

Polymer Journal, 2007;39:1065-1070.

2. 学会発表

第56回高分子学会年次大会

『血管内皮細胞を標的とする両親媒性ナノ会合体の創製』

西川雄大、岩切規郎、別府孝太郎、金子芳郎、門川淳一
京都, 2007. 5. 29

第56回高分子討論会

『ナノ粒子の取込みによる血管内皮細胞における一酸化窒素産生誘導』

西川雄大、岩切規郎、別府孝太郎、金子芳郎、門川淳一
名古屋工業大学, 2007. 9. 21

第29回バイオマテリアル学会大会

『ナノ粒子を用いた血管内皮細胞における一酸化窒素産生誘導』

西川雄大、岩切規郎、別府孝太郎、金子芳郎、門川淳一
豊中, 2007. 11. 27

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

『細胞足場材料の創製』

西川雄大

大阪大学臨床医工学研究教育センター、吹田, 2007. 2. 16

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, and Wakitani S.

J. Biosci. Bioeng. 2007;103:98-100.

“Fetal-calf-serum-free culture of Chinese hamster ovary cells employing fish serum.”

Fujiwara M, Tsukada R, Tsujinaga Y, and Takagi M.

Appl. Microbiol. Biotechnol. 2007;75:983-987.

“Noninvasive Measurement of Three-Dimensional Morphology of Adhered Chinese Hamster Ovary Cells Employing Phase-Shifting Laser Microscope.”

Takagi M, Kitabayashi T, Ito S, Fujiwara M, and Tokuda A.

Journal of Biomedical Optics. 2007;12. in press.

“Effect of static pressure on intracellular pH of adhesive CHO cells.”
Fujiwara M, Koizumi S, and Takagi M.
J. Biosci. Bioeng. 2007;104:510-2.

『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
生物工学会誌(Seibutsukougaku-kaishi). 2007;85:435-437.

『セルプロセッシング工学－抗体医薬から再生医療まで－』(Cell Processing Engineering (From Antibody Medicine to Regenerative Medicine)) (単著)
(コロナ社) (2007年10月18日) ISBN 978-4-339-06739-2

『再生医療教科書シリーズ第4巻「再生医療のための バイオエンジニアリング－遺伝子工学・細胞工学・組織工学－』(共著) [赤池 敏宏 監修]
2章 セルプロセッシング工学 (コロナ社) (2007年4月12日)

『再生医療に用いられる細胞・再生組織の評価と安全性 (Assessment and Safety of Cells and Tissue Engineered Products for Regenerative Medicine)』(共著) [大串 始 監修] 第10章間葉系幹細胞 2間葉系幹細胞の評価
(シーエムシー出版) (2007年6月29日) ISBN 978-4-88231-690-9

3. 学会発表

化学工学会秋季大会

演題番号 : 30F068 要旨集ページ: -

『グリコサミノグリカン関連糖添加による軟骨細胞のⅡ型コラーゲン蓄積の促進』

池田昌弘、鍵田恵梨奈、藤原政司、脇谷滋之²⁾、高木 睦

(北海道大学工学研究科生物機能高分子専攻、大阪市大 医・整形²⁾)

2007年 9月 13日－ 9月 15日 (北海道大学)

日本生物工学会年会

演題番号 : 2F11-1 要旨集ページ: 139

『グリコサミノグリカン関連糖添加による軟骨細胞のⅡ型コラーゲン蓄積の促進』

池田昌弘、鍵田恵梨奈、藤原政司、脇谷滋之²⁾、高木 睦

(北海道大学工学研究科生物機能高分子専攻、大阪市大 医・整形²⁾)

2007年 9月 25日 - 9月 27日 (広島大学)

松山 知弘

1. 論文発表

“Increase in Circulating CD34-Positive Cells in Patients with Angiographic Evidence of Moyamoya-like Vessels.”

Yoshihara T, Taguchi A, Matsuyama T, Shimizu Y, Kikuchi-aura² A, Soma T, Stern D.M, Yoshikawa H, Kasahara Y, Moriwaki H, Nagatsuka K, Naritomi H. *J Cereb Blood Flow Metab.* in press.

“Environmental change during postnatal development alters behavior, cognitions and neurogenesis of mice.”

Iso H, Shimoda S, and Matsuyama T. *Behavior. Brain Res.* 2007;179:90-98.

“Visualization of intracerebral arteries by synchrotron radiation microangiography.”

Myojin K, Taguchi A, Umetani K, Fukushima K, Nishiura N, Matsuyama T, Kimura H, Stern D.M, Imai Y, and Mori H. *Am. J. Neurorad.* 2007;28:953-957.

“ORP150/HSP12A protects dopaminergic neurons against MPTP/MPP+-induced neurotoxicity.”

Kitao Y, Matsuyama T, Takano K, Tabata Y, Yoshimoto T, Momoi T, Yamatodani A, Ogawa S, and Hori O. *Antioxid. Redox Sign.* 2007;9:589-595.

“Hypoxia-mediated induction of heme oxygenase type I and carbon monoxide release from astrocytes protects nearby cerebral neurons from hypoxia-mediated apoptosis.”

Imuta N, Hori O, Kitao Y, Matsuyama T, and Ogawa S. *Antioxid. Redox Sign.* 2007;9:543-552.

“Granulocyte Colony-Stimulating Factor Has a Negative Effect on Stroke Outcome in a Murine Model.”

Taguchi A, Wen Z, Myojin K, Yoshihara T, Nakagomi T, Nakayama D, Tanaka H, Soma T, Stern D.M, Naritomi H, and Matsuyama T.

Eur. J. Neurosci. 2007;26:126-133.

“Circulating CD34-Positive Cells Provides a Marker of Vascular Risk Associated with Cognitive Impairment.”

Taguchi A, Matsuyama T, Nakagomi T, Shimizu Y, Fukunaga R, Tatsumi Y, Yoshikawa H, Kikuchi-Taura A, Soma T, Moriwaki H, Nagatsuka K, Stern D, Naritomi H.

J Cereb Blood Flow Metab. 2007.

齋藤 敬

1. 論文発表

『神経インターフェース』

齋藤 敬

応用物理. 76(12), 2007, pp. 1384-1387.

2. 学会発表

東京大学生命科学研究ネットワークシンポジウム

『酸化物ナノロッドを用いたハイスループット細胞膜穿孔技術の開発』

関 宗俊、野口真路、齋藤 敬、田畑 仁

東京大学、2007. 9. 15

第24回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム

『化学的細胞膜穿孔のための試薬灌流型チャンネル/試薬固定プローブを有するマイクロデバイス』

山本貴宏、磯 圭介、小西 聡、齋藤 敬、六車仁志、田畑 仁

東京、2007. 10. 16-17

田中 秀和

1. 論文発表

“Sema4D-plexin-B1 implicated in regulation of dendritic spine density through RhoA/ROCK pathway.”

Lin X, Ogiya M, Takahara M, Yamaguchi W, Furuyama T, Tanaka H, Tohyama M, Inagaki S.

Neurosci Lett. 2007;428:1-6.

“Synaptic Activity-induced Protocadherin Arcadlin Regulates Dendritic Spine Number by Triggering N-Cadherin Endocytosis via TAO2b and p38 MAP Kinases.”

Yasuda S, Tanaka H, Sugiura H, Okamura K, Sakaguchi T, Tran U, Takemiya T, Mizoguchi A, Yagita Y, Sakurai T, De Robertis EM, Yamagata K. *Neuron*. 2007;56:456-71.

“Granulocyte colony-stimulating factor has a negative effect on stroke outcome in a murine model.”

Taguchi A, Wen Z, Myojin K, Yoshihara T, Nakagomi T, Nakayama D, Tanaka H, Soma T, Stern DM, Naritomi H, Matsuyama T. *Eur J Neurosci*. 2007;26,126-33.

加藤 英政

1. 論文発表
特になし。

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

1. 特許取得
出願番号 : 2007-184143
発明の名称 : 覚醒下画像診断のための小動物用保定装置
発明者 : 飯田秀博、寺本昇、合瀬恭幸、大田洋一郎
出願日 : 平成19年4月24日
出願人 : 国立循環器病センター総長 (90%) (株)モレキュラーイメージングラボ (10%) 共同出願
実施の有無 : 無
発明の内容の概略 : 本発明は、覚醒下でラットを用いた PET、SPECT、MRI などの画像データ収集を行なうための保定具の開発である。
2. 実用新案登録
特になし。

3. その他
特になし。

盛 英三

1. 特許取得
特願 2007-123841
発明の名称：血管内皮型一酸化窒素合成酵素活性剤、
及び一酸化窒素欠乏に起因疾病の予防または治療剤
出願日：2007. 5. 8
ナノ DDS を用いた循環器疾患治療法に関する特許
2. 実用新案登録
特になし。
3. その他
特になし。

西川 雄大

1. 特許取得
特願 2007-123841
発明の名称：血管内皮型一酸化窒素合成酵素活性化剤、
及び一酸化窒素欠乏に起因する疾病の予防または治療薬
発明者：西川雄大、盛 英三、門川淳一
2. 実用新案登録
特になし。
3. その他
特になし。

高木 睦

1. 特許取得
特願 2007-216494
発明の名称：魚類血清を含む細胞培養用培地
発明者：高木 睦、塚田亮平、藤原政司
出願人：高木 睦
出願日：2007. 7. 23

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

1. 特許取得

国際公開番号 : W001-19953

発明の名称 : 膜の穿孔方法および装置

出願人 : 株式会社先端科学技術インキュベーションセンター

発明者 : 齋藤 敬

本年度、米国に於いて認可 (“Method of perforating membrane and apparatus therefor” 2007.9.4)、手続中

2. 実用新案登録
特になし。

3. その他

細胞膜穿孔機能を有する高機能 Scaffold の量産商業化について、以下の共同研究を開始。

共同研究 株式会社アテクト

課題名 : 細胞への新規高効率遺伝導入技術の応用開発

予算規模 : 320 万円

実施期間 : 平成 19 年度 (継続予定)

代表者 : 齋藤 敬

田中 秀和

特になし。

加藤 英政

1. 特許取得

特願 2006-314709

審査請求期限：平成 21 年 11 月 24 日
発明の名称：オリゴデンドロサイト発達障害モデル非ヒト哺乳動物
発明者：加藤 英政、伊藤 拓哉
出願人：国立大学法人東北大学
東北大学発明整理番号：P20060213（識別番号 504157024）
出願日：2006. 11. 21

2. 実用新案登録
特になし。

3. その他
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 脳血管内科 部長
成富 博章

兵庫医科大学 医学部 教授
松山 知弘

大阪大学大学院 医学研究科 助教
田中 秀和

研究協力者

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
笠原 由紀子

研究要旨

高齢者要介護者発生原因の約半数が脳血管障害など中枢神経障害であり、これらの疾患に対する新しい治療法の開発は、厚生労働行政にとって極めて重要な課題であるが、脳血管障害に対する単なる神経幹細胞移植では、ほとんど神経幹細胞が生着せずかつ治療効果もほとんどないことが、基礎研究および臨床試験においても明らかにされつつある。我々は中枢神経障害後の血管再生が神経幹細胞の生着および成熟に必須であること、および脳血管再生が内因性神経再生を介して脳神経機能の著明な改善をもたらすことを明らかにしてきた。それらの知見を基に”急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床試験“を平成19年度より開始予定である(平成19年10月厚労省認可)が本研究ではそれらの研究成果をさらに発展させ、新生血管網を基盤とする幹細胞 niche に神経幹細胞の移植を行い、移植神経幹細胞の生着、成熟および機能を通じて脳神経機能の改善をもたらす治療法の開発を行っている。

その結果、①幹細胞 niche において移植神経幹細胞の apoptosis を誘導する因子が存在し、それを阻害することにより神経幹細胞生着の生着が飛躍的に高まること、②血管新生を基盤とした幹細胞 niche への神経幹細胞移植により、移植神経幹細胞が細胞集団として生着し、その一部は神経系へ分化すること、など神経幹細胞移植治療の実現に必要な不可欠な知見を得た。

A. 研究目的

現在わが国においては急速な高齢化社会を迎えており、それに伴う要介護者の急激な増加は社会構造を根底から揺るがしかねない極めて深刻な社会問題である。平成 16 年度の厚生労働省国民生活基礎調査によると要介護者発生原因の 40%以上が脳血管障害や認知症など中枢神経障害であり、これらの疾患に対する有効な治療法の開発は緊急の課題であり、神経系幹細胞を用いた様々な研究も積み重ねられてきたが、単なる神経幹細胞移植ではほとんど神経幹細胞が生着せずかつ治療効果もほとんどないことが、様々な基礎研究や米国における脳梗塞患者に対する臨床試験においても明らかにされつつある。脳神経幹細胞の生存および機能発現には微小循環網を基盤とする幹細胞 niche が必要不可欠であることが明らかにされつつあり、本研究では幹細胞 niche の誘導と神経幹細胞移植を組み合わせた、生理的な神経幹細胞による治療法確立のための研究を行っている。

B. 研究方法

投与神経幹細胞としては①ES 由来神経幹細胞、②胎児由来神経幹細胞、③apoptosis 誘導因子の阻害により得られる体性神経幹細胞、④胎児脳、を用い、脳梗塞など障害脳に対する移植実験を行った。また、recipient の個体においては、コントロール群とともに①ハニカムフィルムなど物理的 scaffold を使用した群②幹細胞 niche の誘導群、③apoptosis 誘導因子の阻害群、④幹細胞 niche の誘導+apoptosis 誘導因子の阻害を行った群にて、移植神経幹細胞の生着やその分化に関する検討、および臨床応用に関する検討を行った。

(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、コラーゲンコートなど神経系との

親和性を向上させて使用したが、十分な移植細胞の生着や機能は観察されなかった。また、幹細胞 niche の誘導群においても、胎児由来神経幹細胞など生理的な神経幹細胞の生着効率が非常に低かった。しかし、幹細胞 niche の誘導+apoptosis 誘導因子の阻害を行った群においては、移植胎児由来神経幹細胞の細胞集団としての明らかな生着および神経系への分化を認めた。また、胎児脳切片の移植においては、recipient の個体には幹細胞 niche の誘導が必要ではなく、これらの組織切片が niche を元来有しているからであると考えた。さらに、apoptosis 誘導因子の阻害により得られる体性神経幹細胞移植に関しては、胎児由来神経幹細胞と同様の所見が得られており、脳障害患者治療に向けた有用な細胞ソースである可能性が高いと考え、さらにその詳細に関する検討を行っている。

また、ES 細胞由来神経幹細胞を用いて移植実験ではコントロール群においても十分な生着および神経系のマーカー発現を認めたが、多くの細胞で細胞増殖のマーカーが陽性であり、かつその細胞増殖の抑制が困難なため腫瘍化が観察された。

D. 考察

神経幹細胞移植治療の細胞のソースとして ES 細胞由来神経幹細胞が生着では非常に有利ではあるものの、apoptosis の系が抑制されているため細胞コントロールが非常に困難であり、臨床応用に関しては非常に大きな break through が必要であると考えている。一方、胎児由来神経幹細胞や我々が開発した apoptosis 誘導因子の阻害により得られる体性神経幹細胞は、apoptosis による細胞制御が厳密になされているため、生着に関しては ES 細胞などに比しかなり不利であるものの、臨床応用に関しては安全な細胞ソースとして活用可能であると考えている。

E. 結論

今年度は、胎児由来神経幹細胞や apoptosis 誘導因子の阻害により得られる体性神経幹細胞の移植、生着に関するメカニズムの解明およびその技術開発を行ったが、来年度においてはそれらの神経幹細胞が機能し、障害された脳神経機能を回復させる手法および機構の解明に向けて、今年度同様、細胞加工技術や培養条件による遺伝子発現の制御など、他の分担研究者の成果と合わせた研究を行い、中枢神経障害に対する普遍的な治療法の確立に向けて取り組んでいきたいと考えている。

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

“Relationship between Detectability of Ischemic Lesions by Diffusion-Weighted Imaging and Embolic Sources in Transient Ischemic Attacks.”

Uno H, Taguchi A, Oe H, Nagano K, Yamada N, Moriwaki H, Naritomi H.
Eur Neurol. 2008;59:38-43.

“ Increase in Circulating CD34-Positive Cells in Patients with Angiographic Evidence of Moyamoya-like Vessels.”

Yoshihara T, Taguchi A, Matsuyama T, Shimizu Y, Kikuchi-taura2 A, Soma T, Stern.D.M, Yoshikawa H, Kasahara Y, Moriwaki H, Nagatsuka K, Naritomi H.
J Cereb Blood Flow Metab. in press.

“ Circulating CD34-positive cell number is associated with brain natriuretic peptide level in type 2 diabetes patients.”

Okada S, Makino H, Nagumo A, Sugisawa T, Fujimoto M, Kishimoto I, Miyamoto Y, Kikuchi-Taura2 A, Soma T, Taguchi A Yoshimasa Y.
Diabetes Care. 2007; in press.

“Circulating CD34-positive cells provide a marker of vascular risk associated with cognitive impairment.”

Taguchi A, Matsuyama T, Nakagomi T, Shimizu Y, Fukunaga R, Tatsumi Y, Yoshikawa H, Kikuchi-Taura A, Soma T, Moriwaki H, Nagatsuka K, Stern D.M, Naritomi H.

J Cereb Blood Flow Metab. 2007.

“Neuroprotective effect of bone marrow-derived mononuclear cells promoting functional recovery from spinal cord injury.”

Yoshihara T, Ohta M, Itokazu Y, Matsumoto N, Dezawa M, Suzuki Y, Taguchi A, Watanabe Y, Adachi Y, Ikehara S, Sugimoto H, Ide C.

J Neurotrauma. 2007;24:1026-36.

“Granulocyte colony-stimulating factor has a negative effect on stroke outcome in a murine model.”

Taguchi A, Wen Z, Myojin K, Yoshihara T, Nakagomi T, Nakayama D, Tanaka H, Soma T, Stern D.M, Naritomi H, Matsuyama T.
Eur J Neurosci. 2007;26:126-33.

“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.
AJNR Am J Neuroradiol. 2007;28:953-7.

2. 学会発表

Brain'07&BrainPET'07

“Isolation and characterization of injury-induced Neural stem/Progenitor cells from post-infarct Area in mice.”

Nakagomi T, Taguchi A, Saino O, Fujikawa M, Fujimori Y, Nishizaki T, Matsuyama T.
Osaka, 2007 May

第16回日本意識障害学会

『脳血管障害に対する新しい細胞治療の確立に向けて』

田口 明彦

仙台, 2007.08.06

3. その他 (シンポジウム・招待講演)

第4回東京脳卒中診断治療研究会

『脳梗塞患者に対する自己骨髄単核球を用いた細胞治療』

田口 明彦

東京, 2008.02.15

日本生物工学会北日本支部 札幌シンポジウム

『骨髄細胞を用いた脳梗塞治療』

田口 明彦

札幌, 2007.11.21

成富 博章

1. 論文発表

“Relationship between diffusion-weighted imaging detectability of ischemic lesions and embolic sources in transient ischemic attacks.”

Uno H, Oe H, Taguchi A, Nagano K, Naritomi H.

Europ Neurol. 2008;59:38-43.

“Increase in Circulating CD34-Positive Cells in Patients with Angiographic Evidence of Moyamoya-like Vessels.”

Yoshihara T, Taguchi A, Matsuyama T, Shimizu Y, Kikuchi-taura2 A, Soma T, Stern. D.M, Yoshikawa H, Kasahara Y, Moriwaki H, Nagatsuka K, Naritomi H.

J Cereb Blood Flow Metab. 2007; in press.

“Association between signal hyperintensity on T1-weighted MR imaging of carotid plaques and ipsilateral ischemic events.”

Yamada N, Higashi M, Otsubo R, Sakuma T, Oyama N, Tanaka R, Iihara K, Naritomi H. Minematsu K, Naito H.

AJNR. 2007;28:287-292.

“Paradoxical Cerebral Embolism Causing Internal Carotid Artery Occlusion. ”

Okazaki S, Oomura M, Konaka K, Simode A, Naritomi H.

Epub. 2007;46:678-81.

“Isolated Hemifacial Sensory Impairment with Onion Skin Distribution Caused by Small Pontine Hemorrhage. ”

Toratani N, Moriwaki H, Hyon B, Naritomi H.

Eur Neurol. 2008;59:192-194.

“Microembolic signals within 24 hours of stroke onset and diffusion-weighted MRI abnormalities.”

Nakajima M, Kimura K, Shimode A, Miyashita F, Uchino M, Naritomi H. Minematsu K.

Cerebrovasc Dis. 2007;23:282-288.

“Granulocyte colony-stimulating factor has a negative effect on stroke outcome in a murine model.”

Taguchi A, Wen Z, Myojin K, Yoshihara T, Nakagomi T, Nakayama D, Tanaka H, Soma T, Stern DM, Naritomi H, Matsuyama D.
Europ J Neurosci. 2007;26:126-133.

“Right atrium pressure critically determines the size of paradoxical cerebral infarction.”

Okazaki S, Oomura M, Konaka A, Shimode A, Naritomi H.
Internal Medicine. 2007;in press.

“Design and baseline characteristics of an observational study in Japanese patients with hypertension: Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin II Antagonist Losartan Therapy (J-HEALTH).”

Naritomi H, Fujita T, Ito S, Ogihara T, Shimada K, Shimamoto K, Tanaka H, Yoshiike N.
Hypert Res. 2007;30:807-814.

“Extremely Early Computed Tomography Signs in Hyperacute Ischemic Stroke as a Predictor of parenchymal Hematoma.

Okazaki S, Moriwaki H, Minematsu K, Naritomi H.
Cerebrovasc Dis. 2007;25:241-246.

松山 知弘

1. 論文発表

“Increase in Circulating CD34-Positive Cells in Patients with Angiographic Evidence of Moyamoya-like Vessels.”

Yoshihara T, Taguchi A, Matsuyama T, Shimizu Y, Kikuchi-aura2 A, Soma T, Stern. D.M, Yoshikawa H, Kasahara Y, Moriwaki H, Nagatsuka K, Naritomi H.
J Cereb Blood Flow Metab. in press.

“Environmental change during postnatal development alters behavior, cognitions and neurogenesis of mice.”

Iso H, Shimoda S, and Matsuyama T.
Behavior. Brain Res. 2007;179:90-98.

“Visualization of intracerebral arteries by synchrotron radiation microangiography.”

Myojin K, Taguchi A, Umetani K, Fukushima K, Nishiura N, Matsuyama T, Kimura H, Stern D.M, Imai Y, and Mori H.
Am. J. Neurorad. 2007;28:953-957.

“ORP150/HSP12A protects dopaminergic neurons against MPTP/MPP+-induced neurotoxicity.”

Kitao Y, Matsuyama T, Takano K, Tabata Y, Yoshimoto T, Momoi T, Yamatodani A, Ogawa S, and Horii O.
Antioxid. Redox Sign. 2007;9:589-595.

“Hypoxia-mediated induction of heme oxygenase type I and carbon monoxide release from astrocytes protects nearby cerebral neurons from hypoxia-mediated apoptosis.”

Imuta N, Horii O, Kitao Y, Matsuyama T, and Ogawa S.
Antioxid. Redox Sign. 2007;9:543-552.

“Granulocyte Colony-Stimulating Factor Has a Negative Effect on Stroke Outcome in a Murine Model.”

Taguchi A, Wen Z, Myojin K, Yoshihara T, Nakagomi T, Nakayama D, Tanaka H, Soma T, Stern D.M, Naritomi H, and Matsuyama T.
Eur. J. Neurosci. 2007;26:126-133.

“Circulating CD34-Positive Cells Provides a Marker of Vascular Risk Associated with Cognitive Impairment.”

Taguchi A, Matsuyama T, Nakagomi T, Shimizu Y, Fukunaga R, Tatsumi Y, Yoshikawa H, Kikuchi-Taura A, Soma T, Moriwaki H, Nagatsuka K, Stern D, Naritomi H.
J Cereb Blood Flow Metab. 2007.

田中 秀和

1. 論文発表

“Sema4D-plexin-B1 implicated in regulation of dendritic spine density through RhoA/ROCK pathway.”

Lin X, Ogiya M, Takahara M, Yamaguchi W, Furuyama T, Tanaka H, Tohyama M,

Inagaki S.

Neurosci Lett. 2007;428:1-6.

“Synaptic Activity-induced Protocadherin Arcadlin Regulates Dendritic Spine Number by Triggering N-Cadherin Endocytosis via TA02b and p38 MAP Kinases.”

Yasuda S, Tanaka H, Sugiura H, Okamura K, Sakaguchi T, Tran U, Takemiya T, Mizoguchi A, Yagita Y, Sakurai T, De Robertis EM, Yamagata K. *Neuron.* 2007;56:456-71.

“Granulocyte colony-stimulating factor has a negative effect on stroke outcome in a murine model.”

Taguchi A, Wen Z, Myojin K, Yoshihara T, Nakagomi T, Nakayama D, Tanaka H, Soma T, Stern DM, Naritomi H, Matsuyama T. *Eur J Neurosci.* 2007;26, 126-33.

分担研究報告書

霊長類を用いた検討に関する研究

分担研究者：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

研究協力者：国立循環器病センター研究所 放射線医学部 錢谷 勉

国立循環器病センター研究所 放射線医学部室長 林 拓也

国立循環器病センター研究所 放射線医学部室長 渡部浩司

国立循環器病センター研究所 放射線医学部 猪股 亨

研究要旨

脳血管障害や認知症など中枢神経障害後において、新生血管網を中心とした血管再構築が神経幹細胞の生理的な生着や成熟、脳神経機能回復に必要不可欠である。本研究は細胞組織工学的手法を用い慢性期中枢神経障害部位の血管網の再構築・神経幹細胞の誘導や移植を行う全く新しい治療法の確立をめざす。特に本分担研究は骨髄単核球や骨髄間質細胞の移植による脳循環動態改善効果につき、霊長類を含めた動物実験で定量的画像評価を行い有効性の検証することを目的とする。前年度は、我々が独自に開発した小動物用高解像度ピンホール SPECT 装置を用いて、マウス脳血流定量計測法を確立し、脳梗塞モデルマウスの骨髄単核球細胞移植群において血流改善効果を示唆する結果を得た。しかしながら、治療効果の評価実験は同一マウスで治療前後を評価できるのが理想的であるが、構築した小動物用ピンホール SPECT 装置はそのまま単純に *in vivo* 撮像に応用できるものではなかったため、評価実験は摘出脳を用いて行われた。本年度は、*in vivo* 撮像可能な小動物用専用 SPECT システムを開発した。本システムを用いて、ラットの心筋ではあるが、生きたままの状態でも血流定量測定が可能であることを確認した。また、局所拡大高解像度撮像を可能とする新しい撮像法を開発した。これらの開発によって、生きた状態の小動物を高解像度かつ定量的に評価するための撮像環境が整備された。

A. 研究目的

現在、脳血管障害や認知症などの中枢神経障害に対して十分な臨床効果が期待できる治療法はなく、その開発は緊急の課題である。これまでの研究で、単なる神経幹細胞移植では治療効果が不十分であり、新生血管網を中心とした血管再構築が神経幹細胞の生理的な生着や成熟、脳神経機能回復に必要不可欠であることが明らかにされてきた。本研究は、血管形成あるいは血管新生を促進する自己骨髄単核球細胞あるいは骨髄間質細胞を中枢神経障害部位に移植することで脳神経機能の改善効果を図る。特に本分担研究ではMRIやPETの脳機能画像および霊長類を用いて新規治療法の有効性・安全性を客観的に評価することをめざす。研究初年度の前年は、まず脳梗塞モデルマウスを用いて骨髄単核球細胞移植による脳循環動態改善効果を検討した。小動物用高解像度ピンホールSPECTを用いてマウス脳血流定量計測が可能であることを確認すると共に、実際にマウス脳梗塞モデルに骨髄単核球細胞移植群、非移植群において脳血流を定

量的に評価し群間比較を行い、治療群において血流改善効果を示唆する結果を得た。しかしながら、治療効果の評価実験は同一マウスで治療前後を評価できるのが理想的であるが、構築したピンホールSPECT装置はそのまま単純にin vivo撮像に応用できるものではなかったため、評価実験は摘出脳を用いて行われた。本年度は、生きた状態の小動物を高解像度かつ定量的に評価するための撮像環境を整備することを目的とする。具体的には、in vivo撮像可能な小動物専用SPECT装置を開発し、定量性および解像度などの物理性能評価を行い、血流量定量測定の可能性を評価する。また、局所を高解像度で観察するための局所拡大撮像法を開発する。

B. 研究方法

(1) in vivo 小動物専用SPECT装置の開発

前年度に構築した小動物用ピンホール SPECT 装置は、解像度4mm程度の臨床用 SPECT 装置の大型検出器にピンホールコリメータを組み合わせた拡大撮像原理を利用して1mm 以下の高解像度を実現していた。この装置では、大視野検出器を固定して被写体をステージ上で回転する方式を採用したが、この方式では、生きた状態の小動物は立てて固定することになるので、生理的に自然とはいえない、また、固定も難しい。検出器を小動物の周りを回転させる方式を採用しなかったのは、高解像度撮像において、重い大視野検出器を回転させた場合、回転中心のずれが生じ、アーチファクトや解像度劣化を引き起こすためである。そこで、摘出脳を回転ステージ上に載せて撮像した。

本年度は、生きたままの小動物を横たえた状態で撮像できるように、小動物の周りを検出器が回転する撮像機構を有する小動物専用SPECT装置を開発した。本装置では、回転中心のずれが無いように、小型の検出器を小動物の周りを回転させることとした。検出器を小型化することで拡大撮像効果が小さくなるが、検出器自身を高解像度化した。開発した小型高解像度検出器は1.3mm×1.3mm のNaIシンチレータが1.5mm 間隔で28×28に配列したピクセル型シンチレータと2インチフラットパネル8×8チャンネル位置有感型光電子増倍管(PSPMT)が光学結合によってできており、視野は約50mm×50mmである(図1)。穴径1mmのタングステン製ピンホールコリメータが装着された検出器を90° 間隔で4個、被写体を囲むように配置し、高感度撮像システムとした(図2)。

本システムの物理性能評価を行った。評価項目は以下のとおりである。

- (a) Tc-99m線源を用いてエネルギー分解能を調べた。
- (b) Tc-99m線源を用いて検出効率の直線性を調べた。
- (c) Tc-99mで満たされた均一円柱ファントム撮像によって、均一性を評価した。
- (d) Tl-201マルチラインファントムを用いて解像度を評価した。