

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：13601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2017

課題番号：26670152

研究課題名(和文)改良型レーザーカッターによるアミロイド物質の生体構造と機能解析

研究課題名(英文)Analysis of Amyloid Related Proteins with Advanced Laser Microdissection

研究代表者

樋口 京一(Higuchi, Keiichi)

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：20173156

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：アミロイド物質の構造と伝播性の解析のために、画期的なレーザーマイクロダイセクター(ALMD)を使用して、アミロイド沈着の時間的、部位的微小空間を切り取り、プロテオーム解析とマウスを用いた伝播性解析を目指した研究を行った。マウス肝臓アミロイド線維分画のプロテオーム解析ではアミロイド関連蛋白質として脂質代謝関連分子が集積することを示した。ALMDで採取した試料を用いたプロテオーム解析では検出感度が十分でなく詳細な解析には改善が必要であった。切り出した切片によるアミロイドーシス誘発に成功したが、より詳細な解析が今後の課題である。ALMDを用いて患者微量沈着アミロイドの同定に成功した。

研究成果の概要(英文)：Proteomic analysis and determination of amyloid inducing activity of fine and small parts of tissue sections were performed using Advanced Laser Microdissection (ALMD) system which were developed recently. Small parts with or without AApoAII amyloid deposition were removed from mouse liver sections with ALMD and contained proteins were extracted. Proteomic analysis with LC-MS/MS system detected major amyloid related proteins. Extracted proteins were injected into recipient mice and induced amyloidosis. In addition, proteomic analysis of amyloid fibril fractions of mouse liver indicated the involvement of lipoproteins in the pathogenesis of amyloidosis. Proteomic analysis of small parts of tissue sections of patients containing amyloid deposits collected with ALMD successfully determined amyloid proteins. We need further improvement in detection sensitivity and more thorough analysis for elucidating the relationship between protein profiles and seeding activity in amyloidosis.

研究分野：病態医化学

キーワード：アミロイドーシス 実験病理学 プロテオーム解析 ApoA-II バイオ関連機器 線維蛋白質 レーザーマイクロダイセクション 凝集体

1. 研究開始当初の背景

(1) 蛋白質恒常性(proteostasis)の維持は基本的な生命現象であり、その破綻による蛋白質の異常凝集は機能低下や細胞毒性の獲得を招き、様々な変性疾患の原因となる。アミロイドーシスは急速に知識の集積がなされている異常構造蛋白質疾患の代表的な疾患群であり、 β シート構造に富んだアミロイド線維を seed にした「伝播」(seeding/伝播)現象によって急速に自己と同一な異常構造が増殖し、組織・細胞に障害を与えるのが特徴である。特にマウス老化(AApoAII)アミロイドーシス、炎症性(AA)アミロイドーシス、アルツハイマー病、パーキンソン病などでは「seeding/伝播」現象が疾患進行の基本原則とされている。最近、アミロイド蛋白質・線維質構造の多様性が注目され、伝播や毒性に寄与する構造の解明が重大な課題となっているが、体系的解析は行われていない。

(2) 研究代表者がマウス AApoAII アミロイドーシスを用いて蓄積して来た「seeding/伝播」の解析システムと八谷(研究分担者)が開発した画期的なレーザーマイクロダイセクター(図1. Advance Laser Microdissection: ALMD)¹⁾を用いて、生体におけるアミロイド沈着の微小空間を打ち抜き、アミロイド線維の構成蛋白質の同定やそれらの構造、共存分子と伝播性、毒性等の機能との関連を直接的、合理的に理解することが可能であると考えた。

(3) アミロイドーシス患者の診断と治療および研究には沈着したアミロイド蛋白質の同定が最も需要である。ごく微量、小範囲に沈着したアミロイド部位のみを切り抜いて質量解析を行うには ALMD が最適である。



図1 Advanced Laser Microdissection (ALMD)

2. 研究の目的

アミロイド物質とは、線維状に集合した異常構造蛋白質が主要成分であり、組織に傷害を与えると共に、その多くが『seeding/伝播性』を示すという特徴を持つ。最近アミロイド物質は、周囲のミクロな環境を含めて極めて多様、多機能であると認識されている。アミロイド物質の構造と機能の解析のために、ユニークなアミロイドーシスモデルマウスと画期的なレーザーマイクロダイセクターシステム(ALMD)を駆使して、生体のアミロイド沈着の時間的、部位的微小空間を切り取り、プロテオーム解析とマウスを用いた伝

播性解析に焦点を当てた研究を行った。

(1) AApoAII アミロイドーシスのシステムを用いてアミロイドーシスの進行程度が異なる肝臓から ALMD を用いて部分切片を切り出し、プロテオーム(質量分析)解析を行う。また切り出した切片をマウスに投与して、アミロイドーシス誘発能を解析して、アミロイド物質沈着と伝播といった病態と蛋白質構造や共存分子等の物質動態との関連を可能な限り微小な生体空間で把握することを目指した。

(2) アミロイドーシス患者の組織切片を用いて、微小なアミロイド沈着部位のみを切り出して、質量解析を行うことによって、沈着蛋白質に関してより明確な同定を目指した。

3. 研究の方法

(1) アミロイド物質の空間的、時間的構造の変遷と伝播等の機能との関連を直接的、合理的に解析するために、ユニークなマウス系統群と革新的超微細レーザーカッター(ALMD)を使用して以下のような研究を行った。なお Seeding/伝播現象が確定し、時間的経過が把握できている AApoAII アミロイドーシスの解析は研究代表者の樋口と研究分担者の澤下が担当した。またアミロイド線維蛋白質や伝播性が明らかでないヒトアミロイドーシスは研究分担者の矢崎と研究協力者の亀谷が担当した。また ALMD に関しては研究分担者の八谷の所属施設で操作を実施した。

(2) AApoAII アミロイドーシスを発症しやすい C 型 ApoA-II を持つ SAMR1C マウスに AApoAII アミロイド線維を投与して、アミロイドーシスを誘発し、継時的(0, 1, 2, 4, 7, 10ヶ月後)に臓器を採取して、 -70°C で保存した。またホルマリン固定及び凍結組織を作成した。アミロイドーシス患者のアミロイド沈着部位の組織切片を作成した。

(3) マウス肝臓から Pras らの水抽出法によってアミロイド線維関連蛋白質を分取した。また免疫染色法や Congo red 染色でアミロイド沈着部位を同定し、ALMD を用いて沈着部位および、その周囲の組織を採取し、アミロイド関連蛋白質を抽出した。

(4) 採取した検体は、トリプシン処理を行い、①信州大学基盤研究支援センター機器分析支援部門に設置されたナノフロー LC-MS/MS システム(nanoACQUITY UPLC Xevo Q-TOF、Waters Corporation)、

②東京都医学総合研究所の解析システム(Nano LC DiNa; KYA Technologies Co. Tokyo, Japan and QExactive; Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA)

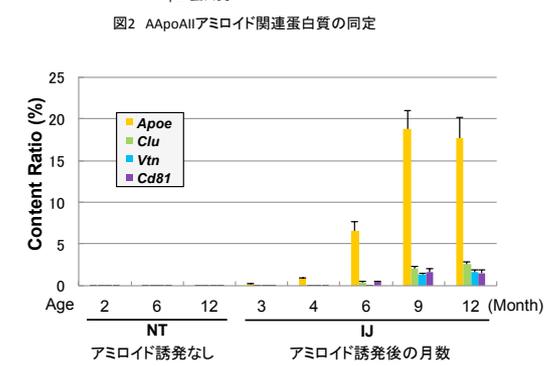
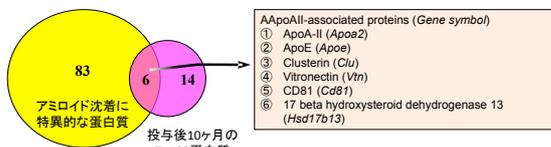
を用いた網羅的プロテオーム解析を行った。

(5) マウスの凍結切片からアミロイド沈着部位とその周辺部位を採取し、SAMR1C マウスの腹腔内へ投与、4ヶ月後に屠殺して各臓器のアミロイド沈着を解析した。

4. 研究成果

(1) AApoAII アミロイドーシスの継時的プロテオーム解析

①マウス AApoAII アミロイドーシスでの肝臓アミロイド線維分画のプロテオーム解析（信州大学 LC/MS/MS システム）では、アミロイド沈着に特異的な主要なアミロイド関連蛋白質として、ApoA-II, ApoE, Clusterin, Vitronectin, CD81 を同定した(図 2)。これらの蛋白質はアミロイド沈着の進展とともに、含有量が増大した(図 3)。機能的には脂質代謝（リポ蛋白質）関連分子がアミロイド関連蛋白質として集積することを見出した。このことは、アミロイドーシスの発症機構におけるリポ蛋白質の関与を示し、アテローム性動脈硬化症や加齢黄斑変性といった加齢性変性疾患においても同様な沈着メカニズムが関与するという仮説を提唱した。（発表論文 1, 2018）。なおこの結果を ALMD を用いた解析の対照とすることができた。



②ALMD を用いたアミロイド沈着組織の解析。まず、ホルマリン固定したマウス組織切片を ApoA-II 抗体で染色し、ALMD で周辺部位を焼き切り、目的部分をマイクロピペットで回収した。回収した部分切片から蛋白質を抽出し、質量解析（信州大学 LC/MS/MS システム）を行った。その結果は、アミロイド線維分画の解析と同様な結果（図 2）が得られたが、回収効率が十分でなく、主要な蛋白質（ApoA-II や ApoE など）しか同定できなかった。さらに、ホルマリン固定では蛋白質の変性が起きていると考えられたため、新たに無固定の凍結切片を作成して、コンゴレッド染色でアミロイド沈着部位を可視化して、ALMD を用いてアミロイドが沈着部位とその周辺部位を採取した（図 4）。図 4 右図のレーザーで焼

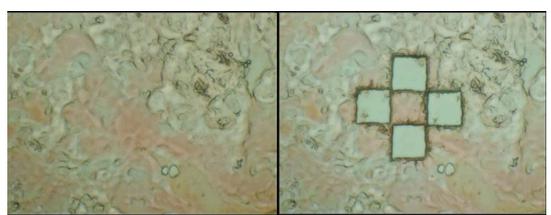


図4 AMIDIによるアミロイド沈着および周辺部分の切り出し

き切った残りの四角形（中央部）の一片は 33 μm である。採取した組織片 20 個（20,000 μm^2 ）を用いて質量分析を行った結果、感度がある程度上昇したが、やはり試料量が少ないため、まだ十分な情報が得られていない。

(2) アミロイド沈着部位、およびその周辺の沈着が見られない部位から ALMD で採集した切片（各 20 個）を滅菌蒸留水中で攪拌し、回収された蛋白質を含む溶液を、2 ヶ月齢の SAMR1C マウスの腹腔内へ投与した。4 ヶ月後に屠殺し、全身のアミロイド沈着を解析した。その結果、どの切片も、アミロイドーシスを誘発したが、部位によるアミロイドーシス誘発程度に差は観察されなかった。

(3) ALMD を用いたヒトアミロイドーシス患者組織切片からのアミロイド沈着蛋白質の同定：

①家族性アミロイドポリニューロパチー患者肝臓のドミノ移植を受けた 2 人の患者の胃及び十二指腸の生検を実施した結果、移植後 14 ヶ月で非常に微細なアミロイド沈着を観察した。アミロイド沈着を認めた患者組織切片から、ALMD を用いてアミロイド線維蛋白質を抽出し、質量分析を行った（東京都医学総合研究所の解析システム）。その結果、FAP 患者に由来する変異型 TTR 蛋白質の沈着であることを明らかにし、移植後 2 年では正常 (wild) 型の TTR も沈着することを明らかにした。この結果からドミノ移植 recipient 患者でのアミロイド沈着には donor 肝臓の変異型 ATTR アミロイド線維の seeding/伝播現象が重要な役割を果たすことを明らかにした（発表論文 11、2016）。

② 腎臓にアミロイド沈着を認めた 40 歳のアミロイドーシス患者の腎生検切片よりアミロイド沈着部位を切り出し、質量分析を行った結果、フィブリノーゲン A α 鎖の C 末端部分のペプチドが同定され、患者の同意を得た後に遺伝子解析を行った結果、フィブリノーゲン A α 鎖のフレームシフト変異 (c.4899_4902delAGTG) をヘテロで持つことが明らかになった。これは本邦初の家族性フィブリノーゲンアミロイドーシスの報告であった。（発表論文、16、2015）。

(4) 考察と今後の展開
ALMD は切片上の微小な空間を切り取るには大変すぐれた装置である。本研究では患者組織切片から微小な切片を切り抜き、高感度な LC-MS/MS 解析で沈着アミロイド蛋白を同定するのに成功した。しかしマウスではホルマリン固定切片からの蛋白質抽出とその後の質量分析は分析感度が十分でなく、主要なアミロイド関連蛋白質の同定にとどまり、網羅的な解析には至らなかった。この問題を解決し、また生体内での蛋白質構造を壊さないようにする目的で、新たに凍結切片を用いた解析を行った。新たに採取した切片を用いて LC-MS/MS 解析を行ったが、目標とした 20,000 μm^2 での解析では、まだ十分な解析結果が得られず、今後はより高感度な解析システムを

開発するか、より多量の試料を用いる必要がある。切り出した切片を用いたアミロイドーシス誘発は十分可能であったが、より詳細な解析が必要であり、今後継続していく予定である。

<引用文献>

1) Hachiya NS, Kaneko K. Investigation of laser-microdissected inclusion bodies. *Methods Cell Biol* 2007;82:355-375.

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 21 件)

1. Miyahara H, Sawashita J, Ishikawa E, Yang M, Ding X, Liu Y, Hachiya N, Kametani F, Yazaki M, Mori M, Higuchi K. Comprehensive proteomic profiles of mouse AApoAII amyloid fibrils provide insights into the involvement of lipoproteins in the pathology of amyloidosis. *J Proteomics*, 査読有、Vol.172(1),2018, 111-121, DOI: 10.1016/j.jprot.2017.10.003
2. Ding X, Liu Y, Yang M, Li L, Miyahara H, Dai J, Xu Z, Matsumoto K, Mori M, Higuchi K, Sawashita J. Amyloidosis-inducing activity of blood cells in mouse AApoAII amyloidosis. *Exp Anim*, 査読有、Vol.67(2),2018,105-115 DOI:10.1538/expanim.17-0082
3. Yang M, Liu Y, Dai J, Li L, Ding X, Xu Z, Mori M, Miyahara H, Sawashita J, Higuchi K. Apolipoprotein A-II induces acute-phase response associated AA amyloidosis in mice through conformational changes of plasma lipoprotein structure. *Sci Rep*, 査読有、Vol.8(1),2018, 5620 DOI: 10.1038/s41598-018-23755-y
4. Ichimata S, Kobayashi M, Shimojo H, Katoh N, Yazaki M, Kanno H. Usefulness of gastroduodenal biopsy in the differential diagnosis of systemic AH amyloidosis from systemic AL amyloidosis. *Histopathology*, 査読有、2018, 印刷中、DOI: 10.1111/his.13631
5. Hachiya N, Kozuka Y. Development of advanced-laser micro dissection system for protein aggregation diseases. *Curr Trends Biomedical Eng Biosci*, 査読有、Vol.12(4),2018,5620 DOI: 10.19080/CTBEB.2018.12.555841
6. Li L, Sawashita J, Ding X, Yang M, Xu Z, Miyahara H, Mori M, Higuchi K. Caloric restriction reduces the systemic progression of mouse AApoAII amyloidosis. *PLoS ONE*, 査読有、Vol. 12 (2), 2017, e0172402, DOI: e0172402, 0.1371/journal.pone.0172402
7. Yoshinaga T, Yazaki M, Kametani F, Sekijima Y, Iesato Y, Miyahara T, Tsuchiya-Suzuki A, Sano K, Higuchi K, Ikeda SI, Marked biochemical difference in amyloid proportion between intra- and extraocular tissues in a liver-transplanted patient with hereditary ATTR amyloidosis. *Amyloid*, 査読有、Vol. 24(1), 2017, 17-23, DOI: 10.1080/13506129.2016.1276055
8. Liu Y, Sawashita J, Wang Y, Li L, Miyahara H, Ding X, Yang M, Higuchi K. Distribution of transmissible amyloid proteins in the liver with apolipoprotein A-II amyloidosis. *Shinshu Med J*, 査読有、Vol. 64 (4), 2016, 183-194, <https://doi.org/10.11441/shinshumedj.64.183>
9. Yang M, Liu F, Higuchi K, Sawashita J, Fu X, Zhang L, Zhang L, Fu L, Tong Z, Higuchi K. Serum amyloid A expression in the breast cancer tissue is associated with poor prognosis. *Oncotarget*, 査読有、Vol. 7 (24), 2016, 35843-35852, DOI: 10.18632/oncotarget.8561
10. 樋口京一、澤下仁子, 全身性アミロイドーシスの疾患感受性と個体間伝播, 医学のあゆみ (アミロイドーシスの最新情報) 258 巻 6 号 621-627、2016、査読無し <http://www.pieronline.jp/content/article/0039-2359/258060/621>
11. Yoshinaga T, Yazaki M, Sekijima Y, Kametani F, Miyashita K, Hachiya N, Tanaka T, Kokudo N, Higuchi K, Ikeda S. The pathological and biochemical identification of possible seed-lesions of transmitted transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. *J Pathol: Clin Res*, 査読有、Vol. 2 (1), 2016, 72-79, DOI: 10.1002/cjp2.36
12. 樋口京一, アミロイドーシス伝播の動物モデル. *Neuroinfection*, 21 巻 1 号 80-87、2016、査読無し、<http://www.neuroinfection.jp/neuroinfection.html>
13. 樋口京一, アミロイド線維の伝播とアミロイドーシスの発症. *臨床検査学教育*, 8 巻 1 号 20-26、2016、査読無し、<https://ci.nii.ac.jp/ncid/AA12382384>
14. Luo H, Sawashita J, Tian G, Liu Y, Li L, Ding X, Xu Z, Yang M, Miyahara H, Mori M, Qian J, Wang Y, Higuchi K. Extracellular deposition of mouse senile AApoAII amyloid fibrils induced different unfolded protein responses in the liver, kidney, and heart. *Lab*

- Invest, 査読有、Vol. 95 (1), 2015, 320-333, DOI: 10.1038/labinvest.2014.158.
15. Sawashita J, Zhang B, Hasegawa K, Mori M, Naiki H, Kametani F, Higuchi K. C-terminal sequence of amyloid-resistant type F apolipoprotein A-II inhibits amyloid fibril formation of apolipoprotein A-II in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 査読有、Vol. 112 (1), 2015, E836-E845, DOI: 10.1073/pnas.1416363112
 16. Yazaki M, Yoshinaga T, Sekijima Y, Nishio S, Kanizawa Y, Kametani F, Miyashita K, Hachiya N, Higuchi K, Ikeda S. The first pure form of Ostertag-type amyloidosis in Japan: a sporadic case of hereditary fibrinogen A α -chain amyloidosis associated with a novel frameshift variant. Amyloid. 査読有、Vol. 22(2), 2015, 142-144, doi: 10.3109/13506129.
 17. 樋口京一, AApoAII アミロイドーシス。Clinical Neuroscience 33 巻 3 号 337-341, 2015、査読無し、<http://www.chugaiigaku.jp/item/detail.php?id=1656>
 18. Zhang B, Bian X, He P, Fu X, Higuchi K, Yang X, Li D. The toxicity mechanisms of action of A β 25-35 in isolated rat cardiac myocytes. Molecules, 査読有、Vol. 19 (1), 2014, 12242-12257, DOI: 10.3390/molecules190812242
 19. 樋口京一、池田修一, アミロイド (伝播する蛋白質: プリオノイド仮説), 神経内科, 81 巻 6 号 602-609, 2014、査読無し、<http://www.kahyo.com/item/S201412-816>
 20. 小野賢二郎、山田正仁、樋口京一, 脳アミロイドーシスの病態と伝播。Dementia Japan, 28 巻 3 号 267-274, 2014、査読無し、<http://www.sasappa.co.jp/online/abstract/jsdr/1/28-3/html/1010280304.html>
 21. 矢崎正英、樋口京一, 老人性全身性アミロイドーシス。Brain and Nerve, 66 巻 7 号 817-828, 2014、査読無し、<https://webview.isho.jp/journal/detail/abs/10.11477/mf.1416101841>
- [学会発表] (計 47 件)
1. Hiroki Miyahara, Proteomic Profiles of Mouse AApoAII Amyloid Fibrils Provide Insights into the Involvement of Lipoproteins in the Pathology of Amyloidosis. 第 18 回日本蛋白質科学会年会、2018
 2. 樋口京一、伝播現象の把握からアミロイドーシスの新たな治療法を探る。第 91 回日本生化学大会、2018
 3. 樋口京一, 老化研究のためのモデルマウス - 老化促進モデルマウスを軸にして-, 第 65 回日本実験動物学会総会, 2018
 4. Jian Dai, Suppressing the progression of mouse AApoAII amyloidosis by daily supplementation with oxidative stress inhibitors. The XVIth International Symposium on Amyloidosis, 2018
 5. Xin Ding, Amyloidosis-inducing activity of blood components in mouse AApoAII amyloidosis. The XVIth International Symposium on Amyloidosis, 2018
 6. Hiroki Miyahara, Comprehensive proteomic profiles of mouse AApoAII amyloid fibrils provide insights into the involvement of lipoproteins in the pathology of amyloidosis. The XVIth International Symposium on Amyloidosis, 2018
 7. 樋口京一、全身性アミロイドーシスの伝播: 異常構造アミロイドタンパク質はプリオンのように自己増殖するか? 第 36 回日本認知症学会学術集会, 2017
 8. 代健, 酸化ストレス抑制剤の継続摂取によるマウス AApoAII アミロイドーシスの進行抑制。第 12 回臨床ストレス応答学会大会, 2017
 9. 代健, 酸化ストレス抑制剤の継続摂取によるマウス AApoAII アミロイドーシスの進行抑制、第 5 回日本アミロイドーシス研究会学術集会、2017
 10. 樋口京一、アミロイドーシス研究のための動物モデル、第 5 回日本アミロイドーシス研究会学術大会、2017
 11. 楊沐, Apolipoprotein A-II が反応性(AA)アミロイドーシスの病態に及ぼす効果、老化促進モデルマウス (SAM) 学会第 32 回学術大会、2017
 12. 代健, 酸化ストレス抑制剤の継続摂取によるマウス AApoAII アミロイドーシスの進行抑制効果、老化促進モデルマウス (SAM) 学会第 32 回学術大会、2017
 13. 澤下仁子, 摂餌制限はマウス AApoAII アミロイドーシスの全身での進行を軽減する、老化促進モデルマウス (SAM) 学会第 32 回学術大会、2017
 14. 樋口京一、老化促進モデルマウス (SAM) を用いた老化・加齢の分子生物学的研究、日本脳卒中学会、STROKE 2016、2016
 15. 樋口京一, 速く年取るネズミのはなし、早稲田大学人間科学学術院生命科学系シンポジウム「生命の理解から始まる人間科学 - 遺伝子と生老病死 -」, 2016
 16. Jinko Sawashita, Analysis of amyloid fibril formation and challenge to develop new preventive treatments using AApoAII amyloidosis mice. JSPS Bilateral Joint Research Project

- Seminar, 2016
17. 楊沐, Apolipoprotein A-II の反応性(AA) アミロイドーシスに及ぼす効果, 日本アミロイドーシス研究会第 4 回学術集会, 2016
 18. 丁欣、マウス血中には AApoAII アミロイドーシスを誘発・伝播する物質が存在する、日本アミロイドーシス研究会第 4 回学術集会、2016
 19. 丁欣、マウス血中には AApoAII アミロイドーシスを誘発・伝播する物質が存在する、老化促進モデルマウス (SAM) 研究協議会・第 31 回研究発表会、2016
 20. 樋口京一、SAM の老化/抗老化研究: from 1981 to 2016、老化促進モデルマウス (SAM) 研究協議会・第 31 回研究発表会、2016
 21. Tsuneaki Yoshinaga, The first pathological and biochemical identification of seed-lesions of transmitted transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. The XVth International Symposium on Amyloidosis, 2016
 22. Mu Yang, Apolipoprotein A-II accelerates reactive AA amyloidosis. The XVth International Symposium on Amyloidosis, 2016
 23. Jinko Sawashita, Caloric restriction prevents the progression of senile AApoAII amyloidosis in mice. The XVth International Symposium on Amyloidosis, 2016
 24. Keiichi Higuchi, Prion-like transmission of mouse systemic amyloidoses. The 15th Korea-Japan Gerontologist Joint Meeting, 2016
 25. 楊沐, Apolipoprotein A-II の反応性 (AA) アミロイドーシスに及ぼす効果 (第 2 報), 第 105 回日本病理学会総会, 2016
 26. Keiichi Higuchi, Aging and anti-aging studies using Senescence-Accelerated Mouse (SAM). International Conference on Health Care of Aging, and the 2016 Annual Meeting for the Health Food Society of Taiwan and Anti-Aging and Health Society of Taiwan. 2016
 27. Keiichi Higuchi, Aging and anti-aging studies using Senescence-Accelerated Mouse (SAM). The third BIT's Annual World Congress of Geriatrics and Gerontology, 2015
 28. 樋口京一, アミロイドーシス伝播の動物モデル, 第 20 回神経感染症学会総会・学術大会, 2015

[図書] (計 2 件)

1. 樋口京一、動物のアミロイドーシス (アミロイドーシスのすべて ; 診療ガイド

- ライン 2017 と Q&A) 医歯薬出版、2017, pp. 237- 243 (250 ページ)
2. 樋口 京一、森 政之、老化のモデル生物が果たす役割 (老化の生物学) 化学同人、2014、pp. 306-321 (351 ページ)

[その他]

ホームページ等

信州大学大学院 医学系研究科 疾患予防医科学系 加齢生物学教室ホームページ

<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/department/doctor/grdkarei/i-byota-i/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

樋口 京一 (HIGUCHI, Keiichi)
信州大学・学術研究院医学系・教授
研究者番号 : 2 0 1 7 3 1 5 6

(2) 研究分担者

八谷 如美 (HACHIYA, Naomi)
地方独立行政法人東京都立産業技術研究センター・開発本部開発第二部バイオ応用技術グループ・主任研究員
研究者番号 : 3 0 4 0 8 0 7 5

澤下 仁子 (SAWASHITA, Jinko)
信州大学・学術研究院医学系・助教
(平成 29 年 12 月に退職により削除)
研究者番号 : 4 0 3 5 9 7 3 2

矢崎 正英 (YAZAKI, Masahide)
信州大学・学術研究院保健学系・教授
研究者番号 : 7 0 3 7 2 5 1 3

(3) 研究協力者

亀谷 富由樹 (KAMETANI, Fuyuki)
公益財団法人東京都医学総合研究所・認知症・高次脳機能研究分野・主席研究員
研究者番号 : 8 2 6 0 9 9 9 2 4

石川 えり (ISHIKAWA, Eri)
信州大学基盤研究支援線ンター機器分析支援部門・技術職員
研究者番号 : なし

鈴木 佳代 (SUZUKI, Kayo)
信州大学基盤研究支援線ンター機器分析支援部門・技術職員
研究者番号 : なし

亀谷 清和 (KAMETANI, Kiyokazu)
信州大学基盤研究支援線ンター機器分析支援部門・研究支援推進員
研究者番号 : なし