

## 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24年 6月25日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21500359

研究課題名（和文） 脳梗塞に対する細胞治療が幹細胞ニッチにおよぼす影響の検討

研究課題名（英文） Effects of Cell Therapy for Cerebral Infarction on Stem Cell Niches

研究代表者

松山 知弘（MATSUYAMA TOMOHIRO）

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：10219529

研究成果の概要（和文）：本研究は、新生血管を含む幹細胞ニッチに焦点を当て、傷害誘導性神経幹細胞に関する知見の収集を行うことを目的とする。その結果、リンパ球等の炎症細胞が神経再生を左右することが明らかになった（J Neurosci Res 2010）。また、内皮細胞増殖抑制因子やアンジオテンシンが内皮細胞増殖を抑制して神経幹細胞増殖・分化を抑制すること、骨髄単核球が FGF, EGF, IGF, PDGF の産生を亢進させ幹細胞維持に関わることなどを明らかにした。さらに、骨髄単核球の投与により、大脳皮質血流が有意に増加し、脳機能改善に貢献することも判明した（Stem Cells 2010）。また、Pericyte が神経幹細胞の起源であり（Stem Cell Dev 2011）、活性化リンパ球が神経幹細胞の細胞死を招くこと（Cell Death Differ 2011）から、脳梗塞後の血管内皮細胞の維持が内因性神経再生を介した神経機能改善に関与することを示した。

研究成果の概要（英文）：In this study, we attributed to explore the characteristics of the induced-neural stem/progenitor cells (iNSPCs) with focusing on the newly generated vascular cells as stem cell niche. We demonstrated that inflammatory cells including lymphocytes affected the post-stroke neurogenesis (J Neurosci Res 2010), and proliferation of iNSPCs was suppressed by endostatin or angiotensin. Bone-marrow derived mononuclear cells (BMMCs) promoted proliferation of endothelial cells with increasing generation of FGF, EGF, IGF and PDGF, suggesting the role on the maintenance of endothelial cells. In addition, BMMCs transplantation increased cerebral blood flow and improved brain function (Stem Cells 2010). Since iNSPCs are originated from the vascular pericytes (Stem Cell Dev 2011) and iNSPCs undergoes apoptosis by the activated lymphocytes (Cell Death Differ 2011), it is hypothesized that iNSPCs are influenced by inflammatory cells. These findings suggest that endothelial cells have an important role on the post-stroke neurogenesis and functional repair.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学、神経化学・神経薬理学

キーワード：幹細胞生物学、再生、修復、Pericyte

## 1. 研究開始当初の背景

虚血性脳血管障害やそれに伴う認知症に対する治療法として種々の幹細胞を用いた再生医療の手法が注目されているが、我々はすでに脳梗塞後の骨髄系幹細胞投与に関する基礎的検討と脳血管障害患者における末梢血中骨髄造血系幹細胞の検討から、骨髄造血系幹細胞が脳組織修復に関与することを示してきた。これらの知見をもとに国立循環器病センターと共同で“心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球移植に関する臨床試験”を開始している。しかし、脳修復機序の詳細はさらに検討する必要がある。

我々は、マウス脳梗塞モデルを用い、造血系幹細胞投与が梗塞脳の血管新生を介して神経再生を促進することを報告し、血管が神経再生の鍵を握ることを示してきた。一方、成体脳の神経幹細胞は脳室下帯や海馬のみならず大脳皮質でも存在し、脳梗塞などの脳障害では神経再生が活性化することが示されている。我々も、マウス梗塞脳より神経幹細胞の分離培養に成功している。また、血管と神経幹細胞に関しては、成体脳における神経再生は血管新生と並行して起こり、生体脳では神経幹細胞は血管壁に接していることが報告されている。幹細胞ニッチは FGF や TGF- $\beta$  などの幹細胞維持の制御に関わっているパラクライン因子や、隣接細胞からのシグナル伝達やギャップ結合からの接着刺激を介して神経幹細胞の維持や分化誘導の制御に携わっており、神経幹細胞の運命を決定する重要な役割を担っていると考えられているが、脳では血管壁細胞やアストロサイトが神経幹細胞ニッチとして注目されてきている。実際、神経幹細胞は血管内皮細胞との共培養により増殖を示す。脳虚血は脳組織に炎症を起こすことはよく知られているが、脳障害を起こすと同時に幹細胞ニッチを含む脳微小環境に影響を与えて神経再生を活性化する可能性もあると思われる。近年、骨髄・造血系幹細胞や間葉系幹細胞投与が脳障害を軽減することが報告されているが、その機序として新生血管、投与幹細胞、ミクログリアなどから分泌される栄養因子による障害抑制効果や、リンパ球を介した炎症の抑制効果などが報告されている。

我々は、脳梗塞などの病態時には、全身の臓器の機能維持に大きな役割を持つ造血系幹細胞や炎症細胞が新生血管網を中心とした幹細胞ニッチの変化と密接に関連しており、投与された骨髄系幹細胞の効果が障害脳の幹細胞ニッチを介して生じている可能性が極めて高いと考えている。

## 2. 研究の目的

本研究では、我々が独自に開発した再現性

の高いマウス脳梗塞モデルを用い、脳のみならず末梢血中の免疫・炎症細胞をも対象とした骨髄系幹細胞投与の効果を、分子生物学的、形態学的、生理学的などさまざまな方向から明らかにすることで、脳梗塞に対する有効な治療法を考案するための知見の獲得を行う。また、血管細胞と神経幹細胞の関連に関しては、*in vivo* および *in vitro* の系を用いて、骨髄系幹細胞が幹細胞ニッチと梗塞脳の神経幹細胞にいかに関与する影響を与えるかを明らかにする。

## 3. 研究の方法

### (1) 脳梗塞モデルマウスの作成

我々は細胞治療の効果を厳密に評価するために非常に再現性の高い脳梗塞モデルマウスを確立した。本モデルで作成された脳梗塞は大脳皮質の中大脳動脈皮質枝領域に限局しているため、各測定諸量の再現性も高いことが期待される。本研究においては、骨髄造血系幹細胞の脳梗塞後の投与を行い、脳循環動態測定を行うとともに、組織再生促進効果および神経機能改善効果に関する評価を行う。

### (2) 梗塞脳での幹細胞ニッチの動態検討

脳梗塞作成後、経時的に免疫組織化学を施行し、アストロサイトをはじめ、他のグリア細胞や血管内皮細胞 (CD31)、周囲細胞 (pericyte) マーカー (NG2, PDGFR- $\beta$  など) を用いて、幹細胞ニッチの動態および機能解析を行う。

### (3) 脳梗塞後の脳内サイトカイン・神経栄養因子の網羅的検討

Bio-Plex, Cytokine Assay Kit (BioRad) を用いて、脳および血清中のサイトカイン、ケモカイン、および幹細胞維持の制御に関わっているパラクライン因子 (FGF, TGF- $\beta$  など) を経時的に測定し、幹細胞ニッチを中心とした脳微小環境の動態を解析する。

### (4) 脳循環動態の測定

二次元レーザー血流計 (ニューロサイエンス) を用いて脳梗塞作成後の大脳皮質血流を経時的に測定し、骨髄造血系幹細胞が梗塞脳に及ぼす影響を解析する。

### (5) 神経機能評価 (行動テスト)

マウスの神経活動性の評価として open field test を用いて、30 分間の明条件、およびそれに続く 30 分間の暗条件における rearing および locomotion 等の自発運動量とその変化量に関する検討による学習機能評価などを行い、骨髄造血系幹細胞が梗塞後の神経機能回復に及ぼす影響を解析する。

#### 4. 研究成果

##### (1) 骨髄幹細胞投与の治療効果のメカニズム

骨髄幹細胞投与の治療効果が幹細胞ニッチを介しているかどうかを検証する目的で、血管血球系幹細胞を多く含む骨髄単核球をマウス脳梗塞モデルに投与し、幹細胞ニッチ（血管内皮細胞）動態および障害誘導性神経幹細胞発現に及ぼす影響を *in vivo*, *in vitro* で検討した。その結果、梗塞作成2日後に投与した骨髄単核球は、大脳皮質の梗塞領域と周辺領域に局在し、この領域では血管内皮細胞の増殖がみられ、多くの神経幹細胞は血管内皮細胞に接して存在することが観察された。これらのことから神経幹細胞の生存維持には血管内皮細胞の存在が影響しているが、骨髄単核球はこの血管内皮細胞の増殖に関与することで神経再生を制御していると考えられた。

##### (2) 投与骨髄幹細胞と神経幹細胞および幹細胞ニッチとの相互関連

傷害誘導性幹細胞を用いて骨髄単核球と血管内皮細胞、神経幹細胞間の分子機構を明らかにするとともに、脳生理学的指標に及ぼす効果も検討した。その結果、*in vivo* 神経再生評価系を用いた解析では、内皮細胞増殖抑制因子やアンジオテンシンが内皮細胞増殖を抑制して内因性神経幹細胞増殖・分化を抑制すること、*in vitro* 神経再生評価系を用いた解析では、骨髄単核球が血管内皮細胞由来の FGF, EGF, IGF, PDGF の産生を亢進させ幹細胞維持の制御に関わることを明らかにした(図1)。さらに、骨髄単核球の投与により、脳梗塞作成後の大脳皮質血流が有意に増加し、脳機能改善に貢献することも判明した (*Stem Cells*, 2010)。以上のことから、骨髄単核球を脳梗塞後に投与すると、脳梗塞部位の血管内皮細胞の増殖・活性化を介して内因性神経再生が亢進し、結果として神経機能が改善することが示唆された。

##### (3) 炎症細胞が神経幹細胞および幹細胞ニッチに及ぼす影響

脳梗塞後傷害誘導性神経幹細胞の起源が血管周囲に存在する Pericyte であることを見出し (*Stem Cell Dev* 2011)、血管内皮細胞障害にともない脳梗塞領域に浸潤する活性化リンパ球が内皮細胞と接する神経幹細胞の細胞死を招くこと(図2) (*Cell Death Differ* 2011)から、脳梗塞部位の血管内皮細胞の増殖・活性化が内因性神経再生を亢進させ、結果として脳梗塞後の神経機能が改善することが示唆された。

##### (4) 考察

本研究により、骨髄単核球の治療効果のメカニズムが明らかにされたことより、本治療法の臨床応用への妥当性・有用性が証明されたものと考えられる。

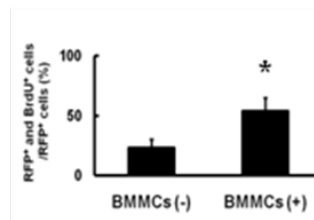


図1. BMMCs が血管内皮細胞に及ぼす影響

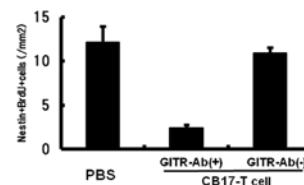


図2. G1TR 陽性 T 細胞が傷害誘導性神経幹細胞に及ぼす影響

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 12 件)

1. Kikuchi-Taura A, Taguchi A, Kanda T, Inoue T, Kasahara Y, Hirose H, Sato I, Matsuyama T, Nakagomi T, Yamahara K, Stern D, Ogawa H, Soma T. Human umbilical cord provides a significant source of unexpanded mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy* 2012;14(4):441-50. (査読あり)
2. Kasahara Y, Nakagomi T, Matsuyama T, Stern D, Taguchi A. Cilostazol reduces the risk of hemorrhagic infarction after administration of tissue plasminogen activator in a murine stroke model. *Stroke* 2011;43(2):499-506. (査読あり)
3. Takata M, Nakagomi T, Kashiwamura S, Nakano-Doi A, Saino O, Nakagomi N, Okamura H, Mimura O, Taguchi A, Matsuyama T. Glucocorticoid-induced TNF receptor-triggered T cells are key modulators for survival/death of neural stem/progenitor cells induced by ischemic stroke. *Cell Death Differ* 2012;19(5):756-67. (査読あり)
4. Clausen, M, Nakagomi T, Nakano-Doi A, Saino O, Takata M, Taguchi A, Luiten P, Matsuyama T. Ischemia-induced neural stem/progenitor cells express pyramidal cell markers. *NeuroReport* 2011;22:789-794. (査読あり)
5. Nakagomi T, Molnár Z, Nakano-Doi A, Taguchi A, Saino O, Kubo S, Clausen M, Yoshikawa H, Nakagomi N, Matsuyama T. Ischemia-induced neural stem/progenitor cells in the pia mater following cortical infarction. *Stem Cells Dev*

- 2011;20:2037-51. (査読あり)
6. Taguchi A, Zhu P, Cao F, Kikuchi-Taura A, Kasahara Y, Stern DM, Soma T, Matsuyama T, Hata R. Reduced ischemic brain injury by partial rejuvenation of bone marrow cells in aged rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011;31:855-67. (査読あり)
  7. Nakano-Doi A, Nakagomi T, Fujikawa M, Nakagomi N, Kubo S, Lu S, Yoshikawa, H, Soma T, Taguchi A, Matsuyama T. Bone marrow mononuclear cells promote proliferation of endogenous neural stem cells through vascular niches after cerebral infarction. *Stem Cells* 2010;28:1292-1302. (査読あり)
  8. Kasahara Y, Taguchi A, Uno H, Nakano A, Nakagomi T, Hirose H, Stern DM, Matsuyama T. Telmisartan suppresses cerebral injury in a murine model of transient focal ischemia. *Brain Res* 2010;1340:70-80. (査読あり)
  9. Taguchi A, Kasahara Y, Nakagomi T, Stern DM, Fukunaga M, Ishikawa M, Matsuyama T. A reproducible and simple model of permanent cerebral ischemia in CB-17 and SCID mice. *J Exp Stroke Transl Med.* 2010;3:28-33. (査読あり)
  10. Saino O, Taguchi A, Nakagomi T, Nakano-Doi A, Kashiwamura S, Doe N, Nakagomi N, Soma T, Yoshikawa H, Stern DM, Okamura H, Matsuyama T. Immunodeficiency reduces neural stem/progenitor cell-apoptosis and enhances neurogenesis in the cerebral cortex after stroke. *J Neurosci Res* 2010;88:2385-97. (査読あり)
  11. Nakayama D, Matsuyama T, Ishibashi-Ueda H, Nakagomi T, Kasahara Y, Hirose H, Kikuchi-Taura A, Stern DM, Mori H, Taguchi A. Injury-induced neural stem/progenitor cells in post-stroke human cerebral cortex. *Eur J Neurosci* 2010;31:90-8. (査読あり)
  12. Nakagomi N, Nakagomi T, Kubo S, Nakano-Doi A, Saino O, Takata M, Yoshikawa H, Stern DM, Matsuyama T, Taguchi A. Endothelial cells support survival, proliferation and neuronal differentiation of transplanted adult ischemia-induced neural stem/progenitor cells after cerebral infarction. *Stem Cells* 2009;27:2185-95. (査読あり)

[学会発表] (計 26 件)

1. 田口明彦, 松山知弘, 長束一行. 急性期脳梗塞患者に対する自己骨髄単核球細胞投与

- の臨床試験. シンポジウム「虚血性脳血管障害における神経再生と血管再生」座長: 北川一夫, 伊藤義彰. 第 23 回日本脳循環代謝学会総会 2011.11.4-5, 東京
2. 中込隆之, 土居亜紀子, 田片将士, 盧山, 立花久大, 土江伸誉, 田口明彦, 松山知弘. 大脳皮質梗塞後に誘導される脳軟膜由来神経幹細胞の発見. 第 23 回日本脳循環代謝学会総会 2011.11.4-5, 東京
  3. 百田義弘, 中込隆之, 中野亜紀子, 田口明彦, 柴田啓貴, 田片将士, 塚本吉胤, 小谷順一郎, 松山知弘. 一過性脳虚血誘導性神経幹細胞の発現. 第 23 回日本脳循環代謝学会総会 2011.11.4-5, 東京
  4. Nakano-Doi A, Doe N, Nakagomi T, Takata M, Lu S, Kanaoka S, Tachibana H, Taguchi A, Matsuyama T. Bone marrow mononuclear cells improve sensory disturbance with promoting endogenous neurogenesis at the ipsilateral thalamus damaged after cortical infarction. The 34th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Neuro2011 (第 34 回日本神経科学大会). 2011.9.14-17, 横浜
  5. 田口明彦, 笠原由紀子, 松山知弘, 朱鵬翔, 曹芳, 秦龍二. 若齢ラット造血系幹細胞移植による老齢ラット微小循環障害の治療効果. 第 36 回日本脳卒中学会総会 2011.7.30-8.1, 京都
  6. 笠原由紀子, 松山知弘, 長束一行, 田口明彦. 出血性梗塞モデルマウスにおけるシロスタゾールの脳出血予防効果. 第 36 回日本脳卒中学会総会 2011.7.30-8.1, 京都
  7. Kasahara Y, Matsuyama T, Nagatsuka K, Taguchi A. Prevention of alteplase-induced hemorrhagic infarction by Cilostazol in experimental ischemia-reperfusion mice. XXVth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function & Xth International Conference on Quantification of Brain Function and PET, Brain 2011, 2011.5.24-28, Barcelona, Spain.
  8. Takata M, Nakagomi T, Kashiwamura S, Nakano-Doi A, Saino O, Okamura H, Mimura O, Soma T, Taguchi A, Matsuyama T. Glucocorticoid-induced TNF receptor-stimulated T cells serve as a negative regulator for CNS repair after cerebral infarction. XXVth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function & Xth International Conference on Quantification of Brain Function and PET, Brain 2011, 2011.5.24-28, Barcelona, Spain.

9. Momota Y, Nakagomi T, Nakano-Doi A, Saino O, Y, Taguchi A, Takata M, Tsukamoto Y, Miyamae M, Kotani J, Matsuyama T. Expression of neural stem cells induced by transient cortical ischemia in mice. XXVth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function & Xth International Conference on Quantification of Brain Function and PET, Brain 2011, 2011.5.24-28, Barcelona, Spain.
10. Matsuyama T, Doe N, Nakagomi T, Nakano-Doi A, Saino O, Takata M, Lu S, Mimura O, Tachibana H, Taguchi A. Edaravone is effective to ameliorate the sensory neurologic deficit developed in chronic phase of cerebral infarction in mice. XXVth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function & Xth International Conference on Quantification of Brain Function and PET, Brain 2011, 2011.5.24-28, Barcelona, Spain.
11. Lu S, Nakagomi T, Nakano-Doi A, Takata M, Okamoto N, Mimura O, Ito Y, Taguchi A, Tachibana H, Matsuyama T. Effect of Soluble Cilostazol on Cerebral Blood Flow after Acute Ischemic Stroke in Mice. XXVth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function & Xth International Conference on Quantification of Brain Function and PET, Brain 2011, 2011.5.24-28, Barcelona, Spain.
12. Clausen M, Nakano-Doi A, Saino O, Takata M, Nakagomi T, Luiten P, Matsuyama T. Ischemia-induced neural stem/progenitor cells express pyramidal cell-markers in vivo and in vitro. XXVth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function & Xth International Conference on Quantification of Brain Function and PET, Brain 2011, 2011.5.24-28, Barcelona, Spain.
13. 田片将士, 中込隆之, 柏村信一郎, 斉野織恵, 土居亜紀子, 盧山, 田口明彦, 笠原由紀子, 三村治, 松山知弘. Glucocorticoid-induced TNF receptor (GITR)刺激が脳梗塞後の神経再生に及ぼす影響. 第22回日本脳循環代謝学会総会. 2010.11.26-27, 豊中.
14. 百田義弘, 中込隆之, 中野亜紀子, 沖中由佳, 斉野織恵, 笠原由紀子, 田口明彦, 田片将士, 盧山, 百田義弘, 宮前雅見, 小谷順一郎, 松山知弘. マウス虚血再灌流モデルにおける神経幹細胞発現の検討. 第22回日本脳循環代謝学会総会. 2010.11.26-27, 豊中.
15. 盧山, 土居亜紀子, 中込隆之, 田片将士, 斉野織恵, 岡本紀夫, 田口明彦, 立花久大, 松山知弘. 可溶性シロスタゾール脳梗塞急性期投与の脳血流に及ぼす影響の検討. 第22回日本脳循環代謝学会総会. 2010.11.26-27, 豊中.
16. Taguchi A, Kasahara Y, Hirose H, Saino O, Takata M, Nakagomi T, Matsuyama T, Fukunaga M, Ishikawa, M. A simple and highly reproducible model of permanent cerebral ischemia in CB-17 and SCID mice. World Stroke Congress, 10.13-16, 2010, Soeal, Korea.
17. Takata M, Kashiwamura S, Nakagomi T, Saino O, Nakano-Doi A, Doe N, Nakagomi N, Okamura H, Mimura O, Taguchi A, Matsuyama T. GITR (Glucocorticoid-induced TNF receptor) triggering reduces, and its inhibition enhances, endogenous neurogenesis in post-stroke brain. World Stroke Congress, 10.13-16, 2010, Soeal, Korea.
18. Matsuyama T, Saino O, Nakagomi T, Nakano-Doi A, Takata M, Kashiwamura S, Doe N, Nakagomi N, Mimura O, Taguchi A. CD25-positive T lymphocytes are key immunomodulators of neurogenesis after stroke. World Stroke Congress, 10.13-16, 2010, Soeal, Korea.
19. Kasahara Y, Taguchi A, Hirose H, Nakano-Doi A, Nakagomi T, Matsuyama T. Telmisartan suppresses cerebral reperfusion injury through activation of eNOS and ERK1/2 in endothelial cells. 7th World Stroke Congress, 10.13-16, 2010, Soeal, Korea.
20. Takata M, Kashiwamura S, Nakagomi T, Saino O, Nakano-Doi A, Doe N, Nakagomi N, Okamura H, Mimura O, Taguchi A, Matsuyama T. GITR (Glucocorticoid-induced TNF receptor) -positive T lymphocytes regulate endogenous neurogenesis in post-stroke brain. Neuro2010 (第33回日本神経科学大会), 2010.9.2-4, 神戸
21. Nakano-Doi A, Nakagomi T, Nakagomi N, Saino O, Takata M, Lu S, Tachibana H, Taguchi A, Matsuyama T. Bone marrow mononuclear cells promote proliferation of endogenous neural stem cells through vascular niches after cerebral infarction. Neuro2010 (第33回日本神経科学大会), 2010.9.2-4, 神戸
22. Saino O, Taguchi A, Nakagomi T,

Nakano-Doi A, Takata M, Kashiwamura S, Doe N, Matsuyama T. Depletion of CD4-positive T-lymphocytes Enhances Post-stroke Endogenous Neurogenesis. Neuro2010 (第 33 回日本神経科学大会), 2010.9.2-4, 神戸

23. Lu S, Nakagomi T, Nakano-Doi A, Takata M, Okamoto N, Mimura O, Ito Y, Taguchi A, Tachibana H, Matsuyama T. Effect of soluble cilostazol on cerebral blood flow after acute ischemic stroke in mice. Neuro2010 (第 33 回日本神経科学大会), 2010.9.2-4, 神戸

24. 斉野織恵, 中込隆之, 土居重紀子, 土江伸誉, 中込奈美, 松山知弘, 柏村信一郎, 廣瀬遥香, 田口明彦. T細胞除去が脳梗塞後の組織修復と機能回復に与える影響の検討. 第 21 回日本脳循環代謝学会総会. 2009.11.19-20, 豊中.

25. 中野重紀子, 中込隆之, 藤川昌敏, 盧山, 斉野織恵, 田片将士, 中込奈美, 松山知弘, 田浦映恵, 田口明彦. 骨髄単核球投与が脳梗塞後の脳血管内皮細胞と神経幹細胞に及ぼす影響の検討. 第 21 回日本脳循環代謝学会総会. 2009.11.19-20, 豊中.

26. 田片将士, 柏村信一郎, 中込隆之, 斉野織恵, 中野重紀子, 盧山, 中込奈美, 田口明彦, 笠原由紀子, 三村治, 松山知弘. 実験的脳梗塞モデルにおける免疫動態の検討. 第 21 回日本脳循環代謝学会総会. 2009.11.19-20, 豊中.

[図書] (計 5 件)

1. Nakagomi T, Matsuyama T. Ischemia-induced neural stem/progenitor cells within the post-stroke cortex in adult brains. Neural Stem Cells and Therapy, Chapter 16, InTech-Open Access Publisher. Edited by: Tao Sun. ISBN 978-953-307-958-5, 2012 (査読あり)
2. Kasahara Y, Nakagomi T, Matsuyama T, Taguchi A. Neurogenesis in the cerebral cortex after stroke. M.A. Hayat (ed.), Stem Cells and Cancer Stem Cells, Volume 2, Springer Science+Business Media B.V. 2011. (査読あり)
3. Kasahara Y, Nakagomi T, Nakano-Doi A, Matsuyama T, Taguchi A. The therapeutic potential of neural stem cells in cerebral ischemia. Current Signal Transduction Therapy 2011;6 (査読あり)
4. 松山知弘 (2010) レビュー: 神経再生療法. 総合診療マニュアル. 金芳堂, p277-279, 3 ページ (上原譽志夫, 大林完二, 隅谷護人, 益子邦洋, 松岡博昭, 編集) (査読なし)
5. 松山知弘 (2010) アポトーシス. 特集: 脳組織虚血性傷害のメカニズム—最新情報と

臨床へのトランスレーション—. BRAIN MEDICAL 22:63-68. (田中耕太郎企画) メディカルレビュー社. (査読なし)

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称: 脳梗塞後運動機能障害モデル動物及びその使用並びに運動機能回復に対する新規治療法の有効性のスクリーニング方法  
発明者: 田口明彦, 笠原由紀子, 松山知弘  
権利者: 財団法人先端医療振興財団  
種類: 特願  
番号: 2012-040102  
出願年月日: 平成 24 年 (2012) 2 月 27 日  
国内外の別: 国内

名称: 脳梗塞後うつ病モデル動物及びその使用並びにうつ状態に対する被検薬物及び移植細胞の有効性のスクリーニング方法  
発明者: 松山知弘, 土江伸誉, 田口明彦  
権利者: 財団法人先端医療振興財団  
種類: 特願  
番号: 2012-053456  
出願年月日: 平成 24 年 (2012) 3 月 9 日  
国内外の別: 国内

○取得状況 (計 1 件)

名称: 神経幹細胞の調製法  
発明者: 松山知弘, 田口明彦, 芳川浩男  
権利者: 公益財団法人新産業創造研究機構  
種類: 特許  
番号: 特許第 4905719 号  
取得年月日: 平成 24 年 1 月 20 日  
国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松山 知弘 (MATSUYAMA TOMOHIRO)  
兵庫医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 1 0 2 1 9 5 2 9

(2) 研究分担者

柏村 信一郎 (KASHIWAMURA SHIN-ICHIRO)  
兵庫医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 0 0 1 8 5 7 6 1  
中込 隆之 (NAKAGOMI TAKAYUKI)  
兵庫医科大学・医学部・講師  
研究者番号: 8 0 4 3 4 9 5 0

(3) 連携研究者

田口 明彦 (TAGUCHI AKIHIKO)  
(財) 先端医療振興財団先端医療センター・再生医療研究部・部長  
研究者番号: 1 0 3 5 9 2 7 6