

機関番号：82612

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008 年～2010 年

課題番号：20791175

研究課題名 (和文) ヒト羊膜中胚葉系細胞の心筋分化と免疫学的寛容機序の解明

研究課題名 (英文) Cardiomyogenesis and the Mechanism of Immunologic Tolerance of Human Amniotic Mesenchymal Stem Cell

研究代表者

西山 紘子 (NISHIYAMA HIROKO)

独立行政法人国立成育医療研究センター・ 生殖・細胞医療研究部 ・共同研究員

研究者番号：70383891

研究成果の概要 (和文)：間葉系幹細胞は近年臨床応用され、特に骨髄由来間葉系幹細胞は、心筋再生細胞治療においてその安全性と汎用性が指摘されている。そのため間葉系幹細胞は実用性においても幹細胞治療の重要な細胞源といえる。しかしながらいくつかの問題もある。骨髄由来間葉系幹細胞の効果は、その心筋分化能力の低さから限られたものがある。また幹細胞バンクの設立と免疫抑制剤の使用も必須となる。一方、ヒト羊膜由来間葉系幹細胞は *in vitro* においてさまざま組織への分化が示されている。さらにヒト羊膜は、非古典的 HLA クラス I b である HLA-G の発現により妊娠中の免疫寛容において重要な役割を果たしていると考えられている。本研究では、ヒト羊膜由来間葉系幹細胞が有用な心筋分化能を示し、*in vivo* において移植したヒト羊膜由来間葉系幹細胞が免疫寛容を成立させ、心筋細胞へ分化し生着することを示すことを目的とする。これらの検証により、ヒト羊膜由来間葉系幹細胞の心筋再生医療における細胞源としての有用性により迫る研究となりうる。

研究成果の概要 (英文)：Mesenchymal stem cells (MSCs) have recently been used for clinical application, and their safety and feasibility in cardiac stem cell-based therapy have been demonstrated, specially human bone marrow-derived MSCs (BMMSCs). Thus, MSCs are a more important cellular source for stem cell-based therapy from a practical point of view. However there are several problems. The efficacy of BMMSCs was still limited, however, because of low efficiency for cardiomyogenic transdifferentiation. The establishment of stem cell bank system and the use of immunosuppressant agents were also essential. While human amniotic membrane-derived mesenchymal stem cells (hAMCs) is known to differentiate into many tissues *in vitro*. Moreover human amniotic membrane is thought to play an important role for immunologic tolerance during pregnancy with expression of HLA-G, the non-classical human leukocyte antigen (HLA) class I b. In the present study, we aimed to show hAMCs has a potency of cardiomyocyte differentiation, transplanted hAMCs-induced immunological tolerance and survival of transdifferentiated cardiomyocyte from hAMC *in vivo*.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	700,000	210,000	910,000
2009 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度	0	0	0
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：生科学

1. 研究開始当初の背景

心臓領域の再生医療の限界・骨髄細胞の限界

重症心不全に対する決定的な治療法は、脳死患者からの生体心移植以外存在しない。しかしながら、世界的に見てもドナー不足は深刻な社会問題で再生医療への期待が強い。1999年、当該研究室が世界で初めて、マウス骨髄間葉細胞から心筋誘導を確認し (J Clin Invest 103, 697, 1999)、それまでメドの立たなかった細胞ソースの可能性が垣間見えた。それに伴って、一躍心臓領域の再生医療は現実味をおび、国民の再生医療に対する期待は高まった。しかし更なる研究の結果、ヒトでの骨髄間葉系細胞はマウスほど容易には心臓に形質転換しない事が判明した (J Gene Med 6, 833, 2004)。理由はヒト骨髄の特性に起因するのか不明であるが、元々心臓病を持っている患者は、高齢・重篤な基礎代謝性疾患 (糖尿病)・喫煙などのリスクファクターがあり、こういったファクターが、成人の体性幹細胞の数や能力を低下させるため、自己細胞を想定した骨髄よりも、若いドナー細胞を利用する方が良いのでは無いかとの発想に至った。

羊膜細胞の心筋への分化能

ドナーへの負担が少ないほど、細胞ソースとして良好である。羊膜は元来医療廃棄物であるため、ドナーへの負担が軽く、若い体性幹細胞を治療に利用する事が出来る理想的な細胞ソースである。しかし羊膜細胞が心臓になる可能性があるのか明確ではなかった。我々は、羊膜細胞から間葉系細胞 (Amniotic Membrane-derived Mesenchymal Cells= AMC) の分離技術を確認した。得られた羊膜細胞の心筋誘導を当該研究室で考案した『ヒト幹細胞 in vitro 心筋誘導率アッセイシステム (特許 2005-15539)』を用いて検討した結果、

得られた細胞の20%から70%が in vitro で生理学的に機能する心臓細胞になる事が判明、骨髄間葉系細胞の0.3%と比較すると圧倒的に心臓になりやすかった。またAMCは心筋誘導前から、未熟な幹細胞に発現するOCT-3/4を発現しており、限りなくES細胞に近く、心筋以外へも多分化能を有する細胞である事が我々の検討で明らかになった。

免疫学的寛容とアログラフトの可能性、広がるドナー供給

羊膜細胞はMHC-Class 1, Class 2分子の双方を持たないと言われている。そのため免疫学的な寛容が成立しやすく、アログラフトが可能な臓器であると考えられている。既に眼科領域等での利用がなされている。我々の樹立したAMCもFACSによってMHC class 1弱発現、class 2分子を全く発現していない事が解った。MHC class 1を発現しない細胞はNatural Killer cell等の古典的免疫システムによって非自己として判断され、拒絶される事が知られている。

2. 研究の目的

しかしAMCはMHC class 1抗原のマスターキーとされるHLA-EおよびHLA-G双方を発現しており、これらの発現が胸腺由来リンパ球の攻撃および、古典的免疫システムによる拒絶を回避している可能性がある (Cell Immunol 155, 312, 1994)。我々は、Wister ratの心筋に免疫抑制剤を投与しない条件で(Xerograft)、AMCを注入したところ4週間後にも、AMC由来の心筋細胞が多数存在している事が確認出来た。AMCが移植直後だけでなく、心筋分化後も免疫学的寛容を獲得して生着している事を観察している。このことは、HLAマッチングすら必要ない (細胞バンク等の形成の必要がない)、他家移植 (アログラフト) 可能なバイオマテリアルである事を示している。この点が学術的に正しければ再生医療に置ける細胞ソースの供給は格段に改善されるはずである。本研究では最終分化を生じたAMCが免疫学的寛容を成立させるメカニズムおよび、AMCの長期生着を実証する。

3. 研究の方法

①心筋誘導効率の最も良い、AMC 至適培養条件の模索

AMC樹立後の培養条件は一定の見解は無い。本研究では各種条件での培養後に心筋誘導効率を比較する事によって、どの

ような培養条件で心筋への分化誘導能力が高くなるかを検討する事が出来る。羊膜細胞は培養直後に上皮様細胞形態を取るものと間葉系細胞形態を取る物が肉眼的に区別出来る。羊膜上皮と、間葉を初代培養樹立の段階で分離し培養する方法を用いるか、あるいはEGF等の培養上清を加え、上皮あるいは間葉の増殖を助長する事によって生物学的な濃縮を起こして、分離培養する。また幹細胞はしばしば低酸素の状態では分裂能を増す。我々の検討でも1%程度の低酸素とする事によって、AMCの分裂回数は格段に増加する。低酸素によって培養を行った細胞、また分裂回数毎にそれぞれのどの細胞が心筋になりやすいかを検討する。

心筋への分化効率算出は特許技術『ヒト間葉系幹細胞のin vitro心筋誘導率アッセイシステム(2005-15539)』を用いることによって行う事が出来る。しかし本方法は開始から結果が出るまで1ヶ月近い時間がかかる上、EGFPアデノウイルスの感染状況によってはうまく行かない場合も多い。そのため、共培養せずに、細胞固有の心筋誘導効率を推定することが必要だ。アッセイが簡便になれば、さらに数多くの実験条件を設定出来、実験効率が改善できる。AMCを含めその他の臓器由来のヒト間葉系幹細胞(それぞれ心筋誘導率効率が異なる)は心筋を誘導する以前から心筋の先祖遺伝子と考えられているNkx2.5やGATA-4を発現している物が有る。これらの遺伝子は特に心筋誘導効率の高い細胞に発現している傾向があるため、Real time PCRを用いたmRNAの定量解析を行って、細胞自身の心筋誘導効率を判定し、実験効率を改善したい。

②異種移植時のAMCの長期生着、心筋分化の科学的実証

既に6週間の時点でのAMCより分化した心筋細胞の生存を確認している。ただしこの点については従来の免疫学の常識を大きく逸脱した結果であるため、綿密に結果を検証したい。具体的には使用したEGFPがホスト心臓へ移行した可能性や、ホスト心筋細胞との細胞融合によって見かけ上EGFP細胞が心筋の形質を獲得したかの様に見えた可能性が考えられる。AMCを男児から樹立シメスのRatに移植し、FISH法による性染色体の観察を行いEGFP陽性細胞にY染色体を同定する事によってEGFP細胞がヒト細胞である事を確認したい。

またFISH法の過程で、EGFPが流出してEGFP陽性細胞とFISH蛍光を同一の切片で確認出来ない可能性もある。その場合連続切片を用いてEGFP陽性細胞のFISHである事を証明

するか、ユビキタスに発現しているCD9抗体を用いて、ヒトCD9とラットCD9を区別して免疫染色する事によって、EGFP陽性細胞がヒト細胞由来である事を示す事が出来る。なお一般的に用いられる抗ヒト核抗体はラットの核と交差反応をするため本研究では利用出来なかった。我々は既に心筋梗塞を生じたNudeRatにAMCを移植、移植後2週間目に心臓超音波検査を行い、非移植群に比べて移植群での心機能改善効果と心筋梗塞縮小効果を確認している。本研究ではさらに、Wister Rat心筋梗塞モデルに移植して観察する。すなわち麻酔開胸下にWister Rat前壁冠動脈を5-0ナイロン針で結紮後閉胸、心筋梗塞完成まで2週間観察した後、心エコー検査にて左室収縮能評価後、再開胸しAMCを心筋梗塞内に移植し閉胸。さらに2週間後に移植細胞の効果を、細胞非移植群と比較する。さらに、取り出した心臓に対して免疫染色を行い、EGFP陽性細胞の検出と同細胞のCardiac troponin-I陽性、横紋陽性率を定量評価する。

また不思議な事にWister Ratでの心筋分化効率は、Nude Rat等の無胸腺ラットを用いた実験よりも良い様な印象すら受ける。

生着効率や心筋分化効率を、心筋組織切片を切って免疫染色を行う事によって定量的に評価して行く。心筋分化に対する免疫学的反応の関与についても余力があれば検討を加えてゆく。

③AMCが免疫学的寛容を生じるメカニズムの検証

前述したごとく、我々の得た結果は従来の免疫学の常識を大きく逸脱している。このデータを一般に信頼してもらうためには、詳細なメカニズムの解析は必須と考えられる。従来骨髄等の間葉系細胞でも異種移植時に免疫学的寛容が成立する事が報告されている(Annu Thorac Surg 73, 1919, 2002)。間葉系細胞は一般的に、移植免疫で最も重要とされるMHC class 2分子の一つHLA-DRを発現していないため拒絶されないと考えられてきた。しかし骨髄間葉系細胞にはMHC Class 1分子の発現はあり、何らかの免疫学的拒絶反応が生じている事が予想された。また従来の骨髄異種移植の報告ではこれほど明瞭に分化した心筋が長期間拒絶を免れて生着は観察されていない。AMCは古典的Class 1分子(HLA-A, B, C)を弱く発現しているとともに、非古典的Class 1分子で古典的Class 1分子と異なり多型性を持たない、いわばMaster Keyに相当するHLA-GとHLA-Eを移植前に発現している。さらにパイロットスタディでは心臓に移植した動物の血清から可溶性HLA-GがELISA法で4/30の個体頻度で検出している。さらに症例数を増やし、生着効率と可溶性HLA-G発現量を対比する。

さらに免疫寛容の指標となる、regulatory-T cell (CD4+ CD25high+細胞, Transplant Proc 37, 37, 2005)と非胸腺由来T細胞(γδT細胞)の関与を、ホスト末梢血リンパ球のFACSを行う事で検証し、さらに移植局所のregulatory-T細胞の指標となる、FOXP3遺伝子発現をFISH法で検討する。

免疫学的寛容の詳細なメカニズムの研究は移植免疫分野だけでなく、産科領域の不育症・正常妊娠で研究されており、それらの分野の多様な知識を集約する事によって、本研究を遂行する。

4. 研究成果

本研究では、患者の同意を得た後に男児の帝王切開後の胎盤から羊膜を剥離し、酵素処理後Y染色体を確認することにより、まず男児由来の羊膜細胞であることを同定した。またFACS解析を行い、間葉系幹細胞のマーカー(CD10, CD29, CD44, CD105など)陽性を確認した。得られたヒト羊膜由来間葉系幹細胞をアデノウイルスベクターを用いてEGFPを発現させた上で、マウス胎仔心筋細胞と共培養させたところ、3-5日後に自動能による収縮が観察された。この現象は2種類の細胞を高密度コーラゲン膜で分離培養した際にも観察できたことより、細胞融合による心筋再生ではないと考えられた。また、RT-PCR、免疫細胞化学染色、活動電位観察により、生理学的に機能する心筋細胞への分化を確認した。心筋分化誘導効率は33%と、骨髄由来間葉系細胞と比較して有意な高率を示した。ヒト羊膜細胞を心筋梗塞モデルヌードラットに移植し、二週間後のエコー解析において左室収縮率は改善し、さらに心筋梗塞領域の縮小を認めた。次に、免疫抑制剤非存在下でWistar rat心筋梗塞モデルに移植し、移植後二週間まで心筋分化したヒト羊膜由来間葉系幹細胞の生着が観察された。本細

胞ではMHC class-I, class-IIの発現はみられず、HLA-Gを発現していた。また生着した羊膜由来心筋細胞周囲にregulatory-T細胞(FOXP3陽性細胞)が認められたことより、これらによって免疫寛容が成立したと考えられた。さらに免疫抑制物質のIL-10投与により、HLA-G発現は有意に増加し、さらに心筋分化効率は著明な改善を認めた。

これらのことより、ヒト由来羊膜細胞は他家移植であっても拒絶反応の少ない細胞であると考えられ、心筋再生医療の細胞治療において極めて有用なバイオソースとして今後の臨床応用が期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計19件)

1. Dystrophin conferral using human endothelium expressing HLA-E in the non-immunosuppressive murine model of Duchenne muscular dystrophy. : Cui CH, Miyoshi S, Tsuji H, Makino H, Kanzaki S, Kami D, Terai M, Suzuki H, Umezawa A. :Hum Mol Genet. 2011 Jan 15;20(2):235-44. Epub 2010 Oct 14.
2. Pretreatment of Human Mesenchymal Stem Cells with Pioglitazone Improved Efficiency of Cardiomyogenic Transdifferentiation and Improved Cardiac Function. :Shinmura D, Togashi I, Miyoshi S, Nishiyama N, Hida N, Tsuji H, Tsuruta H, Nakamizo H, Segawa K, Tsukada Y, Ogawa S, Umezawa A. : Stem Cells. 2010 Dec 9. [Epub ahead of print]
3. Xenografted human amniotic membrane-derived mesenchymal stem cells are immunologically tolerated and transdifferentiated into cardiomyocytes. :Tsuji H, Miyoshi S, Ikegami Y, Hida N, Asada H, Togashi I, Suzuki J, Satake M, Nakamizo H, Tanaka M, Mori T, Segawa K, Nishiyama N, Inoue J,

- Makino H, Miyado K, Ogawa S, Yoshimura Y, Umezawa A : *Circ Res.* 2010 May 28;106(10):1613-23.
4. 子宮内膜症の発症に対して、EP300 遺伝子多型が及ぼす影響. : 辻 紘子, 浅田弘法, 浅井 哲, 古谷正敬, 内田 浩, 浜谷敏生, 丸山哲夫, 小崎健次郎, 柳橋達彦, 羽田智則, 安藤正明, 田島敏秀, 木挽真慈, 吉村泰典. : 日本エンドメトリオーシス学会会誌 2009 ; 30 : 110-111
 5. 'Working' cardiomyocytes exhibiting plateau action potentials from human placenta-derived extraembryonic mesodermal cells. : Okamoto K, Miyoshi S, Toyoda M, Hida N, Ikegami Y, Makino H, Nishiyama N, Tsuji H, Cui C H, Segawa K, Uyama T, Kami D, Miyado K, Asada H, Matsumoto K, Saito H, Yoshimura Y, Ogawa S, Aeba R, Yozu R, Umezawa A. : *Exp Cell Res.* 313(12):2550-62. 2007
 6. ヒト子宮内膜由来間質細胞の心筋への in situ 分化転換 (In Situ Cardiomyogenic Transdifferentiation Potential of Human Uterine Endometrium-derived Mesenchymal Cell) : Nishiyama Nobuhiro (慶應義塾大学循環器科), Miyoshi S, Hida N, Ikegami Y, Okamoto K, Uyama T, Shimizu T, Miyado K, Segawa K, Tsuji H, Okano T, Sakamoto M, Umezawa A, Ogawa S : *Circulation Journal* (1346-9843)71 巻 Suppl. I Page299 2007.
 7. HLA-DR を発現しないヒト羊膜由来幹細胞は心臓幹細胞治療の有望な細胞源となる (Human Amniotic Membrane-derived Stem Cell with no HLA-DR Expression can be a Promising Cellular Source for Cardiac Stem Cell Therapy) : Ikegami Y (慶應義塾大学循環器内科), Tsuji H, Miyoshi S, Hida N, Asada H, Uyama T, Umezawa A, Yoshimura Y, Ogawa S : *Circulation Journal* (1346-9843)71 巻 Suppl. I Page177 2007
 8. Human Amniotic Membrane-derived Stem Cell With Lack Of Hla-dr Expression Can Be A Promising Cellular Source For Cardiac Stem Cell Therapy: Ikegami Y, Tsuji H, Miyoshi S, Hida N, Asada H, Uyama, T, Umezawa A, Yoshimura A, Ogawa:S. *Journal of the American College of Cardiology* 49 (9): 47A 2007
 9. In Situ Cardiomyogenic Transdifferentiation Potential Of Human Uterine Endometrium-derived Mesenchymal Cell. : Nishiyama N, Miyoshi S, Hida N, Ikegami Y, Okamoto K, Uyama T, Shimizu T, Miyado K, Segawa K, Kiyono T, Kyo S, Tsuji H, Okano T, Sakamoto M, Umezawa A, Ogawa S : *Journal of the American College of Cardiology* 49 (9): 42A 2007
 10. Human Menstrual Blood-Derived Mesenchymal Stem Cell Can Restore Impaired Cardiac Function By Cardiomyogenesis In Vivo. : Miyoshi S, Kira S, Nishiyama N, Hida N, Mori T, Ikegami Y, Okamoto K, Uyama T, Cui C H, Miyado K, Uchiyama M, Segawa K, Tsuji H, Sakamoto M, Umezawa A, Ogawa S : *Journal of the American College of Cardiology* 49 (9): 53A 2007
 11. 帝王切開後に発症した急性結腸偽閉塞症 (Ogilvie 症候群) の一例 : 辻紘子 (国立病院機構栃木病院 産婦人科), 西村修, 鶴田智彦, 舛本暢生, 菊地正晃 : 栃木県産婦人科医報 32 巻 2 号 Page169-172 2006.
 12. 先天性サイトメガロウイルス感染症の一症例 : 西村修 (国立病院機構栃木病院 産婦人科), 辻紘子, 舛本暢生, 菊地正晃, 山口禎夫, 桑島成子 : 栃木県産婦人科医報 32 巻 2 号 Page165-168 2006.
 13. 卵巣類内膜腺癌 Sertoliform variant の 1 例 : 辻紘子 (国立病院機構埼玉病院 産婦人科), 小宮山慎一, 桑原佳子, 石川光也, 田中京子, 島田志保, 三上幹男 : 日本産科婦人科学会埼玉地方部会会誌 (0911-6281)35 巻 Page80-85 2005.
 14. 帝王切開後に発生した Ogilvie 症候群 (急性結腸偽閉塞症) の 2 症例 : 鶴田智彦 (国立病院機構栃木病院 産婦人科), 西村修, 辻紘子, 舛本暢生, 菊地正晃 : 日本産科婦人科学会関東連合地方部会会報 (0285-8096)42 巻 3 号 Page345 2005.
 15. 非典型的な進展形式を示し, 診断に苦慮した卵管癌の 1 例 : 浅井哲 (国立病院機構埼玉病院 産婦人科), 小宮山慎一, 土光順子, 辻紘子, 桑原佳子, 石川光也, 田中京子, 小南公人, 三上幹男 : 日本産科婦人科学会埼玉

- 地方部会会誌 (0911-6281)34 卷 Page3-7 2004.
16. 術後の腫瘍マーカーCA546 の値は卵巣漿液性腺癌の予後を推定する因子となりうる: 辻紘子 (慶應義塾大学産婦人科), 青木大輔, 野村弘行, 鈴木直, 富田明代, 平尾健, 江澤佐知子, 玉田裕, 鈴木淳, 進伸幸, 吉村泰典, 野澤志朗: 日本産科婦人科学会 関東連合地方部会会報 (0285-8096)41 巻 3 号 Page249 2004.
 17. 子宮腺筋症から発生したと考えられる子宮癌肉腫の一例: 桑原佳子 (国立埼玉病院 産婦人科), 辻紘子, 石川光也, 田中京子, 小宮山慎一, 廣瀬隆則, 三上幹男: 日本臨床細胞学会雑誌 (0387-1193)43 巻 Suppl.1 Page243 2004.
 18. 卵巣甲状腺腫性カルチノイドの一例: 辻紘子 (国立埼玉病院 産婦人科), 小宮山慎一, 桑原佳子, 石川光也, 田中京子, 三上幹男: 日本産科婦人科学会 関東連合地方部会会報 (0285-8096)41 巻 2 号 Page153 2004.
 19. 再発卵巣癌に対する gemcitabine の使用経験: 辻紘子 (国立病院機構埼玉病院 産婦人科), 小宮山慎一, 村上功, 仲村勝, 倉橋崇, 田中京子, 鄭智誠, 三上幹男: 日本産科婦人科学会 関東連合地方部会会報 (0285-8096)42 巻 2 号 Page216 2005.

[学会発表] (計 8 件)

1. 女性医師にとっての腹腔鏡下手術の問題点: 辻紘子, 伊藤嘉佑子, 古谷正敬, 浅田弘法, 吉村泰典, 木挽貢慈. : 第23回に本内視鏡外科学会. 2010. 10. 20
2. **Xenografted Human Amniotic Membrane-Derived Mesenchymal Stem Cells were Immunologically Tolerated and Transdifferentiated Into Cardiomyocytes:** 辻紘子: 第18回日本胎盤学会.: 2010.10.1
3. 腹腔鏡下にて治療可能であった卵管間質部妊娠の3例. : 辻紘子, 伊藤嘉佑子, 古谷正敬, 内田浩, 浜谷敏生, 浅田弘法, 丸山哲夫, 久慈直昭, 末岡浩, 吉村泰典. : 第50回日本産科婦人科内視鏡学会 2010. 7. 30

4. Pretreatment with IL10 significantly improved efficiency of immunological tolerance and rate of survival of cardiomyocyte transdifferentiated from human amniotic membrane-derived mesenchymal stem cell in vivo. : Hiroko Tsuji, Shunichiro Miyoshi, Naoko Hida, Nobuhiro Nishiyama, Ikuko Togashi, Hikaru Nakamizo, Yukinori Ikegai, Kaoru Segawa, Yasunori Yoshimura, Satoshi Ogawa, Akihiro Umezawa. : 第74回日本循環器学会. 2010. 3. 7
5. 子宮内膜症の発症に対して、EP300およびAHRH遺伝子多型がおよぼす影響. : 辻紘子, 浅田弘法, 浅井 哲, 古谷正敬, 内田浩, 浜谷敏生, 丸山哲夫, 小崎健次郎, 柳橋達彦, 羽田智則, 安藤正明, 木挽貢慈, 吉村泰典. : 第30回日本エンドメトリオーシス学会 2009. 1. 17
6. Hiroko Tsuji, Yukinori Ikegami, Shunichiro Miyoshi, Naoko Hida, Nobuhiro Nishiyama, Ikuko Togashi, Hikaru Nakamizo, Hironori Asada, Taro Uyama, Mamoru Tanaka, Kaoru Segawa, Junko Inoue, Satoshi Ogawa, Yasunori Yoshimura, Akihiro Umezawa : Human amniotic membrane-derived mesenchymal stem cell acquired immune tolerance by HLA-G expression and differentiated into cardiomyocyte in vivo. : American College of Cardiology, CHICAGO, 2008. 03
7. Hiroko Tsuji, Yukinori Ikegami, Shunichiro Miyoshi, Naoko Hida, Nobuhiro Nishiyama, Ikuko Togashi, Hikaru Nakamizo, Hironori Asada, Taro Uyama, Mamoru Tanaka, Kaoru Segawa, Junko Inoue, Satoshi Ogawa, Yasunori

Yoshimura, Akihiro Umezawa.
Xenografted human amniotic
membrane-derived mesenchymal stem
cells acquired immunologic tolerance
and transdifferentiated into
cardiomyocytes in vivo.: European
Society for Human Reproduction and
Embryology BALCERONA, 2008. 07

8. Hiroko Tsuji, Yukinori Ikegami,
Shunichiro Miyoshi, Naoko Hida,
Nobuhiro Nishiyama, Ikuko Togashi,
Hikaru Nakamizo, Hironori Asada, Taro
Uyama, Mamoru Tanaka, Kaoru Segawa,
Junko Inoue, Kazuhiro Minegishi,
Hitoshi Ishimoto, Satoshi Ogawa,
Yasunori Yoshimura, Akihiro Umezawa :
Xenografted human amniotic
membrane-derived mesenchymal stem cell
acquired immunological tolerance and
transdifferentiated to cardiomyocyte
in vivo.: American Heart Association.
NEWORLEANS, 2009. 01

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

○取得状況 (計◇件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西山 紘子 (NISHIYAMA HIROKO)

独立行政法人国立成育医療研究センター・
生殖・細胞医療研究部 ・共同研
究員

研究者番号 : 70383891

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :