

研究種目:基盤研究(C)

研究期間:2008~2010

課題番号:20591701

研究課題名(和文) バイオイメージングを用いた移植中枢神経再生の統合的研究

研究課題名(英文) Translational Research for Clinical Application of Autologous Bone Marrow Stromal Cell Transplantation for CNS disorders

研究代表者

飛騨 一利 (HIDA KAZUTOSHI)

北海道大学・大学院医学研究科・准教授

研修者番号:10238305

研究成果の概要(和文):

この3年間に表記の研究課題に関して数多くの知見を得ることができた。すなわち、自己骨髄から分離した骨髄間質細胞(bone marrow stromal cells; BMSC)の生物学的特性を解明するとともに、MRI、光イメージングなどを多用することで、臨床応用を視野に入れた安全かつ効率的な細胞の培養法、中枢神経への投与方法、治療効果判定のための画像診断法を確立するための基礎データを得ることができた。

研究成果の概要(英文):

For these 3 years, we have run many experiments and explored many new knowledge on autologous bone marrow stromal cell transplantation for central nervous system disorders. We have reported the novel aspects of their biological features and the utility of bioimaging technology such as MRI and optical imaging. This report shows the brief summary of these knowledge.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野:医歯薬学

科研費の分科・細目:外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード:神経再生、骨髄間質細胞、脊髄損傷、脳損傷、脳梗塞、再生医療

## 1. 研究開始当初の背景

いったん損傷された中枢神経は自己修復能をほとんど有さないため、分化能を有する幹細胞を移植することで失われた神経機能を回復させようとする神経再生の研究が、2000年以降、国内外の数多くの研究所で実

施されてきている。移植する幹細胞としてES細胞や神経幹細胞が以前から候補として挙げられているが、胚細胞を使用することによって生じる倫理問題、免疫反応、分化制御など、数多くの課題が残されており、臨床応用には時間を要することが予想される。これ

に対して、骨髄間質細胞 (bone marrow stromal cell; BMSC) は、自己骨髄から供給可能であることから、中枢神経の再生には最も安全で有益な細胞と考えられている。申請者らも、この点に注目して、2001 年から BMSC を使用した中枢神経の再生に関する研究を精力的に継続してきた。

現在、すでに韓国では脳梗塞患者に BMSC の移植が開始され、わが国においても脊髄損傷や脳梗塞患者に対する BMSC 移植の臨床試験が開始されようとしている。しかし、申請者らは拙速な臨床応用は危険であり、今後、この治療法を厳格な臨床試験を経てヒトへ臨床応用するためには、ヒトにおける①非侵襲的かつ効率的な BMSC の移植法、②移植された BMSC の生体イメージング法、③ BMSC 移植の効果判定法を確立することが肝要であると考えている。これらの方法論の確立により、初めてヒトにおける BMSC 移植が真に有益な治療法かどうかの評価可能になると考えられる。言い換えれば、本申請は、BMSC 移植の臨床応用を前提としたトランスレーショナルな前臨床的研究の提唱である。

## 2. 研究の目的

本プロジェクトでは、客観的に評価可能で安全な自己 BMSC 移植の臨床応用を目指すことを目標とする。

- (1) ヒトの脳や脊髄に BMSC を移植するにあたって最も効率的かつ非侵襲的な方法論を確立する。これまでの研究では、BMSC は主として直接投与、静脈内投与あるいは髄腔内投与により移植されてきた。しかし、各移植ルートにはそれぞれ短所が指摘されている。本研究ではバイオマテリアルであるフィブリンポリマーを細胞コンテナーとして利用して、脳や脊髄表面に BMSC を移植する方法論を確立する。この方法をラット脳梗塞や脊髄損傷モデルに実施して、神経症状の改善の有無を評価するとともに、BMSC の遊走、増殖、分化のプロセスを生体イメージング法および免疫染色などの手法によりその効果を検証する。
- (2) ヒトの脳や脊髄に BMSC を移植するにあたって、移植された BMSC を画像化する方法論を確立する。本研究では、BMSC を鉄製剤である SPIO で標識することにより、MRI を用いて移植された BMSC を経時的に追跡、画像化する方法論を確立する。小動物横高磁場 MRI 装置 (7T) を用いて、上記の方法で BMSC を移植されたラット脳および脊髄の画像化を実施する。この方法が経時的に BMSC がフィブリンポリマーから病変部に向かって遊走する過程を画像化できるかどうかを検証する。
- (3) ヒトの脳や脊髄に BMSC を移植するにあたって、移植によって神経機能が改善する過程を画像化する方法論を確立する。これまでの研究では、BMSC の移植によって神経症状が改善することのみが治療効果の判定基準として利用されてきた。しかしながら、本治療法をヒトに臨床応用するにあたっては客観的に神経機能の変化を評価する手段がなければ治療の功罪を判定することは不可能である。した

がって、本研究では、小動物用 PET 装置を利用することにより、BMSC を移植されたラット脳や脊髄における糖代謝や受容体結合能の変化を経時的に追跡、画像化する意義について検証する。トレーサーとして、FDG および FMZ を使用する予定である。

## 3. 研究の方法

### (1) 骨髄間質細胞の遊走メカニズムの解明

この研究では、骨髄間質細胞が中枢神経の損傷部に遊走するメカニズムを明らかにする。野生型マウスおよび CXCR4 ノックアウト・マウスからそれぞれ骨髄間質細胞を採取して継代培養する。それぞれの細胞が SDF-1 や CXCR4 を発現しているかどうかを蛍光免疫染色により検証する。

マウス脳梗塞モデル作成 1 週間後に骨髄間質細胞 (P2~P3) の細胞核を Hoechst33342 で蛍光標識して、ラット脳挫傷モデルの反対側大脳に定位的に移植する。4 週間後に大脳を摘出して野生型、CXCR4 ノックアウト・マウス由来の骨髄間質細胞が大脳に生着しているか、損傷部位に遊走しているかどうかを、蛍光顕微鏡を用いて観察する。

### (2) びまん性軸索損傷モデルの確立

この研究ではラット DAI モデルを pneumatic impactor を用いて作成する。脳損傷の評価は、MRI (T2 強調画像) による点状出血や high intensity area の数などにより実施する。また、摘出した大脳の肉眼所見 (クモ膜下出血の程度など) や組織学的評価も実施する。

### (3) びまん性軸索損傷モデルへの骨髄間質細胞の移植

ラット DAI モデルの作成 1 週間後に骨髄間質細胞を大脳線条体に定位的に移植する。移植後 4~8 週間にわたって経時的に水迷路試験を実施して、細胞移植群、非移植群の間で高次脳機能障害の改善に相違がないかどうかを検証する。

### (4) びまん性軸索損傷における骨髄間質細胞の挙動

この研究では、びまん性軸索損傷に暴露された大脳の中で、骨髄間質細胞がどのように生着・遊走するのか? 損傷された神経細胞や軸索の修復・再生にどのように関しているのか? を明らかにすることを目的としている。小動物用 7.0 テスラ MRI 装置を用いてラット大脳の冠状断像を経時的に撮像して、移植された骨髄間質細胞が脳内にどのように分布するのかを 1 週間ごとに観察する。移植 4~8 週間後に大脳を固定・摘出して BMSC の分布を検証する。MAP2 染色により軸索の損傷あるいは再生の程度を半定量的に評価するとともに、移植された細胞が神経細胞の表現型を獲得しているかどうかを蛍光免疫染色にて検証する。

### (5) ラット脊髄損傷モデルへの骨髄間質細胞の移植

この研究では、脊髄損傷における骨髄間質細胞移植の意義をこれまでになく手法で解明することを目的とする。ラット第 9 胸椎の椎弓を切除して脊髄硬膜を露出して pneumatic impactor を用いて脊髄に不完全損傷を作成す

る。1週間後に骨髄間質細胞(P2~P3)を脊髄に定位的に移植する。移植後4週間にわたって経時的に下肢運動機能をBBB scoreにより客観的に評価して、細胞移植群、非移植群の間で下肢機能障害の改善に相違がないかどうかを検証する。

#### (6) 損傷脊髄における骨髄間質細胞、損傷軸索の生体イメージング

この研究では、損傷脊髄に移植された骨髄間質細胞が1つの個体の中でどのような挙動を示し、神経細胞や軸索の修復にどのように関与しているのかを解明することを目的とする。小動物用7.0テスラMRI装置を用いて、ラット脊髄の矢状断を1週間ごとに経時的に撮像して、移植された細胞の個体内での挙動を連続的に観察する。また、移植4週間後に第3腰椎に椎弓切除を追加して、脊髄膨大部にマイクロインジェクターを用いて、微量のWGA-HRPを注入する。

#### (7) 損傷脊髄における骨髄間質細胞の挙動

移植4週間後に脊髄を固定・摘出して Prussian blue染色によりSPIO陽性細胞の分布を、蛍光顕微鏡によりHoechst33342陽性細胞の分布を検証する。摘出に先立って注入したWGA-HRPを発色させることにより、軸索の損傷あるいは再生の程度を半定量的に評価するとともに、移植された細胞が神経細胞の表現型を獲得しているかどうかを蛍光免疫染色にて検証する。これらのMRI・組織学的所見と下肢機能試験の結果との間に相関があるかどうかを最終的に検証する。

### 4. 研究成果

#### (1) BMSCの神経細胞保護機構の解明

マウス BMSC とマウス神経細胞の共培養実験系を確立した。この実験系を活用することにより、BMSC の約 25%が神経細胞そのものへ分化すること、約 30% が神経細胞と細胞融合することを世界で初めて証明した。また、BMSC は BDNF や NGF の産生を増加させることで、glutamate に暴露された神経細胞を保護して、アポトーシスを有意に抑制することも明らかとした。J Neurosci Res 誌(2008)に掲載された。

#### (2) ラットびまん性軸索損傷モデルの開発

びまん性脳損傷による高次脳機能障害をシミュレートするラット脳損傷モデルを確立した。このモデルでは、脳 MRI や免疫染色上、脳梁や側脳室に微小出血をきたし神経細胞の軸索が特異的に傷害されることを MRI、免疫染色などにより証明した。水迷路試験を行なうと短期記憶障害が発生していることが判明した。ラット脊髄損傷モデルにおける軸索の損傷を MRI や免疫染色で半定量的にトレースする技術を確立した。この結果は NeuroPathology 誌(2008)に掲載された。

#### (3) BMSCの軸索再生機構の解明

仔ラット脊髄スライスに移植した BMSC が matrix metalloprotease (MMP)などのタンパク分解酵素を産生して脊髄の基質を溶解させて、さらに NGFなどを産生して運動ニューロンからの軸索伸長を著明に促進する作用を有していることを世界で初めて証明した。この成果は Neurorehabil Neural

Repair 誌(2008)に掲載された。

#### (4) BMSC移植がびまん性軸索損傷による高次脳機能障害に及ぼす効果

高次脳機能障害を有するラットびまん性軸索損傷モデルを作成し、BMSCを大脳に定位的に移植した。その結果、高次脳機能が有意に改善すること、移植された BMSC は大脳皮質に生着して神経細胞に分化していること(図8)が明らかとなった。この成果は NeuroPathology 誌(2009)に掲載された。

#### (5) BMSCによる脊髄損傷修復機構の解明

本研究では蛍光を発する軸索トレーサーを用いることにより、ラット脊髄損傷モデルに移植された BMSC は下行性運動線維を保護したり再生を促進することで下肢の運動機能を改善させることが判明した。移植された BMSC は損傷脊髄の中で生着したのち、神経細胞に分化して宿主神経回路に統合されることを初めて証明した。この成果は Neurosurgery 誌(2009)に掲載された。

#### (6) G-CSFによるBMSC移植効果の増幅

この研究では、遺伝子組換え製剤で臨床にも使用されている granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)が BMSC の培養や移植効果にどのような効果と及ぼすのかを検討した。その結果、G-CSFは BMSC の細胞周期を修飾することで BMSC の増殖速度を最大で2倍に促進すること(図10)、BMSCによるNGFなどの神経栄養因子の産生を増加させることが判明した。また、G-CSFで培養した BMSC をマウス脳梗塞モデルに移植すると、神経症状の回復がさらに促進されることを示した。この成果は Cytokine 誌(2009)に掲載された。

#### (7) 中枢神経疾患におけるティッシュエンジニアリングの効果

細胞移植を考慮する場合、細胞懸濁液だけを移植するよりもバイオマテリアルとともに移植すると細胞の生着が良好であることが他臓器の研究で知られているが、中枢神経疾患ではその意義は不明である。そこで、ラット大脳脳挫傷モデル、ラット脊髄損傷モデルにおいて BMSC をフィブリンとともに脳あるいは脊髄内へ移植した。その結果、フィブリンとの移植は神経症状の改善、移植細胞の生着にきわめて良好な効果をもたらすことが判明した(図11, 図12)。これらの成果はそれぞれ J Neurosurg 誌(2009), NeuroPathology 誌(2009)に掲載された。

#### (8) 温度感受性ポリマーによるBMSC移植

上記の研究をもとに、生体に由来しない新規ポリマーによるティッシュエンジニアリングの有用性について検討した。マウス脳梗塞モデルの脳表面へ BMSC とともに接着させると、BMSC が脳内に侵入して生着することが判明した。非侵襲的な BMSC 移植の手段として期待される。現在、Neurosurgery 誌(2010)に掲載された。

#### (9) ナノテクノロジーを用いた BMSC の生体イメージング法の開発

長波長の近赤外光の蛍光を発生するナノ粒子で BMSC を標識したのち、ラット脳梗塞

モデルに定位的に移植した。移植された BMSC は移植 2~5 週間後にわたって頭皮上から生体光イメージング法にて観察することが可能であった。移植細胞を光イメージング法にて非侵襲的に観察した世界で初めての報告である。現在、Neurosurgery 誌(2011)に掲載された。

#### (10)ROCK 阻害薬による脊髄損傷における BMSC 移植効果の増強について

ラット脊髄損傷モデルに BMSC を移植するとともに、Rho kinase inhibitor (ROCK 阻害薬)である fasudil を投与すると、神経症状の改善において相応効果はみられなかったものの、脊髄の下行性運動繊維の軸索再生が有意に促進されることが判明した。Neuropathology 誌(2010)に掲載された。

#### (11)G-CSF の高齢者由来 BMSC の生物学的活性の増強について

若年および高齢のラットから採取・培養した BMSC の老化マーカー、増殖スピード、神経栄養因子の産生能を比較したところ、高齢ラット由来の BMSC にて生物学的活性が低下していることが判明した。ラット脳挫傷モデルにそれぞれの BMSC を移植しても、神経症状の改善に明らかな差が認められた。しかしながら、高齢ラット由来の BMSC を G-CSF とともに培養すると、これらの生物学的特性が若年ラット由来の BMSC と同等なレベルまで上昇することが判明した。この成果を現在、Cytokine 誌に投稿中である。

#### (12)BMSC の臨床応用のための動物タンパクを用いない細胞培養法の確立

この研究では、ヒト BMSC を従来の方法で培養した場合(FCS 群)と、ヒト濃厚血小板製剤で培養した場合(PL 群)の生物学的特性、ラット脳梗塞に移植した場合の神経症状の推移、MRI 上での遊走能などに変化がないかどうかを検討した。その結果、BMSC はヒト濃厚血小板製剤で培養されても、その生物学的特性を失わず、*in vitro* での神経細胞への分化能、神経栄養因子の産生能、ラット脳梗塞モデルにおける遊走能、神経症状の回復促進作用などに全く遜色がないことが判明した。これらの結果は、現在、Neurosurgery 誌(2011)に掲載された他、Translat Stroke Res 誌、Cell Transplantation 誌に投稿中である。

#### (13)安全かつ効率的な BMSC 移植ルートの検証

ラット BMSC をラット脳梗塞モデルに直接移植した場合、経静脈的に移植した場合の神経症状の推移を観察するとともに、移植した BMSC を光イメージングにて追跡した。その結果、経静脈的に移植した場合は神経症状の有意な改善はみられず、光イメージングでも脳内に BMSC を確認することはできなかった。これに対して、BMSC を直接移植した場合は神経症状が有意に回復したほか、光イメージングにおいても脳梗塞周囲に BMSC が集積していく様子が確認された。現在、この成果を Exp Neurol 誌に投稿中である。

#### (14)慢性脳循環不全における BMSC 移植の治療効果

ラット両側頸動脈閉塞モデルは大脳白質に組織障害を招来して記憶学習障害をきたす

ことが古くから知られている。この研究では、本モデルに BMSC を移植して Morris の水迷路試験による治療効果の検証を行なった。その結果、BMSC 移植はラットの障害された記憶学習障害を有意に改善することが判明した。この成果は Dement Geriatr Cogn Disord 誌(2010)に掲載された。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 25 件)

- 1) Sugiyama T, Kuroda S, Takeda Y, Nishio M, Ito M, Shichinohe H, Koike T: Therapeutic impact of human bone marrow stromal cells (hBMSC) expanded by animal serum-free medium for cerebral infarct in rats. Neurosurgery 2011 Feb 9 [Epub ahead of print] (査読あり)
- 2) 黒田 敏、宝金清博：脳梗塞再生医療の展望。 Medical Practice 28:681-684, 2011 (査読あり)
- 3) Sugiyama T, Kuroda S, Osanai T, Shichinohe H, Kuge Y, Ito M, Kawabori M, Iwasaki Y: Near infrared fluorescence labeling allows non-invasive tracking of bone marrow stromal cells transplanted into rat infarct brain. Neurosurgery 2011 Jan 6 [Epub ahead of print] (査読あり)
- 4) Hokari M, Kuroda S, Iwasaki Y: Pretreatment with the cyclosporine derivative, NIM811, reduces delayed neuronal death in the hippocampus after transient forebrain ischemia. J Pharm Pharmacol 62:485-490, 2010 (査読あり)
- 5) Osanai T, Kuroda S, Yasuda H, Chiba Y, Maruichi K, Hokari M, Sugiyama T, Shichinohe H, Iwasaki Y: Non-invasive transplantation of bone marrow stromal cell for ischemic stroke: Preliminary study using a thermoreversible gelation polymer (TGP) hydrogel. Neurosurgery 66:1140-1147, 2010 (査読あり)
- 6) Hokari M, Kuroda S, Kinugawa S, Ide T, Tsutsui H, Iwasaki Y: Overexpression of mitochondrial transcription factor A (TFAM) ameliorates delayed neuronal death due to transient forebrain ischemia in mice. Neuropathology 30:401-407, 2010 (査読あり)
- 7) Chiba Y, Kuroda S, Shichinohe H, Hokari M, Osanai T, Maruichi K, Yano S, Hida K, Iwasaki Y: Synergistic effects of bone marrow stromal cells and a Rho kinase (ROCK) inhibitor, Fasudil on axon regeneration in rat spinal cord injury. Neuropathology 30:241-250, 2010 (査読あり)
- 8) Shichinohe H, Kuroda S, Sugiyama T, Ito M, Kawabori M: Bone marrow stromal cell transplantation attenuates cognitive dysfunction due to chronic cerebral ischemia in rats. Dement Geriatr Cogn Disord 30:293-301, 2010 (査読あり)
- 9) 川堀真人、黒田 敏、七戸秀夫、宝金清博：脳梗塞をターゲットとした再生医療における最適な細胞移植法。再生医療 9: 477-486, 2010 (査読あり)

- 10) 黒田 敏、七戸秀夫、杉山 拓、伊東雅基、川堀真人、千葉泰弘、長内俊也、丸一勝彦、宝金清博、岩崎喜信：脳卒中に対する骨髄間質細胞移植研究の現状と課題。脳卒中 32:532-537, 2010 (査読あり)
  - 11) 杉山 拓、伊東雅基、七戸秀夫、黒田敏：中枢神経再生におけるバイオマターニング。再生医療 9:65-71, 2010 (査読あり)
  - 12) Yasuda H, Kuroda S, Shichinohe H, Kamei S, Kawamura R, Iwasaki Y: Biodegradable fibrin scaffold enhances survival, migration and differentiation of transplanted bone marrow stromal cells in cortical freezing injury model of rats. J Neurosurg 112:336-344, 2010 (査読あり)
  - 13) Maruichi K, Kuroda S, Chiba Y, Hokari M, Shichinohe H, Hida K, Iwasaki Y: Transplanted bone marrow stromal cells improves cognitive dysfunction due to diffuse axonal injury in rats. Neuropathology 29:422-432, 2009 (査読あり)
  - 14) Maruichi K, Kuroda S, Chiba Y, Hokari M, Shichinohe H, Hida K, Iwasaki Y: Graded model of diffuse axonal injury for studying head injury-induced cognitive dysfunction in rats. Neuropathology 29:132-139, 2009 (査読あり)
  - 15) Shichinohe H, Kuroda S, Maruichi K, Osanai T, Sugiyama T, Chiba Y, Yamaguchi A, Iwasaki Y: Bone marrow stromal cells and bone marrow-derived mononuclear cells – Which are suitable as cell source of transplantation for mice infarct brain? Neuropathology 2009 Sep 7. [Epub ahead of print] (査読あり)
  - 16) Chiba Y, Kuroda S, Maruichi K, Osanai T, Hokari M, Yano S, Shichinohe H, Hida K, Iwasaki Y: Transplanted bone marrow stromal cells promote axonal regeneration and improve motor function in rat spinal cord injury model. Neurosurgery 64:991-1000, 2009 (査読あり)
  - 17) Hokari M, Kuroda S, Chiba Y, Maruichi K, Iwasaki Y: Synergistic effects of granulocyte-colony stimulating factor on bone marrow stromal cell transplantation for mice cerebral infarct. Cytokine 46:260-266, 2009 (査読あり)
  - 18) Shichinohe H, Kuroda S: Bone marrow stromal cell transplantation for cerebral infarction – recent advances and perspective. Res Adv in Stroke 1:23-35, 2009 (査読あり)
  - 19) Itosaka H, Kuroda S, Shichinohe H, Yasuda H, Yano S, Kamei S, Kawamura R, Hida K, Iwasaki Y: Fibrin matrix provides a suitable scaffold for bone marrow stromal cells transplanted into injured spinal cord – A novel material for CNS tissue engineering. Neuropathology 29:248-257, 2009 (査読あり)
  - 20) Aoyama T, Hida K, Kuroda S, Seki T, Yano S, Shichinohe H, Iwasaki Y: Edaravone (MCI-186) scavenges reactive oxygen species and ameliorates tissue damage in mice spinal cord injury model. Neurol Med Chir (Tokyo) 48:539-545, 2008 (査読あり)
  - 21) Shichinohe H, Kuroda S, Tsuji S, Yamaguchi S, Yano S, Lee JB, Kobayashi H, Hokari M, Hida K, Kikuchi S, Iwasaki Y: Bone marrow stromal cells differentiate into neurons and promote axon elongation in spinal cord slice cultures: Their role in cell transplantation therapy for spinal cord injury. Neurorehabil Neural Repair 22:447-457, 2008 (査読あり)
  - 22) Hokari M, Kuroda S, Shichinohe H, Yano S, Hida K, Iwasaki Y: Bone marrow stromal cells protect and repair damaged neurons through multiple mechanisms. J Neurosci Res 86:1024-1035, 2008 (査読あり)
  - 23) 千葉泰弘、黒田 敏、穂刈正昭、矢野俊介、飛騨一利、岩崎喜信：骨髄間質細胞を用いた損傷脊髄の再生。リハビリテーション医学 45:356-360, 2008 (査読なし)
  - 24) 長内俊也、黒田 敏、岩崎喜信：中枢神経再生におけるバイオマテリアルの役割。再生医療 7:77-82, 2008 (査読あり)
  - 25) 黒田 敏：ラボから急性期脳梗塞の治療へーラジカルスカベンジャーと骨髄細胞移植。脳卒中 30:875-879, 2008 (査読なし)
- [学会発表] (計 27 件)
- 1) Ito M et al. “Serial Magnetic Resonance Tracking of Human Bone Marrow Stromal Cells Transplanted into Infarct Brain of Rats – Validity of Cell Expansion in Animal Serum-Free Medium” 第60回米国神経外科コンgres、2010.10.16、San Francisco
  - 2) Kawabori M et al. “Direct or Intravenous Delivery of Bone Marrow Stromal Cells - Which is Better Route for Ischemic Stroke?” 第60回米国神経外科コンgres、2010.10.16、San Francisco
  - 3) 黒田 敏ら「脳卒中に対する骨髄間質細胞移植研究の現状と課題」第35回日本脳卒中学会、2010.04.15、盛岡
  - 4) 杉山 拓、黒田 敏ら「Animal serum-free mediumで培養したヒト骨髄間質細胞の脳梗塞治療における有用性 - in vivo study」第35回日本脳卒中学会、2010.04.15、盛岡
  - 5) 七戸秀夫ら「慢性脳循環不全+骨髄間質細胞移植モデルにおける記憶学習障害の改善」第9回日本再生医療学会、2010.3.18-19、広島
  - 6) 杉山 拓ら「ヒト骨髄間質細胞のラット脳梗塞モデルにおける治療効果の検討」第9回日本再生医療学会、2010.3.18-19、広島
  - 7) 川堀真人ら「ラット脳梗塞モデルへの骨髄間質細胞の最適な移植経路」第9回日本再生医療学会、2010.3.18-19、広島
  - 8) 黒田 敏ら「骨髄間質細胞における中枢神経再生の治療戦略」第10回脳血管疾患治療研究会、2010.2.27、東京

- 9) Shichinohe H et al. "Bone marrow stromal cell transplantation for chronic cerebral ischemia model" International Stroke Conference 2010, 2010.2.24-26, San Antonio, USA
  - 10) 黒田 敏ら「脳梗塞の病態と外科治療」第3回脳卒中撲滅講演会、2010.1.31, 奈良
  - 11) 穂刈正昭ら「Mitochondrial transcription factor Aは虚血による神経細胞障害を軽減する」日本脳循環代謝学会、2009.11.06-07、東京
  - 12) 黒田 敏ら「自己骨髄細胞による損傷脊髄の再生」日本脊髄障害医学会総会、2009.11.06-07、札幌
  - 13) 黒田 敏ら「骨髄間質細胞における中枢神経再生の治療戦略」第9回ブレインアタックカンファレンス研究会、2009.10.30, 福岡
  - 14) 黒田 敏ら「骨髄間質細胞における中枢神経再生の治療戦略」第12回浜松脳神経障害とフリーラジカル研究会、2009.7.8, 浜松
  - 15) Chiba Y et al. "Transplanted bone marrow stromal cells promote axonal regeneration and improve motor function in rat spinal cord injury" American Association of Neurological Surgeons, 2009.04.26- 05.01, Chicago
  - 16) Maruichi K et al. "Transplanted bone marrow stromal cells improve cognitive dysfunction due to diffuse axonal injury in rats" American Association of Neurological Surgeons, 2009.04.26- 05.01, Chicago
  - 17) 黒田 敏ら「脳卒中に対する骨髄間質細胞移植研究の現状と課題」日本脳卒中学会、2009.03.20-22、松江
  - 18) Kuroda S et al. "Bone marrow stromal cell transplantation for central nervous system disorders" International Symposium for Future Drug Discovery and Medical Care, 2009.03.13-14, Sapporo
  - 19) 杉山 拓ら「長波長蛍光物質で標識した骨髄間質細胞の頭蓋内光イメージング」日本再生医療学会、2009.03.05-06
  - 20) 丸一勝彦ら「骨髄間質細胞の移植はびまん性軸索損傷による高次脳機能障害を改善する」日本再生医療学会、2009.03.05-06、東京
  - 21) 長内俊也ら「骨髄間質細胞移植のバイオマテリアルとしてのMebiol gelの有用性について」日本再生医療学会、2009.03.05-06、東京
  - 22) 千葉泰弘ら「塩酸フラスジルは脊髄損傷に対する骨髄間質細胞の移植効果を増強するか？」日本再生医療学会、2009.03.05-06、東京
- 1) Maruichi K, Kuroda S, Chiba Y, Osanai T, Sugiyama T, Hokari M, Hida K, Iwasaki Y: Transplanted bone marrow stromal cells improves cognitive dysfunction due to diffuse axonal injury in rats. Tamaki N and Kuge Y (ed) Molecular Imaging for Integrated Medical Therapy and Drug Development pp158-164, Springer, 2010
  - 2) Chiba Y, Kuroda S, Maruichi K, Osanai T, Hokari M, Yano S, Shichinohe H, Hida K, Iwasaki Y: Beneficial effects of bone marrow stromal cell transplantation on axonal regeneration in injured spinal cord. Tamaki N and Kuge Y (ed) Molecular Imaging for Integrated Medical Therapy and Drug Development pp152-157, Springer, 2010
  - 3) Osanai T, Kuroda S, Yasuda H, Chiba Y, Maruichi K, Hokari M, Sugiyama T, Shichinohe H, Iwasaki Y: Thermoreversible gelation polymer (TGP) hydrogel as a degradable scaffold for bone marrow stromal cell transplantation. Tamaki N and Kuge Y (ed) Molecular Imaging for Integrated Medical Therapy and Drug Development pp145-151, Springer, 2010
  - 4) Sugiyama T, Kuroda S, Osanai T, Maruichi K, Chiba Y, Shichinohe H, Kuge Y, Tamaki N, Iwasaki Y: Non-invasive optical tracking of bone marrow stromal cells transplanted into rat cerebral infarct. Tamaki N and Kuge Y (ed) Molecular Imaging for Integrated Medical Therapy and Drug Development pp139-144, Springer, 2010
  - 5) Kuroda S, Kuge Y, Tamaki N, Iwasaki Y: Bone marrow stromal cell transplantation for central nervous system disorders – Perspective for translational research and clinical application. Tamaki N and Kuge Y (ed) Molecular Imaging for Integrated Medical Therapy and Drug Development pp126-138, Springer, 2010

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計 0件)
- 取得状況 (計 0件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

飛驒 一利 (HIDA KAZUTOSHI)  
北海道大学・大学院医学研究科・准教授  
研究者番号 10238305

(2)研究分担者

黒田 敏 (KURODA SATOSHI)  
北海道大学・北海道大学病院・講師  
研究者番号 10301904  
七戸 秀夫 (SHICHINOHE HIDEO)  
北海道大学・北海道大学病院・助教  
研究者番号 80374479  
岩崎 喜信 (IWASAKI YOSHINOBU)  
北海道大学・大学院医学研究科・名誉教授  
研究者番号 00113522

(3)連携研究者

なし

〔図書〕 (計6件)

- 1) Maruichi K, Kuroda S, Chiba Y, Osanai T, Sugiyama T, Hokari M, Hida K,