

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07882

研究課題名(和文) 低酸素虚血性白質障害モデル動物への細胞療法による機能再建メカニズムの解析

研究課題名(英文) Analysis of the recovery mechanism of cell therapy to perinatal white matter injury

研究代表者

飛田 秀樹 (Hida, Hideki)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授

研究者番号：00305525

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：オリゴデンドロサイト前駆細胞(OPC)を用いた低酸素虚血性白質障害モデルラットへの細胞療法の確立という課題に対し、移植OPCがモデル脳内で移植8週間まで生着し分化・成熟することを確認し、また病態脳に発現増加するIGF-2が培養OPCに対する生理作用を示した。さらに移植細胞の生着メカニズムを解析するため、髄鞘形成機構の培養モデル系を確立しFRET法を用いてその形成機構を解析、さら発育期の外部環境(豊かな環境飼育)がモデル動物に与える影響の解析から髄鞘化と機能改善の関係を解析した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

低酸素虚血性白質障害に対する細胞療法の確立という最終目的に向け、動物実験レベルでの課題を抽出し、そのメカニズムの解析にチャレンジしている。本研究からIGF-2が培養OPCに対し生理活性を示すことも初めて明らかにした。また病態脳では移植OPCの分化が抑制されている事実を示し、最終目的に向けた新たな課題を明らかにした。加えて移植細胞の生着メカニズムを髄鞘形成機構の解析や発育期の飼育環境による相対効果という多角的な解析を進めているのが特徴である。難題を一歩ずつ解決し臨床応用にまで繋がれば意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：Our final purpose is the establishment of cell therapy to perinatal white matter injury (PWMI). To establish cell therapy to a PWMI model rat using oligodendrocyte progenitor (OPC), we revealed that grafted OPC survived in the corpus callosum (CC) until 8week after the graft, and IGF-2 that is upregulated in the model brain exhibited trophic effect on cultured OPCs. Furthermore, to analyze the mechanism of the survival of the grafted cells in the CC, we performed several experiments focusing on the relationship between myelination and the recovery of the disturbed function: the analysis of myelin formation by FRET following to the construction of in vitro myelination system, and the analysis of the effect of environmental enrichment during the period of the development on the PWMI model.

研究分野：脳神経生理学

キーワード：細胞療法 低酸素虚血性白質障害 オリゴデンドロサイト前駆細胞 IGF-2 分化抑制 髄鞘形成 豊かな環境飼育 皮質内微小電気刺激

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

在胎 32 週以下の早産児に生じる脳性麻痺では、脳室周囲白質軟化症(PVL)が多い。発達段階の中樞神経系の未熟性に低酸素虚血(H-I)が加わり脳室周囲の白質が障害されることが、PVL の基本病態と考えられている。近年の周産期医療の進歩により、脳組織欠損(cyst)を認める重症型 PVL は激減したが MRI でも明らかな cyst を認めない軽症型 PVL が増加しており、軽症型 PVL では運動機能障害と発育後の認知機能障害が臨床上の大きな課題となっている。

PVL の病態は、H-I に対する未熟脳の反応性と正常な脳発達の要素とが複雑に混在している。分化途上のオリゴデンドロサイト前駆細胞(OPC)が、虚血に対し特異的に脆弱であることが示されている。髄鞘形成細胞のオリゴデンドロサイト(OLG)は脳高次機能の発現に重要な役割を担い、OPC 虚血障害による髄鞘形成障害は認知機能の生後発達と関連している。このことは、軽症型 PVL において注意欠陥多動性障害の発症率が高いことに関係していると考えられる。

我々は、これまでに軽症型 PVL の病態を良く反映する周産期低酸素虚血性白質障害モデルラット(Perinatal White Matter Injury: PWMI)を開発し、その解析から、1) in vivo でも OPC が特異的な虚血脆弱性を示すこと、2) 下肢を中心とする協調運動機能障害を示すこと、3) 軽症 PVL 病態脳ではインスリン様成長因子(IGF-2)等の因子が発現変化していること、4) H-I 後の OPC の成熟障害として大脳皮質第 II/III 層の髄鞘化が低形成していること等を明らかにした。

PVL 治療では、低体温療法、ラジカット投与、エリスロポエチン(EPO)投与などが試みられているが、未だ根治的な治療法は確立されていない。申請者は、臨床応用がより早期に可能と考えられる研究として、H-I 後の EPO による OPC 新生/保護作用のメカニズム解析を実施してきた。一方、チャレンジングではあるが根本的治療の確立を目指し、OPC 細胞移植による細胞療法の開発についての基礎研究も展開している。すなわち、PWMI モデルに OPC を外部から補填し、栄養因子等の投与によって移植 OPC の細胞分化を促進させ、障害機能を再獲得させる、という発想のもと研究をすすめている。

これまでに、iPS 細胞を用いた細胞移植に関する研究も実施してきたが、移植細胞の脳内での生着・成熟が解決すべき最優先課題であることが分かった。この in vivo での課題を解決するため、緑色蛍光(GFP)ラット由来 OPC の PWMI モデルラットへの細胞移植を実施し、その結果、免疫抑制剤の非投与下でも 3 週間後に脳内で OPC が生着し、幼弱 OLG へと分化することを明らかにしつつある。

### 2. 研究の目的

「オリゴデンドロサイト前駆細胞(OPC)を用いた細胞療法」の新たな治療法の探索に向け、1) in vivoでの長期の生着の証明、2) OPC補充による障害機能の再建の証明、3) その結果を裏付ける科学的メカニズムの証明、の動物実験レベルの可否が本研究の核心をなす問いである。

期間中の研究目的は、1) 移植OPCのPWMIモデル脳内での長期生着と分化・成熟の確認、2) 大脳皮質での髄鞘形成の正常化と協調運動機能の改善との関連性の検証、3) 移植OPCによる機能再構築のメカニズムの解明、である。

### 3. 研究の方法

#### 1) OPC 培養と細胞移植

生後 1~2 日齢のグリーンラット (GFP 陽性ラット) の脳を取り出し、0.25%トリプシンを用いて細胞を単離化し、DMEM + 10%FCS の細胞培養液で混合グリア培養を行った。培養 8~10 日後に 37 °C の

培養条件化でフラスコを 200rpm で回転振とうし、培養液中に遊離した OPC を細胞接着性の違いにより調整した。

調整した OPC(濃度  $2.0 \times 10^5 / 2 \mu l$ ) を P5 の PWMI モデルラットの脳梁部へ細胞移植し、P33 および P61 に行動評価を実施した。(図 1)

## 2) 免疫染色

4%パラホルムアルデヒドを用い経心的に還流固定を行った。凍結切片は Tissue-Tek® O.C.T Compound( #4583)に包埋し凍結させ、Leica(株)製のクライオスタット( #CM1860)を用い厚さ 30  $\mu m$  の冠状断の脳の切片を作成した。作成した切片は、不凍液に入れて  $-20^\circ C$  の冷凍庫で保存した。

免疫染色は、以下の一次抗体を用いた。Rabbit anti-PDGFR polyclonal antibody (Santa Cruz #sc-338, 1:100)、Mouse CC1 monoclonal antibody (Millipore #OP-80 1:250)、Rabbit anti-olig2 (O2) monoclonal antibody(Millipore AB9610, 1:250)、Rat anti-myelin basic protein (MBP) monoclonal antibody (Millipore (株) #MAB386,1:300)、Rabbit anti-iba1 polyclonal antibody(富士フィルム和光純薬 #019-019741, 1:300)。二次抗体は、一次抗体に対応する Invitrogen の交代を 1:1000 で希釈し用いた。Alexa Fluor™ 594 Goat anti-mouse IgG (H+L)、Alexa Fluor™ 635 Goat anti-mouse IgG (H+L)、Alexa Fluor™ 488 Goat anti-rabbit IgG (H+L)、Alexa Fluor™ 594 Goat anti-rabbit IgG (H+L)、Alexa Fluor™ 594 Goat anti-rat IgG (H+L)。

浮遊法と貼付法の 2 種類の染色法を用いて行った。Olig2, CC1 の染色では抗の賦活化のためにクエン酸処理を、MBP 染色ではバックグラウンドを低くするために脱脂処理を前処理として行った。

## 3) 行動評価

後肢引戻しテスト、棒上歩行テスト、ロータロッドテストを、移植実験では移植 28 日後および 56 日後に実施した。豊かな環境飼育のでは、生後 26 日、生後 35 日、生後 70 日後に実施した。

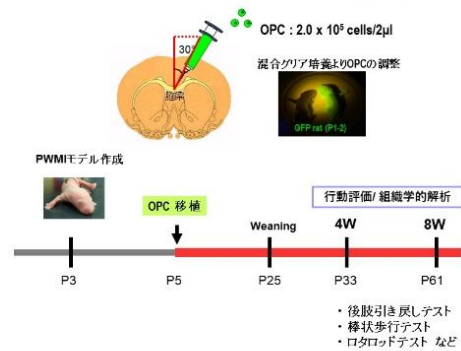
後肢引戻しテスト：後肢を後方に 20-30 mm 引き伸ばし、引き戻す後肢が正常な位置に戻るかどうかを確認した。1 回の試験で左右交互に 20 回ずつ行い、その結果を 0~4 点の Motor Deficit Score で算出して、運動機能障害の程度を評価した。

棒上歩行テスト：使用する角棒は生後 25 日では 20 × 20 × 800 mm、生後 35 日では 25 × 25 × 800 mm、生後 70 日では 30 × 30 × 800 mm の角棒を用いて床上 75 cm の棒上を歩行させ、正常な歩行が可能であるかを評価した。それぞれの結果を 0~4 点の Motor Deficit Score で算出して、運動機能障害の程度を評価した。1 回の試験で歩行試験を 3 回行い、最も重度な点数を結果とした。

水平梯子歩行テスト：横 150 mm × 長さ 1000 mm × 高さ 750mm の水平梯子の上を歩行させた。生後 25 日の場合は 1 cm 間隔、生後 35 日の場合は 2 cm 間隔、生後 70 日の場合は 3 cm 間隔にとし、3 日間各日 3 回ずつ歩行練習を行った。試験では、生後 25 日では、1~4 cm 間隔、生後 35 日では、2~5 cm 間隔、生後 70 日では、2~5 cm 間隔のステンレス棒をそれぞれランダムに配置した。歩行の様子をデジタルビデオカメラで撮影し、足の位置および歩行姿勢を動画で解析した。Barbour らの使用した 0-6 点のスコアを 0-4 点に改変し左右それぞれ解析した。後肢がステンレス棒を正確に把持できていない足踏の全体に対する割合を算出して評価した。

ロータロッドテスト：回転する Panlab(株)製 Rota Rod (#LE8305)の上を歩かせ、運動協調機能を評価した。事前に 3 日間練習を行い、各日 10 rpm の一定の回転数で 5 分ずつ 3 回歩行させた。生

図1 PWMIモデルラットへのOPC移植と機能評価



後 25 日の場合はマウス用のドラムを用いて行った。生後 35 日および生後 70 日の場合はラット用のドラムを用いて行った。試験では回転数が 1 分間に 4 rpm から 40 rpm の範囲で回転加速するように設定し、最大 60 秒として落下するまでの時間を測定した。本試験は各個体で 3 回ずつ行い、最もロッドの上に長時間乗っていた時間を結果として用いた。

#### 4) 皮質内微小電気刺激法 (Intracortical microstimulation: ICMS)

生後 70 日齢ラットにケタミン(60 mg/kg)キシラジン(10 mg/kg)混合溶液を腹腔内投与し、脳浮腫防止のためデキサメタゾン溶液(0.05 mg/kg)を右後肢に投与した。次に硫酸アトロピン溶液(0.05 mg/kg)を腹腔内投与した。麻酔深度を一定レベルで維持するため必要に応じケタミン(30 mg/kg)キシラジン(5 mg/kg)混合溶液を腹腔内投与した。体温はカイロを用い  $37 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$  に一定とした。

ラットを脳定位固定装置(成茂 #SR-5R-ST)に固定し、右大脳運動皮質(プレグマから側方 1.0~3.0 mm, 後方 1.0~3.0 mm)を露出し、タングステン電極(インピーダンス 0.7 M $\Omega$ , シャフト径 250  $\mu\text{m}$ , Alpha Omega Engineering #380-080607-11)により運動皮質第 V 層(皮質表面下 1400-1600  $\mu\text{m}$ )を電気刺激装置(日本光電#SEN-8203)を用いて二相性パルス(トレイン 10 回, 周波数 333 Hz, パルス幅 200  $\mu\text{s}$ )で刺激した。Microelectrode AC Amplifier(A-M Systems #1800)により増幅された応答電流を測定しながら刺激部位を決定した。大泉門の側方 1~3 mm および後方 1~3 mm の領域を 0.5 mm 間隔で格子状に 25 箇所刺激部位を指定し、それぞれランダムに刺激した。

刺激は 10  $\mu\text{A}$  ずつ徐々に上げ、関節や筋の動きが検出される最小電流を運動閾値とした。200  $\mu\text{A}$  で反応が引き起こされなかった場合は「反応なし」と定義した。その結果を、閾値と反応部位を色分けして記載した。運動マップでは、股関節(hip joint)を赤色、胴体(trunk)を緑色、前肢(forehand)を青色、足関節・足趾(paw)を橙色、反応なし部位(n/a)を灰色、血管(vessel)を斜線で表した。また同時に反応閾値についても記載した。

#### 4. 研究成果

##### 1. GFP 陽性 OPC の脳梁部への移植

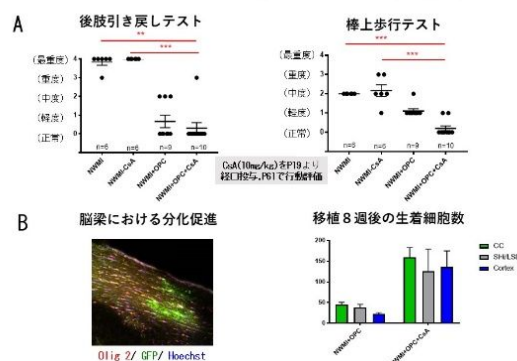
P5のPwMIモデルラットの脳梁部にGFP陽性OPCを細胞移植し、移植8週後において脳梁でCC1陽性の成熟OLGまで分化していることを確認した。また、PwMIモデルラットの脳内に移植された細胞の分化比率は、正常脳に移植した場合に比べ少ないことを明らかになった。さらに、脳梁にOPC移植した場合にはP19においてアストロサイトへの分化した細胞は少ないことも明らかになった。これらの結果はCell Transplantation誌に掲載された(業績参照)。

生後脳内は比較的免疫寛容であること前述からも明らかになったが、免疫拒絶を抑制した場合の移植されたGFP陽性OPCの脳内での生着・生存について検討を行った。

その結果、非投与群に比べサイクロスポリン(CysA)投与群では移植8週後の棒上歩行テストにおいて機能改善の傾向が認められた( $p=0.09$ ) (図2A)。また生存する移植細胞の数はサイクロスポリン投与群において非投与群と比べ有意に多かった(図2B)。

さらに、GFP陽性の移植細胞におけるPDGFR陽性細胞数の有意な増加およびCC1陽性細胞の増加傾向( $P=0.079$ )が確認され、CysA投与群において移植細胞の分化がより促進していることが明らかになった。

図2 サイクロスポリン投与による運動機能改善



## 2, 培養OPCを用いたPWMIモデルラット脳内に発現する生理物質活性の検討

低酸素虚血性白質傷害 (PWMI) モデルラットの脳内に増加しているインスリン様成長因子 2 型 (IGF-2) が、培養OPCに対する生理作用を解析し、IGF-2単独投与において分化促進効果を示すことを明らかにした。また、IGF-2の生理作用をIGF-1の作用と対比しながら作用機序を解析し、相加的な作用がないことが明らかになった。これら結果はCell Transplantation誌に掲載された (業績参照)

## 3, FRET法による移植OPCのダイナミックな形態変化の解析

移植OPCの脳内でのダイナミックな形態変化の解析に向けた予備実験として、FRET法によるカーボンナノチューブを軸索モデルとする髄鞘化機構の解析の可否について検討した結果、細胞外マトリックスの固さを視野に入れたFRET法による髄鞘化解析が有用であるとわかった。この系を用いた軸索への髄鞘化過程では細い軸索の場合に比べより強い力が生じていることを明らかにした。これらの結果をFrontiers of Cellular Neuroscience誌に報告した (業績参照)。

## 4, PWMIモデルに対する発育期の豊かな環境飼育 (自発的リハビリテーション) の影響

PWMIモデルに対する発育期の豊かな環境飼育 (自発的リハビリテーション) の影響を検討した。

その結果 1) 障害運動機能の改善が認められること (図3)、2) 大脳皮質の厚さ正常化していること、3) 皮質内微小電気刺激による皮質マッピングが正常化している (図4) 等を含め形態学および機能的変化を明らかにした (投稿準備中)。

図3 発育期の豊かな環境飼育による運動機能の改善

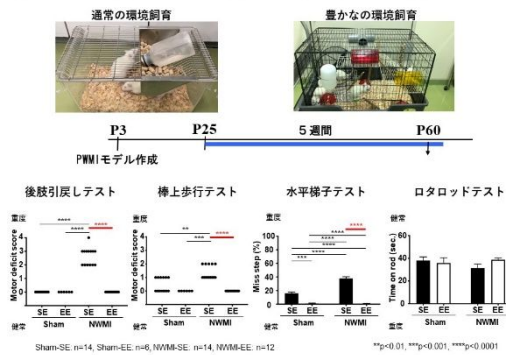
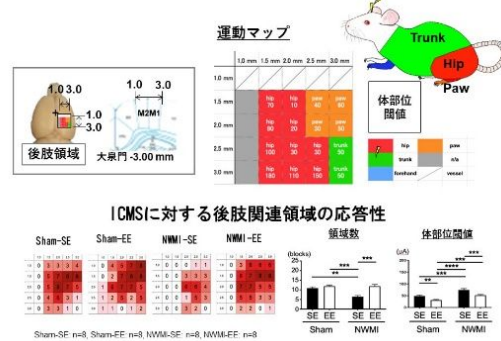


図4 豊かな環境飼育による大脳皮質ICMS応答性の正常化



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Ogawa S, Hagiwara M, Misumi S, Tajiri N, Shimizu T, Ishida A, Suzumori N, Mayumi Sugiura-Ogasawara M, Hida H	4. 巻 29
2. 論文標題 Transplanted oligodendrocyte progenitor cells survive in the brain of a rat neonatal white matter injury model but less mature in comparison with the normal brain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Transplantation	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/0963689720946092	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 Shimizu T, Ishida A, Hagiwara M, Ueda Y, Hattori A, Tajiri N, Hida H	4. 巻 443
2. 論文標題 Social defeat stress in adolescent mice induces depressive-like behaviors with reduced oligodendrogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 218-232
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuroscience.2020.07.002	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 Madokoro Y, Yoshino Y, Kato D, Sato T, Mizuno M, Kanamori T, Shimazawa M, Hida H, Hara H, Yoshida M, Borlongan CV, Ojika K, Matsukawa N.	4. 巻 20(21)
2. 論文標題 Reduced Cholinergic Activity in the Hippocampus of Hippocampal Cholinergic Neurostimulating Peptide Precursor Protein Knockout Mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 1-17
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms20215367	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 Ishida A, Kobayashi K, Ueda Y, Shimizu T, Tajiri N, Isa T, Hida H.	4. 巻 39(37)
2. 論文標題 Dynamic Interaction between Cortico-Brainstem Pathways during Training-Induced Recovery in Stroke Model Rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the Neuroscience	6. 最初と最後の頁 7306-20
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1523/JNEUROSCI.0649-19.2019	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 Ueda Y, Bando Y, Misumi S, Ogawa S, Ishida A, Jung CG, Shimizu T, Hida H	4. 巻 9
2. 論文標題 Alterations of both dendrite morphology and weaker electrical responsiveness in the cortex of hip area occur before rearrangement of the motor map in neonatal white matter injury model rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2018.00443	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 Nishigaki R, Yokoyama Y, Shimizu Y, Marumoto R, Misumi S, Ueda Y, Ishida A, Shibuya Y, Hida H	4. 巻 1690
2. 論文標題 Monosodium glutamate ingestion during the development period reduces aggression mediated by the vagus nerve in a rat model of attention deficit hyperactivity disorder	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 40-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2018.04.006	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 Shimizu T, Murakoshi H, Matsumoto H, Ichino K, Hattori A, Ueno S, Ishida A, Tajiri N, Hida H.	4. 巻 15
2. 論文標題 Share Tension Sensor Based on Fluorescence Resonance Energy Transfer Reveals Fiber Diameter-Dependent Mechanical Factors During Myelination.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 685044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncel.2021.685044.	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 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Takeshi Shimizu, Hideji Murakoshi, Hidetoshi Matsumoto, Akimasa Ishida, Naoki Tajiri, Hideki Hida
2. 発表標題 New assay system to detect mechanical force in myelinating oligodendrocytes using a tension sensor probe
3. 学会等名 日本神経科学会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Naoki Tajiri, Shino Ogawa, Atsunori Hattori, Akimasa Ishida, Takeshi Shimizu, Hideki Hida
2. 発表標題 Intracerebral grafts of oligodendrocyte progenitor cells attenuate behavioral deficits in neonatal white matter injury model of rats
3. 学会等名 日本神経科学会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hideki Hida, Shino Ogawa, Mutsumi Hagiwara, Naoki Tajiri, Takeshi Shimizu,
2. 発表標題 Grafted oligodendrocyte progenitors can differentiate into oligodendrocyte without immunosuppressant but mature less in the corpus callosum of a rat neonatal white matter injury model
3. 学会等名 FENS 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hideki Hida, Atsunori Hattori, Takeshi Shimizu, Naoki Tajiri
2. 発表標題 Enriched environment after hypoxic-ischemia normalizes dendrite morphology of the cortex layer II/III accompanied with oligodendrocyte differentiation in rat of neonatal white matter injury
3. 学会等名 日本神経化学会2020 八王子
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Naoki Tajiri, Shino Ogawa, Atsunori Hattori, Ayano Otani, Shinya Ueno, Takeshi Shimizu, Hideki Hida
2. 発表標題 Elucidation of damaged brain regeneration mechanism by cell therapy and enriched environment for neonatal white matter injury
3. 学会等名 日本生理学会2021 名古屋 (招待講演)
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 Ryotaro Anazawa, Haruka Sugiura, Ayano Ohtani, Shino Ogawa, Naoki Tajiri, Hideki Hida
2. 発表標題 Transplantation of oligodendrocyte progenitor cells with cyclosporine A protects from neonatal white matter injury-induced motor and histological impairments
3. 学会等名 日本生理学会2021 名古屋
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takeshi Shimizu, Akimasa Ishida, Naoki Tajiri, Hideki Hida
2. 発表標題 Chronic social defeat stress to adolescent mice reduces anxiety-like behavior with reduced oligodendrocyte generation
3. 学会等名 日本神経科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeshi Shimizu, Akimasa Ishida, Naoki Tajiri, Hideki Hida
2. 発表標題 Chronic social defeat stress to adolescent mice induces anxiety-like behavior with reduced oligodendrogenesis
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsunori Hattori, Yoshitomo Ueda, Naoki Tajiri, Hideki Hida
2. 発表標題 Functional recovery by enriched environment in neonatal white matter injury: evidence from morphological and electrophysiological assessments
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoki Tajiri, Atsunori Hattori, Shino Ogawa, Akimasa Ishida, Takeshi Shimizu, Hideki Hida
2. 発表標題 Functional recovery by cell grafts of oligodendrocyte progenitor cells to neonatal white matter injury model in rats
3. 学会等名 日本生理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Atsunori Hattori, Naoki Tajiri, Yoshitomo Ueda, Akimasa Ishida, Takeshi Shimizu, Hideki Hida
2. 発表標題 Enriched environment affects neuronal dendrite morphology and oligodendrocyte differentiation in neonatal white matter injury model
3. 学会等名 日本生理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ogawa S, Hagiwara M, Shimizu T, Ueda, Y, Misumi S, Ishida A, Hida H.
2. 発表標題 Insulin-like growth factor-2, an increasing factor in neonatal white matter injury brain, promotes the differentiation of oligodendrocyte progenitor cells in vitro
3. 学会等名 ASNTR-25/INTR-15 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小川紫野、鈴森伸宏、杉浦真弓、飛田秀樹
2. 発表標題 低酸素虚血性白質障害モデルへのオリゴデンドロサイト前駆細胞移植におけるIGF-2の作用
3. 学会等名 第54回日本周産期新生児学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 服部篤紀, 田尻直輝, 上田佳朋, 小川紫野, 石田章真、清水健史、飛田秀樹
2. 発表標題 発育期の豊かな環境飼育が新生児低酸素虚血性白質障害モデルラットに与える影響
3. 学会等名 中部日本生理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tajiri N, Hattori A, Ueda Y, Ogawa S, Ishida, A, Shimizu T, Hida H
2. 発表標題 Enriched environment during the period of development attenuates hindlimb dysfunction in neonatal white matter injury mode
3. 学会等名 第96回日本生理学会 / FAOPS 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishida A, K. Kobayashi K, Isa T, Hida H
2. 発表標題 Interaction between cortico-rubral tract and cortico-reticular tract in rehabilitation-induced functional recovery after capsular hemorrhage
3. 学会等名 Society for Neuroscience 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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	清水 健史  (Shimizu Takeshi)  (60398237)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・講師    (23903)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------