

研究種目：基盤研究 (B)
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18390387
 研究課題名 (和文) 自己骨髄細胞による脳・脊髄外傷の機能回復療法の開発
 研究課題名 (英文) Recovery of Neurological Function after Traumatic Brain/Spinal Cord Injury with Autologous Bone Marrow Stromal Cells
 研究代表者
 黒田 敏 (KURODA SATOSHI)
 北海道大学・北海道大学病院・講師
 研究者番号：10301904

研究成果の概要：

この3年間に表記の研究課題に関して数多くの知見を得ることができた。すなわち、自己骨髄から分離した骨髄間質細胞(bone marrow stromal cells; BMSC)の生物学的特性を解明し、脳・脊髄内における BMSC の挙動を神経機能解析、DNA マイクロアレイ、免疫染色、光イメージング、MRI などの手法を用いて多面的に解析した。この研究を通して、自己骨髄細胞を移植することによって、脳挫傷や脊髄損傷の患者さんの神経機能を回復させるための治療方法を開発する上で重要なステップを形成した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	5,400,000	1,620,000	7,020,000
2007年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
2008年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
年度			
年度			
総計	15,000,000	4,500,000	19,500,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：神経再生、骨髄間質細胞、脊髄損傷、脳損傷

1. 研究開始当初の背景

交通事故や転落事故などによる脳挫傷、脊髄損傷は急性期の精力的な治療にもかかわらず、長期にわたる後遺障害をきたし、その後の社会生活への復帰を妨げる要因の一つとなっている。特に、これまでは注目されていなかった脳挫傷ののちに生じる高次脳機能障害が近年の社会問題となりつつある。

最近の動物実験では、分化能を有する幹細胞を移植すると傷害された中枢神経が修復されて神経症状が改善することが示唆されつつある。移植する細胞の候補として、胎児由来の ES 細胞や成人脳由来の神経幹細胞があげられているが、これらの利用には未だ倫理的問題が解決しておらず、今後の臨床応用には多くの問題が内在している。一方、骨髄

間質細胞(BMSC)が神経細胞やグリア細胞に分化しうること、ほかの幹細胞と同様に中枢神経の修復に有用であることが明らかとなり、患者本人の骨髄を用いた再生医療の可能性が注目されている。当然、脳挫傷や脊髄損傷後の神経機能を回復させる新たな治療法としても大きな期待が寄せられている。

しかし、骨髄細胞を用いた神経再生の研究においても、骨髄間質細胞は中枢神経内ではいかなるメカニズムにより遊走・増殖するのか？損傷された中枢神経をどのように修復するのか？など、解明されていない問題が依然多いのが現状である。特に、移植された骨髄細胞が神経系細胞に置換されるのか？それとも軸索などの自己再生を単に補助しているのか？といった根本的な問題も明らか

ではない。しかし、申請者らは近い将来、本治療を臨床応用するにあたってはきわめて重要な課題であると考えている。

2. 研究の目的

本プロジェクトでは、これらの経緯に基づいた上で、自己骨髄から得られる骨髄間質細胞が損傷された脳や脊髄を修復し、神経症状を改善するメカニズムを明らかにすることを目的とする。現在、申請者らはすでにその初期段階の研究を開始し、後述するような成果を挙げているが、特に、本プロジェクトでは、脳挫傷や脊髄損傷などの中枢神経外傷に焦点をあてて、移植された骨髄間質細胞が①損傷された中枢神経内をどのようなメカニズムを以って遊走するのか？②損傷部に達したあと、どのようなメカニズムで中枢神経を修復するのか？③組織学的な修復がどのようにして神経症状の改善として反映されるのか？を解明することに力点をおいた研究を、MRIや蛍光イメージング、蛍光免疫染色などの技術を駆使した実験系を用いて行なう。具体的な目標としては以下の3つである。

- 1) ラット脳挫傷モデルに移植された骨髄間質細胞が損傷された神経組織に遊走するメカニズムを解明する。
- 2) ラット脳挫傷モデルに移植された骨髄間質細胞が脳の神経細胞や神経線維の再生にどのように関与しているのか、どのようにして高次脳機能を改善しうるのかを解明する。
- 3) ラット脊髄損傷モデルに移植された骨髄間質細胞が脊髄の神経細胞や軸索の再生にどのように関与しているのかを明らかにする。

本プロジェクトの骨髄間質細胞による神経再生は、自己骨髄をドナーとしているので拒絶反応の懸念や倫理的問題がないことが特徴であり、臨床応用には最も近い方法論である。しかし、治療効果のメカニズムが不明な方法論を臨床応用することは危険であることも事実である。本プロジェクトでは、われわれがこれまでに行なってきた神経再生の研究をさらに臨床応用にむけて前進させることを目的としている点で、きわめてオリジナリティとモチベーションの高い研究を展開できると考えている。骨髄間質細胞の神経再生における細胞・分子レベルでの解明を目的としたこの研究が重要な基礎的データとなる。これにより、脳挫傷や脊髄損傷の後遺神経症状に対する治療が、これまでとは全く異なるアプローチから可能になると考えられる。我が国にも多いこれらの患者に対する福祉的・医療的貢献はきわめて大きいと考えられる。

最近、わが国でも徐々に骨髄間質細胞による神経再生の研究が行なわれるようになってきた。しかし、その根本的なメカニズムについては国際的にも解明されていない。これまでの他施設での研究では、移植された細胞が神経細胞に分化・生着すること、神経症状が改善することを確認するにとどまっている。われわれの研究は、この両者の間に横たわる大きなギャップを埋めることを目的としている点で、オリジナリティのきわめて高い研究を展開しており、本申請の研究実施に

より、この治療法の開発をさらに臨床応用に近づけることができると考えられる。

3. 研究の方法

1) 骨髄間質細胞の遊走メカニズムの解明

この研究では、骨髄間質細胞が中枢神経の損傷部に遊走するメカニズムを明らかにする。骨髄間質細胞はSDF-1 (stromal cell-derived factor 1)の受容体であるCXCR4を細胞膜表面に有しており、骨髄間質細胞の骨髄内での増殖に重要であることが判明している。したがって、野生型マウスおよびCXCR4ノックアウト・マウスからそれぞれ骨髄間質細胞を採取して継代培養する。それぞれの細胞がSDF-1やCXCR4を発現しているかどうかを蛍光免疫染色により検証する。準備段階の実験では、骨髄間質細胞のSDF-1、CXCR4抗体を用いた蛍光免疫染色に成功している。

ラット脳挫傷モデルは、液体窒素を頭蓋骨上から大脳皮質に約5分間、暴露して凍結損傷を惹起することにより作成する。申請者らは既にこのモデルを確立している。

1週間後に骨髄間質細胞(P2~P3)の細胞核をHoechst33342で蛍光標識して、ラット脳挫傷モデルの反対側大脳に定位的に移植する。4週間後に大脳を摘出して野生型、CXCR4ノックアウト・マウス由来の骨髄間質細胞が大脳に生着しているか、損傷部位に遊走しているかどうかを、蛍光顕微鏡を用いてHoechst33342の蛍光を検出することで観察する。同時に、生着、遊走した細胞が神経細胞の表現型を獲得しているかどうかをTuj-1、MAP2、NeuN、DCX、GFAPなどの神経系細胞に特異的なマーカーへの抗体を使用して蛍光免疫染色にて検証する。また、損傷部周辺に産生されているケモカイン(SDF-1など)の種類やその過剰を免疫染色やWestern blottingにより評価する。

2) びまん性軸索損傷モデルの確立

この研究では、近年、交通事故の多発により増加している頭部外傷の中でも、重度の高次脳機能障害を後遺することが多いにもかかわらず、有効な治療法が全くない“びまん性軸索損傷(diffuse axonal injury; DAI)”に対する治療法を開発することを目標とする。

ラットDAIモデルは、pneumatic impactorを用いて頭蓋骨を通して大脳への短時間の外力を与えることにより作成する(Cernak et al. Neurobiol Dis 17:29-43, 2004)。脳損傷の評価は、MRI(T2強調画像)による点状出血やhigh intensity areaの数などにより実施する。また、摘出した大脳の肉眼所見(クモ膜下出血の程度など)や組織学的評価(WGA-HRPやFluoro-Rubyによる軸索染色など)も実施する。

3) びまん性軸索損傷モデルへの骨髄間質細胞の移植

ラット DAI モデルの作成直後あるいは1週間後に、細胞核をHoechst33342で、さらに細胞質をsuperparamagnetic iron oxide (SPIO)であるFerucar-botranで二重標識した骨髄間質細胞(P2~P3)を大脳線条体に定位的に移植する。移植後4~8週間にわたって経時的に水迷路試験を実施して、細胞移植群、非移植群の間で高次脳機能障害の改善に相違がないかどうかを検証する。

4) びまん性軸策損傷における骨髄間質細胞の挙動

この研究では、びまん性軸策損傷に暴露された大脳の中で、骨髄間質細胞がどのように生着・遊走するのか？損傷された神経細胞や軸策の修復・再生にどのように関わっているのか？を明らかにすることを目的としている。小動物用7.0テスラMRI装置を用いてラット大脳の冠状断像を経時的に撮像して、移植された骨髄間質細胞が脳内にどのように分布するのかを1週間ごとに観察する。特に脳内の損傷部位へ遊走するのかどうか？遊走にはどのくらいの時間を要するのか？さらに、受傷直後、1週間後いずれの移植がより有効な細胞移植となりうるのか？を検証する。移植4または8週間後に大脳を固定・摘出してPrussian blue染色によりSPIO陽性細胞の分布を、蛍光顕微鏡によりHoechst33342陽性細胞の分布を検証する。WGA-HRPおよびFluoro-Ruby染色により軸策の損傷あるいは再生の程度を半定量的に評価するとともに、移植された細胞が神経細胞の表現型を獲得しているかどうかをTuj-1、MAP2、NeuN、DCX、GFAPなどの神経系細胞に特異的なマーカーへの抗体を使用して蛍光免疫染色にて検証する。これらのMRI・組織学的所見と水迷路試験などの高次脳機能試験の結果との間に相関があるかどうかを最終的に検証する。

5) ラット脊髄損傷モデルへの骨髄間質細胞の移植

この研究では、脊髄損傷における骨髄間質細胞移植の意義をこれまででない手法で解明することを目的とする。すなわち、移植された骨髄間質細胞が脊髄の神経細胞や軸策の再生にどのように関与しているのかを明らかにする。

ラット第9胸椎の椎弓を切除して脊髄硬膜を露出する。過去に報告したように(Yanoら2005)、pneumatic impactorを用いて脊髄に不完全損傷を作成する。1週間後に細胞核をHoechst33342で、さらに細胞質をsuperparamagnetic iron oxide (SPIO)であるFerucarbotranで二重標識した骨髄間質細胞(P2~P3)を脊髄に定位的に移植する。移植後4週間にわたって経時的に下肢運動機能をBBB scoreにより客観的に評価して、細胞移植群、非移植群の間で下肢機能障害の改善に相違がないかどうかを検証する。

6) 損傷脊髄における骨髄間質細胞、損傷軸策の生体イメージング

この研究では、損傷脊髄に移植された骨髄間質細胞が1つの個体の中でどのような挙動を示し、神経細胞や軸策の修復にどのように関わっているのかを解明することを目的とする。

小動物用7.0テスラMRI装置を用いて、ラット脊髄の矢状断を1週間ごとに経時的に撮像して、移植された細胞の個体内での挙動を連続的に観察する。移植された細胞はSPIOで標識されているため、T2強調画像にてlow signalを呈しているため可視化することが可能である。

また、移植4週間後に第3腰椎に椎弓切除を追加して、脊髄腰膨大部にマイクロインジェクターを用いて、微量のWGA-HRPおよびMnCl₂を注入する。24時間後にラット脊髄の

矢状断を撮像して、細胞移植が軸策の再生を促進しうるかどうかを評価する。MnCl₂はT1時間を短縮し軸策流によって運搬されるという特長を有するため、T1強調像にてhigh signalとして表現されるため、軸策の再生が損傷部を越えて頭側まで及んでいるのかを生体内で可視化できる。

6) 損傷脊髄における骨髄間質細胞の挙動

この研究では、上記4)、5)の研究で得られた結果を組織学的に評価することを目的としている。移植4週間後に脊髄を固定・摘出してPrussian blue染色によりSPIO陽性細胞の分布を、蛍光顕微鏡によりHoechst33342陽性細胞の分布を検証する。摘出に先立って注入したWGA-HRPを発色させることにより、軸策の損傷あるいは再生の程度を半定量的に評価するとともに、移植された細胞が神経細胞の表現型を獲得しているかどうかをTuj-1、MAP2、NeuN、DCX、GFAPなどの神経系細胞に特異的なマーカーへの抗体を使用して蛍光免疫染色にて検証する。これらのMRI・組織学的所見と下肢機能試験の結果との間に相関があるかどうかを最終的に検証する。

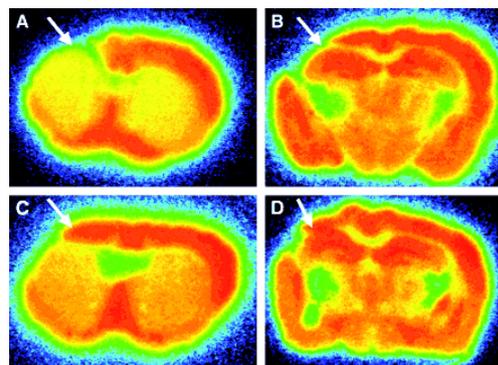
この研究で得られる知見は、骨髄間質細胞移植の臨床応用にあたって、移植細胞を画像で追跡するノウハウの基礎になると考えられる。

4. 研究成果

1) BMSC移植が神経受容体機能に与える効果

マウス脳梗塞モデル、および、ラット脊髄損傷モデルに骨髄間質細胞(BMSC)を定位的に移植すると、BMSCが病変周囲に遊走して神経細胞特有の表現型を獲得するのみならず、神経細胞にのみ存在する受容体の機能を獲得して、脳梗塞や脊髄損傷周囲における受容体機能を改善させること(図1)を、¹²⁵I-iodamazenilを用いたオートラジオグラフィによって明らかとした。これらの結果は、それぞれJ Nucl Med誌(2006)、J Neurotrauma誌(2006)に掲載された。J Nucl Med誌のプレス・リリースにも掲載された。

図1 マウス大脳のIMZ-ARG



2) BMSCの遺伝子プロファイル解析

BMSCが神経細胞に分化する際の分子生物学的背景を明らかにする目的で、培養BMSCのマイクロアレイ解析を実施した。その結果、BMSCは神経細胞への分化誘導(図2)、すなわち周囲の環境変化によって、自らの遺伝子表現型を変化させることが判明し

た。また、BMSCはNGFやBDNFといった神経保護因子の遺伝子を発現していることを明らかとした。この結果はBrain Res誌(2006)に掲載されたが、BMSCが脳や脊髄などの中で神経系細胞に分化しうる可能性を強く示唆した研究として、きわめて貴重なものである。

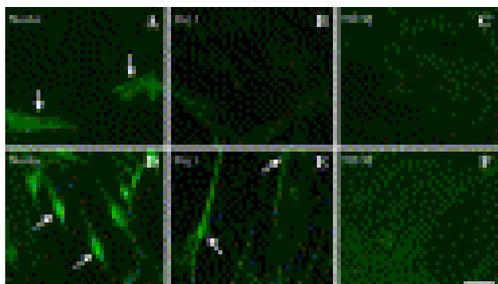


図2 BMSCの神経細胞への誘導

3) BMSCの脳内遊走メカニズム

BMSCが病変周囲に遊走するためには病変周囲で産生されるSDF-1、および、BMSCの膜表面に存在するSDF-1に特異的受容体であるCXCR4が必須の役割を果たしていることを、CXCR4ノックアウト・マウスを用いた実験を実施することで明らかとした(図3)。その成果はBrain Res誌(2007)に掲載された。本研究の結果は、2007年12月放映のNHK教育テレビの科学番組「サイエンスゼロ」でも紹介された。

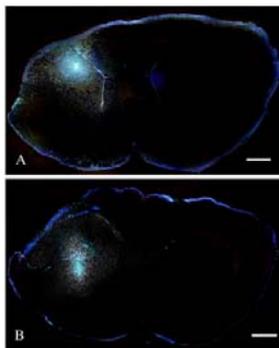


図3 野生型(上段)、CXCR4ノックアウト・マウス(下段)のBMSC生着のようす

4) BMSCの神経細胞保護機構の解明

マウスBMSCとマウス神経細胞の共培養実験系を確立した。この実験系を活用することにより、BMSCの約25%が神経細胞そのものへ分化すること、約30%が神経細胞と細胞融合することを世界で初めて証明した。また、BMSCはBDNFやNGFの産生を増加させることで、glutamateに暴露された神経細胞を保護して、アポトーシスを有意に抑制することも明らかとした。J Neurosci Res誌(2008)に掲載された。

5) ラットびまん性軸索損傷モデルの開発

びまん性脳損傷による高次脳機能障害をシミュレートするラット脳損傷モデルを確立した。このモデルでは、脳MRIや免疫染色上、脳梁や側脳室に微小出血をきたし神経細胞の軸索が特異的に傷害されることをMRI、免疫染色などにより証明した。水迷路試験を行なうと短期記憶障害が発生していることが判明した。ラット脊髄損傷モデルにおける軸索の損傷をMRIや免疫染色で半定量的に

トレースする技術を確立した。この結果はNeuropathology誌(2008)に掲載された。

6) BMSCの軸索再生機構の解明

仔ラット脊髄スライスに移植したBMSCがmatrix metalloprotease (MMP)などのタンパク分解酵素を産生して脊髄の基質を溶解させて、さらにNGFなどを産生して運動ニューロンからの軸索伸長を著明に促進する作用を有していることを世界で初めて証明した。この成果はNeurorehabil Neural Repair誌(2008)に掲載された。

7) BMSC移植がびまん性軸索損傷による高次脳機能障害に及ぼす効果

高次脳機能障害を有するラットびまん性軸索損傷モデルを作成し、BMSCを大脳に定位的に移植した。その結果、高次脳機能が有意に改善すること、移植されたBMSCは大脳皮質に生着して神経細胞に分化していること(図8)が明らかとなった。この成果はNeuropathology誌(2009)に掲載された。

8) BMSCによる脊髄損傷修復機構の解明

本研究では蛍光を発する軸索トレーサーを用いることにより、ラット脊髄損傷モデルに移植されたBMSCは下行性運動線維を保護したり再生を促進することで下肢の運動機能を改善させることが判明した。移植されたBMSCは損傷脊髄の中で生着したのち、神経細胞に分化してホスト神経回路に統合されることを初めて証明した。この成果はNeurosurgery誌(2009)に掲載された。

9) G-CSFによるBMSC移植効果の増幅

実際の臨床応用を考慮した場合、患者本人から骨髄を採取したのち、大量のBMSCをできるだけ早期に、かつ、安全に培養する必要がある。しかし、現在の培養方法ではその実現は困難である。そこで、遺伝子組換え製剤で臨床にも使用されているgranulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)がBMSCの培養や移植効果にどのような効果を及ぼすのかを検討した。その結果、G-CSFはBMSCの細胞周期を修飾することでBMSCの増殖速度を最大で2倍に促進すること(図10)、BMSCによるNGFなどの神経栄養因子の産生を増加させることが判明した。また、G-CSFで培養したBMSCをマウス脳梗塞モデルに移植すると、神経症状の回復がさらに促進されることを示した。この成果はCytokine誌(2009)に掲載された。

10) 中枢神経疾患におけるティッシュエンジニアリングの効果

細胞移植を考慮する場合、細胞懸濁液だけを移植するよりもバイオマテリアルとともに移植すると細胞の生着が良好であることが他臓器の研究で知られているが、中枢神経疾患ではその意義は不明である。そこで、ラット大脳挫傷モデル、ラット脊髄損傷モデルにおいてBMSCをフィブリンとともに脳あるいは脊髄内へ移植した。その結果、フィブリンとの移植は神経症状の改善、移植細胞の生着にきわめて良好な効果をもたらすことが判明した(図11, 図12)。これらの成果はそれぞれJ Neurosurg誌(2009)、Neuropathology誌(2009)に掲載された。

11) 温度感受性ポリマーによる BMSC 移植
上記の研究をもとに、生体に由来しない新規ポリマーによるティッシュエンジニアリングの有用性について検討した。これは温度によってゾルゲルの反応が生じる新規ポリマーである。マウス脳梗塞モデルの脳表面へBMSCとともに接着させると、BMSCが脳内に侵入して生着することが判明した。非侵襲的なBMSC移植の手段として期待される。現在、Neurosurgery誌に投稿中である。

12) ナノテクノロジーを用いたBMSCの生体イメージング法の開発

長波長の近赤外光の蛍光を発生するナノ粒子でBMSCを標識したのち、ラット脳梗塞モデルに定位的に移植した。移植されたBMSCは移植2~5週間後にわたって頭皮上から生体光イメージング法にて観察することが可能であった。移植細胞を光イメージング法にて非侵襲的に観察した世界で初めての報告である。現在、FASEB J誌に投稿中である。

4. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計20件)

- 1) Chiba Y, Kuroda S, Maruichi K, Osanai T, Hokari M, Yano S, Shichinohe H, Hida K, Iwasaki Y: Transplanted bone marrow stromal cells promote axonal regeneration and improve motor function in rat spinal cord injury model. Neurosurgery 64:991-1000, 2009 (査読あり)
- 2) Yasuda H, Kuroda S, Shichinohe H, Kamei S, Kawamura R, Iwasaki Y: Biodegradable fibrin scaffold enhances survival, migration and differentiation of transplanted bone marrow stromal cells in cortical freezing injury model of rats. J Neurosurg 2009 March 6 [Epub ahead of print] (査読あり)
- 3) Maruichi K, Kuroda S, Chiba Y, Hokari M, Shichinohe H, Hida K, Iwasaki Y: Transplanted bone marrow stromal cells improves cognitive dysfunction due to diffuse axonal injury in rats. Neuropathology (e-pub) January 8, 2009 (査読あり)
- 4) Hokari M, Kuroda S, Chiba Y, Maruichi K, Iwasaki Y: Synergistic effects of granulocyte-colony stimulating factor on bone marrow stromal cell transplantation for mice cerebral infarct. Cytokine 46:260-266, 2009. 2009 Mar 13. [Epub ahead of print] (査読あり)
- 5) Maruichi K, Kuroda S, Chiba Y, Hokari M, Shichinohe H, Hida K, Iwasaki Y: Graded model of diffuse axonal injury for studying head injury-induced cognitive dysfunction in rats. Neuropathology 29:132-139, 2009 (e-pub) 2008 August 10. (査読あり)
- 6) Shichinohe H, Kuroda S: Bone marrow stromal cell transplantation for cerebral infarction – recent advances and perspective. Res Adv in Stroke 1:23-35, 2009 (査読あり)
- 7) Itosaka H, Kuroda S, Shichinohe H, Yasuda H, Yano S, Kamei S, Kawamura R, Hida K, Iwasaki Y: Fibrin matrix provides a suitable scaffold for bone marrow stromal cells transplanted into injured spinal cord – A novel material for CNS tissue engineering. Neuropathology 2008 Oct 20 (e-pub) (査読あり)
- 8) Aoyama T, Hida K, Kuroda S, Seki T, Yano S, Shichinohe H, Iwasaki Y: Edaravone (MCI-186) scavenges reactive oxygen species and ameliorates tissue damage in mice spinal cord injury model. Neurol Med Chir (Tokyo) 48:539-545, 2008 (査読あり)
- 9) Shichinohe H, Kuroda S, Tsuji S, Yamaguchi S, Yano S, Lee JB, Kobayashi H, Hokari M, Hida K, Kikuchi S, Iwasaki Y: Bone marrow stromal cells differentiate into neurons and promote axon elongation in spinal cord slice cultures: Their role in cell transplantation therapy for spinal cord injury. Neurorehabil Neural Repair 22:447-457, 2008 (査読あり)
- 10) Hokari M, Kuroda S, Shichinohe H, Yano S, Hida K, Iwasaki Y: Bone marrow stromal cells protect and repair damaged neurons through multiple mechanisms. J Neurosci Res 86:1024-1035, 2008 (査読あり)
- 11) 千葉泰弘, 黒田 敏, 穂刈正昭, 矢野俊介, 飛驒一利, 岩崎喜信: 骨髄間質細胞を用いた損傷脊髄の再生。リハビリテーション医学 45:356-360, 2008 (査読なし)
- 12) 長内俊也, 黒田 敏, 岩崎喜信: 中枢神経再生におけるバイオマテリアルの役割。再生医療 7:77-82, 2008 (査読あり)
- 13) 黒田 敏: ラボから急性期脳梗塞の治療へーラジカルスカベンジャーと骨髄細胞移植。脳卒中 30:875-879, 2008 (査読なし)
- 14) Shichinohe H, Kuroda S, Yano S, Hida K, Iwasaki Y: Role of SDF-1/CXCR4 system in survival and migration of bone marrow stromal cells after transplantation into mice cerebral infarct. Brain Res 1183:138-147, 2007 (査読あり)
- 15) 黒田 敏, 穂刈正昭, 千葉泰弘, 七戸秀夫, 矢野俊介, 飛驒一利, 岩崎喜信: 骨髄間質細胞を用いた脊髄損傷の再生。脊椎脊髄ジャーナル 20:1233-1237, 2007 (査読なし)
- 16) 丸一勝彦, 黒田 敏, 岩崎喜信: 脳損傷の病態と高次脳機能障害—再生治療の展望—。脳外 35:965-969, 2007 (査読あり)
- 17) Shichinohe H, Kuroda S, Yano S, Ohnishi T, Tamagami H, Hida K, Iwasaki Y: Improved expression of gamma-aminobutyric acid receptor in mice with cerebral infarct and transplanted bone marrow stromal cells: An autoradiographic and histologic analysis. J Nucl Med 47:486-491, 2006 (査読あり)
- 18) Yamaguchi S, Kuroda S, Kobayashi H, Shichinohe H, Yano S, Hida K, Shinpo K, Kikuchi S, Iwasaki Y: The effects of neuronal induction on gene expression profile in bone marrow stromal cells (BMSC) – a preliminary study using microarray analysis. Brain Res 1087:15-27, 2006 (査読あり)
- 19) Yano S, Kuroda S, Shichinohe H, Lee JB, Ohnishi T, Tamagami H, Hida K, Iwasaki Y: Bone marrow stromal cell transplantation preserves gamma-aminobutyric acid (GABA) receptor function in injured spinal cord. J Neurotrauma 23:1682-1692, 2006 (査読あり)
- 20) 黒田 敏, 岩崎喜信: 骨髄間質細胞を用いた脊髄損傷の再生は“Mission Impossible”か? 分子脳血管病 5: 436-442, 2006 (査読なし)

[学会発表] (計17件)

- 1) 黒田 敏ら「脳卒中に対する骨髄間質細胞移植研究の現状と課題」日本脳卒中学会、2009.03.20-22、松江
- 2) Kuroda S et al. “Bone marrow stromal cell transplantation for central nervous system disorders” International Symposium for

- Future Drug Discovery and Medical Care, 2009.03.13-14, Sapporo
- 3) 千葉泰弘ら「塩酸フラスジルは脊髄損傷に対する骨髄間質細胞の移植効果を増強するか？」日本再生医療学会, 2009.03.05-06, 東京
 - 4) 長内俊也ら「骨髄間質細胞移植のバイオマテリアルとしてのMebiol gelの有用性について」日本再生医療学会, 2009.03.05-06, 東京
 - 5) 丸一勝彦ら「骨髄間質細胞の移植はびまん性軸索損傷による高次脳機能障害を改善する」日本再生医療学会, 2009.03.05-06, 東京
 - 6) 杉山 拓ら「長波長蛍光物質で標識した骨髄間質細胞の頭蓋内光イメージング」日本再生医療学会, 2009.03.05-06, 東京
 - 7) 黒田 敏ら「自己骨髄細胞による損傷脊髄の再生」日本脊髄障害医学会総会, 2008.11.06-07, 札幌
 - 8) 穂刈正昭ら「Mitochondrial trans- cription factor Aは虚血による神経細胞障害を軽減する」日本脳循環代謝学会、2008.11.06-07、東京
 - 9) Maruichi K et al. “Transplanted bone marrow stromal cells improve cognitive dysfunction due to diffuse axonal injury in rats” American Association of Neurological Surgeons, 2008.04.26- 05.01, Chicago
 - 10) Chiba Y et al. “Transplanted bone marrow stromal cells promote axonal regeneration and improve motor function in rat spinal cord injury” American Association of Neurological Surgeons, 2008.04.26- 05.01, Chicago
 - 11) 黒田 敏ら「ラボから急性期脳梗塞の治療へ：ラジカルスカベンジャーと骨髄細胞移植」日本脳卒中学会、2008.03.20- 21, 京都
 - 12) 丸一勝彦ら「骨髄間質細胞の移植はびまん性脳損傷による高次脳機能障害を改善する」日本再生治療学会、2008.03.13、名古屋
 - 13) 千葉泰弘ら「骨髄間質細胞の移植は損傷脊髄における皮質脊髄路の再生を促進する」日本再生治療学会、2008.03.13、名古屋
 - 14) 穂刈正昭ら「顆粒球コロニー刺激因子は骨髄間質細胞の移植効果を賦活する」日本再生治療学会、2008.03.13、名古屋
 - 15) 黒田 敏ら「骨髄間質細胞を用いた損傷脊髄の再生」日本リハビリテーション医学会、2007.06.06、神戸
 - 16) 穂刈正昭ら「障害された神経細胞に対する骨髄間質細胞の神経保護効果—修復メカニズムの解明」日本脳卒中学会、2007.03.22-23, 福岡
 - 17) 七戸秀夫ら「移植された骨髄間質細胞の増殖・遊走におけるSDF-1/CXCR4系の役割について」日本脳神経外科学会、2006.10.18-20, 京都

〔図書〕(計6件)

- 1) Maruichi K, Kuroda S, Chiba Y, Osanai T, Sugiyama T, Hokari M, Hida K, Iwasaki Y: Transplanted bone marrow stromal cells improves cognitive dysfunction due to diffuse axonal injury in rats. Kuge Y (ed) Molecular Imaging for Integrated Medical Therapy and Drug Development (in press)

- 2) Sugiyama T, Kuroda S, Osanai T, Maruichi K, Chiba Y, Shichinohe H, Kuge Y, Tamaki N, Iwasaki Y: Non-invasive optical tracking of bone marrow stromal cells transplanted into rat cerebral infarct. Kuge Y (ed) Molecular Imaging for Integrated Medical Therapy and Drug Development (in press)
- 3) Chiba Y, Kuroda S, Maruichi K, Osanai T, Hokari M, Yano S, Shichinohe H, Hida K, Iwasaki Y: Beneficial effects of bone marrow stromal cell transplantation on axonal regeneration in injured spinal cord. Kuge Y (ed) Molecular Imaging for Integrated Medical Therapy and Drug Development (in press)
- 4) Osanai T, Kuroda S, Yasuda H, Chiba Y, Maruichi K, Hokari M, Sugiyama T, Shichinohe H, Iwasaki Y: Thermoreversible gelation polymer (TGP) hydrogel as a degradable scaffold for bone marrow stromal cell transplantation. Kuge Y (ed) Molecular Imaging for Integrated Medical Therapy and Drug Development (in press)
- 5) Kuroda S, Kuge Y, Tamaki N, Iwasaki Y: Bone marrow stromal cell transplantation for central nervous system disorders – Perspective for translational research and clinical application. Kuge Y (ed) Molecular Imaging for Integrated Medical Therapy and Drug Development (in press)
- 6) 黒田 敏、岩崎喜信：骨髄間質細胞移植による中枢神経再生—最近の進歩。Annual Review 神経 2007。中外医学社、pp85-95, 2007

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計 0件)
- 取得状況 (計 0件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

- (1)研究代表者
黒田 敏 (KURODA SATOSHI)
北海道大学病院・講師
研究者番号 10301904
- (2)研究分担者
岩崎 喜信 (IWASAKI YOSHINOBU)
北海道大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号 00113522
飛驒 一利 (HIDA KAZUTOSHI)
北海道大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号 10238305
小林 浩之 (KOBAYASHI HIROYUKI)
北海道大学病院・助教
研究者番号 70374478
矢野 俊介 (YANO SHUNSUKE)
北海道大学病院・助教
研究者番号 20374481
中山 若樹 (NAKAYAMA NAOKI)
北海道大学病院・助教
研究者番号 40421961
- (3)連携研究者
なし