

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03745

研究課題名(和文)ブタをin vivo bioreactorとして用いた、ヒト膵島再生療法の開発

研究課題名(英文) Differentiation of human stem cells into pancreatic islets using porcine body as in vivo bioreactor

研究代表者

野口 洋文 (Noguchi, Hirofumi)

琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50378733

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：幹/前駆細胞からインスリン分泌細胞への分化誘導効率は低い状況にある。この問題を解決するために、本研究ではブタをin vivo bioreactorとして使用し、細胞の成熟化を図った。

iTS/iTP細胞(2-8x10⁹個)をブタ脾臓内へ移植した。移植後の脾臓内にiTS/iTP細胞の生着が確認されたがその細胞数は少なく、移植後の細胞の減少が示唆された。一方、糖尿病化した免疫不全マウスへの脾内移植も実施したが、移植1-3か月後に血糖が改善した。

以上の結果、iTS/iTP細胞のin vivoでの成熟化はマウスでは比較的容易に達成されるのに対し、ブタではかなり難しい状況であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、幹/前駆細胞から膵細胞の分化誘導が困難な現状を改善することになり、医学の発展に大いに貢献することになる。移植細胞の腫瘍化の問題はブタ脾内移植後の腫瘍形成の頻度などを観察することにより、膵細胞の成熟化と同時進行でデータを収集することが可能である。これらのデータの収集が、将来的な再生細胞の臨床応用化へとつながる。また、膵組織のみならず、他の臓器・組織の再生治療においても、iTS/iTP細胞の使用やブタをin vivo bioreactorとした分化誘導が可能であると考えられるため、多くの再生医療に応用可能であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Differentiated efficacy of insulin-producing cells from stem/progenitor cells is low. To resolve the issue, we used porcine bodies as an in vivo bioreactor to differentiate into insulin-producing cells from stem/progenitor cells efficiently.

iTS/iTP cells (2-8x10⁹) were transplanted into porcine spleen. The transplanted cells were observed in the spleen, but the number was low. These data suggest that many transplanted cells were rejected after the transplantation. On the other hand, transplantation of iTS/iTP cells into diabetic mouse spleen resulted in the reversal of blood glucose level. These data suggest that differentiability of stem/progenitor cells in vivo depends on the animal species.

研究分野：膵島移植、膵島再生

キーワード：ヒトiTP細胞 in vivo bioreactor ブタ 脾内移植 膵島

1. 研究開始当初の背景

膵再生療法による糖尿病治療は、再生医療のターゲットとして注目を集めている。そのプロトタイプである膵島移植は、膵臓からインスリンを分泌する膵島細胞を分離し、点滴の要領で移植する治療法で、研究代表者が日本で最も多くの臨床膵島移植を実施している。この治療法の成功は、膵β細胞機能を完全に失った糖尿病患者を細胞移植によって治療することが可能であることを示すこととなり、幹細胞分化膵β細胞を利用した再生医療の研究がこれまで以上に注目されるきっかけとなった。現在、ES/iPS細胞から膵β細胞への分化誘導の研究が盛んに行われているが、いまだ分化誘導効率が低いのが問題である。また、膵幹/前駆細胞から膵β細胞の作製も試みられているが、分化誘導効率が低いこととともに膵幹/前駆細胞を十分量確保するのが難しい状況にある。

われわれのグループでは、iPS細胞作製技術を応用して人工的に膵幹/前駆細胞を作製できないかと考えた。iPS細胞は、リプログラミングファクターを一過性に発現させることにより、染色体を傷つけることなく樹立することが可能となった。しかしながら、ES細胞やiPS細胞はその多能性ゆえに、奇形腫を形成する可能性があり、また、目的細胞への効率的な分化誘導法が確立していないことが問題点として挙げられる。われわれのグループでは、山中因子をそれぞれの組織に一過性発現させ、組織特異的幹細胞のマーカーで「epigenetic memory」を多く残す細胞を選択することにより、組織特異的幹/前駆細胞を人工的に作製することに成功し、これをiTSP/ATP細胞(induced tissue-specific stem/progenitor cells)と命名した。この細胞の特徴は1)樹立効率がiPS細胞よりも高い、2)分化誘導効率がES/iPS細胞より高い、3)奇形腫形成がなくES/iPS細胞で懸念された未分化細胞残存による腫瘍形成の心配がない点が挙げられ、臨床応用化を考慮した場合、大きな利点となる。この技術により、膵幹/前駆細胞を十分量確保するのが困難であった問題点と、ES/iPS細胞から膵β細胞への分化誘導効率が低い問題点の両方を解決することが可能である。一方で、膵幹/前駆細胞やiTSP/ATP細胞から膵β細胞への分化誘導に関しては、ES/iPS細胞からよりも効率が低いものの、いまだ成熟膵β細胞を大量に得るには至っていない。

2. 研究の目的

膵幹/前駆細胞やiTSP/ATP細胞から成熟膵β細胞を大量に得るのが困難な状況を解決するために、専用の実験ブタ等をbioreactorとして使用し、臨床サイズでin vivoで分化誘導を行うことを検討した。ES/iPS細胞から膵前駆細胞にin vitroで分化誘導を行ったのち、マウスへ移植し成熟化させる研究は、われわれのグループを含めて複数施設で行われている。一方で、肝再生医療研究において、われわれはiPS細胞由来肝細胞をブタ脾内へ移植することにより成熟肝細胞を作製することに成功した。このin vivo bioreactor研究を応用し、われわれが小動物で証明している技術を大動物へスケールアップし、本技術を臨床応用化へ近づけることが本研究の目的であった。

3. 研究の方法

(1) ブタ膵島のブタ脾内移植

iTSP/ATP細胞の移植のcontrolとして、ブタ膵島をブタ脾内移植した。膵島分離プロトコールは研究代表者が通常用いている手技を用いた。免疫プロトコールはKobayashi E (CA), et al. Nat Commun. 2019 May. 21;10(1):2244で報告されたものを用いた。

(2) iTSP/ATP細胞の大量培養

ヒト iTS/iTP 細胞をブタ脾内へ移植するのに必要な量まで培養を行った。ヒト脾内にある膵島数は 100 万個といわれており、1 つの膵島の細胞数は約 1,000 個であるため、本研究で移植する細胞数は 100 万個×1,000=10 億個 (1×10^9 個) 以上と設定した。

(3) iTS/iTP 細胞の in vitro での分化誘導

大量培養を行ったヒト iTS/iTP 細胞の in vitro での分化誘導を行った。分化誘導法は Nat Biotechnol. 2006;24(11):1392-401、Cell. 2014;159(2):428-39. で報告された分化誘導法を用いた。分化誘導効率の確認のためインスリンの quantitative RT-PCR (qPCR) を行った。

(4) 分化誘導細胞のブタ脾内移植

分化誘導を行ったヒト iTS/iTP 細胞をブタ脾臓内へ移植した。手術や薬剤の影響、糖毒性の影響を除外するため、非糖尿病化ブタを用いた。移植を行ったブタへ免疫抑制剤を投与するなどの管理・維持を行いつつ、採血を行い血中ヒトインスリン量などの測定を行った。移植 1 ヶ月後に移植脾を取り出し、インスリン染色などの免疫染色を行った。

4. 研究成果

(1) ブタ膵島のブタ脾内移植

先行研究として、ブタの膵臓から膵島を分離したのち、ブタ脾臓内へ移植するという実験を 2 度実施した。膵島移植を行う直前にブタ膵摘出を行うことにより糖尿病化を行ったのち、ブタ膵島を脾臓内へ移植した。Kobayashi E (CA), et al. Nat Commun. 2019 May. 21;10(1):2244 で報告された免疫プロトコルを用いたが、移植した膵島は脾臓内へ生着していることが確認された。膵島移植を行わないブタに比べて有意に血糖値が低下した。

これらの一連の移植作業は、本研究の iTS/iTP 細胞の移植の作業と共通する部分が多くあるため、この先行研究により、手技的な問題点がないことが確認された。

(2) iTS/iTP 細胞の大量培養

ヒト iTS/iTP 細胞の大量培養を行った。本研究で移植する細胞数は 1×10^9 個以上と設定した。ヒト iTS/iTP 細胞が 1×10^9 個以上に達したのち、分化誘導を開始した。

(3) iTS/iTP 細胞の in vitro での分化誘導

細胞数が 1×10^9 個以上に達したのち、ヒト iTS/iTP 細胞を Nat Biotechnol. 2006;24(11):1392-401、Cell. 2014;159(2):428-39. で報告された分化誘導法を用いて、in vitro での分化誘導を行った。分化誘導を開始したヒト iTS/iTP 細胞は増殖が停止するとともに形態が変化していった。in vitro での分化誘導効率を確認するため qPCR を行った。分化誘導後にインスリンの mRNA が確認されたが、ヒト膵島と比較して mRNA 量は 1/10 以下であった。過去の報告と同様、幹/前駆細胞の in vitro での分化誘導効率は低いことが確認された。

(4) 分化誘導細胞のブタ脾内移植

分化誘導を行ったヒト iTS/iTP 細胞をブタ脾臓内へ移植した。手術や薬剤の影響、糖毒性の影響を除外するため、非糖尿病化ブタを用いた。ブタ免疫抑制プロトコルは Kobayashi E (CA), et al. Nat Commun. 2019 May. 21;10(1):2244 で報告された方法を用いた。糖負荷前後の血中ヒト C-peptide の測定を行ったが、糖負荷前では検出感度以下であったが、糖負荷 10 分後にヒト膵島が検出された。移植 1 ヶ月後に移植脾を取り出し、インスリン染色などの免疫染色を行ったがインスリン分泌細胞が脾内に確認されたものの、その量は少なかった。

われわれは、糖尿病化した免疫不全マウスに、分化誘導を行ったヒト iTS/iTP 細胞を移植したが、移植 1-3 か月後に糖尿病は改善し、免疫染色にて生着細胞も多く確認された。以上の結果、iTS/iTP 細胞の in vivo での成熟化はマウスでは比較的容易に達成されるのに対し、ブタではかな

り難しい状況であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 Miyagi-Shiohira Chika, Saitoh Issei, Watanabe Masami, Noguchi Hirofumi	4. 巻 10
2. 論文標題 Gene Expression in Pancreatic Cancer-Like Cells and Induced Pancreatic Stem Cells Generated by Transient Overexpression of Reprogramming Factors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 454 ~ 454
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10030454	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 Inada Emi, Saitoh Issei, Kubota Naoko, Iwase Yoko, Kiyokawa Yuki, Noguchi Hirofumi, Yamasaki Youichi, Sato Masahiro	4. 巻 23
2. 論文標題 RNA analysis based on a small number of manually isolated fixed cells (RNA-snMIFxC) to profile stem cells from human deciduous tooth-derived dental pulp cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological Procedures Online	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) 10.1186/s12575-021-00149-5	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 Saitoh Issei, Sato Masahiro, Kiyokawa Yuki, Inada Emi, Iwase Yoko, Imano Natsumi, Noguchi Hirofumi	4. 巻 13
2. 論文標題 Induced Tissue-Specific Stem Cells (iTSCs): Their Generation and Possible Use in Regenerative Medicine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 780 ~ 780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics13060780	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 Sawada Sayaka, Miyagi Shiohira Chika, Kuwae Kazuho, Tamaki Yoshihito, Nishime Kai, Sakai Yonaha Mayuko, Yonaha Tasuku, Saitoh Issei, Watanabe Masami, Noguchi Hirofumi	4. 巻 28
2. 論文標題 Pancreas preservation with amphotericin B deteriorates islet yield for porcine islet isolation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Xenotransplantation	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/xen.12690	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 Noguchi Hirofumi, Miyagi-Shiohira Chika, Kinjo Takao, Saitoh Issei, Watanabe Masami	4. 巻 11
2. 論文標題 In vivo evaluation of GG2-GG1/A2 element activity in the insulin promoter region using the CRISPR-Cas9 system	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-021-99808-6	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 Sato Masahiro, Saitoh Issei, Kiyokawa Yuki, Iwase Yoko, Kubota Naoko, Ibane Natsumi, Noguchi Hirofumi, Yamasaki Youichi, Inada Emi	4. 巻 10
2. 論文標題 Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase, a Possible Mediator of Cell Maturation: Towards a New Paradigm	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 3338 ~ 3338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10123338	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 Noguchi Hirofumi, Miyagi-Shiohira Chika, Nakashima Yoshiki, Kinjo Takao, Saitoh Issei, Watanabe Masami	4. 巻 3
2. 論文標題 Mutations in the C1 element of the insulin promoter lead to diabetic phenotypes in homozygous mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-1040-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 -

1. 著者名 Nakamura Toshihiro, Fujikura Junji, Anazawa Takayuki, Ito Ryo, Ogura Masahito, Okajima Hideaki, Noguchi Hirofumi, Uemoto Shinji, Inagaki Nobuya	4. 巻 11
2. 論文標題 Reduced glycemic variability and flexible graft function after islet transplantation: A case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1677 ~ 1680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13292	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 Kiyokawa Yuki, Sato Masahiro, Noguchi Hirofumi, Inada Emi, Iwase Yoko, Kubota Naoko, Sawami Tadashi, Terunuma Miho, Maeda Takeyasu, Hayasaki Haruaki, Saitoh Issei	4. 巻 9
2. 論文標題 Drug-Induced Naive iPS Cells Exhibit Better Performance than Primed iPS Cells with Respect to the Ability to Differentiate into Pancreatic -Cell Lineage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 2838 ~ 2838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9092838	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 Miyagi-Shiohira Chika, Saitoh Issei, Watanabe Masami, Noguchi Hirofumi	4. 巻 10
2. 論文標題 Kyoto probe-1 reveals phenotypic differences between mouse ES cells and iTS-P cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18084
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-75016-6	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 Noguchi Hirofumi	4. 巻 10
2. 論文標題 Pancreatic Islet Purification from Large Mammals and Humans Using a COBE 2991 Cell Processor versus Large Plastic Bottles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 10 ~ 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10010010	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 Miyagi-Shiohira Chika, Saitoh Issei, Watanabe Masami, Noguchi Hirofumi	4. 巻 10
2. 論文標題 Gene Expression in Pancreatic Cancer-Like Cells and Induced Pancreatic Stem Cells Generated by Transient Overexpression of Reprogramming Factors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 454 ~ 454
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10030454	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 Yonaha Tasuku, Miyagi Shiohira Chika, Kuwae Kazuho, Tamaki Yoshihito, Nishime Kai, Sakai Yonaha Mayuko, Saitoh Issei, Watanabe Masami, Noguchi Hirofumi	4. 巻 28
2. 論文標題 Pancreas preservation in extracellular type p38 inhibitor containing solution improves islet yield for porcine islet isolation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Xenotransplantation	6. 最初と最後の頁 e12661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/xen.12661	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 Nishime Kai, Miyagi-Shiohira Chika, Kuwae Kazuho, Tamaki Yoshihito, Yonaha Tasuku, Sakai-Yonaha Mayuko, Saitoh Issei, Watanabe Masami, Noguchi Hirofumi	4. 巻 21
2. 論文標題 Preservation of pancreas in the University of Wisconsin solution supplemented with AP39 reduces reactive oxygen species production and improves islet graft function	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Transplantation	6. 最初と最後の頁 2698 ~ 2708
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ajt.16401	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 Noguchi Hirofumi	4. 巻 11
2. 論文標題 Clinical Islet Transplantation Covered by Health Insurance in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 3977 ~ 3977
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11143977	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 Otsuka Ryusei, Miyagi-Shiohira Chika, Kuwae Kazuho, Nishime Kai, Tamaki Yoshihito, Yonaha Tasuku, Sakai-Yonaha Mayuko, Yamasaki Ikuo, Shinzato Misaki, Saitoh Issei, Watanabe Masami, Noguchi Hirofumi	4. 巻 11
2. 論文標題 Pancreas Preservation with a Neutrophil Elastase Inhibitor, Alvelestat, Contributes to Improvement of Porcine Islet Isolation and Transplantation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 4290 ~ 4290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11154290	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 Sakai-Yonaha Mayuko, Miyagi-Shiohira Chika, Kuwae Kazuho, Tamaki Yoshihito, Nishime Kai, Yonaha Tasuku, Saitoh Issei, Watanabe Masami, Noguchi Hirofumi	4. 巻 106
2. 論文標題 Pancreas Preservation in Modified Histidine-lactobionate Solution Is Superior to That in University of Wisconsin Solution for Porcine Islet Isolation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transplantation	6. 最初と最後の頁 1770 ~ 1776
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/TP.0000000000003636	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 Shinzato Misaki, Miyagi-Shiohira Chika, Kuwae Kazuho, Nishime Kai, Tamaki Yoshihito, Yonaha Tasuku, Sakai-Yonaha Mayuko, Yamasaki Ikuo, Otsuka Ryusei, Saitoh Issei, Watanabe Masami, Noguchi Hirofumi	4. 巻 11
2. 論文標題 AP39, a Mitochondrial-Targeted H2S Donor, Improves Porcine Islet Survival in Culture	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 5385 ~ 5385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11185385	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 Nakashima Yoshiki, Miyagi-Shiohira Chika, Saitoh Issei, Watanabe Masami, Matsushita Masayuki, Tsukahara Masayoshi, Noguchi Hirofumi	4. 巻 25
2. 論文標題 Induced hepatic stem cells are suitable for human hepatocyte production	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 105052 ~ 105052
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.105052	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 Ibano Natsumi, Inada Emi, Otake Shinji, Kiyokawa Yuki, Sakata Kensuke, Sato Masahiro, Kubota Naoko, Noguchi Hirofumi, Iwase Yoko, Murakami Tomoya, Sawami Tadashi, Kakiyama Yoshito, Maeda Takeyasu, Terunuma Miho, Terao Yutaka, Saitoh Issei	4. 巻 11
2. 論文標題 The Role of Genetically Modified Human Feeder Cells in Maintaining the Integrity of Primary Cultured Human Deciduous Dental Pulp Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 6087 ~ 6087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11206087	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 Miyamoto Yoshitaka, Koshidaka Yumie, Murase Katsutoshi, Kanno Shoichiro, Noguchi Hirofumi, Miyado Kenji, Ikeya Takeshi, Suzuki Satoshi, Yagi Tohru, Teramoto Naozumi, Hayashi Shuji	4. 巻 15
2. 論文標題 Functional Evaluation of 3D Liver Models Labeled with Polysaccharide Functionalized Magnetic Nanoparticles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 7823 ~ 7823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma15217823	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 Noguchi Hirofumi, Nakashima Yoshiki, Watanabe Masami, Matsushita Masayuki, Tsukahara Masayoshi, Saitoh Issei, Miyagi-Shiohira Chika	4. 巻 3
2. 論文標題 Protocol for the generation of human induced hepatic stem cells using Sendai virus vectors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 STAR Protocols	6. 最初と最後の頁 101884 ~ 101884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2022.101884	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 Taira Junsei, Tsuda Ryuji, Miyagi-Shiohira Chika, Noguchi Hirofumi, Ogi Takayuki	4. 巻 12
2. 論文標題 Cytoprotective Effect of Pteryxin on Insulinoma MIN6 Cells Due to Antioxidant Enzymes Expression via Nrf2/ARE Activation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 693 ~ 693
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox12030693	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1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Hirofumi Noguchi
2. 発表標題 Novel cell-permeable inhibitor of p38 MAPK improves islet graft function
3. 学会等名 Asian Pancreas and Islet Transplant Association (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔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	小林 英司 (Eiji Kobayashi) (00245044)	東京慈恵会医科大学・医学部・教授 (32651)	
研究 分担者	絵野沢 伸 (Shin Ensawa) (40232962)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・再生医療センター・リサーチアソシエイト (82612)	
研究 分担者	齊藤 一誠 (Issei Saitoh) (90404540)	朝日大学・歯学部・教授 (33703)	

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
---------	---------