

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2017

課題番号：25290020

研究課題名(和文) 髄膜・脈絡叢に展開する免疫系の組織構築と精神・神経病態への関与

研究課題名(英文) Histological architecture of the leptomeninges and choroid plexus underlying brain-immune cell-cell interactions and its relevance to health and disease

研究代表者

島田 厚良 (Shimada, Atsuyoshi)

杏林大学・保健学部・教授

研究者番号：50311444

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：脳と免疫系が細胞間相互作用を行う場所を特定したいと考え、遺伝子組み換えマウスと骨髄移植技術を応用して、骨髄で生まれた細胞だけが緑色に光るマウスを作製し、免疫細胞が骨髄を出てどのような時間経過で頭蓋内のどこへ分布するのか追跡した。その結果、免疫細胞は脳を覆う髄膜と髄液を作り出す器官である脈絡叢にまず展開し、次いで脈絡叢を経路として脳内へ進入した。この細胞は全身に生じた炎症を脳へ伝える役目を担っていた。さらに、認知症のような変性病態では、脳はより多くの免疫細胞を骨髄から呼び寄せた。脳が巧みな組織構築を背景に免疫細胞を駆使して、全身に生じた異変を察知し、脳の異変を全身に伝える仕組みの一端を解明した。

研究成果の概要(英文)：To determine the sites for brain cells and immune cells to perform cell-cell interaction, we prepared special mice in which only the cells born in the bone marrow had green fluorescence. The results of tracking immune cells using the mice indicated that immune cells stationed in the meninges and choroid plexuses first and then migrated into the brain. These special immune cells were able to transmit systemic inflammation to the brain. The pathologic brain with degenerative changes such as in dementia exhibited the ability to recruit more immune cells from the bone marrow to the brain. Thus, we unraveled a part of the mechanism underlying how the brain detect changes occurring in the body outside the brain and how the brain let the immune cells know about abnormalities ongoing inside the brain by taking advantage of the sophisticated histological architecture and dynamics of immune cells.

研究分野：神経病理学

キーワード：髄膜 脈絡叢 脳 免疫 炎症 神経変性

1. 研究開始当初の背景

(1) 脳はかつて「免疫系から隔絶された特権器官」とされたが[参考 1]、近年では、脳と免疫系は相互作用して機能を調節し合うと考えられる[参考 2-4]。うつ病、統合失調症、自閉症の血液・髄液・脳には炎症性サイトカインが増加し[参考 5-8]、アルツハイマー病では活性化ミクログリアが炎症性サイトカインを過剰分泌し[参考 9]、加齢と共に脳内に炎症性サイトカインが増加する[参考 10]。健常時でも、学習遂行中に髄膜へIL-4産生性T細胞が集積することが不可欠である[参考 11-12]。脳炎、脳梗塞などの器質性病変では炎症・免疫細胞が脳へ浸潤するのは勿論だが、これらの研究結果は、炎症細胞浸潤を伴わない脳病態や健常脳組織でも免疫系が関与することを示す。

(2) 興奮毒性による海馬損傷後のグリア応答を調べた我々の実験は、ミクログリアが一連のサイトカインを介してアストロサイト、ニューロンと細胞間ネットワークを構築し、脳組織を保護することを示した。サイトカインは免疫細胞が近接して相互作用する際のメディエーターであることから、「免疫系細胞は脳細胞に近接して相互作用を行うのでは？」と着想するに至った。

(3) 免疫細胞が脳細胞と相互作用する場を明らかにすべく、関西医大・池原教授、稲葉准教授(当時)と共同で、GFP 遺伝子導入 C57BL マウスをドナーとした syngeneic 骨髄キメラを、従来よりも有効な移植法である骨髄内骨髄移植によって作製した。骨髄由来細胞は移植 2 週間後からレシビエントの髄膜・脈絡叢間質に分布し、4~8 ヶ月の経過で脈絡叢付着部に近接する脳実質の複数の離散的な小領域に進入して、ミエロイド系マーカー陽性となり、多数の突起を有した。脈絡叢付着部ではアストロサイト突起がケモカインの一種であるフラクタルカインを発現し、骨髄由来細胞をリクルートする可能性がある。以上から、脈絡叢間質は骨髄から常時補給されるミエロイド系細胞を脳実質に供給する源であり、その進入経路たる脈絡叢付着部の脳領域が、免疫系と脳のインターフェイスのひとつと考えた。

(4) 申請者は京都大学において、老化促進モデルマウス(SAM)の中から、加齢に伴う神経変性と認知障害が顕著に現れる SAMP10 系を樹立した[参考 14,15]。SAMP10 マウスの脳では炎症性サイトカインが高く、サイトカインを介する神経保護的なニューロン・グリア間相互作用が機能しない。一方、SAMP10 マウスでは胸腺の萎縮、ヘルパーT細胞の減少、抗体産生能の低下といった全身の免疫老化が若齢期より出現する。そこで、「末梢の炎症応答が細胞間相互作用を介して脳に伝播し、脳組織微小環境を起炎性にシフトさせるのでは？」と着想した。本研究では精神・神経病態のモデル動物として MIA 発達障害モデル

とSAM加齢変性モデルを用い、実験的手法によって、次の3つの作業仮説を検証する。

髄膜・脈絡叢には免疫系が展開しており、末梢の炎症反応を脳に伝達するのではないかと？
脈絡叢の免疫系細胞は健常時でも脳細胞に近接して相互作用を行うのではないかと？
精神・神経病態では髄膜・脈絡叢に展開する免疫系の均衡が崩れているのではないかと？

[参考] [1] Medawar PB. Br J Exp Pathol 29:58-69, 1948. [2] Felten SY, et al. Chem Immunol 52:25-48, 1992. [3] Sanders VM. Brain Behav Immun 20:1-8, 2006. [4] Blalock JE. J Intern Med 257:126-38, 2005. [5] Charles LR, et al. Trends Immunol 27:24-31, 2006. [6] Fillman SG, et al. Mol. Psychiatry doi: 10.1038/mp.2012.110. [7] Ashwood P, et al. Brain Behav Immun 25:40-45, 2011. [8] Enstrom AM, et al. Brain Behav Immun 24:64-71, 2010. [9] Griffin WST, et al. Brain Pathol 8:65-72, 1998. [10] Ye SM, Johnson RW. Neuroimmunomodulation 9:183-192, 2001. [11] Kipnis J, et al. Proc Natl Acad Sci USA 101:8180-8185, 2004. [12] Derecki NC, et al. J Exp Med 207:1067-1080, 2010. [13] Patterson PH. Behav Brain Res 204:313-321, 2009. [14] Shimada A, et al. J Neuropathol Exp Neurol 51:440-450, 1992. [15] Shimada A. Neurobiol Aging 20:125-136, 1999.

2. 研究の目的

3つの作業仮説を検証すること。

髄膜・脈絡叢には免疫系が展開しており、末梢の炎症反応を脳に伝達するのではないかと？
脈絡叢の免疫系細胞は健常時でも脳細胞に近接して相互作用を行うのではないかと？
精神・神経病態では髄膜・脈絡叢に展開する免疫系の均衡が崩れているのではないかと？

(1) 目的 について

[実験 A] 髄膜・脈絡叢に常在する免疫系細胞の種類を同定し、その構成割合を明らかにする。
[実験 B] 髄膜・脈絡叢のサイトカインおよびプロスタグランジンのプロファイルを明らかにする。
[実験 C] 髄膜・脈絡叢の免疫細胞が末梢の炎症反応を脳組織に伝えることを証明する。

(2) 目的 について

[実験 D] 脈絡叢付着部組織が骨髄由来細胞を脳実質へと誘導するケモカインを解明する。
[実験 E] 脳内へ進入した骨髄由来細胞がどの脳細胞と接触するのかを明らかにする。

(3) 目的 について

[実験 F] MIA 発達障害モデルで髄膜・脈絡叢免疫系の細胞・分子が起炎性に傾いていることを証明する。
[実験 G] SAM 加齢変性モデルで髄膜・脈絡叢免疫系の細胞・分子が起炎性に傾いていることを証明する。

3. 研究の方法

[実験 A, B] 髄膜・脈絡叢の免疫系細胞構成をフローサイトメトリーで調べ、サイトカインをLuminex™により、プロスタグランジンを

質量分析装置により測定する。

[実験 C] LPS 腹腔投与に反応する髄膜・脈絡叢および脳のサイトカインとプロスタグランジンを Luminex™、質量分析、real-time RT-PCR、免疫組織染色、イメージング質量分析により測定する。

[実験 D] CX3CR1^{gfp/gfp} と CX3CR1^{gfp/+} の骨髄を混合移植し、脈絡叢が骨髄細胞を脳へ誘導する仕組みを解明する。

[実験 E] 骨髄細胞と脳細胞との細胞間接触をレーザー共焦点顕微鏡で観察する。

[実験 F, G] MIA 発達障害モデルと SAM 加齢変性モデルで、髄膜・脈絡叢免疫系の細胞構成、サイトカイン、プロスタグランジンが起炎性に傾いているかを調べる。

4. 研究成果

(1) 免疫系細胞が健常脳実質の細胞と細胞間相互作用するインターフェイスを明らかにしたいと考えた。[方法] GFP 遺伝子導入 C57BL/6 マウスをドナーとした同系骨髄キメラを、骨髄内骨髄移植 (IBM-BMT) および静脈内骨髄移植 (IV-BMT) によって作製し、移植 2 週間、1、4、8 ヶ月後に固定して、GFP に対する免疫染色を行った。骨髄由来細胞が脳実質のどの領域にどのような時間経過で進入していかなる細胞に分化するのかを、IBM-BMT と IV-BMT 間で定量的に比較検討した。[結果と考察] ドナー骨髄由来細胞は移植 2 週間後から、レシピエントの髄膜、脈絡叢、血管周囲腔に分布した。脳実質については、骨髄由来細胞は移植後 4 ヶ月から 8 ヶ月の経過で複数の離散的な小領域に限定して進入し、その他の大部分の領域には 8 ヶ月経過しても進入しなかった。進入を認めた部位は脈絡叢の付着部である脈絡ヒモに近接する脳領域であり、ヒモから脳実質へ進入しつつある骨髄由来細胞も見られた。骨髄由来細胞は多数の突起を有し Iba-1 陽性であるが、GFAP, NeuN, CNPase には陰性であったことから、骨髄系細胞に分化したと考えられた。また、IV-BMT より IBM-BMT の方が骨髄由来細胞が脳実質内で多くの小領域に分布し、移植 8 ヶ月後における骨髄由来細胞の密度は有意に高かった。脈絡叢間質に生着した骨髄由来細胞が占める面積率も IBM-BMT の方が有意に高かった。したがって、脈絡叢間質は骨髄から常時補給される骨髄系細胞を脳実質に供給する源であり、その進入経路である脈絡ヒモが付着する脳実質領域が、免疫系と脳のインターフェイスのひとつであると考えられる。

(2) 脈絡叢間質および付着部の組織構築をサイトカイン発現の観点から検討した。[方法] GFP 遺伝子導入 C57BL/6 マウスをドナーとした同系骨髄キメラを骨髄内骨髄移植によって作製し、移植 2 週間、1、4、8 ヶ月後に固定して GFP, NeuN, Iba-1, GFAP, CNPase に対する免疫染色を行っ

た。また、骨髄細胞進入領域でのサイトカイン (フラクタルカイン、CXCL12 など) 発現を免疫染色および RT-PCR によって検討した。[結果と考察] ドナー骨髄由来細胞は移植 2 週間後には脈絡叢間質に定着し、脳実質には移植 4 ヶ月から 8 ヶ月後の経過で複数の離散的な小領域に限定して進入した。脳に進入した骨髄由来細胞は多数の突起を有し Iba-1 陽性で、GFAP, NeuN, CNPase には陰性であったことから、ミエロイド系への分化を示した。この骨髄由来細胞は突起を介して、ニューロン樹状突起、アストロサイト、オリゴデンドロサイトと細胞間接触した。進入を認めた脳領域の多くは脈絡叢付着部位であった。脈絡叢付着部は脳室上衣と髄膜に挟まれた狭い空間で、アストロサイトの線維性突起から成り、このアストロサイト突起はフラクタルカインを発現した。一方、脈絡叢間質には、ミエロイド系細胞のみならず CXCL12 を発現する細胞も存在し、ともに骨髄由来であった。脈絡叢とそれが付着する脳領域からはフラクタルカイン、CXCL12 に加え、関連分子である CX3CR1, ADAM10, CXCR4 の mRNA が検出された。従って、脈絡叢間質・付着部および隣接する脳実質領域は、CXCL12 やフラクタルカインシグナルによって骨髄由来細胞を成熟・分化・リクルートする装置として、脳と免疫系の相互作用に重要な場であると考えられる。

(3) 全身の炎症は脳組織中のサイトカイン濃度を上昇させ、記憶学習などの脳機能を阻害する。本研究では、末梢の炎症に反応して、脳組織ではどのサイトカインがいかなる時間経過で増減し、どの細胞によって産生されるのかを明らかにする。[方法] 成体雄マウスに内毒素 LPS を腹腔投与し (3mg/kg)、1、4、24 時間後に脾臓と海馬をホモジナイズして、最大 32 種のサイトカイン濃度を一斉定量出来るマルチプレックス解析を行い、saline 投与 1 時間後の対照群と比較した。同じ時間経過でマウスを 2% および 4% PFA に灌流固定し、海馬で検出したサイトカインとその受容体に対する免疫組織染色を行った。[結果と考察] 脾臓では 15 種のサイトカインの濃度が LPS 投与 1 もしくは 4 時間後に上昇した。海馬では 10 種のサイトカイン (TNF α , IL-6, KC, LIF, MCP-1, MIG, MIP-2, Eotaxin, IP-10, G-CSF) が LPS 投与後に増加したが、その経時変動パターンは脾臓とは異なるものが多かった。LPS 投与 4 時間後に海馬で増加したサイトカインのうち、KC, MIP-2, MCP-1 は髄膜、脈絡叢間質、血管周囲の細胞および脈絡叢上皮に発現したが、脳実質には発現せず、一方これらの受容体である CXCR2, CCR2 がアストロサイトに発現した。LPS 投与 24 時間後に増加した Eotaxin, G-CSF は肥大化アストロサイトに発現した。IL-1 β , MIP-1a, MIP-1 β , IFN-g, IL-10 は LPS 投与によっても海馬組織中の濃度は変動しなかったものの、血管周囲のアストロサイト終足には IL-1 β 受容体および MIP-1

受容体が発現し、脳表直下のマイクログリアには IFN-g 受容体が発現していた。従って、末梢の炎症にตอบสนองして、アストロサイト終足や脳表直下マイクログリアはサイトカイン受容体を介して反応すること、髄膜・脈絡叢・血管周囲の細胞が脳組織サイトカインを増加させ、脳実質のアストロサイトが受容体を介して反応すること、肥大化アストロサイトは自らサイトカインを産生することが示唆された。

(4) 脳内の炎症性微小環境は神経変性疾患の病態形成に参与する。一方、パーキンソン病やアルツハイマー病では初期より嗅覚障害が生じる。そこで、我々は鼻腔の慢性炎症が嗅上皮を介して、中枢神経系に炎症性環境をもたらすのではないかと考えた。ここでは、マウスに持続的感染性鼻炎を惹起したモデルを用い、嗅球に生じる神経組織の変化を時間・空間的特徴を踏まえて解析した。[方法]マウスの片側鼻腔に内毒素 LPS (1 mg/mL)もしくは生理食塩水(対照群)を 10 μ L ずつ週3回反復投与し、初回投与の7, 14, 21日後に4%パラホルムアルデヒドで灌流固定した。また、同量の LPS・生理食塩水を単回投与し、1, 3日後に固定した。鼻腔を含む吻側頭蓋を温存した嗅球の凍結切片を作製し、炎症細胞や嗅上皮・嗅球の組織構築に対する各種抗体をマーカーに用いて免疫蛍光染色を行い、形態計測した。[結果と考察]投与1日後から LPS 処理側嗅粘膜の外側部に炎症細胞が浸潤し21日後まで持続した。成熟 olfactory sensory neuron (OSN)は3日後から減少し21日後にはほぼ消失、幼弱 OSN は14日後以降に大幅に脱落した。OSN 脱落は外側部嗅粘膜で顕著であった。投与21日後には、LPS 処理側の外側部 OSN axon が投射する外側部嗅球の glomerular layer で axon が減少し、periglomerular cell の一部のサブセットが減少した。Mitral/tufted cell の dendrite が periglomerular cell, granule cell との間に形成する dendrodendritic synapse は外側部嗅球で著減し、granule cell の dendrite も外側で減少した。同部位では活性化マイクログリア、反応性アストロサイトが増生し、グリオシスは 14 日後にピークに達していた。以上より、鼻腔の持続的感染性炎症によって OSN が脱落し、軸索変性を介して、嗅球のシナプスが減少し、グリオシスが生じる。一連の変化は、鼻腔慢性炎症が中枢神経系に炎症性環境をもたらす初期過程を表している可能性がある。

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 12 件)

[英文原著] (*Corresponding author)

1. Hasegawa-Ishii S, Shimada A and *Imamura F : Lipopolysaccharide-initiated persistent rhinitis causes gliosis and

synaptic loss in the olfactory bulb. Scientific Reports 7:11605, 2017 (DOI:

10.1038/s41598-017-10229-w) (査読有)

2. Hasegawa-Ishii S, Inaba M, , Umegaki H, Unno K, Wakabayashi K and *Shimada A : Endotoxemia-induced cytokine-mediated responses of hippocampal astrocytes transmitted by cells of the brain-immune interface. Scientific Reports 6:25457, 2016 (DOI: 10.1038/srep25457)

(<http://www.nature.com/articles/srep25457>) (査読有)

3. Hasegawa-Ishii S, Inaba M, Li M, Shi M, Umegaki H, Ikehara S and *Shimada A : Increased recruitment of bone marrow-derived cells into the brain associated with altered brain cytokine profile in senescence-accelerated mice. Brain Structure and Function (ePub in Jan, 2015; DOI 10.1007/s00429-014-0987-2) 221:1513-1531, 2016 (査読有)

4. *Unno K, Yamamoto H, Toda M, Hagiwara S, Iguchi K, Hoshino M, Takabayashi F, Hasegawa-Ishii S, Shimada A, Hosokawa M, Higuchi K and Mori M : Novel flame-shift mutation in *Slc5a2* encoding SGLT2 in a strain of senescence-accelerated mouse SAMP10. Biochemical and Biophysical Research Communications 454:89-94, 2014 (DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.10.039) (査読有)

5. Chiba Y, Komori H, Takei S, Hasegawa-Ishii S, Kawamura N, Adachi K, Nanba E, Hosokawa M, Enokido Y, Kouchi Z, Yoshida F and *Shimada A : Niemann-Pick disease type C1 predominantly involving the frontotemporal region, with cortical and brainstem Lewy bodies: An autopsy case. Neuropathology 34:49-57, 2014 (DOI: 10.1111/neup.12047) (査読有)

6. Tanisawa K, Mikami E, Fuku N, Honda Y, Honda S, Ohsawa I, Ito M, Endo S, Ihara K, Ohno K, Kishimoto Y, Ishigami A, Maruyama N, Sawabe M, Iseki H, Okazaki Y, Hasegawa-Ishii S, Takei S, Shimada A, Hosokawa M, Mori M, Higuchi K, Takeda T, Higuchi M and *Tanaka M : Exome sequencing of senescence-accelerated mice (SAM) reveals deleterious mutations in degenerative disease-causing genes. BMC Genomics 14: 248, 2013 (DOI: 10.1186/1471-2164-14-248) (査読有)

7. Yoshikawa K, Kita Y, Furukawa A, Kawamura N, Hasegawa-Ishii S, Chiba Y, Takei S, Maruyama K, Shimizu T and *Shimada A : Excitotoxicity-induced immediate surge in hippocampal prostanoid production has latent effects that promote chronic progressive neuronal

death. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 88: 373–381, 2013 (査読有)

8. Hasegawa-Ishii S, *Shimada A, Inaba M, Li M, Shi M, Kawamura N, Takei S, Chiba Y, Hosokawa M and Ikehara S : Selective localization of bone marrow-derived ramified cells in the brain adjacent to the attachments of choroid plexus. Brain, Behavior, and Immunity 29: 82-97, 2013 (査読有)

[英文総説] (*Corresponding author)

9. *Zouikr I, Hasegawa-Ishii S and Shimada A : Neuroimmune interface in health and diseases [Editorial]. Frontiers in Immunology 8: 1315, 2017 (DOI: 10.3389/fimmu.2017.01315) (査読有)

10. *Shimada A and Hasegawa-Ishii S : Histological architecture underlying brain-immune cell-cell interactions and the cerebral response to systemic inflammation. Frontiers in Immunology 8: 17, 2017 (DOI: 10.3389/fimmu.2017.00017) (査読有)

11. Hasegawa-Ishii S, Inaba M, Li M, Umegaki H, Ikehara S and *Shimada A : Dynamics of bone marrow-derived cells relevant to the brain-immune cell-cell interactions under non-inflammatory conditions. Current Trends in Neurology 8:39-52, 2014 (査読有)

[和文原著]

12. *島田厚良, 石井さなえ : 知的障害および発達障害の病態形成に關する脳と免疫系の相互作用. 中部大学現代教育学部紀要 第7号, 21-25, 2015. (査読有)

[図書] (計2件)

[英文著書]

1. Zouikr I, Hasegawa-Ishii S and Shimada A eds. : Neuroimmune interface in Health and Diseases, Frontiers Media, Lausanne, 2017 (DOI: 10.3389/978-2-88945-378-8; ISBN: 978-2-88945-378-8) [E-book]

2. *Shimada A, Hasegawa-Ishii S and Furukawa A : SAMP10 strain as a model for the study of brain aging, In “The senescence-accelerated mouse (SAM): Achievements and Future Directions” (Eds.) Takeda T, Akiguchi I, Higuchi K, Hosokawa M, Hosokawa T and Nomura Y, pp 157-174, Elsevier, Amsterdam, 2013

[学会発表] (計24件)

[招待講演]

1. 島田厚良 : SAM マウスにおける脳・免疫系相互作用の老化による変容. 第37回日本基礎老

化学会シンポジウム, 東京, 2015.10.31

2. 島田厚良 : SAMP10 マウスの開発とモデル性検証そして新たな可能性. 日本エスエルシー代理店会議講演会, 浜松, 2015.2

3. 島田厚良 : 脳と免疫系のインターフェイスからSAMをとらえる. 第28回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会, 名古屋, 2013.7

4. Hasegawa-Ishii S and Shimada A : Enhanced recruitment of bone marrow-derived cells into the brain parenchyma in senescence-accelerated mice. Asian Association of Aging Research–2013 Seoul Symposium, Seoul, Korea, Nov, 2013 [国際学会一般演題]

5. Hasegawa-Ishii S, Shimada A and Imamura F : Propagation of endotoxin-induced nasal mucosal inflammation to the olfactory bulb along the olfactory neural pathway. PsychoNeuroImmunology Research Society’s 23rd Annual Scientific Meeting, Brighton, UK, Jun, 2016

6. Hasegawa-Ishii S, Inaba M, Unegaki H and Shimada A : Endotoxemia-induced cytokine reactions by hippocampal astrocytes mediated by cells in the brain-immune interface.

PsychoNeuroImmunology Research Society’s 22th Annual Scientific Meeting, Seattle, Washington, USA, Jun, 2015

7. Hasegawa-Ishii S, Ikehara S, Inaba M, Li M, Shi M, Takei S and Shimada A : Changes in profiles of brain cytokines associated with enhanced recruitment of bone marrow-derived cells into the brain in senescence-accelerated mice.

PsychoNeuroImmunology Research Society’s 21th Annual Scientific Meeting, Philadelphia, Pennsylvania, USA, May, 2014

8. Furukawa A, Kakita A, Chiba Y, Higuchi Y, Shimada A : Proteomic identification of oxidatively damaged proteins in the sclerotic hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy. 17th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research International, Kyoto, Mar, 2014

9. Hasegawa-Ishii S, Shimada A, Inaba M, Li M, Shi M, Takei S and Ikehara S : Selective localization of bone marrow-derived ramified cells in the brain adjacent to the attachments of choroid plexus. PsychoNeuroImmunology Research Society’s 20th Annual Scientific Meeting, Stockholm, Sweden, Jun, 2013

10. Takei S, Hasegawa-Ishii S, Woodward DF, Watanabe K and Shimada A : Immunohistochemical demonstration of

enhanced prostaglandin F_{2α} production following kainic acid-induced seizures in rat hippocampus. PsychoNeuroImmunology Research Society's 20th Annual Scientific Meeting, Stockholm, Sweden, Jun, 2013

[国内学会一般演題]

11. 島田厚良, 石井さなえ, 今村文昭: 鼻腔の持続的感染性炎症が嗅球のシナプス減少とグリオシスを誘発する組織変化の解析. 第 58 回日本神経病理学会総会, 東京, 2017.6.2
12. 古川絢子, 柿田明美, 千葉陽一, 樋口善博, 亀山茂樹, 島田厚良: 内側側頭葉てんかん患者の海馬硬化組織におけるタンパク質発現変動解析. 第 58 回日本神経病理学会総会, 東京, 2017.6.2.
13. Shimada A, Inaba M, Umegaki H, Hasegawa-Ishii S: Endotoxemia-induced cytokine-mediated responses of hippocampal astrocytes transmitted by cells of the brain-immune interface (全身炎症に应答して海馬アストロサイトにサイトカイン産生を誘導する脳・免疫系インターフェイス). 第 39 回日本神経科学大会, 横浜, 2016.7.20
14. 古川絢子, 柿田明美, 千葉陽一, 樋口善博, 亀山茂樹, 島田厚良: 内側側頭葉てんかん患者の海馬硬化における酸化損傷タンパク質の同定とタンパク質発現変動解析. 第 57 回日本神経病理学会総会, 弘前, 2016.6.2.
15. Hasegawa-Ishii S, Inaba M, Li M, Umegaki H, Ikehara S and Shimada A: Changes in profiles of brain cytokines associated with enhanced recruitment of bone marrow-derived cells into the brain in neurodegeneration (神経変性における脳内サイトカイン環境変化と骨髄由来細胞の脳への進入亢進). 第 38 回日本神経科学大会, 神戸, 2015.7.28
16. Shimada A, Hasegawa-Ishii S, Inaba M, Li M, Umegaki H and Ikehara S: Dynamics of bone marrow-derived cells relevant to the brain-immune cell-cell interactions under non-inflammatory conditions (脳と免疫系の細胞間相互作用における骨髄由来細胞の動態と分化). 第 38 回日本神経科学大会, 神戸, 2015.7.28.
17. 千葉陽一, 小森拓, 吉田太, 足立香織, 難波栄二, 武井史郎, 石井さなえ, 榎戸 靖, 細川昌則, 島田厚良: 前頭側頭葉優位の脳萎縮と広範な Lewy 小体の出現をみた Niemann-Pick 病 C 型の一部検例. 第 104 回日本病理学会総会, 名古屋, 2015.5.2.
18. Hasegawa-Ishii S, Inaba M, Li M, Umegaki H, Ikehara S and Shimada A: Cytokine-mediated increase of bone marrow cell recruitment into the brain in neurodegeneration. 第 104 回日本病理学会総会, 名古屋, 2015.5.2.
19. 島田厚良, 石井さなえ, 稲葉宗夫, 李銘,

石明, 池原進: 骨髄由来細胞の脈絡叢を経路とする脳への進入機構とその老化による変容. 第 120 回日本解剖学会総会・学術集会, 神戸, 2015.3.23.

20. 石井さなえ, 池原進, 稲葉宗夫, 李 銘, 石明, 島田厚良: SAM マウスにおける骨髄由来細胞の脳へのリクルート亢進に關与する脳内サイトカイン環境の変化. 第 37 回日本基礎老化学会大会, 大府, 2014.6.26
21. 島田厚良, 石井さなえ, 稲葉宗夫: SAM マウスの神経変性に先行する脳内サイトカイン環境の炎症性変化. 第 37 回日本基礎老化学会大会, 大府, 2014.6.26.
22. 古川絢子, 柿田明美, 千葉陽一, 細川昌則, 樋口善博, 高橋均, 島田厚良: 内側側頭葉てんかん患者の海馬硬化組織特異的な酸化損傷タンパク質の同定. 第 55 回日本神経病理学会総会, 東京, 2014.6.7.
23. 石井さなえ, 稲葉宗夫, 武井史郎, 島田厚良: 末梢の炎症に应答する脳内サイトカイン受容・産生機構の組織細胞基盤. 第 55 回日本神経病理学会総会, 東京, 2014.6.6.
24. 石井さなえ, 島田厚良, 稲葉宗夫, 李 銘, 石 明, 河村則子, 武井史郎, 千葉陽一, 細川昌則, 池原進: 脳と免疫系の接点としての脈絡叢間質および附着部における細胞動態とサイトカイン発現. 第 54 回日本神経病理学会総会, 東京, 2013.4.25.

[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

島田 厚良 (SHIMADA, Atsuyoshi)
杏林大学・保健学部・教授
研究者番号: 50311444

(2) 研究分担者: なし

(3) 連携研究者

池原 進 (IKEHARA, Susumu)
関西医科大学・医学部・教授
研究者番号: 90108986

葛谷 雅文 (KUZUYA, Masafumi)
名古屋大学・医学部・教授
研究者番号: 10283441

稲葉 宗夫 (INABA, Muneo)
関西医科大学・医学部・非常勤講師
研究者番号: 70115947

(4) 研究協力者

David Woodward (WOODWARD, David)
Imperial College London, Faculty of
Engineering, Professor
渡部 紀久子 (WATANABE, Kikuko)
甲子園大学・栄養学部・教授