

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462236

研究課題名(和文) ヒト骨髄間葉系幹細胞の免疫調節による虚血脳損傷修復機構の解明

研究課題名(英文) Repairing mechanism of human mesenchymal stem cells (hMSCs) via immune regulation on ischemia brain injury

研究代表者

大滝 博和 (OHTAKI, HIROKAZU)

昭和大学・医学部・講師

研究者番号：20349062

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト骨髄間葉系幹細胞(hMSCs)は、近年、組織修復能が着目されている。本研究は、hMSCsの組織修復機構を明らかにするために行われた。特に、我々はhMSCsとマクロファージ(MP)と脳内の局在性マクロファージであるマイクログリア(MG)の相互作用に着目した。hMSCsは培養MGとの共培養においてインターフェロン刺激により産生される一酸化窒素(NO)合成酵素とNOの産生を細胞数依存的に抑制した。さらに、虚血海馬ホモジネートを培養hMSCsに暴露すると多数のケモカインを含む98遺伝子の上昇を認めた。その中のCCL2の産生は細胞死の誘導に關与する炎症性サイトカインが制御することを示唆した。

研究成果の概要(英文)：Human bone marrow derived mesenchymal stem cells (hMSCs) attract the attention of tissue repair during several diseases. The purpose of the present study is to determine the mechanism of hMSCs on tissue repair. In particular, we focused on the relationship between hMSCs and macrophages and microglia. hMSCs suppressed inducible nitric oxide synthase (iNOS) and NO production from BV-2 microglia after interferon- $\gamma$  stimulation in the cell number dependent fashion. Moreover, by the transcriptome analysis, hMSCs cultured with ischemic hippocampal homogenate increased 98 transcriptomes including chemokines. Further analysis was determined a chemokine, CCL2 from hMSCs was regulated by inflammatory cytokines induced by ischemic stress.

研究分野：神経免疫学

キーワード：骨髄間葉系幹細胞 脳虚血 マイクログリア マイクロアレイ

## 1. 研究開始当初の背景

骨髄由来間葉系幹細胞(MSCs)は、骨髄由来の間葉系幹細胞の総称であり、プラスチックシャーレへの易接着性や骨・軟骨細胞や脂肪細胞を始め、様々な細胞への多分化能に特徴付けられる。MSCsは発見当初、幹細胞として再生医療のツールとして注目されたが、それに加え、免疫調節作用が近年着目されている(Nauta and Fibbe, Blood 2007; Uccelli ら, Nat Rev Immunol 2008)。申請者はhMSCsが、神経細胞死抑制に関わるサイトカインや成長因子を微小環境の変化に応じ産生することから、hMSCsの虚血性神経細胞死抑制作用の解析に取り組み、hMSCsが、脳虚血24時間後に脳へ移植しても虚血性神経細胞死を75%抑制し、運動機能の速やかな回復を認める「hMSCsの脳虚血性神経細胞死を抑制する新たな機能」を見出した(Ohtaki ら, PNAS2008)。ヒトおよびマウスマイクロアレイなどの解析により、その作用はhMSCsが脳内の免疫担当細胞であるマクロファージ/マイクログリア(MG/MP)の活性化を調節・協調し、MG/MPが細胞殺傷性の強い古典的活性化型でなく、細胞保護性の強い代替経路型へ活性化することを解明した。このhMSCsの免疫調節・抗炎症を介した組織損傷抑制作用はその後、脳虚血時だけでなく心筋梗塞や全身性ショックの際にも同様であることが追試された(Lee ら, Blood 2009, Nemeth ら Nat Med 2009)。

一方、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド(PACAP)は、脳虚血神経細胞死抑制、抗アポトーシス、抗酸化、および神経幹細胞分化誘導作用を有することが申請者らにより明らかにされている(Ohtaki ら, PNAS 2006; Ohtaki ら, J Mol Neurosci 2008 および 2010; Matsuno, Ohtaki ら Regul Pept 2008)。申請者は、脳虚血後の脳内においてhMSCsを移植することにより脳内のPACAP遺伝子が約5倍に増加することを見出している。さらに、hMSCsは神経の再生を促すことが報告されているが、PACAPもまた、神経幹細胞分化誘導能が示されている。さらに、PACAPおよびhMSCsともに抗炎症性に働くことが示されているが両者の関連性は不明である。

## 2. 研究の目的

申請者は、hMSCsの神経損傷時の役割を明らかにするために脳虚血モデルを中心に、代替経路型マイクログリアおよびマクロファージ(MG/MP)とのコミュニケーションがどのように行われているかを動物モデル、培養細胞およびex vivoによる解析を行うことを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1)BV-2とhMSCsの共培養:

1.25 - 20 × 10<sup>4</sup>のhMSCsを6穴プレートに

接着させ、BV-2 (1×10<sup>6</sup>)を加えた。直ちにvehicleもしくはIFN $\gamma$ を加え、最大48時間培養液中に増加するCCL2をELISAにて計測した。細胞はtrypsin/EDTAにより剥離しmRNAを抽出した。cDNAを作成しマイクロアレイに供した。

### (1)脳虚血マウスの作成:

マウス脳虚血は申請者の論文(Ohtaki ら PNAS 2008)に従い、全身麻酔下において15分間の両総頸動脈の閉塞により誘導した。海馬は虚血再灌流1日後に取り出した。

### (2)hMSCsの培養および脳ホモジネートの暴露:

hMSCsの培養はOhtaki ら PNAS (2008)に従い、約70%の密度になったときに実験に用いた。脳(海馬、大脳皮質、小脳)は $\alpha$ MEMでホモジネートし0.22 $\mu$ mのフィルターにより滅菌した。最終的に0.5mg/mLのタンパク量となるように1%牛胎児血清を含む $\alpha$ MEMに希釈に実験に供した。

## 4. 研究成果

### (1)hMSCsのマイクログリア制御能:

申請者はこれまで脳虚血時の脳内にhMSCsを移植することにより脳内のMP/MGの代替経路活性化型が増加することを報告してきた。しかし、hMSCsとこれらの細胞との直接的な関連性は不明であった。マウスマイクログリア培養株BV-2とhMSCsを共培養しIFN- $\gamma$ を加えBV-2の活性化を惹起した。BV-2の誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)の産生およびNO代謝物の培地への放出いづれも、hMSCsの細胞数に依存し低下した。この抑制は加熱処理や凍結融解により変性させたhMSCsでは再現できずhMSCsがBV-2を修飾することにより起こる応答であることが分かった。さらに、hMSCsは一般的に継代により分化・増殖能を低下することが知られているがBV-2に対する修飾作用はhMSCsが骨・脂肪細胞への分化能を失っても維持され、hMSCsの分化能と異なる制御機構を持つことが示唆された。

### (2)虚血脳に対するhMSCsの応答:

申請者は、hMSCsが移植された脳組織の応答は明らかにしてきたが移植したhMSCsがどのような応答をしているかは不明だった。そこでマウス一過性前脳虚血モデル動物の脳海馬領域を取り出しそれらのホモジネートを培養hMSCsに加えhMSCsの応答をヒト遺伝子マイクロアレイチップを用いて網羅的に探索した。脳虚血脳ホモジネートを暴露したhMSCsは虚血をしていない脳のホモジネートを暴露したhMSCsと比べ、98遺伝子が虚血ホモジネート暴露により2倍以上の増加を示し、78遺伝子が2倍以上の低下を示した。虚血した海馬のホモジネートを暴露したhMSCsの増加した遺伝子を調べたところ、

hMSCs は多くのケモカインを発現していることが明らかとなった。これらのケモカインは免疫細胞染色においても再現された。特に変化の大きかったケモカインCCL2(MCP-1)に着目してCCL2がどのような環境下で増加するか調べた。虚血および偽手術した動物から海馬(虚血となり主に細胞死を誘導する), 大脳皮質(虚血となるが細胞死はほとんど起きない), 小脳(虚血も細胞死もおきない)のホモジネートを培養 hMSCs に暴露したところ虚血した海馬ホモジネートで暴露された hMSCs のみ CCL2 の産生増加が認められ, CCL2 の産生には虚血刺激だけでなく, 神経細胞死のシグナルが必要である可能性を示した。次に神経細胞死の抑制が報告されている IL-1, TNF $\alpha$ , gp91 の遺伝子欠損(KO)マウスを用い, 脳虚血後の海馬ホモジネートを hMSCs に暴露したところ炎症性サイトカインの IL-1 と TNF $\alpha$  KO マウスの海馬ホモジネートでは hMSCs からの CCL2 の産生の増大が認められなかった。これらは hMSCs にリコンビナント IL-1, TNF $\alpha$  の暴露により CCL2 が増大することにより確認された。

この結果は脳内に移植した hMSCs は虚血再灌流刺激により産生増大する炎症性サイトカインにより誘導され応答をしていることが明らかとなった。

#### 5. 主な発表論文等

(雑誌論文) (計 16 件)

(1) Iseri K, Iyoda M, Ohtaki H, Matsumoto K, Wada Y, Suzuki T, Yamamoto Y, Saito T, Hihara K, Tachibana S, Honda K, Shibata T. (2016) Therapeutic effects and mechanism of conditioned media from human mesenchymal stem cells on anti-GBM glomerulonephritis in WKY rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. (印刷中) 査読あり, doi: 10.1152/ajprenal.00165.2016.

(2) Matsumoto M, Nakamachi T, Watanabe J, Sugiyama K, Ohtaki H, Murai N, Sasaki S, Xu Z, Hashimoto H, Seki T, Miyazaki A, Shioda S. (2016) Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) is involved in adult mouse hippocampal neurogenesis after stroke. *J Mol Neurosci*. (印刷中) 査読あり, doi: 10.1007/s12031-016-0731-x

(3) Xu Z, Ohtaki H, Watanabe J, Miyamoto K, Murai N, Sasaki S, Matsumoto M, Hashimoto H, Hiraizumi Y, Numazawa S, Shioda S. (2016) Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) contributes to the proliferation of hematopoietic progenitor cells in murine bone marrow via PACAP-specific receptor. *Sci Rep*. 6:22373. 査読あり, doi: 10.1038/srep22373.

(4) Kiriya K, Ohtaki H, Kobayashi N, Murai N, Matsumoto M, Sasaki S, Sawa C, Satoh K, Matsunaga M, Shioda S. (2015) A nucleoprotein-enriched diet suppresses dopaminergic neuronal cell loss and motor deficit in mice with MPTP-induced Parkinson's disease. *J Mol Neurosci*. 55(3):803-811. 査読あり, doi: 10.1007/s12031-014-0432-2.

(5) Tsumuraya T, Ohtaki H, Song D, Sato A, Watanabe J, Hiraizumi Y, Nakamachi T, Xu Z, Dohi K, Hashimoto H, Atsumi T, Shioda S. (2015) Human mesenchymal stem/stromal cells suppress spinal inflammation in mice with contribution of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP). *J Neuroinflammation*. 12:35. 査読あり, doi: 10.1186/s12974-015-0252-5.

(6) Miyamoto K, Tsumuraya T, Ohtaki H, Dohi K, Satoh K, Xu Z, Tanaka S, Murai N, Watanabe J, Sugiyama K, Aruga T, Shioda S. (2014) PACAP38 suppresses cortical damage in mice with traumatic brain injury by enhancing antioxidant activity. *J Mol Neurosci*. 54(3):370-379. 査読あり, doi: 10.1007/s12031-014-0309-4. 有

(7) 大滝博和, 渡邊潤, 塩田清二 (2014) TNF- $\alpha$ . *日本臨床(増刊号)最新臨床脳卒中学(上)-最新の診断と治療* 72:240-244. 査読無し

(8) Ohtaki H, Tsumuraya T, Song D, Sato A, Ohara K, Miyamoto K, Nakano H, Kiriya K, Dohi K, Hiraizumi Y, Matsunaga M, Shioda S. (2013) Establishment and characterization of primary adult microglial culture in mice. *Acta Neurochir Suppl*. 118:49-54. 査読あり, doi: 10.1007/978-3-7091-1434-6\_8.

(9) Suzuki T, Iyoda M, Shibata T, Ohtaki H, Matsumoto K, Shindo-Hirai Y, Kuno Y, Wada Y, Yamamoto Y, Kawaguchi M, Shioda S, Akizawa T. (2013) Therapeutic effects of human mesenchymal stem cells in wistar-kyoto rats with anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *PLoS One*. 8(6):e67475. 査読あり, doi: 10.1371/journal.pone.0067475.

(10) Wada Y, Nakamachi T, Endo K, Seki T, Ohtaki H, Tsuchikawa D, Hori M, Tsuchida M, Yoshikawa A, Matkovits A, Kagami N, Imai N, Fujisaka S, Usui I, Tobe K, Koide R, Takahashi H, Shioda S. (2013) PACAP attenuates NMDA-induced retinal damage in association with modulation of the microglia/macrophage status into an acquired deactivation subtype. *J Mol Neurosci*. 51(2):493-502. 査読あり, doi:

10.1007/s12031-013-0017-5.

(11) Tanaka S, Ishii A, Ohtaki H, Shioda S, Yoshida T, Numazawa S. (2013) Activation of microglia induces symptoms of Parkinson's disease in wild-type, but not in IL-1 knockout mice. *J Neuroinflammation*. 10:143. 査読あり, doi: 10.1186/1742-2094-10-143.

(12) Watanabe J, Nakamachi T, Ohtaki H, Naganuma A, Shioda S, Nakajo S. (2013) Low dose of methylmercury (MeHg) exposure induces caspase mediated-apoptosis in cultured neural progenitor cells. *J Toxicol Sci*. 38(6):931-935. 査読あり, doi:10.2131/jts.38.931

(13) Dohi K, Miyamoto K, Fukuda K, Nakamura S, Hayashi M, Ohtaki H, Shioda S, Aruga T. (2013) Status of systemic oxidative stress during therapeutic hypothermia in patients with post-cardiac arrest syndrome. *Oxid Med Cell Longev*. 2013:562429. 査読あり, doi: 10.1155/2013/562429.

(14) Song D, Ohtaki H, Tsumuraya T, Miyamoto K, Shibato J, Rakwal R, Xu Z, Hiraizumi Y, Inoue T, Shioda S. (2013) The anti-inflammatory property of human bone marrow-derived mesenchymal stem/stromal cells is preserved in late-passage cultures. *J Neuroimmunol*. 15;263(1-2):55-63. 査読あり, doi: 10.1016/j.jneuroim.2013.07.018.

(15) Miyamoto K, Ohtaki H, Dohi K, Tsumuraya T, Nakano H, Kiriyama K, Song D, Aruga T, Shioda S. (2013) Edaravone increases regional cerebral blood flow after traumatic brain injury in mice. *Acta Neurochir Suppl*. 118:103-9. 査読あり, doi: 10.1007/978-3-7091-1434-6\_18.

(16) Miyamoto K, Ohtaki H, Dohi K, Tsumuraya T, Song D, Kiriyama K, Satoh K, Shimizu A, Aruga T, Shioda S. (2013) Therapeutic time window for edaravone treatment of traumatic brain injury in mice. *Biomed Res Int*. 2013:379206. 査読あり, doi: 10.1155/2013/379206.

[学会発表] (計 35 件)

(1) 大滝博和, 渡邊潤, 谷口紗季, 本田一穂, 脳虚血ホモジネート刺激によるヒト骨髄間葉系幹・前駆細胞 (hMSCs) の CCL2 産生機構の解明, 第121回日本解剖学会総会・全国学術集会, 2016/3/28 - 2016/3/30 (郡山)

(2) Miyamoto K, Ohtaki H, Tanaka S, Dohi K, Sasaki J, Hayashi M, Miyake Y, Aruga T, Human recombinant thrombomodulin (rTM) improves the neurological function in a murine heatstroke model, 45th Critical Care Congress, 2016/2/20 -

2016/2/23 (Orland, FL, USA)

(3) Watanabe J, Ohtaki H, Nakamachi T, Matsumoto M, Sasaki S, Murai M, Arata S, Shioda S, Crucial role of PACAP in neural progenitor cells during development and after degeneration. *Neuropeptides* 2015, 2015/9/28 - 2015/10/1 (Aberdeen, UK)

(4) Nakamachi T, Watanabe J, Seki T, Ohtaki H, Shioda S. Effects of PACAP on the secretions of tear and saliva in mouse. *Neuropeptides* 2015, 2015/9/28 - 2015/10/1 (Aberdeen, UK)

(5) Ohtaki H, Xu Z, Watanabe J, Hiraizumi Y, Hashimoto H, Numazawa S, Shioda S. PACAP contributes to proliferation of hematopoietic stem/progenitor cells in murine bone marrow. 12th international symposium on VIP/PACAP and related peptides, 2015/9/21 - 2015/9/26 (Cappadocia, Turkey)

(6) Nakamachi T, Ohtaki H, Watanabe J, Shioda S. PACAP contributes proliferation of hippocampal neural stem/progenitor cells after global ischemi in mice. 12th international symposium on VIP/PACAP and related peptides, 2015/9/21 - 2015/9/26 (Cappadocia, Turkey)

(7) Watanabe J, Ohtaki H, Nakamachi T, Sasaki S, Matsumoto M, Murai N, Seki T, Arata S, Shioda S. Involvement of PACAP in differentiation of neural progenitor cells via radial glia. 12th international symposium on VIP/PACAP and related peptides, 2015/9/21 - 2015/9/26 (Cappadocia, Turkey)

(8) 徐枝芳, 大滝博和, 渡邊潤, 平泉裕, 沼澤聡, 塩田清二, Expression and localization of PACAP specific receptor (PAC1R) in the mouse bone marrow. 第36回日本炎症・再生医学会, 2015/7/21-2015/7/22 (東京)

(9) 大滝博和, 圓谷智海, 徐枝芳, 渡邊潤, 佐藤敦, 平泉裕, 橋本均, 塩田清二, ヒト骨髄間葉系幹細胞は PACAP を介して脊髄損傷後の炎症を調節する. 第80回日本インターフェロン・サイトカイン学会大会, 2015/7/17 - 2015/7/18 (東京)

(10) 村井謙允, 大滝博和, 渡邊潤, 佐々木駿, 松本皆子, 泉崎雅彦, 糖尿病モデルマウスに対する骨髄由来ヒト間葉系幹細胞 (hMSCs) の臓内投与における有用性の検討, 第320回昭和大学学士会例会, 2015/5/27 (東京)

(11) 大滝博和, 神経損傷に対する骨髄間葉系幹細胞による細胞治療 The 1st Hematology Seminar (特別講演)2015/1/21 (東京)

(12) Ohtaki H, Kiriyama K, Watanabe J, Yamamoto R, Matsumoto M, Takahashi K,

Uchida T, Shioda S. Pin1 gene deficient mice impaired spatial cognitive function and exhibited frontotemporal lobar atrophy. 第120回日本解剖学会総会・全国学術集会・第92回日本生理学会大会合同大会 2015/3/21 - 2015/3/23 (神戸)

(13) Taniguchi S, Ohtaki H, Ishii M, Shioda S. Response of human mesenchymal stem/progenitor cells (hMSCs) on ischemic hippocampal homogenate. 第120回日本解剖学会総会・全国学術集会・第92回日本生理学会大会合同大会 2015/3/21 - 2015/3/23 (神戸)

(14) Xu Z, Ohtaki H, Watanabe J, Hiraizumi Y, Numazawa S, Shioda S. Role of neuropeptide PACAP in hematopoiesis via its specific receptor PAC1R 第120回日本解剖学会総会・全国学術集会・第92回日本生理学会大会合同大会 (神戸, 2015.3) 2015/3/21 - 2015/3/23 神戸国際会議場

(15) Murai N, Ohtaki H, Watanabe J, Xu Z, Sasaki S, Matsumoto M, Izumizaki M, Shioda S. Effect of human mesenchymal stem cells (hMSCs) administrated into pancreases on diabetic mice. 第120回日本解剖学会総会・全国学術集会・第92回日本生理学会大会合同大会 2015/3/21 - 2015/3/23 (神戸)

(16) Watanabe J, Ohtaki H, Xu Z, Matsumoto M, Sasaki S, Arata S, Shioda S. Anti-inflammatory protein TSG-6 secreted by MSCs reduces neural damage and improves memory defects after traumatic brain injury in mice. 第120回日本解剖学会総会・全国学術集会・第92回日本生理学会大会合同大会 2015/3/21 - 2015/3/23 (神戸)

(17) 村井謙允, 大滝博和, 渡邊潤, 徐枝芳, 佐々木駿, 松本皆子, 泉崎雅彦, 塩田清二, 糖尿病モデルマウスに対するヒト骨髄由来間葉系幹細胞(hMSCs)の膵臓内投与による有用性の検討. 日本解剖学会関東支部第102回学術集会, 2014/11/22 (東京)

(18) Ohtaki H, Tsumuraya T, Sato A, Xu Z, Watanabe J, Matsumoto M, Murai N, Nakamachi T, Hiraizumi Y, Hashimoto H, Shioda S. Implantation of human mesenchymal stem/progenitor cells (hMSCs) from bone marrow suppresses spinal cord injury mediated by pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP). SFN2014 2014/11/15 - 2014/11/19 (Washington, DC, USA)

(19) Xu Z, Tanaka S, Ohtaki H, Watanabe J, Hiraizumi Y, Numazawa S, Shioda S. PACAP receptor expression of hematopoietic

stem/progenitor cells in mouse bone marrow with special reference to sympathetic innervation. SFN2014, 2014/11/15 - 2014/11/19 (Washington, DC, USA)

(20) Watanabe J, Ohtaki H, Nakamachi T, Xu Z, Sugiyama K, Sasaki S, Arata S, Shioda S. PACAP induces differentiation of neural progenitor cells into glial lineage in cerebral cortex development. SFN2014, 2014/11/15 - 2014/11/19 (Washington, DC, USA)

(21) Ohtaki H, Tsumuraya T, Sato A, Xu Z, Miyamoto K, Watanabe J, Nakamachi T, Hashimoto H, Shioda S. Suppression of spinal cord injury on human mesenchymal stem/progenitor cells (MSCs) mediated by pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP). 12th International Congress of Neuroimmunology, 2014/11/9 - 2014/11/13 (Mainz, Germany)

(22) Xu Z, Ohtaki H, Watanabe J, Nakamachi T, Dohi K, Shioda S. The role of neuropeptide PACAP in the crosstalk between central nervous system and hematopoiesis. 11th China-Japan Joint Seminar Histochemistry and Cytochemistry 2014/9/28 - 2014/9/29 (Matsumoto, Japan)

(23) Watanabe J, Ohtaki H, Nakamachi T, Xu Z, Murai N, Matsumoto M, Sasaki S, Arata S, Shioda S. PACAP plays a crucial role in differentiation of neural progenitor cells into glial lineage. 20th International Symposium on Regulatory Peptides (REGPEP2014), 2014/9/7 - 2014/9/10 (Kyoto, Japan)

(24) Xu Z, Ohtaki H, Watanabe J, Hiraizumi Y, Numazawa S, Shioda S. The role of neuropeptide PACAP in the crosstalk between central nervous system and hematopoiesis. 20th International Symposium on Regulatory Peptides (REGPEP2014), 2014/9/7 - 2014/9/10 (Kyoto, Japan)

(25) Ohtaki H, Tsumuraya T, Sato A, Watanabe J, Xu Z, Hiraizumi Y, Shioda S. Human mesenchymal stem/progenitor cells (hMSCs) suppress neural cell damage mediated by tuning of microglia/macrophage activation. Cold Spring Harbor Symposium (CSHS), Glia in Health & Disease, 2014/7/17 - 2014/7/21 (Cold Spring Harbor, NY, USA)

(26) Xu Z, Ohtaki H, Watanabe J, Hiraizumi Y, Numazawa S, Shioda S. The role of neuropeptide PACAP in the proliferation of hematopoietic stem/progenitor cells in murine bone marrow. 第35回日本炎症・再生医学会, 2014/7/1-2014/7/4

(名護)

(27)徐枝芳, 大滝博和, 中町智哉, 渡邊潤, 宋丹丹, 宮本和幸, 平泉裕, 沼澤聡, 塩田清二, Expression of PACAP/VIP and their receptors in the mouse bone marrow. 第119回日本解剖学会総会・全国学術集会, 2014/3/27 - 2014/3/29 (下野)

(28)大滝博和, 谷口紗季, 徐枝芳, 渡邊潤, 宋丹丹, 宮本和幸, 塩田清二, 脳虚血刺激によるヒト骨髄間葉系幹細胞の応答, 第119回日本解剖学会総会・全国学術集会, 2014/3/27 - 2014/3/29 (下野)

(29)渡邊潤, 大滝博和, Darwin J Prockop, 塩田清二, 頭部外傷モデルマウスにおけるMRIを用いた神経障害の解析, 第119回日本解剖学会総会・全国学術集会, 2014/3/27 - 2014/3/29 (下野)

(30)宮本和幸, 大滝博和, 土肥謙二, 佐藤和恵, 宋丹丹, 徐枝芳, 村井謙充, 渡邊潤, 田中佐知子, 有賀徹, 塩田清二, マウス頭部外傷におけるPACAPの神経保護作用についての検討. 第119回日本解剖学会総会・全国学術集会, 2014/3/27 - 2014/3/29 (下野)

(31) Ohtaki H, Song D, Xu Z, Miyamoto K, Shibato J, Rakwal R, Dohi K, Hiraizumi Y, Shioda S, Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells suppressed classical activation of microglial cells. SFN2013, 2013/11/9 - 2013/11/13 (San Diego, CA, USA)

(32) Ohtaki H, Tsumuraya T, Song D, Sato A, Xu Z, Miyamoto K, Hiraizumi Y, Nakamachi T, Hashimoto H, Shintani N, Shioda S, Human stem/progenitor cells from bone marrow improve spinal cord injury via communicating with PACAP. The 11th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides 2013/8/27 - 2013/8/31 (Pécs, Hungary)

(33) Nakamachi T, Seki T, Wada Y, Ohtaki H, Kagami N, Imai N, Arata S, Hashimoto H, Shintani N, Farkas J, Matkovits A, Reglodi D, Shioda S, PACAP stimulates the corneal healing via lacrimal-mediating and direct pathways in mouse. The 11th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides 2013/8/27 - 2013/8/31 (Pécs, Hungary)

(34) 佐藤敦, 大滝博和, 小原賢司, 圓谷智海, 平泉裕, 渥美敬, 塩田清二, 脊髄損傷マウスにおけるマイクログリア/マクロファージ活性化へのインターロイキン1の関与. 第86回日本整形外科学会学術総会 2013/5/23 - 2013/5/26 (広島)

(35) Ohtaki H, Song D, Tsumuraya T, Miyamoto

K, Shibato J, Rakwal R, Xu Z, Inoue T, Shioda S, The anti-inflammatory property of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells is preserved in late-passage cultures. 6th International Symposium on mesenchymal stem/progenitor cells 2013/5/3 (College Station, TX, USA)

〔図書〕(計4件)

(1) Ohtaki H and Shioda S. PACAP regulation of inflammatory and free radical networks in neuronal and non-neuronal diseases. In: Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide - PACAP, (Eds. Reglodi D and Tamas A) New York: Springer Nature (New York) (in press)

(2) Ohtaki H. Section 1.5. Other Peripheral Hormones, Chapter 36 Endothelins. In: Handbook of Hormones: Comparative and General Endocrinology (Eds. Takei Y, Ando H, Tsutsui K) Elsevier (USA) 3. (2016)

(3) Ohtaki H. Section 1.5. Other Peripheral Hormones, Chapter 36 Irisin. In: Handbook of Hormones: Comparative and General Endocrinology (Eds. Takei Y, Ando H, Tsutsui K) Elsevier (USA) 3. (2016)

(4) Ohtaki H, Shioda S. Anatomy of Adult Central Nervous Systems: structure, function of the brain and spinal cord. In: Neuroanesthesia and Cerebro-Spinal Protection (Eds Uchino H, Ushijima K, Ikeda Y) Springer (Tokyo) 20. (2015)

〔その他〕

ホームページ: <http://www.showa-u.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

大滝博和 (OHTAKI HIROKAZU)

昭和大学・医学部・講師

研究者番号: 20349062

### (2) 連携研究者

塩田清二 (SHIODA SEIJI)

星薬科大学・先端生命科学研究所・特任教授

研究者番号: 80102375

ラクワル ランデエブ (Rakwal Randeep)

筑波大学・生命科学研究科・教授

研究者番号: 70590850

宮崎 拓郎 (MIYAZAKI TAKURO)

昭和大学・医学部・講師

研究者番号: 80398693