

200921039A

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

腰痛の診断・治療法に関する研究：痛み・しびれの可視化技術の確立

並びに MRI を用いた脊髄投射路及び末梢神経イメージング法の確立

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 戸山 芳昭

平成 22 年（2010 年） 4 月

目 次

I. 総括研究報告

痛み・しびれの可視化技術の確立並びにMRIを用いた脊髄投射路及び
末梢神経イメージング法の確立に関する研究
戸山 芳昭

II. 分担研究報告

1. 脊髄・末梢神経の投射路の可視化に関する研究
(基礎研究) 中村 雅也, 石井 賢, 玉置 憲一

(臨床研究) 中村 雅也, 百島 祐貴

参考資料 1

2. 脊髄末梢神経由来の疼痛の可視化: MRIを用いた痛みの可視化のための
drug delivery systemの開発に関する研究

田畑 泰彦

3. 脊髄末梢神経由来の疼痛の可視化: 痛みに対する脳内反応の可視化
仮想腰痛痛み経験タスクによる脳活動部位の解析

牛田 享宏

4. 脊髄末梢神経由来の疼痛の可視化: 痛みに対する脳内反応の可視化
慢性腰痛患者に対する疼痛刺激による脳内反応の変化

紺野 慎一

参考資料 2

5. 痛みの発生機序の生体力学的解析に関する研究

岩崎 幹季

参考資料 3

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

総括研究報告書

腰痛の診断、治療法に関する研究：

痛み・しびれの可視化技術の確立並びに、MRIを用いた脊髄投射路及び末梢神経

イメージング法の確立に関する研究

研究代表者 戸山芳昭 慶應義塾大学整形外科 教授

研究要旨： MRI 拡散テンソル投射路撮影(DTT)による神経投射路の可視化、分子標的イメージングによる神経障害部位の炎症・疼痛の可視化、functional MRI を用いた腰痛に対する脳内変化の可視化、3D-MRI を用いた腰椎変性疾患における腰椎の生体力学的解析を行い、高齢者の腰痛や神経障害をきたす疾患の早期診断、病態の解明、予後予測などを可能とする画像診断技術の確立を目指し研究を行った。サル損傷脊髄に対する DTT、また頸髄疾患患者に対する術前後の DTT により損傷後の機能予後を評価できることが示唆された。MRI による炎症と疼痛の可視化に必要な分子標的プローブの基盤となる Gd^{3+} イオン配位 DTPA デキストランの作製に成功した。functional MRI を用いた腰痛に対する脳内変化は、腰痛患者では仮想腰痛タスクを視認した際に健常者とは異なるパターンの脳活動が検出され、さらに疼痛刺激に対する脳賦活部位は後帯状皮質で認められ、腰痛を不快感の強い痛みと感じていることが示唆された。3D-MRI を用いたボリュームレジストレーション法により、従来の modality では限界のあった生体腰椎の微細な椎間運動を 3 次元的高精度で捉えることができた。

A. 研究目的

超高齢者社会を迎え、高齢者の介護
予防や健康保持のために、運動器疾患

への取り組みが重要な課題になってき
た。なかでも腰痛や神経障害による身
体活動性の低下、閉じこもりは要介護

となる原因の一つであり、高齢者の腰痛や神経障害をきたす疾患の病態解明と早期診断技術の確立は急務といえる。しかし、従来の画像診断技術では神経の物理的な圧迫の描出はできるが、脊髄や馬尾の機能を反映する投射路や疼痛の原因である神経障害部位の炎症を可視化したり、椎体の運動を三次元的に評価することはできなかった。そこで本研究では、1) MRI拡散テンソル投射路撮影 (DTT) による神経投射路の可視化、2) 分子標的イメージングによる神経障害部位の炎症・疼痛の可視化、3) functional MRIを用いた腰痛に対する脳内変化の可視化、4) 3D-MRIを用いた腰椎変性疾患における腰椎の生体力学的解析を行い、高齢者の腰痛や神経障害をきたす疾患の早期診断、病態の解明、予後予測などを可能とする画像診断技術の確立を目指す。

B. 研究方法

1) DTTによる神経投射路の可視化

①基礎研究として、成体雌コモンマーマセットを使用し、頸髄圧挫損傷モデルを作製し、経時的に拡散MRIを撮像し、拡散の強度を表すFractional anisotropy (FA) とトラクトライン数により定量的に評価した。コモンマーマセットの運動機能評価は24時間赤外線モニタリングによる3次元運動量を計測した。損傷後15週で灌流固定を施行し組織学的検討を行った。

②臨床研究として、手術治療を要する頸椎・頸髄疾患患者45名の頸髄拡散MRIを術前に撮像しDTTを用いて神経投射路を描出し、画像で得られたトラクトライン数と術前の神経症状の重症度とを比較検討することにより、その臨床的意義を明らかにする。なお本臨床研究は慶應義塾大学倫理委員会で既に承認を受けている (承認番号: 19-84)。

2) 分子標的イメージングによる神経障害部位の炎症・疼痛の可視化

炎症と疼痛の分子イメージングに必要な MRI プローブの作製を行った。水溶性高分子としてすでに臨床応用されているデキストランに、MRI プローブである Gd^{3+} イオンを配位させるために、デキストランへのキレート残基を導入し、この反応溶液を水に対して 2 日間透析、凍結乾燥することにより DTPA 導入デキストランを得た。得られた DTPA 導入デキストランと異なる量の塩化ガドリニウムとをモルホリノエタン硫酸(MES)緩衝液中で混合し、 Gd^{3+} イオン配位 DTPA デキストランを得た。デキストランへの Gd^{3+} イオン配位量は原子吸光法による Gd^{3+} イオンの測定により算出した。

3) functional MRIを用いた腰痛に対する脳内変化の可視化

①仮想腰痛痛み経験タスクによる脳活動部位の解析:仮想腰痛体験として、腰痛を想起する写真と想起しない写

真を交互にスクリーンに投影し、被験者は投影された映像を MRI 撮像装置の中で写真を視認しつつ脳の撮像を行うものである。対象は腰痛のあるスポーツ選手(腰痛群:5名, 19~22歳)、腰痛のないスポーツ選手(コントロール群:5名, 19~24歳)である。

②慢性腰痛患者に対する疼痛刺激による脳内反応の変化:慢性腰痛患者8名と正常ボランティア8名を対象とした。腹臥位で第4、5腰椎椎間の正中から5cm左外側に、程度の異なる圧迫刺激し fMRI を撮像した。fMRI 撮影時に、圧迫タスクを30秒間、その後30秒間の安静期を設け、3回タスクを繰り返した。高速エコープランナー法による脳の T2 強調 MRI スキャンを行い、解析ソフトウェア Brain voyager を用いて解析した。

4) 痛みの発生機序の生体力学的解析
腰椎変性疾患で固定術を予定している20例を対象とし中間位、最大前後屈位、

最大兩回旋位の 5 ポジションで、CT 撮影を行い、PC ソフトウェアによる画像解析処理（VR 法）による腰椎椎間運動の 3 次元解析を行った。臨床評価パラメータとして術前と術後 6 カ月に神経学的所見、新・旧 JOA、腰痛、下肢症状の有無、VAS、NRS 評価を調査した。

C. 研究結果

1) 脊髄・末梢神経の投射路の可視化

①死後モデル、Liveモデルのいずれの圧挫損傷脊髄においても明瞭な白質および投射路選択的な DTT の描出に成功した。FA マップと DTT で描出された白質投射路は、損傷中心においては白質の辺縁部に残存し、さらに尾側部に達していた。これらの所見は LFB 染色による残存髄鞘と一致していた。CaMK II α 染色による皮質脊髄路の評価では損傷部尾側の CaMK II α 陽性線維の減少を認めた。損傷部の頭尾側のいずれも通過するトラクトライン (spared fiber) は、

損傷前 2349 本が損傷後 2 週で 221 本まで低下し、4 週後には 680 本まで回復を認め、それ以降は大きな変化が見られなかった。

これらの変化は赤外線モニターによるケージ内の 3 次元自発運動量の経時的変化と対応していた。

② DTT を施行した患者の疾患の内訳は、頸髄症 23 例、頸部椎間板ヘルニア 8 例、後縦靱帯骨化症 7 例、頸髄腫瘍 6 例、頸髄損傷 1 例であった。

いずれの疾患においても、術前の病巣高位（最狭窄部位、腫瘍発生高位、損傷高位）でトラクトライン数は顕著に減少していた。疾患による違いを考慮し、疾患別の術前重症度（JOA score）とトラクトライン数の相関を調べると、頸髄症において正の相関がみられた。他の疾患については今後症例数を増やしてさらに検討する必要がある。

また、術前後の DTT によるトラクトライン数の変化と神経症状の改善率を検

討する予定である。

2)炎症・疼痛の分子イメージング

デキストランのヒドロキシル基に対してDTPAを化学導入し、さらにGdとMES緩衝液と混合した。この混合液を脱塩カラムにて精製、Gd配位DTPAデキストランを得た。DTPAデキストランへのGd配位量は加えるGd量あるいはデキストランへのDTPA導入量によることがわかった。

3)痛みに対する脳内反応の可視化

①仮想腰痛痛み経験タスクによる脳活動部位の解析:パイロット研究として慢性腰痛患者にビデオと静止画像を視認させて比較したところ、静止画像を見た場合により不快な情動の経験が報告された。

本実験では健常群においてはタスクの視認によって不快感を生じるケースはなく、Area17及び18において有意な脳活動が観察された。一方、腰痛群においてはタスクの視認によ

って全例不快感を生じた。

また、視認によって実際に痛みを感じたケースが2例、写真を見て痛そうに共感したケースが4例であった。Area3、5及び40において有意な脳活動が観察された。

②慢性腰痛患者に対する疼痛刺激による脳内反応の変化:慢性腰痛患者の方が痛みに対して強い不快感を感じていた。腰部圧迫痛み刺激で、右半球優位で後帯状皮質に強い賦活が認められたが、S1、S2には賦活が認められなかった。C)VAS=5ではVAS3と比較し、左半球にも賦活が認められた。

4)痛みの発生機序の生体力学的解析

当初MRIを使用して解析しようとしたが、椎間関節や椎体のvolume registrationが困難なため途中でCTによる解析に変更し、平成21年度はCT撮影条件の設定が終了した。中間位での撮影の後、両回旋位、前後屈位では電流を中間位の1/5として撮影することで各

ポジションの被曝量を1/5に低減し、総被曝量の低減を図っている。このような条件にても椎間運動解析は十分可能であることを検証した後、実際の症例の撮影を開始している。

D. 考察

1) 脊髄・末梢神経の投射路の可視化：

本研究により神経投射路の可視化が可能になれば、神経障害の早期診断や予防、さらには手術治療の適応のタイミングや予後予測につながり、脊椎脊髄による神経機能障害を軽減できる可能性があり、高齢者社会を向かえ重要な問題である要介護の原因である身体活動性の低下、閉じこもりを軽減することにより、国民の保健・医療・福祉の向上につながるものと確信している。

2) 疼痛・炎症の分子イメージング：

MRIによる炎症と疼痛の可視化に必要な分子標的プローブの基盤となる Gd^{3+} イオン配位DTPAデキストランの作製に

成功した。今後、疼痛・炎症に特異的に発現する分子や受容体に着目して、DS技術を駆使してMRI分子プローブを作製することにより、効率のよい炎症や痛みの可視化が可能となれば、その学術的、臨床的な意義はきわめて大きい。加えて、これまで不可能であった客観的な炎症と痛みの評価法の確立は、医療経済や国民の保健・医療・福祉の観点からも、その重要性は極めて大きい。

3) 痛みに対する脳内反応の可視化：

腰痛の発症や維持においては心理・社会的因子が大きいが、その評価が不明確なため主に器質的要因に対する治療が行われていることが多い。本研究では患者に潜む心理的要因を脳機能画像診断により明らかにしていこうとするものであり、今回の検討により腰痛患者では仮想腰痛タスクを視認した際に健常者とは異なるパターンの脳活動が検出され、さらに疼痛刺激に対する脳

賦活部位は後帯状皮質で認められ、腰痛を不快感の強い痛みと感じていることが示唆された。これまで施策が遅れていた慢性疼痛の病態の解明と客観的評価の構築が実現できることが期待できる。

4) 痛みの発生機序の生体力学的解析：腰椎変性疾患と正常腰椎との微細な3次元椎間運動の相違を見出し、その椎間挙動パターンを分類し、臨床所見との相関関係を検討した結果、従来のmodalityでは限界のあった生体腰椎の微細な椎間運動を3D-MRIを用いたボリュームレジストレーション法により3次元かつ高精度で捉えることができた。今後症例を重ねて腰椎不安定性の新たな評価や腰痛の病態解明につながる可能性がある。

E. 結論

MRI拡散テンソル投射路撮影(DTT)による神経投射路の可視化、分子標的イ

メージングによる神経障害部位の炎症・疼痛の可視化、functional MRIを用いた腰痛に対する脳内変化の可視化、3D-MRIを用いた腰椎変性疾患における腰椎の生体力学的解析などの最新のイメージング技術を駆使することにより、高齢者の腰痛や神経障害をきたす疾患の早期診断、病態の解明、予後予測などを可能にできる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

・DTTによる神経投射路の可視化（臨床研究）：脊髄・脊椎疾患に対するMRIは通常の診療で既に確立された検査法である。通常のT1・T2強調画像に加えて、DTTを撮像することにより危険性や合併症は特にないと考える。

・慢性腰痛患者に対する疼痛刺激による脳内反応の変化：本研究では、MRI撮影による危険はない。撮影時の腰部圧迫刺激により、通常腰痛のない正常ボランティア

ィアに腰痛が出現する可能性がある。また、慢性腰痛患者には、現在ある腰痛が増強する可能性がある。実際に生じた場合または、生じると予知し得た場合の対応は、鎮痛薬の投与で速やかに除痛する。この危険性または不利益と対応策については、研究参加説明書に明記し説明を行った。本研究では、腰痛が出現または増強した対象者はいなかった。

・痛みの発生機序の生体力学的解析に

おける、3D-MRI撮影により脊椎由来の症状が悪化する危険性への対策として、全撮影に必ず分担研究者が立会い、症状の変化に注意を払いながら撮影を行うこととし、症状に異変を生じた場合は速やかに撮影を中止することとしたが、本研究において症状の悪化をきたした症例はなかった。

G. 研究発表

論文発表 (原著)

1. Takagi T, Nakamura M, Yamada M, Hikishima K, Momoshima S, Fujiyoshi K, Okano JH, Toyama Y, Okano H. Visualizing for Peripheral Nerve Degeneration and Regeneration: Monitoring with Diffusion Tensor Tractography. *Neuroimage* 44: 884-892, 2009
2. Ogawa D, Okada Y, Nakamura M, Shimazaki T, Tamiya T, Okano H. Evaluation of human fetal neural stem/progenitor cells as cell sources for cell replacement therapy for neurological disorders: their property change after long in vitro maintenance and long-term tumorigenicity in vivo. *J Neurosci Res* 87: 855-864, 2009
3. Yaguchi M, Tabuse M, Ohta S, Oh

kusu TK, Takeuchi T, Yamane J, Kato
h H, Nakamura M, Matsuzaki Y, Yamad
a M, Itoh T, Toyama Y, Okano H, Tod
a M. Transplantation of dendritic c
ells promotes functional recovery f
rom spinal cord injury in common ma
rmoset. *Neurosci Res* 65: 384-392, 2
009

4. Kumagai G, Okada Y, Yamane J, Na
goshi N, Kitamura K, Mukaino M, Tsu
ji O, Fujiyoshi K, Katoh H, Okada S,
Shibata S, Matsuzaki Y, Toh S, Toy
ama Y, Nakamura M, Okano H. Roles o
f ES Cell-Derived Gliogenic Neural
Stem/ Progenitor Cells in Functiona
l Recovery after Spinal Cord Injury.

PLoS ONE 4(11): e7706. 2009

5. Yamane J, Nakamura M, Iwanami A,
Sakaguchi M, Katoh H, Yamada M, Mo
moshima S, Miyao S, Ishii K, Tamaok

i N, Nomura T, Okano HJ, Kanemura Y,
Toyama Y, Okano H. Transplantation
of Galectin-1-Expressing Human Neu
ral Stem Cells into the Injured Spi
nal Cord of Adult Common Marmosets.
J Neurosci Res 88:1394-1405, 2009.

(総説)

1. Okada S, Nakamra M, Saiwai H, K
umamaru H, Toyama Y, Iwamoto Y, Ok
ano H. Physiological signinficance
of astrogliosis after CNS injury.
Inflammation and Regeneration. 2
9:35-39, 2009

2. Nagoshi N, Shibata S, Nakamura
M, Matsuzaki Y, Toyama Y, Okano H.
Neural crest-derived stem cells dis
play a wide variety of characteristi
cs. *Journal of Cellular Biochemistr
y* 107: 1046-52, 2009

3. Nakamura M, Nagoshi N, Fujiyoshi K, Kaneko S, Toyama Y, Okano H. R
egenerative medicine for spinal cor
d injury - Current Status and Open
Issues - Inflammation & regeneratio
n. 29:198-203, 2009

4. 辻 収彦、岡野栄之：「脊髄損傷へのES/iPS細胞由来神経幹細胞移植」実験医学 増刊号 (Vol. 28 No. 2)『再生医療の最前線2010』

5. 金子慎二郎、中村雅也、戸山芳昭、岡野栄之：脊髄損傷後の軸索再生制御機構の解明と軸索再生促進へのストラ
テジー 慶應医学 85(2)：191-195, 20
09

6. 藤吉兼浩、辻収彦、松本守雄、千葉一裕、戸山芳昭、中村雅也. 脊髄領域における拡散テンソルtractography脊椎脊髄ジャーナル 23: 315-323, 2010

学会発表

1. Nori N, Okada Y, Nakamura M, Tsuji O, Takahashi Y, Fujiyoshi K, Nagoshi N, Kitamura K, Mukaino M, Yasuda A, Shimada H, Toyama Y, Yamanaka S, Okano H: Transplantation of human iPS cell-derived neurospheres for the treatment of spinal cord injury in NOD-scid mice. 第7回幹細胞シンポジウム 2009年5月15-16日泉ガーデンギャラリー (東京)

2. 池上 健、岩波 明生、加藤 裕幸、岡田 誠司、François Renault-Mihara、岡野 栄之、戸山 芳昭、中村 雅也：マウス脊髄損傷における Glycogen synthase kinase-3 β の抑制は軸索再生と運動機能の改善を促進する 第24回日本整形外科学会基礎学術集会(神奈川、2009.11)

3. 海苔聡 辻収彦 高橋勇一朗 岡

田洋平 山中伸弥 岡野栄之 戸山芳
昭 中村雅也:免疫不全マウス脊髄損傷
に対するヒトiPS細胞由来神経幹細胞移
植の検討 第24回 日本整形外科学会
基礎学術集会 (神奈川、2009.11)

4. 海苔聡 岡田洋平 辻収彦 高橋
勇一朗 藤吉兼浩 安田明正 戸山芳
昭 山中伸弥 中村雅也 岡野栄之:免
疫不全マウス脊髄損傷に対するヒトiPS
細胞由来神経幹細胞移植の検討 第6回
慶應義塾先端科学技術シンポジウム
第4回 人間知性研究センターシンポジ
ウム ころろを生み出す神経基盤の解
明 (2010年1月26日慶應義塾大学三田キ
ャンパス 北館ホール)

5. 安田明正 辻収彦 名越慈人 藤
吉兼浩 北村和也 向野雅彦 高木武
彦 高橋勇一朗 海苔聡 戸山芳明
中村雅也 岡野栄之: Elucidation of
mechanism of functional recovery af

ter transplantation of NSPCs to SCI.
第7回幹細胞シンポジウム (東京、200
9.5)

6. 安田明正 辻収彦 藤吉兼浩 高
橋勇一朗 海苔聡 戸山芳明 岡野栄
之 中村雅也:脊髄損傷において再髄鞘
化が及ぼす影響の検討—脊髄損傷に対
して神経幹細胞移植療法で得られる行
動機能回復メカニズムの解析—. GCOE
共催シンポジウム「ころろを生み出す神
経基盤の解明」第6回慶應義塾先端科学
技術シンポジウム 第4回人間知性研究
センターシンポジウム (東京、2010.1)

7. 名越慈人、芝田晋介、松崎有未、岡
野栄之、戸山芳昭、中村雅也 損傷脊髄
に対する神経堤由来細胞の寄与 第24回
日本整形外科学会基礎学術集会(神奈川、
2009.11)

8. 名越慈人、芝田晋介、中村雅也、松

崎有未、戸山芳昭、岡野栄之 損傷脊髄
における自己修復機構—内在性シュワ
ン細胞の寄与— 第9回日本再生医療学
会(広島、2010.3)

9. 辻収彦、三浦恭子、藤吉兼浩、名越
慈人、北村和也、向野雅彦、熊谷玄太郎、
山中伸弥、岡野栄之、戸山芳昭、中村雅
也：「脊髄損傷に対する iPS細胞由来神
経幹細胞移植—機能回復メカニズムの解
析—」 第38回日本脊椎脊髄病学会 (20
09.4 神戸)

10. 高橋 勇一朗，岡田 洋平，熊谷 玄
太郎，辻 収彦，千葉 一裕，岡野 栄之，
戸山 芳昭，中村 雅也 ヒトES細胞由
来神経幹細胞の脊髄損傷モデルへの移
植 第38回日本脊椎脊髄病学会 (神戸
2009, 5)

11. 辻収彦、三浦恭子、藤吉兼浩、向野
雅彦、名越慈人、熊谷玄太郎、山中伸弥、

岡野栄之、戸山芳昭、中村雅也：「c-My
cを除いたマウス3因子iPS細胞由来神経
幹細胞を用いた脊髄損傷治療」 第24
回日本整形外科基礎学術集会 (2009.10
横浜)

12. 海苔聡 辻収彦 高橋勇一朗 岡
田洋 山中伸弥 岡野栄之 戸山芳昭
中村雅也： 免疫不全マウス脊髄損傷に
対するヒトiPS細胞由来神経幹細胞移植
の検討 第24回 日本整形外科学会基
礎学術集会2009年11月5日 - 6日 横浜

13. 海苔聡 岡田洋平 辻収 高橋勇
一朗 藤吉兼浩 安田明正 戸山芳昭
山中伸弥 中村雅也 岡野栄之： 免
疫不全マウス脊髄損傷に対するヒトiPS
細胞由来神経幹細胞移植の検討 第6回
慶應義塾先端科学技術シンポジウム
第4回 人間知性研究センターシンポジ
ウム ころろを生み出す神経基盤の解
明 2010年1月26日 慶應義塾大学三田

キャンパス 北館ホール

14. 金子慎二郎、桑子賢一郎、Zhigang He、町田正文、塩田匡宣、竹光正和、福田健太郎、池上健、加藤裕幸、飯塚慎吾、名越慈人、五十嵐一峰、山岸正明、岡野栄之、戸山芳昭、中村雅也：脊髄損傷後の皮質脊髄路軸索再生へ向けた新たな戦略 -neuronintrinsic signalとしてのJak/STAT3活性化-。第9回日本再生医療学会(広島、2010, 03)

15. 金子慎二郎、Jing Wang、Zhigang He、町田正文、塩田匡宣、竹光正和、福田健太郎、池上健、加藤裕幸、飯塚慎吾、名越慈人、五十嵐一峰、山岸正明、岡野栄之、戸山芳昭、中村雅也：神経変性疾患に於ける軸索保護へ向けた新たなstrategy-多発性硬化症モデルEAEに於けるNADを用いた軸索保護-。第9回日本再生医療学会(広島、2010, 03)

16. 金子慎二郎、Ying Chen、Kai Liu、Zhigang He、町田正文、塩田匡宣、竹光正和、福田健太郎、池上健、加藤裕幸、飯塚慎吾、名越慈人、五十嵐一峰、山岸正明、岡野栄之、戸山芳昭、中村雅也：Activin/TGF β signalによる脊髄後根神経節neuronの軸索伸長/再生能の制御 -target/皮膚に由来するsignalの関与-。第9回日本再生医療学会(広島、2010, 03)

17. Kaneko S, Kuwako K, Zhigang He, Machida M, Shioda M, Yamagishi M, Okano H, Toyama Y, Nakamura M: Activation of Jak/STAT3 signaling increases axonal outgrowth in cortical neurons in vitro and corticospinal tract sprouting after injury in vivo. 第24回日本整形外科学会基礎学術集会(横浜、2009, 11)

18. Kaneko S, Ying Chen, Kai Liu, K

uwako K, Zhigang He, Machida M, Shioda M, Yamagishi M, Okano H, Toyama Y, Nakamura M: Activin/TGF β signaling suppresses the axonal outgrowth and regenerative ability in sensory neurons. 第24回日本整形外科学会基礎学術集会(横浜、2009, 11)

19. Kaneko S, Jing Wang, Zhigang He, Machida M, Shioda M, Yamagishi M, Okano H, Toyama Y, Nakamura M: Protecting axonal degeneration by increasing NAD levels in experimental autoimmune encephalomyelitis models. 第24回日本整形外科学会基礎学術集会(横浜、2009, 11)

20. 金子慎二郎、桑子賢一郎、Zhigang He、町田正文、塩田匡宣、竹光正和、福田健太郎、宝亀登、池上健、加藤裕幸、飯塚慎吾、名越慈人、山岸正明、岡野栄之、戸山芳昭、中村雅也: 脊髄損傷後の

皮質脊髄路の軸索再生へ向けた新たなstrategy-neuron軸索のintrinsic signalとしてのJak/STAT3 signalの活性化-. 第63国立病院総合医学会(仙台、2009, 10)

21. 金子慎二郎、Jing Wang、Zhigang He、町田正文、塩田匡宣、竹光正和、福田健太郎、宝亀登、池上健、加藤裕幸、飯塚慎吾、名越慈人、山岸正明、岡野栄之、戸山芳昭、中村雅也: 神経変性疾患に於ける軸索保護へ向けた新たなstrategy-多発性硬化症動物モデル(EAE model)に於けるNADを用いた軸索保護-. 第63国立病院総合医学会(仙台、2009, 10)

22. 金子慎二郎、Ying Chen、Kai Liu、Zhigang He、町田正文、塩田匡宣、竹光正和、福田健太郎、宝亀登、池上健、加藤裕幸、飯塚慎吾、名越慈人、山岸正明、岡野栄之、戸山芳昭、中村雅也: Activin/TGF β signalによる脊髄後根神経節

neuronの軸索伸長/再生能の制御-target
t/皮膚に由来するsignalの関与-. 第63

国立病院総合医学会(仙台、200910)

23. 金子慎二郎: 脊髄損傷後の軸索再生
制御機構の解明と軸索再生促進への
ストラテジー. 第10回運動器科学研究
会(東京、2009, 9)

24. 藤吉兼浩、疋島啓吾、山田雅之、辻
収彦、小牧裕司、百島祐貴、八木一夫、
岡野栄之、戸山芳昭、中村雅也. q-space
imagingを用いた脊髄再生メカニズム
の解明 ～再生医療への応用～. (第37
回日本磁気共鳴医学会大会、横浜、200
9, 10)

25. 疋島啓吾、藤吉兼浩、山田雅之、辻
収彦、小牧裕司、百島祐貴、八木一夫、
岡野栄之、戸山芳昭、中村雅也. q-space
imagingを用いたmyelinの可視化ー脱髄
モデルによる検証. 第37回日本磁気共鳴

医学会総会(2009年10月, 横浜)

26. 藤吉兼浩、疋島啓吾、辻収彦、山田
雅之、渡辺航太、辻崇、石井賢、松本守
雄、千葉一裕、岡野栄之、戸山芳昭、中
村雅也. Development of the Myelin ma
p in non-human primates after SCI u
sing QSI. (第37回日本脊椎脊髄病学会
神戸、2009,

27. 藤吉兼浩、疋島啓吾、北村和也、岩
波明生、辻収彦、向野雅彦、加藤裕幸、
百島祐貴、岡野栄之、戸山芳昭、中村雅
也. Microscopic MR imaging enables
the analysis of the condition of sp
inal cord injury in common marmoset
s using q-space imaging. (第24回日本
整形外科学会基礎学術集会、横浜、200
9, 11)

28. 高橋勇一郎、岡田洋平、熊谷玄太郎、
辻収彦、岡野栄之、戸山芳昭、中村

雅也:マウス脊髄損傷モデルにおけるヒトES細胞由来神経幹細胞移植の有効性の検討 第24回日本整形外科学会基礎学術集会 (京都 2009, 11)

29. 高橋勇一郎 岡田洋平 熊谷玄太郎 中村雅也 戸山芳昭 岡野栄之:脊髄損傷モデルにおけるヒトES細胞由来神経幹細胞の有効性の検討ころを生み出す神経基盤の解明(慶應三田キャンパス 東京, 2010, 1)

30. Takagi T, Nakamura M, Yamada M, Hikishima K, Momoshima S, Fujiyoshi K, Shibata S, Okano HJ, Toyama Y, Okano H: Diffusion tensor tractography of peripheral nerve after contusive injury. The 7th Stem Cell Research Symposium (東京, 2009, 5)

31. Takagi T, Nakamura M, Yamada M, Hikishima K, Momoshima S, Fujiyoshi

K, Shibata S, Okano HJ, Toyama Y, Okano H: Diffusion tensor tractography of peripheral nerve after contusive injury. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences(第36回国際生理学会世界大会、略称:IUPS2009) (京都, 2009, 7)

32. 高木岳彦、石井賢、芝田晋介、名越慈人、安田明正、斎藤治和、岡野James洋尚、岡野栄之、戸山芳昭、中村雅也: 損傷末梢神経由来の未分化細胞塊の解析, 第24回日本整形外科学会基礎学術集会 (横浜, 2009, 11)

33. 高木岳彦、石井賢、木村祐、芝田晋介、斎藤治和、岡野James洋尚、田畑泰彦、岡野栄之、戸山芳昭、中村雅也: 末梢神経損傷に対するbFGF徐放化人工神経の有用性 ～自家神経と比較して～, 第24回日本整形外科学会基礎学術集会

(横浜, 2009, 11)

34. Nagoshi N, Nakamura M, Shibata S, Matsuzaki Y, Okano H, Toyama Y: Schwann cell plasticity after spinal cord injury shown by neural crest lineage tracing. Cervical Spine Research Society 37th Annual Meeting (Salt Lake City, UT, USA, 2009, 12)

35. Yasuda A, Tsuji O, Nori S, Takahashi Y, Fujiyoshi K, Toyama T, Nakamura M, Okano H: Elucidation of mechanism of functional recovery after transplantation of NSPCs to SCI. The 39th annual meeting of the Society for Neuroscience (Chicago, USA, 2009. 10)

36. Satoshi Nori, Yohei Okada, Osahiko Tsuji, Yuichiro Takahashi, Kanehiro Fujiyoshi, Akimasa Yasuda, Yos

hiaki Toyama, Shinya Yamanaka, Masaya Nakamura, Hideyuki Okano: Transplantation of human iPS cell-derived neurospheres for the treatment of spinal cord injury in NOD-scid mice. GCOE幹細胞医学のための教育拠点 成果報告シンポジウム Global COE Program Symposium 2010 Education and Research Center for Stem Cell Medicine 2010年2月25～26日慶應義塾大学信濃町キャンパス

37. S. Nori, Y. Okada, O. Tsuji, Y. Takahashi, K. Fujiyoshi, A. Yasuda, H. Shimada, Y. Toyama, S. Yamanaka, M. Nakamura, H. Okano: Transplantation of human iPS cell-derived neurospheres into injured spinal cord of NOD-scid mice. The 39th annual meeting of the Society for Neuroscience (Chicago, USA, 2009. 10)