

機関番号：32713

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2010

課題番号：19500280

研究課題名（和文） 胚性幹細胞から分化誘導した網膜神経節細胞の移植による緑内障の治療

研究課題名（英文） Treatment of a glaucoma model by transplantation of cloned retinal progenitor cells derived from ES cells

研究代表者

黒川 真奈絵 (KUROKAWA MANAE)

聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90301598

研究成果の概要（和文）：緑内障は視神経損傷により失明を来す疾患であり、根治療法の確立が急務である。本研究では、眼発生に必須の pax6 遺伝子をマウス ES 細胞に導入し、視神経を構成する網膜神経節細胞の特徴を有する前駆細胞を誘導した。これを緑内障モデルマウスに移植すると視神経の変性が抑制され、対光反射及び網膜電位が有意に回復して視機能が改善した。ES 細胞由来網膜神経節前駆細胞移植治療により、緑内障を根治できる可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：Glaucoma, loss of retinal ganglion cells (RGCs), causes severe visual impairment. We induced RGC-progenitor cells by transfecting pax6 gene to mouse embryonic stem (ES) cells. Transplantation of the RGC-progenitor cells into a glaucoma model, optic nerve-injured mice, successfully reduced the degeneration of optic nerves, and significantly improved light reflex and electroretinogram in the grafted mice. Transplantation of the RGC-progenitor cells induced from ES cells may be useful for treatment of visual impairment in glaucoma.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2008年度	600,000	180,000	780,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：緑内障、網膜神経節細胞、胚性幹細胞

1. 研究開始当初の背景

緑内障は、眼圧の上昇等により視神経が損傷し、それにより視野に欠損が生じた状態である。一旦損傷を受けた視神経は回復しないため、緑内障を放置すると失明に至る。現在は神経保護薬を含む薬物療法、レーザー手術、外科手術などにより治療がなされているが、これらの治療は成功しても現状を維持するにとどまり、根治的療法とはならない。日本で

は糖尿病性網膜症に次いで2番目の失明の原因であり、根治的療法の確立が急務である。

根治療法を行うためには、障害された視神経細胞を再生させる必要がある。しかし成体の神経再生能力は非常に低いため、新たに準備した視神経細胞で置き換える必要がある。このような新たな視神経細胞の供給源として、発生過程にある胎児の網膜から網膜視神経節細胞を得る方法(Castillo et al, 1994, Bra

in Res; James et al, 2003, J Neurosci)、胎児の網膜全層移植法(Lund et al, 1995, J Comp Neurol)、成体の毛様体領域に存在する幹細胞からの網膜視神経節細胞の分化誘導(Ahmad et al, 2000, Biochem Biophys Res Commun; Tropepe et al, 2000, Science)、などが考えられ、動物やヒトにおいて試みられてきている。しかしヒトにおいてこれらの細胞の入手や分化誘導が成功したとしても、胎児からの入手は倫理的な問題を伴い、成体からの入手は感染の危険を伴う。また両者ともドナーと患者の関係は異系となるため、移植の際に拒絶反応が起こる可能性が高い。

視神経細胞の供給源として、胚性幹(embryonic stem, ES)細胞より分化誘導する方法が考えられる。ES細胞は、ヒトES細胞も含め既に何種類もの細胞株が樹立されており、ほぼ無限に増殖し、あらゆる種類の細胞に分化することのできる万能性の細胞である。細胞源として新たに胎児や成体を必要とすることがなく、ES細胞から除核して患者の核を移入すれば同系の細胞として使用することができ、移植の際の拒絶反応の可能性を回避することができる。

2. 研究の目的

将来的に緑内障患者にES細胞由来網膜神経節細胞を移植治療することを目的に、この前臨床段階の研究を行う。眼発生に必須の分子である *pax6* の遺伝子をマウスES細胞に導入し、網膜神経節細胞として十分な特性・機能を有しているかを検討する。また、誘導した網膜神経節細胞を、緑内障のモデルマウスとして作製した視神経損傷マウスに移植し、移植細胞が構造・機能の両面から脱落した網膜神経節細胞を完全に置換しているか否かを評価、不足の点があれば発現分子の調整等により改善を試みる。将来のヒトES細胞よりの分化誘導・移植治療をふまえ、緑内障の根治療法の確立へと向け施行する。

3. 研究の方法

マウスES細胞に*pax6*遺伝子を導入して網膜神経節細胞が得られるかを検討する。具体的には、マウスES細胞に*pax6*遺伝子を導入後、神経細胞に適した環境で培養し、神経幹細胞特異的な分子を発現しているクローンを選択する。当該クローンの形態を光学顕微鏡および電子顕微鏡にて観察する。またこのクローンの細胞特性を、網膜神経節細胞が発現する神経特異的蛋白、転写因子等の発現の有無により検討する。このクローンが興奮性細胞に特有のカルシウムの取り込みを示すかを確認する。

上記方法により網膜神経節前駆細胞が得ら

れば、それを視神経を損傷させた緑内障マウスモデルに移植し、治療効果が得られるか明らかにする。移植は網膜下組織への細胞注入により行う。さらに、移植細胞の軸索が十分に伸長され視交叉での交叉が適正に行われているか、最終的には中脳の上丘まで到達しているかを検討する。総合的な機能評価として、この移植治療により、実際に視神経損傷モデルマウスの視力が回復したかを検討する。

4. 研究成果

マウスES細胞に眼発生に必須の遺伝子である*pax6*遺伝子とGFP遺伝子を導入し、限界希釈法によりクローン化した。*nestin*および*Musashi-1*を発現したものを選択培養したところ、アルカリフォスファターゼ陰性の双極性細胞および片側に長い軸索を伸長しもう一方に多数の樹状突起を示す細胞を認め、各々知覚神経および網膜神経節細胞特有の形態を示した。

これらの細胞は*pax6*、神経特異分子であるβIII tubulin、neurofilament (NF)M、網膜神経節細胞に認められる*Brn3a*、*Brn3b*、*Islet1*、*Thy1*、メラノブシンを発現していた。またRGCの初期誘導に関わる*math5*や、*otx2*、*emx1*、*emx2*、*six3*、*shh*等前脳を含む中枢神経の分化に関わる分子の発現も認めた。中脳に発現する*En1*、*En2*や、運動ニューロンに発現する*Lim1*、*HB9*の発現は認めなかった。

マウス腎被膜下に移植した網膜神経節前駆細胞を電子顕微鏡で観察したところ、神経細胞に特異的な微細管構造や神経線維を認め、神経細胞への分化を確認した。この細胞が興奮性細胞としての特性を有しているかをCa imaging法にて検討した。誘導した網膜神経節細胞はL-type、N-type、P/Q-type、T-typeのCaチャネルのサブユニットを発現しており、広い範囲のCaチャネルサブタイプを発現するRGCの特徴を反映した。KCl刺激により細胞外からのCa²⁺を取り込みが見られ、阻害剤として鉛やニフェジピンを添加した場合この取り込みの抑制が認められた。

視神経を損傷し新規に緑内障マウスモデルを作製するため、マウスの眼球後1mm部位の視神経を切子で10秒x5回摘んで圧迫した。損傷マウスの視神経軸索ではNFMおよびMBPの発現が殆ど認められなくなり、逆に圧迫部位以外でGFAPの発現が亢進した。また網膜最内層の網膜神経節細胞の細胞体数が減少した。本損傷により順行性および逆行性に網膜神経節細胞の軸索変性および細胞体の脱落を来し、視覚情報の伝達が障害されるモデルを作製できた。

このモデルマウスの網膜下に誘導した網膜神経節前駆細胞を注入したところ、GFP の発現にて移植細胞が生着していること確認した。移植1か月後では、網膜のほぼ全層に GFP 陽性細胞が移動していた。GFP 陽性細胞は、網膜神経節細胞層において Brn3 および NFM と、双極細胞層において PKC と、光受容体層において opsin との2重陽性を示し、移植細胞は各々の層を構成する細胞に分化して、視神経損傷により変性した網膜組織構造を再構成していると考えた。移植マウスでは、網膜神経節細胞層に生着した細胞の軸索全長における NFM、損傷部における GFAP、損傷部より中枢側の MBP の発現が回復しており、移植細胞から網膜神経節細胞が分化し、軸索を伸長して視神経変性を抑制したと考えた。

網膜側より蛍光色素標識コレラ毒素を取り込ませたところ、視神経損傷マウスではその輸送が損傷部で途絶していたが、移植マウスでは視神経軸索での検出のみならず、対側の中脳上丘および外側膝状体への投射が確認された。移植細胞から分化した網膜神経節細胞の軸索伸長により、視神経の順行性軸索輸送が回復されたと考えた。

網膜神経節前駆細胞移植マウスにおける視機能の回復を検討するため、対光反射検査および網膜電図を施行した。対光反射検査においては、正常マウスでは瞬時に瞳孔径収縮を認めたが(収縮率:平均 71.7%、SD3.2%)、視神経損傷マウスでは損傷 28 日後でも殆ど収縮を認めなかった(平均 9.1%、SD 9.2%)。移植マウスでは損傷後 21、24、28 日後で視神経損傷マウスに対し有意な収縮を認めた ($p<0.05$, 28 日後:平均 46.3%、SD 16.2%)。網膜神経節前駆細胞移植マウスでは、有意に光刺激伝達能が回復したことが示された。

網膜電図では、網膜神経節細胞とその軸索の神経活動性を示す positive STR (pSTR) を測定した。刺激強度を -5.7、-5.2、-4.7、-4.2 log cd s m⁻² (以下単位略) と変化し、各刺激時の電位変化を上記3群のマウスで比較した。正常マウスでは最も弱い -5.7 刺激より pSTR を検出し、刺激強度上昇と共に振幅が増加した。視神経損傷マウスでは損傷 28 日後で -5.2 刺激より弱い pSTR を検出したが、最強の -4.2 刺激でも振幅は小さかった ($p<0.01$)。移植マウスでは、やはり損傷 28 日後で -5.2 刺激より弱い pSTR を検出したが、振幅は -5.2、-4.7、-4.2 何れの刺激でも視神経損傷マウスより大きかった。-4.2 刺激では、移植マウスは視神経損傷の約2倍の pSTR の振幅を示した ($p<0.05$)。網膜神経節細胞の活動性は網膜神経節前駆細胞移植により有意に回復したと考えられた。

なお、神経接着分子 L1 ノックアウトマウ

スの視神経を損傷し網膜神経節前駆細胞を移植したところ、L1 陽性視神経が再生し網膜神経節細胞層から中脳上丘への投射を観察した。生着した移植細胞が軸索を伸長し視神経を再構築したことが確認された。

以上、ES 細胞由来網膜神経節前駆細胞の移植により視神経障害である緑内障を根治的に治療できる可能性が示された。今後ヒト細胞を用い、臨床治療に向けて研究を進展させる意義が示された。

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 23 件)

- ① Kumagai Y, Kurokawa MS, Ueno H, Kayama M, Tsubota K, Nakatsuji N, Kondo Y, Ueno S, Suzuki N. Induction of corneal epithelium-like cells from cynomolgus monkey embryonic stem cells and their experimental transplantation to damaged cornea. *cornea* 2010;29:432-8. 査読有。
- ② Hazama Y, Kurokawa MS, Chiba S, Tadokoro M, Imai T, Kondo Y, Nakatsuji N, Suzuki T, Hashimoto T, Suzuki N. SDF1/CXCR4 Contributes to Neural Regeneration in Hemiplegic Mice with a Monkey ES-cell-derived Neural Graft. *Inflamm Regen* 2010;30:193-205. 査読有。
- ③ Koitabashi K, Okamoto K, Arito M, Sato T, Nagai K, Kurokawa MS, Suematsu N, Yasuda T, Kimura K, Kato T. Micro-Sieving: Isolation of Whole Glomeruli from a Single Renal Needle Biopsy Sample. *Nephron Clin Pract* 2010; 117: c225-c229. 査読有。
- ④ Karasawa R, Kurokawa MS, Yudoh K, Masuko K, Ozaki S, Kato T. Peroxiredoxin 2 is a novel autoantigen for anti-endothelial cell antibodies in systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 2010;161:459-470. 査読有。
- ⑤ Ando T, Nagai K, Chikada M, Okamoto K, Kurokawa MS, Kobayashi T, Kato T, Makuuchi H. Proteomic analyses of aortic wall in patients with abdominal aortic aneurysm. *J Cardiovasc Surg*, in press. 査読有。
- ⑥ Matsuo K, Arito M, Noyori K, Nakamura H, Kurokawa MS, Masuko K, Okamoto K, Nagai K, Suematsu N, Yudoh K, Beppu M, Saito T, Kato T. Arthritogenicity of annexin VII revealed by phosphoproteomics of rheumatoid synoviocytes. *Annals of the rheumatic*

- diseases in press. 査読有。
- ⑦ Ooka S, Nakano H, Matsuda T, Okamoto K, Suematsu N, Kurokawa MS, Ohtani-Kaneko R, Masuko K, Ozaki S, Kato T. Proteomic surveillance of autoantigens in patients with Behcet's disease by a proteomic approach. *Microbiol Immunol* 2010;54:354-61. 査読有。
- ⑧ Kurokawa MS, Suzuki N. Effect of nicotine on differentiation of vascular endothelial cells and mural cells derived from mouse embryonic stem cells. *J St.Marianna Univ* 2010;1:15-24. 査読有。
- ⑨ Iizuka N, Okamoto K, Mastushita R, Kimura M, Nagai K, Arito M, Kurokawa MS, Masuko K, Suematsu N, Hirohata S, Kato T. Identification of autoantigens specific for systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Lupus* 2010;19:717-26. 査読有。
- ⑩ Hatsugai M, Kurokawa MS, Kouro T, Nagai K, Arito M, Masuko K, Suematsu N, Okamoto K, Itoh F, Kato T. Protein profiles of peripheral blood mononuclear cells are useful for differential diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2010;45:488-500. 査読有。
- ⑪ Kayama M, Kurokawa MS, Ueda Y, Ueno H, Kumagai Y, Takada E, Chiba S, Ueno S, Tadokoro M, Suzuki N. Transfection with pax6 gene of mouse ES cells and subsequent cell cloning induced retinal neurin progenitors, including retinal ganglion cell-like cells, in vitro. *Ophthalmic Res* 2010;43:79-91. 査読有。
- ⑫ Kurokawa MS, Suzuki N. Behcet's Disease. *Curr Rheum Res*, in press. 査読有。
- ⑬ 黒川真奈絵、高桑由希子、加藤智啓。プロテオミクスによる血管炎関連因子の探索 炎症と免疫 2010;18:54-59. 査読無。
- ⑭ Kurokawa MS, Imamura Y, Noguchi Y, Hatsugai M, Tsukikawa S, Matsuda T, Suzuki N, Kato T. Intestinal Behcet's Disease. *Curr Trends Immunol* 2009;10:79-91. 査読有。
- ⑮ Fukasawa M, Okamoto K, Nakamura M, Mikami K, Shimada S, Tanaka Y, Nagai K, Arito M, Kurokawa MS, Masuko K, Suematsu N, Koizuka I, Kato T. Proteomic analysis of the rat cerebellar flocculus during vestibular compensation. *J Vestib Res* 2009;19:83-94. 査読有。
- ⑯ Kaneshiro N, Xiang Y, Nagai K, Kurokawa MS, Okamoto K, Arito M, Masuko K, Yudoh K, Yasuda T, Suematsu N, Kimura K, Kato T. Comprehensive analysis of short peptides in sera from patients with IgA nephropathy. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2009;23:3720-8. 査読有。
- ⑰ Katano M, Okamoto K, Arito M, Kawakami Y, Kurokawa MS, Suematsu N, Shimada S, Nakamura H, Xiang Y, Masuko K, Nishioka K, Yudoh K, Kato T. Implication of GM-CSF Induced neutrophil gelatinase-associated lipocalin in pathogenesis of rheumatoid arthritis revealed by proteome analysis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R3. 査読有。
- ⑱ Nara K, Kurokawa MS, Chiba S, Yoshikawa H, Tsukikawa S, Matsuda T, Suzuki N. Involvement of innate immunity in the pathogenesis of intestinal Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 2008;152:245-51. 査読有。
- ⑲ Ueno H, Kurokawa MS, Kayama M, Homma R, Kumagai Y, Masuda C, Takada E, Tsubota K, Ueno S, Suzuki N. Experimental transplantation of corneal epithelium-like cells induced by PAX6 gene transfection of mouse embryonic stem cells. *Cornea* 2007;26:1220-7. 査読有。
- ⑳ Atoh K, Kurokawa MS, Yoshikawa H, Masuda C, Takada E, Kumagai N, Suzuki N. Induction of melanocyte precursors from neural crest cells surrounding the neural tube like-structures developed in vitro using mouse ES cell culture. *Inflamm Regen* 2007;27:45-52. 査読有。
- ㉑ Kayama M, Kurokawa MS, Ueno H, Suzuki N. Recent advances of corneal regeneration and possible application of embryonic stem (ES) cell derived corneal epithelial cells. *Clin Ophth* 2007;1:373-382. 査読有。
- ㉒ 黒川真奈絵、尾崎志雲、吉川英志、鈴木登。阻血再灌流後の腎組織障害に対する Fas 依存性アポトーシス抑制による治療効果. *Inflamm Regen* 2007;27:124-129. 査読有。
- ㉓ 黒川真奈絵、田子玲子、高田えりか、奈良和彦、鈴木登。マウス胚性幹細胞由来血管内皮細胞および壁細胞の分化誘導. *聖マリアンナ医科大学雑誌* 2007;35:143-149. 査読有。

[学会発表] (計 96 件)

- ① 黒川 真奈絵, 吉岡 拓也, 佐藤 利行, 永

- 井 宏平, 有戸 光美, 末松 直也, 岡本 一起, 鈴木 登, 加藤 智啓. ベーチェット病患者末梢血単核球における発現蛋白の網羅的検討. 第83回日本生化学会大会 第33回日本分子生物学会年会合同大会、2010年12月7-19日、神戸ポートアイランド.
- ② Noguchi Y, Kurokawa MS, Okuse C, Nagai K, Arito M, Sato T, Suematsu N, Okamoto K, Itoh F, Kato T. Prediction of the Effect of Pegylated Interferon Alpha and Ribavirin Therapy by Serum Peptidomics in Patients with Chronic Hepatitis C. HUPO 2010, September 19-23, 2010, sydney.
- ③ Yoshioka T, Kurokawa MS, Sato T, Nagai K, Arito M, Suematsu N, Okamoto K, Suzuki N, Kato T. Comprehensive Analysis of Protein Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells from patients with Behcet's Disease. HUPO 2010, September 19-23, 2010, sydney.
- ④ Takakuwa Y, Kurokawa MS, Ooka S, Nagai K, Arito M, Masuko K, Suematsu N, Okamoto K, Ozaki S, Kato T. Comprehensive Analyses of Serum Peptides in Microscopic Polyangiitis. American College of Rheumatology. 73rd scientific meeting, October 17-21, 2009, Philadelphia.
- ⑤ Hatsugai M, Kurokawa M, Kouro T, Nagai K, Arito M, Masuko K, Suematsu N, Okamoto K, Ito F, Kato T. Protein Profiles of Peripheral Blood Mononucleocytes are Useful for Discrimination of Ulcerative Colitis from Crohn's Disease. HUPO. 8th Annual World Congress, September 26-30, 2009, Toronto .
- ⑥ 熊谷悠太, 黒川真奈絵, 上野宏樹, 嘉山真紀, 坪田一男, 中辻憲夫, 近藤靖, 上野聰樹, 鈴木登. カニクイザル ES 細胞の角膜上皮様細胞への分化誘導及び移植への応用. 第8回日本再生医療学会総会、2009年3月5-6日、東京国際フォーラム.
- ⑦ 上野宏樹, 黒川真奈絵, 嘉山真紀, 熊谷悠太, 本間龍介, 坪田一男, 上野聰樹, 鈴木登. マウス胚性幹細胞由来角膜上皮様細胞による角膜損傷モデルの移植治療. 第29回日本炎症・再生医学会、2008年7月8-10日、都センターホテル.
- ⑧ 嘉山真紀, 黒川真奈絵, 上野宏樹, 熊谷悠太, 千葉俊明, 上野聰樹, 鈴木登. マウス胚性幹細胞由来網膜前駆細胞を用いた視神経損傷モデルマウスに対する移植の検討. 第29回日本炎症・再生医学会、2008年7月8-10日、都センターホテル.
- ⑨ 熊谷悠太, 黒川真奈絵, 上野宏樹, 嘉山真紀, 坪田一男, 中辻憲夫, 仁藤新治, 上野聰樹, 鈴木登. カニクイザル ES 細胞を用いた角膜上皮様細胞の分化誘導及び角膜移植への応用. 第29回日本炎症・再生医学会、2008年7月8-10日、都センターホテル.
- ⑩ Ueno H, Kurokawa MS, Kumagai Y, Kayama M, Homma R, Masuda C, Takada E, Tsubota K, Ueno S, Suzuki N. Development of corneal epithelial cells sheets derived from mouse embryonic stem (ES) cells transfected with pax6. The Association for Research in vision and Ophthalmology 2008, April 27-May 1, 2008, Florida.
- ⑪ Kayama M, Kurokawa MS, Ueda Y, Ueno H, Kumagai Y, Masuda C, Takada E, Tago R, Ueno S, Suzuki N. Subretinal transplantation of embryonic stem cell derived neuroretinal cells to mice with optic nerve injury. The Association for Research in vision and Ophthalmology 2008, April 27-May 1, 2008, Florida.
- ⑫ Kumagai Y, Kurokawa MS, Ueno H, Kayama M, Tsubota K, Nakatsuji N, Kondo Y, Ueno S, Suzuki N. Induction of Corneal Epithelium-Like Cells From Non Human Primate Embryonic Stem Cells and Their Experimental Transplantation to Damaged Cornea. The Association for Research in vision and Ophthalmology 2008, April 27-May 1, 2008, Florida.
- ⑬ 上野宏樹, 黒川真奈絵, 嘉山真紀, 熊谷悠太, 本間龍介, 坪田一男, 上野聰樹, 鈴木登. マウス胚性幹細胞由来角膜上皮様細胞による角膜損傷モデルの移植と治療. 第7回日本再生医療学会総会、2008年3月13-14日、名古屋国際会議場.
- ⑭ 嘉山真紀, 黒川真奈絵, 上野宏樹, 熊谷悠太, 千葉俊明, 上野聰樹, 鈴木登. マウス胚性幹細胞由来神経細胞を用いた視神経損傷モデルマウスに対する移植. 第7回日本再生医療学会総会、2008年3月13-14日、名古屋国際会議場.
- ⑮ 熊谷悠太, 黒川真奈絵, 上野宏樹, 嘉山真紀, 本間龍介, 坪田一男, 上野聰樹, 鈴木登. カニクイザル胚性幹細胞を用いた角膜上皮細胞への分化誘導と角膜移植への応用. 第7回日本再生医療学会総会、2008年3月13-14日、名古屋国際会議場.
- ⑯ 熊谷悠太, 黒川真奈絵, 上野宏樹, 嘉山真紀, 坪田一男, 中辻憲夫, 仁藤新治, 上野聰樹, 鈴木登. 霊長類胚性幹細胞を用いた角膜上皮細胞の分化誘導と移植治療へ

- の応用. 第 10 回日本組織工学会. 2007 年 11 月 8-9 日、大手町サンケイプラザ.
- ⑬ 上野宏樹、黒川真奈絵、嘉山真紀、熊谷悠太、本間龍介、坪田一男、上野聰樹、鈴木登. マウス胚性幹細胞より分化誘導した角膜上皮様細胞の特徴と角膜損傷モデルへの移植. 第 10 回日本組織工学会、2007 年 11 月 8-9 日、大手町サンケイプラザ.
- ⑭ 嘉山真紀、黒川真奈絵、上野宏樹、熊谷悠太、千葉俊明、田所衛、上野聰樹、鈴木登. pax6 遺伝子導入によるマウス胚性幹細胞網膜神経節細胞への分化誘導. 第 10 回日本組織工学会、2007 年 11 月 8-9 日、大手町サンケイプラザ.
- ⑮ 間淑郎、黒川真奈絵、奈良和彦、千葉俊明、池田律子、仁藤新治、中辻憲夫、橋本卓雄、鈴木登. 片麻痺モデルマウスにおける霊長類胚性幹 (ES) 細胞由来神経細胞移植の有用性. 第 66 回日本脳神経外科学会総会、2007 年 10 月 3 日-5 日、グランドプリンスホテル新高輪.
- ⑯ 黒川真奈絵、鈴木登. マウス胚性幹細胞からの血管内皮細胞の誘導. 第 28 回日本炎症・再生医学会、2007 年 8 月 2-3 日京王プラザホテル.
- ⑰ 間淑郎、黒川真奈絵、池田律子、仁藤新治、中辻憲夫、近藤靖、長田乾、橋本卓雄、鈴木登. カニクイザル ES 細胞からの運動神経分化誘導と脳損傷マウスへの移植応用. 第 28 回日本炎症・再生医学会、2007 年 8 月 2-3 日京王プラザホテル.
- ⑱ 上野宏樹、黒川真奈絵、嘉山真紀、熊谷悠太、本間龍介、坪田一男、上野聰樹、鈴木登. マウス胚性幹細胞より分化誘導した角膜上皮様細胞の特性と角膜損傷モデルへの移植治療. 第 28 回日本炎症・再生医学会、2007 年 8 月 2-3 日京王プラザホテル.
- ⑲ 熊谷悠太、黒川真奈絵、上野宏樹、嘉山真紀、坪田一男、中辻憲夫、仁藤新治、上野聰樹、鈴木登. カニクイザル胚性幹細胞の角膜上皮細胞への分化誘導及び移植治療への応用実験. 第 28 回日本炎症・再生医学会、2007 年 8 月 2-3 日京王プラザホテル.
- ⑳ 嘉山真紀、黒川真奈絵、上野宏樹、熊谷悠太、千葉俊明、田所衛、上野聰樹、鈴木登. Pax6 遺伝子導入によるマウス胚性幹細胞の選択的網膜神経節前駆細胞への分化誘導. 第 28 回日本炎症・再生医学会、2007 年 8 月 2-3 日京王プラザホテル.
- ㉑ Kayama M, Kurokawa MS, Ueda Y, Ueno H, Kumagai Y, Masuda C, Takada E, Ueno S, Tadokoro M, Suzuki N. Induction of Differentiation Into Retinal Ganglion Cells of Mouse Es Cells by Pax6 Gene Transfection. The Association for Research in vision and

- Ophthalmology. May 6-10, 2007, Florida.
- ㉒ Kumagai Y, Kurokawa MS, Ueno H, Kayama M, Tsubota K, Nakatsuji N, Nito S, Ueno S, Suzuki N. Induction of Corneal Epithelium-Like Cells From Cynomorgus Monkey Embrionic Stem Cells and Their Experimental Transplantation to Damaged Cornea. The Association for Research in vision and Ophthalmology. May 6-10, 2007, Florida.
- ㉓ Ueno H, Kurokawa MS, Kumagai Y, Kayama M, Homma R, Masuda C, Takada E, Tsubota K, Ueno S, Suzuki N. Characterization of Corneal Epithelium Like Cells Induced by Pax6 Gene Transfection of Mouse Embryonic Stem Cells. The Association for Research in vision and Ophthalmology. May 6-10, 2007, Florida.
- (他 69 件)

〔図書〕 (計 1 件)

- ① Xiang Y, Kurokawa MS, Kanke M, Takakuwa Y, Kato T. Peptidomics: Identification of pathogenic and marker peptides. - Chapter 20. Soloviev M. ed. Peptidomics. Springer; 2010;615:259-71. 査読有。

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称: C3f 分解産物血中濃度による C 型肝炎治療反応性予測法 (C 型肝炎に対するペグインターフェロン・リハビリ併用療法効果の予測方法およびそれに用いられる予測キット)

発明者: 加藤智啓、黒川真奈絵、野口陽平、奥瀬千晃。

権利者: 聖マリアンナ医科大学

種類: 特許

番号: 特願 2010-240874

出願年月日: 2010 年 10 月 27 日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

黒川 真奈絵 (KUROKAWA MANAE)

聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 9 0 3 0 1 5 9 8

(2) 研究分担者

鈴木 登 (SUZUKI NOBORU)

聖マリアンナ医科大学・医学部・教授

研究者番号: 4 0 2 3 5 9 8 2

(H19→H20: 連携研究者)