

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02998

研究課題名（和文）核内ゲノム構造を指標とした幹細胞特性維持シグナルの解明と骨再生医療への応用

研究課題名（英文）Elucidation of stem cell signal using genome structure as an index and application to bone regenerative medicine

研究代表者

星 和人（Hoshi, Kazuto）

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：30344451

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：骨髄由来の重要な細胞系統の1つはMSCである。近年、MSCの分離マーカーが報告されているが、未だに不均一な細胞集団のため、MSC特性の正確な評価は困難である。本研究では、scrRNA-seq分析を用いて、マウス骨髄MSCに遺伝的に異なる7つの亜集団を同定した。またATAC-seq分析により、エピジェネティックランドスケープ、遺伝的類似性および機能特性を明らかにした。これらの結果は、骨髄微小環境における幹細胞ニッチシグナルを解明し、*in vitro*で骨髄を再構成し、骨および骨髄関連疾患の治療へのさまざまな臨床応用において特定された亜集団の潜在的に重要な役割に光を当てることを可能にした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、骨髄MSCのscrRNA-seqにより、MSCには分化状態に多様性を示す7つの異なる亜集団で構成されていることを明らかにした。また、各集団は特徴的な分化指向性と機能的特徴を有することを示唆した。また、分離した亜集団のbulk RNA-seqおよびATAC-seq解析により、MSCを構成する亜集団の多様性を特徴づけた。これらの結果は、MSCの本質的な特性の解明に寄与し、骨髄微小環境における幹細胞ニッチシグナルの解明と新たな*in vitro*培養法につながると期待される。また、骨および骨髄関連疾患の治療等さまざまな臨床応用への有用性を示唆する。

研究成果の概要（英文）：One of the important cell lines derived from bone marrow is the MSC. In recent years, markers of MSC isolation have been reported, but they are still heterogeneous cell populations. Therefore, it is difficult to accurately evaluate the MSC characteristics. In this study, scrRNA-seq analysis was used to identify seven genetically distinct subpopulations of mouse bone marrow MSCs. ATAC-seq analysis also revealed epigenetic landscapes, genetic similarities and functional characteristics. These results elucidate stem cell niche signals in the bone marrow microenvironment, reconstitute bone marrow *in vitro*, and are potentially important for subpopulations identified in various clinical applications in the treatment of bone and bone marrow-related disorders. It made it possible to shed light on the role.

研究分野：再生医学

キーワード：骨髄 多能性前駆細胞 幹細胞niche single cell RNA-seq RNA-seq ATAC-seq

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

間葉系幹細胞 (MSC) はその多くが骨髄中に存在し、一旦組織損傷が起これば障害部位へ遊走し様々な間葉系組織へ分化することが知られている [Caplan 2013 A Gene Therap]。近年、培養 MSC を用いた骨再生医療が臨床導入され始めている。再生骨作製には大量の細胞を用いるため、MSC を *in vitro* にて増殖培養する必要があるが、MSC は単離・培養を開始した直後より、特性の著しい低下を来す [Caplan 2017 Stem Cells Transl Med]。一方、造血幹細胞移植において、HSC の定着、特性維持、骨髄再構成には特定の間葉系細胞の存在が重要であることが近年明らかとなってきた [Huelsken 2017 Cell Stem Cell]。この間葉系の細胞は Lepr 陽性細胞、CAR 細胞、pericyte であり、MSC 様の特性を有することが示されている。しかし、骨髄間葉系幹細胞の特性維持に関する支持細胞やシグナルについてはほとんど明らかになっていない。申請者らは、個体発生における 3 胚葉の相互作用、あるいは組織形成における上皮・間葉相互作用などの生物学的な原理を勘案し、骨髄における幹細胞特性維持には HSC/MSC 両幹細胞の相互作用が重要であると考え、*in vitro* 共培養系で、その相互作用の存在を明らかにした [Hoshi 2020 投稿中]。しかし、元来骨髄における両幹細胞は存在頻度が極めて低く、特に MSC は多くのマーカーが報告されてきたがいずれも分離が困難なため、相互作用の抽出が困難で、相互作用による幹細胞特性維持に必要なシグナル分子の同定には至っていない。

### 2. 研究の目的

口腔外科領域において、顎・顔面骨の大型欠損に対する再生・再建、機能や審美性の回復には、先端的医療の導入、とくに低侵襲で、大型で複雑な欠損にも対応できる骨再生医療の導入が望まれる。そのため現在、材料工学や組織工学に基づく再生骨研究が進められているが、吸収や強度といった高いハードルのため難渋している。申請者らはこれら原因の本質が、幹細胞特性が維持されている質の高い間葉系幹細胞 (high potential MSC) が十分量確保できていないところにある、と考える。培養 MSC による再生骨の生着成功の鍵は、培養 MSC の幹細胞特性を *in vitro* においても維持しながら増殖培養することである。MSC の自己複製と特性維持の分子機序を解明し、特性を維持しながら MSC を増殖培養させる方法が確立できれば、MSC の用途が広がり、口腔外科領域においても再生医療の適応範囲が飛躍的に拡大すると考えられる。一方、申請者はこれまで骨髄中に存在する MSC と造血幹細胞 (HSC) は、共役的な造血-間葉相互作用により幹細胞特性が維持されると考え、この共益関係の存在を確認してきた [Hoshi 2020 投稿中]。本研究では、相互作用による MSC 特性維持シグナルを同定し、このシグナル分子を活用した high potential MSC 増殖培養法を確立することである。

### 3. 研究の方法

#### 1) マウス MSC の純化マーカーの同定

現在、当研究室では CD31, 45, Ter119 陰性、Sca-1, PDGFR- 陽性で分画される細胞 (P<sup>-</sup>S) [Matsuzaki 2012 Nat Protoc] を MSC として用いているが、分離した細胞のうちの 10~20% 程度しか特性を有しないことから [Morikawa 2009 J Exp Med]、MSC 特性の本質を探るうえでは純度をさらに高める必要がある。そこで申請者らは、この問題を解決する方法として、上記マーカーで分離した細胞を基に、single cell RNA-Seq にて解析を行い、遺伝子発現プロファイルから上記細胞内に含まれる細胞の特性を同定し、細胞分離可能な表面マーカー解析を行った。

## 2) MSC 特性維持に関連するオープンクロマチン領域の検索

次に、1)で同定した特性および細胞種の核内ゲノム構造変化を、RNA-seq にて解析を行った。また並行して、細胞種特異的な特徴を捉えるためのアプローチとして、ATAC-seq によるクロマチン構造の解析を行い、オープンクロマチン領域を検出した。これにより各ポイントとの比較から、培養によりオープンクロマチンを形成する領域中の分化制御に関するエンハンサー領域の特定を行った。

## 3) in vitro 培養系を用いた MSC 特性維持シグナル分子の同定

造血 間葉相互作用により HSC/MSC は特性を維持する可能性がある。したがって、両細胞間で伝達される幹細胞シグナルを解析することで、特性維持に寄与する因子が同定できると考える。まず1)で同定したマーカーを基に純化した MSC を培養し、コロニー形成能、多能性評価等で特性変化を検証し、最終的なシグナル分子の同定を試みた。

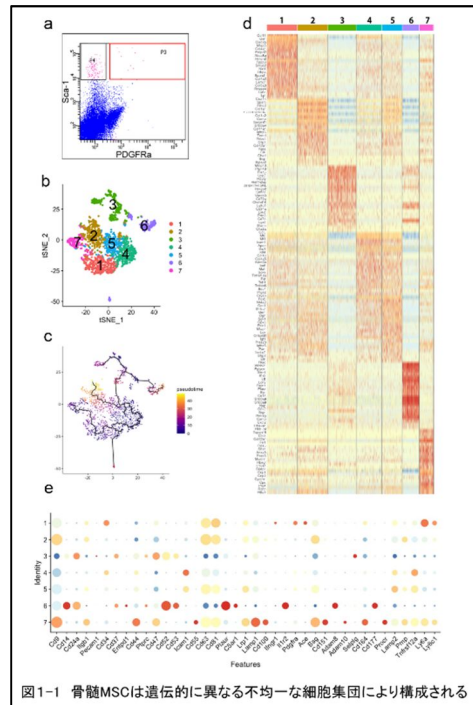
## 4) シグナル分子を活用した high potential MSC 増殖培養法の確立

上記の研究で確立した幹細胞間特性維持シグナルを活用し、再生医療に応用可能な high potential MSC 増殖培養法の検討を行った。

## 4. 研究成果

### 1) マウス MSC の純化マーカーの同定

現在、FACS 技術の進歩により骨髄由来幹細胞/前駆細胞 (MSC) を分離するのに有用な選択マーカーは、従来の方法と比較して細胞集団の分離を劇的に改善する。その結果、MSC の特性解析が大幅に進歩し、MSC の新たな機能として免疫抑制と抗炎症作用が示された。しかし、MSC として分離された細胞の半分以上が異種細胞集団であるため、それらが MSC の主な機能であるかどうかは依然課題として残る。したがって、分離された MSC がどのような細胞集団を持っているかを明らかにすることは重要である。申請者等はまず初めに、P-S を 30,000 細胞分取し Chromium Controller を用いて scRNA-seq を行った。Cell Ranger の分布に基づいて、解析可能な 2,367 個の細胞すべてをカットオフなしでターゲットにした。細胞間の遺伝子発現状態の類似性を tSNE 分析によって



評価し、細胞の多様性を視覚化した。その結果、遺伝的類似性から、7つの異なる細胞亜集団(クラスター)が単離されたMSCに存在することが明らかになった。申請者らは、P-S分画の亜集団が分化状態に多様性を示すことを示唆した。そこで、Monocle 3を用いてクラスターと遺伝子発現状態のアナロジーを関連付け、疑似時間解析を行い、クラスター4周辺で分化状態が変化していることを確認した(図1-1)。表面マーカーの包括的解析により、上方調節および下方調節マーカー遺伝子として着目し、特に、Cd24a、Cd31 (Pecam-1)、Cd39 (Entpd1)、Cd45 (Ptpcr)、Cd54 (Icam1)、Cd121b (Il1r2)、Sca-1 (Ly6a)、Ly6c1がクラスターのFACS分離に効果的であることを明らかにした。これらを組み合わせることで、亜集団は0.02~1.12%の割合で分離できた。次に、各クラスターの上方調節された遺伝子発現プロファイル上位10遺伝子から、アノテ

ーション解析を実施したところ、クラスター1が骨形成および内皮分化特性、クラスター2および5が骨形成/軟骨形成、クラスター6が脂肪指向性、クラスター7が血管新生特性を有する可能性を示唆した。scRNA-seqの遺伝子発現プロファイルからSeuratを使用して標準化、次元削減を実施し、軌跡描写やGOの可視化など、P-Sフラクション細胞 (n = 2,367) のscRNA-seqの下流シグナル分析を実施した。クラスター1、4は骨髄分化、クラスター2は造血関連、クラスター3は血管新生関連、クラスター5は免疫細胞関連、クラスター6は軟骨細胞関連、クラスター7は骨芽細胞関連、骨成長が抽出された。各クラスターに特徴的なGO termの主成分分析により、クラスター4はクラスター1、2、および5に類似していることが明らかになった。さらに、クラスター3および6は、他のクラスターとは異なる濃縮経路になる傾向を示した。

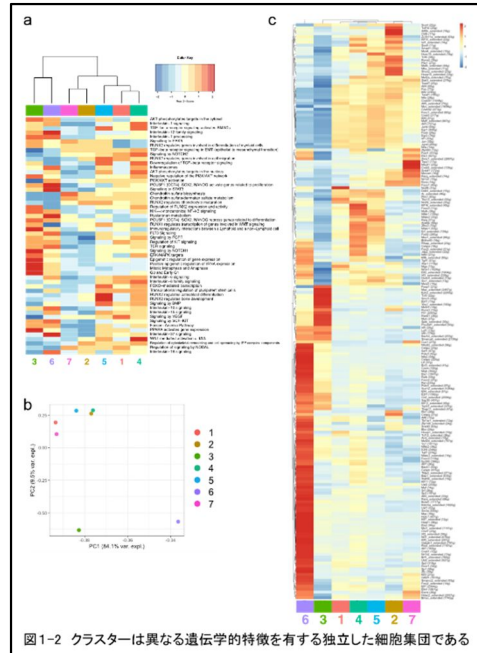


図1-2 クラスターは異なる遺伝学的特徴を有する独立した細胞集団である

これらの結果は、クラスター3および6が高分化であることが考えられる。cisTarget データベースに基づく各クラスターの異なる遺伝子発現プロファイルから、上方調節遺伝子セットから予測される候補転写因子「Regulon」を各細胞についてスコアリングした。その結果、各クラスターに特徴的な転写因子の発現を認めた。注目すべきことに、転写因子の発現は、クラスターの明確な特徴を浮き彫りにしました。クラスター1は、骨の発達に寄与する Tbx15、クラスター2は、骨化プロセスを調節する Runx2 と Cbfb、クラスター3は、血球の分化を調節し、骨格筋の発達に役割を果たす Runx3 と Mef2c、クラスター4は軟骨の発達を調節する Sox9 と Nfkb、クラスター5は、造血の調節において極めて重要な役割を果たす Pbx1 と Mafb、クラスター6は、embryo の発達を調節する Klf 3、5、および7、クラスター7は、軟骨細胞の増殖と分化を調節する Stat3 と Trps1 をそれぞれ発現した (図 1-2)。これらの結果は、先行研究で MSC として分離された細胞は、すべてのメンバーが異なる遺伝子発現特性を示す不均一な細胞集団であることを示している (図 2)。

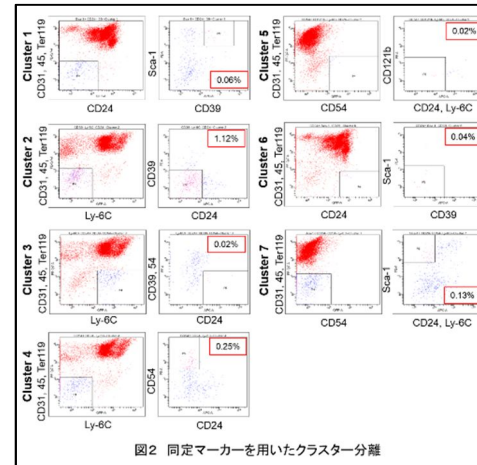


図2 同定マーカーを用いたクラスター分離

## 2) MSC 特性維持に関連するオープンクロマチン領域の検索

scRNA-seq によって同定されたクラスターの遺伝的特徴を評価するために、ソートしたクラスター1 から 7 のクロマチンランドスケープと遺伝子発現プロファイルを、ATAC-seq と RNA-seq で解析を行った。ATAC-seq のピーク強度に基づいてクラスタリング分析を行い、PCA プロットを作成した。7つのクラスターは、オープンクロマチンシグネチャーの類似性に応じて大きく2つのグループに分類できることが分かった。グループ1はクラスター1、3、4、および7で構成

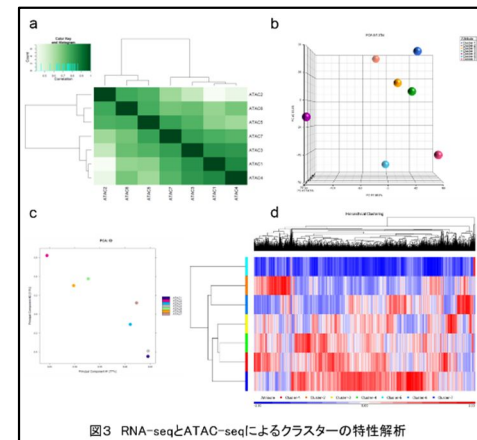


図3 RNA-seqとATAC-seqによるクラスターの特性解析

され、グループ2は、クラスター2、5、および6で構成されていた。グループ1では、クラスター4はクラスター1に最も類似しており、次にクラスター3および7に類似していた。RNA-seqで得た遺伝子発現データもクラスタリング分析とPCAプロット分析したところ、オープンクロマチンシグネチャーと同様にクラスター4はクラスター1に最も類似しており、次にクラスター3および7に類似しており、scRNA-seqによって同定されたクラスターが正常に分類されたことを示唆した。これらの結果は、各クラスターが独立した集団であり、クラスター間の遺伝的類似性があることを示している(図3)。

### 3) in vitro 培養系を用いた MSC 特性維持シグナル分子の同定

各クラスターの特性を解明するために、申請者らは CFU-F 活性、増殖能、分化能を解析した。ほとんどのクラスターは CFU-F 活性を示し、細胞増殖能試験で旺盛な増殖を示した。さらに、三系統分化誘導において、各クラスターは分化能力の特異なパターンを示した。有意に高い CFU 活性を示したクラスター1および5は、骨形成および脂肪生成に分化する傾向を示し、クラスター4は、3系統へのすべてに分化能を示した。疑似時間分析によってクラスター4周辺で分化状態が変化し、クラスター4が他のクラスターよりも未分化の特徴を示したことを考えると、クラスター4は幹細胞に最も近い特性を持っている可能性がある(図4)。

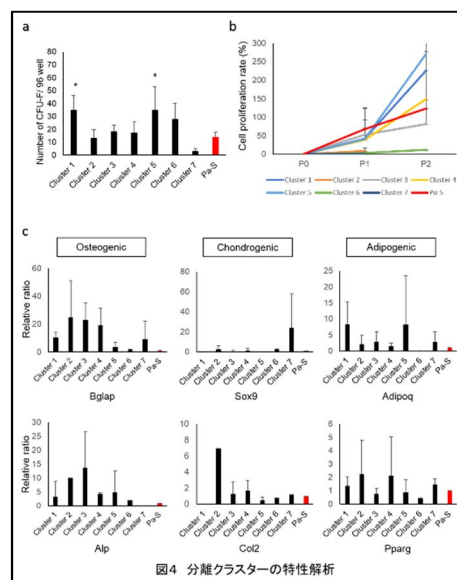


図4 分離クラスターの特性解析

### 4) シグナル分子を活用した high potential MSC 増殖培養法の確立

前項で同定したクラスター4はMSC nicheの中心であることを勘案すると、幹細胞に近接した特性を有する可能性が示唆される。一方、骨髄微小環境におけるHSC nicheの主要な構成成分としてMSCの存在がある。したがって、細胞間相互作用をin vitroで再現するためには、HSCとクラスター4の協調は重要である。しかしながら、HSCは骨髄中にはごく僅かしか存在しないため、HSCを利用した系を立てることは厳しい。そのため、先行研究における造血-間葉相互作用における幹細胞維持シグナルであるSCFやTPOを添加することによりHSCの不在下でのMSC増殖培養は可能と考えた。実際に、クラスター4培養時にSCFおよびTPO添加することにより、特性が維持されることを示した。また、多能性評価においても同様に培養を続けてもある程度までは維持されることを示した。これらの結果より、骨髄におけるクラスター4の特異的分離により、これまで以上にMSCの特性維持を有する細胞の獲得が可能となり、シグナル分子の添加により細胞増殖能も促進されることから、骨欠損や組織損傷などの再生医療に役立つ可能性を示唆する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Hoshi K et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 Controlling gene activation by enhancers through a drug-inducible topological insulator.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Elife	6. 最初と最後の頁 e47980
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7554/eLife.47980.	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 Hikita A, Hoshi K et al.	4. 巻 41(2)
2. 論文標題 Establishment of a new technique for the fabrication of regenerative cartilage with a microslicer device to prepare three dimensional diced cartilage.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedical Research	6. 最初と最後の頁 67-80
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2220/biomedres.41.67.	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 Hikita A, Hoshi K et al.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Saponin Facilitates Anti-Robo1 Immunotoxin Cytotoxic Effects on Maxillary Sinus Squamous Cell Carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioresearch Open Access	6. 最初と最後の頁 51-63
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1089/biores.2019.0058	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 Hoshi K, Hikita A et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 Adipose-derived stem cells improve tendon repair and prevent ectopic ossification in tendinopathy by inhibiting inflammation and inducing neovascularization in the early stage of tendon healing.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 103-110
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.reth.2019.12.003	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 -

1. 著者名 Hikita A, Hoshi K et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 Proliferation medium in three-dimensional culture of auricular chondrocytes promotes effective cartilage regeneration in vivo	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 306-315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2019.10.002	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 Hoshi K et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 The period circadian clock 2 gene responds to glucocorticoids and regulates osteogenic capacity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 199-206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2019.07.006	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 Hoshi K et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 Fabrication of an anatomy-mimicking BIO-AIR-TUBE with engineered cartilage	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 176-181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2019.07.004	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 Hojo H, Ohba S et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 Stepwise strategy for generating osteoblasts from human pluripotent stem cells under fully defined xeno-free conditions with small-molecule inducers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 19-31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2019.12.010	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 Hojo H, Ohba S et al.	4. 巻 20(24)
2. 論文標題 Insights into Gene Regulatory Networks in Chondrocytes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 E6324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20246324	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 Hojo H, Ohba S et al.	4. 巻 21(1)
2. 論文標題 Wnt/ -catenin signaling contributes to articular cartilage homeostasis through lubricin induction in the superficial zone.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arthritis Res Ther	6. 最初と最後の頁 247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-019-2041-5	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 Hojo H, Ohba S et al.	4. 巻 13(3)
2. 論文標題 Simple and Robust Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells toward Chondrocytes by Two Small-Molecule Compounds	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 530-544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2019.07.012	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 Hoshi Kazuto, Fujihara Yuko, Yamawaki Takanori, Harai Motohiro, Asawa Yukiyo, Hikita Atsuhiko	4. 巻 149
2. 論文標題 Biological aspects of tissue-engineered cartilage	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Histochemistry and Cell Biology	6. 最初と最後の頁 375 ~ 381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00418-018-1652-2	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 -



1. 著者名 Sugiyama Madoka, Nakatsuka Takashi, Saijo Hideto, Fujihara Yuko, Kanno Yuki, Hikita Atsuhiko, Takato Tsuyoshi, Hoshi Kazuto	4. 巻 29
2. 論文標題 Clinical Findings of a Cantilever Iliac Bone Graft for Secondary Correction of Cleft Lip-Nose Deformities	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Craniofacial Surgery	6. 最初と最後の頁 741 ~ 746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SCS.0000000000004070	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 Inaki Ryoko, Fujihara Yuko, Kudo Akira, Misawa Masaki, Hikita Atsuhiko, Takato Tsuyoshi, Hoshi Kazuto	4. 巻 8
2. 論文標題 Periostin contributes to the maturation and shape retention of tissue-engineered cartilage	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-29228-6	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 柏木 美樹、安部 貴大、藤原 夕子、小笠原 徹、西條 英人、星 和人	4. 巻 30
2. 論文標題 成人Still病に併発した顎関節症状に対する治療経験	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本顎関節学会雑誌	6. 最初と最後の頁 202 ~ 207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11246/gakukansetsu.30.202	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 Fujihara Yuko, Kikuta Shu, Sugiyama Madoka, Kubota Keigo, Ishibashi Makiko, Igarashi Masaki, Saijo Hideto, Hoshi Kazuto	4. 巻 30
2. 論文標題 A case of cleft lip and palate associated with unilateral choanal atresia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 538 ~ 541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2018.06.007	査読の有無 無
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 Uto Sakura, Nishizawa Satoru, Hikita Atsuhiko, Takato Tsuyoshi, Hoshi Kazuto	4. 巻 9
2. 論文標題 Application of induced pluripotent stem cells for cartilage regeneration in CLAWN miniature pig osteochondral replacement model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 58 ~ 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2018.06.003	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 Komura Makoto, Komura Hiroko, Komuro Hiroaki, Konishi Kenichiro, Obana Kazuko, Ikebukuro Kenichi, Hikita Atsuyuki, Hoshi Kazuto, Takato Tsuyoshi	4. 巻 53
2. 論文標題 Long-term follow-up of tracheal cartilage growth promotion by intratracheal injection of basic fibroblast growth factor	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Surgery	6. 最初と最後の頁 2394 ~ 2398
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpedsurg.2018.08.021	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 Abe Masanobu, Watanabe Kousuke, Shinozaki-Ushiku Aya, Ushiku Tetsuo, Abe Takahiro, Fujihara Yuko, Amano Yosuke, Zong Liang, Wang Cheng-Ping, Kubo Emi, Inaki Ryoko, Kinoshita Naoya, Yamashita Satoshi, Takai Daiya, Ushijima Toshikazu, Nagase Takahide, Hoshi Kazuto	4. 巻 19
2. 論文標題 Identification of a metastatic lung adenocarcinoma of the palate mucosa through genetic and histopathological analysis: a rare case report and literature review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-019-5277-1	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 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Hojo H, Ohba S et al
2. 発表標題 Cell-type-distinct regulatory action of Runx2 on the genome underlies its distinct roles in osteoblasts and chondrocytes
3. 学会等名 2019 Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤原夕子, 西條英人, 倉林くみ子, 末永英之, 浅輪幸世, 西澤 悟, 金澤三四朗, 宇都さくら, 稲木涼子, 杉山 円, 米永一理, 疋田温彦, 高戸 毅, 星 和人
2. 発表標題 インプラント型再生軟骨移植を用いた唇裂鼻変形の修正術における顔貌変化の評価
3. 学会等名 第17回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamakawa Akira, Hojo Hironori, Chung Ung-il, Ohba Shinsuke
2. 発表標題 Identification of a chondrocyte-specific Indian hedgehog enhancer and Sox9-mediated mechanisms of the enhancer activation
3. 学会等名 2018 OARSI World Congress on Osteoarthritis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大庭伸介
2. 発表標題 ヘッジホッグシグナルと転写制御因子に着目した骨・軟骨形成機構の理解とその応用
3. 学会等名 第36回骨代謝学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 星 和人
2. 発表標題 硬組織の修復・再生科学の社会実装を目指して
3. 学会等名 第36回骨代謝学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大庭伸介
2. 発表標題 シンポジウム【運動器疾患の病態理解から治療法へ～iPS細胞技術を中心に】多能性幹細胞を用いた骨芽細胞分化のインビトロモデリングと分化機序解析への応用
3. 学会等名 第4回日本筋学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hoshi Kazuto
2. 発表標題 Tissue-engineered autologous cartilage for cleft lip-nose patients
3. 学会等名 5th TERMIS World Congress（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hikita Atsuhiko
2. 発表標題 Three-dimensional tissue-engineered cartilage using biodegradable polymers
3. 学会等名 Frontiers 2018 Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hoshi Kazuto
2. 発表標題 Three-dimensional tissue-engineered cartilage for the secondary repair of cleft lip-nose deformity
3. 学会等名 13th Asian Congress of Oral & Maxillofacial Surgery（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大庭伸介
2. 発表標題 【特別講演】遺伝子発現機構の研究においてNGSでできること・分かること・分からないこと
3. 学会等名 日本骨代謝学会Skeletal Science Retreat (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamakawa Akira, Hojo Hironori, Chung Ung-il, Ohba Shinsuke
2. 発表標題 A chondrocyte-specific indian hedgehog enhancer as an OA-driving enhancer
3. 学会等名 ORS 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ohba Shinsuke
2. 発表標題 Exploring the gene regulatory landscape in skeletal cells
3. 学会等名 Gordon Research Conference Cartilage Biology & Pathology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 疋田温彦, 坂本朋昭, 小口修矢, 星 和人
2. 発表標題 シンポジウム8【組織・機能を再現した体外培養系による薬効評価、病態解明】骨代謝ネットワーク再現系を用いた薬効評価
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 北條宏徳, 鄭 裕一, 大庭伸介	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本医学出版(先進医療フォーラム 編)	5. 総ページ数 93
3. 書名 先進医療NAVIGATOR 再生医療・細胞医療の研究と産業化の最前線 第2章 14 骨再生医療等の現状と課題	

1. 著者名 藤原夕子, 高戸 毅	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本再生医療学会 監修)	5. 総ページ数 720
3. 書名 「テキストブック再生医療～創る、行う、支える～」第1部 再生医療等の基盤 第1章：再生医療とは	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	大庭 伸介  (Ohba Shinsuke)  (20466733)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・教授   (17301)	
研究分担者	疋田 温彦  (Hikita Atsuhiko)  (60443397)	東京大学・医学部附属病院・特任准教授   (12601)	
研究分担者	金澤 三四朗  (Kanazawa Sanshiro)  (60823466)	東京大学・医学部附属病院・特任研究員   (12601)	

6. 研究組織（つづき）

	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	北條 宏徳  (Hojo Hironori)  (80788422)	東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・准教授    (12601)	

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