

Sato E, Sugiyama H, Ando M, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Takayama K, Onagawa J, Ido H.

Rad. Phys. Chem., 75: 2008–2013, 2006.

“Demonstration of enhanced K-edge angiography utilizing a samarium x-ray generator.”

Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Izumisawa M, Takahashi K, Sato S, Ichimaru T, Takayama K.

Proc. of World Congress on Med. Phys. And Biomedical Engineering 2006, 1250–1253, Souel, 2006.

“Enhanced magnification angiography utilizing a 100- μ m-focus tungsten tube in conjunction with gadolinium-based media.”

Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Izumisawa M, Takahashi K, Sato S, Ichimaru T, Takayama K.

Proc. of World Congress on Med. Phys. And Biomedical Engineering 2006, 1427–1430, Souel, 2006.

“Enhanced real-time magnification angiography utilizing a 100- μ m-focus x-ray generator in conjunction with an image intensifier.”

Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Izumisawa M, Takahashi K, Sato S, Ichimaru T, Takayama K.

SPIE, 6319(63190J): 1–7, 2006.

“Real time magnification radiography utilizing a 100- μ m-focus x-ray generator.”

Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Izumisawa M, Takahashi K, Sato S, Ichimaru T, Takayama K.

Proc. of World Congress on Med. Phys. And Biomedical Engineering 2006, 1415–1418, Souel, 2006.

“Super-characteristic x-ray generator utilizing a pipe and rod target.”

Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Izumisawa M, Takahashi K, Sato S, Ichimaru T, Takayama K.

SPIE, 6319(63190Q): 1–6, 2006.

“Characteristic X-ray Generator Utilizing Angle Dependence of Bremsstrahlung

X-ray Distribution.”

Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Takayama K, Onagawa J.

Japanese Journal of Applied Physics, 45(No. 4A): 2845-2849, 2006.

“Real time magnification radiography utilizing a 100- μ m-focus x-ray generator.”

Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Izumisawa M, Takahashi K, Sato S, Ichimaru T, Takayama K.

Proc. of World Congress on Med. Phys. And Biomedical Engineering 2006, 1415-1418, Souel, 2006.

Super-characteristic x-ray generator utilizing a pipe and rod target.”

Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Izumisawa M, Takahashi K, Sato S, Ichimaru T, Takayama K.

SPIE, 6319(63190Q): 1-6, 2006.

“Characteristic X-ray Generator Utilizing Angle Dependence of Bremsstrahlung X-ray Distribution.”

Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Takayama K, Onagawa J.

Japanese Journal of Applied Physics, 45(No. 4A): 2845-2849, 2006.

“Real time magnification radiography utilizing a 100- μ m-focus x-ray generator.”

Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Izumisawa M, Takahashi K, Sato S, Ichimaru T, Takayama K.

Proc. of World Congress on Med. Phys. And Biomedical Engineering 2006, 1415-1418, Souel, 2006.

“Super-characteristic x-ray generator utilizing a pipe and rod target.”

Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Izumisawa M, Takahashi K, Sato S, Ichimaru T, Takayama K.

SPIE, 6319(63190Q): 1-6, 2006.

“Characteristic X-ray Generator Utilizing Angle Dependence of Bremsstrahlung

X-ray Distribution.”

Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Takayama K, Onagawa J.

Japanese Journal of Applied Physics, 45(No. 4A): 2845-2849, 2006.

“Cardioprotective role of endogenous hydrogen peroxide during ischemia-reperfusion injury in canine coronary microcirculation in vivo.”

Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Haruna Y, Morita Y, Kashihara N, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F.

Am J Physiol Heart Circ Physiol, 291(3): H1138-1146, 2006.

“Kurozu moromimatsu inhibits tumor growth of Lovo cells in a mouse model in vivo.”

Fukuyama N, Jujo S, Ito I, Shizuma T, Myojin K, Ishiwata K, Nagano M, Nakazawa H, Mori H.

Nutrition, 2006, in press.

“High-sensitive radiography system utilizing a pulse x-ray generator and a night-vision.”

Sagae M, Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T.

SPIE, 2006, in press.

“Enhanced K-edge angiography utilizing a super-fluorescent x-ray generator with a gadolinium tube.”

Sato E, Germer R, Obara H, Tanaka E, Mori H.

SPIE, 2006, in press.

“Characteristics pulse x-ray generator utilizing a hot-cathode triode.”

Sato E, Germer R, Obara H, Tanaka E, Mori H, Kawai T.

SPIE, 2006, in press.

“Characteristics of a super-fluorescent x-ray generator.”

Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Izumisawa M, Takahashi K, Sato S, Ichimaru T, Takayama K.

SPIE, 6319, 2006, in press.

“X-ray spectra from a weakly ionized linear molybdenum plasma.”

Obara H, Sato E, Germer R, Tanaka E, Mori H, Kawai T.
SPIE, 2006, in press.

“Demonstration of enhanced K-edge angiography using a samarium target x-ray generator.”

Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Izumisawa M, Takahashi K, Sato S, Ichimaru T, Takayama K.
SPIE, 6319, 2006, in press.

“Real-time magnification radiography utilizing a 100 μ m-focus x-ray generator in conjunction with an image intensifier.”

Sato E, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Izumisawa M, Takahashi K, Sato S, Ichimaru T, Takayama K.
SPIE, 6319, 2006, in press.

“Visualization of intracerebral arteries by synchrotron radiation microangiography.”

Myojin K, Taguchi A, Umetani K, Fukushima K, Nishiura N, Matsuyama T, Kimura H, Stern DM, Imai Y, Mori H.
American journal of neuroradiology (AJNR), 2007.

『ナノメディシン・プロジェクトー厚生労働省指定型ナノメディシン・プロジェクトを中心にしてー』

菅 弘之, 盛 英三, 馬場 嘉信, 杉町 勝
東京：先端医学社；2006.

『特発性心筋症の原因解明と治療法開発に向けた構造生物学的アプローチ』

盛 英三, 武田 壮一, 五十嵐 智子,
柴田洋之医学のあゆみ, 217(8)：819-824, 2006.

『疾患関連蛋白のサブナノ構造イメージングと分子標的薬剤の開発；ナノイメージング構造』

盛 英三, 武田 壮一, 若林 繁夫, 井上 裕康, ユーセフベンアマー,
松原 孝宜, 五十嵐 智子, 柴田 洋之
分子心血管病, 先端医学社, 東京, 2006.

『特集 ナノテクノロジーと医療 ナノレベルイメージングによる分子構造』

と機能の解析』

盛 英三, 望月 直樹, 武田 壮一, 井上 裕康, 中村 俊, 土屋 利江
日本臨床, 64: 358-364, 2006.

2. 学会発表

第70回日本循環器学会・学術集会, 415

“Heavy Ion Radiation Upregulates Connexin43 and Ameliorates the Substrates for VT/VF in Rabbit Hearts after Myocardial Infarction.”

Amino M, Yoshioka K, Matsuzaki A, Tanabe T, Mori H, Tanaka E, Furusawa Y, Yamazaki M, Nakagawa H, Honjou H, Lee J-k, Yasui K, Kamiya K, Kodama I.
名古屋, 2006. 3.

第70回日本循環器学会・学術集会, 279

“Adipose Tissue-derived Endothelial Like Cells for Treatment of Pulmonary Hypertension in Rats.”

Kataoka M, Nagaya N, Tanaka K, Miyahara Y, Mori H.
名古屋, 2006. 3.

第70回日本循環器学会・学術集会, 52

“Transplantation of Adipose Tissue-derived Endothelial Like Cells Improves Cardiac Function in Rats with Acute Myocardial Infarction through Angiogenesis and Myogenesis.”

Kataoka M, Nagaya N, Tanaka K, Miyahara Y, Mori H.
名古屋, 2006. 3.

第70回日本循環器学会・学術集会, 315

“Therapeutic Potency of Intramyocardial Sustained Delivery of Insulin-like Growth Factor-1 for Myocardial Infarction.”

Miyahara Y, Nagaya N, Mori H.
名古屋, 2006. 3.

第70回日本循環器学会・学術集会, 408

“Insulin-like Growth Factor-1 Enhances Therapeutic Potency of Mesenchymal Stem Cell Transplantation for Myocardial Infarction.”

Miyahara Y, Nagaya N, Mori H.
名古屋, 2006. 3.

第 70 回日本循環器学会・学術集会, 630-631

“Long-term Results of Autologous Transplantation of Bone Marrow Mononuclear Cells for Patients with Thromboangiitis Obliterans.”

Miyamoto K, Takeshita S, Kasai S, Akutsu K, Hayashi T, Chiku M, Nishigami K, Mori H, Nakatani T, Nonogi H, Tomoike H.

名古屋, 2006. 3.

第 83 回日本生理学会大会, S134

“Long-term monitoring of pulmonary arterial pressure in conscious, unrestrained mice.”

Schwenke DO, Pearson JT, Mori H, Shirai M.

群馬, 2006. 3.

第 70 回日本循環器学会・学術集会, 52

“Scavenging Reactive Oxygen Species by Edaravone Preserves Coronary Microvascular Endothelial Function Myocardial eNOS Expression on Ischemia/Reperfusion Injury In Vivo Beating Canine Heart.”

Sukmawan R, Yada T, Toyota E, Kume T, Mori H, Ogasawara Y, Yoshida K.

名古屋, 2006. 3.

第 70 回日本循環器学会・学術集会, 558

“Mesenchymal Stem Cells Not Only Regenerate Functional Cardiomyocytes but Also Have Paracrine Effects on Resident Myocytes in the Infarcted Myocardium.”

Tanaka K, Mori H, Nagaya N.

名古屋, 2006. 3.

第 70 回日本循環器学会・学術集会, 201

“Crucial Role of Hydrogen Peroxide as an Endogenous EDHF during Pacing-Induced Metabolic Dilatation in Canine Coronary Microvessels in Vivo.”

Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F.

名古屋, 2006. 3.

第 70 回日本循環器学会・学術集会, 472

“Cardioprotective Role of Hydrogen Peroxide as an Endogenous EDHF during

Ischemia-reperfusion Injury in Canine Coronary Microvessels in Vivo.”
Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Shinozaki Y, Mori H, Goto M,
Ogasawara Y, Kajiya F.
名古屋, 2006. 3.

第4回ナノテクノロジー総合シンポジウム

“Expression and purification of proteins related to arachidonate cascade
for development of novel drugs.”

松原 孝宜, 金 相佑, 盛 英三, 井上 裕康
東京, 2006. 2.

2nd Annual Meeting of the American Academy of Nanomedicine

“Structural Biological Approach to Fundamental Protein in Human Diseases
Explores Nanophysiology and Nanomedicine.”

Mori H.

Washington DC, 2006. 9.

Scientific Sessions 2006

“Antiarrhythmic Cx43 up-regulation by radiation in rabbit.”

Amino M, Yoshioka K, Matsuzaki A, Tanabe T, Tanaka E, Mori H, Furusawa Y,
Zareba W, Honjo H, Yamazaki M, Nakagawa H, Yasui K, Kodama I.
Illinois (Chicago), 2006. 11.

Scientific sessions 2006

“Single administration of novel sustained-release prostacyclin analogue
attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats.”

Obata H, Sakai Y, Ohnishi S, Takeshita S, Mori H, Kodama M, Aizawa Y,
Nagaya N.

Illinois (Chicago), 2006. 11.

Scientific sessions 2006

“Edaravone preserves coronary microvascular nitric oxide availability and
myocardial eNOS on ischemia/reperfusion injury in canine heart.”

Sukmawan R, Yada T, Toyota E, Neishi Y, Kume T, Haruna Y, Kashihara N,
Mori H, Shinozaki Y, Ogasawara Y, Okura H, Yoshida K.

Illinois (Chicago), 2006. 11.

Scientific sessions 2006

“Crucial role of hydrogen peroxide as an endogenous endothelium-derived hyperpolarizing factor during pacing-induced metabolic dilatation in canine coronary microvessels in vivo.”

Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Shinozaki Y, Mori H, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F.
Illinois (Chicago), 2006.11.

西川 雄大

1. 論文発表

“Amphiphilic Poly(*N*-propargylamide) Having Galactose and Lauryloyl Groups”

Suenaga M, Kaneko Y, Kadokawa J, Nishikawa T, Mori H, Tabata M.
Macromolecular Chemistry and Physics. 6, 1009-1018, (2006).

2. 学会発表

『細胞足場材料の創製』

臨床医工学・情報科学技術者再教育ユニット・バイオマテリアル学コース/
先端バイオマテリアル

西川 雄大

大阪, 2006.2.10

高木 睦

1. 論文発表

“High Inoculation Cell Density Could Accelerate the Differentiation of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells to Chondrocyte Cells.”

Takagi M, Umetsu Y, Fujiwara M, Wakitani S.

J. Biosci. Bioeng. in press.

『バイオテクノロジーの基本技術 2. 1 動物細胞の形質転換と培養』

実験化学講座 第5版 29巻 (共著) (編集 今中 忠行)

ISBN 4-621-07328-1 C 3343 丸善 2006.7.25

別刷なし

『バイオプロダクション—ものつくりのためのバイオテクノロジー』

化学工学会バイオ部会 (代表者 大阪大学 大竹 久夫)

6章 培養技術 6.3 tPA生産

ISBN 4-339-06736-9 コロナ社 2006.5.26

別刷なし

2. 学会発表

日本再生医療学会 P-026 (要旨集P.187)

『顕微鏡画像による間葉系幹細胞からの軟骨細胞への分化度診断の試み』

高木 睦, 近藤 真一, 小泉 覚, 梅津 洋介, 藤原 政司, 脇谷 滋之
岡山, 2006.3.8-9

日本再生医療学会 O-17-1 (要旨集P.144)

『交互汚染無く多患者対応可能な自動細胞培養装置モデルの試作』

高木 睦

岡山, 2006.3.8-9

3. その他(シンポジウム・招待講演)

日本生物工学会 年会 1K10-3 (要旨集P.192)

『間葉系幹細胞から軟骨細胞への分化誘導における播種細胞密度の影響』

梅津 洋介, 藤原 政司, 脇谷 滋之, 高木 睦

大阪, 2006.9.11-13

日本生物工学会 年会 1K09-3 (要旨集P.191)

『位相シフトレーザー顕微鏡を用いた接着動物細胞の非侵襲的な立体形状測定法開発』

伊藤 俊輔, 徳田 彰男, 藤原 政司, 高木 睦

大阪, 2006.9.11-13

日本生物工学会 年会 3K11-4 (要旨集P.206)

『魚血清を利用したCHO細胞の接着培養法の検討』

塚田 亮平, 藤原 政司, 高木 睦

大阪, 2006.9.11-13

日本生物工学会 年会 1K10-2 (要旨集P.192)

『軟骨細胞三次元培養におけるグリコサミノグリカン関連糖の添加効果』

鍵田 恵梨奈, 藤原 政司, 脇谷 滋之, 高木 睦

大阪, 2006.9.11-13

日本生物工学会 年会 1K09-4 (要旨集P.191)

『フェムト秒レーザーを利用した単一接着細胞の遺伝子発現解析』
北林 孝之, 上野 貢生, 三澤 弘明, 細川 陽一郎, 増原 宏, 脇谷 滋之,
藤原 政司, 高木 睦
大阪, 2006.9.11-13

日本生物工学会 年会 シンポジウム 1C-PM2 (要旨集P.45)
『接着動物細胞の形態解析による非侵襲的分化診断の試み』
高木 睦
大阪, 2006.9.11-13

(社)化学工学会北海道支部第9回技術懇談会
『再生医療実用化のための生物化学工学:セルプロセッシング工学』
高木 睦
札幌, 2006.4.25

第16回化学工学・粉体工学研究発表会 特1 (要旨集P.42)
『再生医療実用化のための技術的課題』
高木 睦
札幌, 2007.1.26-27

松山 知弘

1. 論文発表

『脳卒中に対する再生医療的技術を用いた治療法の開発に関する研究』
田口 明彦, 松山 知弘
脳卒中 2006;28(3);433-436

“Quantifying CD34⁺ Cells in Peripheral Blood of the Patients With Cardiovascular Disease.”

Kikuchi-Taura A, Soma T, Matsuyama T, Stern D, Taguchi A.
Texas Heart Institute Journal 2006; 33: 427-429

“Visualization of intracerebral arteries by synchrotron radiation microangiography.”

Myojin K, Taguchi A, Umetani K, Fukushima K, Nishiura N, Matsuyama T,
Kimura H, Stern D, Imai Y, Mori H.
American Journal of Neuroradiology in press.

2. 学会発表

第 32 回脳卒中学会総会

『脳梗塞後の骨髄単核球移植による脳微小血管網保護を介した神経機能回復』

田口 明彦, 松山 知弘, 成富 博章

福岡, 2007.03.23

第 32 回脳卒中学会総会

『脳梗塞瘢痕部由来神経幹細胞の発見』

中込 隆之, 斎野 織恵, 藤川 昌敏, 松山 知弘, 芳川 浩男, 田口 明彦

福岡, 2007.03.23

第 32 回脳卒中学会総会

『末梢血中 CD34 陽性細胞が高値を示す脳主幹動脈高度狭窄および閉塞例』

吉原 智之, 田口 明彦, 松山 知弘, 清水 葉子, 杉本 壽, 成富 博章

福岡, 2007.03.23

International Stroke Conference 2007

“Enormous Increase in Circulating CD34-positive Cells in Adult Patients with Moyamoya Collateral Vessels.”

Yoshihara T, Taguchi A, Matsuyama T, Shimizu Y, Naritomi H.

2007.02.07 San Francisco

第 18 回日本脳循環代謝学会総会

『マウス脳梗塞巣由来神経幹細胞の単離』

斎野 織恵, 中込 隆之, 藤川 昌敏, 田口 明彦, 稲垣 忍, 松山 知弘

東京, 2006.11.10-11

齋藤 敬

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

『光酸化的な細胞膜穿孔機能を付加した自己組織化ナノロッド』

齋藤 敬, 関 宗俊, M.A. El-Maghraby, 大石聡司, 田畑 仁

2006 年春期 第 53 回応用物理学関係連合講演会 24p-I8

武蔵工業大学, 2006.3.22.-26.

『光酸化機構による細胞膜穿孔ナノロッドの特性解析』
齋藤 敬、関 宗俊、藤村 哲也、Supab Choopun、田畑 仁
2006 年秋期 第 67 回応用物理学会学術講演会 30a-RB-6/ III
立命館大学、2006. 8. 29. -9. 1.

『高効率細胞加工に向けた自己組織化 ZnO ナノ構造の作製』
関 宗俊、藤村 哲也、齋藤 敬、Supab Choopun、田畑 仁、
2006 年秋季第 67 回応用物理学会学術講演会
立命館大学、2006. 8. 29. -9. 1.

“High-efficiency cell membrane perforation technique based on self-organized ZnO nanorods.”
Seki M, Saito T, Tabata H.
2006 International Conference on Solid State Devices and Materials (SSDM2006)
Sept. 12-15, Yokohama, JAPAN

“Self-assembled Oxide Nanorods and Their Applications to Bio Systems.”
Seki M, Saito T, Tabata H.
第 5 回 大阪大学産業科学研究所 21 世紀 COE プログラム国際シンポジウム 「新産業創造指向インターナノサイエンス」
淡路島、2006. 12. 8-9.

“Photodynamic Perforation of Cell Membrane on Micro Channel Array toward Intracellular Technology”
Iso K, Saito T, Muguruma H, Tabata H, Konishi S.
20th IEEE International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS 2007 Kobe)

北川 一夫

1. 論文発表

“Bc12 Enhances Survival of Newborn Neurons in the Normal and Ischemic Hippocampus.”
Sakaki T, Kitagawa K, Yagita Y, Sugiura S, Omura-Matruoka E, Tanaka S, Matsushita K, Okano H, Tsujimoto Y, Hori M.
J Neurosci Res, 84:1187-1196, 2006.

『虚血耐性現象－脳虚血耐性現象はどこまでわかったか－。』
脳循環代謝2006、18:78-84.

『脳卒中と血圧管理 -LIFE, ALLHAT, VALUR, SCOPE, PROGRESS, ACCESS-。』
ファーマナビゲーター 脳卒中編、 pp390-394, 2006
編集 井林雪郎(メディカルレビュー社)

2. 学会発表

『心・脳血管疾患と炎症－最新の知見「脳卒中抑制とスタチンの脂質低下療法」』
第70回日本循環器学会総会・学術集会、ファイアーサイドセミナー21、
名古屋, 2006. 3. 25.

田中 秀和

1. 論文発表
なし。

2. 論文発表

日本薬理学会

“Cadherin activity is required for activity-induced spine remodeling.”

(神経活動によるシナプスのスパイン形態変化と接着分子カドヘリン)

岡村 航, 田中 秀和, 三木 直正
横浜, 2006. 3. 8-10

H. 知的財産権の出願・登録状況

田口 明彦

特になし。

成富 博章

特になし。

飯田 秀博

特になし。

盛 英三

1. 特許取得

国際特許出願 PCT/JP00/07882 : 核酸含有複合体

特願平 11-187091 : X線診断システム

特願 2005-19802 : Mono-layered mesenchymal stem cells

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

西川 雄大

特になし。

高木 睦

1. 特許取得

特願 2006-144698

発明の名称 : 軟骨細胞培養用の培地組成物と培養組成物

発明者 : 高木 睦、鍵田恵里奈

出願人 : 国立大学法人 北海道大学

出願日 : 2006.5.24

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

松山 知弘

特になし。

齋藤 敬

特になし。

北川 一夫

特になし。

田中 秀和

特になし。

分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)

分担研究報告書

細胞組織工学的手法を用いた脳血管再生に関する検討

分担研究者

国立循環器病センター研究所 循環動態機能部 脳循環研究室 室長
田口 明彦

国立循環器病センター研究所 心臓生理部 部長
盛 英三

国立循環器病センター研究所 放射線医学部 部長
飯田 秀博

研究要旨

平成18年度、我々は物理的 Scaffold+種々の血管形成能を有する幹細胞の移植を行った結果、骨髄由来不死化間質細胞の移植において3次元的な細胞増殖および組織内に比較的密な微小血管網の新生が観察された。また、障害部位における内因性血管新生の促進の検討においては、骨髄単核球細胞の静脈内投与により、障害部位周囲に微小血管網の新生を認めると共に、霊長類モデルにおける検討では脳梗塞後の骨髄単核球細胞移植が安全であることを明らかにした。

A. 研究目的

脳梗塞巣において脳実質組織は壊死を起しているものの、皮質枝など比較的大きな動脈は残存していることが多い。しかし、脳梗塞を免れた部位と脳梗塞で壊死した部位の間には結合組織による障壁があるだけでなく、Blood Brain Barrier を形成可能な微小血管網は崩壊しており、内因性の神経幹細胞あるいは移植神経(幹)細胞の生着には虚血境界領域における結合組織を貫通できるような血管誘導と脳梗塞巣における血管網の再構築とが必須である。本研究では血管血球系幹細胞や骨髄間質細胞などの細胞成分や物理的 Scaffold を用いて脳梗塞後神経組織における血管組織の再構築を目的とした研究を行った。

B. 研究方法

慢性期脳梗塞部位に対して血管形成能を有する細胞+Scaffold の移植を行った。われわれが開発した非常に再現性の高いマウス脳梗塞モデル(脳梗塞後1ヶ

月)の陳旧性脳梗塞巣に対し、細胞ソースとして①骨髄由来間質細胞、②脂肪組織由来間質細胞、③不死化した骨髄間質細胞を用いるとともに、Scaffoldとしては①温度感受性細胞シート、②ハニカムフィルム、③生体吸収性ゼラチンスポンジ、④コラーゲンシート、⑤サーモンコラーゲンを使用し、移植後の微小血管再生能および神経機能回復促進に関する検討を行った。

また、内在性の血管再生促進を目的として、①骨髄単核球、②骨髄間質細胞、③胎児由来間質細胞の静脈内移植を行い、その血管再生能力および神経機能回復に与える影響をマウス脳梗塞モデルで検討するとともに、その安全性に関して自己塞栓を用いたカニクイザル脳梗塞モデルを用いた検討を行った。

(倫理面への配慮)

動物実験に関しては実験に供する動物の数を最小限にとどめると共に、外科的手術や細胞採取など際して実験動物に苦痛を与えないなど、国立循環器病センター動物実験指針を遵守し研究を行っている。

C. 研究結果

物理的 Scaffold を用いた研究においては、生体吸収性ゼラチンスポンジ、生体吸収性コラーゲンシート、温度応答性細胞シートおよびハニカムフィルム上で、骨髄由来間質細胞、脂肪組織由来間質細胞や骨髄由来不死化間質細胞の培養し脳梗塞巣への移植を行った結果、①骨髄由来間質細胞や脂肪組織由来間質細胞では、移植細胞の局所における十分な増殖は観察されず、微小血管網の再構築も観察されなかったが、②骨髄由来不死化間質細胞の移植において、神経学的な評価においては有意な改善は見られなかったものの、形態学的評価において3次元的な細胞増殖および組織内に比較的密な微小血管網の新生が観察された。

また、障害部位における内因性血管新生の促進の検討においては、慢性期および超急性期での静脈内への細胞投与では明らかな治療効果や、血管生成効果は認めなかったものの、亜急性期における骨髄単核球細胞の静脈内投与では、障害部位周囲に微小血管網の新生を認めると共に脳梗塞により傷害された大脳皮質機能の明らかな改善を認めた。さらに霊長類モデルにおける検討(N=5)では脳梗塞亜急性期の骨髄単核球細胞移植が安全であることを明らかにした。

D. 考察

物理的 Scaffold を用いた研究においては、骨髄由来不死化間質細胞の移植において障害部位における著明な新生血管網の構築を認めたが、来年度以降の課題として①それらの安全性を検証するとともに、②移植神経幹細胞の生着や成熟、および③神経機能改善効果に関する知見の収集が必要である。さらに、3次

元的な血管網の構築には物理的 Scaffold 上で細胞培養を行った後に移植するだけでなく、内因性の組織再生を誘導する物理的 Scaffold の移植に関する検討も必要であると考えている。

また、障害部位における内因性血管新生の促進の検討においては、脳梗塞亜急性期における骨髄単核球細胞の静脈内投与により、神経再生を伴う著明な神経機能の改善を認めており、霊長類における安全性の検討と合わせて、十分に臨床応用可能であると考えている。

E. 結論

物理的 Scaffold を用いた研究においては、来年度以降も引き続き基礎的知見の収集が必要不可欠であるが、脳梗塞亜急性期における自己骨髄単核球を用いた治療法に関しては早期に臨床応用が可能であると考えている。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

田口 明彦

1. 論文発表

『脳卒中に対する再生医療的技術を用いた治療法の開発に関する研究』

田口 明彦, 松山 知弘

脳卒中 2006;28(3);433-436

“Quantifying CD34⁺ Cells in Peripheral Blood of the Patients With Cardiovascular Disease.”

Kikuchi-Taura A, Soma T, Matsuyama T, Stern D, Taguchi A.

Texas Heart Institute Journal 2006; 33: 427-429

“Visualization of intracerebral arteries by synchrotron radiation microangiography.”

Myojin K, Taguchi A., Umetani K, Fukushima K, Nishiura N, Matsuyama T, Kimura H, Stern D, Imai Y, Mori H.

American Journal of Neuroradiology in press.

“Neuroprotective Effect of Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells Promoting Functional Recovery from Spinal Cord Injury.”

Yosihara T, Ohta M, Itokazu Y, Matsumoto N, Dezawa M, Suzuki Y,

Taguchi A, Watanabe Y, Adachi Y, Ikehara S, Sugimoto H, Ide C.
J. of Neurotrauma in press

2. 学会発表

International Stroke Conference 2007

“Enormous Increase in Circulating CD34-positive Cells in Adult Patients with Moyamoya Collateral Vessels.”

Yoshihara T, Taguchi A, Matsuyama T, Shimizu Y, Naritomi H.
2007.02.07 San Francisco

第32回脳卒中学会総会

『脳梗塞後の骨髄単核球移植による脳微小血管網保護を介した神経機能回復』

田口 明彦, 松山 知弘, 成富 博章
福岡, 2007.3.23

第6回日本再生医療学会総会

『微小血管撮像装置を用いた脳微小血管網再生に関する検討』

明神 和紀, 田口 明彦, 盛 英三
横浜, 2007.3.12

第32回脳卒中学会総会

『脳梗塞瘢痕部由来神経幹細胞の発見』

中込 隆之, 斎野 織恵, 藤川 昌敏, 松山 知弘, 芳川 浩男, 田口 明彦
福岡, 2007.3.23

第32回脳卒中学会総会

『末梢血中 CD34 陽性細胞が高値を示す脳主幹動脈高度狭窄および閉塞例』

吉原 智之, 田口 明彦, 松山 知弘, 清水 葉子, 杉本 壽, 成富 博章
福岡, 2007.3.23

第18回日本脳循環代謝学会総会

『マウス脳梗塞巣由来神経幹細胞の単離』

斎野 織恵, 中込 隆之, 藤川 昌敏, 田口 明彦, 稲垣 忍, 松山 知弘
東京, 2006.11.10-11.

3. その他(シンポジウム・招待講演)

東北大学“中枢神経系の再生医療最前線”講演会

『脳血管障害に対する普遍的な再生医療の確立』
仙台, 2006. 7. 20

東牟婁郡医師会講演会
『脳血管障害に対する普遍的な治療法の確立』
和歌山, 2006. 10. 14

北海道大学工学部第2回生物機能高分子セミナー
『脳血管障害と再生医療』
札幌, 2006. 12. 19

盛 英三

1. 論文発表

“Heavy ion radiation up-regulates Cx43 and ameliorates arrhythmogenic substrates in hearts after myocardial infarction.”

Amino M, Yoshioka K, Tanabe T, Tanaka E, Mori H, Furusawa Y, Zareba W, Yamazaki M, Nakagawa H, Honjo H, Yasui K, Kamiya K, Kodama I.
Cardiovasc Res, 72(3): 412-421, 2006.

“Crystal structure of CHP2 complexed with NHE1-cytosolic region and an implication for pH regulation.”

Ben Ammar Y, Takeda S, Hisamitsu T, Mori H, Wakabayashi S.
Embo J, 25(11): 2315-2325, 2006.

“Enhanced magnification angiography using 20-um-focus tungsten tube.”

Enomoto T, Sato E, Sumiyama Y, Aizawa K, Watanabe M, Tanaka E, Mori H, Kawakami H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S.
Jpn. J. Appl. Phys., 45: 8005-8009, 2006.

“Efficient preparation of cationized gelatin for gene transduction.”

Fukuyama N, Onuma T, Jujo S, Tamai Y, Suzuki T, Sugio Y, Tabata Y, Ishihara Y, Takano J, Mori H.
Tokai J Exp Clin Med, 31(2): 39-42, 2006.

“Intravenous injection of phagocytes transfected ex vivo with FGF4 DNA/biodegradable gelatin complex promotes angiogenesis in a rat myocardial ischemia/reperfusion injury model.”