

令和 6 年 5 月 20 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K11716

研究課題名(和文) SOCS3が制御する高脂肪誘発性myeloid hematopoiesisの機序

研究課題名(英文) Mechanism of high fat-induced myeloid hematopoiesis regulated by SOCS3

研究代表者

牛木 隆志 (USHIKI, TAKASHI)

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：80579152

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：SOCS3ノックアウトマウスへ高脂肪食負荷を行うと、脂肪肝の形成なしに顆粒球増多による全身炎症が誘発される。このメカニズムとして肝臓の脂肪酸代謝は飽和脂肪酸/不飽和脂肪酸バランスはわずかに変化しているのみであり、16S rRNAシーケンスで腸内細菌叢の変化を認めた。4種抗生剤投与(ABPC+FRM+VCM+MNZ)により顆粒球増多はキャンセルされた。さらに骨髄ではLSK、CD34-LSK、CMPおよびGMPの増加を認めたが、これらの所見は腸管滅菌により消失した。以上から炎症の原因はSOCS3ノックアウトおよび高脂肪食負荷による腸内細菌叢の異常が顆粒球増多に最も影響しているものと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性炎症は肥満、糖尿病、高血圧、高脂血症などのメタボリックシンドロームに関与しており、それらの疾患に伴う合併症の発症に関与している。このため、メタボリックシンドロームに伴う慢性炎症の発症メカニズムを明らかとすることは合併症予防において大きな社会的意義を有する。また慢性炎症は自己免疫疾患、がん、神経疾患の進展にも大きく関与している現象であり、これらの制圧するためのストラテジー構築においても本研究成果は大いに参考になるものであり、学術的意義を有するものである。

研究成果の概要(英文)：Systemic inflammation due to granulocytosis is induced without the formation of fatty liver, when SOCS3 knockout mice are fed a high-fat diet. As a mechanism, the saturated fatty acid/unsaturated fatty acid balance in liver fatty acid metabolism was only slightly changed, and changes in the intestinal microbiota were observed by 16S rRNA sequencing. Granulocytosis was canceled by administration of four types of antibiotics (ABPC+FRM+VCM+MNZ). Furthermore, increases in LSK, CD34 negative LSK, CMP, and GMP were observed in the bone marrow by fat diet, but these findings disappeared after intestinal sterilization. Based on the above, it was considered that abnormalities in the intestinal flora due to SOCS3 knockout and high-fat diet loading, which had the most influence on granulocytosis.

研究分野：血液学

キーワード：SOCS3 顆粒球増多 高脂肪食 慢性炎症

## 1. 研究開始当初の背景

過度な高脂肪摂取は局所的な慢性炎症を介して、2型糖尿病、心血管疾患、炎症性腸疾患、アレルギー、悪性腫瘍等の全身的な慢性疾患を誘発し増悪させる。また、造血においても近年、高脂肪食が腸内細菌叢異常を介してニッチ環境を変化させ、造血幹細胞からの造血システムを、顆粒球造血を促進させる方向にシフトさせ造血の恒常性に影響を与えることも明らかになっている (Luo et al., 2015)。腸内細菌叢異常を介したこれらの変化は、高脂肪食による慢性炎症を制御するために重要な因子である可能性が高いが、その詳細なメカニズムの解明にはさらなる検討が求められている。

The Suppressors of Cytokine Signaling (以下 SOCS) ファミリーは CIS と SOCS1-7 の 8 個のファミリー分子からなり、サイトカインシグナル伝達の負の調節因子であり、過剰な細胞応答を防いでいる。中でも SOCS3 による IL-6 及び G-CSF によるシグナル伝達調節は炎症の抑制に重要であると共に、SOCS3 はレプチンシグナルやインスリンシグナルも制御していることから SOCS ファミリーの中でも特にメタボリックシンドロームと関連していると考えられる。実際に肥満マウスにおける SOCS3 の阻害は、インスリン感受性と脂肪肝を改善し、肝臓での脂肪酸合成の重要な調節因子であるステロール調節エレメント結合タンパク質(SREBP)-1c の発現増加を正常化することが報告されており (Ueki et al. 2004) SOCS3 が肥満やインスリン抵抗性と強く関連していること、SOCS3 が耐糖能及び高脂肪食誘発性炎症を改善するための有望な治療標的であることを示唆している。

以上から SOCS3 阻害は高脂肪食を介したメタボリックシンドロームの改善において有用な治療ターゲットになり得るが、その一方で SOCS3 阻害は炎症誘発の副作用を有する可能性があるがこれまで炎症誘発の可能性については長期的な観察は示されていない。また、全身的な heterozygous SOCS3 ノックアウト (KO) マウスでの解析は行われてきたが、胎盤の形成不全により胎生致死であったことから全身的な homozygous SOCS3 KO マウス解析が行われてこなかった。今回、さらに新規に後天的に homozygous に SOCS3 を KO 可能なマウスを作成し解析した。

## 2. 研究の目的

全身的な homozygous SOCS3 ノックアウトマウスに高脂肪食を与えることで、全身的な SOCS3 欠損が 肥満及び 高脂肪食による慢性炎症に与える影響を解明することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 動物と倫理

C57BL/6 バックグラウンドの SOCS3 floxed (Socs3<sup>fl</sup>) を Rosa26-CreERT2、LysM-Cre および Vav-Cre マウスのいずれかのマウスと交配し用いた。タモキシフェン (TAM) (4.2 mg, day1, 5) は 8 週齢で経口投与した。本研究は、新潟大学動物倫理委員会または WEHI 研究所 (オーストラリア) 動物実験倫理委員会の承認を得て実施された。

### (2) 高脂肪食

すべての遺伝子型のマウスに、生後 4 週目から HFD (D12492; 60 kcal % fat, Research Diet Inc.) または対照飼料 (D12450J; 10 kcal % fat, Research Diet, Inc.) を観察期間の終了まで与えた。

### (3) 腸管滅菌

生後 4 週齢より以下の 4 種類の抗生物質 (4Abx) を飲料水に混ぜ経口投与した。アンピシリン (Sigma-Aldrich) 1 g/L、ネオマイシン (Sigma-Aldrich) 1 g/L、メトロニダゾール (Sigma-Aldrich) 1 g/L、およびバンコマイシン (ナカライテスク) 500 mg/L で用いた。4Abx 治療は観察期間中、継続した。

### (4) 血糖測定

血清血糖は、Bio Majesty 6500 (JEOL Ltd.) を用いて測定した。インスリン負荷試験では、10 週齢マウスに 5.5 時間絶食させた後、腹腔内インスリン注射 (0.375 U/kg 体重) を投与しグルコースレベルを測定した。

### (5) 血液学およびフローサイトメトリー

血算値は EDTA を含む Microtainer® チューブ (BD biosciences) に採取した血液中の細胞を、Sysmex pocH-100iVDiff (シスメックス) を使用して計数した。フローサイトメトリーは CytoFLEX (Beckman coulter) を使用した。抗体は CD3 (17A2)、CD4 (GK1.5)、CD8 (53-6.7)、Gr-1 (RB6-8C5)、CD11b (M1/70)、CD34 (RAM34)、c-Kit (ACK2)、Ly6G (1A8)、CD19 (6D5)、B220 (RA3-6B2)、および TER119 (TER-119) (Biolegend) を用いた。LSK、CMP、GMP、および巨核球赤血球前駆細胞 (MEP) 細胞を、以前の報告に基づいて計数した (Katagiri et al., 2021)。顆粒球の成熟は、以前の報告に基づいて c-kit および Ly6G の発現に基づいて評価した (Satake et al., 2012)。

### (6) コロニーアッセイ

BM 細胞 ( $2.0 \times 10^4$ ) を 8~10 週齢のマウスから採取し、MethoCult M3534 (Stem Cell Technologies)

で培養した。コロニーの総数、コロニー形成単位顆粒球/マクロファージ (CFU-GM、CFU-G、および CFU-M) を7日間の培養後に計測した。

#### (7) RT-PCR 分析

RNeasy Mini キット(Qiagen)を用いて、RNA を単離した。RNA から cDNA への逆転写は、SuperScript Reverse Transcriptase III キット (Thermo Fisher Scientific) をランダムヘキサマープライマーとともに使用して行なった。各 cDNA サンプルは、StepOnePlus™ リアルタイム PCR システム (Thermo Fisher Scientific) による定量的 PCR を行った。遺伝子 mRNA レベルは、TaqMan プローブ (Thermo Fisher Scientific) を使用した。

#### (8) サイトカイン ルミネックス アッセイ

20 種類のサイトカインの血清濃度 (GM-CSF、CXCL1、TNF $\alpha$ 、CCL2、IL-1 $\beta$ 、S100A8、S100A9、IL-6、IL-10、IL-13、IL-17A、IFN $\gamma$ 、IL-3、レプチン、CCL5)、G-CSF、IL-33、M-CSF、CCL3、および CCL4) は、Luminex100/200 (Luminex Corporation) を使用して測定した。データは、MILLIPLEX Analyst 5.1 (EMD Millipore Corporation) を使用して分析された。

#### (9) 生理学的分析

マウスを個別に飼育して、体重と食物摂取量をモニタリングした。酸素消費量は、タモキシフェン投与後 30 日目に、O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub> 代謝測定システム (Columbus Instruments) を用いて測定した。自発的活動レベルはタモキシフェン投与後 30 日目に、回し車システムとオープンフィールドテストを使用して測定した。Igloo Fast-Tracs ランニングホイールシステム MK-713 (室町機械) を使用して、このシステムを含むケージにマウスを個別に収容し、CompACTAMS データ収集ソフトウェア バージョン 3.84 (室町機械) を使用してデータを 24 時間、収集した。オープンフィールド試験では、各マウスを密閉されたプラットフォーム (40 cm × 40 cm × 30 cm) の隅に置き、中央エリア (20 cm × 20 cm) の総移動距離、移動時間、および滞在時間を測定した。

## 4. 研究成果

全身的な SOCS3KO マウス (以下、SOCS3KO マウス) では高脂肪食による肥満や脂肪肝を認めず、食餌量や活動量、エネルギー代謝を増加させることなく血糖値を改善した。また、インスリン抵抗性改善、血漿レプチンレベル軽減も認めた。しかし、一方で高脂肪食負荷 SOCS3KO マウスでは TAM 投与後 30 日目で顕著な好中球増多や明らかな脾腫を認めた。

コントロール食負荷 SOCS3KO マウスでも TAM 投与後 65 日目で脾腫を認めたが高脂肪食負荷群より軽度であり、好中球増多は認めなかった。SOCS3KO マウスでは脾臓における CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>顆粒球増加を認め、顆粒球割合はコントロール食群より高脂肪食群で有意に高かった。脾臓における顆粒球成熟を c-Kit 及び Ly-6G マーカーを使用した FACS 分析によって評価したところ、SOCS3KO マウスではコントロール食・高脂肪食ともに成熟顆粒球が増加していた。骨髄では SOCS3KO マウスの高脂肪食負荷群で CMP や GMP などの顆粒球前駆細胞の増加を認めており、コロニーアッセイにおいても SOCS3KO マウスの脾臓における骨髄前駆細胞の増加を認め、高脂肪食負荷で顕著であった。

さらに SOCS3KO マウスでは TAM 投与後 30 日目に肝静脈領域・門脈域・肝実質を含む肝臓全体で骨髄細胞浸潤を認めた。SOCS3KO マウス高脂肪食群では肝臓での Ly6G、CD11b、CD14、CD68 RNA 発現上昇を認め、好中球・単球・マクロファージ浸潤を示した。しかし、LysM-Cre マウス及び Vav-Cre マウスと交配した単球/マクロファージ特異的 SOCS3KO または汎白血球特異的 SOCS3KO では、コントロール群・高脂肪食群共に全身的 SOCS3KO マウスで認めたような末梢血での好中球増多や脾腫、肝炎を伴う全身性の致死性炎症は認めなかった。以上から肝臓の炎症の発症には白血球の SOCS3 以外の因子が関与していることが示唆された。

そこで腸内細菌叢に着目し 16S rRNA 遺伝子シーケンスを行ったところ遺伝子型によらず高脂肪食負荷群では Bifidobacteriales の著減を認め異常を認めた。抗生剤による腸内細菌叢除菌は乳酸菌優位に復し、SOCS3KO マウスの生存率を有意に改善、末梢血での好中球増多や脾腫も大幅に改善し、全身性炎症の進行を止めた。

これらの所見から SOCS3 の全身欠損は肥満への保護作用を有するが、高脂肪食負荷による腸内細菌叢変化に伴う重度な全身性炎症を引き起こし、抗生剤による腸内細菌叢除菌によって炎症は大幅に改善した。これは SOCS3 が高脂肪食による腸内毒素症に関連する過剰な骨髄造血と重度の全身性炎症を抑制するために重要であることを示唆している。SOCS3 を発現低下させることは肥満の治療標的となる可能性があるが、同時に強力な炎症性副作用を考慮に入れる必要がある。

### <引用文献>

Katagiri, T., Uemura, S., Ushiki, T., Nakajima-Takagi, Y., Oshima, M., Mikami, T., Kawasaki, A., Ishiguro, H., Tanaka, T., Sone, H., et al. (2021). Distinct effects of chondroitin sulfate on hematopoietic cells and the stromal microenvironment in bone marrow hematopoiesis. *Exp Hematol* 96, 52-62.e55.

Luo, Y., Chen, G.L., Hannemann, N., Ipseiz, N., Kronke, G., Bauerle, T., Munos, L., Wirtz, S., Schett, G.,

and Bozec, A. (2015). Microbiota from Obese Mice Regulate Hematopoietic Stem Cell Differentiation by Altering the Bone Niche. *Cell Metab* 22, 886-894.

Satake, S., Hirai, H., Hayashi, Y., Shime, N., Tamura, A., Yao, H., Yoshioka, S., Miura, Y., Inaba, T., Fujita, N., et al. (2012). C/EBPbeta is involved in the amplification of early granulocyte precursors during candidemia-induced "emergency" granulopoiesis. *J Immunol* 189, 4546-4555.

Ueki, K., Kondo, T., Tseng, Y.H., and Kahn, C.R. (2004). Central role of suppressors of cytokine signaling proteins in hepatic steatosis, insulin resistance, and the metabolic syndrome in the mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 10422-10427.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 6件）

|  |                      |
|--|----------------------|
| 1. 著者名<br>Tasaki M, Tateno H, Sato T, Narimatsu H, Saito K, Nakagawa Y, Aoki T, Kamimura M, Ushiki T, Takahashi K, Tomita Y  | 4. 巻<br>Jan;27(1)    |
| 2. 論文標題<br>Hyporesponsiveness against donor's ABO antigens of renal grafts after ABO-incompatible kidney transplantation   | 5. 発行年<br>2023年      |
| 3. 雑誌名<br>Clin Exp Nephrol.  | 6. 最初と最後の頁<br>89-95  |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1007/s10157-022-02280-3  | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |
| 1. 著者名<br>Tasaki M, Tateno H, Sato T, Tomioka A, Kaji H, Narimatsu H, Saito K, Nakagawa Y, Aoki T, Kamimura M, Ushiki T, Okada M, Miwa Y, Hotta K, Yoshida Y, Takahashi K, Tomita Y  | 4. 巻<br>Mar 23;35    |
| 2. 論文標題<br>A Novel Method of CD31-Combined ABO Carbohydrate Antigen Microarray Predicts Acute Antibody-Mediated Rejection in ABO-Incompatible Kidney Transplantation   | 5. 発行年<br>2022年      |
| 3. 雑誌名<br>Transpl Int.   | 6. 最初と最後の頁<br>10248  |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.3389/ti.2022.10248   | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |
| 1. 著者名<br>Kaori Cho, Takashi Ushiki, Hajime Ishiguro, Suguru Tamura, Masaya Araki, Tatsuya Suwabe, Takayuki Katagiri, Mari Watanabe, Yoko Fujimoto, Riuko Ohashi, Yoichi Ajioka, Ippei Shimizu, Shujiro Okuda, Masayoshi Masuko, Yoshimi Nakagawa, Hideyo Hirai, Warren S. Alexander, Hitoshi Shimano, Hirohito Sone | 4. 巻<br>11;24(10)    |
| 2. 論文標題<br>Altered Microbiota by a High-Fat Diet Accelerates Lethal Myeloid Hematopoiesis Associated with Systemic Socs3 Deficiency  | 5. 発行年<br>2021年      |
| 3. 雑誌名<br>iScience   | 6. 最初と最後の頁<br>103117 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.isci.2021.103117.   | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する         |
| 1. 著者名<br>Kohya Uematsu, Takashi Ushiki, Hajime Ishiguro, Riuko Ohashi, Suguru Tamura, Mari Watanabe, Yoko Fujimoto, Masaki Nagata, Yoichi Ajioka, Tomoyuki Kawase   | 4. 巻<br>22(4)        |
| 2. 論文標題<br>Osteoclastogenic Potential of Tissue-Engineered Periosteal Sheet: Effects of Culture Media on the Ability to Recruit Osteoclast Precursors.   | 5. 発行年<br>2021年      |
| 3. 雑誌名<br>International journal of molecular sciences  | 6. 最初と最後の頁<br>2169   |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.3390/ijms22042169  | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Takayuki Katagiri, Shun Uemura, Takashi Ushiki, Yaeko Nakajima-Takagi, Motohiko Oshima, Tadahisa Mikami, Asami Kawasaki, Hajime Ishiguro, Tomoyuki Tanaka, Hirohito Sone, Hiroshi Kitagawa, Michihiro Igarashi, Atsushi Iwama, Masayoshi Masuko | 4. 巻<br>96          |
| 2. 論文標題<br>Distinct effects of chondroitin sulfate on hematopoietic cells and the stromal microenvironment in bone marrow hematopoiesis.  | 5. 発行年<br>2021年     |
| 3. 雑誌名<br>Experimental hematology   | 6. 最初と最後の頁<br>52-62 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.exphem.2021.02.003  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Tatsuya Suwabe, Yasuhiko Shibasaki, Hiroyuki Sato, Suguru Tamura, Takayuki Katagiri, Hiroki Nemoto, Takuya Kasami, Takashi Kozakai, Ayako Nanba, Toshiki Kitajima, Kyoko Fuse, Takashi Ushiki, Hirohito Sone, Miwako Narita, Masayoshi Masuko | 4. 巻<br>113           |
| 2. 論文標題<br>WT1-specific CD8+ cytotoxic T cells with the capacity for antigen-specific expansion accumulate in the bone marrow in MDS.   | 5. 発行年<br>2021年       |
| 3. 雑誌名<br>International journal of hematology   | 6. 最初と最後の頁<br>723-734 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s12185-021-03083-0  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>Oda Chiyumi, Tsuchiya Atsunori, Kimura Atsushi, Tominaga Kentaro, Hayashi Kazunao, Ushiki Takashi, Umezumi Hajime, Terai Shuji          | 4. 巻<br>Feb     |
| 2. 論文標題<br>Immunoglobulin therapy for successful management of prolonged, recurrent jaundice in a young adult male with combined immunodeficiency | 5. 発行年<br>2021年 |
| 3. 雑誌名<br>Clinical Journal of Gastroenterology  | 6. 最初と最後の頁<br>2 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s12328-021-01347-0  | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>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<br>-       |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Ushiki T, Tsuneyama H, Masuko M, Kozakai T, Kasami T, Tanaka T, Uchikawa M, Kitajima T, Kasai E, Komata T, Katagiri T, Kamimura M, Sato K, Fuse I, Ogasawara K, Nakata K. | 4. 巻<br>Aug;59(8)       |
| 2. 論文標題<br>Rh null Phenotype Caused by a Novel RHAG Mutation, c.945+1G>A, in the Japanese Population  | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Transfusion   | 6. 最初と最後の頁<br>2519-2522 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/trf.15312.  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Fuse K, Uemura S, Tamura S, Suwabe T, Katagiri T, Tanaka T, Ushiki T, Shibasaki Y, Sato N, Yano T, Kuroha T, Hashimoto S, Furukawa T, Narita M, Sone H, Masuko M.     | 4. 巻<br>Sep:8(11)       |
| 2. 論文標題<br>Patient-based Prediction Algorithm of Relapse After allo-HSCT for Acute Leukemia and Its Usefulness in the Decision-Making Process Using a Machine Learning Approach | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Cancer Med.   | 6. 最初と最後の頁<br>5058-5067 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/cam4.2401.  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                    |
|---|--------------------|
| 1. 著者名<br>Kawase T, Nagata M, Okuda K, Ushiki T, Fujimoto Y, Watanabe M, Ito A, Nakata K.   | 4. 巻<br>20(5)      |
| 2. 論文標題<br>Platelet-Rich Fibrin Extract: A Promising Fetal Bovine Serum Alternative in Explant Cultures of Human Periosteal Sheets for Regenerative Therapy | 5. 発行年<br>2019年    |
| 3. 雑誌名<br>Int J Mol Sci.  | 6. 最初と最後の頁<br>1053 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/ijms20051053.   | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>上村 正巳, 青木 寿成, 佐藤 美里, 渡部 もも, 大木 直江, 川合 綾野, 増子 正義, 中田 光, 牛木 隆志 | 4. 巻<br>65巻3号         |
| 2. 論文標題<br>Micro Typing Systemによる生後4ヵ月未満児不規則抗体検査                       | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>日本輸血細胞治療学会誌  | 6. 最初と最後の頁<br>562-567 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3925/jjtc.65.562                        | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

〔学会発表〕 計22件 (うち招待講演 0件/うち国際学会 8件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>諏訪部達也, 布施香子, 片桐隆幸, 牛木隆志, 柴崎康彦, 曾根博仁, 増子正義 |
| 2. 発表標題<br>キノロン系抗生剤の予防投与を行わない同種造血幹細胞移植における血流感染症      |
| 3. 学会等名<br>第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会                       |
| 4. 発表年<br>2023年                                      |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山藤菜々子, 佐藤美里, 上村正巳, 鈴木克弥, 大木直江, 川合綾野, 阿部理一郎, 牛木隆志, 布施香子 |
| 2. 発表標題<br>当院におけるT&S推進と廃棄血削減の取り組みについて                             |
| 3. 学会等名<br>第155回 日本輸血・細胞治療学会関東甲信越支部例会                             |
| 4. 発表年<br>2023年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>田崎 正行, 館野 浩章, 佐藤 隆, 梶 裕之, 富岡 あづさ, 齋藤 和英, 青木 寿成, 上村 正巳, 牛木 隆志, 吉田 豊, 高橋 公太, 富田 善彦 |
| 2. 発表標題<br>腎血管内皮細胞特異的抗血液型抗体測定法の開発   |
| 3. 学会等名<br>第58回日本移植学会総会   |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Y. Seki, T. Ushiki, M. Masuko, J. Takizawa, H. Sone, N. Okumura                      |
| 2. 発表標題<br>Easy clot characteristics of the placenta in a case of congenital hypofibrinogenemia |
| 3. 学会等名<br>International Society on Thrombosis and Haemostasis 2022 Congress (国際学会)             |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>関 義信, 牛木隆志, 増子正義, 瀧澤 淳, 曾根博仁, 奥村伸生 |
| 2. 発表標題<br>先天性低フィブリノゲン血症症例の易血栓性胎盤             |
| 3. 学会等名<br>第44回日本血栓止血学会学術集会                   |
| 4. 発表年<br>2022年                               |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>上村正巳, 佐藤美里, 鈴木克弥, 松原千秋, 大木直江, 川合綾野, 小野寺 理, 新田正和, 牛木隆志 |
| 2. 発表標題<br>救急医療現場での緊急輸血における院内配送時間の検討                             |
| 3. 学会等名<br>第70回日本輸血・細胞治療学会学術集会                                   |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>A novel method of CD31 combined ABO carbohydrate antigen microarray predicts acute antibody mediated rejection in ABO-incompatible kidney transplantation   |
| 2. 発表標題<br>Masayuki Tasaki, Hiroaki Tateno, Takashi Sato, Azusa Tomioka, Hiroyuki Kaji, Hisashi Narimatsu, Kazuhide Saito, Toshinari Aoki, Masami Kamimura, Takashi Ushiki, Yutaka Yoshida, Kota Takahashi, Yoshihiko Tomita |
| 3. 学会等名<br>2022 American Urological Association Annual Meeting (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Tatsuya Suwabe, Yasuhiko Shibasaki, Suguru Tamura, Takayuki Katagiri, Kyoko Fuse, Takashi Ushiki, Hirohito Sone, MD, Miwako Narita, Masayoshi Masuko |
| 2. 発表標題<br>The Diversity of Long-Term Persistent WT1-Specific Cytotoxic T Lymphocytes after Wilms' Tumor 1 Peptide Vaccination                                  |
| 3. 学会等名<br>63rd ASH (American Society of Hematology) Annual Meeting and Exposition (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>鈴木克弥, 上村正巳, 佐藤美里, 大木直江, 川合綾野, 松原千秋, 長谷川進, 上杉雅子, 山本卓, 小野寺理, 牛木隆志 |
| 2. 発表標題<br>アルブミン血漿交換療法によるFFP 使用量削減効果の検証                                    |
| 3. 学会等名<br>第152回 日本輸血・細胞治療学会 関東甲信越支部例会                                     |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|         |  |
|---------|--|
| 1. 発表者名 | 田村秀, 牛木隆志, 諏訪部達也, 片桐隆幸, 布施香子, 柴崎康彦, 遠藤岳郎, 五十嵐道弘, 曾根博仁, 増子正義                                  |
| 2. 発表標題 | Genetic manipulation resulting in decreased donor chondroitin sulfate mitigates GVHD in mice |
| 3. 学会等名 | 第83回日本血液学会学術集会   |
| 4. 発表年  | 2021年  |

|         |  |
|---------|--|
| 1. 発表者名 | 諏訪部達也, 柴崎康彦, 田村秀, 片桐隆幸, 布施香子, 牛木隆志, 曾根博仁, 成田美和子, 増子正義                                  |
| 2. 発表標題 | Persistence and diversity of WT1-specific CTLs in a CML patient vaccinated WT1 peptide |
| 3. 学会等名 | 第83回日本血液学会学術集会   |
| 4. 発表年  | 2021年  |

|         |  |
|---------|--|
| 1. 発表者名 | 諏訪部 達也, 布施 香子, 水戸部 正樹, 武田 ルイ, 米沢 穂高, 片桐 隆幸, 河本 啓介, 牛木 隆志, 柴崎 康彦, 瀧澤 淳, 成田 美和子, 曾根 博仁, 大島 孝一, 増子 正義 |
| 2. 発表標題 | 同種造血幹細胞移植後の慢性GVHDとしての類上皮肉芽腫および多発筋炎   |
| 3. 学会等名 | 第15回 日本血液学会関東信越地方会   |
| 4. 発表年  | 2021年  |

|         |  |
|---------|--|
| 1. 発表者名 | Ishiguro H, Ushiki T, Honda A, Mikami T, Kitazawa H, Sango K, Masuko M, Igarashi M, Sone H                     |
| 2. 発表標題 | Genetically Reduced Chondroitin Sulfate Prevents the Progression of Diabetic Neuropathy via Pericyte Functions |
| 3. 学会等名 | 81st American Diabetes Association Scientific Sessions (ADA) (国際学会)  |
| 4. 発表年  | 2021年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>関 義信, 牛木 隆志, 増子 正義, 瀧澤 淳, 曾根 博仁, 奥村 伸生        |
| 2. 発表標題<br>乾燥人フィブリノゲン製剤の継続輸注で着床・妊娠継続・出産をし得た先天性低フィブリノゲン血症 |
| 3. 学会等名<br>第43回 日本血栓止血学会学術集会                             |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>諏訪部達也、柴崎康彦、佐藤廣幸、田村秀、片桐隆幸、根本洋樹、笠見卓哉、小堺貴司、難波亜矢子、北嶋俊樹、布施香子、牛木隆志、曾根博仁、成田美和子、増子正義 |
| 2. 発表標題<br>機能的なWT1特異的CD8陽性T細胞クローンは骨髄異形成症候群の骨髄内に集積する                                     |
| 3. 学会等名<br>第82回日本血液学会学術集会   |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>片桐隆幸、牛木隆志、中島やえ子、大島基彦、三上雅久、河寄麻実、石黒創、田中智之、曾根博仁、北川裕之、五十嵐道弘、岩間厚志、増子正義 |
| 2. 発表標題<br>造血細胞と骨髄間質のコンドロイチン硫酸は異なる造血調節作用を示す                                  |
| 3. 学会等名<br>第82回日本血液学会学術集会  |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>諏訪部達也、佐藤廣幸、田村秀、片桐隆幸、笠見卓哉、根本洋樹、小堺貴司、難波亜矢子、北嶋俊樹、布施香子、牛木隆志、曾根博仁、成田美和子、増子正義 |
| 2. 発表標題<br>骨髄異形成症候群におけるWT1特異的CD8+T細胞の存在分布と表現型に関する検討                                |
| 3. 学会等名<br>第12回日本血液疾患免疫療法学会学術集会  |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|  |
|--|
| 1 . 発表者名<br>Tamura S, Ushiki T, Suwabe T, Katagiri T, Tanaka T, Fuse K, Shibasaki Y, Narita M, Igarashi M, Sone H, Masuko M  |
| 2 . 発表標題<br>Genetic Manipulation Resulting in Decreased Donor Chondroitin sulfate Synthesis Mitigates GVHD Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in a Murine Model |
| 3 . 学会等名<br>62nd ASH Annual Meeting and Exposition ( 国際学会 )  |
| 4 . 発表年<br>2020年   |

|  |
|--|
| 1 . 発表者名<br>Suwabe T, Fuse K, Katsura K, Tanaka K, Tamura S, Katairi T, Tanaka T, Ushiki T, Shibasaki Y, Narita M, Sone H, Masuko M. |
| 2 . 発表標題<br>INTENSIVE ORAL CARE CAN REDUCE BLOOD STREAM INFECTION POST NEUTROPHIL ENGRAFTMENT IN ALLOGENEIC HSCT.                    |
| 3 . 学会等名<br>The 24th EHA (European Hematology Association) Congress. ( 国際学会 )  |
| 4 . 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1 . 発表者名<br>Fuse K, Tanaka T, Uemura S, Tamura S, Suwabe T, Katagiri T, Ushiki T, Shibasaki Y, Satou N, Yano T, Kuroha T, Hashimoto S, Furukawa T, Narita M, Sone H, Masuko M. |
| 2 . 発表標題<br>MARKER CHROMOSOME IS A STRONG POOR PROGNOSIS FACTOR AFTER ALLOGENEIC HSCT FOR AML PATIENTS.  |
| 3 . 学会等名<br>The 24th EHA (European Hematology Association) Congress. ( 国際学会 )  |
| 4 . 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1 . 発表者名<br>Cho K, Ushiki T, Ishiguro H, Katagiri T, Suwabe T, Hirai H, Nakagawa Y, Masuko M, Alexander W, Shimano H, Sone H.                                |
| 2 . 発表標題<br>SOCS3 Deficiency on a High-Fat Diet Accelerates Systemic Inflammation and Results in Lethal Myeloid Hematopoiesis without Obesity and Adiposity. |
| 3 . 学会等名<br>79th American Diabetes Association Scientific Sessions (ADA). ( 国際学会 )   |
| 4 . 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>海發茜、田村秀、片桐隆幸、河本啓介、難波亜矢子、布施香子、牛木隆志、柴崎康彦、森山雅人、瀧澤淳、成田美和子、曾根博仁、増子正義。 |
| 2. 発表標題<br>骨髄異形成症候群と低悪性度B細胞リンパ腫を合併し、多彩な合併症を呈した1例。                           |
| 3. 学会等名<br>第11回 日本血液学会関東甲信越地方会。   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

|   |
|---|
| 炎症抑制因子SOCS familyによる慢性炎症制御<br><a href="https://ushiki-lab.jp/outline/">https://ushiki-lab.jp/outline/</a> |
|---|

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                 | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)              | 備考 |
|-------|---|------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 平位 秀世<br>(HIRAI HIDEYO)<br>(50315933)     | 東京薬科大学・生命科学部・教授<br><br>(32659)     |    |
| 研究分担者 | 増子 正義<br>(MASUKO MASAYOSHI)<br>(70397115) | 新潟大学・医歯学総合病院・准教授<br><br>(13101)    |    |
| 研究分担者 | 中川 嘉<br>(NAKAGAWA YOSHIMI)<br>(80361351)  | 富山大学・学術研究部薬学・和漢系・教授<br><br>(13201) |    |

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   |  |  |  |
|---------|-----------|--|--|--|
| オーストラリア | WEHI医学研究所 |  |  |  |