

## 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 25 年 6 月 3 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22791357

研究課題名（和文） 骨髄幹細胞による脳内免疫調節を介した神経救済の機構解明

研究課題名（英文） Neuroprotective mechanism of bone marrow mesenchymal stem cells via immune regulation of brain

研究代表者

大滝 博和（OHTAKI HIROKAZU）

昭和大学・医学部・助教

研究者番号：20349062

研究成果の概要（和文）：骨髄間葉系幹細胞(MSCs)はマクログリアと協力し神経細胞死を抑制することが示唆されている。しかし、MSCs が直接炎症を抑制しているか十分に分かっていない。本研究は *in vitro* のマクログリアと hMSCs の混合培養およびマウス脊髄損傷モデルを用いて hMSCs の有用性を調べた。その結果、hMSCs は炎症マーカーの NO を細胞数依存的に抑制した。さらに、脊髄損傷 1 日後に hMSCs を移植すると運動機能と損傷体積を有意に改善した。

研究成果の概要（英文）：It has been suggested that mesenchymal stem cells (MSCs) suppress neuronal injury by collaboration with microglial cells. However, there are still unclear that the effects are direct regulation. In present study, we determined effect of hMSCs on *in vitro* mixed culture and *in vivo* spinal cord injury (SCI) model. Resulting, hMSCs decreased an inflammation marker, NO in the cell number dependent fashion. Moreover, implantation of the hMSCs one day after SCI decreased significantly motor deficit and injury volume.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012 年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

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：実験脳外科学

## 1. 研究開始当初の背景

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。当初、MSCs は再生医療のツールとして注目されていたが、それ以外に免疫調節作用が近年着目されている。この作用は MSCs がレシピエント内の細胞と協調し損傷治癒を誘導すると考えられている。特に報告者は脳虚血の後に MSCs が移植されたとき脳内の食細胞(マイ

クログリア/マクロファージ)と協調し神経細胞死を抑制することを報告した。しかし、MSCs と生体の細胞の相互作用の情報がどのように制御されているか皆無に等しい。

## 2. 研究の目的

本研究は MSCs の神経細胞死抑制機構を明らかにするとともに MSCs が神経損傷時にどのようなコミュニケーションをとっているのか？ことを解明することを目的とする。

## 3. 研究の方法

(1) MSCs の培養：ヒト MSCs はテキサス A & M

再生医療研究所(Darwin J Prockop 教授)より米国 NIH のグラントのサポートにより贈与された。基本培養は低密度培養法を用い、細胞培養は  $\alpha$ MEM に 20% ウシ血清を加えた培地を基本培地として使用した(Ohtaki et al 2008 PNAS)。

(2) MSCs とマイクログリア細胞株 BV-2 の混合培養: 混合培養前日に 6 ウェルのプレートに MSCs ( $5 \times 10^4$ – $2 \times 10^5$ ) を加えた。次の日、培地を 1% 血清を含む DMEM に交感しあらかじめ培養しておいた BV-2 ( $1 \times 10^6$ ) を加えた。直ちに IFN $\gamma$ , IL-4 もしくは vehicle を加え最大 48 時間混合培養した。培養上清は NO の測定に用いた。

(3) 成体マイクログリア初代培養: マウスを麻酔下にて冷生食で還流し血液を除去した。脳と上部脊髄を取り出し HBSS でホモジネートした。Percoll を用いた密度勾配法にてマイクログリアリッチな分画を集め、10% 血清を含む DMEM を基本培地として培養した。

#### (4) 脊髄損傷モデルの作成

マウスはセボフレンの全身麻酔下で胸椎 10–11 間の椎間をナイフで切断した。消毒・縫合後、損傷を神経麻痺を確認した。次の日、一部のマウスは胸椎 11–12 番椎間に hMSCs ( $5 \times 10^5$ ) 移植した。経時的に運動麻痺、積水損傷領域を調べた。

#### 4. 研究成果

(1) hMSCs と BV-2 の混合培養: BV-2 は IFN $\gamma$  を暴露した時、酸化ストレスメディエーターの NO 産生、炎症性サイトカインの IL-1 $\beta$  および TNF $\alpha$  産生を増加し、いわゆる古典的活性化様の変化を示した。一方、IL-4 を加え培養すると、BV-2 は抗炎症性の成長因子 IGF-1 産生、Ym1 や CD206 の増加を認め、代替経路型活性化様の変化を示した。hMSCs と BV-2 を混合培養したところ、hMSCs は BV-2 の IFN $\gamma$  暴露による NO 産生を細胞数依存的に抑制した。一方、hMSCs は IL-4 存在下における BV-2 の IGF-1 の産生もまた抑制した。このことは、hMSCs は抗炎症作用というより免疫調節作用に寄与している可能性を示唆した。加えて、同実験を変性 hMSCs およびヒト線維芽細胞を用いたところ、変性 hMSCs では上記のような作用が全く認められず、ヒト線維芽細胞では、hMSCs に比べ有意に低い応答であった。これは viable hMSCs が本作用に重要であることを示唆する。

(2) 成体初代マイクログリアのサイトカインによる応答性: 上記作用が生体内のマイクログリアにおいても再現できるか調べる目的として成体マウスよりマイクログリアを単離し初代培養系を確立した。初代培養マイクログリアは単離後はアメーバー様のいわゆる M1 タイプの形態を示すが培養日数に従い突起を伸ばした M2 もしくは resting タイプの形態を示した。これらの培養法ではマイ

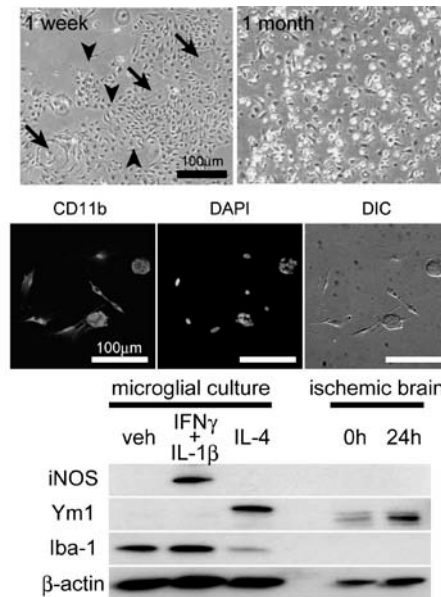


図1 培養初代マイクログリアの特異性の確認

クログリアマーカーの CD11b 陽性の細胞が 95% を示し、またほかのマイクログリアマーカーの Iba-1 が immunoblotting で確認された(図1)。さらに本培養細胞は BV-2 と同様に IFN $\gamma$  および IL-4 に応答した(図1)。

神経炎症時におけるこれら細胞の応答を調べるために野生型および IL-1 KO マウスから得たマイクログリアを用いてサイトカインの応答を調べた。その結果、IL-1 KO マウスより得たマイクログリアは IFN $\gamma$  暴露による M1 タイプへの活性化だけでなく IL-4 曝露による M2 タイプの活性化も抑制された。この結果は炎症性サイトカインの IL-1 は炎症を増悪する M1 だけでなく組織修復、再生にかかわる M2 の活性化に対しても重要であることを明らかにした。

(3) hMSCs と初代マイクログリアの混合培養: 次に hMSCs が BV-2 と同様に初代マイクログリアの M1 タイプの活性化を抑制するか調べた。また、同時に初代マクロファージと比較し両者の違いを調べた。初代マイクログリアを IFN $\gamma$ /IL-1 $\beta$  暴露し M1 タイプに活性化し、その際の NO 産生を hMSCs の有無により比べたところ hMSCs の存在下では NO 産生が有意に低下し BV-2 と同様に hMSCs の抗炎症作用が確認された。

(4) 脊髄損傷後の IL-1 の関与: 培養マイクログリアにおける IL-1 の影響を脊髄損傷モデルにより in vivo で調べた。脊髄損傷後、炎症性サイトカインの TNF $\alpha$  は直ちに増加した。しかし、IL-1 KO はその増加が認められなかった。一方、M2 タイプのマイクログリアのマーカーである Ym1 は脊髄損傷後 3 日目より増加した。しかし、IL-1 KO マウスは M2 タイプのマイクログリアの増加も抑制された。この結果は in vitro の培養細胞と同様であ

った。

(5) 脊髄損傷モデルに対する hMSCs の移植効果：最後に脊髄損傷に対する hMSCs の効果を調べた。脊髄損傷 1 日後に hMSCs を移植すると損傷 7 日目までに有意に運動機能および損傷体積の改善が認められた。また、炎症性サイトカインは hMSCs の投与により有意に減少し、抗炎症性サイトカインの IL-4 は有意に増加した。この結果は hMSCs が炎症の抑制を介して脊髄損傷を抑制していることを示唆する。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 14 件)

- (1) Ohtaki H, Tsumuraya T, Song D, Sato A, Ohara K, Miyamoto K, Nakano H, Kiriyaama K, Dohi K, Hiraizumi H, Matsunaga M, Shioda S Establishment and Characterization of Primary Adult Microglial Culture in Mice. *Acta Neurochir Suppl*. 査読あり, 2013 118:49-54. doi: 10.1007/978-3-7091-1434-6\_8.
- (2) Miyamoto K, Ohtaki H, Dohi K, Tsumuraya T, Nakano H, Kiriyaama K, Song D, Aruga T, Shioda S Edaravone Increases Regional Cerebral Blood Flow After Traumatic Brain Injury in Mice. *Acta Neurochir Suppl*. 査読あり, 2013 118 : 103-9. doi: 10.1007/978-3-7091-1434-6\_18.
- (3) Miyamoto K, Ohtaki H, Dohi K, Tsumuraya T, Song D, Kiriyaama K, Satoh K, Shimizu A, Aruga T, Shioda S Therapeutic Time Window for Edaravone Treatment of Traumatic Brain Injury in Mice. *BioMed Res Int*. 査読あり, 2013 Article ID 379206, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/379206>
- (4) Ohtaki H, Ohara K, Song D, Miyamoto K, Tsumuraya T, Yofu S, Dohi K, Tanabe S, Sasaki S, Uchida S, Matsunaga M, Shioda S. Accumulation of autofluorescent storage material in brain is accelerated by ischemia in chloride channel 3 gene-deficient mice. *J Neurosci Res*. 査読あり, 2012 90 (11) : 2163-72. doi:10.1002/jnr.23110.
- (5) Sato A, Ohtaki H, Tsumuraya T, Song D, Ohara K, Asano M, Iwakura Y, Atsumi T, Shioda S. Interleukin-1 participates in the classical and alternative activation of microglia/macrophages after spinal cord injury. *J Neuroinflammation*. 査読あり, 2012 7; 9:65. doi: 10.1186/1742-2094-9-65.
- (6) Nakamachi T, Farkas J, Watanabe J, Ohtaki H, Dohi K, Arata S, Shioda S. Role of PACAP in neural stem/progenitor cell and astrocyte--from neural development to neural repair. *Curr Pharm Des*. 査読あり, 2011 17(10) : 973-84.
- (7) Matsuoka T, Takaki A, Ohtaki H, Shioda S. Early changes to oxidative stress levels following exposure to formaldehyde in ICR mice. *J Toxicol Sci*. 査読あり, 2010 35(5):721-30.
- (8) Mihara Y, Dohi K, Yofu S, Nakamachi T, Ohtaki H, Shioda S, Aruga T. Expression and localization of the orexin-1 receptor (OX1R) after traumatic brain injury in mice. *J Mol Neurosci*. 査読あり, 2011 43(2) : 162-8. doi: 10.1007/s12031-010-9438-6.
- (9) Dohi K, Ohtaki H, Nakamachi T, Yofu S, Satoh K, Miyamoto K, Song D, Tsunawaki S, Shioda S, Aruga T. Gp91phox (NOX2) in classically activated microglia exacerbates traumatic brain injury. *J Neuroinflammation*. 査読あり, 2010 26 ; 7:41. doi:10.1186/1742-2094-7-41.
- (10) Ohtaki H, Satoh A, Nakamachi T, Yofu S, Dohi K, Mori H, Ohara K, Miyamoto K, Hashimoto H, Shintani N, Baba A, Matsunaga M, Shioda S. Regulation of oxidative stress by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) mediated by PACAP receptor. *J Mol Neurosci*. 査読あり, 2010 42(3):397-403. doi: 10.1007/s12031-010-9350-0.
- (11) Mori H, Nakamachi T, Ohtaki H, Yofu S, Sato A, Endo K, Iso Y, Suzuki H, Takeyama Y, Shintani N, Hashimoto H, Baba A, Shioda S. Cardioprotective effect of endogenous pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide on Doxorubicin-induced cardiomyopathy in mice. *Circ J*. 査読あり, 2010 74(6):1183-90.
- (12) Ohtaki H, Yofu S, Nakamachi T, Satoh K, Shimizu A, Mori H, Sato A, Iwakura Y, Matsunaga M, Shioda S. Nucleoprotein Diet Ameliorates Arthritis Symptoms in Mice Transgenic for Human T-Cell Leukemia Virus Type I (HTLV-1). *J Clin Biochem Nutr*. 査読あり, 2010 46(2):93-104. doi: 10.3164/jcbrn.09-61.
- (13) Dohi K, Satoh K, Nakamachi T, Ohtaki H, Yofu S, Nakamura S, Shioda S, Aruga T. Novel free radical monitoring in patients with neurological emergency diseases. *Acta Neurochir Suppl*. 査読あり, 2010 106 : 315-9. doi:10.1007/978-3-211-98811-4\_59.
- (14) Nakamachi T, Ohtaki H, Yofu S, Dohi K, Watanabe J, Mori H, Sato A, Hashimoto H, Shintani N, Baba A, Shioda S. Endogenous pituitary adenylate cyclase activating polypeptide is involved in suppression of edema in the ischemic brain. *Acta Neurochir Suppl*. 査読あり, 2010

〔学会発表〕(計45件)

- (1) Kiriyama K, Ohtaki H, Kobayashi N, Satoh K, Matsunaga M, Shioda S Protective effect of a nucleoprotein diet in a mouse model of MPTP-induced Parkinson's disease The Tenth International Catecholamine Symposium (XICS) 2012/9/9-13 (Pacific Grove, CA, USA)
- (2) 塩田 清二, 中町 智哉, 大滝 博和, 荒田 悟, 小川 哲郎 ストレス緩和の神経科学(シンポジウム)第35回日本神経科学大会 2012/9/18-21(名古屋)
- (3) Ohtaki H, Song D, Dohi K, Miyamoto K, Tsumuraya T, Miyazato M, Shioda S EFFECT OF ADULT HUMAN BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELLS TRANSPLANTED INTO INTRA-ARTERIAL AND INTRA-VEINOS AFTER ISCHEMIA Neuroscience 2012 2012/10/13-17 (New Orleans, LA, USA)
- (4) Ohtaki H, Song D, Nakano H, Tsumuraya T, Miyamoto K, Miyazato M, Hiraizumi Y, Shioda S COMPARISON OF INTRA-ARTERIAL AND INTRA-VEINOS TRANSPLANTATION OF HUMAN BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELLS SUPPRESSED ISCHEMIC NEURONAL CELL DEATH.International Society for Stem cell Research (ISSCR) 10th Annual Meeting 2012/6/13-16 (Yokohama, Japan)
- (5) Song D, Ohtaki H, Tsumuraya T, Nakano H, Hiraizumi Y, Inoue T, Shioda S STEM CELL CHARACTERISTICS OF HUMAN MSCS IN DIFFERENT PASSAGES International Society for Stem cell Research (ISSCR) 10th Annual Meeting 2012/6/13-16 (Yokohama, Japan)
- (6) Ohtaki H, Sato A, Tsumuraya T, Song D, Miyamoto K, Ohara K, Asano M, Iwakura Y, Atsumi T, Shioda S Interleukin-1 (IL-1) may contribute to develop classical and alternative activation of microglia/macrophages after spinal cord injury. 11th International Society of Neuroimmunology Congress 2012/11/4-8 (Boston, MA, USA)
- (7) Dohi K, Miyamoto K, Satoh K, Nakamura S, Ohtaki H, Shioda S, Aruga T. Oxidant and Antioxidant Levels During Brain Hypothermia Therapy After Cardiopulmonary Resuscitation 2012 アメリカ心臓病学会 2012/11/4-8 (Chicago, USA)
- (8) Tanaka S, Ishii A, Ohtaki H, Shioda S, Yoshida T, Numazawa S. Activated microglia induced animal model of Parkinson's disease, but not in IL-1 knockout mouse. 8th FENS 2012/11/4-8 (Barcelona, Spain)
- (9) 圓谷智海、大滝博和、渥美敬、塩田清二 脊髄損傷マウスに対するヒト骨髄由来間葉系幹細胞の有用性および PACAP を介する作用機序の解明 第113回昭和医学会例会 2012/9/29(東京)
- (10) 小原賢司, 大滝博和, 渥美敬, 塩田清二 Chloride channel 3 遺伝子欠損マウスにおける脳虚血モデルによる脳内の Autofluorescent storage material (ASM) 発現の増加に対する検討 第59回昭和医学会総会 2012/12/1(東京)
- (11) 大滝博和、塩田清二 骨髄間葉系幹細胞の神経損傷抑制機構に関わる神経ペプチド PACAP (シンポジウム) 第118回日本解剖学会総会・全国学術集会 2013/3/28-30 (高松・香川)
- (12) 大滝博和、宋丹丹、宮本和幸、宮里穂久美、土肥謙二、平泉裕、塩田清二 経静脈および動脈系を介したヒト骨髄間葉系幹細胞移植によるマウス脳梗塞抑制効果の比較) 第118回日本解剖学会総会・全国学術集会 2013/3/28-30 (高松・香川)
- (13) Song D, Ohtaki H, Tsumuraya T, Sato A, Hiraizumi Y, Inoue T, Shioda S Stem cell characteristics and anti-inflammation properties of hMSCs in different passages 第118回日本解剖学会総会・全国学術集会 2013/3/28-30 (高松・香川)
- (14) 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)
- (15) 桐山恵介、大滝博和、小林夏季、松永政司、塩田清二 核タンパク質のパーキンソン病モデル動物に対する予防効果の検討第6回核酸・核タンパク機能性研究会学術集会 第6回核酸・核タンパク機能性研究会学術集会 2011/8/8 (恵庭・北海道)
- (16) Miyamoto K, Ohtaki H, Dohi K, Song D, Tsumuraya T, Nakano H, Kiriyama K, Aruga T, Shioda S. Therapeutic time window of edaravone on traumatic brain injury in mice. Brain Edema 2011 2011/10/22- 2011/10/24 (Tokyo)

- (17) Ohtaki H, Song D, Nakano H, Miyamoto K, Tsumuraya T, Dohi K, Prockop DJ, Shioda S Anti-inflammatory effect of human MSCs on global ischemia. Brain Edema 2011 2011/10/22-2011/10/24 (Tokyo)
- (18) Ohtaki H Neuroprotection of hMSCs on CNS diseases Texas A&M Invited Seminar (招待講演) 2011/11/10 (Temple, TX, USA)
- (19) Miyamoto K, Ohtaki H, Dohi K, Song D, Tsumuraya T, Nakano H, Kiriyaama K, Kageyama H, Aruga T, Shioda S. Edaravone suppressed secondary neuronal cell damage after traumatic brain injury in mice. Neuroscience 2011 2011/11/12-11/16 (Washington DC, USA)
- (20) Ohtaki H, Sato A, Tsumuraya T, Song D, Nakano H, Kiriyaama K, Miyamoto K, Shioda S Interleukin-1 gene deficient mice modulate microglial activation after spinal cord injury Neuroscience 2011 2011/11/12-11/16 (Washington DC, USA)
- (21) 佐藤敦, 大滝博和, 小原賢司, 圓谷智海, 宋丹丹, 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/マクローファージ活性化へのインターロイキン1の関与 第58回昭和医学会総会 2011/11/26 (東京)
- (22) 宮本和幸, 大滝博和, 土肥謙二, 佐藤和恵, 有賀徹, 塩田清二 外傷モデルにおけるエダラボンの神経保護作用についての検討 第58回昭和医学会総会 2011/11/26 (東京)
- (23) Ohtaki H, Miyamoto K, Tsumuraya T, Kiriyaama K, Nakano H, Song D, Nakamachi T, Hiraizumi Y, Matsunaga M, Shioda S Suppression of oxidative stress on PACAP might involve in the neuroprotection. Satellite Symposium of the 20th Annual Meeting of the Israel Society for Neuroscience Basic and Clinical Research of GPCRs 2011/12/13 (Eilat, Israel)
- (24) Wada Y, Nakamachi T, Endo K, Seki T, Ohtaki H, Tsuchikawa D, Hori M, Farkas J, Tsuchida M, Yoshikawa A, Kagami N, Imai N, Shioda S The exogenous PACAP is possible modulator of the activation of retinal microglia/macrophage in the injured retina Satellite Symposium of the 20th Annual Meeting of the Israel Society for Neuroscience Basic and Clinical Research of GPCRs 2011/12/13 (Eilat, Israel)
- (25) Tsumuraya T, Ohtaki H, SONG T, Nakamachi T, Sato A, Hiraizumi Y, Atsumi T, Shioda S POSSIBLE INVOLVEMENT OF PACAP ON IMPROVEMENT OF SPINAL CORD INJURY BY HUMAN MESENCHYMAL STEM CELLS. The 10th International Symposium on VIP-PACAP and Related Peptides 2011/12/13-2011/12/16 (Eilat, Israel)
- (26) Nakamachi T, Aizawa Y, Ohtaki H, Seki T, Wada Y, Kagami N, Arata S, Hashimoto H, Shintani N, Baba A, Farkas J, Reglodi D, Shioda S PACAP stimulates the lacrimation via aquaporine 5 translocation in mouse The 10th International Symposium on VIP-PACAP and Related Peptides 2011/12/13 - 2011/12/16 (Eilat, Israel)
- (27) Wada Y, Nakamachi T, Endo K, Seki T, Ohtaki H, Tsuchikawa D, Hori M, Farkas J, Tsuchida M, Yoshikawa A, Kagami N, Imai N, Shioda S The retinoprotective effect of exogenous PACAP involves a modulation of retinal microglia/macrophage The 10th International Symposium on VIP-PACAP and Related Peptides 2011/12/13 - 2011/12/16 (Eilat, Israel)
- (28) 宮本和幸, 大滝博和, 土肥謙二, 中村俊介, 三宅康史, 塩田清二, 有賀徹 マウス頭部外傷モデルにおけるエダラボンの神経保護作用についての検討 第35回日本脳神経外傷学会 2012/3/9-2012/3/10 (東京)
- (29) 大滝博和 神経損傷モデルにおける骨髄幹細胞による神経再生 第117回日本解剖学会総会・全国学術集会 (招待講演) 2012/3/26-2012/3/28(甲府, 山梨)
- (30) 圓谷 智海, 大滝博和, 宋丹丹, 中町 智哉, 佐藤 敦, 平泉 裕, 渥美 敬, 塩田 清二 ヒト間葉系幹細胞移植による脊髄損傷の改善過程における下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチドの関与の可能性 第117回日本解剖学会総会・全国学術集会 2012/3/26-2012/3/28 (甲府, 山梨)
- (31) 宮本和幸, 大滝博和, 土肥謙二, 佐藤和恵, 有賀徹, 塩田清二 マウス頭部外傷モデルにおけるエダラボンの神経保護作用についての検討 第117回日本解剖学会総会・全国学術集会 2012/3/26-2012/3/28 (甲府, 山梨)
- (32) 桐山恵介, 大滝博和, 小林夏季, 松永政司, 塩田清二 核タンパクの摂取はパーキンソン病様モデル動物の症状を予防する 第117回日本解剖学会総会・全国学術集会 2012/3/26-2012/3/28 (甲府, 山梨)
- (33) 中町智哉, 会沢洋一, 大滝博和, 養父佐知子, 関保, 和田悦洋, 加賀美信幸, 荒田悟, 新谷紀人, 橋本均, 馬場明道, 塩田清二 PACAP誘導性の涙液分泌におけるアクアポリン5の役割 第117回日

- 本解剖学会総会・全国学術集会  
2012/3/26-2012/3/28 (甲府, 山梨)
- (34) 森敬善、中町智哉、大滝博和、養父佐知子、鈴木洋、獄山陽一、新谷紀人、橋本均、馬場明道、塩田清二 ドキソルピシン心筋症モデルマウスにおける PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide) の心保護作用 第 6 回 GPCR 研究会 2010/5/8-9 (東京)
- (35) 中町智哉、大滝博和、養父佐知子、加賀美信幸、荒田悟、新谷紀人、橋本均、馬場明道、塩田清二 PACAP の抗酸化誘導作用と加齢性神経障害における役割 第 6 回 GPCR 研究会 2010/5/8-9 (東京)
- (36) Ohtaki H, Murakami T, Song D, Sato A, Dohi K, Shioda S Human MSCs modified classical activation in microglial cells ISSCR 8th Annual Meeting 2010/6/16-19 (San Francisco, CA, USA)
- (37) Ohtaki H, Ylostalo J, Song D, Kobayashi N, Prockop DJ, Shioda S Human MSCs suppress neuronal cell death after ischemia by anti-inflammation 10th International Congress of Neuroimmunology (ISNI 2010) 2010/10/26-30 (Barcelona, Spain)
- (38) Dohi K, Ohtaki H, Kazue S, Nakamachi T, Yofu S, Miyamoto K, Song D, Tsunawaki S, Shioda S, Aruga T The roles of Gp91phox (NOX2) expressed in classical activated microglia after traumatic brain injury.
- (39) 10th International Congress of Neuroimmunology (ISNI 2010) 2010/10/26-30 (Barcelona, Spain)
- (40) Sato A, Ohara K, Ohtaki H, Atsumi T, Shioda S Interleukin-1 influence microglia/macrophage activation after spinal cord injury in mice 10th International Congress of Neuroimmunology (ISNI 2010) 2010/10/26-30 (Barcelona, Spain)
- (41) Ohtaki H, Song D, Kobayashi N, Dohi K, Shioda S Human MSCs decrease nitric oxide release from microglia The 40th Annual Meeting of the Society for Neuroscience 2010/11/13-17 (San Diego, CA, USA)
- (42) Ishii A, Tanaka S, Ohtaki H, Nakamachi T, Numazawa S, Shioda S, Yoshida T Activation of microglia lead to onset of Parkinson disease animal model The 40th Annual Meeting of the Society for Neuroscience 2010/11/13-17 (San Diego, CA, USA)
- (43) 小林夏季, 大滝博和, 宋丹丹, 宮本和幸, 圓谷智海, 吉田武美, 松永政司, 塩田清二 核蛋白質によるパーキンソン病予防効果の検討 第 88 回日本生理学会大会 第 116 回日本解剖学会総会・全国学術集

- 会 合同大会 2011/3/28-30(横浜)
- (44) 宋丹丹, 大滝博和, 小林夏季, 圓谷智海, 平泉裕, 井上富雄, 塩田清二異なる継代回数における骨髄由来間葉系幹細胞の特性比較 第 88 回日本生理学会大会 第 116 回日本解剖学会総会・全国学術集会 合同大 2011/3/28-30 (横浜)
- (45) 大滝博和, 佐藤敦, 小原賢司, 圓谷智海, 加藤慎, 宋丹丹, 小林夏季, 渥美敬, 塩田清二インターロイキン 1 の欠損は脊髄損傷のマクログリア・マクロファージ活性化に影響する 第 88 回日本生理学会大会 第 116 回日本解剖学会総会・全国学術集会 合同大会 2011/3/28-30 (横浜)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: アミロイド線維の形成を伴う神経変性疾患の予防・改善薬

発明者: 塩田清二、大滝博和、小林夏季

権利者: フォーデイズ株式会社

種類: 特許出願

番号: 2011-3250

出願年月日: 平成 23 年 2 月 17 日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大滝 博和 (OHTAKI HIROKAZU)

昭和大学・医学部・助教

研究者番号: 20349062