

## 6. 病理学部

### 研究の概況

細川 昌則

病理学部では、心身の発達障害のメカニズム、障害のある子供や成人が発症する病気のメカニズムを、遺伝子から個体レベルにわたる幅広い視野で、分子細胞生物学から組織形態解析学や実験動物学にいたる、多種多様な方法を組み合わせて研究している。研究成果は、心身の発達障害を理解し、障害のある子供や成人の生活の質（QOL）

を向上させるための医療や療育の基盤を形成するものとする。

発達障害研究所は、当面の重点研究課題を「自閉症」と「重度知的障害」に定めている。各研究では、知的障害のある子供や成人の中枢神経系の変性メカニズムを、急性期と慢性期の両面から検討を進めた。これらは、「重度知的障害」に直接的に関連し、周生期（周産期）脳障害の医療ならびに知的障害者の高齢化対策に貢献すると考える。

平成20年度の主要な研究分野とその研究成果を表1に示す。各研究成果についてはそれぞれの個別研究の項に詳述した。

表1. 主な研究分野とその目的、方法、成果

<p>知的障害のある人に認められる、中枢神経系の急性・慢性神経変性に関する基礎研究</p>	<p><b>【目的】</b> 神経細胞が急性および慢性的に変性をきたすメカニズムを明らかにし、知的障害の原因となる急性期脳障害、ならびに、知的障害のある高齢者が示す特徴的な中枢神経系の変化を理解する基盤を形成する。</p> <p><b>【方法】</b> 剖検脳組織、低酸素性虚血性脳症モデルラット、脳虚血と低酸素より惹起される脳室周囲白質軟化症モデルラット、加齢性脳機能障害・慢性神経変性モデル：SAMP10マウス、同モデルマウス由来培養神経細胞を用い、器官・組織・細胞・分子・遺伝子の各レベルでの構造・物質・機能の変化を探索する。手法は病理組織学、免疫組織・細胞化学、分子細胞生物学、分子遺伝学、行動薬理学など。</p> <p><b>【平成20年度の成果】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 神経変性疾患における封入体形成に、aggresome形成と共通の機構が関与する可能性を明らかにした。</li> <li>・ 慢性神経変性モデルSAMP10マウスでは、若齢期からミクログリアの神経細胞保護機能に異常がある事を明らかにした。</li> <li>・ 興奮毒性による神経細胞死モデルであるカイニン酸投与ラットにおいて、早期に神経細胞の核内蛋白質、DNAの酸化損傷が生じる事を示した。</li> <li>・ 早期産児で発症する脳室周囲白質軟化症モデルラットを作成した。</li> <li>・ MSAにおけるオリゴドンドロサイトの封入体（GCI）と脱髄部位との位置関係を明らかにした。</li> </ul>
<p>中枢神経系の急性期傷害過程におけるアラキドン酸カスケードの役割に関する基礎研究</p>	<p><b>【背景・目的】</b> 脳組織は脂質に富み、ロイコトリエンやプロスタグランジンなどの脂質メディエーターも多く産生されているがその機能は明らかではない。ここでは、脂質メディエーターの中枢神経系における直接的な機能とそれらの中枢神経系の急性期傷害における役割を探索している。</p> <p><b>【方法】</b> 脳傷害モデル動物（ラット・マウス）の脳内でのアラキドン酸カスケードの諸酵素とその発現変化、ならびに各脂質メディエーターを生化学・免疫組織細胞化学などの手法を用いて探索する。</p> <p><b>【平成20年度の成果】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脳室周囲白質軟化症モデルラットの遅発性病変に、プロスタグランジン類の関与とインドメタシンによる病変軽減効果を認めた。</li> </ul>

### 外科病理診断学の立場からの研究と臨床病理業務

（1）中央病院を受診・入院する、またはコロニーを利用する、心身に発達障害のある子供や成人の病理組織診断を行い、コロニーで行われる医療に貢献している。（2）中央病院・こばと学園からの要請で病理解剖を行い、解剖所見、最終診断、コメントを御遺族や医師・医療従事者に提供している。（3）臨床病理検討会（CPC）を中央病院と共同で開催し、病理解剖を通して得られた知識を

コロニー内の医療従事者に還元している。（4）部内に蓄積された専門的技術や知識を活用し、ホルマリン固定組織、同組織標本、ならびにDNA・RNA・蛋白レベルの診断を目的とした凍結保存組織などの人体材料を病理医のもとに一括管理し、愛知県心身障害者コロニー脳・組織保存機構の中心的役割を果たしている。このため研究員と研究助手は、資格や技能に応じて全員がそれぞれの役割を果たしている。詳細は本年報「病理解剖」の項を参照。

## 1年間の動き

### 人事他：

平成20年度は、部長1名（所長兼任）、室長1名、研究員4名、研究助手1名、リサーチレジデント1名、共同研究者1名、実験補助員2名の11名で臨んだ。研究員の吉川圭介は平成20年12月31日付で退職し、NIH（米国）のNational Institute on Aging, Brain Physiology and Metabolism Sectionに移った。

### 外部機関との共同研究：

- (1) 東京大学大学院医学系研究科・清水孝雄教授「脂質メディエーターの中樞神経系における神経機能」
- (2) 関西医科大学病理学第一・池原進教授、稲葉宗夫准教授「骨髄内骨髄移植によるミクログリア再生を介した神経変性病態の制御」
- (3) 三重大学大学院医学系研究科 環境分子医学・及川伸二准教授「老化促進モデルマウスにおけるタンパク質の酸化傷害と発現量変化のプロテオミクス解析」
- (4) 中部大学生命健康学部・加藤昌志教授「色素・神経細胞関連分子等に関する形態及び機能解析と予防・治療法の開発」
- (5) 藤田保健衛生大学医学部・黒田誠教授「神経変性疾患に関する人体病理学的研究」
- (6) 東亜大学大学院総合学術研究科・渡部紀久子教授「プロスタグランジンF<sub>2α</sub>の神経機能」
- (7) 京都大学大学院医学研究科・中村孝志教授、京都大学医学部保健学科・坪山直生教授「発達期骨量を制御する遺伝子の探索」
- (8) ホーユー株式会社総合研究所「モデルマウスを用いた脱毛防止剤・皮膚老化防止剤の開発」

### 研究助成金の獲得：

文部科学省、日本学術振興会 7件：基盤研究(B) (分担) 1件(古川絢子)；基盤研究(C) 1件(島田厚良)、若手研究(B) 4件(千葉陽一、吉川圭介、石井さなえ、古川絢子)、萌芽研究1件(武井史郎)

## プロスタマイド/プロスタグランジンF合成酵素の脳内分布

島田厚良、吉川圭介、渡部紀久子<sup>1</sup>、David F. Woodward<sup>2</sup>、河村則子、石井さなえ、武井史郎、古川絢子、千葉陽一、細川昌則

Prostaglandin ethanolamide (prostamide) / prostaglandin

(PG) F synthase は thioredoxin-like superfamily に属し、PGH<sub>2</sub>をPGF<sub>2α</sub>に還元する反応を触媒する酵素で、渡部紀久子教授のグループによって最近発見された。その酵素活性は脳・脊髄に高いことが報告されたが、中枢神経系における酵素の局在は調べられていない。そこで、マウスの胎生期・生後発達期・成体期における prostamide / PG F synthase の脳内分布を免疫組織化学的に調べた。抗体は、同酵素の16アミノ酸ペプチドおよび酵素全長をそれぞれ抗原として作製した。その結果、胎生16日齢では皮質板に prostamide / PG F synthase が発現した。生後3日から9日齢では、小脳プルキンエ細胞や海馬錐体細胞の細胞体に発現した。14日齢以降は白質に沿った発現が見られるようになり、発達とともに発現が増加した。一方、神経細胞の細胞体における発現は減少した。成体では、脳の全域で白質に恒常的に発現が見られ、ミエリン塩基性タンパク質との共局在から髄鞘に一致して分布していることが判った。さらに、成体マウスにカイニン酸を腹腔内投与して海馬に興奮毒性損傷を誘導したところ、同酵素は反応性アストロサイトの細胞体に発現した。従って、prostamide / PG F synthase は発達段階に応じてその分布を変え、一過性に神経細胞の細胞体に発現した後、髄鞘形成とともに発現を増加させる。成体では恒常的には髄鞘に発現する他、損傷脳組織においては反応性アストロサイトに誘導性に発現する。

<sup>1</sup> 東亜大、<sup>2</sup> Allergan Inc. (米国)

## 神経変性疾患における封入体形成への aggresome の関与

千葉陽一、島田厚良、武井史郎、河村則子、石井さなえ、古川絢子、佐々木健介<sup>1</sup>、岩城徹<sup>1</sup>、細川昌則

異常  $\alpha$ -synuclein ( $\alpha$ -syn) が脳内に蓄積する疾患を  $\alpha$ -synucleinopathy と総称し、Parkinson 病 (PD)、Lewy 小体型認知症 (DLB)、多系統萎縮症 (MSA)、及び小児神経変性疾患の一部がこれに含まれる。このうち、PD、DLB にみられる Lewy 小体 (LB) が、aggresome に関連した構造である、とする考えが提唱されている。Aggresome は細胞に proteolytic stress が加わった際に中心体付近に形成される構造で、細胞保護的に作用すると考えられている。一方、MSA の特異的病変である glial cytoplasmic inclusion (GCI) は LB と同様  $\alpha$ -syn、ubiquitin に陽性であるが、その形成機序は明らかではない。そこで、GCI が aggresome に関連する構造であるか否かにつき免疫組織化学的に検討した。MSA 5例 (罹病期間3~14年) の橋のホルマリン固定パラフィン切片を用い、 $\gamma$ -tubulin、histone deacetylase 6 (HDAC6)、proteasome core subunit に対する抗体で免疫染色を行ったところ、多くの GCI が陽性を示し、蛍光

二重免疫染色でこれらの蛋白は ubiquitin、 $\alpha$ -synuclein と高率に共局在していた。免疫電顕では、 $\gamma$ -tubulin、HDAC 6 の免疫反応産物が GCI 中の細線維構造に沿ってみられた。以上から、GCI には aggresome に局在する複数の蛋白が高率に局在しており、GCI の形成には aggresome 形成と共通の機構が関与している可能性が示唆される。

<sup>1</sup>九州大院・医

## 興奮毒性による海馬神経細胞死に関する酸化損傷タンパク質の網羅的解析

古川絢子、島田厚良、河村則子、武井史郎、千葉陽一、石井さなえ、細川昌則

低酸素性虚血性脳症 (HIE: Hypoxic-ischemic encephalopathy) は動脈血の低酸素と血流低下などにより興奮毒性による神経細胞死が引き起こされる脳障害であり、脳性麻痺や発達障害など発達期脳障害の原因となる。近年、興奮毒性による神経細胞死において酸化ストレスが重要な役割を果たす事が示唆されている。しかし酸化ストレスが、いつ、どのような分子を傷害して神経細胞死に関与するかは明らかではない。本研究では、興奮毒性による神経細胞死のモデル動物としてカイニン酸 (KA) を腹腔内投与したラットを用い、DNA やタンパク質の酸化損傷の経時的変化と神経細胞死との関連を検討した。HE 染色の結果、KA 投与 24 時間後以降に、海馬 CA1 領域に神経細胞死が認められた。免疫組織化学によりタンパク質の酸化損傷の指標であるカルボニル化タンパク質の生成を検討した結果、KA 投与後 3 時間で海馬の神経細胞の核にカルボニル化タンパク質が認められた。また、DNA の酸化損傷の指標である 8-OHdG も、カイニン酸投与 3 時間後に神経細胞に認められた。これらの結果から、KA 投与 3 時間後に認められた核内タンパク質と DNA の損傷は、酸化ストレスに起因する神経細胞死のカスケードの上流に位置すると考えられた。今後、酸化ストレスの標的となるタンパク質を同定し、HIE の予防、治療に応用できる分子として提唱したい。

## 慢性神経変性とミクログリアの異常

石井さなえ、島田厚良、河村則子、武井史郎、古川絢子、千葉陽一、細川昌則

ミクログリアは脳内免疫担当細胞であり、常に突起を活発に動かしながら脳内の異常の有無を探知している。ミクログリアが正常に機能しないと脳内の異常が発見・修復されず、それが積もり積もったとき神経変性に至るのではないかと考えられるが、まだ実験的には説明され

ていない。

そこで、我々は慢性的神経変性モデルである SAMP10 マウスを用い、ミクログリアの形態と機能について調べ、神経変性を起こさない SAMR1 マウスのそれと比較した。ミクログリアの形態は、免疫染色にてミクログリアを同定した後、カメラルチダを用いて描画し、画像解析ソフトにて解析した。ミクログリアの機能は、興奮毒性により海馬を損傷させ、それに対するミクログリアの応答を形態変化や分子発現などから解析した。

その結果、SAMP10 マウスと SAMR1 マウスのミクログリアでは、形態の加齢変化の仕方が大きく違うことが明らかになった。また、海馬損傷後のミクログリアには、細胞死を起こしたニューロンを貪食して組織を掃除するマクロファージ状のミクログリアと、生存ニューロンに対して保護的機能を有する反応性のミクログリアがあることが知られているが、SAMP10 マウスにおいては、後者のタイプのミクログリアに異常が見られることを明らかにした。

今後は、慢性的神経変性モデルの SAMP10 マウスには若齢期からミクログリアの形態的、機能的異常が見られるということを切り口として、慢性的神経変性発症のメカニズムの解明にむけて更に研究を進める予定である。

## 脳室周囲白質軟化症モデルラットの作製と治療戦略の開発

武井史郎、島田厚良、河村則子、石井さなえ、古川絢子、千葉陽一、細川昌則

脳室周囲白質軟化症 (PVL) は早期産児で発症する白質病変である。未熟脳における低酸素/虚血や子宮内感染が PVL の原因となり未熟オリゴデンドロサイトを傷害すると考えられているが、詳細なメカニズムはわかっていない。本研究は PVL のメカニズム解明と治療戦略開発を目的として、従来よりもヒトの病態に近い PVL モデルラットを作製し、治療法を検討した。3 日齢ラットを総頸動脈結紮後に低酸素処理 (6% O<sub>2</sub>, 60min, 33°C) した H/I モデル、妊娠 18~19 日齢母ラットに LPS を 2 日間腹腔内投与 (200  $\mu$ g/kg/day) した後に H/I モデルの処理を行なった LPS + H/I モデルを作製し、病変を形態学的、免疫組織化学的に比較評価した。低酸素処理 3 日後、H/I モデルは明瞭な病理学的変化を示さなかったが、LPS + H/I モデルは約 50% の個体で結紮側の白質および大脳皮質の一部で梗塞巣を示した。よって LPS + H/I モデルは急性期 PVL のモデルになり得る。また LPS 投与によってオリゴデンドロサイト前駆細胞のマーカーである NG2 の発現が亢進していた。PVL に対する新たな治療戦略の検討として、低酸素処理 2 時間前に indomethacin (10mg/kg) を投与した。

低酸素処理 3 日後では明瞭な効果を示さなかったが、低酸素処理 28 日後においては低酸素に起因する myelin basic protein 発現の減少が抑制された。以上より、急性期 PVL に NG2 陽性細胞が関与すること、遅発性 PVL にプロスタグランジン類が関与すること、indomethacin は遅発性 PVL に治療効果を有することがそれぞれ示唆された。

## 多系統萎縮症のためのクリューバー・バレラ染色と $\alpha$ -シヌクレイン免疫染色の併用

河村則子、千葉陽一、島田厚良、細川昌則

材料：病理学的に確診された多系統萎縮症 (MSA, multiple system atrophy) 2 例 (藤田保健衛生大) のホルマリン固定された剖検脳より 6 ミクロンのパラフィン切片を作製した。

方法：1. 常法に従い脱パラフィン。

2. ルクソールファストブルー染色は以下の点に特に留意。

1) 切片を 0.05% 炭酸リチウム水溶液に 10 ~ 30 秒浸す。

2) 70% エタノールに浸し分別する。

3) 流水水洗。

髄鞘がくっきりと青く神経細胞が白く抜けるくらいまで 1), 2), 3) のステップを繰り返す。

3. 常法に従い  $\alpha$ -シヌクレインに対する免疫組織化学的染色 (DAB 発色)。

4. クレシル紫で核染。

結果：ルクソールファストブルーにより青く染色された髄鞘間に、オリゴデンドロサイトの核に隣接した GCI (glial cytoplasmic inclusion) が抗  $\alpha$ -シヌクレイン抗体によって褐色に染色されることにより、封入体と脱髄病変との位置関係が可視化できる染色法として有用であることが示された。

## SAMP 1 系統マウスの被毛と皮膚の加齢変化 (2)

細川昌則、佐倉正明<sup>1</sup>、北島智子、河村則子、千葉陽一、島田厚良、石井さなえ、古川絢子、武井史郎、稲垣好子

本研究は、研究所が進める産官学連携の 1 つとして、県下の企業のニーズに対応し、研究所が所有する生物資源・技術・ノウハウを提供する共同研究推進事業の一環として行なった。また本研究は、愛知県が進める「健康長寿産業クラスター推進事業」に参画する事を念頭においている。

老化促進モデルマウスの 1 系統 SAMP1 系統は、皮膚の

高酸化的ストレス状態と、加齢に伴う被毛の光沢の減少、毛の粗造化、脱毛などを示す。すでに、加齢に伴う被毛重量の減少、真皮層でのマスト細胞の増加などが認められることを報告したが、さらに詳細な皮膚組織の観察を行なった。

コンベンショナル条件下で飼育した SAMP1/Slc1dr 系統 (12 ~ 70 週齢雄) マウスを頸椎脱臼で屠殺し、背部皮膚を採取した。皮膚組織は、1 週間室温にて 10% リン酸緩衝ホルマリンで固定後パラフィン包埋した。6  $\mu$ m および 20  $\mu$ m で薄切した標本をヘマトキシリン・エオジン染色、レゾルシンフクシン染色 (WEIGERT)、アルシアン青 (pH 2.5) 染色を行い観察した。

70 週齢マウスで、皮膚小稜の扁平化、マスト細胞の増加、表皮直下 ~ 真皮上層で弾性繊維の増生や断片化、表皮直下及び毛嚢周囲のアルシアン青濃染部分の増加が認められた。今後、これらの組織学的変化を数量的に評価するシステムの作成を試みる。

<sup>1</sup>ホーユー (株)・総合研

## 研究業績

### 著書・総説

Chiba Y, Shimada A, Kumagai N, Yoshikawa K, Ishii S, Furukawa A, Takei S, Sakura M, Kawamura N, Hosokawa M: The senescence-accelerated mouse (SAM): a higher oxidative stress and age-dependent degenerative diseases model. *Neurochem Res* 34: 679-687, 2009.

及川伸二<sup>1</sup>, 古川絢子, 村田真理子<sup>1</sup>, 川西正祐<sup>2</sup> (<sup>1</sup>三重大, <sup>2</sup>鈴鹿医療科学大): 酸化ストレスによる DNA やタンパク質の損傷を介した老化促進機構. 基礎老化研究 33: 9-16, 2009.

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. 「老化・老年病研究のための動物実験ガイドブック」日本基礎老化学会編 (アドスリー), pp 45-51, 2008.

細川昌則, 千葉陽一: SAM マウス. 「老化・老年病研究のための動物実験ガイドブック」日本基礎老化学会編 (アドスリー), pp 90-100, 2008.

### 原著論文

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

Sasaki T<sup>1</sup>, Unno K<sup>2</sup>, Tahara S<sup>1</sup>, Shimada A, Chiba Y,

Hoshino M<sup>2</sup>, Kaneko T<sup>1</sup> (1 東京都神経研、2 静岡大)  
: Age-related increase of superoxide generation in the  
brains of mammals and birds. *Aging Cell* 7 : 459-469,  
2008.

Saitoh Y<sup>1</sup>, Matsui F, Chiba Y, Kawamura N, Keino H,  
Sato M, Kumagai N, Ishii S, Yoshikawa K, Shimada  
A, Maeda N<sup>2</sup>, Oohira A, Hosokawa M (1Hyogo  
College Med, 2Tokyo Metropolitan Inst Neurosci) :  
Reduced expression of MAb6B4 epitopes on chondroitin  
sulfate proteoglycan aggrecan in perinerronal nets from  
cerebral cortices of SAMP10 mice : A model for  
age-dependent neurodegeneration. *J Neurosci Res* 86 :  
1316-1323, 2008.

石井さなえ, 千葉陽一, 梅垣宏行<sup>1</sup>, 井口昭久<sup>1</sup>, 河村則子,  
吉川圭介, 古川絢子, 武井史郎, 細川昌則, 島田厚  
良 (1名古屋大) : 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 : 21-24, 2008.

## その他の印刷物

稲熊 裕, 吉村育子<sup>1</sup>, 菱田 学<sup>1</sup>, 石井 卓<sup>1</sup>, 吉川  
徹<sup>1</sup>, 吉田 太<sup>1</sup>, 小森 拓<sup>2</sup>, 武井史郎, 細川昌則,  
濱武通子, 仙波禮治<sup>3</sup>, 古市貞一<sup>4</sup> (1中央病院, 2こ  
ぼと学園, 3コロニー総長, 4理化学研究所) : *CADPS2*  
遺伝子のスプライシング異常と自閉症との関連につ  
いて. 平成 20 年度愛知県心身障害者コロニープロジェ  
クト研究報告書, pp 4-6, 2009.

竹澤大史, 鈴木麻秩子<sup>1,2</sup>, 山本桂子<sup>1,2</sup>, 笠原伸洋<sup>2</sup>, 小  
松則登<sup>2</sup>, 森祐美子<sup>2</sup>, 吉村育子<sup>2</sup>, 菱田 学<sup>2</sup>, 吉川  
徹<sup>3</sup>, 長谷川桜子, 慶野裕美, 舟橋 厚, 細川昌則  
(1療育支援課, 2中央病院, 3名古屋大) : 広汎性発  
達障害児の養育者に対するサイコエデュケーション  
プログラムの開発. 平成 20 年度愛知県心身障害者コ  
ロニープロジェクト研究報告書, pp 19-22, 2009.

## 学会発表

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. 日本病理学会総会 (金沢) 2008.5.15.

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. 日本病理学会総会  
(金沢) 2008.5.17.

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. 日本神経病理学会 (東京) 2008.5.20.

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. 日本神経病理学会 (東京) 2008.5.20.

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 (松本) 2008.6.12.

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 (松本) 2008.6.12.

古川絢子, 島田厚良, 及川伸二<sup>1</sup>, 千葉陽一, 吉川圭介,  
石井さなえ, 河村則子, 細川昌則 (1三重大) : SAMP  
10 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 (松本) 2008.6.12.

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. 日本神経科学大会 (東京) 2008.7.9.

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. 日本神経  
科学大会 (東京) 2008.7.9.

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 : 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 (京都) 2008.7.18.

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 (京都) 2008.7.18.

古川絢子, 島田厚良, 及川伸二<sup>1</sup>, 千葉陽一, 吉川圭介,  
石井さなえ, 河村則子, 細川昌則 (1三重大) : SAMP  
10 の加齢性神経変性に伴う  $\alpha$ -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 (京都) 2008.7.18.

Kumagai N<sup>1</sup>, Chiba Y, Hosono M<sup>2</sup>, Fujii M<sup>2</sup>, Shimada  
A, Nishimura Y<sup>1</sup>, Otsuki T<sup>1</sup>, Hosokawa M (1川崎  
医大, 2新潟大) : Involvement of pro-inflammatory  
cytokines in an age-associated neurodegeneration model,  
the SAMP10 mouse. The Japan-Korea Joint Seminar  
(AACL2008) (Nagasaki) 2008.9.5.

Hosokawa M : SAM strain of mice; as a bioresource for  
aging research. The Japan-Korea Joint Seminar (AACL  
2008) (Nagasaki) 2008.9.6.

石井さなえ, 千葉陽一, 梅垣宏行<sup>1</sup>, 河村則子, 吉川圭介,  
古川絢子, 武井史郎, 細川昌則, 島田厚良 (<sup>1</sup>名古屋大): 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. グリア研究会 (東京) 2008.11.8.  
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. グリア研究会 (東京) 2008.11.8.

## 講演など

細川昌則: 実験用マウスで老化が分かる? 京都産業大学  
バイオフォーラム 2008 (京都) 2008.7.30.

## その他の研究活動

### 地域活動

島田厚良, 千葉陽一, 細川昌則: 病理組織診断 (中央病院)  
2008.4.1. ~ 2009.3.31.

千葉陽一: 神経内科外来 (中央病院)  
2008.4.1. ~ 2009.3.31.

細川昌則: 「環境調和型—持続可能社会の構築に向けた連携実施協定」協議会委員 (愛知県)  
2008.4.1. ~ 2009.3.31.

細川昌則: 「地域における科学技術の発展等に向けた包括連携協定」推進協議会委員 (愛知県)  
2008.4.1. ~ 2009.3.31.

細川昌則: あいちシルバーカレッジ講師 (愛知県社会福祉協議会)  
2008.4.1. ~ 2009.3.31.

### 教育活動

千葉陽一: 神経病理学 (藤田保健衛生大学医学部)  
2008.4.1. ~ 2009.3.31.

細川昌則: 先天異常の病理総論 (愛北看護専門学校)  
2009.2.5. ~ 2009.2.18.