

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：12102

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B））

研究期間：2019～2021

課題番号：19KK0216

研究課題名（和文）発生・幹細胞・腎骨髄連関を軸に考える高齢ドナー腎臓の若返りの試み：国際共同研究

研究課題名（英文）A strategy for the rejuvenation of older donor kidney focusing the research for development, stem cell biology and kidney-bone marrow axis: The establishment of international joint research network

研究代表者

臼井 丈一（Usui, Joichi）

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：70447340

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、骨髄老化により引き起こされる腎臓老化・病態メカニズムの解明および高齢ドナー腎臓の若返り手法の模索を目的とした国際研究ネットワークを構築した。具体的には、幹細胞老化・ミトコンドリア機能変化・糖鎖修飾異常・発生に関わる転写因子に着目したマウスモデルによる多臓器間老化メカニズムの解明（プロジェクトA）と、その成果を元、腎臓の老化・若返りを試みる検証システムの構築（プロジェクトB）を遂行した。ヒト腎臓移植ドナー・レシピエント年齢を考慮した老化・若返り検証セットを作成し、老化指標組織発現を検討し老化腎臓の若返りの可能性を確認した。今後米国含む国際ネットワークで展開を図る準備を進める。

研究成果の学術的意義や社会的意義

国際共同研究がアドバンテージを持つ基礎的研究課題を起案、老化に依存する幹細胞老化、ミトコンドリア機能変化、糖鎖変化、転写因子制御等と高齢者腎臓病との関連性の検討を進め、複数のインパクトのある成果を発信した。これらの基盤成果を元に骨髄移植による腎臓若返りモデル検証に研究展開できており、その成果は加齢性腎疾患（内科疾患）の発症・進展メカニズム解明に繋がる可能性が高い。続いてプロジェクトBはコロナ禍の影響から本邦の限られたサンプルでの検証となったが論文投稿に至った。高齢ドナー腎臓の若返り指標の探索、若返り手法の開発等の臨床応用を目指し国際研究展開を目指すことで更なる成果の達成が期待できる。

研究成果の概要（英文）：In this study, an international research network was established to elucidate renal aging and pathological mechanisms induced by bone marrow aging and to explore methods for rejuvenation of aged donor kidneys. Specifically, we carried out the elucidation of the mechanisms of multiorgan aging using mouse models focusing on transcription factors involved in stem cell aging, mitochondrial function changes, glycosylation abnormalities, and development (Project A) and the establishment of a verification system to attempt kidney aging and rejuvenation (Project B) based on the results of these studies. We created a validation set for aging and rejuvenation that took into account the age of the human kidney transplant donor and recipient, examined the expression of aging indicator tissues, and confirmed the possibility of rejuvenation of aging kidneys. We are now preparing to expand the system through an international network including the U. S.

研究分野：内科学

キーワード：内科 臓器移植 幹細胞 老化 発生 糖鎖 病理学

1. 研究開始当初の背景

わが国の末期腎不全対策における腎臓移植医療は、良好な生命予後かつ高い QOL という点で、腎代替療法の中で透析医療以上にその意義が年々増大している。その一方、わが国の腎臓移植の実施件数は増加の兆しが見えず、通常の慢性腎臓病管理を含め、移植腎をより長期に生着させる試みが模索されている。移植腎の長期生着を妨げる課題として、ドナーの絶対的不足を基礎とするわが国特有の高齢ドナーの増加がある。更に高齢ドナー自身は片腎となることで慢性腎臓病が進行するリスクを負い、高齢ドナー腎臓が移植後に長期生着しにくい問題(老化現象)とともに腎臓移植後の高齢ドナーの慢性腎臓病対策は喫水の課題である。

高齢化社会の進展は著しく、慢性腎臓病や透析導入患者は増加の一途をたどっている。老化と関連する慢性内科疾患の予防と対策は、行政の重点課題に挙げられて久しい。予防とともに新たな治療戦略が求められている。腎臓の構成細胞や組織の老化のため、糸球体硬化や間質の線維化が進行し、腎臓組織は不可逆的に荒廃すると考えられる。また体内の各臓器は循環血液中の血液細胞や液性因子の仲介で連携していることが知られている。腎臓病、特に腎炎を含む糸球体疾患では、骨髄、中でも骨髄由来細胞や免疫担当細胞の関与が大きく、Kidney-bone marrow axis といった疾患概念も提唱されている。近年、幹細胞領域では Stem cell aging として各幹細胞の老化が加齢に関連する疾患の発症に関与するという仮説のもと多くの研究が進行している。骨髄の老化、特に造血幹細胞の老化は、DNA 損傷蓄積や細胞極性・エピゲノム変化を介して、幹細胞数、分化能の偏り、移植生着低下等に寄与する。これらの骨髄形質の変化が全身の各固形臓器と関連し、腎臓病や免疫疾患の発症や進展に影響している可能性がある。また、造血幹細胞以外にも骨髄に存在する間葉系幹細胞の老化が直接的、間接的に腎臓を含む各臓器の機能と関連している可能性も想起される。今回、骨髄{特に造血幹細胞(HSC)や間葉系幹細胞}の老化と腎臓病との発症・進展の病態メカニズムの解明を念頭に置き、幹細胞・骨髄移植モデル研究および腎臓病理の専門研究者である欧米の複数の研究者との、基礎および臨床医学の両面からの共同研究を計画した。

2. 研究の目的

本研究では、骨髄老化や他臓器老化により引き起こされる腎臓老化・病態メカニズムの解明を目的とし、国際ネットワークを構築する。具体的には、幹細胞老化・ミトコンドリア機能変化・糖鎖修飾異常・発生に関わる転写因子に着目したマウスモデルによる多臓器間老化メカニズムの解明(プロジェクトA)と、その成果を元に、腎臓の老化・若返りを試みる検証システムの構築(プロジェクトB)を遂行する。高度な老化解析、及びヒト組織へのアクセスを目的として、米国スタンフォード大学、UCSD、コーネル大学、仏ボルドー大学、テノン病院との国際共同研究ネットワークを構築するに至った。本邦研究チームが有する幹細胞実験技術と海外研究者が有する老化に関わる研究技術(及びヒト試料)を統合し、腎臓を中心とした複数臓器の老化メカニズムの解明及び高齢者に対する革新的腎臓病治療へと繋げる。

3. 研究の方法

(1) プロジェクトA: 多臓器間老化メカニズムの解明

将来のマウスモデルを用いた多臓器間老化メカニズム解析を目的として、幹細胞老化・ミトコンドリア機能変化・糖鎖修飾異常・発生に関わる転写因子に着目し、国際共同で各担当課題別に進捗する。同時に、発症・進展に老化の関与があると考えられる腎臓病モデル(ウシ血清アルブミン・膜性腎症モデル、ストレプトゾシン・糖尿病性腎症モデル等)での老化の影響やその再現性を検証し骨髄移植実験の準備を進めた。

A-1. 幹細胞老化と腎臓病発症・進展メカニズムの解明および骨髄移植による腎臓の若返りモデル(研究代表者:白井丈一、分担者:山崎聡、馬淵洋、海外共同研究者:スタンフォード大学 Nakauchi H 教授)

高齢マウスの骨髄移植、HSC 移植は生着の点で課題がある。この課題を解消するために造血幹細胞老化の制御、増幅法の開発が必要である。今回、polyvinyl alcohol (PVA) 添加培養液によるマウスおよびヒト HSC の生体外増幅実験を行い、その増幅能および骨髄移植後多系統分化能を確認する。

A-2. 老化依存ミトコンドリア変異と腎臓病発症との関連性の検討(研究代表者:白井丈一、海外共同研究者:コーネル大学 Seshan SV 教授)

老化依存性腎変異遺伝子キメラ率が上昇し腎病変が形成されるミトコンドリア変異遺伝子導入キメラマウス mito-mice を用いて蛋白尿・腎機能・腎組織障害を解析する。

A-3. 動脈硬化に関する糖鎖変化と腎臓病進展メカニズムの解明(研究分担者:川西邦夫、国際共同研究者:カリフォルニア大学サンディエゴ校 Varki A 教授)

腎臓を含む臓器老化の普遍的な病理変化としてヒト種特異的な動脈硬化がある。哺乳類の代表的なシアル酸分子種、N-グリコリルノイラミン酸(Neu5Gc)の合成酵素CMP-Neu5Ac水酸化酵素(CMAH)に注目し研究を進めてきた。シアル酸分子合成酵素ノックアウトマウスを用いてシアル酸分子Neu5Acの動脈硬化発症への関与を検討する。具体的にはCmah+/+Ldlr-/-マウスとCmah-/-Ldlr-/-動脈硬化モデルマウスでNeu5AcやNeu5Gcを含む高脂肪食餌、シアル酸を含まない高脂肪食餌の3群間での動脈硬化の比較実験を行う。

A-4. 高齢発症腎臓病における腎臓発生のキー転写因子 TC21 発現変化の解析(研究代表者:白井丈一、海外共同研究者:コーネル大学病理学 Seshan SV 教授、仏テノン病院腎臓内科 Ronco P 教授)

高齢発症のネフローゼ症候群である膜性腎症のヒト腎生検で TCF21 の組織・化学的に発現解析を行う(in vivo 実験系)。ヒト腎生検サンプルの使用に関しては研究同意書を取得し実施する。メカニズム検証のため、tcf21 過剰発現培養細胞株を用いた in vitro 実験系での機能解析を行う(in vitro 実験系)。Tcf21 強制発現系での機能解析(細胞増殖能、細胞周期、細胞死、細胞肥大、細胞骨格等の変化)、遺伝子発現解析(RT-PCR でのポドサイト関連分子発現変化、Microarray 等)を行う。

(2)プロジェクトB:腎臓の老化・若返りの検証システムの構築(研究代表者:白井丈一、海外共同研究者:コーネル大学病理学 Seshan SV 教授)

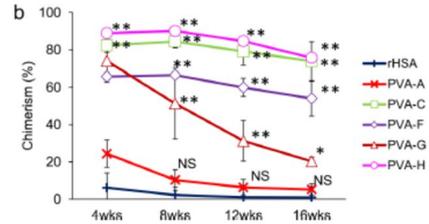
米国ニューヨークで多くの腎移植を手掛けるコーネル大学の腎臓病理学教室との共同研究を予定していたが、R1年度末からR3年度においてコロナ禍のため米国への渡航が容易ではなく、アッセイ系の準備段階として申請者施設のヒト移植腎臓組織サンプルを用いて検証を進めた。具体的にはドナー・レシピエント年齢を考慮した老化・若返り検証セットを作成し、臓器老化の代表的な指標である腎組織P16発現と臨床病理所見の変化との関連性を解析する。

4. 研究成果

(1) プロジェクト A. 多臓器間老化メカニズムの解明

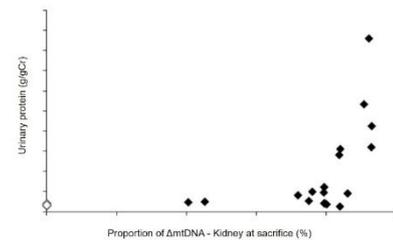
A-1. 幹細胞老化と腎臓病発症・進展メカニズムの解明および骨髄移植による腎臓の若返りモデル

分担研究者山崎の手により確立しつつある生体外実験系において PVA 添加培養液によるマウスおよびヒトの HSC 増幅法の開発を進めた。マウスの生体外実験において、加水分解のより少ない PVA 培養液で高い HSC 増幅、生着維持を認めた(右図: low hydrolysis rate, PVA-F,G,H)。しかし、骨髄移植後の骨髄再構築への影響は見られなかった。また、ヒト HSC 実験でも、同様の傾向であった。PVA 培養液により細胞老化を起こさずに HSC や免疫細胞の生体外増幅可能であることを示したこれらの成果は Stem Cell Res に掲載された。老化骨髄、HSC 移植の移植後生着の安定を目標に、技術開発を継続する。その他、In vitro 実験系で非老化・老化幹細胞を比較し幹細胞老化に関わる因子の同定を試み、遺伝子発現解析の結果、幹細胞老化に関わる因子を抽出できた(論文投稿中)。また、老齢 HSC が若齢骨髄内で若返らない事や老化細胞評価ツール p16 トレーサーマウス開発等の共同研究成果を発表した。ヒト幹細胞老化での FZD5 の研究成果を報告した。研究分担者馬淵がケンブリッジ大学を訪問し論文投稿中である。



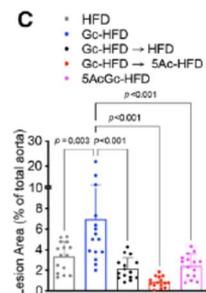
A-2. 老化依存ミトコンドリア変異と腎臓病発症との関連性の検討

ミトコンドリア病モデルマウスである Mito マウスの糸球体障害に着目し、解析を行った。解析の結果として、加齢に伴い 80%ミトコンドリア DNA 欠失を伴うマウスで蛋白尿が出現する個体が現れ、90%以上のミトコンドリア DNA 欠失を伴う高齢マウス全例で蛋白尿を認め、組織学上 FSGS を呈していた(右図)。FSGS を呈したマウス個体では、高度の糸球体性蛋白尿による遠位尿管腔内の円柱形成も確認できた、加えてポドサイト関連タンパクの発現低下およびポドサイト数の減少も観察された。すなわち、ポドサイト障害とその脱落は蛋白尿の出現とミトコンドリア DNA 欠失頻度と週齢に関連しており、Mito マウスにおいてミトコンドリア DNA 欠失依存性のポドサイト障害が確認された。ポドサイトは老化に伴いミトコンドリア DNA 異常の蓄積に起因するミトコンドリア機能異常の主たる標的細胞であることが示唆される。これらの研究成果は Experimental Animals に掲載された。



A-3. 動脈硬化に関する糖鎖変化と腎臓病進展メカニズムの解明

Neu5Ac→Neu5Gc の合成酵素 CMAH ノックアウトマウス Cmah-/-Ldlr-/-マウスは Neu5Gc を含む高脂肪食餌で動脈硬化病変がより顕著になり、Neu5Ac を含む高脂肪食餌への変更により動脈硬化病変は改善した(次頁右図)。また、Cmah+/+Ldlr-/-マウスと Cmah-/-Ldlr-/-動脈硬化モデルマウスで Neu5Ac あるいは Neu5Gc を含む高脂肪食餌投与群(12週)での4群比較検討では、Cmah-/-Ldlr-/-マウスに Neu5Gc を含む高脂肪食餌を投与した群のみが動脈硬化病変が顕著であった。ヒト CMAH は本来機能を持たず体内で Neu5Gc を合成できないが、食肉由来の Neu5Gc 蓄積や自己抗体による炎症惹起が動脈硬化のリスク因子である一方で、Neu5Ac の投与はむしろ体内の Neu5Gc を減少させることで動脈硬化を抑制することを明らかにした。これらの研究成果

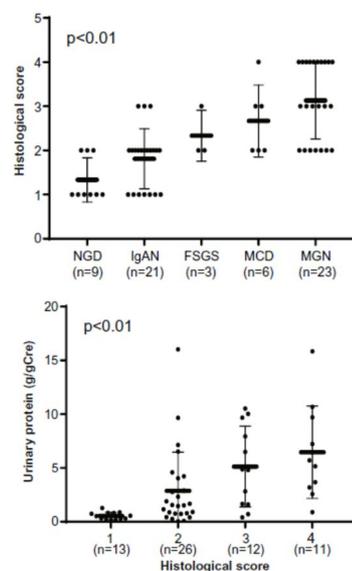


は Arterioscler Thromb Vasc Biol に掲載された。現在、腸内細菌叢解析 (16S rRNA 解析) および同マウスを用いて腎不全モデルでの検証を進めている。

A-4. 高齢発症腎臓病における腎臓発生のキートン転写因子TCF21発現変化の解析

各種ヒト腎疾患、腎生検サンプルでの抗 TCF21 染色の結果、

TCF21 は糸球体ポドサイトに発現していること、糸球体疾患群間で発現程度に有意差があることが明らかとなり、高齢発症である膜性腎症 (MGN) で高発現していた ($p < 0.01$)。TCF21 の発現部位としては、MGN ではポドサイトの核以外に細胞質まで分布拡大していた。抗 TCF21 陽性組織スコアは、非糸球体疾患 < IgA 腎症 < FSGS、MCD、MGN の順で高発現していた (右上図: 各糸球体疾患別の抗 TCF21 組織スコア、 $p < 0.01$)。また、組織発現が高いほど、尿蛋白量は有意差を持って多かった (右下図: 抗 TCF21 組織スコア別の尿蛋白量比較、 $p < 0.01$)。次に尿 TCF21 濃度の検討を行い、各糸球体疾患群間で有意な濃度差があり、前述の抗 TCF21 陽性組織発現スコアと正の相関があった ($p < 0.01$)。また、ネフローゼ症候群に限定し治療寛解・非寛解の 2 群間で検討すると、寛解群で有意差を持ち尿 TCF21 濃度は低下していた ($p < 0.01$)。



メカニズム検証目的に、マウス糸球体ポドサイト培養細胞の細胞生理機能・形態変化の検討を進めた (in vitro 実験系)。Tcf21 過剰発現効果として、細胞形態上 filopodia 形成の促進を認めた、細胞増殖能、移動能ともに低下していた、actin 関連分子発現変化を伴っていた、Adriamycin 添加によるネフローゼ模倣モデルでは細胞死を抑制していた、等細胞機能や形態に影響をしていることを確認した。以上より Tcf21 過剰発現は細胞骨格に作用し、また細胞死の抑制し細胞保護的に機能することと考えられた。これらの研究成果は Scientific Reports に掲載された。

サブ解析として、高齢者を含めた全年齢層に発症分布する IgA 腎症においてネフローゼ症候群程ではないものの抗 TCF21 陽性組織スコア上昇と尿中 Tcf21 濃度、尿蛋白との間に相関が確認された。この研究成果は Histology and Histopathology に掲載された。

プロジェクト B. 腎臓の老化・若返りの検証システムの構築

研究代表者施設での 2013 年から 2020 年の ABO 適合生体腎移植 34 例を含む移植腎老化・若返りサンプルセットを作成した。まず移植時 P16 組織発現と年齢は弱い正の相関を示した。高齢ドナー (平均 66.9 歳) → 若年レシピエント (平均 37.8 歳) 群 19 例、ドナー (平均 51.9 歳) ・レシピエント (平均 50.3 歳) 同年齢群 15 例の 2 群を構成した。移植時 P16 陽性細胞率 → 1 年生検時 P16 陽性細胞率の変化は、ドナー・レシピエント同年齢群で 29.0 → 27.7% と同程度であったのに対して、高齢ドナー → 若年レシピエント群で 29.2 → 18.8% と有意に減少していた。1 年間の観察かつ少数サンプルでの検討ではあるが、高齢ドナー腎臓の若返りの可能性が示唆された。この研究成果は現在論文投稿中である。今回本邦で構築した移植腎臓組織サンプルの検証セット数は少数に限られる。そのため、腎臓移植大国である米国との国際研究展開が望ましく、成果の達成が非常に容易になることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計34件（うち査読付論文 34件 / うち国際共著 14件 / うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Usui Joichi, Yaguchi Misa, Yamazaki Satoshi, Takahashi-Kobayashi Mayumi, Kawamura Tetsuya, Kaneko Shuzo, Seshan Surya V., Ronco Pierre, Yamagata Kunihiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Transcription factor 21 expression in injured podocytes of glomerular diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-68422-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Watanabe Megumi, Kaneko Shuzo, Usui Joichi, Takahashi Kazuhiro, Kawanishi Kunio, Takahashi Kobayashi Mayumi, Shimizu Tatsuya, Ishii Ryota, Tawara Takashi, Tsunoda Ryoya, Nagai Kei, Kawamura Tetsuya, Fujita Akiko, Kai Hirayasu, Morito Naoki, Saito Chie, Oda Tatsuya, Nagata Michio, Yamagata Kunihiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Literature review of allograft adenovirus nephritis and a case presenting as mass lesions in a transplanted kidney without symptoms of urinary tract infection or acute kidney injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transplant Infectious Disease	6. 最初と最後の頁 e13468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/tid.13468	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kaneko Shuzo, Usui Joichi, Kawanishi Kunio, Ishii Ryota, Takahashi Kazuhiro, Suzuki Hiroaki, Saito Chie, Oda Tatsuya, Nagata Michio, Yamagata Kunihiro	4. 巻 95
2. 論文標題 Unusual ischemic kidney injury presenting as slowly declining graft function and successful use of oral desmopressin in a kidney transplant recipient with subclinical central diabetes insipidus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Nephrology	6. 最初と最後の頁 208 ~ 214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5414/CN110295	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takeda Reina, Asada Shuhei, Park Sung-Joon, Yokoyama Akihiko, Becker Hans Jiro, Kanai Akinori, Visconte Valeria, Hershberger Courtney E, Hayashi Yasutaka, Yonezawa Taishi, Tamura Moe, Fukushima Tsuyoshi, Tanaka Yosuke, Fukuyama Tomofusa, Matsumoto Akiko, Yamasaki Satoshi, Nakai Kenta, Yamazaki Satoshi, et al.	4. 巻 136
2. 論文標題 HHEX promotes myeloid transformation in cooperation with mutant ASXL1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1670-1684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2019004613	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Izawa Kiyoko, Yamazaki Satoshi, Becker Hans J, Bhadury Joydeep, Kakegawa Tomoya, Sakaguchi Momoko, Tojo Arinobu	4. 巻 89
2. 論文標題 Activated HoxB4-induced hematopoietic stem cells from murine pluripotent stem cells via long-term programming	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental Hematology	6. 最初と最後の頁 68 ~ 79.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exphem.2020.08.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Omori Satotaka, Wang Teh-Wei, Johmura Yoshikazu, Kanai Tomomi, Nakano Yasuhiro, Kido Taketomo, Susaki Etsuo A., Nakajima Takuya, Shichino Shigeyuki, Ueha Satoshi, Ozawa Manabu, Yokote Kisho, Kumamoto Soichiro, Nishiyama Atsuya, Yamazaki Satoshi, et al.	4. 巻 32
2. 論文標題 Generation of a p16 Reporter Mouse and Its Use to Characterize and Target p16high Cells In Vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Metabolism	6. 最初と最後の頁 814 ~ 828.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cmet.2020.09.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kuribayashi Wakako, Oshima Motohiko, Itokawa Naoki, Koide Shuhei, Nakajima-Takagi Yaeko, Yamashita Masayuki, Yamazaki Satoshi, Rahmutulla Bahityar, Miura Fumihito, Ito Takashi, Kaneda Atsushi, Iwama Atsushi	4. 巻 218
2. 論文標題 Limited rejuvenation of aged hematopoietic stem cells in young bone marrow niche	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 e20192283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20192283	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamazaki Morio, Sugimoto Kotaro, Mabuchi Yo, Yamashita Rina, Ichikawa-Tomikawa Naoki, Kaneko Tetsuharu, Akazawa Chihiro, Hasegawa Hiroshi, Imura Tetsuya, Chiba Hideki	4. 巻 9
2. 論文標題 Soluble JAM-C Ectodomain Serves as the Niche for Adipose-Derived Stromal/Stem Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 278 ~ 278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9030278	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Harada Seiko, Mabuchi Yo, Kohyama Jun, Shimojo Daisuke, Suzuki Sadafumi, Kawamura Yoshimi, Araki Daisuke, Suyama Takashi, Kajikawa Masunori, Akazawa Chihiro, Okano Hideyuki, Matsuzaki Yumi	4. 巻 39
2. 論文標題 FZD5 regulates cellular senescence in human mesenchymal stem/stromal cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 STEM CELLS	6. 最初と最後の頁 318-330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/stem.3317	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suto Eriko G., Mabuchi Yo, Toyota Saki, Taguchi Miyu, Naraoka Yuna, Itakura Natsumi, Matsuoka Yoh, Fujii Yasuhisa, Miyasaka Naoyuki, Akazawa Chihiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Advantage of fat-derived CD73 positive cells from multiple human tissues, prospective isolated mesenchymal stromal cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15073
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-72012-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawanishi Kunio, Saha Sudeshna, Diaz Sandra, Vaill Michael, Sasmal Aniruddha, Siddiqui Shoib S., Choudhury Biswa, Sharma Kumar, Chen Xi, Schoenhofen Ian C., Sato Chihiro, Kitajima Ken, Freeze Hudson H., Munster-Kuhnel Anja, Varki Ajit	4. 巻 131
2. 論文標題 Evolutionary conservation of human ketodeoxynonulosonic acid production is independent of sialoglycan biosynthesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 e137681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI137681	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Laubli Heinz, Kawanishi Kunio, George Vazhappilly Cijo, Matar Rachel, Merheb Maxime, Sarwar Siddiqui Shoib	4. 巻 -
2. 論文標題 Tools to study and target the Siglec?sialic acid axis in cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.15647	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Toshiaki Usui, Naoki Morito, Hossam H. Shawk, Yoshinori Sato, Hiroyasu Tsukaguchi, Michito Hamada, Hyojung Jeon, Manoj Kumar Yadav, Akihiro Kuno, Yuki Tsunakawa, Risa Okada, Takaaki Ojima, Maho Kanai, Keigo Asano, Yuki Imamura, Ryusuke Koshida, Keigyou Yoh, Joichi Usui, et al	4. 巻 -
2. 論文標題 Transcription factor MafB in podocytes protects against the development of focal segmental glomerulosclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney Int	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2020.02.038	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kazuyuki Noguchi, Junji Ishida, Jun-Dal Kim, Naoto Muromachi, Koichiro Kako, Hayase Mizukami, Weizhe Lu, Tomohiro Ishimaru, Shohei Kawasaki, Shuzo Kaneko, Joichi Usui, Hirochi Ohtsu, Kunihiro Yamagata, Akiyoshi Fukamizu	4. 巻 117
2. 論文標題 Histamine receptor agonist alleviates severe cardiorenal damages by eliciting anti-inflammatory programming	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci USA	6. 最初と最後の頁 3150-3156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1909124117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wilkinson AC, Ishida R, Nakauchi H, Yamazaki S	4. 巻 15
2. 論文標題 Long-term ex vivo expansion of mouse hematopoietic stem cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Protoc	6. 最初と最後の頁 628-648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41596-019-0263-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nishimura T, Hsu I, Martinez-Krams DC, Nakauchi Y, Majeti R, Yamazaki S, Nakauchi H, Wilkinson AC	4. 巻 80
2. 論文標題 Use of polyvinyl alcohol for chimeric antigen receptor T-cell expansion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Exp Hematol	6. 最初と最後の頁 16-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exphem.2019.11.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ando M, Ando J, Yamazaki S, Ishii M, Sakiyama Y, Harada S, Honda T, Yamaguchi T, Nojima M, Ohshima K, Nakauchi H, Komatsu N	4. 巻 105
2. 論文標題 Long-term eradication of extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, by induced pluripotent stem cell-derived Epstein-Barr virus-specific rejuvenated T cells in vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 796-807
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2019.223511	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ueno Y, Fujisaki K, Hosoda S, Amemiya Y, Okazaki S, Notsu C, Nishiyama C, Mabuchi Y, Matsuzaki Y, Oda A, Goitsuka R	4. 巻 9
2. 論文標題 Transcription factor Tlx1 marks a subset of lymphoid tissue organizer-like mesenchymal progenitor cells in the neonatal spleen	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 20408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-56984-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki N, Hyodo M, Hayashi C, Mabuchi Y, Sekimoto K, Onchi C, Sekiguchi K, Akazawa C	4. 巻 9
2. 論文標題 Laminin 2, 4, and 5 Chains Positively Regulate Migration and Survival of Oligodendrocyte Precursor Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 19882
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-56488-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi C, Suzuki N, Mabuchi Y, Kikura N, Hosoda Y, de Vega S, Akazawa C	4. 巻 523
2. 論文標題 The extracellular domain of teneurin-4 promotes cell adhesion for oligodendrocyte differentiation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 171-176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.12.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ouchi R, Togo S, Kimura M, Shinozawa T, Koido M, Koike H, Thompson W, Karns RA, Mayhew CN, McGrath PS, McCauley HA, Zhang RR, Lewis K, Hakozaiki S, Ferguson A, Saiki N, Yoneyama Y, Takeuchi I, Mabuchi Y, Akazawa C, Yoshikawa HY, Wells JM, Takebe T	4. 巻 30
2. 論文標題 Modeling Steatohepatitis in Humans with Pluripotent Stem Cell-Derived Organoids	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Metab	6. 最初と最後の頁 374-384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cmet.2019.05.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Supakul S, Yao K, Ochi H, Shimada T, Hashimoto K, Sunamura S, Mabuchi Y, Tanaka M, Akazawa C, Nakamura T, Okawa A, Takeda S, Sato S	4. 巻 20
2. 論文標題 Pericytes as a Source of Osteogenic Cells in Bone Fracture Healing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 E1079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20051079	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka J, Mabuchi Y, Hata K, Yasuhara R, Takamatsu K, Kujiraoka S, Yukimori A, Takakura I, Sumimoto H, Fukada T, Azuma M, Akiyama H, Nishimura R, Shimane T, Mishima K	4. 巻 382
2. 論文標題 Sox9 regulates the luminal stem/progenitor cell properties of salivary glands	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Exp Cell Res	6. 最初と最後の頁 111449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2019.05.030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kunio Kawanishi, Chirag Dhar, Raymond Do, Nissi Varki, Philip L. S. M. Gordts, Ajit Varki	4. 巻 116
2. 論文標題 Human species-specific loss of CMP-N-acetylneuraminic acid hydroxylase enhances atherosclerosis via intrinsic and extrinsic mechanisms	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci USA	6. 最初と最後の頁 16036-16045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1902902116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Mayumi Takahashi-Kobayashi, Joichi Usui, Misa Yaguchi, Satoshi Yamazaki, Tetsuya Kawamura, Shuzo Kaneko, Surya V Seshan, Kunihiro Yamagata	4. 巻 36
2. 論文標題 Immunohistological score of transcription factor 21 had a positive correlation with its urinary excretion and proteinuria in immunoglobulin A nephropathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Histology and Histopathology	6. 最初と最後の頁 1093-1098
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14670/HH-18-367	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kaneko Shuzo, Usui Joichi, Hagiwara Masahiro, Shimizu Tatsuya, Ishii Ryota, Takahashi-Kobayashi Mayumi, Kageyama Mikiko, Nakada Kazuto, Hayashi Jun-Ichi, Yamagata Kunihiro	4. 巻 71
2. 論文標題 Mitochondrial DNA deletion-dependent podocyte injuries in Mito-mice , a murine model of mitochondrial disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Experimental Animals	6. 最初と最後の頁 14 ~ 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1538/expanim.21-0054	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Usui Joichi, Yamagata Kunihiro, Nagata Michio, Shimizu Akira, Takeda Asami, Sugiyama Hitoshi, Sato Hiroshi, Yokoyama Hitoshi	4. 巻 26
2. 論文標題 Nationwide Survey of Post-Transplant Glomerular Diseases, Based on the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Transplantation	6. 最初と最後の頁 e931873
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12659/AOT.931873	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Osaki Julia, Yamazaki Satoshi, Hikita Atsuhiko, Hoshi Kazuto	4. 巻 8
2. 論文標題 Hematopoietic progenitor cells specifically induce a unique immune response in dental pulp under conditions of systemic inflammation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e08904 ~ e08904
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2022.e08904	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sudo Kazuhiro, Yamazaki Satoshi, Wilkinson Adam C., Nakauchi Hiromitsu, Nakamura Yukio	4. 巻 56
2. 論文標題 Polyvinyl alcohol hydrolysis rate and molecular weight influence human and murine HSC activity ex vivo	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Research	6. 最初と最後の頁 102531 ~ 102531
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scr.2021.102531	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ochi Kiyosumi, Morita Maiko, Wilkinson Adam C., Iwama Atsushi, Yamazaki Satoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Non-conditioned bone marrow chimeric mouse generation using culture-based enrichment of hematopoietic stem and progenitor cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-23763-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Otori-Morita Yumi, Niibe Kunimichi, Limraksasin Phoosuk, Nattasit Praphawi, Miao Xinchao, Yamada Masahiro, Mabuchi Yo, Matsuzaki Yumi, Egusa Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Novel Mesenchymal Stem Cell Spheroids with Enhanced Stem Cell Characteristics and Bone Regeneration Ability	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Stem Cells Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 434 ~ 449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/stcltm/szab030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Naraoka Yuna, Mabuchi Yo, Yoneyama Yosuke, Suto Eriko Grace, Hisamatsu Daisuke, Ikeda Mami, Ito Risa, Nakamura Tetsuya, Takebe Takanori, Akazawa Chihiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Isolation and Characterization of Tissue Resident CD29-Positive Progenitor Cells in Livestock to Generate a Three-Dimensional Meat Bud	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 2499 ~ 2499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10092499	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Mabuchi Yo, Okawara Chikako, M?ndez-Ferrer Sim?n, Akazawa Chihiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Cellular Heterogeneity of Mesenchymal Stem/Stromal Cells in the Bone Marrow	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 689366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2021.689366	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawanishi Kunio, Coker Joanna K., Grunddal Kaare V., Dhar Chirag, Hsiao Jason, Zengler Karsten, Varki Nissi, Varki Ajit, Gordts Philip L.S.M.	4. 巻 41
2. 論文標題 Dietary Neu5Ac Intervention Protects Against Atherosclerosis Associated With Human-Like Neu5Gc Loss?Brief Report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 2730 ~ 2739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.120.315280	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Joichi Usui, Steven P Salvatore, Kunihiro Yamagata, Surya V Seshan
2. 発表標題 Clinicopathologic spectrum of renal lesions following anti-TNF alpha inhibitor therapy: A single center experience
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

筑波大学研究者総覧TRIOS 白井丈一 https://trios.tsukuba.ac.jp/en/researcher/0000001875 筑波大学幹細胞治療 山崎聡 https://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/sct/index.html 順天堂大学難治性疾患診断・治療学 馬淵洋 http://akazawalab.com/member/ 筑波大学研究者総覧TRIOS 川西邦夫 https://trios.tsukuba.ac.jp/researcher/0000004203

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	川西 邦夫 (Kawanishi Kunio) (00578750)	筑波大学・医学医療系・助教 (12102)	
研究分担者	馬淵 洋 (Mabuchi Yo) (50424172)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教 (12602)	
研究分担者	山崎 聡 (Yamazaki Satoshi) (50625580)	筑波大学・医学医療系・教授 (12102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関