

令和 3 年 5 月 26 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04412

研究課題名(和文) 乳歯歯髄細胞由来iPS細胞からのインスリン分泌 細胞の再生

研究課題名(英文) Regeneration of insulin producing cells from Human deciduous dental pulp cell derived iPS cells

研究代表者

齊藤 一誠 (Saitoh, Issei)

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：90404540

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトiPSC(EpiSC)は分化能が限定されており、ナイブ幹細胞(NSC)よりも僅かに分化している。iPS細胞からの膵細胞分化に関するプロトコルは限られている。我々はNSCにおける強化された分化万能性に着目し、乳歯からiPS細胞を樹立し、NSC転換することで、膵細胞へ効率的に分化誘導できるかを本研究の目的とした。

膵細胞系統へ分化後、細胞特異的のマーカ発現を伴うコロニーを認めた。このコロニーをヌードマウスへの膵組織へ移植すると、腫瘍形成なしに、インスリン産生細胞を含む細胞塊を生成した。これらの新たな分化誘導系は、1型糖尿病を治療するための有望なリソースとして使用できると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は世界で初めて、人工的に組織幹細胞を作成する技術を開発しました。この技術により生成された人工的組織特異的幹(iTS)細胞は、自己複製能を有し、また癌化を起こさないという優れた特性を持ちます。本研究では、抜けた乳歯から、膵iTS細胞を生成できることを示しました。これらの新たな分化誘導系は、1型糖尿病を治療するための有望な手法として使用できると考えられました。またこの手法は、別の組織特異的幹細胞の生成にも利用が可能であることが徐々に明らかになってきており、今後の発展が期待できる画期的な手法であると考えております。

研究成果の概要(英文)：Human iPSCs (also known as EpiSCs) have limited capacity to differentiate and are slightly more differentiated than naive stem cells (NSCs). Although there are several in vitro protocols that allow iPSCs to differentiate into pancreatic lineage, data concerning generation of  $\beta$ -cells from these iPSCs are limited. Based on the pluripotentiality of NSCs, it was hypothesized that NSCs can differentiate into pancreatic  $\beta$ -cells when placed under an appropriate differentiation induction condition. We examined whether NSCs can be efficiently induced to form potentially pancreatic  $\beta$ -cells after being subjected to an in vitro protocol. Several colonies with  $\beta$ -cell-specific marker expression were observed after the differentiation into  $\beta$ -cell lineage. Intrapancreatic grafting of the in vitro-formed  $\beta$ -cell foci into nude mice generated a cell mass containing insulin-producing cells, without noticeable tumorigenesis. These NSCs can be used as a promising resource for curing type 1 diabetes.

研究分野：小児歯科

キーワード：乳歯 iTS細胞 iPS細胞 ナイブ幹細胞 膵細胞 膵臓 歯髄細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

幹細胞は大きく2種類に分けられる。一つは、ES/iPS細胞のように自己複製能を持ち、三胚葉への分化万能性(pluripotency)をもつ、所謂「胚性幹細胞」である。もう一つは、皮膚や血球細胞のように分化した組織や臓器の中に存在し、分化細胞を永続的に供給する幹細胞で、所謂「組織幹細胞」と呼ばれ、自己増幅能を持ちつつ、ある定められた組織細胞のみに分化する能力を有する。iPS細胞は体性細胞より樹立され、その作製技術は、ES細胞が持っていた倫理的側面を含む多くの問題点を解決することとなり、臨床への研究・開発が活発に行われている。しかしながら、iPS細胞には未だいくつかの重大な問題点を残す。例えば、潜在的な奇形腫形成(造腫瘍性)の問題と特定の目的細胞への効率的な分化誘導法の不在などがある。従って、現状では、組織幹細胞が再生医療の現場で多用されている。

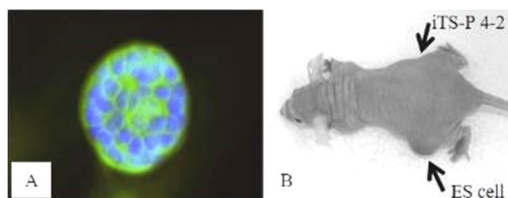


図1 A: 自己免疫疾患により細胞を消失したマウス膵細胞から樹立したiTS細胞: insulin抗体による免疫染色。 B: ノードマウス皮下移植による奇形腫形成実験; iTS細胞は奇形腫形成に抵抗性を示し、臨床応用上安全性が高い。

一方、我々はiPS細胞樹立技術を応用し、「組織特異的幹細胞」を体細胞から樹立する技術を開発し、得られた細胞を「induced Tissue-specific Stem cell; iTS細胞」と命名した。iTS細胞は、分化万能性はないものの、多分化能と自己複製能を持ちつつ、さらにiPS細胞に比べ、樹立効率と分化誘導効率が高い。1型糖尿病発症マウス膵臓由来iTS細胞(図1A)は、分化誘導後、効率的にインスリン分泌β細胞を再生できる<sup>3)</sup>。また、奇形腫形成に抵抗性を示す(図1B)。一方、人為的に糖尿病を発症させたノードマウスへの移植実験では、数日間の血糖値の改善が可能で、膵臓由来iTS細胞は今後の糖尿病治療への応用が大いに期待される。しかしiTS細胞は凍結保存できるが、長期培養は困難である。同様に、iTS細胞から分化誘導させたインスリン分泌β細胞も特性を維持したままの長期培養は現状では困難である。

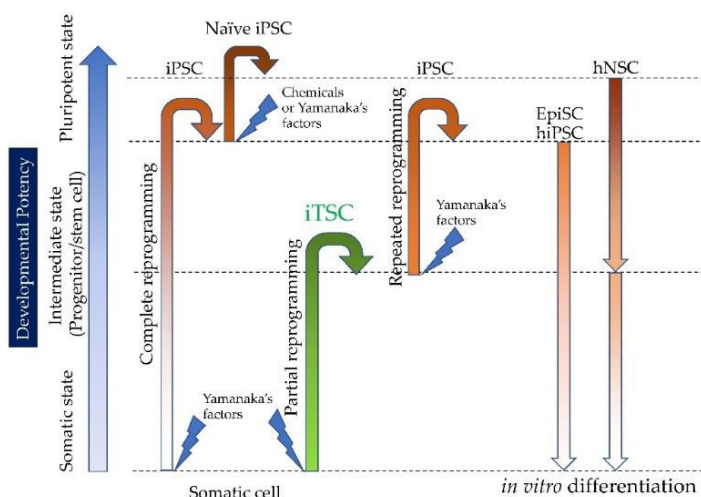


図2 我々は、体細胞を部分的にリプログラミングすることで、iTS細胞と呼ばれる中間細胞へ人工的に変換できることを世界に先駆けて発見した。また、このiTS細胞は、山中因子を繰り返し遺伝子導入することにより、iPS細胞を樹立することができる。Epiblast stem cells (EpiSC; ヒトiPSに相当)は分化誘導時に分化が非効率的でかつ不十分となるが、

naïve型多能性幹細胞(NSC; マウスiPSおよびESCに対応)ではepigenetic memoryが消失すると考えられているため、さまざまな細胞型に分化でき、EpiSCと比較してより効率的な分化誘導が可能である。

## 2. 研究の目的

多能性幹細胞は、naïve 型多能性幹細胞 (NSC) と primed 型多能性幹細胞に分類される。ヒト ES/iPS 細胞は、分化する能力が限定されており、NSC よりも僅かに分化している Epiblast stem cells (EpiSC) で primed 型多能性幹細胞と定義される。naïve 型は着床前の内部細胞塊でみられる多能性に近い状態であり、Primed 型は着床後の Epiblast 内でみられる多能性に近い状態である。

iTS 細胞は、前駆細胞や幹細胞などの中間状態を持つ部分的にリプログラムされた細胞である (図 2)。通常、iTS 細胞は体細胞を山中因子でリプログラミングしてから 7~10 日後に取得できるが、理論上、iPS 細胞から分化誘導することにより樹立が可能と考えられる。

iPS 細胞は、膵臓系統に分化させる in vitro プロトコールはいくつか報告されているが、これらの iPS 細胞からの 細胞生成に関するデータは限られている。そこで、我々は NSC における増強された分化万能性に着目し、乳歯髄細胞由来 iPS 細胞 (HDDPC-EpiSC) を NSC (HDDPC-NSC) 転換し、その NSC から iTS 細胞を経由した分化誘導法により、膵臓細胞へ効率的に分化できるかどうかを検証することを本研究の目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究はヒト由来の細胞を取り扱うため、厚生労働省の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」および「臨床研究に関する倫理指針」に則って施行された。患者からの資料採取に際しては、新潟大学倫理委員会の承認 (承認番号: No.28-R21-6-20) 後、患者およびその家族にインフォームドコンセントを行い、同意を得たうえで実験を遂行した。また、ヒト iPS 細胞の樹立における遺伝子組換え生物の取り扱いおよび動物接種について、遺伝子組換え実験安全委員会にて第二種使用等拡散防止措置確認申請の承認 (SD01153) を得た。HDDPC-NSC からの誘導体の動物への移植実験に関しては、本学動物実験倫理委員会の承認 (28 新大研第 163 号 1) を得た。

乳歯髄細胞から樹立したヒト iPS 細胞を用い、脱分化誘導試薬を用いて NSC 転換を行った (Inada E, Saitoh I, Sato M. (2019). *Int J Mol Sci.* 3; 20. pii: E1651)。その後、Embryoid Body (EB) を形成後、膵臓細胞系への分化誘導を行った (図 3, 4 上段)。

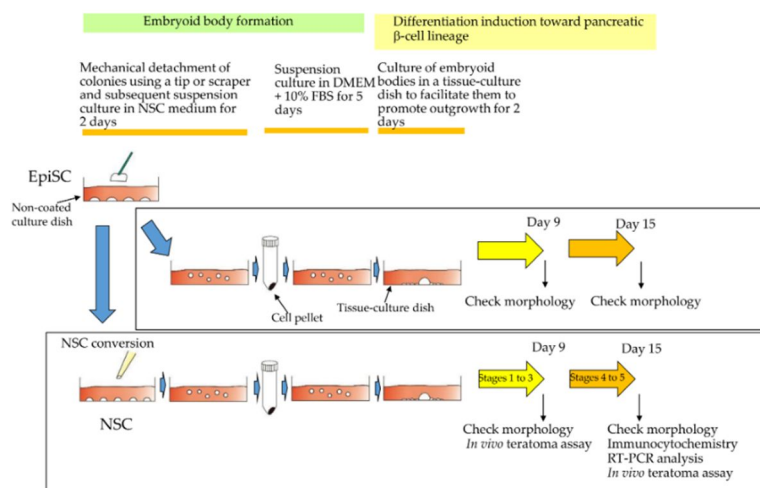


図 3 乳歯髄細胞由来 NSC と EpiSC が膵臓細胞への分化能を有するかどうかを検討するため、概略図の手順に従い胚様体 (embryoid Body: EB) を形成後、分化誘導実験を行った。NSC および EpiSC は、in vitro で細胞分化を誘導する前に、胚様体を形成した。

## 4. 研究成果

乳歯髄細胞由来の iPS 細胞を NSC へ転換し、その後、EB を形成 (図 4 下段左) した。その胚様体を、細胞系統へ in vitro で分化誘導し、細胞特異的のマーカ発現を伴う、コ

コロニー状を呈する膵 iTS 細胞を樹立することができた (図 4 下段中右図)。一方、EpiSC 由来の EB は *in vitro* で同様なコロニーを形成することができなかった。

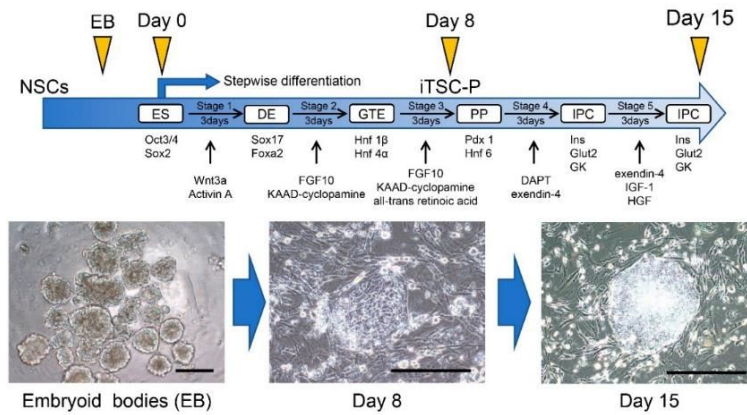


図 4 HDDPC-NSC の膵臓 β 細胞への分化を可能にする新しいプロトコール ( Kiyokawa et al. J. Clin. Med. 2020, 9, 2838 )。HDDPC-NSC から胚様体 (EB) を形成した後、得られた EB を組織培養皿に播種して 2 日間の増殖を

促進した。次に、これらの細胞は、IPC への分化を促進するために段階的に分化誘導を行った (上段)。下段において、PDX1 発現を示しインスリン産生可能な中間細胞への分化過程を示す。iTS-P 細胞は、Stage 3 において観察された。スケール=200μm

ES, embryonic stem; DE, definitive endoderm; GTE, gut tube endoderm; PP, pancreatic progenitors; IPC, insulin-producing cell; PDX1, pancreatic-duodenal homeobox factor-1; EB, embryoid bodies.

NSC から 細胞系への *in vitro* 分化誘導により樹立した iTS-P 細胞を、ヌードマウス (BALB / c-nu / nu) へ膵臓内移植 intrapancreatic parenchymal cell transplantation (IPPCT) (図 5 A) にて行くと、顕著な腫瘍形成なしに、インスリン産生細胞 (IPC) を含む細胞塊 (図 5 A-b) を生成した。

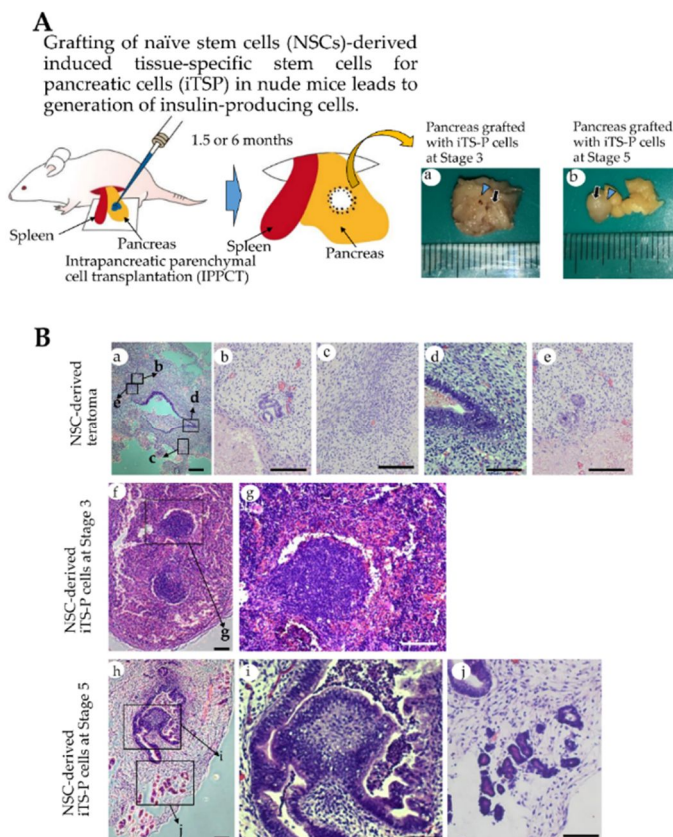


図 5 *In vivo* 奇形腫形成試験 teratoma formation assay. A. Intraparenchymal cell transplantation (IPPCT) の概略図。麻酔下で、ヌードマウスの左背側から脾臓と膵臓を外部に露出し、次に、実体顕微鏡下でガラス製マイクロピペットを使用して、細胞または細胞凝集体を膵臓実質に移植した。1.5 ヶ月または 6 ヶ月の経過後、膵臓で生成された小さな細胞塊 (図 5 A-a, b) を認めた。6 ヶ月後の細胞塊 (矢印) (図 5 A-b) は正常に見える膵臓組織 (矢頭) から分離し、H-E 染色によって膵臓から分離された細胞塊の組織学的分析を行ったところ、明らかな奇形腫形成を示す三胚葉分化は認められなかった (図 5 A-h, I, j)。Bar = 100 μm

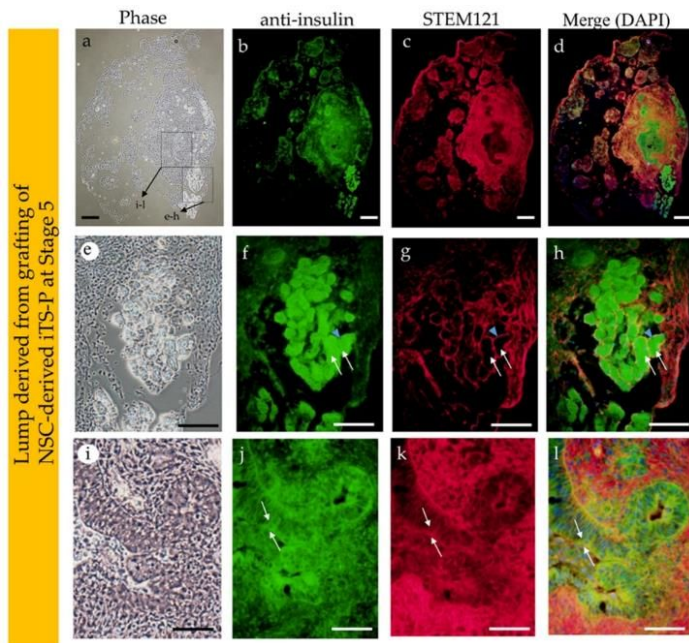


図6 anti-insulin (緑)とSTEM121 (赤)で染色した免疫染色像。ヌードマウスの膵臓で成長した細胞塊を、anti-insulin抗体、およびヒト細胞特異的モノクローナル抗体STEM121で染色した。anti-insulin抗体による広範な染色を示した腺細胞(f: 矢印)では、腺細胞の外側面はSTEM121抗体(g, hの矢頭)で染色されたが、これらの細胞の細胞内部分はこの抗体で染色されなかった。つまりマウス由来の腺細胞が存在し、膵島構造がマウス(宿主)起源であることを

示唆していた。一方、anti-insulin抗体に陽性を示す領域(i, j)において、細胞内部分もSTEM121抗体陽性細胞が観察された(j, k: 矢印)。このことは、これらのanti-insulin抗体陽性細胞がヒト移植片に由来することを示唆していた。  
Bar = 100 μm

Different pathway without passing EpiSC cells to pancreatic beta-cell lineage may exist

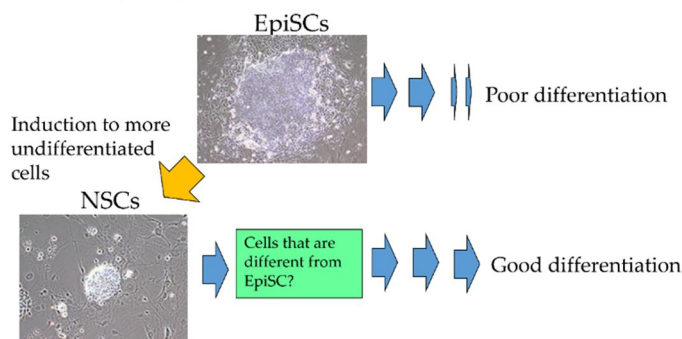


図7 全体的な研究の概要 EpiSC(ヒトiPS細胞)を膵臓β細胞系統へ分化誘導した場合、膵臓の組織特異的幹細胞であるiTS-P細胞の樹立効率は低く、EpiSCがNSC転換されてから膵臓β細胞系統へ分化誘導すると、iTS-P細胞への効率的な分化が達成される可能性

が示唆された。このiTS-P細胞は、奇形腫形成に抵抗性と自己複製能を併せ持つ膵臓の組織特異的幹細胞であり、かつ効率的にβ細胞分化が可能である。

IPPCTの6ヶ月後に生成した細胞塊は、マウス由来の膵島構造の周りにanti-insulin抗体陽性のヒト由来の移植片が観察された(図6)。

これらのNSC-iTSC分化誘導系(図7)は、1型糖尿病を治療するための有望なリソースとして使用できると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計37件（うち査読付論文 37件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 37件）

1. 著者名 Noguchi Hirofumi, Miyagi-Shiohira Chika, Nakashima Yoshiki, Ebi Nana, Hamada Eri, Tamaki Yoshihito, Kuwae Kazuho, Kobayashi Naoya, Saitoh Issei, Watanabe Masami	4. 巻 8
2. 論文標題 Modified cell-permeable JNK inhibitors efficiently prevents islet apoptosis and improves the outcome of islet transplantation	5. 発行年 2018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/s41598-018-29481-9	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, Nakashima Yoshiki, Kobayashi Naoya, Saitoh Issei, Watanabe Masami, Noguchi Hirofumi	4. 巻 8
2. 論文標題 Characterization of induced tissue-specific stem cells from pancreas by a synthetic self-replicative RNA	5. 発行年 2018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/s41598-018-30784-0	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, Ebi Nana, Hamada Eri, Tamaki Yoshihito, Kuwae Kazuho, Kobayashi Naoya, Saitoh Issei, Watanabe Masami, Kinjo Takao, Noguchi Hirofumi	4. 巻 10
2. 論文標題 A Comparison of Pancreatic Islet Purification using Iodixanol with University of Wisconsin Solution and with Na-Lactobionate and Histidine Solution	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Medicine	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） 10.1177/2155179018775071	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, Nakashima Yoshiki, Ebi Nana, Hamada Eri, Tamaki Yoshihito, Kuwae Kazuho, Kobayashi Naoya, Saitoh Issei, Watanabe Masami, Kinjo Takao, Noguchi Hirofumi	4. 巻 10
2. 論文標題 Comparison of Tissue Loading Before and After the Creation of a Continuous Density Gradient in Porcine Islet Purification	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Medicine	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） 10.1177/2155179018781343	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, Nakashima Yoshiki, Kobayashi Naoya, Saitoh Issei, Watanabe Masami, Noguchi Yasufumi, Kinjo Takao, Noguchi Hirofumi	4. 巻 10
2. 論文標題 The Development of Cancer through the Transient Overexpression of Reprogramming Factors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Medicine	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) 10.1177/2155179017733172	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, Nahar Saifun, Miyagi-Shiohira Chika, Kinjo Takao, Toyoda Zensei, Kobayashi Naoya, Saitoh Issei, Watanabe Masami, Fujita Jiro, Noguchi Hirofumi	4. 巻 27
2. 論文標題 A Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry-Based Proteomic Analysis of the Proteins Secreted by Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Transplantation	6. 最初と最後の頁 1469 ~ 1494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0963689718795096	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 Nahar Saifun, Nakashima Yoshiki, Miyagi-Shiohira Chika, Kinjo Takao, Kobayashi Naoya, Saitoh Issei, Watanabe Masami, Noguchi Hirofumi, Fujita Jiro	4. 巻 2018
2. 論文標題 A Comparison of the Preservation of Mouse Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Using the University of Wisconsin Solution and Hank ' s Balanced Salt Solution	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cells International	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2018/1625464	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 Nakashima Yoshiki, Nahar Saifun, Miyagi-Shiohira Chika, Kinjo Takao, Kobayashi Naoya, Saitoh Issei, Watanabe Masami, Fujita Jiro, Noguchi Hirofumi	4. 巻 19
2. 論文標題 A Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry-Based Proteomic Analysis of Cells Cultured in DMEM 10% FBS and Chemically Defined Medium Using Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2042 ~ 2042
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19072042	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 Hamada Eri, Ebi Nana, Miyagi-Shiohira Chika, Tamaki Yoshihito, Nakashima Yoshiki, Kobayashi Naoya, Saitoh Issei, Watanabe Masami, Kinjo Takao, Noguchi Hirofumi	4. 巻 47
2. 論文標題 Comparison Between Modified Extracellular-Type Trehalose-Containing Kyoto Solution and University of Wisconsin Solution in 18-Hour Pancreas Preservation for Islet Transplantation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pancreas	6. 最初と最後の頁 e46 ~ e47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPA.0000000000001104	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, Kobayashi Naoya, Saitoh Issei, Watanabe Masami, Noguchi Hirofumi	4. 巻 10
2. 論文標題 Adhesion characteristics of porcine pancreatic islets and exocrine tissue to coating materials	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Islets	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) 10.1080/19382014.2018.1460294	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, Inada Emi, Nakamura Shingo, Saitoh Issei	4. 巻 2
2. 論文標題 Intrapancreatic Parenchymal Cell Transplantation as a Possible Model for the Development of a Cell-based Therapy for Type I Diabetes Mellitus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 OBM Transplantation	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) 10.21926/obm.transplant.1803016	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, Kosuke Maeda, Koriyama Miyu, Inada Emi, Saitoh Issei, Ohtsuka Masato, Nakamura Shingo, Sakurai Takayuki, Watanabe Satoshi, Miyoshi Kazuchika	4. 巻 108
2. 論文標題 Timing of CRISPR/Cas9-related mRNA microinjection after activation as an important factor affecting genome editing efficiency in porcine oocytes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Theriogenology	6. 最初と最後の頁 29 ~ 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.theriogenology.2017.11.030	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 Tsugata Takako, Nikoh Naruo, Kin Tatsuya, Miyagi-Shiohira Chika, Nakashima Yoshiki, Saitoh Issei, Noguchi Yasufumi, Ueki Hideo, Watanabe Masami, Kobayashi Naoya, Shapiro Andrew M. James, Noguchi Hirofumi	4. 巻 10
2. 論文標題 Role of Egr1 on Pancreatic Endoderm Differentiation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Medicine	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) 10.1177/2155179017733177	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 Sato Masahiro, Saitoh Issei, Inada Emi, Nakamura Shingo, Watanabe Satoshi	4. 巻 2019
2. 論文標題 Potential for Isolation of Immortalized Hepatocyte Cell Lines by Liver-Directed In Vivo Gene Delivery of Transposons in Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stem Cells International	6. 最初と最後の頁 1~12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/5129526	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 Nahar Saifun, Nakashima Yoshiki, Miyagi-Shiohira Chika, Kinjo Takao, Toyoda Zensei, Kobayashi Naoya, Saitoh Issei, Watanabe Masami, Noguchi Hirofumi, Fujita Jiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Cytokines in adipose-derived mesenchymal stem cells promote the healing of liver disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 World Journal of Stem Cells	6. 最初と最後の頁 146~159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4252/wjsc.v10.i11.146	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 Nakashima Yoshiki, Nahar Saifun, Miyagi-Shiohira Chika, Kinjo Takao, Kobayashi Naoya, Saitoh Issei, Watanabe Masami, Fujita Jiro, Noguchi Hirofumi	4. 巻 2019
2. 論文標題 A Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry-Based Proteomic Analysis of Primary Cultured Cells and Subcultured Cells Using Mouse Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stem Cells International	6. 最初と最後の頁 1~97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/7274057	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, Kobayashi Naoya, Saitoh Issei, Watanabe Masami, Shapiro A. M. James, Kin Tatsuya	4. 巻 13
2. 論文標題 Induction of Expandable Tissue-Specific Progenitor Cells from Human Pancreatic Tissue through Transient Expression of Defined Factors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Therapy - Methods & Clinical Development	6. 最初と最後の頁 243 ~ 252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omtm.2019.01.011	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 Miyagi-Shiohira Chika, Nakashima Yoshiki, Kobayashi Naoya, Kitamura Shinji, Saitoh Issei, Watanabe Masami, Noguchi Hirofumi	4. 巻 19
2. 論文標題 Induction of Expandable Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells from Aged Mesenchymal Stem Cells by a Synthetic Self-Replicating RNA	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3489 ~ 3489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19113489	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 Nahar Saifun, Nakashima Yoshiki, Miyagi-Shiohira Chika, Kinjo Takao, Kobayashi Naoya, Saitoh Issei, Watanabe Masami, Noguchi Hirofumi, Fujita Jiro	4. 巻 19
2. 論文標題 A Comparison of Proteins Expressed between Human and Mouse Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells by a Proteome Analysis through Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3497 ~ 3497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19113497	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 Inada Emi, Saitoh Issei, Kubota Naoko, Iwase Yoko, Murakami Tomoya, Sawami Tadashi, Yamasaki Youichi, Sato Masahiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Increased Expression of Cell Surface SSEA-1 is Closely Associated with Na <sup>+</sup> ve-Like Conversion from Human Deciduous Teeth Dental Pulp Cells-Derived iPS Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1651 ~ 1651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20071651	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, Ebi Nana, Hamada Eri, Tamaki Yoshihito, Kuwae Kazuho, Kitamura Shinji, Kobayashi Naoya, Saitoh Issei, Watanabe Masami	4. 巻 103
2. 論文標題 A Novel Preservation Solution Containing a JNK Inhibitory Peptide Efficiently Improves Islet Yield for Porcine Islet Isolation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Transplantation	6. 最初と最後の頁 344 ~ 352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/TP.0000000000002555	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 Soda Miki, Saitoh Issei, Murakami Tomoya, Inada Emi, Iwase Yoko, Noguchi Hirofumi, Shibasaki Shinji, Kurosawa Mie, Sawami Tadashi, Terunuma Miho, Kubota Naoko, Terao Yutaka, Ohshima Hayato, Hayasaki Haruaki, Sato Masahiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Repeated human deciduous tooth-derived dental pulp cell reprogramming factor transfection yields multipotent intermediate cells with enhanced iPS cell formation capability	5. 発行年 2019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/s41598-018-37291-2	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, Nahar Saifun, Miyagi-Shiohira Chika, Kinjo Takao, Kobayashi Naoya, Kitamura Shinji, Saitoh Issei, Watanabe Masami, Fujita Jiro, Noguchi Hirofumi	4. 巻 20
2. 論文標題 Identification of Proteins Differentially Expressed by Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells Isolated from Immunodeficient Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2672 ~ 2672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20112672	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 Sato Masahiro, Inada Emi, Saitoh Issei, Nakamura Shingo, Watanabe Satoshi	4. 巻 20
2. 論文標題 In Vivo Piggybac-Based Gene Delivery towards Murine Pancreatic Parenchyma Confers Sustained Expression of Gene of Interest	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3116 ~ 3116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20133116	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 Kuwae Kazuho, Miyagi-Shiohira Chika, Hamada Eri, Tamaki Yoshihito, Nishime Kai, Sakai Mayuko, Yonaha Tasuku, Makishi Erika, Saitoh Issei, Watanabe Masami, Noguchi Hirofumi	4. 巻 8
2. 論文標題 Excellent Islet Yields after 18-h Porcine Pancreas Preservation by Ductal Injection, Pancreas Preservation with MK Solution, Bottle Purification, and Islet Purification Using Iodixanol with UW Solution and Iodixanol with MK Solution	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1561 ~ 1561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm8101561	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, Shibasaki Shinji, Noguchi Hirofumi, Yamasaki Youichi, Sato Masahiro	4. 巻 20
2. 論文標題 piggyBac Transposon-Based Immortalization of Human Deciduous Tooth Dental Pulp Cells with Multipotency and Non-Tumorigenic Potential	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4904 ~ 4904
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20194904	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, Inada Emi, Nakamura Shingo, Watanabe Satoshi	4. 巻 2019
2. 論文標題 Potential for Isolation of Immortalized Hepatocyte Cell Lines by Liver-Directed In Vivo Gene Delivery of Transposons in Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stem Cells International	6. 最初と最後の頁 1 ~ 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/5129526	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, Saitoh Issei, Watanabe Masami	4. 巻 20
2. 論文標題 Novel cell permeable p38 MAPK inhibitor efficiently prevents porcine islet apoptosis and improves islet graft function	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Transplantation	6. 最初と最後の頁 1296 ~ 1308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ajt.15740	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, Inada Emi, Saitoh Issei, Watanabe Satoshi, Nakamura Shingo	4. 巻 12
2. 論文標題 piggyBac-Based Non-Viral In Vivo Gene Delivery Useful for Production of Genetically Modified Animals and Organs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 277 ~ 277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics12030277	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 -
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 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 Na <sup>+</sup> ve iPS Cells Exhibit Better Performance than Primed iPS Cells with Respect to the Ability to Differentiate into Pancreatic $\beta$ -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 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 -
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 Sakai-Yonaha Mayuko, Miyagi-Shiohira Chika, Kuwae Kazuho, Tamaki Yoshihito, Nishime Kai, Yonaha Tasuku, Saitoh Issei, Watanabe Masami, Noguchi Hirofumi	4. 巻 Publish Ahead of Print
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 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/TP.00000000000003636	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 Masahiro Sato, Issei Saitoh, Eri Akasaka, Emi Inada	4. 巻 5
2. 論文標題 Development of a Novel Pipette Tip-Aided Cell Cloning Method for The Effective Isolation of Genome-Edited Porcine Cell	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 OBM Genetics	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) 10.21926/obm.genet.2101126	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 Issei Saitoh, Masahiro Sato, Yuki Kiyokawa, Emi Inada, Yoko Iwase, Natsumi Ibane, Hirofumi Noguchi	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
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Emi Inada, Issei Saitoh, Naoko Kubota, Yoko Iwase, Yuki Kiyokawa, Hirofumi Noguchi, Youichi Yamasaki, Masahiro Sato	4. 巻 -
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) なし	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3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Issei Saitoh, Emi Inada, Masahiro Sato
2. 発表標題 Naïve-like conversion from human deciduous teeth dental pulp cells-derived iPS cells and the differentiation
3. 学会等名 International Collaborative Symposium on Development of Human Resources in Practical Oral Health and Treatment (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 8) 稲田絵美, 齊藤一誠, 窪田直子, 村上智哉, 澤味規, 松枝一成, 早崎治明, 山崎要一
2. 発表標題 初期胚特異的糖鎖抗原SSEA-1は乳歯歯髄細胞由来iPS細胞の高度未分化状態を特定するマーカーとして有用である
3. 学会等名 第56回日本小児歯科学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齊藤一誠, 稲田絵美, 村上智哉, 岩瀬陽子, 黒澤美絵, 清川裕貴, 窪田直子, 山崎要一, 早崎治明
2. 発表標題 ヒト乳歯由来歯髄細胞における繰り返しの初期化因子遺伝子導入はiPS細胞形成能を増強した多能性中間細胞を生成する
3. 学会等名 第57回日本小児歯科学会大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

新潟大学 大学院医歯学総合研究科 小児歯科学分野  
<http://www.dent.niigata-u.ac.jp/pedo/pedo.html>  
朝日大学 歯学部 小児歯科学分野  
<http://scw.asahi-u.ac.jp/~ped/Toppage.html>

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	佐藤 正宏  (Sato Masahiro)  (30287099)	鹿児島大学・総合科学域総合研究学系・教授   (17701)	
研究分担者	野口 洋文  (Noguchi Hirofumi)  (50378733)	琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・教授   (18001)	
研究分担者	稲田 絵美  (Inada Emi)  (30448568)	鹿児島大学・医歯学域附属病院・助教   (17701)	
研究分担者	中村 伸吾  (Nakamura Shingo)  (00505323)	防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・防衛医学研究センター 医療工学研究部門・講師   (82406)	
研究分担者	小田 真隆  (Oda Masataka)  (00412403)	京都薬科大学・薬学部・教授   (34306)	



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	松山 清  (Matsuyama Kiyoshi)  (40299540)	福岡工業大学・工学部・准教授    (37112)	

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