

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25462309

研究課題名(和文) 脊髄損傷時における移植骨髄幹細胞と脊髄組織の相互作用の解明

研究課題名(英文) Relationship between transplanted bone marrow mesenchymal stem/progenitor cells and marrow tissues after spinal cord injury

研究代表者

平泉 裕 (Hiraizumi, Yutaka)

昭和大学・医学部・客員教授

研究者番号：10255870

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：骨髄由来間葉系幹細胞(MSCs)は抗炎症などを介し免疫を制御する機能が認められている。本研究は、MSCsとレシピエントの連関を脊髄損傷モデルにおいて調べた。変性したhMSCsは脊髄損傷抑制効果を認めず、hMSCsとレシピエントの連関の重要性が示唆された。神経ペプチドのPACAP欠損マウスを用いるとhMSCsの脊髄損傷抑制作用が失われ、抗炎症作用も認められなくなった。このように、脊髄損傷時において移植されたhMSCsとレシピエントはPACAPを介してコミュニケーションして脊髄損傷を抑制している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：It has been reported that bone marrow-derived mesenchymal stem/progenitor cells (MSCs) regulate immune responses mediated by anti-inflammation. The present study was designed to determine relationship between transplanted-hMSCs and the recipient tissues on the model of spinal cord injury (SCI) in mouse. While the transplant human MSCs (hMSCs) in the wild-type mice improved clinical symptoms such as locomotor activity and injury size on day 7 after SCI, the vehicle- or degenerated hMSCs-injected animals did not, suggesting the importance of the cell-cell communication. The hMSCs-transplanted animals increased a neuropeptide, PACAP gene expression, and modified pro- and anti-inflammatory cytokines transcriptomes as well. Transplantation of hMSCs into PACAP (+/-) mouse showed no improvement of the clinical symptom and cytokine expressions. These results suggested that transplanted hMSCs on SCI communicated to the recipient tissues through PACAP and suppressed the inflammation of the SCI.

研究分野：整形外科

キーワード：脊髄損傷 骨髄間葉系幹細胞 マイクログリア 細胞間コミュニケーション

## 1. 研究開始当初の背景

間葉系幹・前駆細胞 (mesenchymal stem/progenitor cells, MSCs) は、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組織幹細胞のひとつである。特に骨髄由来の 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、多くの基礎・臨床研究が行われてきた。近年、MSCs は多能性幹細胞の機能に加え、抗炎症などを介し免疫を制御する機能が報告され、脳・脊髄損傷に対し多面的な治療アプローチが期待されている (Nauta and Fibbe, *Blood* 2007; Uccelli ら *Nat Rev Immunol* 2008)。我々はこれまでマウスの脊髄損傷モデルを用いマイクログリアおよびマクロファージ (MG/MΦ) が、炎症の惹起や細胞毒性の高いいわゆる M1 型 (古典的活性化型) から抗炎症や組織修復に関わる M2 型 (代替経路型) に損傷 4 - 7 日ごろにシフトすることを報告している (Sato ら *J Neuroinflammation* 2012)。さらに、ヒト MSCs (hMSCs) の移植により虚血性神経細胞死が有意に低下することに加え、M2 型の MG/MΦ が増加することを認めている (Ohtaki ら *Proc Natl Acad Sci* 2008)。我々の予備試験は脊髄損傷モデルにおいても hMSCs が有用であることを認めている。そして、変性させた hMSCs はその作用が認められないことから、損傷部位において hMSCs とレシピエントの組織が何らかのコミュニケーションをしていることを示唆している。しかし、その詳細は十分に明らかにできていない。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は脊髄損傷における新しい細胞治療の確立を目指した基礎的研究である。マウス脊髄損傷モデルを用い、hMSCs の移植が、脊髄損傷後の神経障害を抑制するか明らかにする。更に、移植された hMSCs とレシピエントの脊髄組織がどのようなコミュニケーションをしているのかを種特異的遺伝子解析法により明らかにする。加えて、我々が注目している下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド (PACAP) の遺伝子欠損マウスを用いてこれらのコミュニケーションが修飾されるか調べる。

## 3. 研究の方法

### (1) 実験動物および脊髄損傷モデル

野生型の雄性 C57/BL6 マウス [PACAP (+/+)] は、日本 SLC より購入した。PACAP ヘテロ欠損マウス [PACAP (+/-)] は、橋本 (大阪大学) により供与され昭和大学動物実験施設にて繁殖・飼育した。すべての動物実験計画は、昭和大学動物実験委員会により承認され、ガイドライン従い研究を行なった。

マウスはセボフレン (2.5 - 3.5%) を含む笑気/酸素 (=2:1) にて吸入麻酔された。第 9/10 胸椎を露出させ、その椎間を先端を鋭角にし

た剃刀 (フェザー安全剃刀, 大阪) にて挫減させた。その後、脊髄を止血し縫合した。下肢の神経症状の評価法である Basso mouse scale (BMS, Basso ら, *J Neurotrauma* 2006) にてスコアが 1 以下であるマウスを損傷マウスとし実験に用いた。

### (2) hMSCs の移植

hMSCs (ドナー 281L) は、Prockop DJ (Texas A&M 大学, TX, USA) より NIH のグラントのサポートの下、継代 0 世代 (P0) で供与された。低密度培養法にて増殖し P3 で凍結保存した。すべての実験は P3 にて行った。hMSCs は、20% 牛胎児血清を含む  $\alpha$ -MEM (Invitrogen, Grand Island, NY) 培地にて培養し 70-80% 密度となった際に trypsin/EDTA (Invitrogen) により剥離し実験に使用した。細胞は  $5 \times 10^5 / \mu\text{L}$  となるように Hank's balanced salt solution (HBSS, Invitrogen) に再懸濁し移植試料とした。

脊髄損傷 1 日後、マウスは吸入麻酔下において第 10/11 胸椎を露出させ、マイクロインジェクターにて椎間に 0.5  $\mu\text{L}/\text{min}$  の速度で 1.0  $\mu\text{L}$  投与した。対照群は溶媒 (HBSS) もしくは凍結融解により細胞を変性させた hMSCs を投与した。

### (3) 脊髄損傷の評価

脊髄損傷は BMS および移植 7 日後の脊髄の損傷領域の評価にて行った。マウスはソムノペンチル (64mg/kg, ip) の麻酔下において生理食塩水および 4% パラホルムアルデヒドの還流により固定した。その後、20% sucrose/0.1M リン酸緩衝液にて置換した後、凍結矢状断切片を作成した。アストロサイトマーカーの GFAP の免疫染色を行い GFAP 陽性反応に囲まれた領域 (グリア瘢痕) を計測した。

### (4) 定量性 PCR

脊髄損傷後の PACAP およびそのレセプターの遺伝子発現とレシピエントとドナーの応答を調べるために種特異的プライマーを用いて real-time PCR を行った。脊髄は主に TRIZOL Reagent (Invitrogen) を用い mRNA を抽出したのちに TaKaRa PrimeScript RT reagent Kit (TaKaRa, Kusatsu, Japan) により cDNA を作成した。real-time PCR は Taq-man system もしくは SYBR Green system により行った。

### (5) Arginase 活性

M2 型の MG/MΦ を調べるために脊髄の arginase 活性を調べた。方法は Sato ら (*J Neuroinflammation*, 2012) に準じた。

## 4. 研究成果

### (1) hMSCs の脊髄損傷抑制効果

脊髄損傷 1 日後に hMSCs を移植したところ HBSS 投与群に比して有意に BMS スコ

アの改善が認められ損傷脊髄領域の縮小を認めた。しかし、凍結融解により変性させた hMSCs を移植してもその抑制効果は認められなかった。これは、hMSCs がレシピエントとのコミュニケーションが重要であることを示す。加えて PACAP(+/-)マウスに hMSCs を移植したが脊髄損傷抑制効果は認められなかった。脊髄損傷後のマウス PACAP の発現を hMSCs の移植の有無により比較すると hMSCs を移植した動物は PACAP の発現が有意に高いことが明らかとなった。これは hMSCs の脊髄損傷抑制機構に PACAP の産生が介在していることを示唆する。

### (2) hMSCs のマウスサイトカインへの効果

脊髄損傷後のマウスサイトカインの遺伝子発現を調べた。炎症性サイトカインの IL-1 $\beta$  や TNF $\alpha$  , 抗炎症性サイトカインの TGF $\beta$  や IL-10 の発現は炎症後に急激な増加を認めた。hMSCs を移植したところこれら遺伝子発現は有意に低下した。一方、IL-4 の発現は脊髄損傷 7 日後まで有意な増加を認めなかったが、hMSCs の移植により有意な増加を認めた。脊髄損傷 7 日後において PACAP(+/+) と PACAP(+/-)マウスに hMSCs を移植してこれらの遺伝子発現を比較した。hMSCs の投与後により修飾された IL-1 $\beta$  , TGF $\beta$  および IL-4 の遺伝子発現は PACAP(+/-)マウスによりほぼキャンセルされた。しかし、TNF $\alpha$  は部分的そして IL-10 はほとんど影響がなかった。

脊髄損傷 7 日後における M2 型 MG/M $\Phi$  の活性化を ariginase 活性により調べたところ hMSCs 移植群は HBSS に比べ有意に活性が高く、hMSCs の移植がレシピエントの MG/M $\Phi$  活性化を修復や再生に関与するタイプにシフトさせた可能性を示唆した。

### (3) PACAP は hMSCs に影響する

一方、移植した脊髄内における hMSCs の遺伝子発現をヒト特異的プライマーにより調べた。任意に選択した成長因子および抗炎症性サイトカインの遺伝子発現を調べた。hMSCs を PACAP(+/-)マウスへ移植したところ、hMSCs 由来の IL-4 , TGF $\beta$  の発現は PACAP(+/+)のそれに対し有意に低かった。通常培養において hMSCs は PACAP およびそのレセプターの遺伝子発現していない。また、hMSCs を移植した際においても遺伝子発現を検出できなかった。それ故、我々は、PACAP は hMSCs の遺伝子発現に影響しないと考

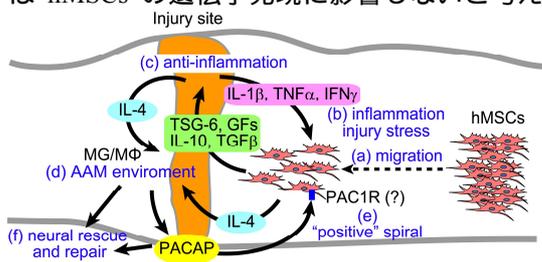


図1 脊髄損傷時における hMSCs と脊髄組織の PACAP を介したコミュニケーションによる脊髄損傷抑制機構

ていた。しかし、培養 hMSCs に IFN $\gamma$  を暴露すると PACAP およびレセプターの発現が増加し炎症組織内において hMSCs とレシピエントは PACAP を介してコミュニケーションして脊髄損傷を抑制する可能性が推測された (図 1)。また、PACAP が交感神経の投射により骨髄の造血幹細胞の増殖に関わることを見出した。

### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 20 件)

1. Xu Z, Ohtaki H, Watanabe J, Miyamoto K, Murai N, Sasaki S, Matsumoto M, Hashimoto H, Hiraizumi Y, Numazawa S, Shioda S. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) contributes to the proliferation of hematopoietic progenitor cells in murine bone marrow via PACAP specific receptor. *Sci Rep*, 29 (2016) 22373. 査読あり doi:10.1038/srep22373.
2. Iseri K, Iyoda M, Ohtaki H, Matsumoto K, Wada Y, Suzuki T, Yamamoto Y, Saito T, Hihara K, Tachibana S, Honda K, Shibata T. Therapeutic effects and mechanism of conditioned media from human mesenchymal stem cells on anti-GBM glomerulonephritis in WKY rats. *Am J Physiol Renal Physiol*, 1310 (2016) F1182-F1191. 査読あり doi:10.1152/ajprenal.00165.2016.
3. 大滝博和 . マクロファージ調節を介したヒト骨髄間葉系幹細胞による炎症抑制作用, *Bio Clinica* , 31 (2016) 63-68. 査読なし
4. 平泉裕, 中島敏明, 佐藤義昭, 今西登之彦 . 大腿骨内顆骨壊死症に対し加圧トレーニングが著効を示した一症例 . *日本加圧トレーニング学会雑誌* , 6 (2016) 1-4. 査読あり
5. Kiriya K, Ohtaki H, Kobayashi N, Murai N, Matsumoto M, Sasaki S, Sawa C, Satoh K, Matsunaga M, Shioda S. A nucleoprotein-enriched diet suppresses dopaminergic neuronal cell loss and motor deficit in mice with MPTP-induced Parkinson's disease. *J Mol Neurosci*, 55 (2015) 803-811. 査読あり, doi:10.1007/s12031-014-0432-2.
6. 平泉裕 . ランニングはロコモ対策の最高のエクササイズ . *ランナーズ* , 4 (2015) 16, 査読なし
7. 平泉裕 . ランニングで健康寿命を伸ばす! *ランナーズ* , 12 (2015) 22, 査読なし
8. 平泉裕 . 加齢による脊椎疾患治療の進歩と課題 . *日本医事新報* , 4750 (2015) 13, 査読なし
9. Tsumuraya T, Ohtaki H, Song D, Sato A, Watanabe J, Hiraizumi Y, Nakamachi T, Xu

- Z, Dohi K, Hashimoto H, Atsumi T, Shioda S. Human mesenchymal stem/stromal cells suppress spinal inflammation in mice with contribution of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP). *J Neuroinflammation*. 12 (2015) 35. 査読あり, doi: 10.1186/s12974-015-0252-5.
10. 平泉裕, 佐藤義昭. (連載: 運動器治療機器最前線) 加圧トレーニング. 整形外科, 66 (2015) 151-156, 査読なし
  11. 大滝博和, 渡邊潤, 塩田清二. TNF- $\alpha$ . 日本臨床 (増刊号), 72 (2014) 240-244.
  12. 平泉裕. 内視鏡下脊椎手術の利点と問題点. MEDICAL PHOTONICS, 18 (2014) 26-31, 査読なし
  13. 工藤 理史, 白旗 敏之, 神 與市, 古森 哲, 星野 雄志, 平泉裕, 稲垣 克記. 感染性脊椎炎に対するインストゥルメンテーション手術の成績. J Spine Res, 5 (2014)1401-1406, 査読あり.
  14. 青田洋一, 川上紀明, 佐藤勝彦, 山縣正庸, 遠藤健司, 久野木順一, 清水敬親, 武者芳朗, 原田 繁, 平泉裕. 請求者側からみた脊椎外科診療報酬請求上の問題点. J Spine Res, 4 (2013) 170-176, 査読あり.
  15. Ohtaki H, Tsumuraya T, Song D, Sato A, Ohara K, Miyamoto K, Nakano H, Kiriyama K, Dohi K, Hiraizumi Y, Matsunaga M, Shioda S. Establishment and characterization of primary adult microglial culture in mice. *Acta Neurochir Suppl*. 118 (2013) 49-54, 査読あり. doi: 10.1007/978-3-7091-1434-6\_8.
  16. Song D, Ohtaki H, Tsumuraya T, Miyamoto K, Shibato J, Rakwal R, Xu Z, Hiraizumi Y, Inoue T, Shioda S. The anti-inflammatory property of human bone marrow-derived mesenchymal stem/stromal cells is preserved in late-passage cultures. *J Neuroimmunol*. 263 (2013) 55-63, 査読あり. doi: 10.1016/j.jneuroim.2013.07.018.
- [学会発表](計58件)
1. 矢倉一道, 大滝博和, 圃谷智海, 佐藤 敦, 渡邊潤, 宮本和幸, 平泉裕, 本田一穂. 脊髄損傷マウスにおける慢性的なケモカインとその受容体の発現の変動. 第122回日本解剖学会総会・全国学術集会, 2017年03月28日~2017年03月30日, 長崎大学坂本キャンパス(長崎・長崎)
  2. 平泉裕. 首、肩、腰、膝痛を予防緩和するための運動スポーツ指導者講習会, 2017年03月17日, 金ヶ崎町中央生涯教育センター(金ヶ崎, 岩手)
  3. Ohtaki H. PACAP increases hematopoietic stem/progenitor cell proliferation in murine bone marrow via nerve innervation. 第90回日本薬理学会年会, 2017年03月15日~2017年03月17日, 長崎ブリックホールおよび長崎新聞文化ホール(長崎・長崎)
  4. 平泉裕. 青少年期の成長発育と運動スポーツ指導者講習会, 2017年03月13日, 金ヶ崎町中央生涯教育センター(金ヶ崎, 岩手)
  5. 平泉裕, 伊藤喜剛, 保木章宏, 蜷川高重, 平塚潤, 鈴木莉紗. 加圧トレーニングに伴う筋力増強とマラソン競技成績向上との関係について. リオ・オリンピック代表猫ひろしを含めて, 昭和大学スポーツ運動科学研究所第3回学術研究発表会, 2016年12月17日, 昭和大学(東京)
  6. Ohtaki H, Taniguchi S, Tanaka Y, Watanabe J, Miyamoto K, Yoshikawa A, Dohi K, Honda K. Responses of human mesenchymal stem/stromal cells on brain ischemia. SFN2016, 2016年11月12日~2016年11月16日 (San Diego, CA, USA)
  7. Ohtaki H. Communication between microglia and hMSCs on CNS disease. Texas A & M Invited Seminar, (2016年11月10日 (Collage Station, TX, USA))
  8. 平泉裕. 6年間にわたる加圧トレーニングによって2016年Rio Olympicマラソン代表を実現させた猫ひろし選手, 第12回日本加圧トレーニング学会学術集会, 2016年10月29日~2016年10月30日, 日本教育会館(東京)
  9. 平泉裕, 中島敏明, 佐藤義昭, 今西登之彦. 大腿骨内顆骨壊死症に対し加圧トレーニングが著効を示した一症例, 第12回日本加圧トレーニング学会学術集会, 2016年10月29日~2016年10月30日, 日本教育会館(東京)
  10. 大滝博和, 渡邊潤, 宮本和幸, 平泉裕, 本田一穂. 脳虚血マウスにおける移植ヒト骨髄間葉系幹・前駆細胞(hMSCs)の応答, 第89回日本生化学会大会, 2016年09月25日~2016年09月27日, 仙台国際センター/東北大学川内北キャンパス(仙台)
  11. Ohtaki H, Tsumuraya T, Sato A, Miyamoto K, Yoshikawa A, Watanabe J, Hiraizumi Y, Dohi K, Hashimoto H, Honda K. Suppression of Spinal Cord Injury by Human Mesenchymal Stem/Stromal Cells (hMSCs) via Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP) in Mice. The 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 2016年07月20日~2016年07月22日 (Yokohama, Japan)
  12. 平泉裕, 佐藤義昭, 中島敏明. 加圧トレーニングとリハビリテーション, 第53回日本リハビリテーション医学会学術集会,

- 2016年06月10日～2016年06月11日，国立京都国際会館およびグランドプリンスホテル京都（京都）
13. 平泉裕．整形外科医が陥りやすい保険診療上の落とし穴 - 行政サイドからみた注意点，第89回日本整形外科学会学術総会，2016年05月12日～2016年05月15日，パシフィコ横浜（神奈川・横浜）
  14. 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年03月28日～2016年03月31日，ビックパレットふくしま（福島・郡山）．
  15. 平泉裕．整形外科領域における骨格筋評価．第11回日本加圧トレーニング学会学術集会，2015年10月24日～2015年10月25日，日本教育会館（東京）
  16. 平泉裕．保険診療の基本的事項について，平成27年度保険医療講習会（主催：公益社団法人東京都医師会・東京都福祉保健局），2015年10月10日，東医健保会館（東京）
  17. 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年09月21日～2015年09月26日（Cappadocia, Turkey）
  18. 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年09月21日～2015年09月26日（Cappadocia, Turkey）
  19. 平泉裕．外保連活動ならびに保険改定の動向について．平成27年度全国整形外科保険審査委員会議，2015年09月13日，品川コンファレンスセンター（東京）
  20. 平泉裕．加圧トレーニングのスポーツ障害への応用，第40回テニス・メディカルセミナー，2015年07月25日，味の素ナショナルトレーニングセンター（東京）
  21. 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36回日本炎症・再生医学会，2015年07月21日～2015年07月22日，虎ノ門ヒルズフォーラム（東京）
  22. 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年07月17日～2015年07月18日，東京工業大学（東京）
  23. 平泉裕．腰痛疾患に対する最新手術と運動リハビリテーション，原宿リハビリテーション病院講演会，2015年06月24日，原宿リハビリテーション病院（東京）
  24. 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，2015年03月21日～2015年03月23日，神戸国際会議場（兵庫・神戸）
  25. 平泉裕．運動器疾患に対する加圧トレーニングの応用．第7回愛知県整形外科医会リハビリテーション研究会，2015年03月14日，ローズコートホテル（愛知・名古屋）
  26. 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年11月15日～2014年11月19日，(Washington DC, USA)
  27. 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年11月15日～2014年11月19日（Washington DC, USA）
  28. Hiraizumi Y．Personal experience of corrective spinal osteotomy for fixed kyphotic deformity. The 10th Kyung Hee Spine Update 2014, 2014年11月7日（Seoul, Korea）
  29. 平泉裕．加圧トレーニング実施時の運動器官に対する安全管理．第10回日本加圧トレーニング学会総会，2014年10月18日～2014年10月19日，日本教育会館（一ツ橋ホール）（東京）
  30. 平泉裕．腰痛症に対する運動療法と最新手術．佐久市民公開講座，2014年9月29日，アクアホテル佐久平店（長野・佐久）
  31. Xu Z，Ohtaki H，Watanabe J，Hiraizumi Y，Numazawa S，Shioda S．PACAP type 1 receptor expression in hematopoietic stem/progenitor cells of mouse bone marrow with special reference to sympathetic innervation. 20th International Symposium

- on Regulatory Peptides. 2014年9月7日～  
2014年9月10日 (Kyoto, Japan)
32. 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年7月17日～2014年7月21日 (Cold Spring Harbor, NY, USA)
  33. 徐枝芳, 大滝博和, 渡邊潤, 宮本和幸, 村井謙允, 中町智哉, 平泉裕, 沼澤聡, 塩田清二. Expression and localization of PACAP specific receptor (PAC1R) in bone marrow of mice. 第35回日本炎症・再生医学会, 2014年7月1日～2014年7月4日, 沖縄万国津梁館 (沖縄・沖縄)
  34. 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年03月27日～2014年03月29日, 自治医科大学(栃木・下野)
  35. 平泉裕. 骨粗鬆症を伴う腰椎疾患に対する低侵襲治療. 福井県整形外科医会手術講演会, 2013年11月22日, 福井パレスホテル(福井・福井)
  36. 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年11月9日～2013年11月13日 (San Diego, CA, USA)
  37. 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年8月27日～2013年8月31日 (Pecs, Hungary)
  38. Hiraizumi Y. Advantage of Lateral Position for L5/S1 Interlaminar Approach PELD. The 13th Annual Meeting of the Pacific and Asian Society of the Minimally Invasive Spine Surgery, 2013年8月2日 (Miyazaki, Japan)
  39. 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年05月23日～2013年05月26日, 広島グリーンアリーナ、リーガロイヤルホテル広島ほか(広島・広島)

〔図書〕(計5件)

1. Ohtaki H, Shioda S. Springer International Publishing, Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide -PACAP, (Eds. Reglodi D and Tamas A), 2016, 840 (pp.671-690)
2. 平泉裕. 三輪書店, 脊椎脊髄の手術 (戸山芳昭, 花北順哉編) 第2巻, 2015, 603 (pp.430-437)
3. Ohtaki H, Shioda S. Springer (Tokyo), Neuroanesthesia and Cerebro-Spinal Protection (Eds Uchino H, Ushijima K, Ikeda Y), 2015, 725 (pp.3-22)
4. 平泉裕. 株式会社メジカルビュー社(東京), 整形外科サージカルアプローチ(体位から到達術野まで)(井樋栄二, 野原裕, 松末吉隆編), 2014, 560 (pp.219-227)
5. 平泉裕. 文光堂, 脊椎内視鏡下手術(吉田宗人編, 越智光夫監修), 2013, 402 (pp.179-184 および pp.216-223)

〔産業財産権〕なし

〔その他〕なし

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

平泉裕 (HIRAIZUMI Yutaka)  
昭和大学・医学部・客員教授  
研究者番号: 10255870

##### (2)研究分担者

大滝博和 (OHTAKI Hirokazu)  
昭和大学・医学部・准教授  
研究者番号: 20349062

徐枝芳 (XU Zhifang)

昭和大学・薬学部・ポスドクター  
研究者番号: 60646298  
(平成26年度まで研究分担者)

渡邊潤 (WATANABE Jun)

昭和大学・遺伝子組換え実験室・助教  
研究者番号: 50649069  
(平成27年度より研究分担者)

##### (3)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・教授  
研究者番号: 80102375

ラクワル ランデエブ

(RAKWAL Randeep)  
筑波大学・体育系・教授  
研究者番号: 70590850

##### (4)研究協力者: なし