進行の抑制である。そこでヒトiPS細胞(理研・細胞バンク:253G1株)由来の細胞を、ニューロン前駆細胞(NSPC)に誘導し、この細胞を認知症遺伝子組換えモデルマウス(Jackson Laboratory:PDAPP-Tg系、B6.Cg-Zbtb20<Tg(PDGFB-APP<sup>SwInd</sup>)20Lms>/2Mmjax)の海馬に移植する治療を行った。ヒトiPS細胞をNSPCに誘導する方法は以下の通りである。未分化ヒトiPS細胞をEB化(胚様体embryoid形成)の後、神経系への分化刺激(retinoic acid、sonic hedgehog、nogginを培地に添加)を施す。これをモデルマウスの頭蓋を穿孔して注射針を立て、およそ海馬の歯状回門に注入した。するとMorris水迷路の認知機能パラメータ(学習、記憶、および空間作業力)の改善が見られた。すなわち、あらかじめ、上記モデルマウス中の遺伝子組換えマウスと野生型マウスで、水迷路試験の認知機能スコアを計測しておき、組換えマウスにヒトiPS細胞移植を施して再度計測すると、細胞移植した組換えマウスが野生型に匹敵する認知機能スコアを示した。これはNSPC移植が認知症マウスの神経回路の再構築をした可能性が高い。特に、移植されたヒトiPS細胞は、皮質および海馬においてChAT陽性コリン作動性ニューロンとVGAT陽性GABA作動性ニューロンの両方に分化した。神経伝達物質の受容体を発現するレシピエントニューロンが移植後に出現したこと。皮質と海馬の両方におけるアセチルコリン/7nAChR相互作用とGABA/GABAR相互作用の両方の回復が、認知症モデルマウスの認知機能障害の軽減につながった可能性があると考えられた。

2. 研究の目的

認知症モデルマウスにニューロン前駆細胞(NSPC)を脳の海馬歯状回の門に移植することにより認知症の治療を目的とする研究を行い、神経細胞の分化誘導方法の確立と認知機能回復を報告した。NSPCの移植後に、移植細胞はコリン作動性神経とGABA作動性神経に分化して、移植部位である歯状回と大脳皮質にも広く分布した。そうして皮質と海馬の両方におけるアセチルコリン/7nAChR相互作用とGABA/GABAR相互作用の両方の回復が、認知症モデルマウスの認知機能障害の軽減につながった可能性があると考えられた。

発生期の脳の層構造形成に関わるReelinは成体期における精神・神経疾患と関係すると報告されている。既に認知症でのReelinの役割が検討されている。認知症では、Reelinはアミロイド前駆タンパク質(APP)に直接結合することでアミロイド(A $\beta$ )ペプチド産生を減少させる。Reelinのヘテロ欠損マウスではReelin依存性シグナル伝達が減少しており、そのためA $\beta$ の蓄積が増大している。Reelinはプレシナプスからの神経伝達物質放出、シナプス形成を誘導する。Reelinは神経細胞膜上に発現するApoER2もしくはVLDLRに結合し、Fynキナーゼを活性化して細胞内タンパク質Dab1のチロシンリン酸化を誘導して、その下流の細胞内シグナル伝達分子を活性化し、シナプス形成、細胞遊走、接着因子発現、皮質の層構造形成をもたらす。NSPCが移植局所でReelinを作り、周囲の神経細胞に作用してシナプス形成を促進することにより認知症の改善をもたらすと考えられた。既にReelinの局所投与が正常マウスの認知能力を高め、Reelinの過剰発現は認知障害を改善したと報告されている。一方、アルツハイマー病患者の認知機能低下のメカニズムとしてオリゴマーA $\beta$ (oA)によるEphB2の枯渇が報告された。細胞表面のEphB2はephrinBと結合して双方向のシグナルを伝達し、神経細胞の細胞移動を調節し、シナプス形成と可塑性を誘導する。発生過程の脳においてEphB2は軸索発達、樹状突起の形態形成、およびその機能を亢進・増強させる。我々は認知症海馬において移植されたNSPCがReelinを産生し、その下流のDab1とAktをリン酸化することを観察したが、その下

Fig. 1. Reelin concentration in media during hiPS differentiation

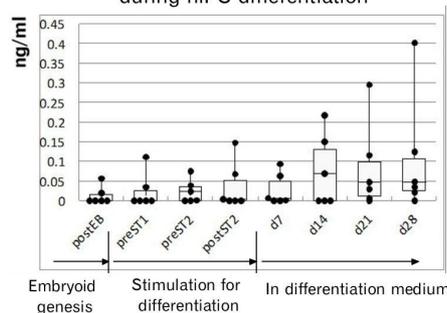


Table 1. Sampling of hiPS differentiation media toward NSPC

| Procedure                                     | Date and stage label             |
|---|----------------------------------|
| Undifferentiated colonies                     | D0                               |
| EB formation                                  | D4: post EB                      |
| FN coat dish                                  | D9: pre ST1                      |
| Differentiation stimuli with RA, Shh, and Nog | D11: pre ST2<br>D13: post ST2=d0 |
| Under culture for differentiation to NSPC     | d7, d14, d21, and d28            |

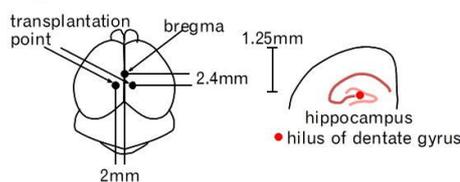
流で、さらにシナプス形成を活性化させ神経回路を再構築させると考えられた。Akt の下流にある c-AMP-response element binding protein ( CREB ) の活性化がその下流の遺伝子を活性化して神経分化や突起伸長を制御すると考えられた。最近、Reelin が ephrinB/EphB を直接活性化することが報告された。EphB は NMDA 受容体との相互作用を介してシナプスの発達を促進する。我々は ephrinB3 が認知症海馬でシナプス形成をもたらす可能性を追求し、そのシナプス形成を活性化させる機序を解明する。既に述べたが我々は認知症マウスで Reelin、リン酸化 Dab1 の低下を認めており、その結果として ephrinB/EphB の低下と EphA4 の増加を予想している。予備実験では NSPC 移植が Reelin、ephrinB の産生亢進をもたらした。即ち ephrinB3 が増加してシナプス形成をもたらす可能性が高い。一方、主に成体海馬で発現する EphA4 は神経伝達とシナプス可塑性を抑制する。EphA4 シグナル伝達の遮断は認知症マウスの海馬シナプス機能障害を改善する。ephrinB3 は脳室下帯での神経成熟分化に EphA4 受容体の機能を阻害することにより、細胞死を減らすことが報告されている。以上のような Eph/ephrin 経路の関与する神経系機能を解明する中で、神経障害への介入操作の可能性を見出したい。

### 3. 研究の方法

(1) アルツハイマー病( AD )に代表される認知症遺伝子組換えモデルマウス( Jackson Laboratory: PDAPP-Tg 系、B6.Cg-Zbtb20<Tg(PDGFB-APPSwInd)20Lms>/2Mmjax )、略称 J20。PDGF (platelet-derived growth factor; 血小板由来増殖因子) プロモーターを用いて家族性 AD の原因遺伝子変異が Amyloid ( A ) の前駆体タンパク質 ( amyloid precursor protein : hAPP ) での Indiana 型変異 ( V717F ) と Sweden 型変異 ( K670N、M671L ) をコードする遺伝子を導入したトランスジェニックマウス。

(2) ヒト iPS 細胞。理研細胞バンク、HPS0002 : 253G1 株。Oct3/4、Sox2、Klf4 導入。培養未分化 hiPS コロニーを維持。あらかじめ gelatin をコートし、MMC ( mitomycin C ) 処理した MEF ( マウス胎児線維芽細胞 ; mouse embryonic fibroblast ) を付着培養。ここに未分化ヒト iPS コロニーを、bFGF ( 塩基性線維芽細胞増殖因子 ; basic fibroblast growth factor ) を添加した細胞増殖培地とともにオーバーロードした。

Fig. 2. NSPC transplantation



(3) ヒト iPS 細胞 ( 253G1 ) から、神経幹・前駆細胞 ( NSPC : neural stem/progenitor cells ) への分化誘導。未分化コロニーから浮遊培養によって EB 化 ( 胚様体 embryoid 形成 ) し、fibronectin コートしたウェルプレートに付着培養 4 日、この間に retinoic acid、sonic hedgehog、noggin を 2 回添加して、得られた細胞群を NSPC として、マウス脳の歯状回門に移植した。また、vitro での分化を分化培地 ( N2 supplement、fibronectin 添加した細胞増殖培地 ) で培養した。

(4) 分化段階での NSPC からの Reelin 産生 ( Fig. 1 )、hiPS の分化段階を 8 段階でモニターし ( Table 1 )、培地をサンプリングした。後述のように、Reelin の培地濃度を ELISA で計測した。

(5) 認知症モデルマウスの遺伝子組換えマウス( Tg )と野生型マウス( Wt )の認知レベルを Morris の水迷路試験で計測し、Tg には NSPC 移植を海馬の歯状回門に行い ( Fig. 2 )、Wt には同じ海馬の部位に PBS を注入し、再度 Morris の水迷路試験で認知レベルを計測した。

(6) Morris の水迷路試験。認知機能が種々のパラメータで計測できた。直径 1m の円筒プールに温水 ( 26 ± 1 ) を満たした。用いるマウスは黒毛なので、トラッキングのために白いポスターカラーで水を白濁化した。プールに四分円を設定し、各四分円の水際に異なるマークを掲示した。テストは 3 種類のテストを 1 週間かけて施行した。第 1 日目は visible test。水面上の四分円の一つ、およそ四分円の真ん中にプラットホーム ( 逃避台 ) を設置し、水面上に岩礁を設け、プラットホームがあることが目に見えるようにした。他の四分円の水際からマウスを泳がせた。各マウスに覚えてもらうプラットホームの四分円を水際マークと連動させた。プラットホームに乗移るマウスが状況判断が優れたマウスと考えられ、水泳時間が反比例する。4 つの四分円に 0、1、2、3 とナンバリングする。0 は各マウスに割り当てられたプラットホーム設置四分円である。すなわち A、B、C、D のいずれかとなる。A ~ D の掲示位置は右回りに A B C D と設定して固定し、各マウスに覚えてもらうプラットホームを割り当てた。そして、試行毎に投入四分円をどこにするかを 1 ~ 3 の投入四分円番号で変化させる。まずマウス 1 には A を割り当

Fig. 3. Morris water maze test showed improvement in cognitive function after NSPC transplantation in Tg mice.

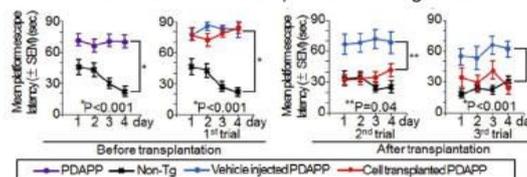


Fig. 4. Reelin/Eph/Ephrin commitment to NSPC therapy for AD mice

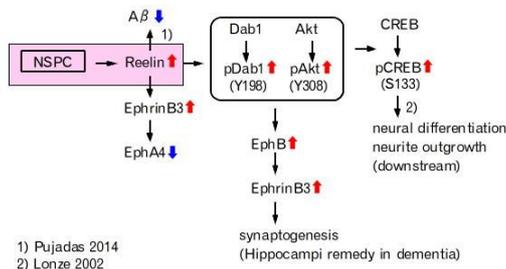
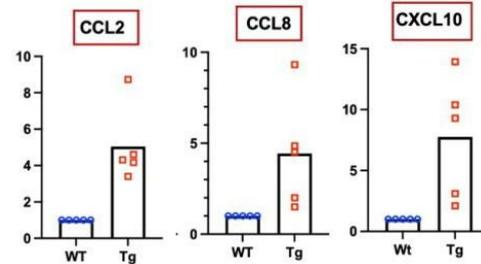


Fig. 5. Representative expressed chemokines in the brains of Tg and WT mice.



てると A=0 となり、投入四分円シークエンスとして 123123...を設定すると、A=0 から見て対角位置は 1=C、次の試行での投入四分円は右側の 2=D、次は左側の 3=B、となる。以下試行をこの順序で設定する。投入四分円シークエンスは第 1 日目は順行繰返しの 123123...とし、日を改める場合は他のシークエンス、213213...、321321...、13231323...のいずれかとした。このようにすることによりマウスに系統的な偏りができるだけ少なくなるようにした。試行数は訓練の観点から 8 回とした。第 2~5 日は hidden test。今度はプラットホームを水面下約 1cm に設定し、プラットホームが見えないようにした。第 1 日目と同様に四分円の水際から水面下プラットホームへの到達の時間を記録したが、試行数は各マウス 4 回とした。visible test、hidden test のパラメータは到達時間のほかに壁沿いの規定幅のバンド領域の滞在時間などがあり、いずれも認知力とは負の相関が想定された。第 6 日目は、probe test として、プラットホームを取り払い、割り当てられた四分円のプラットホームを横切った回数や、四分円領域の滞在時間、壁沿いの規定幅のバンド領域の滞在時間などを記録した。これらのパラメータの、認知力との正の相関は、横切った回数、滞在時間、負の相関は壁沿い滞在時間と想定された。

(7) ケモカインの動態。そもそもアルツハイマー型認知症に罹る原因として、Amyloid カスケード仮説がある。段階的な神経変性、および過剰リン酸化タウを構成するアミロイド (A ) 斑および神経原線維変化の発生、これを原因として認知機能が低下する。アルツハイマー病における神経変性の初期段階にはニューロンの喪失が含まれ、その後にシナプス障害が起こる。アルツハイマー病の発見以来、この病気の原因、分子メカニズム、および有望な治療法を概説する実質的な事実研究が表面化しているが、有効な治療法はまだ発見されていない。これは、AD の複雑な病因、明確に定義された分子メカニズムの欠如、および制約された診断リソースと治療選択肢に起因すると考えられる。前述の課題に対処するには、AD の根底にあるメカニズムを完全に理解し、効果的な治療戦略の設計と開発を容易にするために広範な疾患モデリングが不可欠である。過去数十年にわたる新たな証拠は、アルツハイマー病の発症における A とタウの重要な役割と、さまざまな分子経路および細胞経路へのグリア細胞の関与を裏付けている。

そこで、分子メカニズムの解明と部分的にせよ病態に迫る疾患モデリングの発見を目指し、ケモカインベースの部分的な発現を見た。以下のケモカインで、Tg および Wt の脳サンプルでの遺伝子発現を調べた。CCL2、Ccl8、CCL5、CCL7、CCL19、CCL20、CCL21、CXCL10、CXCL1、CXCL2、CXCL9、CXCL13、XCL1、CX3CL1。

#### 4. 研究成果

(1) ヒト iPS 細胞 (253G1) から、神経幹・前駆細胞 (NSPC : neural stem/progenitor cells) への分化誘導。

ヒト iPS の未分化コロニーは、EB 形成、Fibronectin コート培地上での、RA、Shh、Noggin 添加により、移植されたヒト iPS 細胞は、皮質および海馬において ChAT 陽性コリン作動性ニューロンと VGAT 陽性 GABA 作動性ニューロンの両方に分化したこと。神経伝達物質の受容体を発現するレシピエントニューロンが移植後に出現したことなどから、認知症マウスの神経回路が再構築された可能性が高い。実際、Morris 水迷路試験で、Tg マウスは、低い認知レベルから、NSPC 移植により、Wt マウスに匹敵する高い認知レベルを示した (Fig. 3)。

(2) 移植 NSPC による Reelin 分泌

認知症では、Reelin はアミロイド前駆タンパク質 (APP) に直接結合することで アミロイド (A ) ペプチド産生を減少させる。Reelin のヘテロ欠損マウスでは Reelin 依存性シグナル伝達が減少しており、そのため A の蓄積が増大している。Reelin はプレシナプスからの神経伝達物質放出、シナプス形成、Long-term potentiation (LTP) の形成を誘導する。Reelin は神経細胞膜上に発現する ApoER2 もしくは VLDLR に結合し、Fyn キナーゼを活性化して細胞内タンパク質 Dab1 のチロシンリン酸化を誘導して、その下流の細胞内シグナル伝達分子を活性化し、シナプス形成、細胞遊走、接着因子発現、皮質の層構造形成をもたらす。NSPC が移植局所で Reelin を作り、周囲の神経細胞に作用してシナプス形成を促進することにより認知症の改善をもたら

すと考えられた。すでに Reelin の局所投与が正常マウスの認知能力を高め、Reelin の過剰発現は認知障害を改善したと報告されている。これまでの研究で我々は認知症海馬において移植された NSPC が Reelin を産生し、その下流の Dab1 と Akt をリン酸化することを観察した。最近、Reelin が ephrinB/EphB を直接活性化することが報告された。予備実験では NSPC 移植が Reelin、ephrinB の産生亢進をもたらした (Fig. 4)。

以上のように、NSPC 移植による Tg マウスの認知障害改善には、NSPC による Reelin 産生・分泌が起点となっている。そこで、iPS から NSPC への分化段階で培地中の Reelin 濃度を ELISA により計測したところ、分化細胞からの Reelin の分泌が確かめられた (Fig. 1)。

### (3) 認知レベルの改善に関与する細胞遊走

NSPC の移植による神経系再構築には、移植 NSPC が修復すべき神経細胞部位まで遊走しなければならない。大脳皮質損傷による片麻痺マウスモデル (Hazama 2010) では損傷皮質は最初に CXCL12 (SDF1) を生成、カニクイザル ES 由来の神経細胞から成る移植片は脳内で CXCR4 を発現。SDF1 は *in vitro* で神経細胞における NCAM mRNA の発現を加速した。皮質全体に分布した神経細胞は、損傷した皮質に到達して、L1CAM、NCAM、および N-カドヘリンを広範囲に発現した。

ここで、Tg マウスおよび Wt マウスの脳内に、特異的に発現するケモカインがあるかどうかを 14 種類調べて見たところ、CX3CL1 (Fractalkine) では両者同レベルの発現が見られたが、他の 13 種類では Tg マウスの方が一貫して発現が高く 1.5~7.5 倍の発現であった (Fig. 5)。

いくつか背景の事象を整理したい。1 つは、血液脳関門 (BBB) 機能不全が、認知症や神経変性が発症する前のアルツハイマー病 (AD) の初期兆候として観察されていることである (Alkhalifa 2023)。BBB によって、神経毒性のある血液由来の破片、細胞、微生物病原体の脳への流入が阻止され、その破綻は、炎症反応や免疫反応と関連し、神経変性の複数の経路を開始し得る。全身循環に存在する因子からニューロンを保護し、適切なシナプスおよびニューロンの機能に必要な高度に調節された CNS 内部環境を維持する。BBB の破壊により、アルツハイマー病をはじめとした脳あるいは神経変性疾患において、ニューロン損傷、シナプス機能不全、ニューロン接続の喪失、神経変性が引き起こされる (Sweeney 2018)。BBB の破綻はケモカインやそれらのレセプターを備えた細胞の出入りももたらすと考えられる。さらに、AD の発症に寄与する重要な因子として、慢性的な免疫活性化が認められること (Mary 2024) も、ここで多くのケモカインが発現している一面と考えられる。

アミロイド カスケード仮説は、アルツハイマー病 (AD) の病因と病因の説明において重要な役割を果たしてきたが、この仮説を裏付ける実質的な証拠はあるものの、限界もある。第 1 に老人斑 (SP) と神経原線維変化 (NFT) は独立して発生する可能性があり、第 2 に SP と NFT は AD における神経変性の原因ではなく生成物である可能性がある。さらに、アミロイド経路の成分を標的とする薬剤や抗体を試験したランダム化臨床試験では結論が出ていない (Reitz 2012)。

最後に、AD を含んだ神経変性疾患への Eph/ephrin 系の関与に触れたい。以下 Guo (2020) による。A シナプス毒性を媒介し得る受容体として EphB2、EphA4 が同定されている。また、Eph ファミリーと膜アンカー型エフリンリガンドは、神経系の発達と成熟において重要な役割を果たしている。脳内の Eph は、樹状突起スパインの成熟、シナプス可塑性、およびニューロンとグリアのコミュニケーションを調節する。Eph とシナプス可塑性におけるその役割は、最近、AD を含むいくつかの神経疾患の病理に関与していると考えられている。オリゴアミロイド (oA) への曝露は、EphB2 と NMDAR の間の相互調節相互作用を通じて、海馬ニューロンの膜 EphB2 レベルを低下させる。oA は EphB2 のフィブロネクチンリピート領域に結合し、それによって EphB2 のエンドサイトーシスと分解を引き起こす。注目すべきことに、AD マウスモデルの歯状回領域における EphB2 の過剰発現は、LTP および認知記憶の障害を逆転させた。さらに、EphB2 の過剰発現は、oA によって誘導された AMPAR および NMDAR レベルの低下を回復させることができる。これらの保護効果は、EphB2 の細胞質尾部内の PDZ 結合モチーフに関連している可能性がある。EphA と EphB は、シナプス機能に関して相反する役割を持っている。最近の研究により、EphA4 と AD との関係が確立された。AD 患者のシナプトソームでは EphA4 mRNA レベルの増加が観察されている。EphA4 の沈着はヒト海馬の老人斑周囲の領域で観察され、AD 脳ではより大量の活性型 EphA4 が明らかである。最近の遺伝学的証拠により、EphA1 遺伝子がアルツハイマー病の感受性遺伝子座であることが特定され、標的配列決定によりイントロン 1 内の非同義変異 (P460L) が特定された (Vardarajan ら、2015)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 5件）

|   |                      |
|---|----------------------|
| 1. 著者名<br>Murayama MA, Shimizu J, Miyabe C, Yudo K, Miyabe Y  | 4. 巻<br>14           |
| 2. 論文標題<br>Chemokines and chemokine receptors as promising targets in rheumatoid arthritis  | 5. 発行年<br>2023年      |
| 3. 雑誌名<br>Front Immunol   | 6. 最初と最後の頁<br>1-17   |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.3389/fimmu.2023.1100869   | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する         |
| 1. 著者名<br>Shimizu J, Yamano Y, Kawahata K, Suzuki N   | 4. 巻<br>12           |
| 2. 論文標題<br>Nationwide cross-sectional survey of patients with relapsing polychondritis in 2019 demonstrates reduction of airway involvement compared with that in 2009. | 5. 発行年<br>2022年      |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>1-7    |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1038/s41598-021-04493-0   | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する         |
| 1. 著者名<br>Shimizu J, Suzuki N.  | 4. 巻<br>101(8)       |
| 2. 論文標題<br>Mechanical model of steady-state and inflammatory conditions in patients with relapsing polychondritis: A review.  | 5. 発行年<br>2022年      |
| 3. 雑誌名<br>Medicine  | 6. 最初と最後の頁<br>e28852 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1097/MD.0000000000028852  | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する         |
| 1. 著者名<br>Shimizu J, Murayama MA, Miyabe Y, Suzuki N  | 4. 巻<br>2(3)         |
| 2. 論文標題<br>Immunopathology of Behcet's Disease: An Overview of the Metagenomic Approaches   | 5. 発行年<br>2022年      |
| 3. 雑誌名<br>Rheumato  | 6. 最初と最後の頁<br>74-86  |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.3390/rheumato2030010  | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する         |

|  |                        |
|--|------------------------|
| 1. 著者名<br>Murayama MA, Takada E, Takai K, Arimitsu N, Shimizu J, Suzuki T, Suzuki N  | 4. 巻<br>17(1)          |
| 2. 論文標題<br>Nicotine treatment regulates PD-L1 and PD-L2 expression via inhibition of Akt pathway in HER2-type breast cancer cells. | 5. 発行年<br>2022年        |
| 3. 雑誌名<br>PLoS One   | 6. 最初と最後の頁<br>e0260838 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1371/journal.pone.0260838. eCollection 2022.  | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する           |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Murayama MA, Arimitsu N, Shimizu J, Fujiwara N, Takai K, Okada Y, Hirotsu C, Takada E, Suzuki T, Suzuki N.                                   | 4. 巻<br>70(3)         |
| 2. 論文標題<br>Dementia model mice exhibited improvements of neuropsychiatric symptoms as well as cognitive dysfunctions with neural cell transplantation. | 5. 発行年<br>2021年       |
| 3. 雑誌名<br>Exp Anim   | 6. 最初と最後の頁<br>387-397 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1538/expanim.21-0008  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Murayama MA, Arimitsu N, Shimizu J, Fujiwara N, Takai K, Ikeda Y, Okada Y, Hirotsu C, Takada E, Suzuki T, Suzuki N.            | 4. 巻<br>70(3)         |
| 2. 論文標題<br>Female dominance of both spatial cognitive dysfunction and neuropsychiatric symptoms in a mouse model of Alzheimer's disease. | 5. 発行年<br>2021年       |
| 3. 雑誌名<br>Exp Anim   | 6. 最初と最後の頁<br>398-405 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1538/expanim.21-0009  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                      |
|--|----------------------|
| 1. 著者名<br>Arimitsu N, Mizukami Y, Shimizu J, Takai K, Suzuki T, Suzuki N.  | 4. 巻<br>112          |
| 2. 論文標題<br>Defective Reelin/Dab1 signaling pathways associated with disturbed hippocampus development of homozygous yotari mice. | 5. 発行年<br>2021年      |
| 3. 雑誌名<br>Mole Cell Neurosci   | 6. 最初と最後の頁<br>103614 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.mcn.2021.103614  | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Shimizu J  |
| 2. 発表標題<br>Gut Microbe Metabolite Short-Chain Fatty Acids May Associate with Development of Respiratory Involvement in Patients with Relapsing Polychondritis |
| 3. 学会等名<br>ACR Convergence 2022 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2022年   |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                   | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                    | 備考 |
|-------|---|--|----|
| 研究分担者 | 清水 潤<br><br>(Shimizu Jun)<br><br>(30509964) | 聖マリアンナ医科大学・医学部・教授<br><br><br><br>(32713) |    |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|