

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

分担研究平成21年度終了報告書

遺伝性脳小血管症の病態機序の解明と治療法の開発

CADASIL の分子病態に関する研究

分担研究者 研究協力者	脇田 英明 渡邊淳 國本正子 吉崎嘉一 足立香代 武田和也 高橋慶吉	国立長寿医療センター研究所 血管性認知症研究部 国立長寿医療センター研究所 血管性認知症研究部 国立長寿医療センター研究所 血管性認知症研究部 東北大学大学院医学系研究科 形態形成解析分野 国立長寿医療センター研究所 血管性認知症研究部 国立長寿医療センター研究所 血管性認知症研究部 国立長寿医療センター研究所 血管性認知症研究部
------------------------------	--	--

研究要旨

CADASIL 変異型 Notch3 発現マウスを用いて、CADASIL の分子病態の解析を行った。CADASIL 変異型 Notch3 発現マウスでは、Notch3 蛋白の分解が抑制され、全長 Notch3 が長期間にわたり血管に蓄積し、血管平滑筋細胞の変性脱落に進む病態機序が考えられた。また、このマウスでは、24 か月齢において、TGF- β precursor 蛋白が野生型マウスに比較して減少していた。TGF- β が Notch3 の発現を負に制御していることを示す報告はあるが、Notch3 の変異と TGF- β の関係は明らかになっておらず、詳細なメカニズムの解明が必要と考えられた。さらに、慢性虚血やそれに誘導される酸化ストレスが血管平滑筋細胞の脱落を促進していることが考えられた。

A. 研究目的

CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) は常染色体優性遺伝形式を示す家族性大脳白質脳症である。皮質下血管性認知症の病理学的特徴である大脳白質病変と皮質下の多発小梗塞を若年より発症し、脳実質細小動脈の中膜筋層の変性、外膜の線維性肥厚、基底膜中膜間に非アミロイド性の PAS 陽性顆粒の沈着やオスミウム好性の顆粒状沈着物 (Granular Osmiophilic Materials; GOM) の沈着が認められる。Notch3 受容体遺伝子の変異が原因であると同定されたが、その病態の全容は未解明である。本研究では、CADASIL 変異型 Notch3 発現マウスを用いて、脳の小血管病変の形成過程における TGF- β ファミリーシグナルを中心としたサイトカイン、成長因子の関与についての分子メカニズムを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

mtNotch3(C225Y)Knock-in (KI) マウスを用いて、CADASIL の分子病態の解析を行っ

た。対照群としては Wild Type (WT) マウスを用いた。1日齢、1週齢、2週齢、8週齢、12か月齢、18か月齢、24か月齢の各動物について、脳内に発現される TGF- β や Notch3 受容体蛋白をイムノプロット法で検討した。また、12か月齢の動物で Microarray による mRNA 発現量の解析を行った。小血管を中心とした病理変化の解析には、18か月齢、24か月齢の動物を検討した。さらに、KI マウスに慢性虚血を負荷し、血管病変に与える影響を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究で用いる遺伝子操作や疾患モデル動物については、所属研究機関の各専門委員会の承認を受けて行った。また、疾患モデル動物の処置については動物愛護精神にのっとり慎重に行った。

C. 研究結果

作製した KI マウスゲノムの標的部位にノックインアレルが挿入されていることを確認し、KI ヘテロマウス脳由来の RNA から Notch3 遺伝子を RT-PCR により増幅後、

シーケンスを解析し、野生型と変異型の Notch3 遺伝子が発現することを確認した。抗 TGF- β 抗体、抗 Notch3 抗体を用いたイムノブロットより、TGF- β precursor 蛋白が WT、KI マウスともに加齢に伴って変動したが、24 か月齢においては、WT に比較して KI で減少していた。全長 Notch3 蛋白は、WT、KI マウスともに発達に伴って減少したが、その蛋白量は KI で常に WT よりも多く、24 か月齢では全長 Notch3 が KI でのみ検出された。Microarray による mRNA 発現量の解析結果では、TGF β 1-3、Notch3 とともに統計的に有意差のある変化はみられなかった。脳血管の病理解析では、KI マウスで18 か月齢から平滑筋細胞のマーカーの α -actin の染色性の低下が認められた。また、 α -actin の染色性の低下は慢性脳虚血負荷にて増強された。

D. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

國本正子、足立香代、吉崎嘉一、武田和也、脇田英明、高橋慶吉、渡邊淳
家族性脳血管性認知症(CADASIL)モデル動物の作製と病態解析
第28回日本認知症学会、2009年11月20日、仙台

E. 知的財産権の出願・登録状況(予定含む)

(特許取得・実用新案登録・その他)

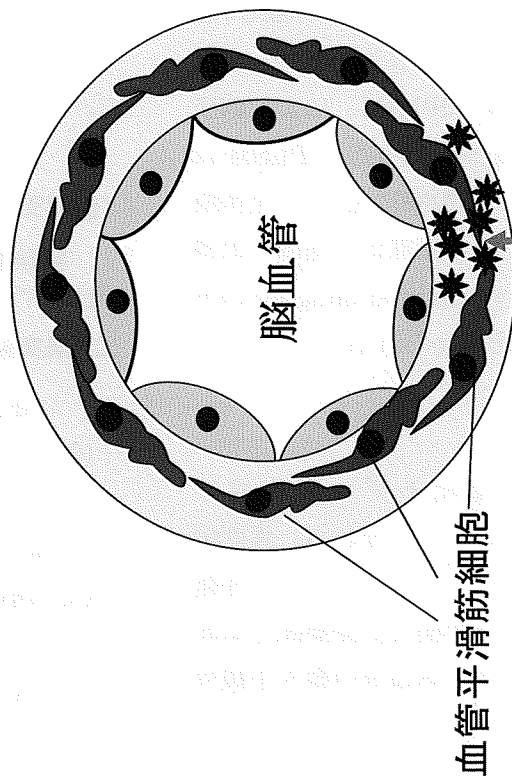
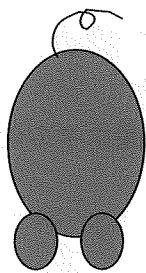
なし

F. 健康危険情報

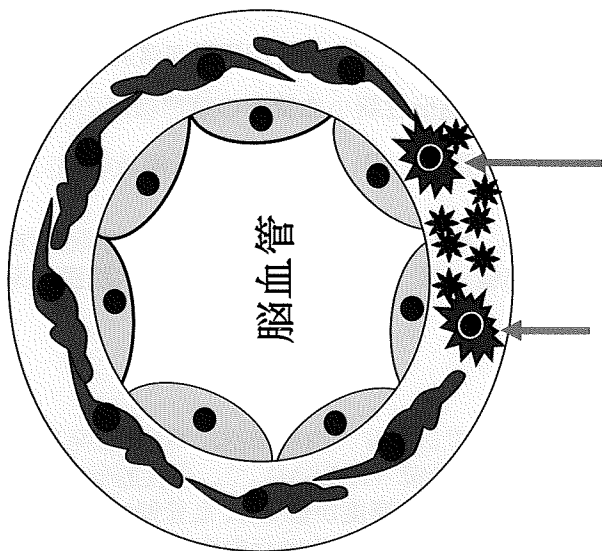
なし

モデルマウスを用いたCADASILの分子病態の解析

CADASILモデルマウス



TGF- β 酸化ストレス



厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

分担研究年度終了報告書

遺伝性脳小血管症の病態機序の解明と治療法の開発

「2光子励起レーザー顕微鏡を用いたマウス脳低灌流状態における血行動態の評価」に関する研究

分担研究者 富本 秀和 三重大学大学院医学系研究科・神経病態内科学
研究協力者 矢田健一郎 三重大学大学院医学系研究科・神経病態内科学

研究要旨

アクチンプロモータで白血球、内皮細胞に GFP を発現させた GFP-transgenic mouse を用い、二光子励起レーザー顕微鏡 (2PLSM) で、慢性脳低灌流負荷時の脳微小循環の観察を行った。灌流圧の低下にともなって血流速度が低下し、血管壁での白血球の rolling や adhesion、血小板の凝集が高頻度となった。2PLSM による血行動態の観察は、遺伝性小血管病に伴う慢性脳虚血病態の解明に有用である可能性が示された。

A. 研究目的

脳小血管病では小血管の細動脈硬化にともなって血管反応性が低下し、脳灌流が慢性的に低下して慢性脳虚血状態となっている。慢性脳虚血は、脳小血管病に高率にともなう虚血性白質病変の原因と考えられているが、慢性脳虚血下の血行動態に関しては不明な点が多い。われわれはマウス慢性脳低灌流モデルを作成し、血行動態の real time の検討を目的として、二光子励起レーザー顕微鏡 (2PLSM) による脳深部組織の微小循環の観察を行った。2PLSM は、従来の共焦点レーザー顕微鏡に比して、生体組織の断層イメージを、より深部まで詳細に取得することが可能であり、in vivo imaging の方法として最適な方法と考えられる。

B. 研究方法

マウス慢性脳低灌流モデルの作成は Shibata らの方法を用いた。すなわち、両側総頸動脈の外側からマイクロコイル(内径 0.18mm)を装着、または片側の総頸動脈を結紮することにより作出した。赤血球の動きを観察

する目的で Tex Red 標識デキストランを静脈内に投与し、Tex Red 欠損影として赤血球を 2PLSM で観察した。さらに、白血球、血小板、内皮細胞をリアルタイムに観察するため、アクチンプロモータを用いてこれらの細胞に GFP を発現させた GFP-transgenic mouse を用いた。両者の併用によって、緑色蛍光で標識される白血球、血小板、内皮細胞と、Tex Red 欠損影で示される赤血球の同時観察が可能となった。さらに、赤血球の移動を line scanning することにより、血流速度を測定した。

(倫理面への配慮)

実験動物は三重大学の倫理委員会規定を遵守して行った。

C. 研究結果

大脳皮質表面の血管のみならず、皮質深部(約 400 μm)まで血管構築の観察が可能であった。偽手術群と比較して、両側コイル装着群では大脳皮質の血流速度は約 33%まで低下し、片側総頸動脈結紮時には、手術側で約 21%まで低下した。

両側コイル装着群では、血流速度の低下が著

しいほど、血管壁での白血球の rolling や adhesion が高頻度に確認された。また、これらの現象は動脈・静脈いずれにも存在したが、静脈で特に顕著であった (図 1)。

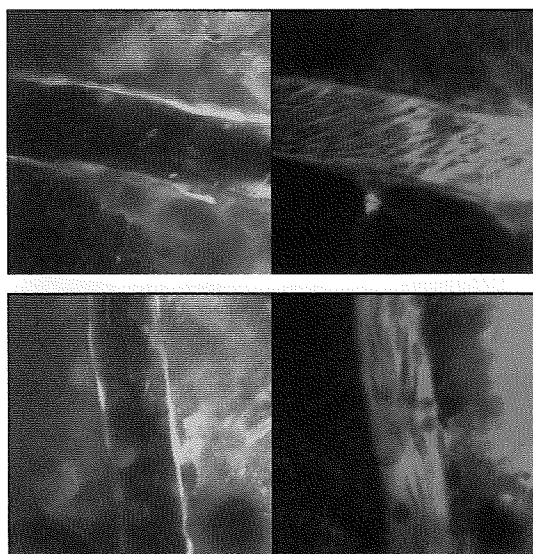


図 1 ; 左列は動脈 (上段) と静脈 (下段) 内の白血球と内皮細胞の接着現象を示す。静脈内により高頻度に接着現象を認める。右列は赤血球の欠損像で示される血流速で、動脈 (上段) に比し静脈 (下段) での低下が顕著である。

高度な低灌流部位では、静脈や毛細血管レベルでの血流停止が認められた。また、両側コイル装着群の脳表血管で血小板が凝集し、血栓が形成される経過が散在性に観察された。

以上より、2PLSM を用いた in vivo real time imaging は、遺伝子操作動物に応用することにより、遺伝性小血管病に伴う慢性脳虚血病態の解明に有用である可能性が示された。

D. 研究発表

1. 論文発表

a. 矢田健一郎, 金丸憲司, 荒木朋浩, 松浦慶太, 木田博隆, 富本秀和 ; 類もやもや病と脳動静脈奇形を合併した遺伝性出血性毛細血管拡張症の一例。

分子脳血管病 8 : 353-357, 2009

b. 富本秀和 ; はじめに。最新・脳血管疾患 Update-研究と臨床の最前線。医学のあゆみ 231 : 335, 2009

c. 富本秀和 ; Binswanger 型脳梗塞の病態と治療。分子脳血管病 8 : 145-153, 2009

d. 横田徳康, 伊藤重雄, 長谷川利英, 梶田鉄平, 森藤寛子, 山崎裕子, 坂上憲史, 横谷繁郎, 田中健寛, 遠藤文司, 江川済宏, 井上治久, 富本秀和, 高橋良輔 ; 視神経炎様症状を呈した遺伝性血管性白質脳症 (CARASIL) の一例。日本神経眼科学会雑誌 113 : 505-512, 2009

e. 伊井裕一郎, 富本秀和 ; 脳血管性認知症の MRI。Cognition & Dementia 8 : 31-37, 2009

f. 新堂晃大, 富本秀和 ; 白質病変 ; 皮質下血管性認知症、Binswanger 型脳梗塞を中心に。Anti-aging Science 1 : 57-62, 2009

発表

2. 学会

なし。

E. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む)

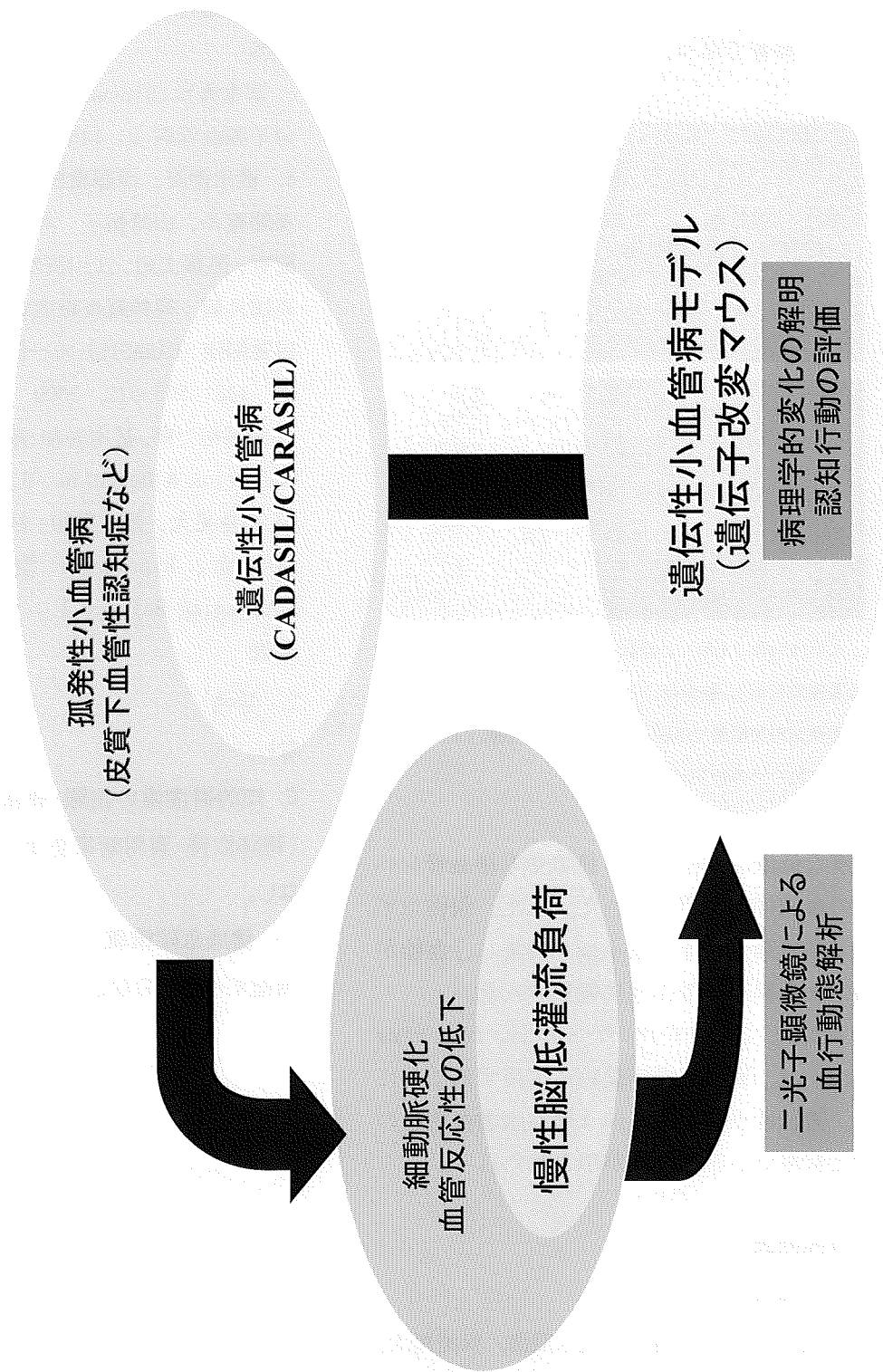
(特許取得・実用新案登録・その他)

なし。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし。

遺伝子改変マウスへの慢性脳低灌流負荷は 遺伝性小血管病の病態解明に有用。



厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

分担研究年度終了報告書

遺伝性脳小血管症の病態機序の解明と治療法の開発

プロテオミクスによるバイオマーカー発見のための標準的試料調製法の確立

分担研究者	吉田 豊	新潟大学腎研究施設構造病理学分野
研究協力者	山本 格	新潟大学腎研究施設構造病理学分野

研究要旨

他施設にまたがる臨床研究のためには試料調製の標準化は必須である。非侵襲的に得られる試料として尿を、組織試料として凍結腎生検試料からレーザー・マイクロダイセクションで切出した糸球体を対象として、質量分析計による解析のための標準的試料調製法を検討し、標準的プロトコールとして提案する。

A. 研究目的

疾患の早期発見、病態鑑別、治療法の検討のためには適切なバイオマーカーを見出すことが重要である。本研究では、他施設にわたる試料の収集とバイオマーカー発見のためのプラットフォームを確立することを目指して、非侵襲的に入手が可能な尿と、凍結組織からレーザー・マイクロダイセクションで切出した糸球体を対象にして、プロテオミクス解析のための標準的試料調製法の確立を目的とした。

B. 研究方法

尿試料に関しては、採取時期、保存剤およびタンパク質分解酵素阻害剤添加の必要性、前処理法、保存法について、2次元電気泳動や質量分析によって検証した。一方、糸球体試料に関しては、解析の妨げになる多量の血液由来タンパク質の除去法とその影響について、主に質量分析を用いて解析した。

(倫理面への配慮)

試料は、新潟大学倫理委員会の承認(承認番号255)を得て、提供者の文書による同意が得られた場合にのみ採取した。

C. 研究結果

尿試料は、早朝第二尿の中間尿が最も変動が少なく、採取後すみやかに保存剤(NaN3)とタンパク質分解酵素阻害剤を添加し、6時間以内に低速遠心して、上清を分注して凍結保存(-20°C以下)に保存する。患者試料と比較する対照試料は性と年齢をマッチさせることが望ましい。糸球体試料は凍結切片(10 μm)を氷冷PBS中で5分間2回浸漬洗浄することにより、大部分の血液由来タンパク質を除去することが可能で、同定数も最も多くなる。但し、同時に細胞質タンパク質の脱落も起こることに留意する。

D. 研究発表

1. 論文発表

1. Tasaki M et al, Identification and characterization of major proteins carrying ABO blood group antigens in the human kidney. Transplantation 2009; 87:1125-1133.

2. Zhang Y et al, Glomerular proteins related to slit diaphragm and matrix adhesion in the foot processes are highly tyrosine phosphorylated in the normal rat glomerulus. Nephrol Dial Transplant, 2010; in press

2. 学会発表

1. 吉田 豊、山本 格、尿プロテオーム解析標準化のためのガイドライン:HKUPP からの提案。第52回日本腎臓学会、2009 年

2. Yoshida Y. Final standard protocol for non-proteinuric urine proteomics. 4th HKUPP Workshop, HUPO 2009 Annual Congress, Tronto.

(発表誌名・巻号・頁・発行年等も記入)

E. 知的財産権の出願・登録状況(予定含む)

(特許取得・実用新案登録・その他)

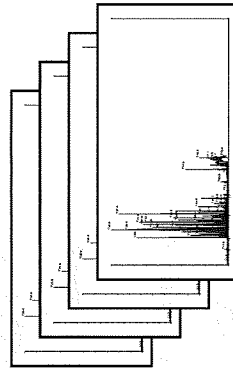
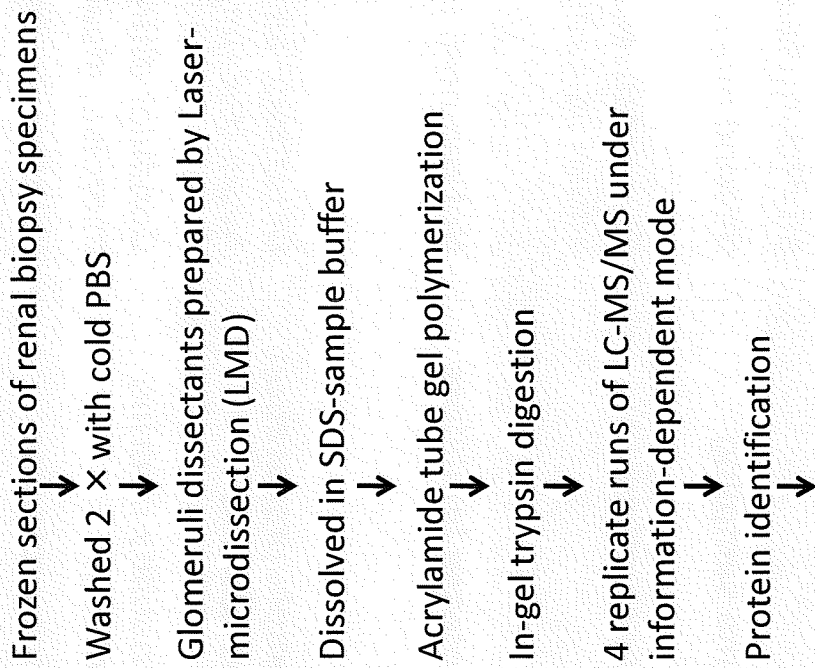
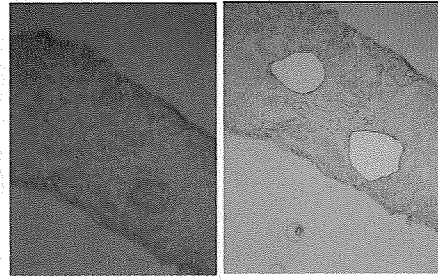
該当なし。

F. 健康危険情報

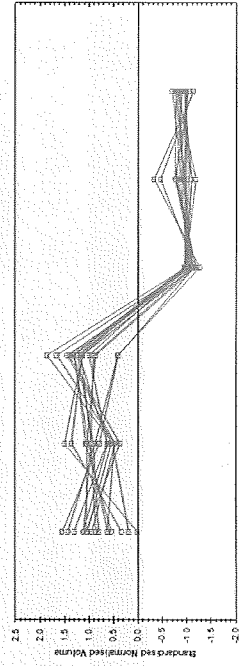
(国民の生命・健康に重大な影響を及ぼす情報として厚生労働省に報告すべきものについて把握した過程、内容、理由を記載する。またその情報源の詳細。)

該当なし。

Quantitative analysis of proteomes of human glomerular dissectants prepared by LMD



Quantitative analysis by Progenesis LC-MS



Final version of standard guideline for collecting, processing, and preserving of human urine samples

	Item	Recommendation
1	Experimental design	To define “disease-specific” biomarker or a panel of biomarkers, it is crucial to select control group(s) including, in addition to healthy individuals, other diseases mimicking features of the disease of interest.
2	Urine sampling	Second morning urine is desirable.
3	Preservatives	Preservatives (10 mM NaN ₃ or 0.2 M boric acid) should be added as early as possible (<8 hr at room temperature)
4	Protease inhibitors	Not required for non-proteinuric urine.
5	Sample preparation and storage	Centrifuge as early as possible and store at -20 °C or below. Avoid freezing and thawing.
6	Variability of urine proteome	Consider differences depending on gender, age, race, exercise, meal and medications.
7	Urine proteome database	Urine proteome database including MS dataset is useful as resource for biomarker discovery.

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

分担研究年度終了報告書

遺伝性脳小血管症の病態機序の解明と治療法の開発

Htra1 遺伝子欠損マウスの作成と疾患モデルへの展開

分担研究者 佐藤 俊哉 新潟大学脳研究所動物資源開発研究分野
研究協力者 廣川 祥子 同上

研究要旨

遺伝性脳小血管症の疾患モデルを確立するため、Htra1 遺伝子欠損マウスの作成を計画した。Htra1 遺伝子のイントロン 1 に遺伝子トラップベクター(VICTR 48)が挿入された ES 細胞(OST394864)を用い、Htra1 遺伝子欠損マウスを作成した。現在は C57BL/6J 系統へのバッククロスを行い、N8 世代まで進んだ段階である。また N3 世代において一旦ホモ欠損マウスを作成し、基本的な表現型の検討を行っているが、明らかな表現型は認められず、疾患モデルとして確立するためには、血圧上昇等の負荷が必要であると考えられた。

A. 研究目的

脳血管性痴呆は、アルツハイマー病とともに頻度の高い痴呆性疾患であり、今後高齢化社会が進む中で、その対策は、さらに重要となってくると考えられる。脳血管性痴呆の臨床病型としては、広範虚血型、多発脳梗塞型、限局性脳梗塞型があり、各病型で危険因子や病態機序が異なることが知られているが、本邦では広範虚血型、いわゆるBinswanger型白質脳症が多い。また高齢者には、高血圧や糖尿病、高脂血症などの危険因子がなくても、大脳白質の瀰漫性虚血性病変を認める例が多くあり、その病態機序の解明が待たれている。

我々のグループは、劣性遺伝性形式を示す遺伝性脳小血管症(CARASIL)の原因遺伝子Htra1を発見した(NEJM)。CARASILの病変は、脳の細小血管を主体とした動脈硬化を示し、一般の高齢者における脳血管の変化に極めて近い。これは大血管を侵すCDASILとは異なる特徴であり、CARASILの病態機序を解明することが、瀰漫性虚血性病変を示す脳血管性痴呆の治療に有用であることを示唆している。このような背景から、我々はHtra1遺伝子欠損マウスを作成し、疾患モデルへの応用を検討することを計画した。

B. 研究方法

レキシコンジェネティクス社が提供するOmnibankより、Htra1遺伝子がトラップされたES細胞クローン(OST394864)を選択した。このクローンは、Htra1遺伝子のイントロン1に遺伝子トラップベクター(VICTR 48)が挿入されたもので、Htra1遺伝子欠損マウスの作成に使用した。作成したマウスは、129Sv/Ev系統のES細胞に由来するため、C57BL/6J系統のマウスを用いてN9世代までバッククロスを行い(ES細胞由来のF1マウスをN0世代と設定した)、系統の樹立を図る。

基本的な表現型の検討に関しては、N3世代において一旦Htra1遺伝子ホモ欠損マウスを作成し、凍結受精卵管理を組み合わせ、経時的な解析を進めた。

(倫理面への配慮)

動物の愛護及び管理に関する法律に基づいて行うとともに、新潟大学の動物実験規則および組換えDNA実験安全管理規則に従い、学長許可を受けて実施した。

C. 研究結果

最初にHtra1遺伝子ホモ欠損マウスの基本的な性質を調べるため、N3世代までバック

ロスしたヘテロ欠損マウス同士を交配させ、ホモ欠損マウスの作成を試みた。得られたホモ欠損マウスは、明らかな表現型を示さず、現在まで約 1 年の経過を観察したが、体重や行動に明らかな変化は認められなかった。マウスの平均寿命は 2~3 年であり、本疾患が劣性遺伝性形式をとることからも、マウスの寿命内に表現型が認められることは、当初から難しいと予想されていた。疾患モデルとして確立するためには、血管障害を加速させる工夫、例えば血圧上昇等の負荷が必要であり、バッククロス終了後に各種マウスとの交雑も必要であると考えられた。

Htra1 遺伝子の発現に関しては、胎児繊維芽細胞(MEF)のウェスタンブロット解析を行い、蛋白レベルでの発現消失を確認した。トラップベクターを用いた遺伝子欠損マウス作成においては、漏出發現の問題により、ヌル変異とならない場合があるが、上記結果より、漏出發現の無い、完全なホモ欠損マウスが樹立できることを確認した。

次にバッククロスを確実に進めるため、100 個のマイクロサテライトを用い、N3 世代における遺伝的背景を解析した。N3 ヘテロ欠損マウス(n=5)の遺伝的背景は、93.5~98.0%がC57BL/6Jに置換されていることが確認された。この値は、計算上では93.75%となるため、妥当な数字であった。N4以降は、C57BL/6Jに98.0%置換された個体を種にして交配させ、現在までにN8世代までのバッククロスを完了させた。

本年度は、マウス系統の樹立が主たる内容であったが、来年度初期には、C57BL/6J系統のHtra1遺伝子ホモ欠損マウスが完成するため、表現型が現れない点を中心に、本格的な解析を開始する。Htra1には、複数のファミリー蛋白質(Htra1~4)の存在が知られており、機能の重複性なども含めて検討する予定である。

D. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

E. 知的財産権の出願・登録状況(予定含む)

なし

F. 健康危険情報

なし

Ⅲ 研究成果の刊行に 関する一覧表

山田 真久

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kitamura et al	Beneficial effects of estrogen in a mouse model of cerebrovascular insufficiency	PLoS One	v4(4)	e5159	2009
山田真久、北村尚士	脳の血の巡りが脳機能の男女差を生む〜認知機能に対するエストロゲンの効果の違いに新視点	生物と化学	48	p10-12	2010

富本秀和

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
富本秀和	CADASIL, CARASIL	鈴木則宏	神経疾患診療ガイドライン:最新の治療指針	総合医学社	東京	2009	44-46

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
矢田健一郎, 金丸憲司, 荒木朋浩, 松浦慶太, 木田博隆, 富本秀和	類もやもや病と脳動静脈奇形を合併した遺伝性出血性毛細血管拡張症の一例。	分子脳血管病	8	353-357	2009
富本秀和	はじめに。最新・脳血管疾患 Update-研究と臨床の最前線。	医学のあゆみ	231	335	2009
富本秀和	Binswanger 型脳梗塞の病態と治療。	分子脳血管病	8(2)	145-153	2009

横田徳康、伊藤重雄、長谷川利英、梶田鉄平、森藤寛子、山崎裕子、坂上憲史、横谷繁郎、田中健寛、遠藤文司、江川済宏、井上治久、富本秀和、高橋良輔	視神経炎様症状を呈した遺伝性血管性白質脳症 (CARASIL) の一例。	日本神経眼科学会雑誌	113(4)	505-512	2009
伊井裕一郎、富本秀和	脳血管性認知症の MRI。	Cognition & Dementia	8	31-37	2009
新堂晃大、富本秀和	白質病変；皮質下血管性認知症、Binswanger 型脳梗塞を中心に。	Anti-aging Science	1	57-62	2009

吉田 豊

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tasaki M et al	Identification and characterization of major proteins carrying ABO blood group antigens in the human kidney.	Transplantation	87	1125-1133	2009
Zhang Y et al	Glomerular proteins related to slit diaphragm and matrix adhesion in the foot processes are highly tyrosine phosphorylated in the normal rat glomerulus.	Nephrol Dial Transplant	in press		2010

西澤 正豊

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
野崎洋明	遺伝性脳小血管 病 CARASIL およ び CADASIL	冨本秀和	医学のあゆ み	医 歯 薬 出 版 株 式 会 社	東京都	2009	458-462

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kenju Hara, Atsushi Shiga, Masatoyo Nishiz awa, Osamu Onodera et al.	Associateion of HTRA1 Mutations and Familial Ischemic Cerebral Small-Vessel Disease	<i>New England Journal of Medicine</i>	360	1729-39	2009

水野 敏樹

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
De Silva KR, Gamage R, Dunuwille J, Gunarathna D, Sirisena D, Weerasinghe A, Amarasinghe PH, Hosomi A, Mizuno T.	Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), first reported case from Sri Lanka with review of literature from the Indian Subcontinent	<i>Journal of Clinical Neuroscience</i>	16	p1492-1493	2009年

<p>石神紀子, 水野敏樹 , 近藤正樹, 永金義成 , 中川正法</p>	<p>LomerizineHCl 投与に より認知機能と脳血流の 改善を3年間認めた cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy の 1例</p>	<p>神経治療学</p>	<p>第 26 卷 第 2 号</p>	<p>p.167-172</p>	<p>2009 年</p>
<p>Toshiki Mizuno, Masaki Kondo, Noriko Ishigami, Aiko Tamura, Masahiro Itsukage, Hideyuki Koizumi, Reina Isayama, Akiko Hosomi, YoshinariNagakane, Takahiko Tokuda, Eizo Sugimoto, Yo Ushijima, Masanori Nakagawa</p>	<p>Cognitive Impairment and Cerebral Hypoperfusion in a CADASIL Patient Improved During Administration of Lomerizine</p>	<p>Clinical Neuropharmacology</p>	<p>Vol.32 No.2</p>	<p>p.113-116</p>	<p>2009 年</p>

丹羽 正美

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Morofuji Y, Nakagawa S, So G, Hiu T, Horai S, Hayashi K, Tanaka K, Suyama K, Deli MA, Nagata I, Niwa M	Pitavastatin Strengthens the Barrier Integrity in Primary Cultures of Rat Brain Endothelial Cells.	Cellular and Molecular Neurobiology	印刷中 (doi:1 0.1007 /s1057 1-010- 9497-9)		2010

Sakurai-Yamashi ta Y, Nabika T, Niwa M	Blood pressure-independent factors determine the susceptibility to delayed neuronal death in the stroke-prone spontaneously hypertensive rats.	Cellular and Molecular Neurobiology	印刷中 (doi:10.1007/s 10571-009-9450 -y)		2010
Nakagawa S, Deli MA, Kawaguchi H, Shimizudani T, Shimono T, Kittel A, Tanaka K, Niwa M	A new blood-brain barrier model using primary rat brain endothelial cells, pericytes and astrocytes	Neurochemistry International	54 (doi:10.1016/j .neuint.2008.1 2.002)	253-263	2009
中川慎介、 丹羽正美	血液脳関門(BBB)	日本薬理学雑誌	133	170-172	2009

