

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18-20年度 総合研究報告書

平成21(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18-20年度 総合研究報告書

平成21（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

目 次

- I. 総合研究報告
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・・・1
- II. 研究成果一覧・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 51
- III. 論文別刷・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 69

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
総合研究報告書

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

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。本研究においては、中枢神経障害部位における血管網の再構築と共に、神経(幹)細胞の誘導や移植を行い、中枢神経機能障害患者に対する全く新しい治療法の確立に向けて、①細胞移植のための scaffold となる多孔性高分子フィルムなどパターン化培養基材の開発、②局地的な光酸化反応により化学的に細胞膜を穿孔するマイクロインジェクション技術の開発、③神経幹細胞の局所投与後の生着効率を飛躍的に高める技術開発などを行い、それらの技術を総合した、より効率的かつ安全な細胞治療法の開発を行った。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。

分担研究者

平成18年度

成富 博章 (国立循環器病センター)

飯田 秀博 (国立循環器病センター)

盛 英三 (国立循環器病センター)

松山 知弘 (兵庫医科大学)
齊藤 敬 (大阪大学)
田中 秀和 (大阪大学)
北川 一夫 (大阪大学)
西川 雄大 (国立循環器病センター)
高木 睦 (北海道大学)

平成19年度

成富 博章 (国立循環器病センター)
飯田 秀博 (国立循環器病センター)
盛 英三 (国立循環器病センター)
高木 睦 (北海道大学)
松山 知弘 (兵庫医科大学)
齊藤 敬 (大阪大学)
田中 秀和 (大阪大学)
西川 雄大 (国立循環器病センター)
加藤 英政 (東北大学)

平成20年度

加藤 英政 (株式会社 ニコン)
高木 睦 (北海道大学)
飯田 秀博 (国立循環器病センター)
松山 知弘 (兵庫医科大学)
齊藤 敬 (東京大学)

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った。

B. 研究方法

I. 脳梗塞部位に対する血管形成能を有する細胞+Scaffoldの移植

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の脳梗塞巣に対し、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、④血管内皮細胞シートを用いるとともに、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。

II. 新生血管網などによる幹細胞 niche における神経幹細胞移植

骨髄単核球血管内投与や血管内皮細胞シート局所など脳梗塞周囲における再生微小血管網の誘導を行い、①胎児由来神経幹細胞、②胎児神経組織、③脳梗塞由来神経幹細胞、④ES由来神経幹細胞、の局所移植を行い、移植神経幹細胞生着の検討および神経機能向上に関する検討を行った。

III. 血管再生による神経機能向上に関する検討

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。

IV. 臨床応用に適した神経幹細胞の開発

胎児由来神経幹細胞、脳障害により誘導される神経幹細胞、ES細胞由来神経幹細胞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の解析を行った。

V. 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 (レザバー)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 μ 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。

(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

I. 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、血管内皮細胞シート移植においては、移植血管内皮細胞の長期生存は観察されなかったものの、血管内皮細胞シートと神経幹細胞との共移植においては、移植神経幹細胞の長期生着可能であることを明らかにした。

II. 新生血管網に対する胎児由来神経幹細胞移植においては①胎児由来神経幹細胞の血管内投与では、脳梗塞周囲巣における移植神経幹細胞の生着や内因性神経再生の促進は観察されず、また神経機能の有意な向上も認められなかった。また②バラバラに単離した神経幹細胞の局所移植においても、移植14日目の時点で移植神経幹細胞はほとんど消失しており、神経機能の有意な向上も認められなかった。③Neurosphere 塊の脳梗塞周囲における局所移植に関しては、血管再生を促進していないコントロール群においては、わずかに少数の移植神経幹細胞の残存を認めるのみで移植神経幹細胞はほぼ消失していた。それに対し、血管血球系幹細胞の静脈内投与を行い微小血管網の再構築を行った群においては、移植14日目においても移植神経幹細胞が移植部位から脳損傷部位に生着することを発見した。こ

これらの細胞群はほとんど未熟な神経系細胞を示唆する PSA-NCAM 抗原陽性であるが、損傷部位に遊走が観察された一部の細胞には成熟した神経細胞を示唆する NeuN 抗原陽性細胞も観察された。

III. 血管再生による神経機能向上に関する検討においては、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。

IV. 臨床応用に適した神経幹細胞の開発においては、脳梗塞巣において、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することを発見、報告し、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と考えている。

V. 移植神経幹細胞の神経細胞への分化誘導の促進に関する研究において、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こと、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こと、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こと、を明らかにした。

VI. マイクロインジェクション技術の開発においては、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

VII. 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。

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

特になし。

G. 研究発表

<平成 18 年度>

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 2007 ; 28 : 953-957.

“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 2007;24:1026-1036.

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(U.S.A.)

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

成富 博章

1. 論文発表

“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. 2006 Dec 29;23(4):282-288.

“Polymorphisms in vitamin K-dependent gamma-carboxylation-related genes influence interindividual variability in plasma protein C and protein S activities in the general population.”

Kimura R, Kokubo Y, Miyashita K, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Sakata T, Nagura J, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Honda S, Sato K, Tmoike H, Miyata T.

Int J Hematol. 2006 Dec;84(5):387-97.

“Genotypes of vitamin K epoxide reductase, gamma-glutamyl carboxylase, and cytochrome P450 2C9 as determinants of daily warfarin dose in Japanese patients.”

Kimura R, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Honda S, Tomoike H,

Miyata T.

Thromb Res. 2006 Oct 16

“Polyarteritis nodosa in association with subarachnoid hemorrhage.”

Oomura M, Yamawaki T, Naritomi H, Terai T, Shigeno K.

Intern Med. 2006;45(9):655-8. Epub 2006 Jun 1. Review.

“Primary intracerebral hemorrhage during asleep period.”

Nagakane Y, Mitashita K, Nagatsuka K, Yamawaka T, Naritomi H.

Am J Hypertens. 2006 Apr;19(4):403-6.

“Early CT findings in unknown-onset and wake-up strokes.”

Todo K, Moriwaki H, Saito K, Tanaka M, Oe H, Naritomi H.

Cerebrovasc Dis. 2006;21(5-6):367-71. Epub 2006 Feb 15.

“Moderate atheroma of the aortic arch and the risk of stroke.”

Tanaka M, Tasaka M, Nagano K, Otrubo R, Oe H, Naritomi H.

Cerebrovasc Dis. 2006;21(1-2):26-31. Epub 2005 Nov 8.

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(U.S.A.)

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

飯田 秀博

1. 論文発表

Aoi T, Zeniya T, Watabe H, Deloar HM, Matsuda T, Iida H. System design and development of a pinhole SPECT system for quantitative functional imaging of small animals. *Ann Nucl Med*, 20(3):245-251, 2006

Shidahara M, Inoue K, Maruyama M, Watabe H, Taki Y, Goto R, Okada K, Kinomura S, Osawa S, Onishi Y, Ito H, Arai H, Fukuda H. Predicting human performance by channelized Hotelling observer in discriminating between Alzheimer's dementia and controls using statistically processed brain perfusion SPECT. *Ann Nucl Med*, 20 (9).pp. 605-613., 2006

Sohlberg A, Watabe H, Zeniya T, Iida H. Comparison of multi-ray and point-spread function based resolution recovery methods in pinhole SPECT reconstruction. *Nucl Med Commun*. 27 (10):pp. 823-827, 2006

Shimamura M, Sato N, Waguri S, Uchiyama Y, Hayashi T, Iida H, Nakamura T, Ogihara T, Kaneda Y, Morishita R. Gene transfer of hepatocyte growth factor gene improves learning and memory in the chronic stage of cerebral infarction. *Hypertension*. 47:742-751, 2006

Zeniya T, Watabe H, Aoi T, Kim KM, Teramoto N, Takeno T, Ohta Y, Hayashi T, Mashino H, Ota T, Yamamoto S, Iida H. Use of a compact pixellated gamma camera for small animal pinhole SPECT imaging. *Ann Nucl Med*, 20 (6):pp. 409-416., 2006

Kim KM, Watabe H, Hayashi T, Hayashida K, Katafuchi T, Enomoto N, Ogura T, Shidahara M, Takikawa S, Eberl S, Nakazawa M, Iida H. Quantitative mapping of basal and vasoreactive cerebral blood flow using split-dose (123)I-iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. *Neuroimage*, 33 (4):pp. 1126-35., 2006

飯田 秀博, 渡部 浩司, 林 拓也, 寺本 昇, 三宅 義徳, 大田 洋一郎, 銭谷 勉, 越野 一博, 猪股 亨, 圓見 純一郎, 佐藤 博司, 山本 明秀, 朴 日淑, Sohlberg Antti, 黒川 麻紀, 樋掛 正明, 合瀬 恭幸, 山内 美穂. PET/SPECT 分子イメージング研究の展望. *INNERVISION* 21 (12):pp. 18-24., 2006

越野 一博, 渡部 浩司, 飯田 秀博. PETによる脳・心臓循環代謝イメージング. *クリニカルプラクティス (Clinical Practice)* 25 (12):1135-1138, 2006

渡部 浩司, 飯田 秀博. 分子イメージング. *Cardiac Practice* 17 (4):pp. 35-38, 2006

飯田秀博, 渡部浩司, 三宅義徳, 大田洋一郎, 寺本昇. 創薬・再生医療につながる生体分子イメージング. *新医療* 3月号, 2006

林拓也. 大脳皮質・深部灰白質間の線維連絡 Connectivity between cerebral cortex and deep gray matter. *神経内科* 65 (2). 2006

2. 学会発表

Iida H. Validity and Value of Multi-Center Clinical Evaluation using Quantitative SPECT Reconstruction Package (QSPECT) for I-123 radiopharmaceuticals. *6th Neuroreceptor Mapping Conference*, Copenhagen, Denmark, 2006 7.6-8

Kubo A, Zeniya T, Watabe H, Inomata T, Sohlberg A, Iida H, Minato K. Performance evaluation of a new image acquisition strategy in pinhole SPECT using Monte Carlo simulation. *The 53rd Annual Meeting of the Society of Nuclear*, San Diego, America, 2006 3-7 Jun

Inomata T, Zeniya T, Sohlberg A, Watabe H, Teramoto N, Takeno T, Iida H. Development of pinhole SPECT system using compact gamma cameras for small animal imaging. *The 53rd Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine*, San Diego, America, 2006 3-7 Jun

Sohlberg A, Watabe H, Iida H. Body-contour Acquisition Versus Circular Orbit Acquisition with Resolution Recovery in Cardiac SPECT. *IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, San Diego, 2006 29 Oct - 04 Nov

Teramoto Noboru, Watabe Hiroshi, Iida Hidehiro. Development of porcine model for old myocardial infarction and assessment system for therapeutic trials of myocardial regeneration medicine using positron emission tomography (PET). *第53回日本実験動物学会総会*, 神戸市, 2006 11-13 May

Zeniya T, Inomata T, Watabe H, Teramoto N, Ose T, Sohlberg A, Nakazawa M, Yamamichi Y, Iida H. Development of dynamic pinhole SPECT system for absolute quantitation of regional myocardial blood flow in conscious small animals: first study on rats. *9th Congress of World Federation of Nuclear Medicine and Biology*, Seoul, Korea., 2006

22-27 Oct

Zeniya T, Watabe H, Sohlberg A, Inomata T, Kudo H, Iida H. Effect of truncation in quantitative cardiac imaging with small field-of-view pinhole SPECT. *2006 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, San Diego., 2006 29 Oct - 04 Nov

越野 一博, 渡部 浩司, 山本 明秀, 佐藤 博司, 飯田 秀博. 光学式トラッキング装置を用いたMRI-PET画像重ね合わせシステムの開発. *第46回日本核医学会学術総会*, 鹿児島県民交流センター, 2006 09-11 Nov

岩館雄治, 後藤隆男, Edgar C, 佐藤博司, 渡部浩司, 寺本昇, 本村廣, 叶井徹, 齋藤敦弘, 飯田秀博, 塚元鉄二. 消化管挿入型放射線検出器とMRIの融合による食道癌検出システム. *日本分子イメージング学会設立総会*, 京都大学百周年時計台記念館, 2006 23-24 May

銭谷 勉, 渡部 浩司, 猪股 亨, Sohlberg Antti, 飯田 秀博. 小視野ピンホールSPECTを用いた心筋画像定量におけるトランケーションの影響. *第46回日本核医学会学術総会*, 鹿児島, 2006 9-11 Nov

猪股 亨, ソルベルグ アンティ, 合瀬 恭幸, 銭谷 勉, 渡部 浩司, 寺本 昇, 岳野猛, 飯田 秀博. 小動物用ピンホールSPECTシステムの開発. *第46回 日本核医学会学術総会*, 鹿児島県民交流センター, 2006 9-11 Nov

渡部 浩司. 新しい定量SPECT解析パッケージ. *SPECTの定量化と標準化に関する講演会*, 鹿児島県民交流センター, 2006 9 Nov

渡部 浩司. 小動物イメージングの最近の動向. *第46回 日本核医学会学術総会*, 鹿児島

渡部 浩司. 分子イメージングに基づく前臨床～臨床評価系の構築. *NCVC分子イメージング講演会*, 新大阪ワシントンホテルプラザ, 2006 11 Apr

渡部 浩司, 銭谷 勉, 宍戸 博紀, 飯田 秀博. モンテカルロシミュレーションコードGATEを用いたピンホールSPECTカメラの最適化. *第46回日本核医学会学術総会*, 鹿児島県民交流センター, 2006 09-11Nov

飯田 秀博. 慢性期脳血管障害のPET・SPECTイメージング評価の意義. *第26回日本脳神経外科コンgres総会*, 東京, 2006 13, May

朴 日淑, 林 拓也, 寺本 昇, 久富 信之, 大田 洋一郎, 渡部 浩司, 飯田 秀博. サルの急性脳塞栓モデルの作成とPETを用いた病態評価. *第46回 日本核医学会学術総会*, Japan,

Kagosima., 2006 9-11Nov

林 拓也. どれだけ追跡できる?MRIによる神経線維追跡. 第4回東京神経放射線研究会, 東京, 2006 8 Nov

Goto T, Iwadate Y, Carlos E, Sato H, Watabe H, Motomura H, Maekawa A, Kanoi T, Saito K, Iida H, Tsukamoto T. Development of Endoscopic Radiation Probe for fusion imaging with MRI. *14th International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, Seattle, America., 2006 6-12 May

Koshino K, Watabe H, Yamamoto A, Sato H, Iida H. Development of registration system between PET and MRI images using optical motion tracking system. *The 53rd Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine*, San Diego, USA., 2006 3-7 June

猪股亨, Sohlberg A, 銭谷勉, 渡部浩司, 寺本昇, 岳野猛, 飯田秀博. コンパクトガンマカメラを用いた小動物用ピンホールSPECTシステムの開発. 日本分子イメージング学会設立総会, 京都, 2006 23-24 May

飯田 秀博. 創薬のための小動物分子イメージング 動態機能の撮像と解析にかかる最近の進歩. 分子イメージング研究シンポジウム2007, 神戸国際会議場, 2007 18-19 Jan 2007

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."

Fukuyama N, Tanaka E, Tabata Y, Fujikura H, Hagihara M, Sakamoto H, Ando K,
Nakazawa H, Mori H.

Basic Res Cardiol, 2006.

"Search for appropriate experimental methods to create stable hind-limb
ischemia in mouse."

Goto T, Fukuyama N, Aki A, Kanabuchi K, Kimura K, Taira H, Tanaka E,
Wakana N, Mori H, Inoue H.

Tokai Journal, 31: 128-132, 2006.

"Erythropoietin enhances neovascularization of ischemic myocardium and
improves left ventricular dysfunction after myocardial infarction in dogs."

Hirata A, Minamino T, Asanuma H, Fujita M, Wakeno M, Myoishi M, Tsukamoto O,
Okada K, Koyama H, Komamura K, Takashima S, Shinozaki Y, Mori H, Shiraga M,
Kitakaze M, Hori M.

J Am Coll Cardiol, 48(1): 176-184, 2006.

"Crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of two
vascular apoptosis-inducing proteins (VAPs) from *Crotalus atrox* venom."

Igarashi T, Oishi Y, Araki S, Mori H, Takeda S.

Acta Crystallograph Sect F Struct Biol Cryst Commun, 62(Pt 7): 688-691, 2006.

"Vagal stimulation suppresses ischemia-induced myocardial interstitial
norepinephrine release."

Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Ariumi H, Mori H, Sunagawa K,
Sugimachi M.

Life Sci, 78(8): 882-887, 2006.

"Effects of Ca²⁺ channel antagonists on nerve stimulation-induced and ischemia-induced myocardial interstitial acetylcholine release in cats."
Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Uemura K, Kamiya A, Shishido T, Mori H, Sugimachi M.

Am J Physiol Heart Circ Physiol, 291(5): H2187-2191, 2006.

"Biphasic of inducible nitric oxide synthase in a hind limb ischemia model".
Kimura K, Goto T, Yagi K, Furuya H, Jujo S, Itoh J, Sawamura S, Koide S, Mori H, Fukuyama N.

J. Clin. Biochem. Nutr., 38(2): 1-8, 2006.

"Effect of sustained limb ischemia on norepinephrine release from skeletal muscle sympathetic nerve endings."

Kuroko Y, Tokunaga N, Yamazaki T, Akiyama T, Ishino K, Sano S, Mori H.
Neurochem Int, 2006.

"Endophilin BAR domain drives membrane curvature by two newly identified structure-based mechanisms."

Masuda M, Takeda S, Sone M, Ohki T, Mori H, Kamioka Y, Mochizuki N.
Embo J: 1-9, 2006.

"Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction."

Miyahara Y, Nagaya N, Kataoka M, Yanagawa B, Tanaka K, Hao H, Ishino K, Ishida H, Shimizu T, Kangawa K, Sano S, Okano T, Kitamura S, Mori H.
Nat Med, 12(4): 459-465, 2006.

"Beraprost sodium enhances neovascularization in ischemic myocardium by mobilizing bone marrow cells in rats."

Miyahara Y, Ohnishi S, Obata H, Ishino K, Sano S, Mori H, Kangawa K, Kitamura S, Nagaya N.

Biochem Biophys Res Commun, 349(4): 1242-1249, 2006.

"X-ray Spectra from Weakly Ionized Linear Copper Plasma."

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

Japanese Journal of Applied Physics, 45(6A): 5301-5306, 2006.

“K-edge angiography utilizing a tungsten plasma x-ray generator in conjunction with gadolinium-based contrast media.”

Sato E, Hayasi Y, Tanaka E, Mori H, Kawai T, Inoue T, Ogawa A, Sato S, Takayama K, Ido H.

Rad. Phys. Chem., 75: 1841-1849, 2006.

“Preliminary study for producing higher harmonic hard x-rays from weakly ionized nickel plasma.”

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

Rad. Phys. Chem., 75: 1812-1818, 2006.

“Tunable narrow-photon-energy x-ray generator utilizing a tungsten-target tube.”

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.