

200833023A

厚生労働科学研究研究費補助金

こころの健康科学研究事業

細胞組織工学的手法を用いた中枢神経障害に対する  
根治的治療法の開発

平成20年度 総括・分担研究報告書

平成21年（2009）年3月

主任研究者 田口 明彦

国立循環器病センター 研究所

厚生労働科学研究研究費補助金

こころの健康科学研究事業

細胞組織工学的手法を用いた中枢神経障害に対する  
根治的治療法の開発

平成20年度 総括・分担研究報告書

平成21年（2009）年3月

主任研究者 田口 明彦

国立循環器病センター 研究所

現在わが国においては、他の諸国において類を見ないほどの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日本の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り、高齢者が健康で生きがいを持って生活し、かつ活力のある社会を保ち続けるためには、これらの疾患に対する有効な治療法の開発は非常に重要な課題です。これらの疾患を克服するため、神経系幹細胞を用いた様々な研究が積み重ねられてきましたが、単なる神経幹細胞移植では治療効果が不十分であることが、米国における腫瘍由来神経幹細胞移植および胎児ブタ由来神経幹細胞移植など、脳梗塞患者に対する神経幹細胞移植に関する臨床試験においても明らかにされてきました。しかし、これらの研究においても頻度としては低いものの、移植神経幹細胞の一部は脳内で移動した後に成熟し、既存の神経細胞と神経回路網を形成することにより脳神経機能回復を促進することが確認されており、神経細胞移植による治療法の可能性を示すものであると我々は考えています。

我々は胎生期神経発生およびカナリア等における脳神経組織の再生において、神経幹細胞の移動や分化、成熟は血管新生と平行してプログラムされていることに着目し、血管形成と脳組織再生に焦点を当てて研究を行ってきました。その結果、中枢神経障害後の血管再生が神経幹細胞の移動を促進するだけでなく、その生着および成熟に必須であること、および脳血管再生により誘導された再生神経が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ました。さらに慢性期脳梗塞患者などの脳神経組織の脱落に伴う脳神経機能障害を呈する患者においては、脳神経機能の改善には、傷害された神経回路網の厳密な再生は必ずしも必須ではなく、新生介在ニューロンなどによる既存の神経回路網の再構成でも可能であると考えられており、本研究で得られた移植神経幹細胞の生着、分化および成熟の過程に関する知見は、極めて対象患者数が多い中枢神経障害患者に対する画期的な治療法の確立に必要な不可欠であると考えています。中枢神経障害に対する新しい治療法の確立は、すぐには達成することは困難なものの、厚生労働行政および活力ある我が国の将来には非常に重要であり、本研究の成果はそれらに大きく貢献できると考えています。

## 目 次

I. 研究組織 .....	1
II. 総括研究報告 .....	3
III. 分担者研究報告	
III-1 細胞工学的手法を用いた中枢神経障害に対する根治的治療法の開発 .....	17
III-2 医療実用を念頭においた胚性幹(ES)細胞の内因性必要十分条件の検討 .....	29
III-3 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 .....	35
(グリコサミノグリカン関連糖を利用した脱分化抑制培養法の検討)	
III-4 脳神経細胞残存の無侵襲イメージングおよび定量的指標の構築 .....	37
III-5 細胞工学技術による高機能 Scaffold 開発 .....	43
IV. 掲載論文一覧 .....	55
V. 論文別刷 .....	59



## 研究組織

### 主任研究者

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

### 分担研究者

株式会社ニコン 新事業開発部 契約社員  
加藤 英政

北海道大学大学院 工学研究科 教授  
高木 睦

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

兵庫医科大学 医学部 教授  
松山 知弘

東京大学大学院 工学系研究科 特任研究員  
齋藤 敬

### 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  
中込 奈美  
笠原 由紀子  
田浦 映恵  
廣瀬 遥香

# 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
総括研究報告書

細胞工学的手法を用いた中枢神経障害に対する根治的治療法の開発

主任研究者

国立循環病センター研究所 循環動態機能部 脳循環研究室  
室長 田口 明彦

分担研究者

株式会社ニコン 新事業開発部  
契約社員 加藤 英政

北海道大学大学院 工学研究科  
教授 高木 睦

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

兵庫医科大学 医学部  
教授 松山 知弘

東京大学大学院 工学系研究科  
特任研究員 齋藤 敬

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国立循環器病センターにおいて“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20年度より開始している（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た。本年度は脳障害後の血管再生と神経幹細胞移植に関して、①血管系細胞の局所移植あるいは血管血球系幹細胞静脈投与による、神経幹細胞 niche となる新生血管が障害部位に誘導できること、②移植神経幹細胞移植の生着・成熟には血管新生を基盤とした幹細胞 niche が必要不可欠であること、③免疫系を中心とした移植神経幹細胞の apoptosis を誘導因子が存在し、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、など明らかにし、さらに分担研究では再生医療の発展に必要な不可欠である神経再生に関する無侵襲イメージング法や多能性幹細胞の分化誘導法開発、細胞工学技術による高性能 Scaffold 技術の確立を行った。非常に巧妙かつ複雑に制御されている中枢神経系の機能再生医療の実現にはさらに多くの解決すべき課題があるが、本研究で得られた新しい知見は、神経幹細胞移植治療の実現・発展に不可欠な非常に重要な知見であると考えている。

#### A. 研究目的

現在我が国における要介護 3 以上のほぼ全介助が必要な者は 169 万人(5 年前と比し約 1.5 倍に増加)であり、そのうち約 1/3 の原因疾患が脳梗塞・脳外傷などの急性中枢神経障害後遺症であるとされている。これらの患者群に対する新しい治療法を開発することは、国民保険医療の向上や介護医療費の軽減とともに、活力ある日本の将来を保つためにも、極めて重要かつ必要不可欠な課題である。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。

我々は成体 Song Bird 等における生理的な脳神経組織の再生において、神経細胞の移動や分化、成熟は血管新生と平行してプログラムされていることに着目し、血管形成と脳組織再生に焦点を当てて研究を行ってきた。その結果、中枢神経障害後の血管再生が神経幹細胞の移動を促進するだけでなく、その生着および成熟に必須であること、および脳血管再生により誘導された再生神経が脳神経機能の著明な改善をもたらすことを明らかにし、内因性神経再生促進を目的とした”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 20 年度より開始している。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目的としており、神経機能向上に適した神経幹細胞の選定と、生着した移植神経幹細胞の分化促進、機能誘導を行い、神経幹細胞移植治療の実現に向けた研究を行うとともに、自己骨髄単核球を使った臨床試験で得られた知見と総合することにより、より安全かつ有効な中枢神経障害治療法の開発を行う。



## B. 研究方法

本研究で我々は血管新生を基盤とした幹細胞 niche への神経幹細胞移植後、移植神経幹細胞の分化過程における apoptosis 誘導因子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を明らかにしてきた。本年度は生着した神経幹細胞が障害された脳神経機能向上に寄与させるため、その分化および成熟に関するメカニズムを明らかにすることにより、画期的な治療法の確立につながる知見の探索・獲得を行った。

### 1. 臨床応用に適した神経幹細胞の開発

本年度は、胎児由来神経幹細胞(田口)、脳障害により誘導される神経幹細胞(松山)、ES細胞由来神経幹細胞(加藤)を用いて移植実験を行った。脳障害により誘導される神経幹細胞に関しては、それらが細胞表面マーカーや電子顕微鏡を含めた形態学的評価、電気生理的なポテンシャル等の解析でその性質を明らかにした。

### 2. 移植神経幹細胞の神経細胞への分化誘導の促進。

移植後生着した神経幹細胞が神経細胞へ分化、成熟するために①in vivo での細胞誘導、②in vitro での細胞加工、の2方向からの取り組みを行った。in vivo での脳局所における薬剤投与に関してはすでに脳外科領域で Ommaya reservoir (レザパー)として臨床応用されているが、本研究において神経幹細胞移植周囲に noggin, chordin 等の BMP 受容体阻害因子をマイクロオスモティックポンプを用いて持続的に注入(2 $\mu$ l/day)し、グリアへの分化を阻害することにより神経細胞への分化誘導を行った。また in vitro での細胞加工に関しては我々はウイルスベクターなど遺伝子操作をすることなしに、タンパクや RNA などを極めて効率よく細胞に導入する技術開発を行った(斉藤、高木)。

### 3. 再生医療の評価系構築に向けた無侵襲イメージングおよび定量的指標の開発

ランダムサンプリング理論に基づく体積計測プログラムを開発し、神経再生医療において、神経細胞の空間的広がりやマクロ的な脳灰白質体積を無侵襲的に定量評価できるようなイメージング手法の妥当性評価を行った(飯田)。

(倫理面への配慮)

動物実験に関しては「動物の愛護及び管理に関する法律」を遵守し、各施設での動物実験委員会の承認を受けるとともに、実験動物の①苦痛の軽減、②数の削減、③代替法の使用に努めている。

## C. 研究結果

本研究において、脳障害後の血管再生と神経幹細胞移植・神経再生および神経疾患に対する再生医療の発展に必要な下記の知見を得ると共に、神経再生に関連する技術開発を行った。

①移植神経幹細胞の生着、生存に関しては免疫系を中心とした細胞死誘導機構が存在し、

自己由来神経幹細胞移植においても免疫系の制御が必要不可欠であり、そのコントロールにより移植神経幹細胞の生着率は飛躍的に高くなる。

②血管系を中心とした神経幹細胞 niche に関しては、胎生期において観察される血管再生と神経再生の関連と同様に、移植神経幹細胞の足場となる血管内皮シートの同時局所移植あるいは血管血球系幹細胞静脈投与が必要不可欠である。

③移植神経幹細胞の分化誘導に関して、レザバーなどの移植神経幹細胞周囲への設置・サイトカインの注入は、局所における炎症の増大や移植神経幹細胞の細胞死を誘導する可能性があり、厳密なコントロールが必要である。

④脳梗塞巣においては、側脳室周囲や海馬における神経幹細胞とは異なる障害誘導型神経幹細胞が存在し、それらの神経幹細胞群は脳障害後の細胞治療において非常に有力な神経幹細胞ソースである。

⑤脳梗塞患者においても側脳室周囲や海馬における神経幹細胞とは起源が異なると考えられる障害誘導型神経幹細胞が観察されるとともに、脳梗塞後の神経再生および血管再生における経時的变化は脳梗塞モデルでの変化ときわめて類似しており、脳梗塞動物モデルで得られた神経幹細胞移植と血管新生に関する知見が、脳梗塞患者に応用できる可能性が高い。

⑥神経再生医療開発において必要とされる、神経細胞の空間的広がりやマクロ的な特定脳部位の体積を無侵襲的に定量評価できるようなイメージング手法の確立を行った。

⑦神経幹細胞の特異的分化誘導を目的に、量産性の高いポリマーによる細胞膜穿孔体を開発し、その運用条件の最適化を容易にする自動システムを作成するとともに、装置・ソフトウェアの一層の簡易化・汎用化を進めた

#### D. 考察

非常に巧妙かつ複雑に制御されている中枢神経系の機能再生医療の実現には多くの解決すべき課題があるが、本研究で得られた新しい知見は、神経幹細胞移植治療の実現・発展に不可欠な非常に重要な知見であり、また本研究で達成した細胞加工や画像評価に関する技術開発を用いて、全く新しい治療法の開発に発展・貢献させることができると考えている。

#### E. 結論

脳神経機能の改善には、傷害された神経回路網の厳密な再生は必ずしも必須ではなく、新生介入ニューロンなどによる既存の神経回路網の再構成でも可能であると考えられており、本研究で得られる移植神経幹細胞の生着、分化および成熟の過程に関する知見は、極めて対象患者数が多い中枢神経障害患者に対する画期的な治療法の確立に必要な不可欠であ

ると考えている。中枢神経障害に対する新しい治療法の確立は、すぐには達成することは困難なものの、厚生労働行政および活力ある我が国の将来には非常に重要であり、本研究の成果はそれらに大きく貢献できると考えている。

#### F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

#### G. 研究発表

田口 明彦

##### 1. 論文発表

Taguchi A. Vascular factors in diabetes and Alzheimer' s disease.

*J. Alzheimers Dis.* 2009 in press.

Taguchi A., Nakagomi N, Matsuyama T, Kikuchi-Taura A, Yoshikawa H, Kasahara Y, Hirose H, Moriwaki H, Nakagomi T, Soma T, Stern DM, Naritomi H. Circulating CD34-positive cells have prognostic value for neurologic function in patients with past cerebral infarction.

*J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2009 ; 29 : 34-38.

Makino H, Okada S, Nagumo A, Sugisawa T, Miyamoto Y, Kishimoto I, Kikuchi-Taura A, Soma T, Taguchi A., Yoshimasa Y. Decreased circulating CD34 positive cells are associated with the progression of diabetic nephropathy.

*Diabetic Medicine.* 2009 in press.

Maruyama S, Taguchi A., Iwashima S, Ozaki T, Yasuda K, Kikuchi-Taura A, Soma T, Ishii H, Murohara T, Takahashi H, Kasuga H, Kumada Y, Toriyama T, Ito Y, Kawahara H, Yuzawa Y, Matsuo S. Low circulating CD34-positive cells is associated with poor prognosis in chronic hemodialysis patients.

*Kidney International.* 2008;74:1603-1609.

田口 明彦. 脳梗塞の幹細胞治療.



老年期痴呆研究会誌 2009 in press

田口 明彦、成富博章. 神経疾患の再生医療.

神経疾患の最新の治療 2009-2011. 13-15.

田口 明彦. 血管新生療法の現状と今後の展望.

新時代の糖尿病学(4). 2008 ; 66(9) : 345-348.

田口 明彦、森脇 博、成富 博章.

脳血管障害に対する幹細胞治療の開発. *Clinical Neuroscience* 2009 ; 112-113.

田口 明彦、成富 博章. 脳梗塞に対する再生医療.

日本医事新報 2008 ; 4396 ; 46-48

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

*J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2008;28:445-449.

Makino H, Okada S, Nagumo A, Sugisawa T, Miyamoto Y, Kishimoto I, Taura K.A, Soma T, Taguchi A, Yoshimasa Y. Pioglitazone treatment stimulates circulating CD34-positive cells in type 2 diabetes patients.

*Diabetes Res Clin Pract.* 2008 ;81(3):327-330.

Yoshihara T, Taguchi A, Matsuyama T, Shimizu Y, Kikuchi-taura A, Soma T, Stern.D.M, Yoshikawa H, Increase in Circulating CD34-Positive Cells in Patients with Angiographic Evidence of Moyamoya-like Vessels.

*J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2008 ; 28 : 1086-1089.

Okada S, Makino H, Ayako Nagumo A, Sugisawa T, Muneya Fujimoto M, Kishimoto I,



Miyamoto Y, Kikuchi-Taura A, Soma T, Taguchi A, Yoshimasa Y. Circulating CD34-positive cell number is associated with brain natriuretic peptide level in type 2 diabetes patients.

*Diabetes Care.* 2008; 31:157-158.

## 2. 学会発表

The 4th annual IEEE-NIH Life Science Systems and Application (LiSSA' 09), Large-Scale High-Performance Cell Membrane Perforation, with Nanoimprinted Mass Producing Perforator”

Takashi K. Saito, Osamu Suekane, Takanori Akagi, Akihiko Taguchi, Takanori Ichiki, Accepted, 2009. 4. 9.

日本脳卒中学会

『マウス脳梗塞巣由来神経幹細胞の特性』

“Isolation and characterization of neural stem/progenitor cells from post-stroke cerebral cortex in mice.”

中込隆之、斎野織恵、土居明子、藤川昌敏、田片将士、松山知弘、中込奈美、田口明彦、島根, 2009. 3. 20-22.

日本脳卒中学会

『vascular niche が虚血誘導性神経幹細胞増殖に与える影響の検討』

“The effect of vascular niche on ischemia-induced neural stem cells in vitro.”

中込奈美、廣瀬遥香、田口明彦、中込隆之、土居明子、斎野織恵、田片将士、藤川昌敏、松山知弘、

島根, 2009. 3. 20-22.

日本脳卒中学会

『vascular niche が虚血誘導性神経幹細胞生着に与える影響の検討』

The effect of vascular niche on ischemia-induced neural stem cells in vivo.”

中込隆之、藤川昌敏、斎野織恵、土居明子、田片将士、松山知弘、中込奈美、田浦映恵、田口明彦、

島根, 2009. 3. 20-22.

第8回日本再生医療学会

『Vascular niche が脳障害誘導性神経幹細胞生着に与える影響の検討』

中込奈美、中込隆之、藤川昌敏、斎野織恵、土居明子、田片将士、松山知弘、田口明彦。  
東京，2009.3.6.

第20回日本脳循環代謝学会総会。

『脳梗塞後における骨髄単核球投与の脳微小循環及び神経機能改善効果の検討』

藤川昌敏、中込隆之、中野亜紀子、斎野織恵、松山知弘、中山大輔、廣瀬遥香、田口明彦。  
東京，2008.11.6-7.

第20回日本脳循環代謝学会総会。

『脳梗塞後における骨髄単核球投与の脳微小血管内皮細胞保護効果の検討』

中野亜紀子、中込隆之、藤川昌敏、斎野織江、松山知弘、中山大輔、田浦映恵、田口明彦。  
東京，2008.11.6-7.

第20回日本脳循環代謝学会総会。

『免疫不全が脳梗塞後の組織損傷と修復に与える影響の検討』

斎野織江、中込隆之、金岡伸一、中野亜紀子、田片将士、松山知弘、笠原由紀子、田口明彦。  
東京，2008.11.6-7.

NanoBio-seoul 2008.

“Large-Scale High Performance Cell Membrane Perforation, Assisted by Robotics Technologies” ,

T.K. Saito, O. Suekane, T. Akagi, A.Taguchi, T. Ichiki, (Yonsei Biomedical Science and Technology Initiative, Seoul, 2008), Abstract book p.194.

Seoul, Korea, 2008.10.29-30.

第31回 日本高血圧学会総会

「テルミサルタン投与による PPAR $\gamma$  作用を介した脳虚血再灌流障害抑制効果」

笠原由紀子、田口明彦、中込隆之、松山知弘  
札幌，2008.10.9-11.

6<sup>th</sup> World Stroke Congress.

“Circulating CD34-positive cells provide a marker of progress of vascular type cognitive impairment.

Taguchi A, Nakagomi N, Kasahara Y, Matsuyama T, Nakagomi T, Naritomi H.  
Vienna, Austria. 2008. 9. 24-27.

6<sup>th</sup> World Stroke Congress.

“Depletion of CD4-positive T lymphocytes enhances neurogenesis with functional recovery after stroke.”

Matsuyama T, Nakagomi T, Saino O, Nakano A, Fujikawa M, Taguchi A.  
Vienna, Austria. 2008. 9. 24-27.

6<sup>th</sup> World Stroke Congress.

“Telmisartan suppresses reperfusion injury in a murine focal cerebral ischemia.

Kasahara Y, Taguchi A, Nakagomi T, Matsuyama, T, Naritomi H.  
Vienna, Austria. 2008. 9. 24-27.

2008年秋季第69回応用物理学会学術講演会

齋藤 敬、赤木貴則、田口明彦、一木隆範

「ナノインプリント構造体による光化学細胞膜穿孔法」

名古屋、2008. 9. 8

第40回 日本動脈硬化学会総会・学術集会

『テルミサルタン投与によるPPAR $\gamma$ 作用を介した脳虚血再灌流障害抑制効果』

笠原由紀子、田口明彦、中込隆之、松山知弘。

つくば、2008. 7. 10-11.

### 3. その他

第41回大阪大学未来医療セミナー

田口 明彦. 『脳血管障害に対する細胞治療とその未来』

大阪、2008. 7

第17回近畿老年期痴呆研究会

田口 明彦. 『脳梗塞の幹細胞治療』

大阪、2008. 7

第22回老年期痴呆研究会

田口 明彦.

『急性期心原性脳塞栓患者に対する自己骨髄単核球静脈投与に関する臨床試験』

東京, 2008. 7.

日本医科大学医学会第 18 回公開シンポジウム

田口 明彦. 『骨髄細胞を用いた 脳血管障害に対する治療法の開発』

東京, 2008. 6.

第 9 回循環器再生医療研究会

田口 明彦. 『脳梗塞患者に対する自己骨髄単核球を用いた細胞治療』

東京. 2008. 5.

### 加藤 英政

#### 1. 論文発表

“Differential requirement for nucleostemin in ES cell and neural stem cell viability.”

Jun Nomura, Masayoshi Maruyama, Miyuki Katano, Hidemasa Kato, Jiaying Zhang, Shinji Masui, Yosuke Mizuno, Yasushi Okazaki, Masazumi Nishimoto, and Akihiko Okuda  
*Stem Cells. 2009; in press*

### 飯田 秀博

#### 1. 論文発表

Iida H, Eberl S, Kim KM, Tamura Y, Ono Y, Nakazawa M, Sohlberg A, Zeniya T, Hayashi T, Watabe H. Absolute quantitation of myocardial blood flow with  $^{201}\text{Tl}$  and dynamic SPCT in canine: optimisation and validation of kinetic modelling. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:896-905, 2008

Sohlberg A, Watabe H, Iida H. Three-dimensional SPCT reconstruction with transmission-dependent scatter correction. *Ann Nucl Med* 22:549-56, 2008

Yamamoto A, Sato H, Ermi J, Ishida K, Ose T, Kimura A, Fujiwara H, Watabe H, Hayashi T, Iida H. Use of clinical MRI scanner for pre-clinical research on rats. *Radiological Physics and Technology*. 2: :13-21, 2009;

Yokoyama I, Inoue Y, Kinoshita T, Itoh H, Kanno I, Iida H. Heart and Brain Circulation and CO<sub>2</sub> in Healthy Men. *Acta Physiol (Oxf)*. 193:303-8, 2008

Kudomi N, Hayashi T, Watabe H, Teramoto N, Piao R, Ose T, Koshino K, Ohta Y, Iida H. A physiological model for recirculation water correction in CMRO<sub>2</sub> assessment with 15O<sub>2</sub> inhalation PET. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* In press, 2008



Sohlberg A, Watabe H, Iida H. Acceleration of Monte Carlo-based scatter compensation for cardiac SPECT. *Phys. Med. Biol.* 53 :277-285, 2008

Kuomi, N, Koivuviita, N, Liukko, K, E. Oikonen, V. J. Tolvanen, T. Iida, H, Tertti, R, Metsarinne, K. Iozzo, P. Nautila, P. Parametric renal blood flow imaging using [(15)O]H (2)O and PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* In press, 2008

## 松山 知弘

### 1. 論文発表

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. (2008) Circulating CD34-Positive cells provides a marker of vascular risk associated with cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab*, 28:445-449.

Yoshihara, T., Taguchi, A., Matsuyama, T., Shimizu, Y., Kikuchi-Taura, A., Soma, T.M., Stern, D.M., Yoshikawa, H., Kasahara, Y., Moriwaki, H., Nagatsuka, K., Naritomi, H. (2008) Increase in circulating CD34-Positive cells in patients with angiographic evidence of Moyamoya-like vessels. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 28:1086-1089.

Taguchi, A., Nakagomi, N., Matsuyama, T., Kikuchi-Taura, A., Yoshikawa, H., Kasahara, Y., Hirose, H., Moriwaki, H., Nakagomi, T., Soma, T., Stern, D.M., Naritomi, H. (2009) Circulating CD34-positive cells have prognostic value for neurologic function in patients with past cerebral infarction. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 29:34-38.

### 2. 学会発表

Taguchi, A., Nakagomi, N., Kasahara, Y., Matsuyama, T., Nakagomi, T., Naritomi, H. (2008) Circulating CD34-positive cells provide a marker of progress of vascular type cognitive impairment. 6<sup>th</sup> World Stroke Congress, 9.24-27, Vienna, Austria.

Matsuyama, T., Nakagomi, T., Saino, O., Nakano, A., Fujikawa, M., Taguchi, A. (2008) Depletion of CD4-positive T lymphocytes enhances neurogenesis with functional recovery after stroke. 6<sup>th</sup> World Stroke Congress, 9.24-27, Vienna, Austria.

Kasahara, Y., Taguchi, A., Nakagomi, T., Matsuyama, T., Naritomi, H. (2008) Telmisartan suppresses reperfusion injury in a murine focal cerebral ischemia. 6<sup>th</sup>

World Stroke Congress, 9.24-27, Vienna, Austria.

中山大輔, 田口明彦, 植田初江, 盛英三, 松山知弘 (2008) 脳梗塞患者における血管新生、神経再生に関する経時的検討. 第33回日本脳卒中学会総会, 3.20-22, 京都.

藤川昌敏, 中込隆之, 中野亜紀子, 斉野織恵, 松山知弘, 中山大輔, 廣瀬遥香, 田口明彦 (2008) 脳梗塞後における骨髄単核球投与の脳微小循環及び神経機能改善効果の検討. 第20回日本脳循環代謝学会総会. 11.6-7, 東京.

中野亜紀子, 中込隆之, 藤川昌敏, 斉野織江, 松山知弘, 中山大輔, 田浦映恵, 田口明彦 (2008) 脳梗塞後における骨髄単核球投与の脳微小血管内皮細胞保護効果の検討. 第20回日本脳循環代謝学会総会. 11.6-7, 東京.

斉野織江, 中込隆之, 金岡伸一, 中野亜紀子, 田片将士, 松山知弘, 笠原由紀子, 田口明彦 (2008) 免疫不全が脳梗塞後の組織損傷と修復に与える影響の検討. 第20回日本脳循環代謝学会総会. 11.6-7, 東京.

笠原由紀子, 中込隆之, 松山知弘, 田口明彦 (2008) テルミサルタン投与による PPAR $\gamma$ 作用を介した脳虚血再灌流障害抑制効果. 第40回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 7.10-11. つくば.

笠原由紀子, 田口明彦, 中込隆之, 松山知弘 (2008) テルミサルタン投与による PPAR $\gamma$ 作用を介した脳虚血再灌流障害抑制効果. 第31回日本高血圧学会総会. 10.9-10. 札幌.

### 3. その他

Matsuyama, T. (2008) A role of immune cells in post-stroke neurogenesis. Special Seminar, Department of Physiology, Anatomy and Genetics, Le Gros Clark Building, University of Oxford, 10.1., Oxford, UK.

松山知弘 (2008) A role of immune cells in post-stroke neurogenesis. 4<sup>th</sup> SSSR, 12.23, 東京.

松山知弘 (2008) 脳卒中の神経再生免疫療法. 第10回 ORIGIN 神経科学研究会夏のワークショップ, 9.5-6, 宮崎.

松山知弘 (2008) 脳卒中の再生医療. 大阪大学医学部保健学科講義, 6.18, 吹田.

#### 4. 特許登録

特許第4064569号

発明の名称 小胞輸送蛋白ミントの測定法

特許権者 独立行政法人科学技術振興機構

発明者 松山知弘, 岡本昌也, 杉田 實

平成20年1月11日

#### 齊藤 敬

##### 1. 論文発表

“Self-organized ZnO nanorod with photooxidative cell membrane perforation enables large-scale cell manipulation.”

T.K. Saito, M. Seki, H. Tabata,

*Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 391(7), 2008, pp. 2513-2519

##### 2. 学会発表

#### 齊藤 敬

「高効率細胞膜穿孔技術と生体模擬ロボット」特定領域「バイオ操作」若手研究者第3回ワークショップ、沖縄、2008.7.12

#### 齊藤 敬、赤木貴則、田口明彦、一木隆範

「ナノインプリント構造体による光化学細胞膜穿孔法」2008年秋季第69回応用物理学会学術講演会、中部大学、2008.9.4

#### 齊藤 敬、一木隆範

「ロボット技術による大規模・高効率細胞膜穿孔システム」第26回日本ロボット学会学術講演会、神戸大学、2008.9.9

T.K. Saito, O. Suekane, T. Akagi, A. Taguchi, T. Ichiki, “Large-Scale High-Performance Cell Membrane Perforation, Assisted by Robotics Technologies”, NanoBio-seoul 2008, (Yonsei Biomedical Science and Technology Initiative, Seoul, 2008), Abstract book p.194. Seoul, Korea, 29-30, Oct. 2008

Takashi K. Saito, "Bio-Robotics, interdisciplinary fusion for new industries", International Symposium on Emerging Trends in Biotechnology & Management, Biyani Institute of Science & Management, Jaipur, India, 19 Dec. 2008, p.12.

"Large-Scale High-Performance Cell Membrane Perforation, with Nanoimprinted Mass Producible Perforator"

Takashi K. Saito, Osamu Suekane, Takanori Akagi, Akihiko Taguchi, Takanori Ichiki, the 4th annual IEEE-NIH Life Science Systems and Application (LISSA' 09), Accepted, 9 April 2009