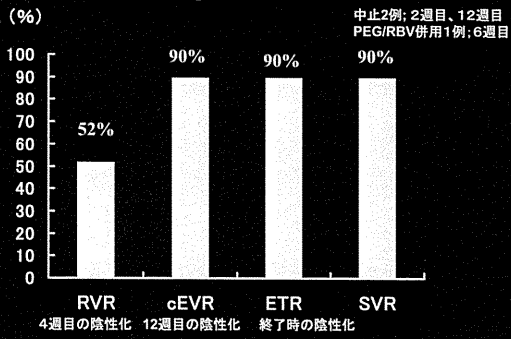
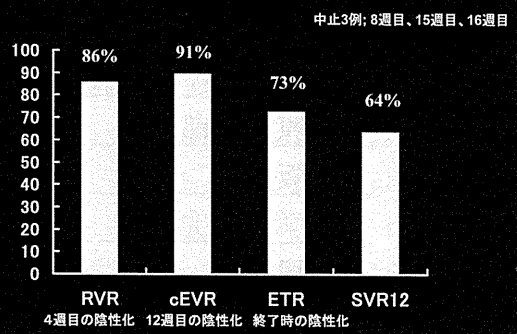


4-2.日本のProtease阻害剤+ NS5A阻害薬併用療法
- null responder 21例 -



4-2.日本のProtease阻害剤+ NS5A阻害薬併用療法
- naive 22例 -



日本のC型慢性肝炎に対する新規治療

2004 インターフェロン・リバビリン併用療法 SVR 45%

2011 インターフェロン・リバビリン・プロテアーゼ(テラプレビル)阻害剤併用療法 SVR 73%

インターフェロン・リバビリン・プロテアーゼ(TMC435, MK7009, BI201335)阻害剤併用療法

内服2剤(NS5A阻害剤・プロテアーゼ阻害剤)併用療法

SVR 80-90%

平成 23 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業『成果概要』

研究課題：C 型肝炎難治症例の病態解明と抗ウイルス治療に関する研究

課題番号：H21-肝炎-一般-005

予定期間：H21 年度から H23 年度まで

研究代表者：竹原 徹郎

所属研究機関：大阪大学

所属部局：医学系研究科

職名：教授

年次別研究費(交付決定額)：

1 年目 47,502,000 円 2 年目 47,502,000 円 3 年目 43,702,000 円 計 138,706,000 円

I. 研究の意義

- (1) PEG-IFN/RBV 併用治療に奏功しない難治性 C 型肝炎患者の存在
- (2) 過去の PEG-IFN/RBV 併用非奏功例には同治療が最適化されていなかった症例が多数存在する
- (3) 新規抗ウイルス治療 (PEG-IFN/RBV/プロテアーゼ阻害剤) の安全性と効果が明らかでない
- (4) 肝線維化進展/血小板減少例の抗ウイルス治療成績が不良である
- (5) 移植後 C 型肝炎の治療法が確立していない
- (6) その他、HIV 合併例、透析患者、腎移植後等の難治性 C 型肝炎患者が存在する

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) PEG-IFN/RBV 併用治療に奏功しなかった患者に対する再治療ガイドラインを作成する
- (2) PEG-IFN/RBV 併用治療に反応しない難治性 C 型肝炎の分子・免疫病態を明らかにする
- (3) PEG-IFN/RBV/TVR 治療の有効性と安全性を明らかにする
- (4) 肝線維化進展例/血小板減少例の病態と抗ウイルス治療戦略の作成
- (5) 移植後 C 型肝炎の治療法の確立
- (6) HIV 合併 C 型肝炎の治療の実態解明

III. 3 年間の研究成果

・研究代表者

- (1) PEG-IFN/RBV 併用治療でウイルス排除に至らなかった症例に同治療の再治療を行った 193 例について解析し以下の知見を得た。再治療での SVR 率は 1 型 47%、2 型 63%であった。(1 型) 初回治療再燃例あるいは p-EVR 達成例では再治療効果が得られやすく、再治療の良い適応である。初回治療再燃例での再治療において、初回治療に比し薬剤投与量が増加し、投与期間が延長した症例では著効が得られやすい。(2 型) 初回治療 cEVR 達成例では再治療効果が得られやすく、再治療期間の延長により、著効が得られやすい傾向にあった。
- (2) 血小板減少が肝臓の線維化進展に関与していることをマウスモデルを用いて証明した。血小板は HGF/c-Met 経路を介して、肝星細胞の 1 型コラゲン産生を抑制し、抗線維化に関与していた。

・研究分担者

(1) PEG-IFN α 2b/RBV/TVR 治療 (24 週) を行った患者 81 例の SVR 率は、初回治療例 76%、前治療再燃例 90%、前治療無効例 27%であった。多変量解析で SVR に寄与する独立因子は IL28B rs8099917 (TT)、Core aa70 (wild)であった。(芥田)

(2) 1B 高ウイルス量の C 型慢性肝炎 230 例 (著効 113 例と非著効 117 例) を解析し、男性 2 点 + 低 HCV RNA 量 3 点 + 血小板高値 1 点 + 低年齢 1 点とする簡便な治療前効果予測式を作成した。別の 108 例のコホートで有用性を検証し、かつ、ISDR と HCV core のアミノ酸変異とを加えると予測式の精度が向上することを示した。(伊藤)

(3) PEG-IFN/RBV 治療の無効に関連する因子として IL-28B 変異、ウイルス変異、ISG 高値が関連し、再燃には年齢、性、ISDR 変異、リバビリン投与量が関連していた。SVR に関連する因子は年齢、AFP、血小板数、GGT、性であった。(泉)

(4) C 型肝硬変では対照 (胃がん患者) に比し、脾臓での CD4⁺T 細胞応答性が末梢に比し有意に低下していた。C 型肝硬変脾臓では PD-1 リガンド陽性細胞の有意な増加を認め、摘脾後は疲弊化 T 細胞 (PD-1 陽性細胞) の減少し、CD4⁺T 細胞応答が回復した。(野村)

(5) PEG-IFN/RBV 治療の治療効果と関連する因子のひとつとして、Fisher 比 (Odds=8.07, p=0.014) が有意因子として抽出された。肝硬変患者では mTORC1 シグナルの減弱がみられ IFN 応答が低下していた。BCAA による mTORC1 の活性化は培養細胞系での HCV 複製減弱を誘導した。FOXO3 は SOCS3 の発現を亢進させた。肝の低栄養状態が mTOR 及び FOXO を介して、IFN 抵抗性を誘導していることが明らかになった。(金子)

(6) HCV2a 培養系において、コア 70/91 変異株は粒子分泌能が以下していた。また、SOCS3 の発現による IFN 応答性低下、ER ストレスによる IL-6 産生増加がみられた。C 型肝炎患者では血清 IL-6 が上昇しており、治療による早期ウイルス排除者では血清 IL-6 が低下した。(坂本)

(7) 1 型 C 型肝炎の HIV 重複感染例 24 例に対する PEG-IFN/RBV 併用治療の検討において、治療前の HCV RNA 1,000 KIU/mL 以上が非著効に関連しており、難治群であった。PEG-IFN/RBV 治療を行った 171 例の治療前血小板数を 11 階層に分け検討したところ、血小板数 12 万未満で減量・中止に至ることが多く、摘脾術等を考慮すべき集団と考えられた。(三田)

(8) HCV 陽性肝移植後に preemptive IFN/RBV 治療を行った 28 例を検討した。SVR は 9 例 (33.3%) に得られ、肝炎の進行 (A2 or F2 以上) は 8 例 (29.6%) にみられた。肝炎進行に関連する因子はステロイド投与と急性拒絶であった。(永野)

(9) 腎移植後 C 型肝炎に対する低用量 PEG-IFN/RBV 併用治療 10 例を検討したところ、HCV RNA 陰性化には PEG-IFN 1.0 ug/kg/week 以上の投与が必要であり、HCV RNA 再燃抑止には RBV 投与量が関連していた。(平松)

IV. 今後考えられる新たな課題

(1) PEG-IFN/RBV 治療反応性に応じた 2 剤治療と TVR 含 3 剤治療の適応の明確化

(2) 血小板増加薬 (TPO アゴニスト) の肝疾患における応用

(3) 摘脾あるいは PSE の肝病態改善に及ぼす影響の調査

(4) 肝硬変患者あるいは線維化進展例に対する栄養補助療法の推進

(5) 移植後 C 型肝炎、透析患者、HIV 合併例への対策

V. 行政施策への貢献の可能性

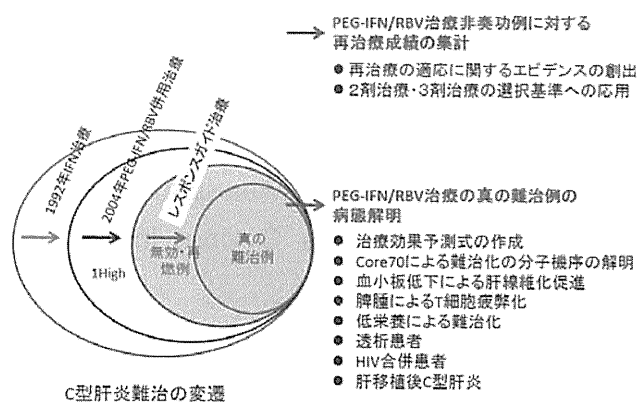
- (1) 日本における PEG-IFN/RBV 再治療の指針作成
- (2) 肝疾患に合併する血小板減少、脾腫、低栄養状態の病態形成上の意義の解明
- (3) 移植後 C 型肝炎、透析患者、HIV 合併例治療の推進

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

1) Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Inoue Y, Igura T, Mochizuki K, Imanaka K, Kaneko A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Nagase T, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Yoshida Y, Tatsumi T, Ohkawa K, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Ribavirin dose reduction raises relapse rate dose-dependently in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin. **J Viral Hepat** **16:586-94,2009**. 2) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Kurokawa M, Igura T, Mochizuki K, Imanaka K, Yamada A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Inoue A, Imai Y, Kato M, Yoshida Y, Tatsumi T, Ohkawa K, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Pegylated interferon alpha-2b (Peg-IFN alpha-2b) affects early virologic response dose-dependently in patients with chronic hepatitis C genotype 1 during treatment with Peg-IFN alpha-2b plus ribavirin. **J Viral Hepat** **16:578-85,2009**. 3) Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Hagiwara H, Oshita M, Mita E, Fukui H, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Inoue A, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Hoshui A, Ishida H, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Factors affecting efficacy in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin: reducing drug doses has no impact on rapid and sustained virological responses. **J Viral Hepat** **17: 336-44,2010**. 4) 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. Platelets regulate liver fibrosis through a platelet-derived hepatocyte growth factor and c-Met pathway. **Gastroenterology** **138: 2487-98,2010**. 5) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Fukui H, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Indications and limitations for aged patients with chronic hepatitis C in pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy. **J Hepatol** **54: 604-11,2011**. 6) Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Fukuda K, Mita E, Haruna Y, Inoue A, Imai Y, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Amino acid substitution in the core protein has no impact on relapse in hepatitis C genotype 1 patients treated with peginterferon and ribavirin. **J Med Virol** **83:419-27,2011**. 7) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Imanaka K, Yamada A, Oshita M, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Nagase T, Inui Y, Hijioka T, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Imai Y, Kato M, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Ishida H, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. The efficacy of extended treatment with pegylated interferon plus ribavirin in patients with HCV genotype 1 and slow virologic response in Japan. **J Gastroenterol** **46:944-52,2011**. 8) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Fukui H, Hijioka T, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Hayashi E, Kato M, Hosui A, Miyagi T, Ishida H, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Efficacy of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan. **J Gastroenterol** **46: 1031-1037, 2011**. 9) Hiramatsu N, Inoue Y, Oze T, Kurashige N, Yakushijin T, Mochizuki K, Miyagi T, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Oshita M, Mita E, Hagiwara H, Inui Y, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Hayashi N. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for hepatitis C patients with normal ALT levels: a matched case-control study. **J Gastroenterol (in press)**. 10) Oze T, Hiramatsu N, Song C, Yakushijin T, Iio S, Doi Y, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Hayashi E, Kato M, Miyazaki M, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. Reducing Peg-IFN doses causes later virologic response or no response in HCV genotype 1 patients treated with Peg-IFN alfa-2b plus ribavirin. **J Gastroenterol (in press)**. 11) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region of genotype 1b are the important predictor of severe insulin resistance in patients without cirrhosis and diabetes mellitus. **J Med Virol** **81:1032-9,2009**. 12) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. A matched case-controlled study of 48 and 72 weeks of peginterferon plus ribavirin combination therapy in patients infected with HCV genotype 1b in Japan: amino acid substitutions in HCV core region as predictor of sustained virological response. **J Med Virol** **81:452-8,2009**. 13) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region of genotype 1b affect very early viral dynamics during treatment with telaprevir,

peginterferon, and ribavirin. **J Med Virol 82:575-82,2010.** 14) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Nakamura Y, Kumada H. Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. **Hepatology 52:421-9,2010.** 15) Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, Ishibashi H. Impact of early viral kinetics on pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin therapy in Japanese patients with genotype 2 chronic hepatitis C. **J Viral Hepat 16:346-51,2009.** 16) Yasui K, Harano Y, Mitsuyoshi H, Tsuji K, Endo M, Nakajima T, Minami M, Itoh Y, Zen Y, Nakanuma Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Steatosis and hepatic expression of genes regulating lipid metabolism in Japanese patients infected with hepatitis C virus. **J Gastroenterol 45:95-104,2010.** 17) 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 50:1727-37,2009.** 18) Ohira M, Ishiyama K, Tanaka Y, Daskali 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.** 19) 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.** 20) Suda G, Sakamoto N, Itsui Y, Nakagawa M, Mishima K, Onuki-Karakama Y, Yamamoto M, Funaoka Y, Watanabe T, Kiyohashi K, Nitta S, Azuma S, Kakinuma S, Tsuchiya K, Imamura M, Hiraga N, Chayama K, Watanabe M. IL-6-mediated intersubgenotypic variation of interferon sensitivity in hepatitis C virus genotype 2a/2b chimeric clones. **Virology 407:80-90,2010.** 21) Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Izumi N. Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. **Hepatology 52:518-27,2010.** 22) Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Honda M, Sugiyama M, Matsuura K, Sugauchi F, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Sakai A, Kaneko S, Ito K, Masaki N, Tokunaga K, Izumi N, Mizokami M. Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors. **J Hepatol (in press)** 23) 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.** 24) M Honda, M Nakamura, M Tateno, A Sakai, T Shimakami, T Shirasaki, T Yamashita, K Arai, T Yamashita, Y Sakai, S Kaneko. Differential interferon signaling in liver lobule and portal area cells under treatment for chronic hepatitis C. **J Hepatol 53:817-26,2010.** 25) M Honda, A Sakai, T Yamashita, Y Nakamoto, E Mizukoshi, Y Sakai, T Yamashita, M Nakamura, T Shirasaki, K Horimoto, Y Tanaka, K Tokunaga, M Mizokami, S Kaneko; Hokuriku Liver Study Group. Hepatic ISG expression is associated with genetic variation in IL28B and the outcome of IFN therapy for chronic hepatitis C. **Gastroenterology 139:499-509,2010.** 26) M Honda, K Takehana, A Sakai, Y Tagata, T Shirasaki, S Nishitani, T Muramatsu, T Yamashita, Y Nakamoto, E Mizukoshi, Y Sakai, T Yamashita, M Nakamura, T Shimakami, M Yi, SM Lemon, T Suzuki, T Wakita, S Kaneko; Hokuriku Liver Study Group. Malnutrition Impairs Interferon Signaling through mTOR and FoxO pathways in Patients with Chronic Hepatitis C. **Gastroenterology 141:128-40,2011.** 27) Tomimaru Y, Nagano H, Eguchi H, Kobayashi S, Marubashi S, Wada H, Tanemura M, Umeshita K, Hiramatsu H, Takehara T, Doki Y, Mori M. Effects of preceding interferon therapy on outcome after surgery for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. **J Surg Oncol 102:308-14,2010.**

VII. III (3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～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～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. The Bcl-xL inhibitor, ABT-737, efficiently induces apoptosis and suppresses growth of hepatoma cells in combination with sorafenib. **Hepatology 52: 1310-1321, 2010.**
2. ***Thrombocytopenia exacerbates cholestasis-induced liver fibrosis in mice. Gastroenterology 138: 2487-2498, 2010.***
3. Sorafenib inhibited the shedding of MICA on hepatocellular carcinoma cells by downregulating ADAM9. **Hepatology 51: 1264-1273, 2010.**
4. The let-7 family of microRNAs negatively regulates Bcl-xL expression and potentiates sorafenib-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma. **J Hepatol 52: 698-704, 2010.**
5. BH3-only protein Bid participates in the Bcl-2 network in healthy liver cells. **Hepatology 50: 1972-1980, 2009.**
6. Anti-cancer therapy inhibits MICA ectodomain shedding by downregulating ADAM10 expression in hepatocellular carcinoma. **Cancer Res 69: 8050-8057, 2009.**
7. Mcl-1 and Bcl-xL cooperatively maintain integrity of hepatocytes in developing and adult murine liver. **Hepatology 50: 1217-1226, 2009.**
8. Declining incidence of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan, from 1990 to 2003. **Ann Intern Med 148: 820-826, 2008.**
9. Signal transducer and activator of transcription 3 signaling within hepatocytes attenuates systemic inflammatory response and lethality in septic mice. **Hepatology 46: 1564-1573, 2007.**
10. Intrahepatic delivery of α -galactosylceramide-pulsed dendritic cells suppresses liver tumor. **Hepatology 45: 22-30, 2007.**
11. 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.**
12. Concanavarin A injection activates intrahepatic innate immune cells to provoke an anti-tumor effect in murine liver. **Hepatology 40: 1190-1196, 2004.**

13. Hepatocyte-specific disruption of Bcl-xL leads to continuous hepatocyte apoptosis and liver fibrotic responses. **Gastroenterology 127: 1189-1197, 2004.**
14. 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.**
15. 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.**
16. 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.**
17. 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.**
18. Suppression of Bcl-xL deamidation in human hepatocellular carcinomas. **Cancer Res 63: 3054-3057, 2003.**
19. 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.**
20. Administration of interleukin-12 enhances the therapeutic efficacy of dendritic cell-based tumor vaccines in mouse hepatocellular carcinoma. **Cancer Res 61:7563-7567, 2001.**
21. 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）
- 「2010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22年3月、主任 熊田博光、申請者は班員として参画）

・平成24年度 肝炎等克服緊急対策研究事業への新規研究課題の応募状況

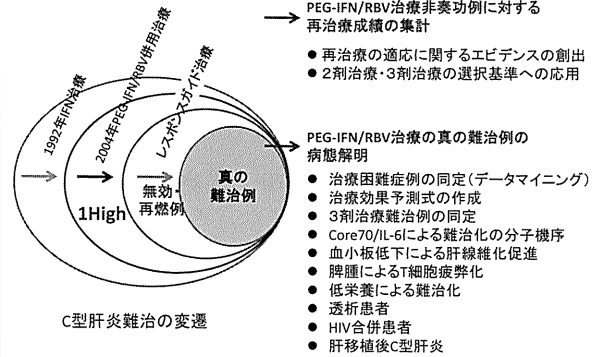
※申請している場合は、申請課題名を記載して下さい。

なし

厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業
「C型肝炎難治症例の病態解明と
抗ウイルス治療に関する研究」
(H21-肝炎-一般-005)

研究代表者
竹原徹郎

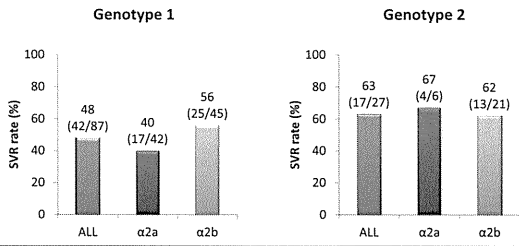
C型肝炎難治症例の病態と対策



日本における
Peg-IFN/RBV再治療効果

全国登録施設

- 京都府立医科大学 6例
- 国立病院機構大阪医療センター 20例
- 東京医科歯科大学 13例
- 虎の門病院 9例
- 新小倉病院 10例
- 大阪大学 57例
- 計 115例

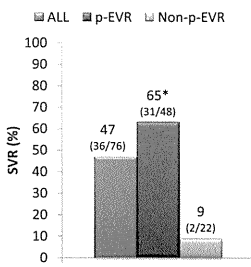


Gr1: 再治療におけるSVRに関する因子(単変量解析)

Factor	SVR	Non-SVR	p value
Number	42	45	
Age (y.o)	60.3 ± 7.0	59.9 ± 9.6	0.73
Sex: male / female	25 / 17	22 / 23	0.32
Serum HCV RNA (Log IU/ml)	5.8 ± 1.6	6.4 ± 0.6	0.13
Serum HCV RNA: <5log / ≥5log	11 / 26	0 / 43	<0.001
White blood cells (/mm ³)	4677 ± 1025	4566 ± 1763	0.37
Neutrophils (/mm ³)	2415 ± 813	2259 ± 1301	0.20
Hemoglobin (g/dl)	13.6 ± 1.6	13.4 ± 1.8	0.73
Platelets (×10 ⁴ /mm ³)	16.8 ± 5.7	16.3 ± 6.7	0.42
ALT (IU/l)	68 ± 68	78 ± 75	0.45
IL28B SNP: TT / TG	18 / 4	9 / 7	0.15
ITPA SNP: CC / CA	13 / 4	7 / 4	0.67
Core 70: wild / mutant	5 / 4	6 / 7	1.00
Core 91: wild / mutant	7 / 3	8 / 5	1.00
ISDR: 0-1 / 2-	9 / 0	6 / 1	0.44
Peg-IFN: α2a / α2b	17 / 25	25 / 20	0.16
Peg-IFN dose (μg/kg/week): α2a	2.89 ± 0.75	2.74 ± 0.69	0.69
Peg-IFN dose (μg/kg/week): α2b	1.25 ± 0.39	1.20 ± 0.32	0.59
Ribavirin dose (mg/kg/day)	9.30 ± 2.70	9.64 ± 3.20	0.51
1 st . Treatment viral response: p-EVR; +/-	34 / 2	20 / 20	<0.001
2 nd . Treatment viral response: ≥2w VR; +/-	36 / 5	18 / 27	<0.001

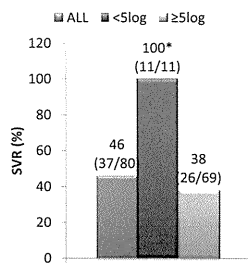
Gr1: 再治療におけるSVRに関する因子

前治療時p-EVR達成の有無別



(* , p<0.0001; Chi-square test)

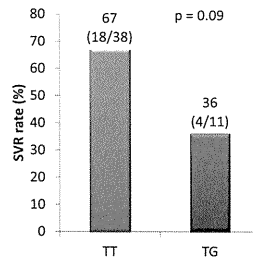
再治療時HCV RNA量別



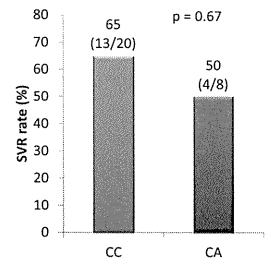
(* , p=0.001; Chi-square test)

Gr1: 再治療におけるSVRに関する因子

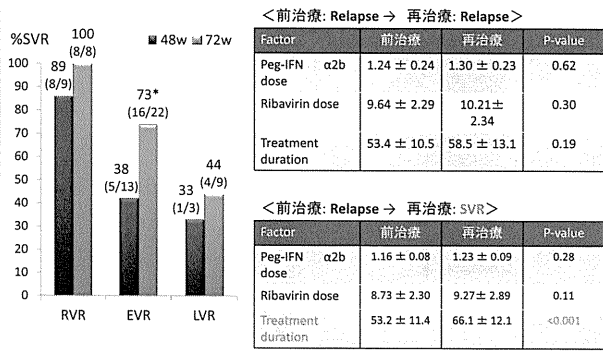
IL28B



ITPA



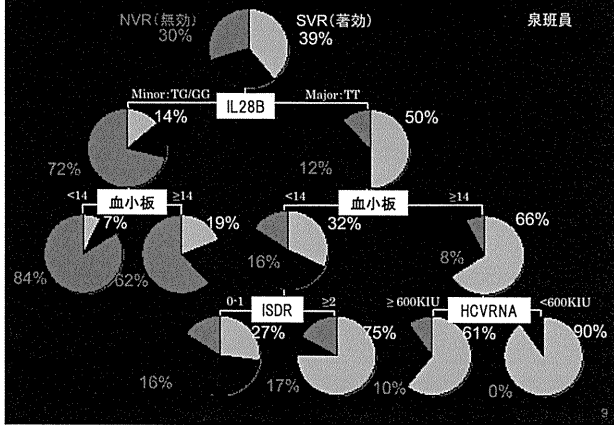
Gr1: 再治時の反応性別治療期間の影響



PEG-IFN/RBV治療非著効例に対する再治療効果

- Genotype 1
 - > 再治療での着効率は47%であった。
 - > 初回治療p-EVR達成例では再治療効果が得られやすく、再治療の良い適応であると考えられる。
 - > 再治療開始時低ウイルス量 (<5Log IU/ml) では着効が得られやすい。
 - > 初回治療再燃例での再治療において、初回治療に比しRBV投与量が増加し、投与期間が延長した症例では着効が得られやすい。
 - > 再治療時には、EVRを達成しても72週治療のほうが48週治療に比しSVR率が良好である。
- Genotype 2
 - > 再治療での着効率は63%であった。
- 再治療前の脾摘や脾臓塞栓術により、血球数が増加し、再治療中の薬剤投与量が維持され、着効が得られる可能性が示唆された。

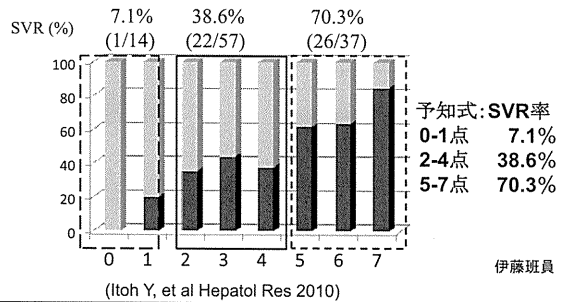
ホスト・ウイルス因子による治療効果予測モデル



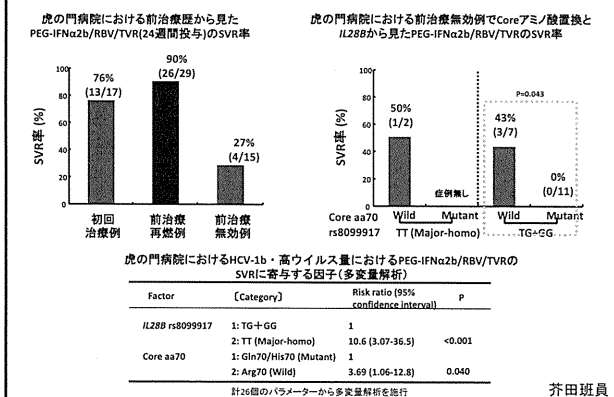
非専門医のための治療前治療効果予知式の作成

健康保険適応内の検査で、初診時の1B高ウイルス量の患者へのPEG-IFN/RBV併用療法の効果予測

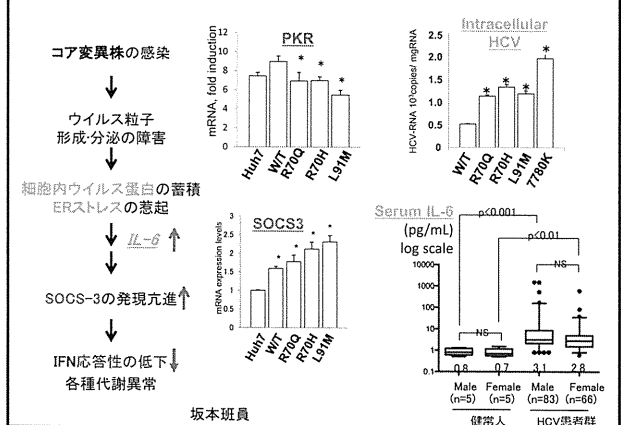
Male (2) + HCV RNA 1,000 KIU_≥ (3) + 60 Y.O._≥ (1) + PLT 15 x 10⁴_≤ (1)

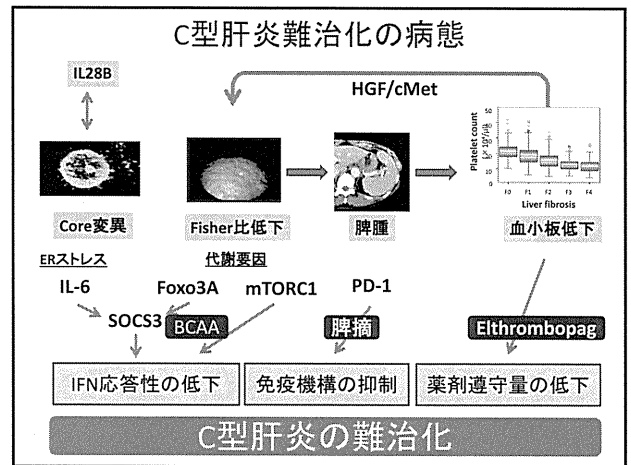
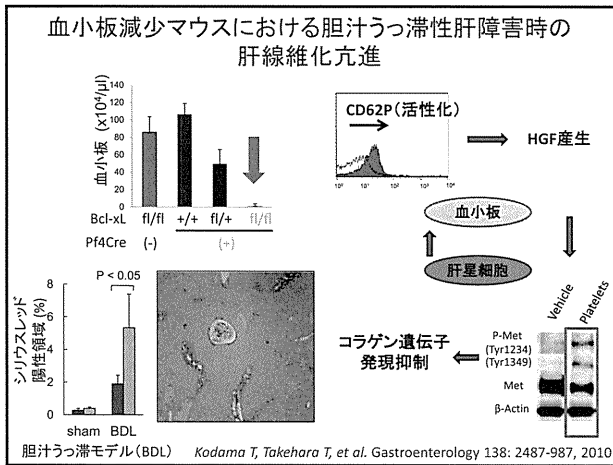
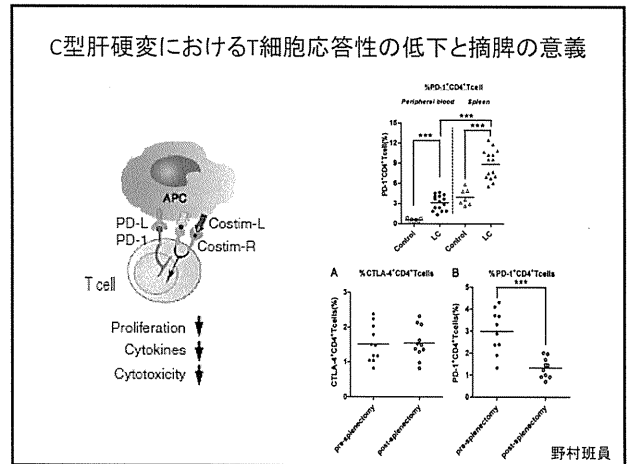
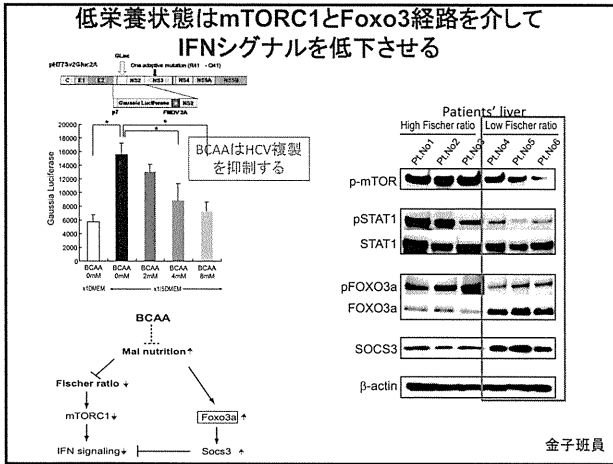


Peg-IFN/RBV/TVR治療



コア変異株の治療抵抗性の機序





平成 23 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

予定期間：H21 年度から H23 年度まで

研究代表者：金子 奈穂子

所属研究機関：公立大学法人 名古屋市立大学

所属部局：大学院医学研究科

職名：助教

年次別研究費(交付決定額)：

1 年目 20,000,000 円 2 年目 20,000,000 円 3 年目 18,400,000 円 計 58,400,000 円

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評価に要する臨床データは世界的にも非常に乏しい。
- (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法の確立により、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. 3 年間の研究成果

・研究代表者

- (1) IFN α / β 長期投与モデルマウスを作製し、抑うつ行動の誘発における両者の用量依存性の差異の検出に成功
- (2) IFN α 長期投与により海馬神経前駆細胞の増殖抑制と新生ニューロンの減少が生じ、海馬における炎症性サイトカイン発現が亢進すること、IFN β ではこの作用が軽減されることを明示
- (3) IFN α を投与すると海馬のミクログリアが活性化すること、及び、これを抑制するミノサイクリンの同時投与により、IFN α が誘発する抑うつ行動・ニューロン新生抑制・炎症性サイトカイン上昇を全て抑制できることを発見
- (4) 霊長類(マーモセット) PEG-IFN α 投与モデルを作製し、アクティグラフを用いた行動学的変化の検出に成功
- (5) 霊長類モデルにおいて、PEG-IFN α 投与による海馬神経幹細胞のニューロン産生能の低下の検出に成功

・研究分担者(中島欽一)：ミクログリアに発現し内在性 IFN シグナルを活性化する Toll 様受容体が神経細胞死の促進または海馬神経幹細胞の増殖抑制に関与することを示唆するデータを取得

・研究分担者(等誠司)：IFN による神経幹細胞の減少を気分安定薬または抗うつ薬の同時投与により阻止

・研究分担者(岡野栄之)：神経幹細胞の性質維持と分化の調節における ATP および Sox21 の機能を解明

・研究分担者(鶴飼渉)：IFN 投与症例における血中 BDNF 値の低下とうつ病発症の相関を発見

・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・日野啓輔・野村秀幸)

(1) PEG-IFN/RBV または IFN β 療法を施行された症例(全国 10 施設)に対し、抑うつ症状(自記式うつ病評価尺度 BDI-II)と睡眠状況(ピッツバーグ睡眠質問表 PSQI)を調査し、経時変化を追跡(前向き研究)。うつ病発症に先行して抑うつ及び睡眠障害が出現することと、それらの頻度が IFN β 療法において低いことを発見。

(2) IFN 治療を施行された 250 例(全国 15 施設)に対し、うつ病に関するアンケート調査(後ろ向き研究)を施行。過去の IFN 治療によりうつ病と診断された 69 例及び、うつ病を発症しなかった 181 例を対象としてゲノムワイド関連解析(GWAS)を実施し、細胞増殖やうつ病に関連する複数の候補 SNPs を同定

(3) 上述の前向き研究 156 例及び後ろ向き研究でうつ病を発症した 53 例に対し、うつ病発症との関連が指摘されているセロトニントランスポーター遺伝子多型の解析を施行し、欧米諸国における報告との差異を発見。

IV. 今後考えられる新たな課題

(1) げっ歯類モデルで明らかにした IFN 誘発性抑うつ状態及び神経幹細胞機能障害のメカニズムとその予防法について、霊長類を用いた有用性の検討

- (2) 前向き研究症例について経時的解析を完了し、IFN 投与中のうつ病発症の可能性を的確に予測する因子を同定
 (3) ゲノムワイド関連解析 (GWAS) 及びセロトニン関連遺伝子多型解析により得られたうつ病発症に関連する可能性のある遺伝子多型について詳細に検討

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 誘発性うつ病に対し新規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 療法開始早期にうつ病発症リスクの高い患者を検出することが可能となり、早期介入により治療完遂率を向上させることができる。
 (3) IFN 誘発性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選択肢を提示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。
 (4) 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)

H21-22 年度研究代表者：澤本和延、H23 年度研究代表者：金子奈穂子 (H21-22 年度は研究分担者)

1) 研究発表

- Sawada M, Kaneko N, Inada H, Wake H, Kato Y, Yanagawa Y, Kobayashi K, Nemoto T, Nabekura J, Sawamoto K. Sensory input regulates spatial and subtype-specific patterns of neuronal turnover in the adult olfactory bulb. *J Neurosci* 31:11587-11596, 2011.
- Sawamoto, K., Hirota, Y., Alfaro-Cervello, C., Soriano-Navarro, M., He, X., Hayakawa-Yano, Y., Yamada, M., Hikishima, K., Tabata, H., Iwanami, A., Nakajima, K., Toyama, Y., Itoh, T., Alvarez-Buylla, A., Garcia-Verdugo, J.M., and Okano, H. Cellular composition and organization of the subventricular zone and rostral migratory stream in the adult and neonatal common marmoset brain. *J Comp Neurol* 519(4), 690-713, 2011.
- Kaneko, N., Marin, O., Koike, M., Hirota, Y., Uchiyama, Y., Wu, J.Y., Lu, Q., Tessier-Lavigne, M., Alvarez-Buylla, A., Okano, H., Rubenstein, J.L., and Sawamoto, K. New Neurons Clear the Path of Astrocytic Processes for Their Rapid Migration in the Adult Brain. *Neuron* 67, 213-223, 2010.
- Ikeda, M., Hirota, Y., Sakaguchi, M., Yamada, O., Kida, Y.S., Ogura, T., Otsuka, T., Okano, H., and Sawamoto, K. Expression and Proliferation-Promoting Role of Diversin in the Neuronally Committed Precursor Cells Migrating in the Adult Mouse Brain. *Stem Cells* 28(11), 2017-26, 2010.
- Hirota, Y., Meunier, A., Huang, S., Shimosawa, T., Yamada, O., Kida, Y.S., Inoue, M., Ito, T., Kato, H., Sakaguchi, M., Sunabori, T., Nakaya, M.A., Nonaka, S., Ogura, T., Higuchi, H., Okano, H., Spassky, N., and Sawamoto, K. Planar polarity of multiciliated ependymal cells involves the anterior migration of basal bodies regulated by non-muscle myosin II. *Development* 137, 3037-3046, 2010.
- Kojima, T., Hirota, Y., Ema, M., Takahashi, S., Miyoshi, I., Okano, H., and Sawamoto, K. Subventricular zone-derived neural progenitor cells migrate along a blood vessel scaffold toward the post-stroke striatum. *Stem Cells* 28, 545-554, 2010.
- Kaneko N, Sawamoto K. Adult neurogenesis and its alteration under pathological conditions. *Neurosci Res* 63(3), 155-64, 2009.

研究分担者 (竹内浩)

1) 研究発表

- 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 Psychiatr Scand* 119: 290-297, 2009.

研究分担者 (田中靖人)

1) 研究発表

- Tanaka Y, Kurosaki M, Nishida N, Sugiyama M, Matsuura K, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsushashi H, Nishiguchi S, Hino K, Hige S, Itoh Y, Tanaka E, Mochida S, Honda M, Hiasa Y, Koike A, Sugauchi F, Kaneko S, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association study identified ITPA/DDR1G1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum Mol Genet* 20(17):3507-16, 2011.

研究分担者 (野尻俊輔)

1) 研究発表

- Kusakabe A, Tanaka Y, Inoue M, Kurbanov F, Tatematsu K, Nojiri S, Joh T, Tsugane S, Mizokami M. A population-based cohort study for the risk factors of HCC among hepatitis B virus mono-infected subjects in Japan. *J Gastroenterol.* 46(1):117-24, 2011.

3) 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)

- うつ病の傾向が軽い抑うつ状態の早期発見と治療介入が大切であり精神科ドクターとの連携が必要である。また普段より B D I - I I などの問診を活用していくことが早期発見につながる。

研究分担者 (島田昌一)

1) 研究発表

- Nakamura Y, Ishida Y, Yamada T, Shimada S. Anticancer drug irinotecan inhibits homomeric 5-HT(3A) and heteromeric 5-HT(3AB) receptor responses. *Biochem Biophys Res Commun.* in press

研究分担者（早川達郎）

1) 研究発表

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(5) : 437-442, 2009.

研究分担者（今村雅俊）

1) 研究発表

正木尚彦、西村崇、忌部航、山田晃弘、柳瀬幹雄、矢野公士、伊藤清顕、今村雅俊、伊東和樹、宣保行雄、垣内雅彦、川上由育、川上広育、畠山重秋、小松真史、金守良、八橋弘、泉並木、野村秀幸、西原利治、中尾春壽、米田政志、平松直樹、林紀夫、溝上雅史 ペグインターフェロン治療における診療アクセスの改善策に関する多施設共同研究～前向き研究と後ろ向き研究からの考察～ 肝臓 51(7) :348-360, 2010.

研究分担者（日野啓輔）

1) 研究発表

Ito K, Higami K, Masaki N, Sugiyama M, Mukaide M, Saito H, Aoki Y, Sato Y, Imamura M, Murata K, Nomura H, Hige S, Adachi H, Hino K, Yatsushashi H, Orito E, Kani S, Tanaka Y, Mizokami M. The rs8099917 polymorphism, when determined by a suitable genotyping method, is a better predictor for response to pegylated alpha interferon/ribavirin therapy in Japanese patients than other single nucleotide polymorphisms associated with interleukin-28B. *J Clin Microbiol.* 49:1853-60, 2011.

2) 知的財産権の取得及び申請状況

「C型慢性肝炎に治療効果を予測する一塩基多型(SNP)」を岡山大学と共同で申請中

3) 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）

1. C型慢性肝炎治療のコンセンサス作成

2. C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の副作用・合併症を予測し、高齢者に対しても安全で有効性の高い治療が提供できる

研究分担者（岡野栄之）

1) 研究発表

Ishizuka K, Kamiya A, Oh EC, Kanki H, Sehadi S, Robinson J, Murdoch H, Dunlop AJ, Kubo KI, Furukori K, Huang B, Zeledon M, Hayashi-Takagi A, Okano H, Nakajima K, Houslay MD, Katsanis N, Sawa A. :DISC1-dependent switch from progenitor proliferation to migration in the developing cortex. *Nature.* 473(7345):92-96, 2011.

Sasaki E, Suemizu H, Shimada A, Hanazawa K, Oiwa R, Kamioka M, Sotomaru Y, Hirakawa R, Eto T, Shiozawa S, Maeda T, Ito R, Kito C, Yagihashi C, Kawai K, Miyoshi H, Tanioka Y, Tamaoki N, Habu S, Okano H and Nomura T. : Efficient generation of transgenic nonhuman primates using common marmoset embryos. *Nature*, 459(7246):523-527, 2009. (*H. Okano is the corresponding author in this paper)

2) 知的財産権の取得及び申請状況

「神経幹細胞の増殖抑制剤」、出願番号：アメリカ 11/704,185、特許番号：特許査定（2009.9.29）、出願人：学校法人慶應義塾、（独）産業技術総合研究所、発明者：岡野栄之、坂口昌徳、澤本和延、平林淳

研究分担者（中島欽一）

1) 研究発表

Juliandi B., Abematsu M. & Nakashima K. Epigenetic regulation in neural stem cell differentiation. *Dev Growth Differ* 52, 493-504, 2010.

2) 知的財産権の取得及び申請状況

「形質転換動物及び形質転換細胞、並びにそれらの利用」特願 2010-181449 発明者：河野憲二・斉藤美知子・中島欽一・古川智久 出願 2010年8月13日

研究分担者（等誠司）

1) 研究発表

Espinosa-Jeffrey A., Hitoshi S., Zhao P., Awosika O., Agbo C., Olaniyan E., Garcia J., Valera R., Thomassian A., Chang-Wei R., Yamaguchi M., de Vellis J., Ikenaka K. Functional central nervous system myelin repair in an adult mouse model of demyelination caused by proteolipid protein overexpression. *J Neurosci Res* 88: 1682-1694, 2010.

研究分担者（鶴飼渉）

1) 研究発表

Kashem MA, Ummehany R, Ukai W, Hashimoto E, Saito T, Mcgregor IS, Matsumoto I. Effects of typical (haloperidol) and atypical (risperidone) antipsychotic agents on protein expression in rat neural stem cells. *Neurochem Int* 55(7):558-65, 2009.

研究協力者（野村秀幸）

1) 研究発表

Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, Yamashita N, Oohashi S, Nishiura S. Occurrence of clinical depression during combination therapy with pegylated interferon alpha or natural human interferon beta plus ribavirin. *Hepato Res* : 2011(in press).

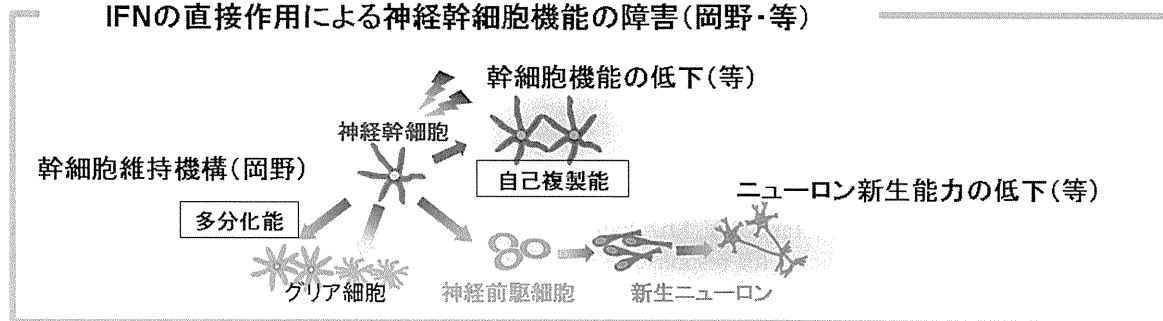
3) 研究課題の実施を通じた政策提言（寄与した指針又はガイドライン等）

B型肝炎、C型肝炎治療のガイドライン作成に寄与

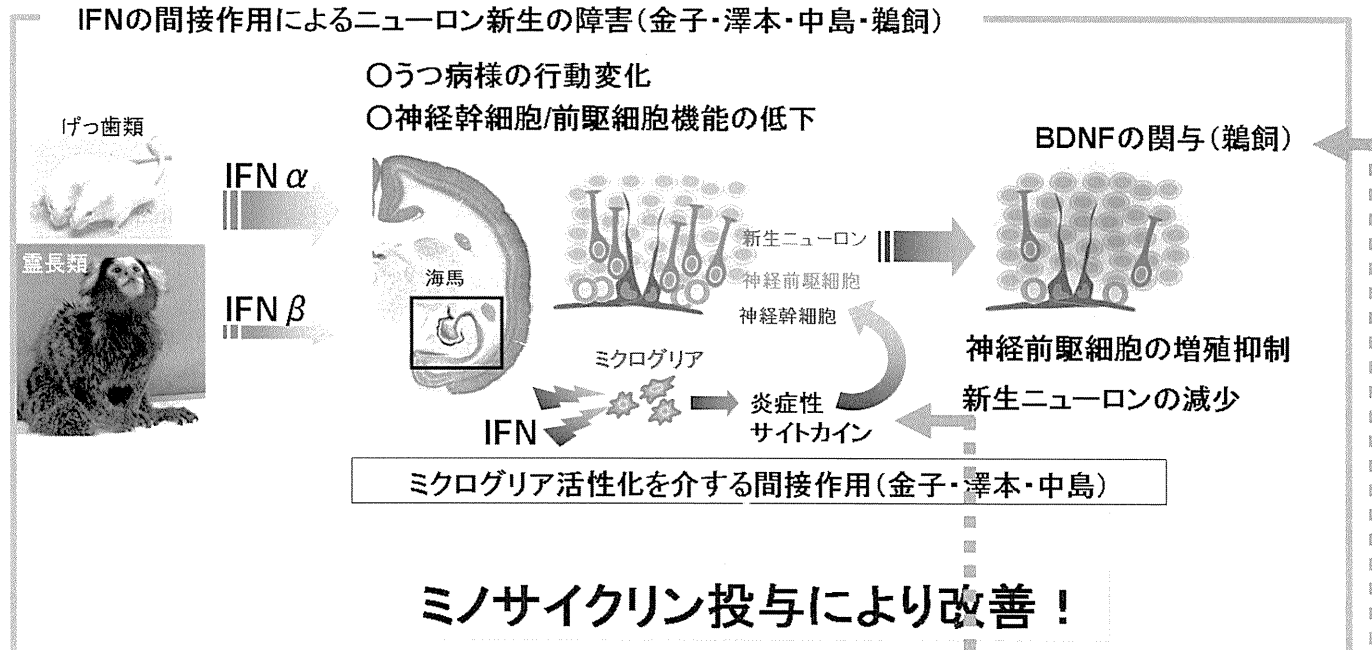
Ⅶ. Ⅲ (3年間の研究成果)の概要図等

基礎研究(金子・澤本・中島・等・岡野・鶴飼)

IFNの直接作用による神経幹細胞機能の障害(岡野・等)



IFNの間接作用によるニューロン新生の障害(金子・澤本・中島・鶴飼)

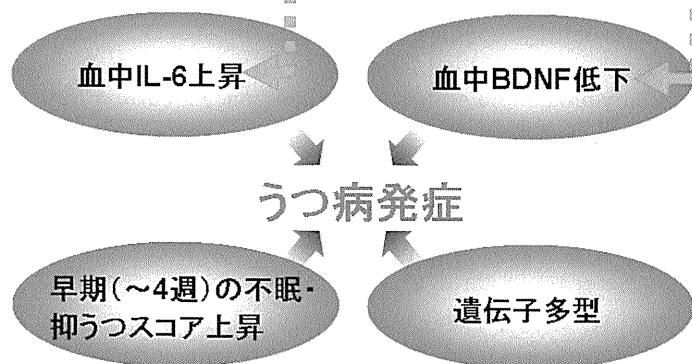


臨床研究(竹内・田中・野尻・今村・早川・島田・日野・野村)

前向き研究(10施設)
 抑うつ・不眠の経時的解析
 ・うつ病評価尺度(BDI-II)
 ・睡眠障害評価尺度(PSQI)
 精神科半構造化面接
 脳MRI
 炎症性サイトカイン濃度

後ろ向き研究(15施設)
 IFN療法中のうつ病発症
 (あり・なし)

血中BDNF濃度変化
 遺伝子多型解析
 ・ゲノムワイド関連解析
 ・セロトントランスポーター関連遺伝子解析



●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

2002. 5-2004. 1 : 山梨大学医学部・精神神経医学講座・医員
 2003. 4-2007. 3 : 山梨大学大学院・医学工学総合教育部・博士課程 (先進医療科学専攻)
 2005. 4-2007. 3 : 慶應義塾大学医学部生理学教室 (共同研究員)
 2007. 4-2009-3 : 井上科学財団 井上フェロー (名古屋市立大学大学院医学研究科再生医学分野)
 2009. 4-現在 : 名古屋市立大学大学院医学研究科再生医学分野 (助教)

・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)
 内山安男 (順天堂大学・医学部解剖学講座・教授)
 岡野栄之 (慶應義塾大学医学部生理学教室・教授)
 神庭重信 (九州大学・精神病態医学・教授)
 澤本和延 (名古屋市立大学・医学研究科再生医学・教授)
 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)
 廣田ゆき (慶應義塾大学医学部解剖学教室・助教)
 古川壽亮 (名古屋市立大学・医学研究科精神科・教授)

・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

【原著論文(英文)】

(H21-22 研究代表者澤本和延と H23 年度研究代表者金子奈穂子のすべてを含む)

- 1) Kishimoto N, Shimizu K and Sawamoto, K. Neuronal regeneration in a zebrafish model of adult brain injury. *Disease Models Mechanisms* in press
- 2) Yamane J, Ishibashi S, Sakaguchi M, Kuroiwa T, Kanemura Y, Nakamura M, Miyoshi H, Sawamoto K., Toyama Y, Mizusawa H and Okano H. Transplantation of human neural stem/progenitor cells overexpressing Galectin-1 improves functional recovery from focal brain ischemia in the Mongolian gerbil. *Mol Brain* 4:35, 2011.
- 3) Sawada M, Kaneko N, Inada H, Wake H, Kato Y, Yanagawa Y, Kobayashi K, Nemoto T, Nabekura J and Sawamoto K. *Sensory input regulates spatial and subtype-specific patterns of neuronal turnover in the adult olfactory bulb. J Neurosci* 31:11587-11596, 2011.
- 4) Kishimoto N, Alfaro-Cervello C, Shimizu K, Asakawa K, Urasaki A, Nonaka S, Kawakami K, Garcia-Verdugo JM and Sawamoto K. Migration of neuronal precursors from the telencephalic ventricular zone into the olfactory bulb in adult zebrafish. *J Comp Neurol* 519:3549-3565, 2011.
- 5) Kato S, Aoyama M, Kakita H, Hida H, Kato I, Ito T, Goto T, Hussein MH, Sawamoto K and Togari H, Asai K. Endogenous erythropoietin from astrocyte protects the oligodendrocyte precursor cell against hypoxic and reoxygenation injury. *J Neurosci Res* 89:1566-1574, 2011.
- 6) Wang Y, Kaneko N., Asai N, Enomoto A, Isotani-Sakakibara M, Kato T, Asai M, Murakumo Y, Ota H, Hikita T, Namba T, Kuroda K, Kaibuchi K, Ming GL, Song H, Sawamoto K and Takahashi M. Girdin is an intrinsic regulator of neuroblast chain migration in the rostral migratory stream of the postnatal brain. *J Neurosci* 31:8109-8122, 2011.
- 7) Imaizumi Y, Sakaguchi M, Morishita T, Ito M, Poirier F, Sawamoto K and Okano H. Galectin-1 is expressed in early-type neural progenitor cells and down-regulates neurogenesis in the adult hippocampus. *Mol Brain* 4:7, 2011.
- 8) Sawamoto, K., Hirota, Y., Alfaro-Cervello, C., Soriano-Navarro, M., He, X., Hayakawa-Yano, Y., Yamada, M., Hikishima, K., Tabata, H., Iwanami, A., Nakajima, K., Toyama, Y., Itoh, T., Alvarez-Buylla, A., Garcia-Verdugo, J.M., and Okano, H. *Cellular composition and organization of the subventricular zone and rostral migratory stream in the adult and neonatal common marmoset brain. J Comp Neurol* 519:690-713, 2011.
- 9) Shimada, M., Haruta, M., Niida, H., Sawamoto, K., and Nakanishi, M.

- PP1g is a phosphatase responsible for dephosphorylation of histone H3 at threonine 11 after DNA damage. *EMBO Rep* 11:883-889, 2010.
- 10) Ikeda, M., Hirota, Y., Sakaguchi, M., Yamada, O., Kida, Y.S., Ogura, T., Otsuka, T., Okano, H., and Sawamoto, K. *Expression and Proliferation-Promoting Role of Diversin in the Neuronally Committed Precursor Cells Migrating in the Adult Mouse Brain.* *Stem Cells* 28:2017-2026, 2010.
- 11) Kaneko, N., Marin, O., Koike, M., Hirota, Y., Uchiyama, Y., Wu, J.Y., Lu, Q., Tessier-Lavigne, M., Alvarez-Buylla, A., Okano, H., Rubenstein, J.L., and Sawamoto, K. *New Neurons Clear the Path of Astrocytic Processes for Their Rapid Migration in the Adult Brain.* *Neuron* 67, 213-223, 2010.
- 12) Hirota, Y., Meunier, A., Huang, S., Shimosawa, T., Yamada, O., Kida, Y.S., Inoue, M., Ito, T., Kato, H., Sakaguchi, M., Sunabori, T., Nakaya, M.A., Nonaka, S., Ogura, T., Higuchi, H., Okano, H., Spassky, N., and Sawamoto, K. *Planar polarity of multiciliated ependymal cells involves the anterior migration of basal bodies regulated by non-muscle myosin II.* *Development* 137, 3037-3046, 2010.
- 13) Guirao, B., Meunier, A., Mortaud, S., Aguilar, A., Corsi, J.M., Strehl, L., Hirota, Y., Desoeuvre, A., Boutin, C., Han, Y.G., Mirzadeh, Z., Cremer, H., Montcouquiol, M., Sawamoto, K., and Spassky, N. *Coupling between hydrodynamic forces and planar cell polarity orients mammalian motile cilia.* *Nat Cell Biol* 12, 341-350, 2010.
- 14) Sakaguchi, M., Imaizumi, Y., Shingo, T., Tada, H., Hayama, K., Yamada, O., Morishita, T., Kadoya, T., Uchiyama, N., Shimazaki, T., Kuno, A., Poirier, F., Hirabayashi, J., Sawamoto, K., and Okano, H. *Regulation of adult neural progenitor cells by Galectin-1/beta1 Integrin interaction.* *J Neurochem* 113, 1516-1524, 2010.
- 15) Oki, K., Kaneko, N., Kanki, H., Imai, T., Suzuki, N., Sawamoto, K., and Okano, H. *Musashi1 as a marker of reactive astrocytes after transient focal brain ischemia.* *Neurosci Res* 66, 390-395, 2010.
- 16) Mirzadeh, Z., Doetsch, F., Sawamoto, K., Wichterle, H., and Alvarez-Buylla, A. *The subventricular zone en-face: wholemount staining and ependymal flow.* *J Vis Exp*, <http://www.jove.com/index/details.stp?id=1938>, doi: 1910.3791/1938, 2010.
- 17) Kojima, T., Hirota, Y., Ema, M., Takahashi, S., Miyoshi, I., Okano, H., and Sawamoto, K. *Subventricular zone-derived neural progenitor cells migrate along a blood vessel scaffold toward the post-stroke striatum.* *Stem Cells* 28, 545-554, 2010.
- 18) Tamase, A., Muraguchia, T., Nakaa, 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.* 105 (46):18012-18017, 2009.
- 19) 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.
- 20) Suzuki, T., Miyamoto, H., Nakahari, T., Inoue, I., Suemoto, T., Jiang, b., Hirota, Y., Ito, 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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.

- 25) Kaneko N., Kudo K, Mabuchi T, Takemoto K, Fujimaki K, Wati H, Iguchi H, Tezuka H and Kanba S. Suppression of cell proliferation by interferon-alpha through interleukin-1 production in adult rat dentate gyrus. *Neuropsychopharmacology* 31(12):2619-26 2006.
- 26) 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.
- 27) Yamashima, 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) 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.
- 40) 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.
- 41) 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.
- 42) 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.
- 43) Yoshizaki, T., Inaji, M., Kouike, H., Shimazaki, T., Sawamoto. K., Ando, K., Date, I., Kobayashi, K., Suhara, T., Uchiyama, Y., and Okano, H. Yoshizaki, T., Inaji, M., Kouike, H., Shimazaki, T., Sawamoto. K., Ando, K., Date, I., Kobayashi, K., Suhara, T., Uchiyama, Y., Okano, H. Isolation and transplantation of dopaminergic neurons generated from mouse embryonic stem cells. *Neurosci Lett* 363 (1) : 33-37, 2004.
- 44) 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.
- 45) 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.

- 46) 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.
- 47) 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.
- 48) 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.
- 49) 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.
- 50) 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.
- 51) 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.
- 52) 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.
- 53) 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.
- 54) Taguchi, A., Sawamoto, K., Okano, H. Mutations modulating the Argos-regulated signaling pathway in Drosophila eye development. *Genetics* 154(4): 1639-1648, 2000.
- 55) 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.
- 56) 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.
- 57) 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.
- 58) 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.
- 59) 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.
- 60) 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.
- 61) 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.
- 62) 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.
- 63) 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.
- 64) 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.
- 65) 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.
- 66) 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.
- 67) 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.
- 68) 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.
- 69) 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.
- 70) 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.
- 71) 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.
- 72) 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.
- 73) 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.
- 74) 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.
- 75) 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.
- 76) 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.

【著書(英文)】

1. (Review) Sawada, M., Huang, S., Hirota Y., Kaneko, N. and Sawamoto, K. Neuronal migration in the adult brain. Ed. Seki, T., Sawamoto, K., Parent, J., Alvarez-Buylla, A. Neurogenesis in the adult brain. Springer, in press (編者・分担執筆) ※IとBk. 2の2冊
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, Simeone 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)

【著書(和文)】

1. 澤本和延. 第4章 成体ニューロン新生. 岡野栄之・出澤真理編 再生医療叢書 第7巻 神経系 朝倉書店 印刷中
2. 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)
3. 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. 編集/岡野栄之、岩坪威、佐谷秀行
4. 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)
5. 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)
6. 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)
7. 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)
8. 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)
 9. 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)
 10. 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)
 11. 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)
 12. 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)
 13. 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)
 14. 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)
 15. 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)
 16. 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)

【総説(英文)】

1. Kishimoto N and Sawamoto K. Planar polarity of ependymal cilia. Differentiation (in press), 2012.
2. Nakaguchi K, Masuda H, Kaneko N, Sawamoto K. Strategies for regenerating striatal neurons in the adult brain by using endogenous neural stem cells. *Neurol Res Int* 2011;898012,2011.
3. Kaneko N, Kako E, Sawamoto K. Prospects and limitations of using endogenous neural stem cells for brain regeneration. *Genes* 2011(2): 107-130,2011.
4. 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.
5. Kaneko, N. Sawamoto, K. Adult neurogenesis and its alteration under pathological conditions. *Neurosci Res* 63 (3): 155-164, 2009.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

【総説(和文)】

1. 太田晴子, 匹田貴夫, 祖父江和哉, 澤本和延. 脳卒中の再生医療に向けて. 循環器内科 68(4): 393-397, 2010.
2. 金子奈穂子, 澤本和延. 成体脳を移動する新生ニューロンは周囲のアストロサイトの形態を制御することにより移動経路を形成・維持している. ライフサイエンス新着論文レビュー <http://first.lifesciencedb.jp/archives/882>
3. 廣田ゆき, 澤本和延. 中枢神経系における繊毛の機能. 小児の脳神経 35(1): 11-14, 2010.
4. 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 28(10): 1016-1020, 2009.
5. 澤本和延. 脳に内在する神経再生機構. 臨床神経学 49(11): 830-833, 2009.
6. 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 38 (2): 114-120, 2010.
7. 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 53 (4): 103-107, 2009.
8. 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 231(11): 1112-1116, 2009.
9. 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.
10. 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.
11. 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