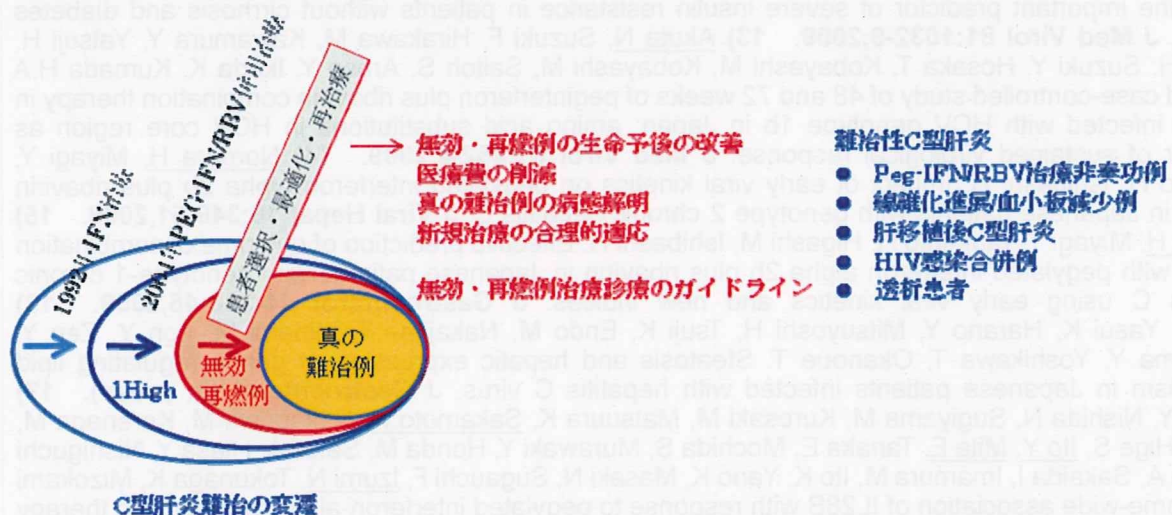


Nagaie S, Nakagawa M, Itsui Y, Sekine-Osajima Y, Tasaka-Fujita M, Onuki-Karakama Y, Suda G, Mishima K, Yamamoto M, Ueyama M, Funaoka Y, Watanabe T, Chen CH, Kakinuma S, Tsuchiya K, Tanaka H, Enomoto N, Watanabe M. Comparison of HCV-associated gene expression and cell signaling pathways in cells with or without HCV replicon and in replicon-cured cells. **J Gastroenterol (in press)**. **19)** Mizui T, Yamashina S, Tanida I, Takashima M, Takei Y, Ueno T, Sakamoto N, Ikejima K, Kitamura T, Enomoto N, Sakai T, Kominami E, Watanabe S. Therapeutic targeting of hepatitis C replication-associated autophagy by chloroquine. **J Gastroenterol (in press)**. **20)** Itsui Y, Sakamoto N, Kakinuma S, Nakagawa M, Sekine-Osajima Y, Tasaka-Fujita M, Nishimura-Sakurai Y, Suda G, Karakama Y, Mishima K, Yamamoto M, Watanabe T, Ueyama M, Funaoka Y, Azuma CH, Watanabe M. Antiviral effects of the interferon-induced protein GBP-1 and its interaction with the hepatitis C virus NS5B protein. **Hepatology (in press)**. **21)** Kim KJ, Kim KH, Ha E, Park JY, Sakamoto N, Cheong JH. Hepatitis C virus NS5A protein increases hepatic lipid accumulation via induction of activation and expression of PPARgamma. **FEBS Letter 583:2720-6,2009**. **22)** Ohira M, Ishiyama K, Tanaka Y, Dskali M, Igarashi Y, Tashiro H, Hiraga N, Imamura M, Sakamoto N, Chayama K, Asahara T, Ohdan H. Adoptive immunotherapy with liver allograft-derived NK/NKT cells: a new paradigm for eliciting anti-hepatitis C virus response after liver transplantation. **J Clin Invest 119:3226-35,2009**. **23)** Wang SY, Tseng CP, Tsai KC, Lin CF, Wen CY, Tsay HS, Sakamoto N, Tseng CH, Cheng JC. Bioactivity-guided screening identifies a potent anti-hepatitis C virus compound pheophytin a from *Lonicera hypoglauca* Miq. **Biochem Biophys Res Commun 385:230-5,2009**. **24)** Chatterji U, Bobardt M, Selvarajah S, Yang F, Tang H, Sakamoto N, Vuagniaux G, Parkinson T, Gallay P: The isomerase active site of cyclophilin a is critical for HCV replication. **J Biol Chem 284:16998-7005,2009**. **25)** Toma S, Yamashiro T, Arakaki S, Shiroma J, Maeshiro T, Hibiya K, Sakamoto N, Kinjo F, Tateyama M, Fujita J. Synergistic inhibition of intracellular hepatitis C virus replication by nelfinavir and interferon- α . **J Viral Hepat 16:506-12,2009**. **26)** Sakamoto N, Watanabe M: New therapeutic approaches to HCV. **J Gastroenterol 44:643-9,2009**. **27)** Tai AW, Benita Y, Peng LF, Kim SS, Sakamoto N, Xavier RJ, Chung RT. A functional genomic screen identifies cellular cofactors of hepatitis C virus replication. **Cell Host Microbe 5:298-307,2009**. **28)** Sekine-Osajima Y, Sakamoto N, Nakagawa M, Itsui Y, Tasaka M, Nishimura-Sakurai Y, Chen CH, Suda G, Mishima K, Onuki Y, Yamamoto M, Maekawa S, Enomoto N, Kanai T, Tsuchiya K, Watanabe M: Two flavonoids extracts from a herb, *Glycyrrhizae radix*, inhibit *in-vitro* hepatitis C virus replication. **Hepatol Res 39:60-9,2009**. **29)** Izumi N, Nishiguchi S, Hino K, Suzuki F, Kumada K, Itoh Y, Asahina Y, Tamori A, Hiramatsu N, Hayashi N, Kudo M. Management of Hepatitis C: Consensus of Japan Society of Hepatology. **Hepatol Res (in press)**. **30)** Kurosaki M, Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Tamaki N, Hosokawa T, Ueda Tsuchiya K, Nakanishi H, Ikeda H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Higaki M, Enomoto N, Izumi N. A Predictive Model of Response to Peginterferon Ribavirin in Chronic Hepatitis C using Classification and Regression Tree Analysis. **Hepatol Res (in press)**. **31)** Iwasaki Y, Shiratori Y, Hige S, Nishiguchi S, Takagi H, Onji M, Yoshida H, Izumi N, Kohgo Y, Yamamoto K, Sato N, Shibuya A, Saito H, Sata M, Suzuki K, Kaneko S, Moriyama M, Omata M. A randomized trial of 24 versus 48 weeks of peginterferon alpha-2a in patients infected with chronic hepatitis C virus genotype 2 or low viral load genotype 1: a multicenter national study in Japan. **Hepatol Int (in press)**. **32)** Ura S, Honda M, Yamashita T, Ueda T, Takatori H, Nishino R, Sunakozaka H, Sakai Y, Horimoto K, Kaneko S. Differential microRNA expression between hepatitis B and hepatitis C leading disease progression to hepatocellular carcinoma. **Hepatology 49:1098-112,2009**.

Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等



○研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

昭和63年7月～平成10年4月 大阪大学医学部第一内科

平成10年5月～平成12年9月 マサチューセッツ総合病院 (MGH) 消化器内科/ハーバード大学医学部

平成12年10月～平成17年7月 大阪大学大学院医学系研究科分子制御治療学

平成17年8月～現在 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

鎌田武信、林 紀夫

・主な研究課題

肝細胞死の分子機構、肝臓の自然免疫、ウイルス性肝炎と肝がん

・これまでの研究実績

1. Kodama T, Takehara T, Hikita H, Shimizu S, Wei Li, Miyagi T, Hosui A, Tatsumi T, Ishida H, Tadokoro S, Ido A, Tsubouchi H, Hayashi N. Thrombocytopenia exacerbates cholestasis-induced liver fibrosis in mice. **Gastroenterology (in press)**
2. Kohga K, Takehara T, Tatsumi T, Ishida H, Miyagi T, Hosui A, Hayashi N. Sorafenib inhibited the shedding of MICA on hepatocellular carcinoma cells by downregulating ADAM9. **Hepatology (in press)**
3. Hikita H, Takehara T, Kodama T, Shimizu S, Hosui A, Miyagi T, Tatsumi T, Ishida H, Ohkawa K, Li W, Kanto T, Hiramatsu N, Hennighausen L, Yin XM, Hayashi N. BH3-only protein Bid participates in the Bcl-2 network in healthy liver cells. **Hepatology (in press)**
4. Shimizu S, Takehara T, Hikita H, Kodama T, Miyagi T, Hosui A, Tatsumi T, Ishida H, Ohkawa K, Nagano H, Doki Y, Mori M, Hayashi N. The let-7 family of microRNAs negatively regulates Bcl-xL expression and potentiates sorafenib-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma. **J Hepatol (in press)**
5. Kohga K, Takehara T, Tatsumi T, Miyagi T, Ishida H, Ohkawa K, Kanto T, Hiramatsu N, Hayashi N. Anti-cancer therapy inhibits MICA ectodomain shedding by downregulating ADAM10 expression in hepatocellular carcinoma. **Cancer Res 69: 8050-8057, 2009.**
6. Hikita H, Takehara T, Shimizu S, Kodama T, Li W, Miyagi T, Hosui A, Ishida H, Ohkawa K, Kanto T, Hiramatsu N, Yin XM, Hennighausen L, Tatsumi T, Hayashi N. Mcl-1 and Bcl-xL cooperatively maintain integrity of hepatocytes in developing and adult murine liver. **Hepatology 50: 1217-1226,**

2009.

7. Sasakawa A, Tatsumi T, Takehara T, Yamaguchi S, Yamamoto M, Ohkawa K, Miyagi T, Hayashi N. Activated liver dendritic cells generates strong acquired immunity in α -galactosylceramide treatment. **J Hepatol** 50: 1155-1162, 2009.
8. Tanaka H, Imai Y, Hiramatsu N, Ito Y, Imanaka K, Oshita M, Hijioka T, Katayama K, Yabuuchi I, Yoshihara H, Inoue A, Kato M, Takehara T, Tamura S, Kasahara A, Hayashi N, Tsukuma H. Declining incidence of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan, from 1990 to 2003. **Ann Intern Med** 148: 820-826, 2008.
9. Tatsumi T, Takehara T, Yamaguchi S, Sasakawa A, Yamamoto M, Fujita Y, Miyagi T, Ohkawa K, Hayashi N. Decreased expressions of CD1d molecule on liver dendritic cells in subcutaneous tumor bearing mice. **J Hepatol** 49:779-786, 2008.
10. Ohkawa K, Takehara T, Kato M, Deguchi M, Kagita M, Hikita H, Sasakawa A, Kohga K, Uemura A, Sakamori R, Yamaguchi S, Miyagi T, Ishida H, Tatsumi T, Hayashi N. Supportive role of precore and preS2 genomic changes on establishment of lamivudine-resistance hepatitis B virus. **J Infect Dis** 198: 1150-1158, 2008.
11. Sakamori R, Takehara T, Ohnishi C, Tatsumi T, Ohkawa K, Takeda K, Akira S, Hayashi N. Signal transducer and activator of transcription 3 signaling within hepatocytes attenuates systemic inflammatory response and lethality in septic mice. **Hepatology** 46: 1564-1573, 2007.
12. Tatsumi T, Takehara T, Yamaguchi S, Sasakawa A, Sakamori R, Ohkawa K, Kohga K, Uemura A, Hayashi N. Intrahepatic delivery of α -galactosylceramide-pulsed dendritic cells suppresses liver tumor. **Hepatology** 45: 22-30, 2007.
13. Inoue M, Kanto T, Miyatake H, Itose I, Miyazaki M, Yakushijin T, Sakakibara M, Kuzushita N, Hiramatsu N, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N. Enhanced ability of peripheral invariant natural killer T cells to produce IL-13 in chronic hepatitis C virus infection. **J Hepatol** 45: 190-196, 2006.
14. Takehara T, Suzuki T, Ohkawa K, Hosui A, Jinushi M, Miyagi T, Tatsumi T, Kanazawa Y, Hayashi N. Viral covalently closed circular DNA in a non-transgenic mouse model for chronic hepatitis B virus replication. **J Hepatol** 44: 267-274, 2006.
15. Jinushi M, Takehara T, Tatsumi T, Hiramatsu N, Sakamori R, Yamaguchi S, Hayashi N. Impairment of natural killer cell and dendritic cell functions by the soluble form of MHC class I-related chain A in advanced human hepatocellular carcinomas. **J Hepatol** 43: 1013-1020, 2005.
16. Jinushi M, Takehara T, Tatsumi T, Kanto T, Miyagi T, Suzuki T, Kanazawa Y, Hiramatsu N, Hayashi N. Negative regulation of NK cell activities by inhibitory receptor CD94/NKG2A leads to altered NK cell-induced modulation of dendritic cell functions in chronic hepatitis C virus infection. **J Immunol** 173: 6072-6081, 2004.
17. Miyagi T, Takehara T, Tatsumi T, Suzuki T, Jinushi M, Kanazawa Y, Hiramatsu N, Kanto T, Tsuji S,

- Hori M, Hayashi N. Concanavarin A injection activates intrahepatic innate immune cells to provoke an anti-tumor effect in murine liver. **Hepatology** **40**: 1190-1196, 2004.
18. Takehara T, Tatsumi T, Suzuki T, Rucker III EB, Hennighausen L, Jinushi M, Miyagi T, Kanazawa Y, Hayashi N. Hepatocyte-specific disruption of Bcl-xL leads to continuous hepatocyte apoptosis and liver fibrotic responses. **Gastroenterology** **127**: 1189-1197, 2004.
 19. Ohkawa K, Ishida H, Nakanishi F, Hosui A, Ueda K, Takehara T, Hori M, Hayashi N. Hepatitis C virus core functions as a suppressor of cyclin-dependent kinase-activating kinase and impairs cell cycle progression. **J Biol Chem** **279**: 11719-11726, 2004.
 20. Kanto T, Inoue M, Miyatake H, Sato A, Sakakibara M, Yakushijin T, Oki C, Itose I, Hiramatsu N, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N. Reduced numbers and impaired ability of myeloid and plasmacytoid dendritic cells to polarize T helper cells in chronic hepatitis C virus infection. **J Infect Dis** **190**: 1919-1926, 2004.
 21. Toyama T, Sasaki Y, Horimoto M, Iyoda K, Yakushijin T, Ohkawa K, Takehara T, Kasahara A, Araki T, Hori M, Hayashi N. Ninjurin1 increases p21 expression and induces cellular senescence in human hepatoma cells. **J Hepatol** **41**:637-643, 2004.
 22. Jinushi M, Takehara T, Tatsumi T, Kanto T, Groh V, Spies T, Suzuki T, Miyagi T, Hayashi N. Autocrine/paracrine IL-15 that is required for type I IFN-mediated dendritic cell expression of MHC class I-related chain A and B is impaired in hepatitis C virus infection. **J Immunol** **171**: 5423-5429, 2003.
 23. Hosui A, Ohkawa K, Ishida H, Sato A, Nakanishi F, Ueda K, Takehara T, Kasahara A, Sasaki Y, Hori M, Hayashi N. Hepatitis C virus core protein differentially regulates the JAK-STAT signaling pathway under interleukin-6 and interferon- γ stimuli. **J Biol Chem** **278**: 28562-28571, 2003.
 24. Takehara T, Takahashi H. Suppression of Bcl-xL deamidation in human hepatocellular carcinomas. **Cancer Res** **63**: 3054-3057, 2003.
 25. Jinushi M, Takehara T, Kanto T, Tatsumi T, Groh V, Spies T, Miyagi T, Suzuki T, Sasaki Y, Hayashi N. Critical role of MHC class I-related chain A and B expression on interferon α -stimulated dendritic cells in NK cell activation: Impairment in chronic hepatitis C virus infection. **J Immunol** **170**:1249-1256, 2003.
 26. Tatsumi T, Takehara T, Kanto T, Miyagi T, Kuzushita N, Sugimoto Y, Jinushi M, Kasahara A, Sasaki Y, Hori M, Hayashi N. Administration of interleukin-12 enhances the therapeutic efficacy of dendritic cell-based tumor vaccines in mouse hepatocellular carcinoma. **Cancer Res** **61**:7563-7567, 2001.
 27. Takehara T, Liu X, Fujimoto J, Friedman SL, Takahashi H. Expression and role of Bcl-xL in human hepatocellular carcinomas. **Hepatology** **34**:55-61, 2001.

研究課題の実施を通じた政策提言（寄与した指針又はガイドライン等）

「2005年度版 B型およびC型肝炎ウイルス感染者に対する治療の標準化に関するガイドライン」

（平成17年3月、主任 熊田博光、申請者は班員として参画）

「2006年度版 B型およびC型肝炎ウイルス感染者に対する治療の標準化に関するガイドライン」

（平成18年3月、主任 熊田博光、申請者は班員として参画）

「2007年度版 B型およびC型肝炎ウイルス感染者に対する治療の標準化に関するガイドライン」

（平成19年3月、主任 熊田博光、申請者は班員として参画）

「2008年度版 肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関するガイドライン」

（平成20年3月、主任 熊田博光、申請者は班員として参画）

「2009年度版 肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関するガイドライン」

（平成21年3月、主任 熊田博光、申請者は班員として参画）

平成 21 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 成果概要

研究課題：慢性 C 型肝炎のインターフェロン療法における幹細胞機能の変化とうつ病発症に関する基礎・臨床連携研究

課題番号：H21-肝炎一般-006

研究代表者：澤本 和延

I. 研究の意義

- (1) うつ病は、慢性 C 型肝炎に対するインターフェロン (IFN) 療法中に高頻度に発生し、治療完遂の妨げとなっている。
- (2) IFN 誘発性うつ病の発症リスクを評価するために必要な臨床データは世界的にみても非常に乏しい。
- (3) IFN 誘発性うつ病の発症メカニズムはほとんど分かっていない。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) IFN 誘発性うつ病の発症に関するリスクファクターの検索を目的 (臨床研究)
神経幹細胞機能を中心とした発症メカニズムの解析を目的 (基礎研究)
- (2) IFN 誘発性うつ病発症リスクの評価により、的確な治療適応の判断が可能になることを期待 (臨床研究)
- (3) 神経幹細胞機能との関連を考慮した IFN 誘発性うつ病の有効な予防法・治療法を開発することを期待 (基礎研究・臨床研究)

III. 1 年間の研究成果

・研究代表者

- (1) マウスへの IFN 投与 (PEG-IFN α / IFN β / マウス IFN α) 実験の開始
- (2) 抑うつ行動実験システム (forced-swimming test, tail-suspension test) の作製中
- (3) IFN 受容体の脳における発現部位の検索

・研究分担者 (金子奈穂子) : マーモセット (小型霊長類) モデル作成準備 (行動評価システム検討・飼育開始) と正常マーモセット脳組織切片の組織学的解析

・研究分担者 (中島欽一) : マウス海馬で、神経幹細胞-脳内免疫系細胞ミクログリアの相互作用に内在性 IFN シグナルが関与する可能性を示唆するデータの取得

・研究分担者 (等誠司) : IFN の直接作用による培養神経幹細胞の自己複製能低下の発見

・研究分担者 (岡野栄之) : 幹細胞からのニューロンへの分化段階を 2 種類の蛍光色素の発現変化によって追跡できる遺伝子改変マウスの開発推進

・研究分担者 (竹内浩・田中靖人・野尻俊輔・今村雅俊・早川達郎・島田昌一) : IFN 療法を開始する慢性 C 型肝炎患者について、抑うつ状態を主体とする精神医学的所見を経時的に追跡する内科・精神科共同研究を複数施設で施行するための治験プロトコールの調整、名古屋市立大学ヒト遺伝子解析研究倫理委員会、医学研究科倫理審査委員会、国立国際医療センター倫理審査委員会の承認を得て、平成 21 年 11 月より症例のエントリー開始 (現在、名古屋市立大学病院で 4 例がエントリー)。

IV. 22～23年度の課題

- (1) 神経幹細胞 (培養細胞・野生型/各種遺伝子改変マウス) における IFN の直接作用・ミクログリアなどを介する IFN の間接作用の両者を詳細に解析し、その分子メカニズムの検索を行う。
- (2) IFN 投与マウスにおける神経幹細胞機能・ニューロン新生機構の変化を詳細に解析する。また、神経幹細胞機能の変化と抑うつ行動と出現との関連性を検討する。
- (3) IFN 投与による神経幹細胞機能低下と行動学的変化の出現を、効果的に抑制する介入法を検討する。
- (4) マーモセットに IFN を投与し、自発運動量測定によって行動学的変化、活動量の日内変動を観察する。また、神経幹細胞機能・ニューロン新生の変化を組織学的に解析する。
- (5) 臨床研究は、コホート研究であるため、各症例のデータを集積するのに半年～1年を要する。その間、各診療科・施設の連携により臨床症例を蓄積し、順次データ解析・知見の収集を行っていく。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 基礎的研究における IFN 誘発性うつ病発症メカニズムの解明により、IFN 療法の完遂を妨げるうつ病の発症に対し、新規的かつ効果的な治療介入を検討・提示できる可能性がある。
- (2) IFN 療法に伴ううつ病発症のハイリスク患者の検出によって、各患者に至適な治療法を選択することが可能となり、医療経済的側面への貢献も期待できる。
- (3) 本研究で得られる IFN 誘発性うつ病に関する知見は、患者の社会的生産性を高度に障害するため大きな社会問題となっている内因性うつ病への治療介入に関しても非常に有用な情報となることが期待される。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)**研究代表者 (澤本和延)**

Tamase A, Muraguchi T, Naka K, Tanaka S, Kinoshita M, Hoshii T, Ohmura M, Shugo H, Ooshio T, Nakada M, Sawamoto K, Onodera M, Matsumoto K, Oshima M, Asano M, Saya H, Okano H, Suda T, Hamada J, Hirao A. Identification of tumor-initiating cells in a highly aggressive brain tumor using promoter activity of nucleostemin. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 17163-8 (2009)

Huang S, Hirota Y, Sawamoto K. Various facets of vertebrate cilia: motility, signaling, and role in adult neurogenesis. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 85: 324-36 (2009)

研究分担者 (岡野栄之)

Okano H, Temple S. Cell types to order: temporal specification of CNS stem cells. *Curr Opin Neurobiol* 19: 112-9 (2009)

研究分担者 (中島欽一)

Asano H, Aonuma M, Sanosaka T, Kohyama J, Namihira M, Nakashima K. Astrocyte Differentiation Of Neural Precursor Cells Is Enhanced By Retinoic Acid Through A Change In Epigenetic Modification. *Stem Cells* in press.

Kuwabara T, Hsieh J, Muotri A, Yeo G, Warashina M, Lie DC, Moore L, Nakashima K, Asashima M, Gage FH. Wnt-mediated activation of NeuroD1 and retro-elements during adult neurogenesis. *Nat Neurosci* 12: 1097-1105 (2009).

研究分担者 (金子奈穂子)

Enomoto A, Asai N, Namba T, Wang Y, Kato T, Tanaka M, Tatsumi H, Taya S, Tsuboi D, Kuroda K, Kaneko N, Sawamoto K, Miyamoto R, Jijiwa M, Murakumo Y, Sokabe M, Seki T, Kaibuchi K, Takahashi M. Roles of Disrupted-In-Schizophrenia 1-Interacting Protein Girdin in Postnatal Development of the Dentate Gyrus. *Neuron* 63: 774-787 (2009)

金子奈穂子・澤本和延「海馬ニューロンの新生」総合リハビリテーション 印刷中

研究分担者 (島田昌一)

Ueda T, Ugawa S, Ishida Y, Hondoh A, Shimada S. Development of Generic Calcium Imaging Assay for Monitoring Gi-Coupled Receptors and G-Protein Interaction. *J Biomol Screen* 14: 781-788 (2009)

研究分担者 (竹内浩)

Furukawa TA, Yoshimura R, Harai H, Imaizumi T, Takeuchi H, Kitamura T, Takahashi K. How many well vs unwell days can you expect over 10 years, once you become depressed? *Acta Psychiatrica Scandinavica* 119: 290-297 (2009)

研究分担者 (田中靖人)

Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 41: 1105-1109, 2009.

研究分担者 (野尻俊輔)

Kusakabe A, Tanaka Y, Mochida S, Nakayama N, Inoue K, Sata M, Isoda N, Kang JH, Sumino Y, Yatsushashi H, Takikawa Y, Kaneko S, Yamada G, Karino Y, Tanaka E, Kato J, Sakaida I, Izumi N, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y, Mizokami M. Case-control study for the identification of virological factors associated with fulminant hepatitis B. *Hepatol Res* 39: 648-56 (2009)

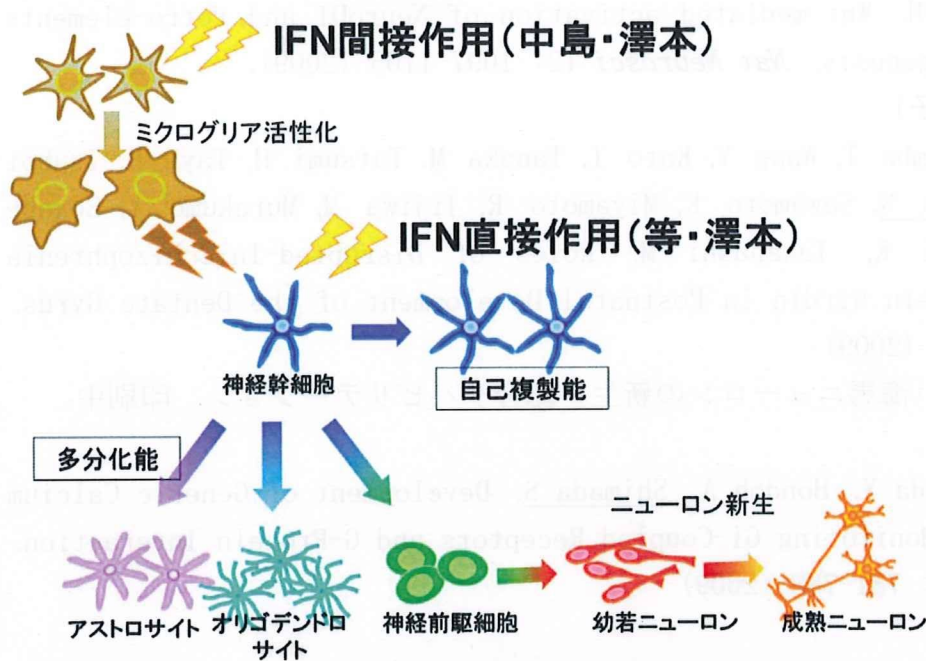
研究分担者 (早川達郎)

岩垂喜貴・亀井雄一・早川達郎「中長時間作用型睡眠薬の特徴と使い方」ニトラゼパム、フルニトラゼパム、クアゼパム. 最新精神医学 14: 437-442 (2009)

研究協力者 (正木尚彦)

Nozaki Y, Fijita K, Yoneda M, Wada K, Shinohara Y, Takahashi H, Kirikoshi H, Inamori M, Kubota K, Saito S, Mizoue T, Masaki N, Nagashima Y, Tearuchi Y, Nakajima A. Long-term combination therapy of ezetimibe and acarbose for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 51: 548-556 (2009)

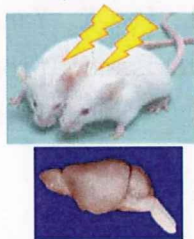
Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等



**神経幹細胞系譜
標識ツール開発(岡野)**

IFN投与モデル作製(金子・澤本)

げっ歯類(マウス)



IFN投与開始
 行動実験準備
 IFN受容体発現検索

霊長類(マーモセット)



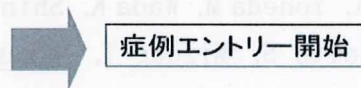
飼育開始
 正常海馬の組織解析
 行動実験準備

臨床研究(竹内・田中・野尻・今村・早川・島田)

名古屋市立大学付属病院 内科・精神科

国立国際医療センター国府台病院 消化器科・精神科

- 診療科・施設間の治験プロトコールの調整
- 倫理審査委員会への申請・承認
- ヒト遺伝子研究倫理委員会への申請・承認



症例エントリー開始

○研究代表者の研究歴等**・過去に所属した研究機関の履歴**

1996-1997：筑波大学基礎医学系分子神経生物学（助手）
 1997-2003：大阪大学医学部神経機能解剖学研究部（助手）
 2001-2003：カリフォルニア大学サンフランシスコ校脳外科学部門（訪問研究員）
 2003-2005：慶應義塾大学医学部生理学教室（講師）
 2005-2007：慶應義塾大学医学部ブリヂストン神経発生・再生学寄附講座
 （助教授・准教授）
 2007-現在：名古屋市立大学大学院医学研究科再生医学分野（教授）

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

今村雅俊（国立国際医療センター・国府台病院第二消化器科・医長）
 岡野栄之（慶應義塾大学医学部生理学教室・教授）
 内山安男（順天堂大学・医学部解剖学講座・教授）
 金子奈穂子（名古屋市立大学・医学研究科再生医学・助教）
 竹内浩（名古屋市立大学・精神科・助教）
 田中靖人（名古屋市立大学・医学研究科ウイルス学・教授）
 中島欽一（奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科・教授）
 鍋倉淳一（生理学研究所・教授）
 野尻俊輔（名古屋市立大学・医学研究科消化器代謝内科学・助教）
 早川達郎（国立国際医療センター・国府台病院精神科・医長）
 等誠司（生理学研究所・准教授）
 古川壽亮（名古屋市立大学・医学研究科精神科・教授）
 三浦正幸（東京大学大学院薬学研究科遺伝学教室・教授）
 御子柴克彦（理化学研究所脳科学総合研究センター・グループディレクター）
 Steven Goldman（米国・ロチェスター大学・教授）
 Arturo Alvarez-Buylla（米国・カリフォルニア大学サンフランシスコ校・教授）
 John Rubenstein（米国・カリフォルニア大学サンフランシスコ校・教授）
 Marc Tessier-Lavigne（米国・Genentech・副社長）
 Jose Manuel Garcia Verdugo（スペイン・バレンシア大学・教授）
 Jane Wu（米国・ノースウェスタン大学・教授）
 Nathalie Spassky（フランス・INSERM・リサーチサイエンティスト）

・主な研究課題

インターフェロンによる海馬神経幹細胞の制御機構と精神疾患の関連（本課題）
 虚血性脳疾患モデル動物におけるニューロンとグリア細胞の再生メカニズム
 脳内における繊毛の発生機構と役割
 成体脳における嗅球ニューロン新生の制御機構

・これまでの研究実績

【1.原著論文(英文)】

1. **Tamasea, A., Muraguchia, T., Nakaa, K., Tanaka, S., Kinoshita, M., Hoshii, T., Ohmura, M., Shugo, H., Ooshioa, T., Nakada, M., Sawamoto, K., Onodera, M., Matsumoto, K., Oshima, M., Asano, M., Saya, H., Okano, H., Suda, T., Hamada, J., Hiraoa, A.**
Identification of tumor-initiating cells in a highly aggressive brain tumor using promoter activity of nucleostemin
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 105 (46):18012-18017, 2009.
2. Enomoto, A., Asai, N., Namba, T., Wang, Y., Kato, T., Tanaka, M. Tatsumi, H., Taya, S., Tsuboi, D., Kuroda, K., Kaneko, N., Sawamoto, K., Miyamoto, R., Jijiwa, M., Murakumo, Y., Sokabe, M., Seki, T., Kaibuchi, K., Takahashi, M.
Roles of Disrupted-In-Schizophrenia 1-Interacting Protein Girdin in Postnatal Development of the Dentate Gyrus
Neuron 63: 774-787, 2009.
3. Suzuki, T., Miyamoto, H., Nakahari, T., Inoue, I., Suemoto, T., Jiang, b., Hirota, Y., Itoharu, S., Saido, T.C., Tsumoto, T., Sawamoto, K., Hensch, T.K., Delgado-Escueta, A.V., Yamakawa, K.*
Efhc1 deficiency causes spontaneous myoclonus and increased seizure susceptibility
Hum. Mol. Genet. 18 (6) : 1099-1109, 2009.
4. Kohyama, J., Kojima, T., Takatsuka, E., Yamashita, T., Namiki, J., Hsieh, J., Gage*, F.H., Namihira, M., Okano, H., Sawamoto, K., Nakashima, K.*
Epigenetic regulation of neural cell differentiation plasticity in the adult mammalian brain.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 105 (46) : 18012-18017, 2008.
5. Sunabori, T., Tokunaga, A., Nagai, T., Sawamoto, K., Okabe, M., Miyawaki, A., Matsuzaki, Y., Miyata, T., Okano, H.
Cell-cycle-specific nestin expression coordinates with morphological changes in embryonic cortical neural progenitors.
J. Cell Sci. 121 (8) : 1204-1212, 2008.
6. Hirota, Y., Ohshima, T., Kaneko, N., Ikeda, M., Iwasato, T., Kulkarni, A. B., Mikoshiba, K., Okano, H., Sawamoto, K.
Cyclin-Dependent Kinase 5 is Required for Control of Neuroblast Migration in the Postnatal Subventricular Zone
J. Neurosci. 27 (47) : 12829-12838, 2007.
7. Adachi, K., Mirzadeh, Z., Sakaguchi, M., Yamashita, T., Nikolcheva, T., Gotoh, Y., Peltz, G., Gong, L., Kawase, T., Alvarez-Buylla, A., Okano, H.* , Sawamoto, K.*
 β -catenin signaling promotes proliferation of progenitor cells in the adult mouse subventricular zone.
Stem Cells 25 (11) : 2827-2836, 2007.
8. Kaneko, N., Okano, H.* , Sawamoto, K.*
Role of the cholinergic system in regulating survival of newborn neurons in the adult mouse dentate gyrus and olfactory bulb.
Genes Cells 11 (10) : 1145-1159, 2006.
9. Yamashita, T., Popivanova, B. K., Guo, J., Kotani, S., Wakayama, T., Iseki, S., Sawamoto, K., Okano, H., Fujii, C., Mukaida, N., Tonchev, A.B.
Implication of "Down syndrome cell adhesion molecule" in the hippocampal neurogenesis of ischemic monkeys.
Hippocampus 16 (11) : 924-935, 2006.
10. Ninomiya, M., Yamashita, T., Araki, N., Okano, H., Sawamoto, K.*
Enhanced neurogenesis in the ischemic striatum following EGF-induced expansion of transit-amplifying cells in the subventricular zone.
Neurosci. Lett. 43 (1-2) : 6627-6636, 2006.
11. Yamashita, T., Ninomiya, M., Hernandez Acosta, P., Garcia-Verdugo, J. M., Sunabori, T., Sakaguchi, M., Adachi, K., Kojima, T., Hirota, Y., Kawase, T., Araki, N., Abe, K., Okano, H., Sawamoto, K.*
Subventricular zone-derived neuroblasts migrate and differentiate into mature neurons in the post-stroke adult striatum.
J. Neurosci. 26 (24) : 6627-6636, 2006.

12. Sakaguchi, M., Shingo, T., Shimazaki, T., Okano, H. J., Shiwa, M., Ishibashi, S., Oguro, H., Ninomiya, M., Kadoya, T., Horie, H., Shibuya, A., Mizusawa, H., Poirier, F., Nakauchi, H., Sawamoto, K., Okano, H.
A carbohydrate-binding protein, Galectin-1, promotes proliferation of adult neural stem cells.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 103 (18): 7112-7117, 2006.
13. Miyagi, S., Nishimoto, M., Saito, T., Ninomiya, M., Sawamoto, K., Okano, H., Muramatsu, M., Oguro, H., Iwama, A., Okuda, A.
The Sox2 regulatory region 2 functions as a neural stem cell-specific enhancer in the telencephalon.
J. Biol. Chem. 281 (19): 13374-13381, 2006.
14. Tonchev, A. B., Yamashima, T., Sawamoto, K., Okano, H.
Transcription factor protein expression patterns by neural or neuronal progenitor cells of adult monkey subventricular zone.
Neuroscience 139(4): 1355-1367, 2006.
15. Sawamoto, K.*, Wichterle, H., Gonzalez-Perez, O., Cholfin, J. A., Yamada, M., Spassky, N., Murcia, N. S., Garcia-Verdugo, J. M., Marin, O., Rubenstein, J. L., Tessier-Lavigne, M., Okano, H., Alvarez-Buylla, A.*
New neurons follow the flow of cerebrospinal fluid in the adult brain.
Science 311(5761): 629 -632, 2006.
16. Toriya, M., Tokunaga, A., Sawamoto, K., Nakao, K., Okano, H.
Distinct functions of human numb isoforms revealed by misexpression in the neural stem cell lineage in the Drosophila larval brain.
Dev. Neurosci. 28 (1-2): 142-155, 2006.
17. Kanuka, H., Hiratou, T., Igaki, T., Kanda, H., Kuranaga, E., Sawamoto, K., Aigaki, T., Okano, H., Miura, M.
Gain-of-function screen identifies a role of the Sec61alpha translocon in Drosophila postmitotic neurotoxicity.
Biochim Biophys Acta 1726 (3): 225-237, 2005.
18. Tonchev, A. B., Yamashima, T., Sawamoto, K., Okano, H.
Enhanced proliferation of progenitor cells in the subventricular zone and limited neuronal production in the striatum and neocortex of adult macaque monkeys after global cerebral ischemia.
J Neurosci Res 81(6): 776-788, 2005.
19. Suzuki, S., Yamashita, T., Tanaka, K., Hattori, H., Sawamoto, K., Okano, H., Suzuki, N.
Activation of cytokine signaling through leukemia inhibitory factor receptor (LIFR)/gp130 attenuates ischemic brain injury in rats.
J Cereb Blood Flow Metab 25 (6): 685-693, 2005.
20. Yamashita, T., Sawamoto, K., Suzuki, S., Suzuki, N., Adachi, K., Kawase, T., Mihara, M., Ohsugi, Y., Abe, K., Okano, H.
Blockade of interleukin-6 signaling aggravates ischemic cerebral damage in mice: possible involvement of Stat3 activation in the protection of neurons.
J Neurochem 94 (2): 459-468, 2005.
21. Hirota, Y., Sawamoto, K., Takahashi, K., Ueda, R., Okano, H.
The transmembrane protein, Tincar, is involved in the development of the compound eye in Drosophila melanogaster.
Dev Genes Evol 215 (2): 90-96, 2005.
22. Sakaguchi, M., Sawamoto, K., Shimazaki, T., Kitamura, T., Shibuya, A., Okano, H.
A method for gene transfer, single isolation, and in vitro assay for neural stem cells.
Inflammation and Regeneration 25 (1): 50-54, 2005.
23. Tokunaga, A., Kohyama, J., Yoshida, T., Nakao, K., Sawamoto, K., Okano, H.
Mapping spatio-temporal activation of Notch signaling during neurogenesis and gliogenesis in the developing mouse brain.
J Neurochem 90 (1): 142-154, 2004.
24. Unezaki, S., Nishizawa, M., Okuda-Ashitaka, E., Masu, Y., Mukai, M., Kobayashi, S., Sawamoto, K., Okano, H., Ito, S.
Characterization of the isoforms of MOVO zinc finger protein, a mouse homologue of Drosophila Ovo, as transcription factors.
Gene 336 (1): 47-58, 2004.

25. Yoshizaki, T., Inaji, M., Kouike, H., Shimazaki, T., Sawamoto, K., Ando, K., Date, I., Kobayashi, K., Sahara, T., Uchiyama, Y., and Okano, H. Yoshizaki, T., Inaji, M., Kouike, H., Shimazaki, T., Sawamoto, K., Ando, K., Date, I., Kobayashi, K., Sahara, T., Uchiyama, Y., Okano, H.
Isolation and transplantation of dopaminergic neurons generated from mouse embryonic stem cells.
Neurosci Lett 363(1): 33-37, 2004.
26. Yamashima, T., Tonchev, A. B., Vachkov, I. H., Popivanova, B. K., Seki, T., Sawamoto, K., Okano, H.
Vascular adventitia generates neuronal progenitors in the monkey hippocampus after ischemia.
Hippocampus 14(7): 861-875, 2004.
27. Hirota, Y., Sawamoto, K., Okano, H.
tincar encodes a novel transmembrane protein expressed in the Tinman-expressing cardioblasts of *Drosophila*.
Mech Dev 119(1): 279-283, 2002.
28. Kuranaga, E., Kanuka, H., Igaki, T., Sawamoto, K., Ichijo, H., Okano, H., Miura, M.
Reaper-mediated inhibition of DIAP1-induced DTRAF1 degradation results in activation of JNK in *Drosophila*.
Nat Cell Biol 4(9): 705-710, 2002.
29. Ogawa, Y., Sawamoto, K., Miyata, T., Miyao, S., Watanabe, M., Nakamura, M., Bregman, B. S., Koike, M., Uchiyama, Y., Toyama, Y., Okano, H.
Transplantation of in vitro-expanded fetal neural progenitor cells results in neurogenesis and functional recovery after spinal cord contusion injury in adult rats.
J Neurosci Res 69(6): 925-933, 2002.
30. Uchida, M., Hanai, S., Uematsu, N., Sawamoto, K., Okano, H., Miwa, M., Uchida, K.
Overexpression of poly(ADP-ribose) polymerase disrupts organization of cytoskeletal F-actin and tissue polarity in *Drosophila*.
J Biol Chem 277(8): 6696-6702, 2002.
31. Sawamoto, K., Yamamoto, A., Kawaguchi, A., Yamaguchi, M., Mori, K., Goldman, S. A., Okano, H.
Direct isolation of committed neuronal progenitor cells from transgenic mice coexpressing spectrally distinct fluorescent proteins regulated by stage-specific neural promoters.
J Neurosci Res 65(3): 220-227, 2001.
32. Uchida, M., Hanai, S., Uematsu, N., Sawamoto, K., Okano, H., Miwa, M., Uchida, K.
Genetic and functional analysis of PARP, a DNA strand break-binding enzyme.
Mutat Res 477(1-2): 89-96, 2001.
33. Sawamoto, K., Nakao, N., Kobayashi, K., Matsushita, N., Takahashi, H., Kakishita, K., Yamamoto, A., Yoshizaki, T., Terashima, T., Murakami, F., Itakura, T., Okano, H.
Visualization, direct isolation, and transplantation of midbrain dopaminergic neurons.
Proc Natl Acad Sci U S A 98(11): 6423-6428, 2001.
34. Kawaguchi, A., Miyata, T., Sawamoto, K., Takashita, N., Murayama, A., Akamatsu, W., Ogawa, M., Okabe, M., Tano, Y., Goldman, S. A., Okano, H.
Nestin-EGFP transgenic mice: visualization of the self-renewal and multipotency of CNS stem cells.
Mol Cell Neurosci 17(2): 259-273, 2001.
35. Sawamoto, K., Nakao, N., Kakishita, K., Ogawa, Y., Toyama, Y., Yamamoto, A., Yamaguchi, M., Mori, K., Goldman, S. A., Itakura, T., Okano, H.
Generation of dopaminergic neurons in the adult brain from mesencephalic precursor cells labeled with a nestin-GFP transgene.
J Neurosci 21(11): 3895-3903, 2001.
36. Taguchi, A., Sawamoto, K., Okano, H.
Mutations modulating the Argos-regulated signaling pathway in *Drosophila* eye development.
Genetics 154(4): 1639-1648, 2000.
37. Jin, M. H., Sawamoto, K., Ito, M., Okano, H.
The interaction between the *Drosophila* secreted protein argos and the epidermal growth factor receptor inhibits dimerization of the receptor and binding of secreted spitz to the receptor.

- Mol Cell Biol 20(6): 2098-2107, 2000.
38. Kaneko, Y., Sakakibara, S., Imai, T., Suzuki, A., Nakamura, Y., Sawamoto, K., Ogawa, Y., Toyama, Y., Miyata, T., Okano, H.
Musashi1: an evolutionally conserved marker for CNS progenitor cells including neural stem cells.
Dev Neurosci 59(1): 139-153, 2000.
39. Igaki, T., Kanuka, H., Inohara, N., Sawamoto, K., Nunez, G., Okano, H., Miura, M.
Drob-1, a Drosophila member of the Bcl-2/CED-9 family that promotes cell death.
Proc Natl Acad Sci U S A 97(2): 662-667, 2000.
40. Tabuchi, K., Sawamoto, K., Suzuki, E., Ozaki, K., Sone, M., Hama, C., Tanifuji-Morimoto, T., Yuasa, Y., Yoshihara, Y., Nose, A., Okano, H.
GAL4/UAS-WGA system as a powerful tool for tracing Drosophila transsynaptic neural pathways.
J Neurosci Res 59(1): 94-99, 2000.
41. Kanuka, H., Sawamoto, K., Inohara, N., Matsuno, K., Okano, H., Miura, M.
Control of the cell death pathway by Dapaf-1, a Drosophila Apaf-1/CED-4-related caspase activator.
Mol Cell 4(5): 757-769, 1999.
42. Fujimoto, J., Sawamoto, K., Okabe, M., Takagi, Y., Tezuka, T., Yoshikawa, S., Ryo, H., Okano, H., Yamamoto, T.
Cloning and characterization of Dfak56, a homolog of focal adhesion kinase, in Drosophila melanogaster.
J Biol Chem 274(41): 29196-29201, 1999.
43. Hirota, Y., Okabe, M., Imai, T., Kurusu, M., Yamamoto, A., Miyao, S., Nakamura, M., Sawamoto, K., Okano, H.
Musashi and seven in absentia downregulate Tramtrack through distinct mechanisms in Drosophila eye development.
Mech Dev 87(1-2): 93-101, 1999.
44. Sawamoto, K., Winge, P., Koyama, S., Hirota, Y., Yamada, C., Miyao, S., Yoshikawa, S., Jin, M. H., Kikuchi, A., Okano, H.
The Drosophila Ral GTPase regulates developmental cell shape changes through the Jun NH(2)-terminal kinase pathway.
J Cell Biol 146(2): 361-372, 1999.
45. Sawamoto, K., Yamada, C., Kishida, S., Hirota, Y., Taguchi, A., Kikuchi, A., Okano, H.
Ectopic expression of constitutively activated Ral GTPase inhibits cell shape changes during Drosophila eye development.
Oncogene 18(11): 1967-1974, 1999.
46. Kanuka, H., Hisahara, S., Sawamoto, K., Shoji, S., Okano, H., Miura, M.
Proapoptotic activity of Caenorhabditis elegans CED-4 protein in Drosophila: implicated mechanisms for caspase activation.
Proc Natl Acad Sci U S A 96(1): 145-150, 1999.
47. Yoshihara, Y., Mizuno, T., Nakahira, M., Kawasaki, M., Watanabe, Y., Kagamiyama, H., Jishage, K., Ueda, O., Suzuki, H., Tabuchi, K., Sawamoto, K., Okano, H., Noda, T., Mori, K.
A genetic approach to visualization of multisynaptic neural pathways using plant lectin transgene.
Neuron 22(1): 33-41, 1999.
48. Tabuchi, K., Yoshikawa, S., Yuasa, Y., Sawamoto, K., Okano, H.
A novel Drosophila paired-like homeobox gene related to Caenorhabditis elegans unc-4 is expressed in subsets of postmitotic neurons and epidermal cells.
Neurosci Lett 257(1): 49-52, 1998.
49. Saito, T., Sawamoto, K., Okano, H., Anderson, D. J., Mikoshiba, K.
Mammalian BarH homologue is a potential regulator of neural bHLH genes.
Dev Biol 199(2): 216-225, 1998.
50. Sawamoto, K., Taguchi, A., Hirota, Y., Yamada, C., Jin, M. H., Okano, H.
Argos induces programmed cell death in the developing Drosophila eye by inhibition of the Ras pathway.
Cell Death Differ 5(6): 262-270, 1998.
51. Sawamoto, K.*, Takahashi, N.

- Modulation of hepatocyte function by changing the cell shape in primary culture.
In Vitro Cell Dev Biol Anim 33 (7): 569-574, 1997.
52. Okabe, M., Sawamoto, K., Okano, H.
 The function of the *Drosophila argos* gene product in the development of embryonic chordotonal organs.
Dev Biol 175(1): 37-49, 1996.
 53. Sawamoto, K., Okabe, M., Tanimura, T., Mikoshiba, K., Nishida, Y., Okano, H.
 The *Drosophila* secreted protein Argos regulates signal transduction in the Ras/MAPK pathway.
Dev Biol 178(1): 13-22, 1996.
 54. Sawamoto, K., Okabe, M., Tanimura, T., Hayashi, S., Mikoshiba, K., Okano, H. *argos* Is required for projection of photoreceptor axons during optic lobe development in *Drosophila*.
Dev Dyn 205(2): 162-171, 1996.
 55. Sawamoto, K., Takahashi, N.
 Changes in the organelle arrangement in primary cultured hepatocytes following the formation of cytoskeleton.
Int J Tissue React 17(5-6): 205-210, 1995.
 56. Okano, H., Yoshikawa, S., Suzuki, A., Ueno, N., Kaizu, M., Okabe, M., Takahashi, T., Matsumoto, M., Sawamoto, K., Mikoshiba, K.
 Cloning of a *Drosophila melanogaster* homologue of the mouse type-I bone morphogenetic proteins-2/-4 receptor: a potential decapentaplegic receptor.
Gene 148(2): 203-209, 1994.
 57. Sawamoto, K., Okano, H., Kobayakawa, Y., Hayashi, S., Mikoshiba, K., Tanimura, T.
 The function of *argos* in regulating cell fate decisions during *Drosophila* eye and wing vein development.
Dev Biol 164(1): 267-276, 1994.
 58. Okano, H., Hayashi, S., Tanimura, T., Sawamoto, K., Yoshikawa, S., Watanabe, J., Iwasaki, M., Hirose, S., Mikoshiba, K., Montell, C.
 Regulation of *Drosophila* neural development by a putative secreted protein.
Differentiation 52(1): 1-11, 1992.

【2.著書(英文)】

1. Sawamoto, K., Yamashita, T., Ninomiya, M., Kaneko, N. Adult neurogenesis: an endogenous mechanism for brain repair. Proceedings of the 14th Shizuoka forum on health and longevity, 2009. (印刷中)
2. Iwanami, A., Ogawa, Y., Nakamura, M., Kaneko, S., Sawamoto, K., Okano, H.J., Toyama, Y., and Okano, H. Neural stem cell transplantation for spinal cord repair. Ed. Freese A, Simone FA, et al. Principles of Molecular Neurosurgery. Prog Neurol Surg. Vol18, 104-123, Basel, Karger, 2005. (分担執筆)
3. Sawamoto, K. and Okano, H. Direct isolation of mesencephalic precursor cells and dopaminergic neurons. Ed.S.G. Pandalai. Recent Research Developments in Molecular and Cellular Biology Vol.3. 243-253, Research Signpost, 2002 (分担執筆)
4. Okano, H., Sakakibara, S., Sawamoto, K., Nakamura, Y., Kaneko, Y., Akamatsu, W., Tokunaga, A., Imai, T., Miyata, T. and Shimazaki, T. Regulatory mechanisms for the differentiation of Neural Stem Cells. eds. Ikada, Y. and Oshima, N. Tissue Engineering for Therapeutic Use 5. 11-19, Elsevier. 2001 (分担執筆)
5. Okano, H., Sakakibara, S., Sawamoto, K., Akamatsu, W., Nakamura, Y., Kaneko, Y., Kawaguchi, A., Miyata, T., Roy, N.S., Benraiss, A., Goldman, S.A. Isolation and self-renewal of neural stem cells. Ed. Sakuragawa, N. Stem Cell Biology and Molecular Treatment. 55-68, National Center of Neurology and Psychiatry, 2000 (分担執筆)
6. Okano, H., Kaneko, Y., Nakamura Y., Akamatsu, W., Yuasa Y., Imai, T., Tabuchi, K., Taguchi, A., Okabe, M., Sakakibara, S. and Sawamoto, K. The regulatory mechanisms of neural development: roles of cell-autonomous cues on cell-fate decisions. ed. Uyemura K. Neural Development, 9-22, Tokyo: Springer-Verlag, 1998 (分担執筆)
7. Okano, H., Sawamoto, K. Okabe, M., Sakakibara, S., Yoshikawa, S. and Mikoshiba, K.: *Drosophila* visual system as a model to study neurobiology in general: identification of genes regulating cell fate decisions in neural development. ed. Koike H. Basic Neuroscience in Invertebrate, 61-82, Tokyo: Business Center for Academic Societies Japan, 1996,?. (分担執筆)

【3.著書(和文)】

1. 澤本和延. 幹細胞ニッチ. 田畑泰彦編. 遺伝子医学 MOOK 別冊ますます重要になる細胞周辺環境の科学技術—細胞の生存、増殖、機能のコントロールから再生医療まで—; 267-273, 2009(分担執筆)
2. 澤本和延. 新規 GSK3b インヒビターによって明らかになった成体神経前駆細胞の増殖における Wnt/b-catenin シグナルの機能. 実験医学 27(5)増刊号 分子標的薬開発への新たな挑戦; 69-73, 2009.3.15 編集/岡野栄之、岩坪威、佐谷秀行
3. 金子奈穂子, 澤本和延, 岡野栄之. 神経幹細胞. 樋口輝彦・神庭重信・染谷俊幸・宮岡等編 Key Word 精神 第四版 176-177, 2007.(分担執筆)
4. 澤本和延. 成体脳で生まれて移動する神経細胞. 大井静雄編 ぼくもわたしも歩けるよ! の未来シンポジウム (Vol.2), 37-59, 編集室なるにあ, 2007(分担執筆)
5. 澤本和延. 神経発生・再生における脳脊髄液の機能と未来研究. 大井静雄編 ぼくもわたしも歩けるよ! の未来シンポジウム (Vol.1), 61-72, 編集室なるにあ, 2006(分担執筆)
6. 山下徹, 澤本和延. 成熟脳の脳室下層におけるニューロン新生. 森寿・真鍋俊也他編 改訂第2版 脳神経科学イラストレイテッド, 148-152, 羊土社, 2006(分担執筆)
7. 坂口昌徳, 澤本和延, 岡野栄之. 神経再生医療. 祖父江元編. 看護のための最新医学講座第二版 第一巻 脳神経系疾患. 88-92, 中山書店, 2005(分担執筆)
8. 坂口昌徳, 砂堀毅彦, 澤本和延, 岡野栄之. 脳神経の発生・再生. 監修 上野直人・野地澄晴 発生・再生イラストマップ. 139-148, 羊土社, 2005(分担執筆)
9. 澤本和延, 岡野栄之. 神経幹細胞. 松島綱治・酒井敏行他編. 予防医学辞典. 347-349, 朝倉書店, 2005(分担執筆)
10. 澤本和延, 岡野栄之. Parkinson 病治療への応用をめざした幹細胞工学の現状. 上田実編. 再生医学と組織工学-現状と今後の課題. 83-88, 医歯薬出版株式会社, 2002(分担執筆)
11. 澤本和延, 岡野栄之. 神経幹細胞と神経再生. 森寿・真鍋俊也他編. 脳神経科学イラストレイテッド. 130-135, 羊土社, 2000(分担執筆)
12. 澤本和延. 発生・分化・細胞死のトピックスと今後の方向性. 森寿他編. 脳神経研究の進め方, 84-86, 羊土社, 1998(分担執筆)
13. 田口明子, 澤本和延, 岡野栄之. *eya, diap*. 三浦正幸, 山田武編. 実験医学別冊 Bio Science 用語ライブラリー(アポトーシス). 84-85, 羊土社, 1996(分担執筆)
14. 澤本和延, 岡野栄之. *Ras*. 三浦正幸, 山田武編. 実験医学別冊 Bio Science 用語ライブラリー(アポトーシス). 112-113, 羊土社, 1996(分担執筆)
15. 岡野栄之, 吉川真悟, 糸昭苑, 武藤彩, 澤本和延, 御子柴克彦. モデル生物系を用いた中枢神経系の発生と分化の解析. 赤池紀扶他編. 脳機能の解明に向けて. 24-30, 創風社, 1994(分担執筆)

【4.総説(英文)】

1. **Huang, S., Hirota, Y., Sawamoto, K.***
Various facets of vertebrate cilia: motility, signaling, and role in adult neurogenesis
Proceedings of the Japan Academy, Ser. B 85: 324-336, 2009.
2. Kaneko, N. **Sawamoto, K.***
Adult neurogenesis and its alteration under pathological conditions.
Neurosci Res 63 (3): 155-164, 2009.
3. Okano, H.* **Sawamoto, K.**
Neural stem cells: Involvement in adult neurogenesis and CNS repair.
Philos. Trans. R. Soc. B. Biol. Sci. 363 (1500): 2111-2122, 2008.
4. Okano, H.*, Sakaguchi, M., Ohki, K., Suzuki, N., **Sawamoto, K.**
Regeneration of the central nervous system using endogenous repair mechanisms.
J. Neurochem. 102 (5): 1459-1465, 2007.
5. Yamashita, T., Deguchi, K., **Sawamoto, K.**, Okano, H., Kamiya, T., Abe, K.*
Neuroprotection and neurosupplementation in ischaemic brain.
Biochem Soc Trans 34 (6): 1310-1312, 2006.
6. Okano, H.*, Yoshizaki, T., Shimazaki, T., **Sawamoto, K.**
Isolation and transplantation of dopaminergic neurons and neural stem cells.
Parkinsonism Relat Disord 9 (1): 23-28, 2002.
7. Okabe, M., **Sawamoto, K.**, Imai, T., Sakakibara, S., Yoshikawa, S., Okano, H.*
Intrinsic and extrinsic determinants regulating cell fate decision in developing nervous system.

- Dev Neurosci 19(1): 9-16, 1997.
8. Okano, H.* , Okabe, M., Taguchi, A., Sawamoto, K.
Evolutionarily conserved mechanisms regulating neural development: lessons from the development of Drosophila peripheral nervous systems.
Hum Cell 10(3): 139-150, 1997.
9. Sawamoto, K., Okano, H.*
Cell-cell interactions during neural development: multiple types of lateral inhibitions involved in Drosophila eye development.
Neurosci Res 26(3): 205-214, 1996.

【5.総説(和文)】

1. 黄詩恵, 廣田ゆき, 澤本和延
神経組織における繊毛の役割
細胞工学 印刷中
2. 澤本和延
脳に内在する神経再生機構
臨床神経学 印刷中
3. 金子奈穂子, 澤本和延
海馬ニューロンの新生と精神神経疾患
総合リハビリテーション 印刷中
4. 加古英介, 金子奈穂子, 祖父江和哉, 澤本和延
細胞移植を用いない脳疾患再生医療の可能性
生物物理化学 印刷中
5. 匹田貴夫, 澤本和延
成体の脳組織における神経幹細胞と再生医療
医学のあゆみ 印刷中
6. 小島拓郎, 廣田ゆき, 澤本和延
成体脳におけるニューロン新生.
慶應医学 85(2): 169-177, 2009.
7. 黄詩恵, 廣田ゆき, 澤本和延
発達期における上衣細胞繊毛の成熟と脳脊髄液循環
小児の脳神経 34(1): 10-15, 2009.
8. 金子奈穂子, 澤本和延
成体脳におけるニューロン新生と脳梗塞後の神経新生メカニズム
実験医学 増刊 神経回路の制御と脳機能発現のメカニズム 26: 224-229, 2008.
9. 澤本和延, 金子奈穂子, 鈴木重明
脳梗塞後の神経再生:基礎研究の現状と臨床応用への課題
再生医療 7(4): 359-365, 2008.
10. 廣田ゆき, 澤本和延
ニューロンの移動制御と細胞接着
実験医学 26(14): 2191-2195, 2008.
11. 澤本和延, 岸本憲人
脳室壁付近に存在する成体神経幹細胞ニッチの機能と進化
細胞工学 27(7): 681-685, 2008.
12. 廣田ゆき, 澤本和延
成体脳室下帯で誕生し移動するニューロン
蛋白質核酸酵素 53(7): 863-869, 2008.
13. 金子奈穂子, 澤本和延
成体脳のニューロン新生とその異常
Brain and Nerve 60(4): 319-328, 2008.
14. 加藤康子, 金子奈穂子, 村上信五, 澤本和延
成体脳で生まれて移動・成熟するニューロン—嗅覚障害の治療への応用の可能性
NagoyaMedicalJournal49(3): 241-245, 2008.
15. 澤本和延
成体脳室下帯におけるニューロン新生のメカニズム
小児の脳神経 33(1): 27-29, 2008.
16. 金子奈穂子, 澤本和延
成体脳におけるニューロンの新生と移動・成熟
日本神経精神薬理学雑誌 28(1): 63-68, 2008.

17. 池田麻記子, 廣田ゆき, 大塚隆信, 澤本和延
神経幹細胞がもたらす再生医学のプレイクスルー
現代医学 55(2): 255-262, 2007.
18. 澤本和延
新規 GSK3b インヒビターによって明らかになった成体神経前駆細胞の増殖における
Wnt/b-catenin シグナルの機能
バイオテクノロジージャーナル 7(6): 754-757, 2007.
19. 金子奈穂子, 澤本和延
成体脳における神経細胞の移動
日本神経精神薬理学雑誌 27(5-6): 215-218, 2007.
20. 澤本和延
脳室壁付近に存在する成体神経幹細胞ニッチ
医学のあゆみ 221(7): 581-584, 2007.
21. 廣田ゆき, 澤本和延
成体脳における新生ニューロンの移動
実験医学 25(3): 346-351, 2007.
22. 澤本和延
成体脳における神経細胞の移動制御機構
神経化学 45(4): 663-667, 2006.
23. 金子奈穂子, 澤本和延
成体脳内の神経細胞移動メカニズム
Medical Science Digest 32(14): 592-593, 2006.
24. 廣田ゆき, 澤本和延
脳脊髄液流によるニューロンの移動制御
脳神経外科学速報 16(11): 1003-1008, 2006.
25. 澤本和延
新しい神経細胞は脳脊髄液の流れに沿って移動する
実験医学 24(6): 839-841, 2006.
26. 坂口昌徳, 今泉陽一, 澤本和延, 岡野栄之
糖鎖結合蛋白質 Galectin1 は成体脳内の神経幹細胞の増殖を促進させる.
細胞工学 25(8): 912-913, 2006.
27. 金子奈穂子, 澤本和延
成体の脳で生まれ、移動する神経細胞
Bionics 3(6): 66-67, 2006.
28. 安達一英, 高橋浩一, 澤本和延
脳脊髄液に関する基礎知識: 産生・循環・吸収のメカニズム
脊椎脊髄ジャーナル. 19(5): 329-333, 2006.
29. 澤本和延
成熟脳におけるニューロンの正常発生と再生
東北医学雑誌 118(1): 22-23, 2006.
30. 廣田ゆき, 澤本和延
成体脳室下帯の神経発生・再生学
小児の脳神経 31(1): 428-431, 2006.
31. 二宮充喜子, 澤本和延, 坂口昌徳, 岡野栄之
神経幹細胞
医学のあゆみ 212(10): 865-868, 2005.
32. 澤本和延, 鳥谷真佐子, 野村良知, 岡野栄之
内在性成体神経幹細胞による神経再生の可能性
小児外科 36(11): 1351-1356, 2004.
33. 山下徹, 岡田誠司, 澤本和延, 阿部康二, 岡野栄之
神経幹細胞を用いた神経再生戦略.
脳循環代謝 16(1): 75-81, 2004.
34. 安達一英, 澤本和延, 岡野栄之
脳神経幹細胞の治療への応用
実験医学 21(17): 2440-2445, 2003.
35. 山下徹, 澤本和延, 岡野栄之
精神科領域の用語解説「神経幹細胞」
分子精神医学 3(4): 342-344, 2003.
36. 吉崎崇仁, 澤本和延, 岡野栄之

- パーキンソン病への細胞移植-モデル動物-
実験医学 20(9): 1285-1290, 2002.
37. 澤本和延
神経幹細胞を用いたパーキンソン病治療の可能性
医学のあゆみ 201(5): 325-329, 2002.
38. 澤本和延, 岡野栄之
ドーパミンニューロン及び前駆細胞の可視化・分離と移植.
神経研究の進歩 46(2): 247-255, 2002.
39. 澤本和延, 岡野栄之
パーキンソン病治療への新たな布石—ドーパミンニューロンの可視化・分離と移植—
Bioベンチャー 1(9-10月): 90-92, 2001.
40. 今井貴雄, 澤本和延, 岡野栄之
神経幹細胞と再生
治療学 35(1): 29-35, 2001.
41. 澤本和延, 岡野栄之
Parkinson 病治療への応用を目指した幹細胞工学の現状.
医学のあゆみ 196(5): 367-372, 2001.
42. 澤本和延, 岡野栄之
低分子量 GTP 結合蛋白質 Ral は JNK 経路を抑制し細胞形態を制御する.
細胞工学 19(3): 441-443, 2000.
43. 澤本和延
ショウジョウバエ複眼を用いたプログラム細胞死の研究
細胞工学 17(1): 102-103, 1998.
44. 澤本和延, 岡野栄之, 御子柴克彦
神経分化を制御する新しい分泌蛋白質
実験工学 11(9): 1540-1548, 1993.

[6.特許出願]

1.

発明の名称 シグナル伝達系活性化剤
発明者 岡野栄之、澤本和延、坂口昌徳、平林淳、葉山洪
出願人 学校法人慶應義塾、独立行政法人産業技術総合研究所
出願国 日本
特許出願年月日 平成 18 年 4 月 5 日
特許出願番号 特願 2006-104610

2.

発明の名称 神経幹細胞の増殖抑制剤
発明者 岡野栄之、澤本和延、坂口昌徳、平林淳
出願人 学校法人慶應義塾、独立行政法人産業技術総合研究所
出願国 日本
特許出願年月日 平成 18 年 2 月 10 日
特許出願番号 特願 2006-034444

3.

発明の名称 METHOD FOR ENRICHMENT AND / OR ISOLATION OF
DOPAMINERGIC NEURONS
発明者 岡野栄之、澤本和延、小林和人、松下夏樹
出願人 日本科学技術振興事業団
出願国 米国
特許出願年月日 平成 12 年 12 月 7 日
特許出願番号 10/048,536 特許成立
(2007 年 9 月 18 日特許成立 特許番号 7,270,998)

4.

発明の名称 METHOD OF CONCENTRATING AND SEPARATING
DOPAMINERGIC NEURONS
発明者 岡野栄之、澤本和延、小林和人、松下夏樹
出願人 日本科学技術振興事業団

出願国
特許出願年月日
特許出願番号

カナダ
平成12年12月7日
2,381.065