

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10828

研究課題名(和文) 生体脳に元来備わる神経再生機構の活性化法：電気刺激を用いて

研究課題名(英文) How to activate endogenous neurogenesis with the use of electrical stimulation?

研究代表者

亀田 雅博 (KAMEDA, Masahiro)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：50586427

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、健常なマウスに対して、電気刺激を与えることで、神経新生が促進されることをすでに確認している。これを受けて、本研究では、中枢神経系疾患に対して電気刺激療法を行い、内因性の神経幹細胞を活性化させることで、脳が元来備え持つ組織修復作用を効果的に誘導できるか検証した。その結果、成体ラットを用いた慢性低灌流モデルに対して、高頻度刺激さらにはlong-term potentiationを誘発させることで神経新生が促進されることで、虚血負荷(慢性低灌流)後の生体がもつ組織修復作用を、効率的に誘導させることが確認できた。そして、本研究の成果を英文誌上に発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

成人期・老年期の海馬歯状回における神経新生の低下と中年期以降の海馬機能の低下の間に関連が報告されている。これまでに、脳虚血後に海馬で神経新生が生じることが報告され、これを増幅させ治療につなげるアプローチが試みられてきた。今回は慢性低灌流によって海馬機能を低下させ電気刺激療法を行なったが、これは比較的侵襲度が高い。一方で電気刺激療法で得られる反応は、知的活動や運動等によっても惹起されることが明らかになっている。よって人への応用では、脳へ直接電極を挿入する電気刺激療法の形ではなく、preclinicalの段階から知的活動や運動によって神経新生を促し、進行を予防することが好ましいと考える。

研究成果の概要(英文)：We have already confirmed that electrical stimulation can enhance endogenous neurogenesis of intact mice. Based on this results, we examined whether electrical stimulation therapy for central nervous system diseases can effectively induce neural tissue repair by activating endogenous neurogenesis. We found that high-frequency stimulation and long-term potentiation could efficiently induce tissue repair in an adult rat model of chronic hypoperfusion by inducing enhanced neurogenesis. The results of this study were published in an English journal.

研究分野：脳神経外科

キーワード：電気刺激療法 long-term potentiation 神経幹細胞 慢性低灌流 パーキンソン病 迷走神経刺激

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

- (1) 2015年より、「希望を生み出す強い経済」、「夢をつむぐ子育て支援」、「安心につながる社会保障」の「新・三本の矢」の実現を目的とする「一億総活躍社会」の実現に向けての取り組みが始まった。また、同じ2015年には、団塊の世代が75歳以上となる2025(平成37)年を見据え、認知症施策推進総合戦略(新オレンジプラン)が策定された。一億総活躍社会の実現に向けて、健康寿命の延伸と介護負担の軽減も必要とされており、そのためには、現役時代からの予防・健康増進の取り組みも重要であるとしている。
- (2) 中枢神経系の疾患は、子供・現役世代・高齢者を問わず発症し、適切な治療が行われたとしても、程度の差はあれ、症状が長期残存することも多く、結果として退職を余儀なくされることも多い。一億総活躍社会の実現においては、希望や能力、障害や病気の特性に応じて最大限活躍できる環境を整備する必要があるといわれているが、新治療が発見されて症状が改善すれば、再チャレンジも可能になる。

2. 研究の目的

- (1) 神経はいったん損傷すると、二度と再生されないとされてきた。しかし、成体であっても脳室下帯や海馬の歯状回においては神経幹細胞が存在していることが報告されて以来、神経新生の観点から中枢神経系疾患に対する再生医療アプローチが数々試みられている。
- (2) 神経幹細胞を用いた再生医療には、神経幹細胞移植に代表される exogeneous な治療と、内因性の神経幹細胞の活性化による治療の2つに大別される。今回、一億総活躍社会の実現を目指して、我々神経科学の研究者ができる研究として、認知症・脳性麻痺・うつ病といった中枢神経系疾患に対して、我々がこれまで研究してきた電気刺激療法(Shinko A, et al., PLoS One. 2014, Kameda M & Taylor CJ, et al., Transl Psychiatry 2012, Morimoto T, et al., Cell Transplant. 2010, Baba T, et al., STROKE 2009)を行うことで、内因性の神経幹細胞を活性化させ、脳が元来備え持つ組織修復作用を効果的に誘導することを目的とする。

3. 研究の方法

- (1) 血管性認知症に関する研究:慢性低灌流と軽度認知障害に関しては、軽度認知障害患者の側頭葉・頭頂葉などにおける rCBF の低下はアルツハイマー病への rapid な進展を予測する因子であるといった報告や(Borrioni B et al., Neurobiol Aging, 2006)慢性低灌流が認知機能障害や神経変性疾患の進行にどのような影響を与えるか評価するためには、Pcom の発達していないマウス・gerbil による Permanent 2V0 よりも、Pcom の発達しているラットによる Permanent 2V0 が有用といった報告がある(Farkas E, Brain Res Rev, 2007)。これを参考に、全身麻酔下にラット両側頸動脈を露出させ永久結紮する。1週間後に long-term potentiation(LTP)を誘発すべく、片側の perforant pathway に高頻度刺激を与えた。高頻度刺激前後で比較し、fEPSP 120%以上かつ POP spike 200%以上に増強したものを有意に LTP が得られたと判定した。刺激後、sacrifice。高頻度刺激により LTP が誘発された群を LTP (+) 群、高頻度刺激を与えたが LTP が誘発されなかった群を LTP (-) 群とした。高頻度刺激を与えない群を P2V0 群、いずれも実施しない群を sham 群とした。高頻度刺激施行1週間後に脳組織の灌流固定を行い、Dentate gyrus を Ki67 と Doublecortin(DCX)で免疫染色し、神経細胞の増殖と分化を検討した。また、慢性低灌流に対する慢性期 LTP 誘発の神経新生効果を確認すべく、慢性低灌流モデル作成 12w 後に LTP を誘発させた。

- (2) 脳性麻痺モデルを用いた研究：過去文献(Nomura et al., 2012)を参考に全身麻酔下に生後 7 日のラットを用いて右内頸動脈を結紮したのち、150 分低酸素環境において脳性麻痺モデルを作成する。Modified neurological severity score 等にて行動学的評価を実施する。電気刺激の parameter を様々に振って、電気刺激を与える。刺激後、sacrifice. 組織切片を作成し DCX, GFAP などを用いて免疫染色を行い、海馬歯状回における神経新生が電気刺激の parameter の違いによってどのように異なるか、検証する。
- (3) PD モデルを用いた研究：左迷走神経を露出し電極を留置、その後左線条体内に 6-hydroxydopamine (6-OHDA) 20 μ g を定位投与し PD モデルを作製し迷走神経刺激を実施。刺激にあたっては、メーカーと我々が共同開発した小型体外固定式電気刺激装置を用いて刺激強度を様々に振って連続刺激を実施した。amphetamine-induced rotation test 等による行動学的評価、Tyrosine hydroxylase 染色等による組織学的評価に基づき治療効果を評価する。

4 . 研究成果

- (1) 血管性認知症に関する研究:高頻度刺激を与えた群では、LTP が誘発されるか否かによらず、刺激側で非刺激側と比べて有意な神経細胞の増殖ならびに分化が認められた。また、刺激側については、LTP の誘発の有無で神経細胞の増殖に有意差は認めなかったが、LTP (+) 群で神経細胞への分化が有意に促進していた。このように虚血負荷(慢性低灌流)後の生体がもつ組織修復作用を、高頻度刺激さらには LTP を誘発させることでより効率的に誘導させることができると判明した。一方で、慢性低灌流モデルを作成後 12 週間後に LTP を誘発した場合には同様の効果を得ることはできなかった。本研究の clinical field への implication としては、慢性低灌流に対する慢性期 LTP 誘発の神経新生効果は確認できなかったため、軽度認知障害の早期段階から、LTP のように neurogenesis を促進させるような日常生活を日々行うことが重要と結論づけた。
- (2) 脳性麻痺モデルを用いた研究:neonate ラットに対して頸動脈の閉塞と低酸素負荷をかけて脳性麻痺モデルを作成し、電気刺激実験を行うことを目標とした。severe すぎる虚血が作成されると、電気刺激を与えても field potential が得られないため、neonate を用いた脳性麻痺モデルに対する電気刺激実験を実現するためには、適切な虚血負荷や低酸素の濃度といった parameter を解明する必要がある。そのため、これらの parameter について条件をふって比較検討した。結果、手術手技的には脳性麻痺モデルは作成できた。しかし、同じ虚血負荷条件であっても TTC 染色を行ってみると、虚血負荷の程度にばらつきが多く、なかなか安定したサイズの梗塞巣を確認するに至らなかった。また、行動学的にも麻痺の程度にばらつきを認めた。そのため、成体モデルで培った慢性低灌流モデルにおける LTP の誘発を、neonate の脳性麻痺モデルへ応用するというステップに進むことはできなかった。
- (3) PD モデルを用いた研究：メーカーと我々が共同開発した小型体外固定式電気刺激装置を用いて PD モデルラットに対して迷走神経刺激を実施した。刺激強度を様々に振って 2 週間の連続刺激を行った。amphetamine-induced rotation test 等による行動学的評価、Tyrosine hydroxylase 染色等による組織学的評価に基づき治療効果を評価した。結果、刺激強度と治療効果は単純な正の相関を示さず、特定の刺激条件下においてより良い治療効果が得られることが判明した。加えて、組織学的評価の結果から、神経炎症の抑制がメカニズムのひとつであることが確認された。

<引用文献>

Borroni B, Anchisi D, Paghera B, Vicini B, Kerrouche N, Garibotto V, Terzi A, Vignolo LA, Di Luca M, Giubbini R, Padovani A, Perani D. Combined ^{99m}Tc-ECD SPECT and neuropsychological studies in MCI for the assessment of conversion to AD. *Neurobiol Aging*. 2006 Jan;27(1):24-31.

Farkas E, Luiten PG, Bari F. Permanent, bilateral common carotid artery occlusion in the rat: a model for chronic cerebral hypoperfusion-related neurodegenerative diseases. *Brain Res Rev*. 2007 Apr;54(1):162-80.

Nomura S, Kagawa Y, Kida H, Maruta Y, Imoto H, Fujii M, Suzuki M. Effects of intrathecal baclofen therapy on motor and cognitive functions in a rat model of cerebral palsy. *J Neurosurg Pediatr*. 2012 Feb;9(2):209-15. doi: 10.3171/2011.10.PEDS11209.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Takeuchi H, Kameda M, Yasuhara T, Sasaki T, Toyoshima A, Morimoto J, Kin K, Okazaki M, Umakoshi M, Kin I, Kuwahara K, Tomita Y, Date I	4. 巻 -
2. 論文標題 Long-Term Potentiation Enhances Neuronal Differentiation in the Chronic Hypoperfusion Model of Rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Aging Neurosci	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnagi.2018.00029.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Morimoto J, Yasuhara T, Kameda M, Umakoshi M, Kin I, Kuwahara K, Kin K, Okazaki M, Takeuchi H, Sasaki T, Toyoshima A, Tajiri N, Agari T, Borlongan CV, Date I	4. 巻 46
2. 論文標題 Electrical stimulation enhances migratory ability of transplanted bone marrow stromal cells in a rodent ischemic stroke model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cellular Physiology and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 57-68
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 0.1159/000488409.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 安原隆雄、菱川朋人、亀田雅博、黒住和彦、伊達 勲	4. 巻 41
2. 論文標題 高度救命救急センター発足後5年間で、救急搬送され開頭血腫除去術を受けた頭部外傷症例 予後良好群の特徴	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 神経外傷	6. 最初と最後の頁 33-35
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takeuchi Hayato, Kameda Masahiro, Yasuhara Takao, Sasaki Tatsuya, Toyoshima Atsuhiko, Morimoto Jun, Kin Kyohei, Okazaki Mihoko, Umakoshi Michiari, Kin Ittetsu, Kuwahara Ken, Tomita Yosuke, Date Isao	4. 巻 10
2. 論文標題 Long-Term Potentiation Enhances Neuronal Differentiation in the Chronic Hypoperfusion Model of Rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnagi.2018.00029	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐々木達也、安原隆雄、亀田雅博、上利 崇、伊達 勲	4. 巻 30
2. 論文標題 高齢者パーキンソン病に対する脳深部刺激療法 review	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Geriatric Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 47-51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kin Kyohei, Yasuhara Takao, Kameda Masahiro, Agari Takashi, Sasaki Tatsuya, Morimoto Jun, Okazaki Mihoko, Umakoshi Michiari, Kuwahara Ken, Kin Ittetsu, Tajiri Naoki, Date Isao	4. 巻 329
2. 論文標題 Hippocampal neurogenesis of Wistar Kyoto rats is congenitally impaired and correlated with stress resistance	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 148 ~ 156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2017.04.046	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kameda Masahiro, the SINPHONI and SINPHONI-2 Investigators, Yamada Shigeki, Atsuchi Masamichi, Kimura Teruo, Kazui Hiroaki, Miyajima Masakazu, Mori Etsuro, Ishikawa Masatsune, Date Isao	4. 巻 159
2. 論文標題 Cost-effectiveness analysis of shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus based on the SINPHONI and SINPHONI-2 trials	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Acta Neurochirurgica	6. 最初と最後の頁 995 ~ 1003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00701-017-3115-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kameda Masahiro, Takahara Etsuko, Kobayashi Motomu, Sasaki Katsumi, Morihara Ryuta, Date Isao	4. 巻 33
2. 論文標題 Pregnancy and delivery after myelomeningocele repair, ventriculooperitoneal shunt implantation, and augmentation cystoplasty	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Child's Nervous System	6. 最初と最後の頁 1015 ~ 1017
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00381-017-3364-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kameda Masahiro, Otani Yoshihiro, Ichikawa Tomotsugu, Shimada Akira, Ichimura Koichi, Date Isao	4. 巻 101
2. 論文標題 Congenital Glioblastoma with Distinct Clinical and Molecular Characteristics: Case Reports and a Literature Review	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 817.e5 ~ 817.e14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2017.02.026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kurozumi Kazuhiko, Kameda Masahiro, Ishida Joji, Date Isao	4. 巻 159
2. 論文標題 Simultaneous combination of electromagnetic navigation with visual evoked potential in endoscopic transsphenoidal surgery: clinical experience and technical considerations	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Acta Neurochirurgica	6. 最初と最後の頁 1043 ~ 1048
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00701-017-3111-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 黒住和彦、亀田雅博、高橋 悠、伊達 勲	4. 巻 42
2. 論文標題 小児脳神経外科手術における磁場式ナビゲーションの有用性	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 小児の脳神経	6. 最初と最後の頁 33-39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 安原隆雄、亀田雅博、菱川朋人、伊達 勲	4. 巻 39
2. 論文標題 リハビリテーションが神経保護・神経新生を増幅する	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 脳卒中	6. 最初と最後の頁 396-399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kin K, Yasuhara T, Kawauchi S, Kameda M, Hosomoto K, Tomita Y, Umakoshi M, Kuwahara K, Kin I, Kidani N, Morimoto J, Sasaki T, Date I	4. 巻 1717
2. 論文標題 Lithium counteracts depressive behavior and augments the treatment effect of selective serotonin reuptake inhibitor in treatment-resistant depressed rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 52-59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2019.04.001.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki T, Kuwahara K, Kin I, Okazaki M, Sasada S, Shinko A, Kameda M, Yasuhara T, Agari T, Date I	4. 巻 17
2. 論文標題 Identification of somatotopic organization and optimal stimulation site within the subthalamic nucleus for Parkinson's disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Operative Neurosurgery (Hagerstown, Md.)	6. 最初と最後の頁 239-246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ons/opy351.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tomita Y, Kurozumi K, Inagaki K, Kameda M, Ishida J, Yasuhara T, Ichikawa T, Sonoda T, Otsuka F, Date I	4. 巻 16
2. 論文標題 Delayed postoperative hyponatremia after endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary adenoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Neurochirurgica (Wien)	6. 最初と最後の頁 707-715
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00701-019-03818-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Satoh T, Yagi T, Onoda K, Kameda M, Sasaki T, Ichikawa T, Date I	4. 巻 130
2. 論文標題 Hemodynamic features of offending vessels a neurovascular contact in patients with trigeminal neuralgia and hemifacial spasm	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurosurg	6. 最初と最後の頁 1870-1876
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2018.1.JNS172544.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasuhara T , Kawauchi S , Kin K , Morimoto J , Kameda M , Sasaki T , Bonsack B , Kingsbury C , Tajiri N , Borlongan CV , Date I	4. 巻 -
2. 論文標題 Cell therapy for central nervous system disorders: Current obstacles to progress	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 CNS Neuroscience & Therapeutics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cns.13247.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Koide Y , Osako T , Kameda M , Ihoriya H , Yamamoto H , Fujisaki N , Aokage T , Yumoto T , Date I , Naito H , Nakao A	4. 巻 13
2. 論文標題 Huge abdominal cerebrospinal fluid pseudocyst following ventriculoperitoneal shunt: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Medical Case Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13256-019-2308-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kin K, Yasuhara T, Kameda M, Date I	4. 巻 -
2. 論文標題 Animal models for parkinson's disease research: Trends in the 2000s	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Institute	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20215402.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kurozumi K , Fujii K , Shimazu Y , Tomita Y , Sasaki T , Yasuhara T , Hishikawa T , Kameda M , Kumon H , Date I	4. 巻 16
2. 論文標題 Study protocol of a Phase I/IIa clinical trial of Ad-SGE-REIC for treatment of recurrent malignant glioma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Future Oncology	6. 最初と最後の頁 151-159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2217/fon-2019-0743.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kameda M, Hishikawa T, Hiramatsu M, Yasuhara T, Kurozumi K, Date I	4. 巻 10
2. 論文標題 Precise MEP monitoring with a reduced interval is safe and useful for detecting permissive duration for temporary clipping	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-60377-9.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 桑原 研、佐々木達也、岡崎洋介、細本 翔、金 一徹、藪野 諭、河内 哲、富田陽介、馬越通有、亀田雅博、安原隆雄、伊達 勲	4. 巻 58
2. 論文標題 パーキンソン病モデルラットに対する持続脊髄電気刺激療法の有用性	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 機能的脳神経外科	6. 最初と最後の頁 45-51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kin K, Yasuhara T, Kameda M, Tomita Y, Umakoshi M, Kuwahara K, Kin I, Kidani N, Morimoto J, Okazaki M, Sasaki T, Tajiri N, Borlongan CV, Date I.	4. 巻 25(6)
2. 論文標題 Cell encapsulation enhances antidepressant effect of the mesenchymal stem cells and counteracts depressive-like behavior of treatment-resistant depressed rats.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1202-1214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-018-0208-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計67件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 亀田雅博、黒住和彦、安原隆雄、武田吉正、浅沼幹人、大塚愛二、伊達 勲
2. 発表標題 MeAV Anatomie 最近のupdateと今後の展開
3. 学会等名 第32回日本微小脳神経外科解剖研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀田雅博、黒住和彦、安原隆雄、小野成紀、伊達 勲
2. 発表標題 ミャンマーにおける内視鏡手術off the job trainingへの取り組み
3. 学会等名 第27回脳神経外科手術と機器学会：CNTT 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀田雅博、伊達 勲
2. 発表標題 頭蓋骨縫合早期癒合症1
3. 学会等名 第46回日本小児神経外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安原隆雄、亀田雅博、佐々木達也、守本 純、金 恭平、馬越通有、富田陽介、伊達 勲
2. 発表標題 脊髄電気刺激は脳の再生を促すか？ パーキンソン病の再生医療
3. 学会等名 第33回日本脊髄外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀田雅博、徳山英二郎、妹尾貴矢、富田陽介、伊達 勲
2. 発表標題 日本人小児の標準的な頭の形を考慮した頭蓋骨縫合早期癒合症に対する治療戦略
3. 学会等名 第30回日本頭蓋底外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀田雅博、徳山英二郎、富田陽介、妹尾貴矢、伊達 勲
2. 発表標題 Multi-directional Cranial Distraction Osteogenesis (MCDO) 法にて治療を行ったCraniosynostosis症例に関する分析
3. 学会等名 第14回Craniosynostosis研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 桑原 研、佐々木達也、細本 翔、金 一徹、岡崎三保子、河内 哲、富田陽介、馬越通有、金 恭平、守本 純、亀田雅博、安原隆雄、伊達 勲
2. 発表標題 パーキンソン病モデルラットに対する脊髄電気刺激療法 刺激時間による神経保護効果の比較検討
3. 学会等名 第19回日本分子脳神経外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀田雅博、市川智継、黒住和彦、鷺尾佳奈、嶋田 明、伊達 勲
2. 発表標題 開頭術に加えクリゾチニブを含む集学的治療を行ったcongenital glioblastomaの1症例
3. 学会等名 第23回日本脳腫瘍の外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀田雅博、黒住和彦、安原隆雄、藤井謙太郎、伊達 勲
2. 発表標題 脳室内・脳室近傍病変に対する軟性鏡手技 困難を伴う場合の考察
3. 学会等名 第25回（一社）日本神経内視鏡学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀田雅博、徳山英二郎、妹尾貴矢、富田陽介、伊達 勲
2. 発表標題 頭蓋骨縫合早期癒合症に対してMCDO法の利点をどう活かすか
3. 学会等名 (一社)日本脳神経外科学会第77回学術総会：JNS 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 桑原 研、佐々木達也、細本 翔、金 一徹、岡崎三保子、河内 哲、富田陽介、馬越通有、金 恭平、守本 純、亀田雅博、安原隆雄、伊達 勲
2. 発表標題 パーキンソン病モデルラットに対する脊髄電気刺激療法 刺激時間による神経保護効果の比較検討
3. 学会等名 (一社)日本脳神経外科学会第77回学術総会：JNS 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀田雅博、伊達 勲
2. 発表標題 視野障害の進行性増悪に対し脳室腹腔シャントにより改善を得た1症例
3. 学会等名 第36回日本こども病院神経外科医会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀田雅博、伊達 勲
2. 発表標題 進行性増悪を認めた視野障害に対し脳室腹腔シャント術が奏功した1症例(シンポジウム)
3. 学会等名 第11回日本水頭症脳脊髄液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 桑原 研、佐々木達也、細本 翔、金 一徹、岡崎三保子、河内 哲、富田陽介、馬越通有、金 恭平、守本 純、亀田雅博、安原隆雄、伊達 勲
2. 発表標題 パーキンソン病モデルラットに対する脊髄電気刺激療法
3. 学会等名 第58回日本定位・機能神経外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀田雅博、伊達 勲
2. 発表標題 シャント感染予防のためのAntibiotic-impregnated cathetersの使用
3. 学会等名 第20回日本正常圧水頭症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀田雅博、菱川朋人、平松匡文、三鍋博史、大西功真、黒川友里、下宮広子、伊達 勲
2. 発表標題 運動野直接刺激の測定頻度を増やしたPrecise MEP monitoring
3. 学会等名 第48回日本脳卒中の外科学会学術集会：STROKE 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kurozumi K, Kameda M, Date I
2. 発表標題 Endo- and exoscopic surgery for neurosurgical operation: experience of using a full HD or 4K endoscope and 3D exoscope
3. 学会等名 The 12th ICME International Conference on Complex Medical Engineering (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kameda M , Tokuyama E , Senoo T , Date I
2. 発表標題 Multi-directional Cranial Distraction Osteogenesis (MCD0) procedure for craniosynostosis cases
3. 学会等名 The 46th Annual Meeting of the International Society for Pediatric Neurosurgery (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 黒住和彦、亀田雅博、石田穰治、安原隆雄、富田祐介、市川智継、伊達 勲
2. 発表標題 フルHD・4K神経内視鏡システム、磁場式ナビゲーション、術中モニタリング同時併用手術
3. 学会等名 (一社)日本脳神経外科学会第76回学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 亀田雅博、山田茂樹、厚地正道、木村輝雄、数井裕光、宮嶋雅一、森 悦朗、石川正恒、伊達 勲
2. 発表標題 特発性正常圧水頭症 (iNPH) に対するshunt手術が与える医療経済効果
3. 学会等名 (一社)日本脳神経外科学会第76回学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金 恭平、安原隆雄、富田陽介、馬越通有、桑原 研、金 一徹、守本 純、岡崎三保子、佐々木達也、亀田雅博、田尻直輝、伊達 勲
2. 発表標題 うつ病モデルラットに対するカプセル化間葉系幹細胞移植の有効性
3. 学会等名 (一社)日本脳神経外科学会第76回学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 守本 純、安原隆雄、亀田雅博、富田陽介、馬越通有、金 一徹、桑原 研、金 恭平、岡崎三保子、佐々木達也、田尻直輝、伊達 勲
2. 発表標題 電気刺激による移植骨髄間質細胞の遊走能への影響 脳梗塞モデルラットを用いた検討
3. 学会等名 (一社)日本脳神経外科学会第76回学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金 一徹、佐々木達也、岡崎三保子、桑原 研、守本 純、金 恭平、馬越通有、富田陽介、亀田雅博、安原隆雄、伊達 勲
2. 発表標題 無線制御可能な動物専用電気刺激装置の開発
3. 学会等名 (一社)日本脳神経外科学会第76回学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 桑原 研、佐々木達也、金 一徹、岡崎三保子、亀田雅博、安原隆雄、上利 崇、伊達 勲
2. 発表標題 脳深部刺激療法の経過中に慢性硬膜下血腫を合併した穿頭洗浄術を施行した3例
3. 学会等名 (一社)日本脳神経外科学会第76回学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 富田陽介、亀田雅博、妹尾貴矢、徳山英二郎、山田 潔、伊達 勲
2. 発表標題 頭蓋骨縫合早期癒合症に対するMCDO法の術前シミュレーション
3. 学会等名 (一社)日本脳神経外科学会第76回学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 亀田雅博、高原悦子、佐々木克己、小林 求、森原隆太、伊達 勲
2. 発表標題 脊髄髄膜瘤の修復術、脳室腹腔シャント、腸管利用膀胱拡大術を受けた成人女性の妊娠出産
3. 学会等名 第35回日本こども病院神経外科医会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 黒住和彦、亀田雅博、安原隆雄、市川智継、伊達 勲
2. 発表標題 経鼻的神経内視鏡手術におけるフルHDシステムと4Kシステムとの比較（技術シンポジウム）
3. 学会等名 第24回（一社）日本神経内視鏡学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 黒住和彦、亀田雅博、安原隆雄、市川智継、伊達 勲
2. 発表標題 神経内視鏡手術における磁場式ナビゲーション使用の工夫（技術シンポジウム）
3. 学会等名 第24回（一社）日本神経内視鏡学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 亀田雅博、黒住和彦、安原隆雄、藤井謙太郎、市川智継、小野成紀、伊達 勲
2. 発表標題 脳室内・脳室近傍腫瘍による小児閉塞性水頭症に対するthird ventriculostomyの治療成績 成人症例との比較（シンポジウム）
3. 学会等名 第24回（一社）日本神経内視鏡学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 亀田雅博、伊達 勲
2. 発表標題 特発性正常圧水頭症に対するshunt手術の医療経済効果
3. 学会等名 第10回日本水頭症脳脊髄液学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 黒住和彦、亀田雅博、安原隆雄、市川智継、伊達 勲
2. 発表標題 神経内視鏡手術におけるフルHD・4Kシステムの有用性
3. 学会等名 第28回日本間脳下垂体腫瘍学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀田雅博、黒住和彦、藤井謙太郎、市川智継、伊達 勲
2. 発表標題 thalamic gliomaの治療成績
3. 学会等名 第28回日本間脳下垂体腫瘍学
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀田雅博、伊達 勲
2. 発表標題 シャント手術と医療経済効果に関する文献レビュー shunt手術におけるantibiotic-impregnated catheterの使用について
3. 学会等名 第19回日本正常圧水頭症学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀田雅博
2. 発表標題 VPシャント基本手技 ガイドラインを踏まえて (ランチョンセミナー)
3. 学会等名 第19回日本正常圧水頭症学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀田雅博、竹内勇人、富田陽介、桑原 研、安原隆雄、伊達 勲
2. 発表標題 慢性低遷流モデルラットに対するLong-term potentiation (LPT) のもつ神経新生効果
3. 学会等名 第43回日本脳卒中学会学術集会：STROKE 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金 恭平、安原隆雄、富田陽介、馬越通有、桑原 研、金 一徹、守本 純、岡崎三保子、佐々木達也、亀田雅博、田尻直輝、伊達 勲
2. 発表標題 難治性うつ病モデルラットに対するカプセル化間葉系幹細胞移植の有効性
3. 学会等名 第17回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 馬越通有、安原隆雄、金 恭平、亀田雅博、富田陽介、金 一徹、桑原 研、守本 純、岡崎三保子、佐々木達也、田尻直輝、伊達 勲
2. 発表標題 脳卒中後うつ病モデルとしてのWistar Kyoto ratの意義
3. 学会等名 第17回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ono S , Kameda M , Date I
2. 発表標題 Practical usage of EndoArm for various intracranial diseases
3. 学会等名 3rd International Conference Endoscopic Surgical Society (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kin K , Yasuhara T , Tomita Y , Umakoshi M , Kuwahara K , Kin I , Morimoto J , Okazaki M , Sasaki T , Kameda M , Tajiri N , Date I
2. 発表標題 Intracerebral transplantation of mesenchymal stem cells in Wistar Kyoto rat as an animal model of depression
3. 学会等名 NEUROSCIENCE 2017 : Society for Neuroscience 47th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kin I , Sasaki T , Okazaki M , Kuwahara K , Morimoto J , Kin K , Umakoshi M , Tomita Y , Yasuuhra T , Kameda M , Date I
2. 発表標題 Anti-high mobility group 1 antibody suppresses neuroinflammation in the plasma and brain tissue of Parkinson's disease model rat
3. 学会等名 NEUROSCIENCE 2017 : Society for Neuroscience 47th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kuwahara K , Sasaki T , Tomita Y , Umakoshi M , Kin I , Kin K , Morimoto J , Okazaki M , Shinko A , Kameda M , Yasuhara T , Tajiri N , Date I
2. 発表標題 Neuroprotective effects of spinal cord stimulation on Parkinson's disease model of rats
3. 学会等名 NEUROSCIENCE 2017 : Society for Neuroscience 47th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 亀田雅博
2. 発表標題 岡山大学小児脳神経外科領域におけるこれまでの取り組みと課題（教育講演）
3. 学会等名 岡山脳腫瘍フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒住和彦、亀田雅博、藤井謙太郎、富田祐介、安原隆雄、伊達 勲
2. 発表標題 Full HD/4K/8Kシステムを用いた高解像度鏡視下手術（シンポジウム）
3. 学会等名 第28回脳神経外科手術と機器学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀田雅博、伊達 勲
2. 発表標題 矢状縫合の早期癒合例に対する頭蓋形成術 MCDO法を用いて（シンポジウム）
3. 学会等名 第28回脳神経外科手術と機器学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒住和彦、亀田雅博、藤井謙太郎、富田祐介、安原隆雄、伊達 勲
2. 発表標題 小児脳腫瘍に対する鏡視下手術（シンポジウム）
3. 学会等名 第47回日本小児神経外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀田雅博、徳山英二郎、妹尾貴矢、伊達 勲,
2. 発表標題 Multi-directional Cranial Distraction Osteogenesis (MCDO) 法にて治療を行った頭蓋骨縫合早期癒合症例に関する分析 治療内容の変遷と工夫
3. 学会等名 第47回日本小児神経外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒住和彦、亀田雅博、藤井謙太郎、富田祐介、安原隆雄、伊達 勲
2. 発表標題 トルコ鞍部・近傍病変に対する磁場式ナビゲーション併用高解像度鏡視下手術
3. 学会等名 第31回日本頭蓋底外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀田雅博、徳山英二郎、妹尾貴矢、富田陽介、伊達 勲
2. 発表標題 斜頭蓋に対する手術による頭蓋底の歪みの改善効果の検討
3. 学会等名 第31回日本頭蓋底外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富田陽介、亀田雅博、妹尾貴矢、徳山英二郎、伊達 勲,
2. 発表標題 日本人健常児における頭蓋容積・頭蓋形状の検討
3. 学会等名 第15回Craniosynostosis研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀田雅博、徳山英二郎、妹尾貴矢、富田陽介、伊達 勲
2. 発表標題 頭蓋骨縫合早期癒合症に対するMulti-directional Cranial Distraction Osteogenesis (MCDO) 法の有用性
3. 学会等名 第22回日本臨床脳神経外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安原隆雄、亀田雅博、佐々木達也、守本 純、金 恭平、馬越通有、富田陽介、河内 哲、藪野 諭、金 一徹、桑原 研、細本 翔、岡崎洋介、伊達 勲
2. 発表標題 中枢神経系疾患に対する細胞療法 基礎研究を行ってきた移植グループが国際共同研究に参加した経験
3. 学会等名 第20回日本分子脳神経外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒住和彦、亀田雅博、藤井謙太郎、富田祐介、安原隆雄、伊達 勲
2. 発表標題 Full HD/4K/8K内視鏡による経蝶形骨洞手術 (シンポジウム)
3. 学会等名 第24回日本脳腫瘍の外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀田雅博、黒住和彦、藤井謙太郎、島津洋介、富田祐介、嶋田 明、鷺尾佳奈、伊達 勲
2. 発表標題 中枢神経系histiocytic tumorに対する手術介入のタイミングの重要性
3. 学会等名 第24回日本脳腫瘍の外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金 恭平、安原隆雄、亀田雅博、河内 哲、細本 翔、富田陽介、馬越通有、木谷尚哉、桑原 研、金 一徹、佐々木達也、伊達 勲
2. 発表標題 難治性うつ病モデルラットへのカプセル化間葉系幹細胞移植による脳内微小環境の変化
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安原隆雄、亀田雅博、佐々木達也、伊達 勲
2. 発表標題 中枢神経系領域における再生医療 脳神経外科での基礎と臨床における研究の現状と展望
3. 学会等名 (一社)日本脳神経外科学会第78回学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀田雅博、徳山英二郎、妹尾貴矢、富田陽介、伊達 勲
2. 発表標題 症候群性頭蓋骨縫合早期癒合症に対するMCDO方を用いた治療
3. 学会等名 (一社)日本脳神経外科学会第78回学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金 一徹、佐々木達也、岡崎洋介、細本 翔、桑原 研、藪野 諭、河内 哲、富田陽介、馬越通有、亀田雅博、安原隆雄、伊達 勲
2. 発表標題 パーキンソン病モデルラットに対する迷走神経刺激療法の有効性
3. 学会等名 (一社)日本脳神経外科学会第78回学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桑原 研、佐々木達也、岡崎洋介、細本 翔、金 一徹、藪野 諭、河内 哲、富田陽介、馬越通有、亀田雅博、安原隆雄、伊達 勲
2. 発表標題 パーキンソン病モデルに対する持続脊髄電気刺激療法の有用性
3. 学会等名 (一社)日本脳神経外科学会第78回学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒住和彦、亀田雅博、藤井謙太郎、富田祐介、安原隆雄、伊達 勲
2. 発表標題 鏡視下経蝶形骨洞手術における出血・虚血性合併症例の検討(シンポジウム)
3. 学会等名 第26回一般社団法人日本神経内視鏡学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀田雅博、黒住和彦、藤井謙太郎、村井 智、坪井伸成、胡谷侑貴、伊達 勲
2. 発表標題 手術介入を行った小児くも膜のう胞の症例検討(シンポジウム)
3. 学会等名 第26回一般社団法人日本神経内視鏡学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒住和彦、亀田雅博、安原隆雄、菱川朋人、佐々木達也、島津洋介、富田祐介、伊達 勲
2. 発表標題 鏡視下手術とナビゲーション・高解像度モニター(シンポジウム)
3. 学会等名 第43回日本脳神経CI学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富田陽介、亀田雅博、妹尾貴矢、徳山英二郎、伊達 勲
2. 発表標題 CTデータに基づく日本人小児の標準頭蓋容積・標準頭蓋形状の検討
3. 学会等名 第43回日本脳神経C1学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒住和彦、亀田雅博、藤井謙太郎、島津洋介、富田祐介、坪井伸成、安原隆雄、伊達 勲
2. 発表標題 経鼻的経蝶形骨洞手術におけるフルHDと4K/8K内視鏡との比較
3. 学会等名 第30回日本間脳下垂体腫瘍学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 亀田雅博、黒住和彦、天野耕作、伊達 勲
2. 発表標題 開頭経鼻同時手術により最大限の摘出を得たcraniopharyngiomaの1症例
3. 学会等名 第30回日本間脳下垂体腫瘍学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kurozumi K, Kameda M, Fujii K, Tomita Y, Date I
2. 発表標題 Transsphenoidal surgery by using Full HD 4K or 8K endoscope on pediatric and adult neurosurgery
3. 学会等名 3rd Congress of Asian Australasian Society for Pediatric Neurosurgery: AASPN 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kameda M , Tokuyama E , Senoo T , Date I
2. 発表標題 Multi-directional cranial distraction osteogenesis (MCDO) procedure for scaphocephaly
3. 学会等名 3rd Congress of Asian Australasian Society for Pediatric Neurosurgery: AASPN 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kameda M , Tokuyama E , Senoo T , Date I
2. 発表標題 Multi-directional Cranial Distraction Osteogenesis (MCDO) procedure for scaphocephaly
3. 学会等名 47th Annual Meeting of the International Society for Pediatric Neurosurgery (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 亀田雅博、伊達 勲	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 184
3. 書名 神経内視鏡治療 スタート&スタンダード	

1. 著者名 亀田雅博、伊達 勲	4. 発行年 2018年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 156
3. 書名 新NS NOW No.13 脳室を征服する アプローチとテクニックの王道	

1. 著者名 亀田雅博、伊達 勲	4. 発行年 2018年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 153
3. 書名 新NS NOW No.13 脳室を征服する アプローチとテクニックの王道	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	安原 隆雄 (YASUHARA Takao) (50457214)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・講師 (15301)	
研究分担者	田尻 直輝 (TAJIRI Naoki) (80782119)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・准教授 (23903)	
研究分担者	佐々木 達也 (SASAKI Tatsuya) (80790865)	岡山大学・大学病院・助教 (15301)	
連携研究者	伊達 勲 (DATE Isao) (70236785)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授 (15301)	