

200922002B

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合研究事業

霊長類胚性幹細胞をもちいた認知症、アルツハイマー病に対する
新規治療法開発に関する研究

平成 19 年度～平成 21 年度

総合研究報告書

研究代表者 鈴木 登

平成 22 (2010) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合研究事業

霊長類胚性幹細胞をもちいた認知症、アルツハイマー病に対する

新規治療法開発に関する研究

平成 19 年度～平成 21 年度

総合研究報告書

研究代表者 鈴木 登

平成 22 (2010) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告	1
-----------	---

霊長類胚性幹細胞をもちいた認知症、アルツハイマー病に対する
新規治療法開発に関する研究

研究代表者 鈴木 登

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	17
--------------------	----

III. 研究成果の刊行物・別刷	26
------------------	----

IV. 班員名簿	164
----------	-----

I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）
総合研究報告書

霊長類胚性幹細胞をもちいた認知症、アルツハイマー病に対する新規治療法開発に関する研究

研究代表者 鈴木 登 聖マリアンナ医科大学医学部免疫学・病害動物学教室

研究要旨：アルツハイマー型認知症は認知症の主要な原因の一つであり新規治療法の開発は極めて重要である。アルツハイマー型認知症は Tau 蛋白異常およびアミロイド蛋白異常の両方の病態を持つ疾患である。ヒト Tau 異常蛋白発現トランスジェニックマウスとアミロイドトランスジェニックマウスを用いて胚性幹 (ES) 細胞から分化誘導した神経細胞の移植を行った。

ES 細胞を骨髄間質細胞由来の前脂肪細胞で、造血支持能を有する PA6 細胞と共培養後、線維芽細胞増殖因子とさらに培養して神経幹細胞を neurosphere 法を用いて増殖させた。この細胞を直接海馬に移植した。GFP 陽性の移植細胞は海馬内で生着した。移植細胞は海馬内で生着し VGAT 陽性、Synapsin1 陽性 PSD95 陽性となり、海馬神経の性質を持つ GABAergic な細胞に分化した後、シナプス形成と神経ネットワークの再構築が起こることが明らかになった。今後、長期の観察を行い、行動評価を行う必要がある。

研究分担者

山口 登 聖マリアンナ医科大学
神経精神科学 教授
松井 宏晃 聖マリアンナ医科大学
大学院アイトップ研究施設 教授
長田 賢一 聖マリアンナ医科大学
神経精神科学 講師
黒川真奈絵 聖マリアンナ医科大学
疾患プロテオーム
・分子病態治療学 講師
千葉 俊明 聖マリアンナ医科大学
免疫学・病害動物学 講師

知症モデルマウスは動作・認知機能が障害される。βアミロイド遺伝子トランスジェニックマウスも認知症モデルとして良く知られている。Tau 蛋白異常とアミロイド蛋白異常の両側面から治療を検討するため、Tau 蛋白異常モデルマウスとアミロイド蛋白異常モデルマウスを対象に ES 細胞から分化誘導した神経細胞を用いて移植治療を行い、認知症の新規治療法としての神経細胞移植療の有用性を評価する。

B. 研究方法

1. ヒト異常 (N279K) Tau 遺伝子改変マウスである SJLB マウスの皮質および海馬を中心に Tau 異常蛋白の蓄積をヒト Tau 特異的抗体を用いて組織学的に解析した。

2. Tau 異常蛋白が Caspase-3 を介したアポトーシスをきたし、細胞死および機能異常をきたす報告を基に、12ヶ月齢 SJLB マウスの皮質、海馬においても同様であるか組織学的に解析した。アポトーシスは TUNEL 法にて、Caspase-3 には活動型 Caspase-3 のみを認識する抗体によ

A. 研究目的

アルツハイマー型認知症は認知症の主要な原因の一つであり新規治療法の開発は極めて重要である。本疾患では Tau の沈着から起こる神経原線維変化が神経細胞死をもたらす。アルツハイマー型認知症は Tau 蛋白異常およびアミロイド蛋白異常の両方の病態を持つ疾患と理解される。ヒト型 Tau を過剰発現する SJLB 認

る組織染色を施行した。

3. 移植治療

a) GFP発現胚性幹細胞を用いた神経幹細胞の分化誘導。

single cellとした未分化ES細胞をPA6細胞上で7日間共培養した。その後線維芽細胞増殖因子と共に浮遊培養を行い、neurosphereを作成した。この細胞を単離して神経幹細胞として移植に用いた。

b) 3ヶ月齢および4ヶ月齢SJLBマウスの線条体(中心部と後方の海馬近傍)、 β アミロイド遺伝子トランスジェニックマウス(PDGF β -APP^{SwInd})の海馬内にGFP陽性神経幹細胞を移植し、刑事的に組織評価を施行した。

(倫理面への配慮)

動物実験に関しては当大学実験動物取り扱い規約に則り、また苦痛軽減措置も適切に行った。遺伝子組み換え実験においても、当大学に申請し許可された実験計画に基づいて適切に行っている。

C. 研究結果

1. SJLB マウスではヒト Tau 異常蛋白は月齢依存性に皮質および海馬の神経細胞に蓄積し、同部では神経死をもたらした。変性のみられた神経細胞は Caspase-3 を介したアポトーシスが顕著であり、また、アポトーシスは皮質で早くおこり、その後に海馬での細胞死が盛んになるという、先行する性格変化とその後の認知症という臨床経過に合致した結果が得られた。

2. 12ヶ月齢SJLBマウスの特に海馬において、TUNEL法陽性でアポトーシスを起こした核をもつ変性した神経細胞が多数確認された。

3. a) GFP 発現胚性幹(ES)細胞株を骨髄間質細胞由来の前脂肪細胞で、造血支持能を有するPA6細胞と共培養した。6日目には約80%の細胞が神経幹細胞になることを確認した。その後

bFGF を添加した浮遊培養で neurosphere を形成させより純度の高い神経幹細胞を回収した。

b) 最終年度の実験では、細胞の移植部位を海馬内に変更した。そのため移植後の組織評価では GFP 陽性細胞が海馬内で容易に特定でき、生着していることが確認された。海馬内では GFP 陽性細胞はニューロンマーカー (Tuj)、節前シナプス (synapsinI)、節後シナプス (PSD95) の発現を認めた。

c) GFP 陽性細胞が海馬内で海馬神経の性質を持つ GABAergic なニューロン (vesicular GABA transporter; VGAT 陽性) に分化し、宿主の GABAergic ニューロンとシナプス形成を行っていた。

D. 考察

海馬特異的神経細胞の *in vitro* での分化誘導法は未だ確立していないものの、本研究から PA6 細胞を用いて、遊走能および分化能の高い神経幹細胞を移植群として使用して海馬へ移植することで、GABAergic な海馬神経へと分化誘導されることが明らかになった。この成績を *in vitro* で応用することで、海馬神経を直接神経幹細胞から分化誘導できる可能性が高い。sonic hedgehog や BDNF 等を応用することで現在この点を検討している。

興味深い事として細胞の移植部位として海馬への直接的な細胞移植が神経ネットワーク再構築に有用であった。当初は移植手技に伴う海馬の損傷を考え、線条体内へ移植したがこの方法は神経ネットワーク再構築を起こさなかった。手技的に上達すれば海馬の損傷も問題なく行えることも明らかになった。

我々の検討から神経細胞移植で海馬における神経ネットワーク再構築が可能であることが明らかになった。今後はこのマウスの移植後の長期的な認知機能を評価する予定である。

ES細胞には倫理的な問題点や免疫拒絶など

解決が必要な課題が多くある。一方、山中らのiPS細胞やWernigらのinduced neuronal (iN)細胞はこれらの問題点を回避できる。今後はiPS細胞やiN細胞を用いた神経細胞移植も検討する必要がある。

E. 結論

ES細胞から高効率に神経幹細胞を分化誘導した。この細胞はアミロイド蛋白異常マウスにおいては海馬内への移植で、海馬神経の性質を持つGABAergicなニューロンに分化し生着し、シナプス形成を行い神経ネットワークを再構築することが示された。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

研究代表者 鈴木 登

聖マリアンナ医科大学免疫学・病害動物学

I. 論文発表

1. Kumagai Y, Kurokawa MS, Ueno H, Kayama M, Tsubota K, Nakatsuji N, Kondo Y, Ueno S, Suzuki N. Induction of corneal epithelium-like cells from cynomolgus monkey embryonic stem cells and their experimental transplantation to damaged cornea. *Cornea*, in press.
2. Shimizu J, Yoshikawa H, Takada E, Hirose C, Suzuki N. Skewed helper T cell function in Behcet's disease. *Inflammation and Regeneration*, in press.
3. Kurokawa MS, Suzuki N. Behcet's Disease. *Current Research in Immunology*, in press.
4. Hazama Y, Kurokawa MS, Chiba S, Tadokoro M, Imai T, Kondo Y, Nakatsuji N, Suzuki T, Hashimoto T, Suzuki N. SDF1/CXCR4 Contributes to Neural Regeneration in Hemiplegic Mice with a Monkey ES-cell-derived Neural Graft Inflammation and Regeneration, in press.
5. Kayama M, Kurokawa MS, Ueda Y, Ueno H, Kumagai Y, Chiba S, Takada E, Ueno S, Tadokoro M, Suzuki N. Transfection with pax6 gene of mouse ES cells and subsequent cell cloning induced retinal neuron progenitors, including retinal ganglion cell-like cell, in vitro. *Ophthalmic Research* 15;43(2): 79-91, 2009.
6. Fujii A, Chiba S, Takada E, Ueda Y, Shimizu J, M Beppu, Suzuki N. Generation of Spinal Motoneurons from Mouse Induced Pluripotent Stem Cells. *St. Marianna Medical journal* 37(5): 327-336, 2009.
7. Atoh K, Kurokawa MS, Yoshikawa H, Masuda C, Takada E, Kumagai N, Suzuki N. Induction of melanocyte precursors from neural crest cells surrounding the neural tube like-structures developed in vitro using mouse ES cell culture. *Inflammation and Regeneration* 27(1): 45-52, 2007.
8. Takenaga M, Ohta Y, Tokura Y, Hamaguchi A, Suzuki N, Nakamura M, Okano H, Igarashi R. Plasma as a scaffold for regeneration of neural precursor cells after transplantation into rats with spinal cord injury. *Cell Transplantation* 16(1): 57 -65, 2007.
9. Ueno H, Kurokawa MS, Kayama M, Homma R, Kumagai Y, Masuda C, Takada E, Tsubota K, Ueno S, Suzuki N. Experimental transplantation of corneal epithelium-

- like cells induced by PAX6 gene transfection of mouse embryonic stem cells. *Cornea* 26(10): 1220-1227, 2007.
10. 黒川真奈絵、田子玲子、高田えりか、奈良和彦、鈴木登. マウス胚性幹細胞由来血管内皮細胞および壁細胞の分化誘導. 聖マリアンナ医科大学雑誌 35: 143-149, 2007.
 11. Kayama M, Kurokawa MS, Ueno H, Suzuki N. Recent advances of corneal regeneration and possible application of embryonic stem (ES) cell derived corneal epithelial cells. *Clin Ophth* 1(4): 373-382, 2007.
- II. 学会発表
1. Shimizu J, Yoshikawa H, Suzuki N, Kaneko F, Kaneko S. Accelerated expression of TGF-beta receptor and Smad2 mRNA in Behçet's disease. 第39回日本免疫学会総会・学術集会 2009.
 2. Shimizu J, Suzuki N, Kaneko F, Kaneko S. Accelerated expression of interleukin-23 and SMAD2 mRNA in Behçet's disease. The 9th World Congress on Inflammation 2009.
 3. Taniguchi T, Kadoyama K, Takenokuchi M, Chiba S, Suzuki N, Matsumoto A, Matsuyama S. PARKINSONISM INDUCED BY TAUOPATHY: ANALYSIS OF SJLB MICE. The 22nd Biennial Meeting of the ISN/APSN Joint Meeting 2009.
 4. Taniguchi T, Chiba S, Kadoyama K, Nagata D, Tanaka S, Kawakami T, Suzuki N, Sagara E, Matsuyama S. Parkinsonism in Tauopathy: analysis of SJLB mice. 日本動物学会 2009.
 5. 嘉山真紀、黒川真奈絵、上野宏樹、熊谷悠太、千葉俊明、上野聰樹、鈴木登. マウス胚性肝細胞由来神経細胞を用いた視神経損傷モデルマウスに対する移植 第7回日本再生医療学会総会 2008.
 6. 上野宏樹、黒川真奈絵、嘉山真紀、熊谷悠太、本間龍介、坪田一男、上野聰樹、鈴木登. マウス胚性肝細胞由来角膜上皮様細胞による角膜損傷モデルの移植と治療. 第7回日本再生医療学会総会 2008.
 7. 熊谷悠太、黒川真奈絵、上野宏樹、嘉山真紀、坪田一男、中辻憲夫、仁藤新治、上野聰樹、鈴木登. カニクイザル胚性幹細胞を用いた角膜上皮様細胞への分化誘導と角膜移植への対応. 第7回日本再生医療学会総会 2008.
 8. 藤井厚司、千葉俊明、黒川真奈絵、清水弘之、別府諸兄、鈴木登. マウスを用いた下肢切断・再接着モデルの検討. 第7回日本再生医療学会総会 2008.
 9. K. Nara, MS. Kurokawa, T. Matsuda, N. Suzuki. microphage may be responsible for the development of neuro-Bechet's disease. 第52回日本リウマチ学会総会・第17回国際リウマチシンポジウム 2008.
 10. H. Ueno, MS. Kurokawa, Y. Kumagai, M. Kayama, R. Homma, C. Masuda E. Takada, K. Tubota, S. Ueno, N. Suzuki. Development of Corneal Epithelial Cell Sheets Derived from Mouse Embryonic Stem (ES) Cells Transfected with PAX6 Gene. The Association for Research in vision and Ophthalmology 2008.
 11. M. Kayama, MS. Kurokawa, Y. Ueda, H. Ueno, Y. Kumagai, C. Masuda, E. Takada, R. Tago, S. Ueno, N. Suzuki. Subretinal Transplantation of Embryonic Stem Cell Derived Neuroretinal Cells to Mice With Optic Nerve Injury. The Association for Research in vision and Ophthalmology

- 2008.
12. Y. Kumagai, MS. Kurokawa, H. Ueno, M. Kayama, K. Tsubota, N. Nakatsuji, Y. Kondo, S. Ueno, N. Suzuki. Induction of Corneal Epithelium-Like Cells From Non Human Primate Embryonic Stem Cells and Their Experimental Transplantation to Damaged Cornea. The Association for Research in vision and Ophthalmology 2008.
 13. 奈良和彦、黒川真奈絵、松田隆秀、鈴木登. 神経ベーチェット病における病変部 TNF α 産生細胞の検討. 第 29 回日本炎症・再生医学会 2008.
 14. 千葉俊明、加藤由理子、谷口泰造、鈴木登. N279K 外遺伝子を発見する認知症デルマウス SJLB の組織学的検討. 第 29 回日本炎症・再生医学会 2008.
 15. 上野宏樹、黒川真奈絵、嘉山真紀、熊谷悠太、本間龍介、坪田一男、上野聰樹、鈴木登. マウス胚性幹細胞由来角膜上皮様細胞による角膜損傷モデルの移植治療. 第 29 回日本炎症・再生医学会 2008.
 16. 嘉山真紀、黒川真奈絵、上野宏樹、熊谷悠太、千葉俊明、上野聰樹、鈴木登. マウス胚性幹細胞由来網膜前駆細胞を用いた視神経損傷モデルマウスに対する移植の検討. 第 29 回日本炎症・再生医学会 2008.
 17. 熊谷悠太、黒川真奈絵、上野宏樹、嘉山真紀、坪田一男、中辻憲夫、仁藤新治、上野聰樹、鈴木登. カニクイザル ES 細胞を用いた角膜上皮様細胞の分化誘導及び角膜移植への応用. 第 29 回日本炎症・再生医学会 2008.
 18. N. Suzuki, K Nara, M.S. Kurokawa, S. Chiba, T. Matsuda, H. Yoshikawa, J. Shimizu. Innate immunity and Th1 cell responses in the pathogenesis of intestinal Behcet's disease. MEDICAL-EXPO 2008 in APLAR's World 2008.
 19. Kurokawa MS, Arito M, Masuko K, Suematsu N, Okamoto K, Suzuki N, Kato T. Comprehensive analysis of protein expression in peripheral blood mononucleocytes from patients with Behcet's disease. MEDICAL-EXPO 2008 in APLAR's World 2008.
 20. Kurokawa MS, Suzuki N, Kato Tomohiro. ベーチェット病抹消血単核球における発現蛋白の網羅的検討. 第 37 日本免疫学会総会・学術集会 2007.
 21. 奈良和彦、黒川真奈絵、松田隆秀、鈴木登. 神経ベーチェット病における炎症性サイトカイン産生とその責任細胞の検討. 第 37 日本免疫学会総会・学術集会 2007.
 22. 嘉山真紀、黒川真奈絵、上野宏樹、熊谷悠太、千葉俊明、田所衛、上野聰樹、鈴木登. pax6 遺伝子導入によるマウス胚性幹細胞の網膜神経節細胞への分化誘導. 第 10 回日本組織工学会 2007.
 23. 上野宏樹、黒川真奈絵、嘉山真紀、熊谷悠太、本間龍介、坪田一男、上野聰樹、鈴木登. マウス胚性幹細胞より分化誘導した角膜上皮様細胞の特徴と角膜損傷モデルへの移植. 第 10 回日本組織工学会 2007.
 24. 熊谷悠太、黒川真奈絵、上野宏樹、嘉山真紀、坪田一男、中辻憲夫、仁藤新治、上野聰樹、鈴木登. 霊長類胚性幹細胞を用いた角膜上皮細胞の分化誘導と移植治療への応用. 第 10 回日本組織工学会 2007.
 25. 間淑郎、黒川真奈絵、奈良和彦、千葉俊明、池田律子、仁藤新治、中辻憲夫、橋本卓雄、鈴木登. 片麻痺モデルマウスにおける霊長類胚性幹 (ES) 細胞由来神経細胞移植の有用性. 第 66 回日本脳神経外科学会総会 2007.

26. 嘉山真紀、黒川真奈絵、上野宏樹、熊谷悠太、千葉俊明、田所衛、上野聰樹、鈴木登. Pax6 遺伝子導入によるマウス胚性幹細胞の選択的網膜神経節前駆細胞への分化誘導. 第 28 回日本炎症・再生医学会 2007.
27. 熊谷悠太、黒川真奈絵、上野宏樹、嘉山真紀、坪田一男、中辻憲夫、仁藤新治、上野聰樹、鈴木登. カニクイザル胚性幹細胞の角膜上皮細胞への分化誘導及び移植治療への応用実験. 第 28 回日本炎症・再生医学会 2007.
28. 上野宏樹、黒川真奈絵、嘉山真紀、熊谷悠太、本間龍介、坪田一男、上野聰樹、鈴木登. マウス胚性幹細胞より分化誘導した角膜上皮様細胞の特性と角膜損傷モデルへの移植治療. 第 28 回日本炎症・再生医学会 2007.
29. 間淑郎、黒川真奈絵、池田律子、仁藤新治、中辻憲夫、近藤靖、長田乾、橋本卓雄、鈴木登. カニクイザル ES 細胞からの運動神経分化誘導と脳損傷マウスへの移植応用. 第 28 回日本炎症・再生医学会 2007.
30. 黒川真奈絵、鈴木登. マウス胚性幹細胞からの血管内皮細胞の誘導. 第 28 回日本炎症・再生医学会 2007.
31. Suzuki N. Immune and inflammatory responses in Behcet's Disease. Japan Korea Joint Meeting on Behcet's Disease. 2007.
32. Kayama M, Kurokawa MS, Ueda Y, Ueno H, Kumagai Y, Masuda C, Takada E, Ueno S, Tadokoro M, Suzuki N. Induction of Differentiation Into Retinal Ganglion Cells of Mouse Es Cells by Pax6 Gene Transfection. The Association for Research in vision and Ophthalmology 2007.
33. Kumagai Y, Kurokawa MS, Ueno H, Kayama M, Tsubota K, Nakatsuji N, Nito S, Ueno S, Suzuki N. Induction of Corneal Epithelium-Like Cells From Cynomolgus Monkey Embryonic Stem Cells and Their Experimental Transplantation to Damaged Cornea. The Association for Research in vision and Ophthalmology 2007.
34. Ueno H, Kurokawa MS, Kumagai Y, Kayama M, Homma R, Masuda C, Takada E, Tsubota K, Ueno S, Suzuki N. Characterization of Corneal Epithelium Like Cells Induced by Pax6 Gene Transfection of Mouse Embryonic Stem Cells. The Association for Research in vision and Ophthalmology 2007.
35. 黒川真奈絵、松田隆秀、鈴木登. 神経ベーチェット病の病態形成における炎症性サイトカインの役割. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2007.
36. 奈良和彦、黒川真奈絵、金子栄、吉川英志、松田隆秀、鈴木登. ベーチェット病患者の病変局所における TLR を介した Th1 優位の免疫応答. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2007.
37. 野中信宏、黒川真奈絵、池島秀明、松田隆秀、鈴木登. 神経ベーチェット病の病態形成における炎症性サイトカインの役割. 第 104 回日本内科学会総会・講演会 2007.
38. 上野宏樹、黒川真奈絵、嘉山真紀、熊谷悠太、本間龍介、坪田一男、上野聰樹、鈴木登. マウス胚性幹細胞より分化誘導した角膜上皮様細胞の角膜損傷モデルへの移植. 第 6 回日本再生医療学会総会 2007.
39. 嘉山真紀、黒川真奈絵、上野宏樹、熊谷悠太、田所衛、上野聰樹、鈴木登. Pax6 遺伝子導入によるマウス胚性幹細胞の網膜神経節前駆細胞への分化誘導. 第 6 回日本

再生医療学会総会 2007.

40. 熊谷悠太、黒川真奈絵、上野宏樹、嘉山真紀、本間龍介、坪田一男、上野聰樹、鈴木登. カニクイザル胚性幹細胞からの角膜上皮細胞の分化誘導と移植治療への応用. 第6回日本再生医療学会総会 2007.
41. 間淑郎、黒川真奈絵、池田律子、仁藤新治、中辻憲夫、橋本卓雄、鈴木登. カニクイザル ES 細胞からの運動神経分化誘導と脳損傷マウスへの移植応用. 第6回日本再生医療学会総会 2007.

研究分担者 山口 登

聖マリアンナ医科大学神経精神科

I. 論文発表

1. 山口登. 老年期うつ病と認知症の共存と連続性, 神経心理学 2009; 25(3): 177-181.
2. 山口登. 高齢者のうつ病の症候学と診断学, Geriatric Medicine 2009; 47(11): 1427-1430.
3. 山口登. 認知症の診断と治療, 神経精神医学雑誌 2009; 111(1): 108-113.
4. 三宅誕実, 宮本聖也, 竹内愛, 山田聡子, 田所正典, 大迫直子, 塚原さち子, 穴井己理子, 遠藤多香子, 諸川由実代, 山口登, 統合失調症患者の認知機能障害に対する blonanserin の効果: risperidone との無作為化二重盲検比較, 臨床精神薬理 2008; 11: 315-326.
5. 中野三穂, 宮本聖也, 関野敬子, 三宅誕実, 富永桂一郎, 新妻聖子, 竹内愛, 加藤文太, 山田浩史, 平山俊和, 山口登, パーキンソニズムを呈する若年発症前頭側頭型認知症の1症例, 精神科, 2008; 13 巻 3 号, p257-261.
6. 渡部廣行, 山口登. 【高齢者のめまい診断における pitfall】 高齢者の精神障害とめまい, ENTONI, 2008; 87 号, p130-135.
7. 関野敬子, 山口登. 高齢者認知症の薬物治療の効果, 日本医事新報 2008; 4380: 94-95.
8. 長谷川浩, 中村悦子, 朝倉幹雄, 山口登. 塩酸ドネペジル中断後に幻視体験が悪化したレビー小体型認知症の一例. 精神医学 2008; 50: 197-199.
9. 杉山恒之, 中村悦子, 山口登. 期待される新規作用機序の抗認知症薬. 臨床精神薬理 2007; 10(11): 2019-2026.
10. 中村悦子, 柳田浩, 山口登. アルツハイマー病の重症度と海馬体積および海馬左右比との関係. 老年精神医学雑誌 2007; 18: 1217-1223.
11. 長谷川浩, 朝倉幹雄, 中野三穂, 長田賢一, 山口登. 前頭側頭型認知症にパーキンソン症候群を合併した一例, 精神医学 2007; 49: 1129-1132.
12. 荻野あずみ, 杉山恒之, 山口登. アルツハイマー型認知症の記憶・認知機能障害に対する donepezil の効果内容と効果出現の関連因子について 臨床精神薬理 2007; 10(1): 93-101.
13. 山口登. 塩酸ドネペジルの使い方-家族、介護者への説明の重要性の観点から- CLINICIAN 2007; 558(54): 430-449.

II. 学会発表

1. M.Okazaki, I Utagawa, C Hashimoto, A Tanaka, E Nakamura, K Sekino, K Tominaga, M Tadokoro, S Tsukahara, N Yamaguchi. Hypercholesterolemia in alzh-eimer' s disease reduces the effects of donepezil hydrochloride. Collegium international neuropsychopharmacologi-cum, Munich Germany July 2008.
2. 田中絢子, 岡崎味音, 中村悦子, 富永桂一郎, 関野敬子, 荻野あずみ, 穴井理巳子, 塚原さち子, 田所典, 山口登. 認知機能と

海馬体積及び大脳皮質下病変との関係,
第 23 回老年精神医学会, 神戸 2008 年 6
月.

研究分担者 松井 宏晃

聖マリアンナ医科大学・

大学院アイソトープ研究施設

I. 論文発表

1. T. Hiroi, S. Tatsunami, T. Yamamoto, R. Kuwabara, H. Kouyama, H. Matsui. Preventative maintenance of drainpipes in radiisotope facility using flexible hose. Radiation Safety Management, 8, 14-18, 2010.
2. T. Hiroi, Y. Okada, Y. Masuda, R. Kuwabara, H. Kouyama, H. Hasegawa, S. Maruta, A. Adachi, K. Osada, M. Asakura, N. Yamaguchi, H. Matsui. Regulation of the tryptophan hydroxylase-2 gene promoter activity in immortalized serotonergic RN46A cells. Fundam Clin Pharmacol, 22 (Suppl. 2) 124-125, 2008.
3. 丸田智子、岡田容子、廣井朋子、増田陽子、桑原理恵、神山廣司、長谷川浩、足立淳、長田賢一、朝倉幹雄、山口登、松井宏晃. ヒト脳型トリプトファン水酸化酵素遺伝子発現調節機構：転写抑制配列の同定と機能解析. 日本神経精神薬理学会雑誌、27：322, 2007.
2. K. Osada, Y. Ogawa, T. Haga, H. Matsui, K. Takahashi, Y. Sasuga, D. Tanaka, S. Kanai, M. Nakano, T. Yanagida, K. Fujiwara, M. Asakura. Chronic trifluoperazine treatment increased P-glycoprotein in the rat brain. neuroscience 2009, Annual Meeting 2009.
3. Haga, Y. Ogawa, H. Matsui, K. Takahashi, D. Tanaka, S. Kanai, Y. Sasuga, M. Nakano, T. Yanagida, K. Fujiwara, M. Asakura, K. Osada. Validation of a fluorescence-NBD-F high-throughput method for the cellular noradrenaline uptake activity. Neuroscience 2009 Annual Meeting, 2009.
4. Y. Ogawa, K. Osada, T. Haga, H. Matsui, M. Nakano, S. Kanai, D. Tanaka, T. Yanagida, K. Fujiwara, Y. Sasuga, K. Takahashi, M. Asakura. Milnacipran, one of antidepressant, bound with fluorescence-NBD-F passed and accumulated into HT22 cell. Neuroscience 2009 Annual Meeting, 2009.
5. Y. Inoue, T. Hiroi, Y. Okada, R. Kuwabara, Kouyama H, Matsui H. Regulation of the human tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene promoter activity by CCAAT-enhancer binding protein. 第 32 回日本分子生物学会年会. 2009.

II. 学会発表

1. Y. Inoue, T. Hiroi, Y. Okada, R. Kuwabara, H. Kouyama, H. Hasegawa, S. Maruta, A. Adachi, K. Osada, M. Asakura, N. Yamaguchi, H. Matsui. Regulation of the human tryptophan hydroxylase-2 (TPH2) gene promoter activity by CCAAT enhancer-binding protein alpha in RN46A cells. Neuroscience 2009 Annual Meeting, 2009.
6. T. Hiroi, Y. Okada, Y. Masuda, R. Kuwabara, H. Kouyama, H. Hasegawa, S. Maruta, A. Adachi, M. Asakura, N. Yamaguchi, H. Matsui. Regulation of the tryptophan hydroxylase-2 gene promoter activity in immortalized serotonergic RN46A cells. 37th Annual Meeting for Neuroscience Society, 2007.

研究分担者 長田 賢一

聖マリアンナ医科大学神経精神科

I. 論文発表

1. Nakano M, Osada K, Misonoo A, Fujiwara K, Takahashi M, Ogawa Y, Haga T, Kanai S, Tanaka D, Sasuga Y, Fluvoxamine and sigma-1 receptor agonists dehydroepiandrosterone (DHEA)-sulfate induces the Ser473-phosphorylation of Akt-1 in PC12 cells. Life Sciences 2010; in press.
2. Osada K, Ogawa Y, Haga T, Nakano M, Tanaka D, Sasuga Y, Asakura M, Yamaguchi N. Chronic trifluoperazine treatment increased P-glycoprotein in the rat brain. J. St. Marianna Univ 2010; 1: in press.
3. Takahashi K, Miyoshi H, Otomo M, Osada K, Yamaguchi N, Nakashima H. Suppression of dynamin GTPase activity by sertraline leads to inhibition of dynamin-dependent endocytosis. Biochem Bio Res Comm 2010; 391: 382-387.
4. 長田賢一. Blonanserin の長期投与試験の臨床評価、臨床精神薬理、2009; 12(12): 2622-2629.
5. 長田賢一、宮本聖也、丸田智子、三宅誕実、中野三穂、山口登. 統合失調症に対する blonanserin の長期投与試験、臨床精神薬理、2009; 12(11): 2337-2351.
6. Otomo, M., Takahashi, K., Miyoshi, H., Osada, K., Nakashima, H., and Yamaguchi, N. (2008) Some selective serotonin reuptake inhibitors inhibit dynamin I GTPase, Biol. Pharm. Bull. Vol. 88, p1489-1495, 2008.
7. 長田賢一、高橋清文、小川百合子、芳賀俊明、中野三穂、大友雅広、藤原圭亮、柳田拓洋、金井重人、田中大輔、貴家康男、長谷川 浩、朝倉幹雄、向精神薬の脳内濃度の調節するP糖蛋白質について、精神科、12(5), 434-439, 2008.
8. A. Misonoo, K. Osada, M. Nakano, (1 番目、他 4 名), Chronic treatment with fluvoxamine stimulates phosphorylation of Ser473 and Thr308 of AKT in the rat cerebral cortex, 36(3), 207-214, 聖マリアンナ医科大学大学雑誌、2008.
9. 長田賢一、中野三穂、大友雅広、高橋清文(4 番目、他 2 名), P糖蛋白質 - 向精神薬の脳内濃度の調節について -, 分子精神医学 2008 年 8 巻 4 号 p83-85.
10. 長田賢一、富永桂一郎、岡寛、西岡久寿樹、磯村達也、中村郁朗、高橋忍、小島綾子、日本語版 Fibromyalgia Impact Questionnaire (JFIQ) の開発: 言語的妥当性を担保した翻訳版の作成、臨床リウマチ、20; 19-28, 2007.
11. 金井重人、朝倉幹雄、中野三穂、田中大輔、菱沼拓児、御園生篤志、長田賢一、慢性ストレスによる聴性驚愕反応のストレス感受性亢進の持続、日本神経精神薬理学雑誌、27, 13-18, 2007.
12. 長田賢一、御園生篤志、中野三穂、大友雅広、高橋清文、高橋美保、小川百合子、金井重人、田中大輔、貴家康男、朝倉幹雄、精神科医からみた薬物療法、繊維筋痛症ハンドブック、2007, 121-129.
13. 長田賢一、うつ病患者における SSRI, SNRI 惹起性性機能障害への対策、精神科治療学、2007, 22(11): 1265-1270.
14. Hasegawa H, Osada K, Yamaguchi N, Schizophrenia, Super Review、2007, 25: 1-10.

II. 学会発表

1. 高橋清文、三好洋、大友雅広、長田賢一、

- 山口登、中島秀喜. Sertaraline inhibit dynamindependent endocytosis by suppressing dynamin GTPase activities, 第32回日本分子生物学会、2009年12月.
2. Y. Ogawa, H. Matsui, K. Osada, T. Haga, M. Nakano, K. Takahashi, K. Fujiwara, T. Yanagida, S. Kanai, D. Tanaka, Y. Sasuga, M. Asakura. Milnacipram of antidepressant bound with fluorescence-NBD-F passed and accumulated into HT22 cell. 40th Annual Meeting of Neuroscience, 2009. 10.
 3. K. Osada, Y. Ogawa, H. Matsui, T. Haga, M. Nakano, K. Takahashi, K. Fujiwara, T. Yanagida, S. Kanai, D. Tanaka, Y. Sasuga, M. Asakura. Chronic trifluoperazine treatment increased P-glycoprotein in the rat brain. 40th Annual Meeting of Neuroscience, 2009. 10.
 4. T. Haga, Y. Ogawa, H. Matsui, K. Takahashi, D. Tanaka, S. Kanai, Y. Sasuga, M. Nakano, T. Yanagida, K. Fujiwara, M. Asakura, K. Osada. Validation of a fluorescence-NBD-F high-throughput method for the cellular noradrenaline uptake activity. 40th Annual Meeting of Neuroscience, 2009. 10.
 5. 長田賢一、抗うつ薬を含めた精神科薬物療法、第2回繊維筋痛症研究会、2008. 10.
 6. K. OSADA, M. NAKANO, A. MISONO, S. KANAI, D. TANAKA, M. OOTOMO, Y. SASUGA, K. TAKAHASHI, Y. OGAWA, HAGA, M. ASAKURA, Antidepressants induces phosphorylation of Akt in PC12, Neuroscience 2008 meeting, 2008, 11.
 7. Y. Ogawa, H. Matsui, K. Osada, T. Haga, M. Nakano, A. Misonoo, M. Ootomo, K. Takahashi, K. Fujiwara, T. Yanagida, S. Kanai, D. Tanaka, Y. Sasuga, M. Asakura. Fluorescence-based high-throughput method for milnacipran in vivo cells, Neuroscience 2008 meeting, 2008, 11.
 8. T. Haga, K. Osada, Y. Ogawa, M. Nakano, A. Misonoo, M. Ootomo, K. Takahashi, K. Fujiwara, T. Yanagida, S. Kanai, D. Tanaka, Y. Sasuga, M. Asakura. Validation of a fluorescence-based high-throughput method for the cellular serotonin uptake activity, Neuroscience 2008 meeting, 2008, 11.
 9. Osada K, Misonoo A, Nakano M, Ootomo M, Ogawa Y, Takahashi K, Takahashi M, Kanai S, Tanaka D, Asakura M, Inoue Y, Yamaguchi N, Chronic trifluoperazine treatment increased P-glycoprotein in the rat brain. 37rd Annual Meeting of Neuroscience, 2007.
 10. Nakano M, Misonoo A, Osada K, Kanai S, Tanaka D, Ootomo M, Sasuga M, Takahashi K, Takahashi M, Ogawa Y, Asakura M, Fluvoxamine induces phosphorylation of Akt in PC12. 37rd Annual Meeting of Neuroscience, 2007.
 11. 長田賢一、御園生篤志、中野三穂、高橋清文、小川百合子、高橋美保、金井重人、田中大輔、貴家康男、宮本聖也、朝倉幹雄、山口登、Trifluoperazine のラット慢性投与後の脳内P糖蛋白質への影響、第26回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会、2007.
- 研究分担者 黒川 真奈絵
 聖マリアンナ医科大学
 疾患プロテオーム・分子病態治療学
 I. 論文発表
 1. Kayama M, Kurokawa MS, Ueno H, Kumagai

- Y, Masuda C, Takada E, Chiba S, Ueno S, Tadokoro M, Suzuki N. Transfection with pax6 gene of mouse ES cells and subsequent cell cloning induced retinal neurin progenitors, including retinal ganglion cell-like cells, in vitro. *Ophthalmic Res*, 43(2): 79-91, 2009.
2. Katano M, Okamoto K, Arito M, Kawakami Y, Kurokawa MS, Suematsu N, Shimada S, Nakamura H, Xiang Y, Masuko K, Nishioka K, Yudoh K, Kato T. Implication of GM-CSF Induced neutrophil gelatinase-associated lipocalin in pathogenesis of rheumatoid arthritis revealed by proteome analysis. *Arthritis Res Ther* 2009; 11:R3.
 3. Hatsugai M, Kurokawa MS, Kouro T, Nagai K, Arito M, Masuko K, Suematsu N, Okamoto K, Itoh F, Kato T. Protein profiles of peripheral blood mononuclear cells are useful for differential diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Gastroenterol*, in press.
 4. Iizuka N, Okamoto K, Mastushita R, Kimura M, Nagai K, Arito M, Kurokawa MS, Masuko K, Suematsu N, Hirohata S, Kato T. Identification of autoantigens specific for systemic lupus erythematosus with central nerve system involvement. *Lupus*, in press.
 5. Kurokawa MS, Suzuki N. Effect of nocotine on differentiation of vascular endothelial cells and mural cells derived from mouse embryonic stem cells. *J St. Marianna Univ*, in press.
 6. Kurokawa MS, Suzuki N. Behcet's disease. *Curr Res Immunol*, in press.
 7. Nara K, Kurokawa MS, Chiba S, Yoshikawa H, Tsukikawa S, Matsuda T, Suzuki N. Involvement of innate immunity in the pathogenesis of intestinal Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 152 : 245-251, 2008.
- II. 学会発表
1. 岡本一起、永井宏平、有戸光美、黒川真奈絵、増子佳世、末松直也、遊道和雄、磯橋文秀、加藤智啓. ビタミン B6 酵素の転写を促進する核内受容体コアクティベーター (MTI-II) のホモログタンパク質 (prothymisin) の活性. 日本ビタミン学会第 61 回大会. 2009 年 7 月.
 2. 有戸光美、黒川真奈絵、増子佳世、岡本一起、永井宏平、末松直也、加藤智啓. 「アセチル化」プロテオミクスによる関節リウマチ (RA) 関連分子の探索. 日本プロテオーム機構第 7 回大会. 2009 年 7 月.
 3. 初谷守朗、黒川真奈絵、紅露剛史、永井宏平、有戸光美、増子佳世、末松直也、岡本一起、伊東文生、加藤智啓. 末梢血単核球のプロテオーム解析による潰瘍性大腸炎クローン病の鑑別診断. 日本プロテオーム機構第 7 回大会. 2009 年 7 月.
 4. 飯塚進子、岡本一起、有戸光美、永井宏平、黒川真奈絵、増子佳世、末松直也、廣畑俊成、加藤智啓. 中枢神経ループスにおける抗神経細胞抗体の対応抗原の検出. 日本プロテオーム機構第 7 回大会. 2009 年 7 月.
 5. 高桑由希子、黒川真奈絵、大岡正道、永井宏平、有戸光美、増子佳世、末松直也、岡本一起、尾崎承一、加藤智啓. 顕微鏡的多発血管炎患者血清ペプチドの網羅的探索. 日本プロテオーム機構第 7 回大会. 2009 年 7 月.
 6. 深澤雅彦、岡本一起、中村学、永井宏平、有戸光美、黒川真奈絵、増子佳世、末松直也、肥塚泉、加藤智啓. めまいモデルラッ

- ト前庭代償期における小脳片葉プロテオーム解析. 日本プロテオーム機構第7回大会. 2009年7月.
7. 金城永幸、小坂橋賢一郎、Yang Xiang、永井宏平、黒川真奈絵、岡本一起、有戸光美、増子佳世、遊道和雄、安田隆、末松直也、木村健二郎、加藤智啓. 血清ペプチドミクス解析によるIgA腎症の診断マーカーの探索. 日本プロテオーム機構第7回大会. 2009年7月.
 8. 安藤敬、永井宏平、近田正英、岡本一起、黒川真奈絵、増子佳世、有戸光美、末松直也、小林俊也、加藤智啓、幕内晴朗. プロテオミクスによる腹部大動脈瘤形成機序の解明. 第50回日本脈管学会総会. 2009年10月.
 9. Arito M, Kurokawa M, Masuko K, Okamoto K, Nagai K, Suematsu N, Kato T. Acetyl-Proteomics for the Investigation of Pathological Molecules in Rheumatoid Arthritis. HUPO 8th Annual World Congress, Toronto, Sep., 2009.
 10. Nagai K, Kaneshiro N, Xiang Y, Kurokawa M, Okamoto K, Arito M, Masuko K, Yudoh K, Yasuda T, Suematsu N, Kimura K, Kato T. Comprehensive analysis of short peptides in sera from patients with IgA nephropathy. HUPO 8th Annual World Congress, Toronto. Sep., 2009.
 11. Fukasawa M, Okamoto K, Nakamura M, Nagai K, Arito M, Kurokawa M, Masuko K, Suematsu N, Koizuka I, Kato T. Proteomics of Cerebellar Floccules during Vestibular Compensation of A Rat Vertigo Model HUPO 8th Annual World Congress, Toronto, Sep., 2009.
 12. Hatsugai M, Kurokawa M, Kouro T, Nagai K, Arito M, Masuko K, Suematsu N, Okamoto K, Ito F, Kato T. Protein Profiles of Peripheral Blood Mononucleocytes are Useful for Discrimination of Ulcerative Colitis from Crohn's Disease. HUPO 8th Annual World Congress, Toronto, Sep., 2009.
 13. 有戸光美、松尾光祐、黒川真奈絵、永井宏平、岡本一起、増子佳世、末松直也、加藤智啓. 関節リウマチ関連分子アネキシンA7の機能解析. 第82回日本生化学会大会. 2009年10月.
 14. 初谷守朗、黒川真奈絵、紅露剛史、永井宏平、有戸光美、増子佳世、末松直也、岡本一起、伊東文生、加藤智啓. 末梢血単核球のプロテオーム解析による潰瘍性大腸炎とクローン病の鑑別診断. 第82回日本生化学会大会. 2009年10月.
 15. 高桑由希子、黒川真奈絵、大岡正道、永井宏平、有戸光美、増子佳世、末松直也、岡本一起、尾崎承一、加藤智啓. 顕微鏡的多発血管炎患者血清ペプチドの網羅的探索. 第82回日本生化学会大会. 2009年10月.
 16. 岡本一起、末松直也、増子佳世、黒川真奈絵、有戸光美、永井宏平、遊道和雄、加藤智啓. 新規の核内レセプター・コアクティベーター(MTI-II)の立体構造と転写促進活性. 第82回日本生化学会大会. 2009年10月.
 17. 深澤雅彦、岡本一起、中村学、永井宏平、有戸光美、黒川真奈絵、増子佳世、末松直也、肥塚泉、加藤智啓. 片側内耳破壊後の前庭代償におけるラット小脳片葉タンパク質のプロテオーム解析. 第82回日本生化学会大会. 2009年10月.
 18. 永井宏平、金城永幸、Yang Xiang、黒川真奈絵、岡本一起、有戸光美、増子佳世、遊道和雄、安田隆、末松直也、木村健二郎、加藤智啓. 多変量解析 OPLS-DA を用いた

- IgA 腎症の血清ペプチドマーカーの検索.
第 82 回日本生化学会大会. 2009 年 10 月.
19. Takakuwa Y, Kurokawa MS, Ooka S, Nagai K, Arito M, Masuko K, Suematsu N, Okamoto K, Ozaki S, Kato T. Comprehensive Analyses of Serum Peptides in Microscopic Polyangiitis. American College of Rheumatology 71th scientific meeting, Oct., 2009.
 20. Iizuka N, Okamoto K, Mastushita R, Kimura M, Nagai K, Arito M, Kurokawa MS, Masuko K, Suematsu N, Hirohata S, Kato T. Identification of autoantigens specific for systemic lupus erythematosus with central nerve system involvement. American College of Rheumatology 71th scientific meeting, Oct., 2009.
 21. 飯塚進子、広畑俊成、岡本一起、増子佳世、末松直也、黒川真奈絵、松下礼子*、加藤智啓：プロテオミクスを用いた、ループス精神病における抗神経細胞抗体の認識エピトープの検出. 日本プロテオーム機構第 6 回大会、2008.
 22. 金城永幸、岡本一起、有戸光美、黒川真奈絵、増子佳世、末松直也、木村健二郎、加藤智啓. IgA 腎症の扁桃を用いた病因抗原のプロテオーム探索. 日本プロテオーム機構第 6 回大会、2008.
 23. 片野雅淑、松尾光祐、黒川真奈絵、有戸光美、増子佳世、末松直也、岡本一起、加藤智啓. 関節リウマチ滑膜細胞のリン酸化プロテオーム解析. 日本プロテオーム機構第 6 回大会、2008.
 24. 飯塚進子、廣畑俊成、岡本一起、黒川真奈絵、増子佳世、末松直也、松下礼子、加藤智啓. ループス精神病における抗神経細胞抗体の対応抗原のプロテオーム解析. 第 6 回北里疾患プロテオーム研究会、2008.
 25. 金城永幸、岡本一起、黒川真奈絵、有戸光美、増子佳世、末松直也、木村健二郎、加藤智啓. IgA 腎症の血清と特異的に反応する扁桃タンパク質の網羅的解析 — 病因抗原のプロテオーム探索 — 第 6 回北里疾患プロテオーム研究会、2008.
 26. Kurokawa MS, Matsuo K, Nakamura H, Masuko K, Okamoto K, Kato T. Arthritis-Inducible Protein, Annexin VII: High Phosphorylation in Rheumatoid Arthritis. HUPRO 2008 7th World Congress, 2008.
 27. Kurokawa MS, Arito M, Masuko K, Suematsu N, Okamoto K, Suzuki N, Kato T. Comprehensive analysis of protein expression in peripheral blood mononucleocytes from patients with Behcet's disease. MEDICAL-EXPO 2008 in APLAR's World, 2008.
 28. 岡本一起、末松直也、増子佳世、黒川真奈絵、有戸光美、遊道和雄、加藤智啓. 細胞内導入配列を付加した核内受容体コアクティベーター (MTI-II) の細胞内への取り込みと転写促進活性. 第 31 回日本分子生物学会 第 81 回日本生化学会大会 合同大会、2008.
 29. 有戸光美、松尾光祐、末松直也、増子佳世、黒川真奈絵、岡本一起、加藤智啓：関節リウマチ関連分子アネキシン VII の機能解析. 第 31 回日本分子生物学会・第 81 回日本生化学会大会合同大会、2008.
 30. 深澤雅彦、岡本一起、中村学、有戸光美、黒川真奈絵、増子佳世、末松直也、肥塚泉、加藤智啓：片側内耳破壊後の前庭代償におけるラット小脳片葉タンパク質のプロテオーム解析. 第 31 回日本分子生物学会・第 81 回日本生化学会大会合同大会、2008.
 31. Nara K, Kurokawa MS, Matsuda T, Suzuki N. Microphages may be responsible for

- the development of neuro-Bechet's disease. 第 52 回日本リウマチ学会総会・第 17 回国際リウマチシンポジウム、2008.
32. Ueno H, Kurokawa MS, Kumagai Y, Kayama M, Homma R, Masuda C, Takada E, Tsubota K, Ueno S, Suzuki N. Development of corneal epithelial cells sheets derived from mouse embryonic stem (ES) cells transfected with pax6. The Association for Research in vision and Ophthalmology 2008, 2008.
 33. Kayama M, Kurokawa MS, Ueda Y, Ueno H, Kumagai Y, Masuda C, Takada E, Tago R, Ueno S, Suzuki N. Subretinal transplantation of embryonic stem cell derived neuroretinal cells to mice with optic nerve injury. The Association for Research in vision and Ophthalmology 2008, 2008.
 34. Kumagai Y, Kurokawa MS, Ueno H, Kayama M, Tsubota K, Nakatsuji N, Kondo Y, Ueno S, Suzuki N. Induction of Corneal Epithelium-Like Cells From Non Human Primate Embryonic Stem Cells and Their Experimental Transplantation to Damaged Cornea. The Association for Research in vision and Ophthalmology 2008, 2008.
 35. 奈良和彦、黒川真奈絵、松田隆秀、鈴木登. 神経ベーチェット病における病変部 TNF α 産生細胞の検討. 第 29 回日本炎症・再生医学会、2008.
 36. 上野宏樹、黒川真奈絵、嘉山真紀、熊谷悠太、本間龍介、坪田一男、上野聰樹、鈴木登. マウス胚性幹細胞由来角膜上皮様細胞による角膜損傷モデルの移植治療. 第 29 回日本炎症・再生医学会、2008.
 37. 嘉山真紀、黒川真奈絵、上野宏樹、熊谷悠太、千葉俊明、上野聰樹、鈴木登. マウス胚性幹細胞由来網膜前駆細胞を用いた視神経損傷モデルマウスに対する移植の検討. 第 29 回日本炎症・再生医学会、2008.
 38. 熊谷悠太、黒川真奈絵、上野宏樹、嘉山真紀、坪田一男、中辻憲夫、仁藤新治、上野聰樹、鈴木登. カニクイザル ES 細胞を用いた角膜上皮様細胞の分化誘導及び角膜移植への応用. 第 29 回日本炎症・再生医学会、2008.
 39. Suzuki N, Nara K, Kurokawa MS, Chiba S, Matsuda T, Yoshikawa H, Shimizu J. Innate immunity and Th1 cell responses in the pathogenesis of intestinal Behcet's disease. MEDICAL-EXPO 2008 in APLAR's World, 2008.
- 研究分担者 千葉 俊明
聖マリアンナ医科大学免疫学・病害動物学
- I. 論文発表
 1. Shunmei Chiba, Erika Takada, Mamoru Tadokoro, Taizo Taniguchi, Keiichi Kadoyama, Noboru Suzuki. Loss of Dopaminoreceptive Neurons causes L-dopa Resistant Parkinsonism in Tauopathy (Brain, submitted)
 2. S. Chiba, Y. M. Lee, W. Zhiu, C. R. Freed. Noggin Enhances Dopamine Neuron Production from Human Embryonic Stem Cells and Improves Behavioral Outcome After Transplantation into Parkinsonian Rats. Stem Cells 26: 2810-2820, 2008.
 - II. 学会発表
 1. 千葉俊明、谷口泰造、鈴木登：認知症モデルマウスにおける移植治療への検討。第 9 回日本再生医療学会、2010 年 3 月。
 2. 千葉俊明、加藤由理子、谷口泰造、鈴木登：N279K 変異タウ遺伝子を発現する認知症モ

デルマウス SJLB の組織学的検討。第 29 回
日本炎症・再生医学会、2008 年 7 月。

- H. 知的財産権の出願、登録状況
特記事項なし。

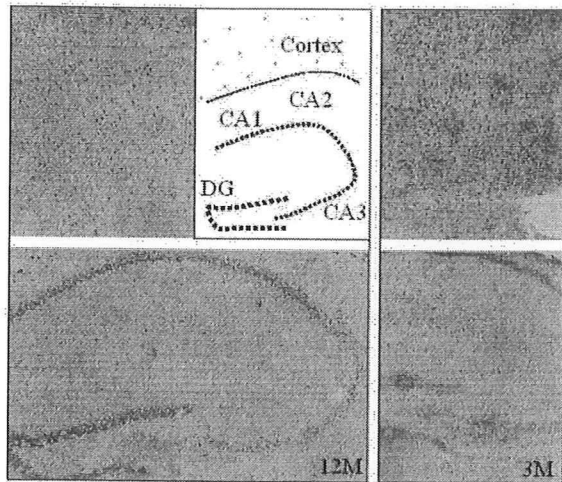


図 1. SJLB マウスでの TUNEL 法を用いた海馬周囲の神経細胞死の検出。

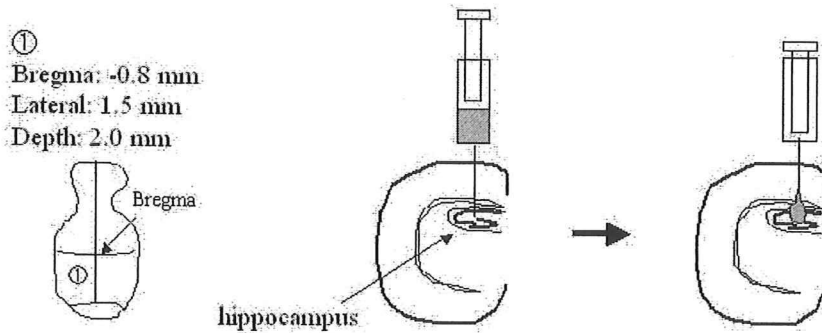


図 2. 海馬への神経幹細胞移植法。定位的に直接海馬内へ移植を行った。

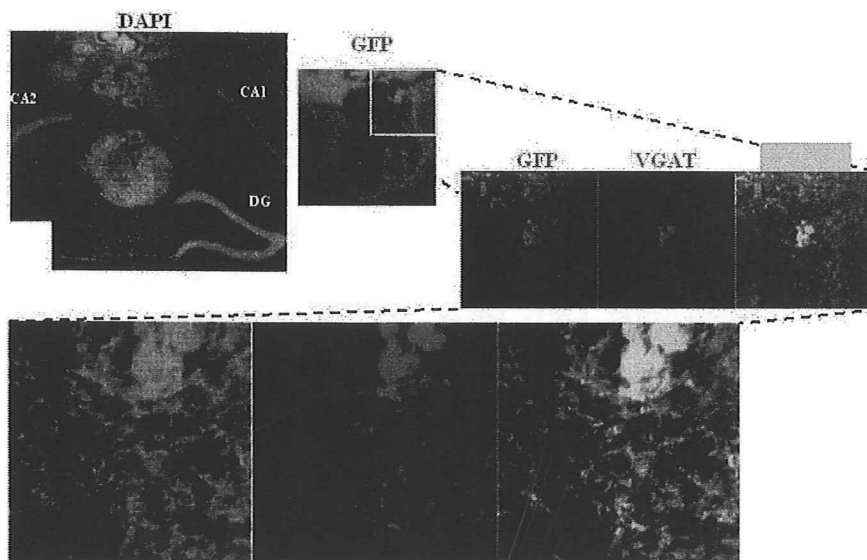


図 3. アミロイドトランスジェニックマウスでの神経細胞移植 2 週後の海馬周囲の組織像。GFP 陽性の移植細胞は VGAT 陽性の GABAergic な海馬神経に分化して生着している。