

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月 20日現在

機関番号：17102
 研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22390292
 研究課題名（和文） ショットガンプロテオミクスを用いた脊髄損傷後の予後予測バイオマーカーの同定と応用
 研究課題名（英文） Biomarker discovery for spinal cord injury using shotgun proteomics
 研究代表者
 岡田 誠司（OKADA SEIJI）
 九州大学・医学研究院・准教授
 研究者番号：30448435

研究成果の概要（和文）：

脊髄損傷急性期に於ける予後予測マーカーの同定を行なうために、マウス脊髄損傷モデルを作成し、血清中のプロテオミクス解析、損傷脊髄中のトランスクリプトーム解析、ならびに候補因子に対するモノクローナル抗体作成技術基盤の確立を行なった。プロテオミクス解析では血清中のグロブリン蛋白のフィルタリングに課題を残したが、トランスクリプトーム解析ならびにモノクローナル抗体作成に関しては順調な成果が得られた。

研究成果の概要（英文）：

To identify the neurochemical biomarkers which can predict possibilities for neurological recovery in the acute phase of spinal cord injury, we produced three different severity of contusion mouse spinal cord injury and established technical basis with shotgun proteomics experiments, transcriptome analysis, bioimaging evaluation, and established monoclonal antibodies.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	8,800,000	2,640,000	11,440,000
2011年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
2012年度	2,500,000	750,000	3,250,000
年度			
年度			
総計	14,900,000	4,470,000	19,370,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学、整形外科学

キーワード：脊髄損傷、網羅的解析

1. 研究開始当初の背景

わが国における外傷性脊髄損傷患者の発生率は年間100万人あたり30-40人であり、毎年5000人程度の患者が新たに発生している。受傷年齢は交通事故、飛び込み事故、スポーツ事故などによる若年者層が中心であったが、近年では高齢者の軽微な外傷による発症も増加している。急性期管理の向上によ

り、その死亡率は劇的に減少したものの、永続的な四肢麻痺や感覚障害を中心として、膀胱直腸障害、褥創、痙縮などの合併症に苦しんでいる患者総数は10万人以上と言われている。しかし、脊髄損傷患者のすべてが完全麻痺患者となるわけではなく、約半数以上の患者は不全麻痺患者であり、このような患者の場合は受傷急性期には完全麻痺を呈して

いても受傷後数ヶ月以内にかんりの程度で麻痺の改善が認められる。完全麻痺と不全麻痺では、機能予後含め、治療方針やリハビリの方針も全く異なるため、脊髄損傷患者に於いて受傷早期に麻痺の予後予測を行うことは非常に重要である。しかし、現状では MRI 等によっても正確な予後予測は困難であり、最終的な麻痺の程度を予測するためには少なくとも数ヶ月程度の経過を観察する必要がある。このため、受傷後早期に麻痺の予後予測を可能とするバイオマーカーの同定が積極的に研究されているが、未だ予後予測に有用な因子は同定されていない (Spinal Cord, 47:519-, 2009)。

2. 研究の目的

本研究に於いては、数千種類の蛋白質を含む血漿から、疾患関連蛋白質を高感度、高精度に検出・同定できる網羅的蛋白質解析技術である MudPIT 法 (Multidimension Protein Identification Technology) を用いた解析と新規バイオマーカーを同定し、脊髄損傷初期に予後予測の指標として実用的な因子の探索を試みた。MudPIT 法は、蛋白質を特異性の高い酵素で消化し、物理化学的に均一なペプチド断片にして液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法で一気に解析を行うショットガンプロテオミクスと質量分析を組み合わせた解析法であり、正常/疾患間で顕著な発現差が見られる蛋白質のみを高感度に検出できるため、血清バイオマーカー同定に於いて強力なツールの一つである。さらに同時に、損傷後に上昇するバイオマーカーの裏付けとして、次世代シーケンサーを用いた損傷脊髄中の網羅的発現遺伝子解析を行ない、発現タンパク質と発現遺伝子の相関検証を行なうことである。

3. 研究の方法

実験の方法は、C57Bl6 マウス (8 週齢、雌) に対して腹腔内麻酔薬投与により全身麻酔を行なった後、第 10 胸髄レベルに椎弓切除術を施行し、コンピューター制御下に定量的な圧挫損傷を作成可能な Infinite Horizon impactor system (Precision Systems Instrumentation, Lexington, KY) を用いてマウス第 10 胸髄に脊髄損傷を作成した。脊髄組織より回収した mRNA をサンプルとして網羅的発現遺伝子解析を、末梢血静脈より採取した血清をサンプルとして MudPIT 解析をおこなった。脊髄損傷の強度は 30~90Kdyn で作成し、サンプル採取のタイムポイントは、血清サンプルで損傷後 12 時間、24 時間、4 日、7 日、損傷脊髄サンプルで損傷後 24 時間、4 日、7 日とした。MudPIT 解析は、最新鋭機種である Qstar EliteSystem with nanoLC system を用いて行ない、次世代シーケンサ

ー解析は illumina SolexaGA II を用いてシーケンスしたのち、Tophat ならびに cufflink をもちいてマッピングならびにアノテーションを行なった。

4. 研究成果

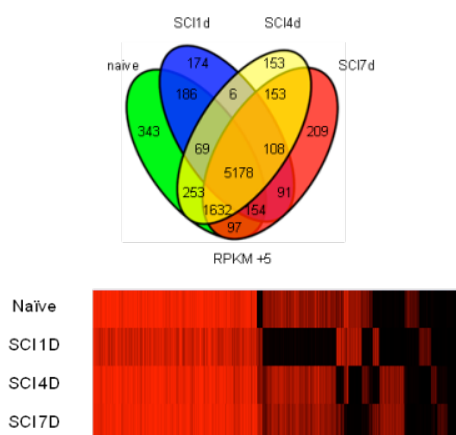
(1) 近年 MudPIT 解析を用いたバイオマーカーの探索研究はいくつか報告されているが、これまでの解析は既知の全 mRNA をそれぞれ 1 蛋白質と対応させた Swiss-plot 等のデータベースを使用しているため、MudPIT によりアミノ酸配列を同定しても、アミノ酸配列が重複した蛋白質を別の類似蛋白質や異なる蛋白質として検出するリスクがあり、正確な定量解析が困難であった。すなわち、スプライシングバリエーションや重複配列のため、類似構造蛋白質の正確な定量は不可能であったと言える。事実、脳外傷後に血清 MudPIT 解析を行ったのみの報告では、CRP やアミロイド蛋白質といった疾患と関連性の薄い蛋白質しかバイオマーカーとして検出されていない (J Neurotrauma, 25:79-, 2008)。

そこで我々は、バイオインフォマティクスの手法を用いて、類似蛋白質を除いた独自のデータベースを作成することにより、解析の精度を格段に上昇させた。具体的には、まずゲノム配列と蛋白質配列を完全に対応させた RefSeq データベースより一つの蛋白質を全ゲノム配列に置き換え、さらにその蛋白質に固有な 20 アミノ酸配列を BLASTX プログラムにより抽出し、MudPIT 解析で読み込んだペプチド断片と蛋白質が完全に 1 対 1 対応となるよう蛋白質の種類を限定した上で発現量の定量を行うという方法である。採取した血清にはアルブミンやトランスフェリンなどの脊髄と関連の薄い既知のタンパク質が大量に含まれているため、これらをあらかじめアフィニティカラムを用いて除去して解析を行なった。この操作は、分析のダイナミックレンジを拡大させ、解析精度を高めるのに重要であると考えられた。脊髄損傷 30kdyn 作成後、損傷前の血清、損傷後 12 時間の血清、損傷後 24 時間の血清サンプルをそれぞれ作成し、MudPIT 解析を行なった。損傷前の血清サンプル中との発現強度を比較を行ない、損傷後に上昇する因子がバイオマーカーとして望ましいと考えられたが、一方で損傷後に発現が消失あるいは低下するマーカーも数種類認められた。しかし、理想的なバイオマーカーとしては、発現の強度ならびに発現持続時間が損傷強度と相関する因子が望ましいと考えられたが、損傷強度を 60Kdyn、90Kdyn と変更して同様のデータを採取したが、以上の条件を満たすバイオマーカーの同定には至らなかった。その原因としては、やはりマウス血清中の非特異的タンパク質の含有量に比べて血清中に漏出する中枢

神経系タンパク質が微量であることが大きいと推測している。実際、損傷後早期に上昇が見られるタンパク質は、murinoglobulin (NP_032671)、hemoglobulin (NP_001077424)、desmoyokin (NP_033773) などのグロブリン血漿タンパク質やケラチン、デスミンなどの細胞骨格タンパク質が検出されていた。

特に、ケラチンやデスミンなどのタンパク質は空気中からの混入の可能性も否定できないため、サンプル調整条件の再検討が必須であると考えられ、現在も実験を継続中である。ただし、非特異的血清タンパク質のフィルタリング精度上昇に伴い、候補因子数は飛躍的に向上するため、網羅的発現遺伝子解析によるトランスクリプトームとの整合性がより重要になってくるものと考えられた。

(2)次に、脊髄中の網羅的発現遺伝子解析と経時的推移の解析を行った。哺乳類の全遺伝子数は約 2,400 種と言われているが、今回の解析で FPKM 値 (Fragments Per Kilobase of exon per Million fragments) が 5 を超える高い発現を示した遺伝子は、正常脊髄中で 8000 弱同定され、70Kdyn の中等度損傷を加えた場合、正常脊髄中のみで発現している遺伝子が 343 個、損傷後 1 日で 174 個、損傷後 4 日で 153 個、損傷後 7 日で 209 個同定した (下図)。特に、発現の経時変化をまとめたヒートマップデータから、各タイムポイントに於ける発現遺伝子の特異性はバイオマーカー同定にとって有用なデータベースになるものと考えている。現段階ではプロテオーム解析のデータを待機しているためこれ以上の解析は行なっていないが、これらのデータから変動遺伝子の機能に関する Gene Ontology 解析、転写因子結合部位 (TFBS) 解析、splicing variant 解析が可能であり、必要に応じてこれらのデータを利用していく予定である。



(3)また、将来的なヒトへの応用を考慮した際に、マウスと同様のバイオマーカーが応用

可能かを検証する必要がある。そのためには、急性期脊髄損傷患者の血清サンプルと、最終的な神経学的所見のデータベースが必須となることは明らかである。そのため、総合せき損センターへ搬送された急性期脊髄損傷患者の入院時採血サンプルをライブラリー化するシステムを導入した。最終的な麻痺の予後と血清バイオマーカーの相関関係を統計学的に解析、実際の予後予測に有用であることを証明できれば、急性期のうちから患者の予後予測に併せたりハビリや医療体制の確立に繋がるため、臨床的に非常に重要な取り組みである。患者の神経学的所見に関しては、損傷急性期から慢性期に至るまでの詳細なデータベースを既に立ち上げており、数百名以上の患者データが蓄積された。血清サンプルの採取体制も確立したため、今後もショットガンプロテオミクスによる解析精度を高め、有用なバイオマーカー探索を進める。

(4)また、バイオイメージングによる脊髄損傷後の予後予測も平行して研究を行った。バイオイメージングとは、発光酵素 luciferase の発光反応を利用し生物現象を可視化するものであり、生物試料に対する励起光の照射を必要としない。そのため、この手法は皮膚組織等で覆われ励起光の透過効率が著しく低下する深部における解析を可能としている。また、励起光照射による生物試料への損傷を抑えることができるため、非侵襲的に定量的な計測が可能となっている。特に、発光反応は ATP 依存性であるため、生体内での血流動態を反映した結果が得られる。我々は、マウス脊髄損傷モデルの解析により、損傷の程度に相関した好中球の浸潤を明らかにしており、さらに好中球は生体細胞の中でも特に高い自家発光を示すことが明らかとなっている。また、この発光反応は、ルミノール試薬にて増強されることも報告されており、実際にマウスモデルでは損傷強度に相関した発光強度が測定された。このように、損傷部の発光量と損傷程度に有意な相関が見られたことは、将来的な臨床応用の可能性を強く示唆しているものと考えられた。

目的タンパク質に対するモノクローナル抗体作成技術に関しては、腸骨リンパ節変法を用いた高力価クローンの樹立に成功し、抗体のライセンス化ならびに国際英文誌へ 9 編の論文が掲載された。

(5)また、本研究の副次的な成果としては、新規解析手法の確立が挙げられる。ショットガンプロテオミクスの膨大なデータ解析のためにバイオインフォマティクスの手法が必須であるが、我々はこの手法を導入し、トランスクリプトーム解析に応用した。また、上記のバイオイメージングのために、浸潤した炎症細胞浸潤をセルソーターにて選択的に採取解析する手法も立ち上げた。これらの

手法を組み合わせることで、脊髄損傷に対して移植した神経幹細胞の *in situ* での網羅的発現遺伝子解析が可能となった。

以上の成果は *Nature Communications*, *Journal of Neurochemistry*, *American Journal of Pathology*, *Journal of Neuroinflammation*, *Journal of Cellular Physiology*, *Stem Cells*, *Spine* などをはじめとした査読付き国際英文雑誌に 30 編以上掲載され、脊髄損傷の病態解明前進に大きく資するものと考えている。

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 30 件) 全て国際英文誌、査読あり

- ① Matsumoto Y, Takahashi Y, Harimaya K, Nakagawa T, Kawaguchi K, Okada S, Hayashida M, Doi T, Sakamoto A, Matsunobu T, Oda Y, Iwamoto Y. Dedifferentiated chondrosarcoma of the cervical spine: a case report. *World J Surg Oncol*, In press, 2013. doi: 10.1186/1477-7819-11-32.
- ② Saiwai H, Kumamaru H, Ohkawa Y, Kubota K, Kobayakawa K, Yamada H, Yokomizo T, Iwamoto Y, Okada S. Ly6C+Ly6G - Myeloid-derived suppressor cells play a critical role in the resolution of acute inflammation and the subsequent tissue repair process after spinal cord injury. *J Neurochem*. In press, 2013. doi: 10.1111/jnc.12135.
- ③ Kubota K, Doi T, Murata M, Kobayakawa K, Matsumoto Y, Harimaya, Shiba K, Hashizume M, Iwamoto Y, Okada S. Disturbance of ribcage development causes progressive thoracic scoliosis: The creation of a nonsurgical structural scoliosis mode in mice. *J Bone Joint Surg*. In press, 2013.
- ④ Kumamaru H, Kobayakawa K, Saiwai H, Kubota K, Yokota K, Ohkawa Y, Shiba K, Iwamoto Y, Okada S. The therapeutic activities of engrafted neural stem/precursor cells are not dormant in the chronically injured spinal cord. *Stem Cells*, In press, 2013. doi: 10.1002/stem.1404.
- ⑤ Kumamaru H, Saiwai H, Ohkawa Y, Yamada H, Iwamoto Y, Okada S. Age-related differences in the cellular and molecular profiles of inflammatory responses after spinal cord injury. *Journal of Cellular Physiology*. 227:1335-46, 2012. doi: 10.1002/jcp.22845.
- ⑥ Kubota K, Okada S, Maeda T, Matsumoto Y, Sakamoto A, Doi T, Harimaya K, Saiwai H, Kumamaru H, Oda Y, Iwamoto Y. Extradural nodular fasciitis arising in the spinal canal. *Spine*. 37:E133-7, 2012. doi: 10.1097/BRS.0b013e318224568a.
- ⑦ Mori E, Okada S, Ueta T, Yague I, Maeda T, Kawano O, Shiba K. Spinous proves splitting open pedicle screw fusion reduces low back pain and discomfort compared to the conventional open technique over one year after lumbar surgery. *Eur Spine J*. 21:745-53, 2012. doi: 10.1007/s00586-011-2146-2.
- ⑧ Kubota K, Sawai H, Kumamaru H, Maeda T, Ohkawa Y, Aratani Y, Nagano T, Urano Y, Iwamoto Y, Okada S. Myeloperoxidase exacerbates secondary injury by generating highly reactive oxygen species and mediating neutrophils recruitment in experimental spinal cord injury. *Spine*. 37:1363-9, 2012. doi: 10.1097/BRS.0b013e31824b9e77.
- ⑨ Kubota K, Saiwai H, Kumamaru H, Kobayakawa K, Maeda T, Matsumoto Y, Harimaya K, Iwamoto Y, Okada S. Neurological recovery in impaired by concurrent, but not by asymptomatic pre-existing spinal cord compression after traumatic spinal cord injury. *Spine*. 37:1448-55, 2012. doi: 10.1097/BRS.0b013e31824ffda5.
- ⑩ Hara-Miyauchi C, Tsuji O, Okada S, Yasuda A, Fukano T, Akazawa C, Nakamura M, Imamura T, Matsuzaki Y, Okano HJ, Miyawaki A, Okano H. Bioluminescent system for dynamic imaging of cell and animal behavior. *Biochem Biophys Res Commun*. 419:188-93, 2012. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.01.141.
- ⑪ Harada A, Okada S, Konno D, Odawara J, Yoshimi T, Yoshimura S, Kumamaru H, Saiwai H, Tsubota T, Kurumizaka H, Akashi K, Tachibana T, Imbalzano AN, Ohkawa Y. Chd2 interacts with H3.3 to determine myogenic cell fate. *EMBO J*. 31:2994-3007, 2012. doi: 10.1038/emboj.2012.136.
- ⑫ Kumamaru H, Saiwai H, Kobayakawa K,

- Kubota K, Rooijen NV, Inoue K, Iwamoto Y, Okada S. Liposomal clodronate selectively eliminates microglia from primary astrocyte cultures. *Journal of Neuroinflammation*. 9:116-, 2012. doi: 10.1186/1742-2094-9-116.
- ⑬ Maeda T, Ueta T, Mori E, Yugue I, Kawano O, Takao T, Sakai H, Okada S, Shiba K. Soft tissue damage and segmental instability in adult patients with cervical spinal cord injury without major bone injury. *Spine*. 37:E1560--6, 2012. doi: 10.1097/BRS.0b013e318272f345.
- ⑭ Yugue I, Okada S, Ueta T, Maeda T, Mori E, Kawano O, Takao T, Sakai H, msuda M, Hayashi T, Morishita Y, Shiba K. Analysis of the risk factors for tracheostomy in traumatic cervical spinal cord injury. *Spine*. 37:E1633-8, 2012. doi: 10.1097/BRS.0b013e31827417f1.
- ⑮ Kumamaru H, Ohkawa Y, Saiwai H, Yamada H, Kubota K, Kobayakawa K, Akashi K, Okano H, Iwamoto Y, Okada S. Direct isolation and RNA-Seq reveal environment-dependent properties of engrafted neural stem/progenitor cells. *Nat Commun*. 3:1140-, 2012. doi: 10.1038/ncomms2132.
- ⑯ Okada S, Saiwai H, Kumamaru H, Kubota K, Harada A, Yamaguchi M, Iwamoto Y, Ohkawa Y. Flow cytometric sorting of neuronal and glial nuclei from central nervous system tissue. *Journal of Cellular Physiology*. 226:552-558, 2011. doi: 10.1002/jcp.22365.
- ⑰ Fujiwara T, Fukushi JI, Yamamoto S, Matsumoto Y, Setsu N, Oda Y, Yamada H, Okada S, Watari K, Ono M, Kuwano M, Kamura S, Iida K, Okada Y, Koga M, Iwamoto Y. Macrophage Infiltration Predicts a Poor Prognosis for the Human Ewing Sarcoma. *American Journal of Pathology*. 179:1157-70, 2011. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.05.034.
- ⑱ Matsumoto Y, Fujiwara T, Imamura R, Okada Y, Harimaya K, Doi T, Kawaguchi K, Okada S, Yamada Y, Oda Y, Iwamoto Y. Hematoma of the ligamentum flavum in the thoracic spine: report of two cases and possible role of the transforming growth factor beta-vascular endothelial growth factor signaling axis in its pathogenesis. *J Orthop Sci*. 18:347-54, 2013. doi: 10.1007/s00776-011-0150-3.
- ⑲ Renault-Mihara F, Katoh H, Ikegami T, Iwanami A, Mukaino M, Tada H, Yasuda A, Nori S, Shibata S, Saito K, Matsushita M, Kaibuchi K, Okada S, Toyama Y, Nakamura M, and Okano H. Beneficial compaction of spinal cord lesion by migrating astrocytes through Glycogen Synthase Kinase-3 inhibition. *EMBO Mol Med*. 3:682-96, 2011. doi: 10.1002/emmm.201100179.
- ⑳ Tanaka K, Shiota M, Okada S, Harada A, Odawara J, Mun S, Iwao H, Ohkawa Y. Generation of a rat monoclonal antibody specific for HSP72. *Hybridoma*. 30:397-400, 2011. doi: 10.1089/hyb.2011.0015.
- 21 Odawara J, Harada A, Yoshimi T, Maehara K, Tachibana T, Okada S, Akashi K, Ohkawa Y. The classification of mRNA expression levels by the phosphorylation state of RNAP II CTD based on genome-wide approach. *BMC Genomics*. 12:516-, 2011. doi: 10.1186/1471-2164-12-516.
- 22 Matsumoto Y, Harimaya K, Doi T, Kawaguchi K, Okada S, Inoguchi A, Fujiwara M, Iwamoto Y. Clinical characteristics and surgical outcome of the symptomatic ossification of ligamentum flavum at the thoracic level with combined lumbar spinal stenosis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 132:465-70, 2011. doi: 10.1007/s00402-011-1438-7
- 23 Harada A, Okada S, Odawara J, Kumamaru H, Saiwai H, Aoki M, Nakamura M, Nishiyama Y, Ohkawa Y. Production of a rat monoclonal antibody specific for Myf5. *Hybridoma*. 29:59-62, 2010. doi: 10.1089/hyb.2009.0066.
- 24 Harada A, Yoshimura S, Odawara J, Azuma M, Okada S, Nakamura M, Tachibana T, Ohkawa Y. Generation of a rat monoclonal antibody specific for CHD2. *Hybridoma*. 29:173-7, 2010. doi: 10.1089/hyb.2009.0090.
- 25 Yoshimura S, Harada A, Odawara J, Azuma M, Okada S, Nakamura M, Ohkawa Y, Tachibana T. Rat monoclonal antibody specific for the chromatin remodeling factor, CHD1. *Hybridoma*. 29:237-40, 2010. doi: 10.1089/hyb.2009.0106.
- 26 Harada A, Ohkawa Y, Ao S, Odawara J, Okada S, Azuma M, Nishiyama Y,

- Nakamura M, Tachibana T. Rat monoclonal antibody specific for MyoD. *Hybridoma*. 29:255-8, 2010. doi: 10.1089/hyb.2009.0117.
- 27 Kotani M, Harada A, Odawara J, Azuma M, Okada S, Nishiyama Y, Nakamura M, Tachibana T, Ohkawa Y. Monoclonal antibody specific for Dhx9/NDH II/RHA. *Hybridoma*. 29:259-61, 2010. doi: 10.1089/hyb.2009.0107.
- 28 Saiwai H, Ohkawa Y, Yamada H, Kumamaru H, Harada A, Okano H, Yokomizo T, Iwamoto Y, Okada S. The LTB4-BLT1 axis mediates neutrophils infiltration and secondary injury in experimental spinal cord injury. *American Journal of Pathology*. 176:2352-2377, 2010.
- 29 Okada S, Maeda T, Saiwai H, Ohkawa Y, Shiba K, Iwamoto Y. Ossification of the longitudinal ligament of the lumbar spine. *Neurosurgery*. 67:1311-1318, 2010. doi: 10.1227/NEU.0b013e3181ef2806.
- 30 Mukaino M, Nakamura M, Yamada O, Okada S, Morikawa S, Renault-Mihara F, Iwanami A, Ikegami T, Hosugi Y, Tsuji O, Katho H, Matsuzaki Y, Toyama Y, Liu M, Okano H. Anti-IL-6-receptor antibody promotes repair of spinal cord injury by inducing microglial-dominant inflammation. *Exp Neurol*. 224:406-14, 2010. doi: 10.1016/j.expneurol.2010.04.020.

[学会発表] (計 14 件)

- ① 岡田誠司、幸博和、熊丸浩仁、久保田健介、岩本幸英. セルソーターによる脊髄損傷後の炎症反応の分析的解析. 第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会 (2010.10.14-15 京都)
- ② 岡田誠司、熊丸浩仁、久保田健介、小早川和、幸博和、岩本幸英. 脊髄損傷研究に於ける網羅的遺伝子解析の応用. 第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会 (2011.10.20-21 前橋)
- ③ 岡田誠司、熊丸浩仁、久保田健介、小早川和、中村雅也、Renault-Mihara Francois、岡野栄之、岩本幸英. 脊髄損傷後の自己修復メカニズム. 第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会 (2012.10.26-27 名古屋)
- ④ 岡田誠司、幸博和、熊丸浩仁、久保田健介、小早川和、岩本幸英. 脊髄損傷研究に於ける MDSC(myeloid-derived suppressor cell)の生理的修復作用. 第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会 (2012.10.26-27 名古屋)
- ⑤ 岡田誠司、熊丸浩仁、林田光正、松本嘉寛、播谷勝三、岩本幸英. セルソーターの脊髄再生研究への応用. 第 42 回日本脊椎脊髄病学会 (2013.4.25-27 沖縄)
- ⑥ 岡田誠司、熊丸浩仁、幸博和、久保田健介、岩本幸英. 損傷脊髄に移植された神経幹細胞の網羅的発現遺伝子解析. 第 29 回日本運動器移植・再生医学研究会 (2010.9.25 京都)
- ⑦ 岡田誠司、幸博和、熊丸浩仁、久保田健介、岩本幸英. セルソーターによる脊髄損傷後の炎症反応の分析的解析. 第 29 回日本運動器移植・再生医学研究会 (2010.9.25 京都)
- ⑧ 岡田誠司、熊丸浩仁、横田和也、小早川和、久保田健介、岩本幸英. 損傷慢性期脊髄に移植された神経幹細胞の発現遺伝子プロファイル解析. 第 31 回日本運動器移植再生医学研究会 (2012.9.29 弘前)
- ⑨ 岡田誠司. 脊髄圧迫病変が脊髄損傷の予後に与える影響. 第 46 回日本脊髄障害医学会 (2011.11.18-19 大阪)
- ⑩ 岡田誠司. 損傷脊髄部での移植神経幹細胞の in situ analysis. 第 46 回日本脊髄障害医学会 (2011.11.18-19 大阪)
- ⑪ Kumamaru H, Saiwai H, Iwamoto Y, Okada S. Direct isolation and mRNA sequencing of engrafted neural stem cells injured spinal cord. The 40th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Nov 12-17, 2010, San Diego, USA)
- ⑫ Saiwai H, Kumamaru H, Iwamoto Y, Okada S. Procoagulant effect of infiltrating neutrophils after traumatic spinal cord injury. The 40th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Nov 12-17, 2010, San Diego, USA)
- ⑬ Kumamaru H, Saiwai H, Iwamoto Y, Okada S. Age-related differences in cellular and molecular profiles of inflammatory responses after spinal cord injury. The 41th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Nov 12-16, 2011, Washington DC, USA)
- ⑭ Saiwai H, Kumamaru H, Kubota K, Kobayakawa K, Iwamoto Y, Okada S. Delivery of Ly6C(+) myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) promote tissue repair process and functional recovery after spinal cord injury. The 41th Annual Meeting of Society for

Neuroscience (Nov 12-16, 2011,
Washington DC, USA)

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

[http://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/
details/K003217](http://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/details/K003217)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡田 誠司 (OKADA SEIJI)
九州大学・医学研究院・准教授
研究者番号：30448435

(2) 研究分担者

大川 恭行 (OHKAWA YASUYUKI)
九州大学・医学研究院・准教授
研究者番号：80448430

(3) 連携研究者

芝 啓一郎 (SHIBA KEIICHIRO)
独立行政法人労働者健康福祉機構総合せき
損センター・研究部・研究員
研究者番号：90574137

植田 尊善 (UETA TAKAYOSHI)
独立行政法人労働者健康福祉機構総合せき
損センター・研究部・研究員
研究者番号：00574138