

令和 4 年 6 月 25 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H02866

研究課題名(和文) 肝硬変・肝不全治療に向けたヒト体性幹細胞を用いた再生医療の新規基盤づくり

研究課題名(英文) Development of the core technologies of regenerative therapy with human somatic stem cells for cirrhosis and liver failure

研究代表者

鄭 允文 (Zheng, Yun-Wen)

筑波大学・医学医療系・客員研究員

研究者番号：80404995

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)：本研究ではヒト胎盤組織幹細胞やヒト多能性幹細胞に対して、新規の三次元多細胞共培養システムを用いることによって、生体内の臓器発生過程や細胞社会の相互作用を模倣して新規消化器系組織原基を創出する独自の技術を開発した。さらに、免疫不全ラットに対してヒト肝細胞を移植し、ヒトアルブミン分泌やヒト型薬物代謝機能を確認した。またヒト-ラットの異種拒絶に関してはマクロファージの役割も確認できた。ヒト細胞に対する免疫寛容を誘導する“don't eat me”関連遺伝子をラットに発現させ、細胞移植でも臓器移植でもない新しい移植モデルを創出でき、今後、移植医療、再生医療に大きな貢献をもたらすと期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫不全動物を用いて、異種移植におけるマクロファージの種差認識と拒絶に関わる役割の深く理解できたことは、器官移植医療における器官源の作成や移植効率向上に向けた基盤的技術につながると考えられる。また、肝オルガノイドの作成と移植は、消化器系の難治性疾患であり年間死者数が2万人に及ぶ末期肝不全に対する新規治療法となるものである。さらに、この移植・再生医療の新規基盤は、他臓器のオルガノイド移植、ヒト化動物モデルの作成、創薬などの、一連の新しい治療のフロンティアとなりうるものである。

研究成果の概要(英文)：In this study, we developed an original technology to create novel digestive organoids by using a novel three-dimensional multicellular co-culture system for human placental tissue stem cells and human pluripotent stem cells to mimic the organogenesis process and cell-society interactions in vivo. Furthermore, by transplanting human hepatocytes into immunodeficient rats, it is confirmed human albumin secretion and human-type drug metabolism. We also confirmed the role of macrophages in human-rat xeno-rejection. By expressing the "don't eat me" gene, which induces immune tolerance to human cells, in rats, we can create a new transplantation model that is neither cell transplantation nor organ transplantation, and is expected to make a significant contribution to transplantation medicine and regenerative medicine in the future.

研究分野：幹細胞生物学と再生医学

キーワード：オルガノイド 肝不全 再生医療 細胞移植 ヒト体性幹細胞 免疫不全ラット ヒト化肝臓

1. 研究開始当初の背景

肝硬変・肝不全による死者は国内で年間 2 万人を超えるが、唯一の根治的治療である肝植は深刻な臓器不足に直面しており、世界的な問題となっている。臓器移植の代替治療として、幹細胞を用いた新規治療法の開発は重要かつ急務の課題である。羊膜は胎児の発生初期の状態をとどめた組織から形成され、多能性を保持する ES 細胞に極めて近い性質を有し、内中外胚葉のすべての細胞に分化しうる (Stem Cells 2005;23:1549; Biol Reprod 2007;77:577; Int J Immunopathol Pharmacol 2015;28:390)。ヒト羊膜細胞を、動物肝細胞や動物源細胞外マトリクスとの共存のもとで培養するか、或いは免疫不全動物に移植すると、肝細胞へと分化し、その肝遺伝子発現はヒト肝細胞と同等となり、肝機能を補填することも示されている (Hepatology 2011;53:1719)。また、ラット羊膜細胞を同種肝臓へ移植すると、ドナー由来細胞はレシピエントの障害肝臓を再構築することも可能であった (Stem Cells Dev 2015;24:1429)。しかし、未だに十分な機能を持つモデルは開発されておらず、日米とも羊膜材料を利用した臨床治験は眼疾患の領域に限定され、肝疾患に関しては行われていないが現状である (ClinicalTrials.gov; UMIN-CTR)。本研究は、ヒト胎盤組織及び羊膜由来の体性幹細胞に対し、動物由来成分を含まない新規ナノバイオ素材を用いて、生体内での臓器発生過程を模倣する三次元多細胞共培養システムを導入し、移植用ミニチュア肝臓である肝オルガノイドを作製するものであり、国内外を通じて依然未開拓の研究領域である。この肝オルガノイドを移植することにより正常な機能を有する肝組織を再構築することが可能となり、創薬研究などに役立つヒト肝臓動物モデル作成や、肝不全に対抗する新たな移植治療の実現が期待される。

2. 研究の目的

本研究では、ヒト胎盤組織など幹細胞に対して新規の三次元多細胞共培養システムを用いることによって、新規消化器系組織原基を創出する独創的技術の開発を目的とする。その最も独創的な点は、羊膜幹細胞の特性を活かした分化の誘導と、生体内の臓器発生過程や細胞社会の相互作用を模倣できる三次元・多細胞共培養システムである。本研究の達成により、臓器移植の代替治療として多くの患者を救済する再生医療技術が大きく進歩する。肝オルガノイドを Ex vivo で薬剤シミュレーションとして用いる、または動物に移植してヒト化した肝臓モデルを利用し新たな医薬品開発に応用するなど、日本発の創薬研究を飛躍的に加速することが期待でき、大きな意義がある。

3. 研究の方法

胎盤組織および hiPSC 由来オルガノイド調製のための標準化

- 1) 胎盤羊膜層、臍帯華通膠、臍帯静脈から羊膜幹細胞、血管内皮細胞、間葉系幹細胞を分離し、標準的な分離、継代培養、同定技術を確立した;
- 2) クラレの 3 次元低接着性培養プレートを用いた肝臓オルガノイド培養系の確立した;
- 3) 肝臓オルガノイド分化誘導のための培地組成、培養サイクル、細胞混合比の最適化した。

肝臓ヒト化ラットの構築と評価

- 1) ヒト初代肝細胞を用いた FRG ラットへの移植と、移植後のヒト化率を評価した。
- 2) ヒト特異的な肝機能関連遺伝子の発現を評価した。
- 3) ヒト化肝臓ラットにおける薬物代謝のヒト表現型を評価した。
- 4) 移植成績を向上させるために、CRISPR/Cas9 遺伝子編集技術を用いて、ヒト細胞に対して友好的に認識可能なヒト “don't eat me” 関連遺伝子をラットに発現させ、新たなモデルを作成した。

4. 研究成果

1) より機能的な肝オルガノイドの in vitro 構築と移植技術の確立

本プロジェクトでは、ヒト羊膜細胞や肝芽由来の人工多能性幹細胞と、臍帯静脈内皮細胞、間葉系幹細胞を三次元培養プレートで共培養し、肝臓器官 (肝オルガノイド) を構築した。この肝オルガノイドでは、代謝酵素である CYP3A7、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、CYP3A5、CYP3A7 や、尿素・アンモニア代謝に関連する CPS1、OTC 遺伝子の発現上昇を認めた。さらに肝臓オルガノイドのアルブミン分泌能、尿素生成能は 2D システムで誘導した肝細胞と比べて著しく上昇し、初代肝細胞のレベルに近いことが確認された。肝オルガノイドにおける CYP3A4 活性は、RIF 誘導後にさらに上昇することも確認された。

FRG ラットの門脈および腎被膜下への移植では、血栓症などの副作用がないことがわかり、移植の安全性が示された。肝障害モデルラットへの移植では、肝機能の改善や急性肝不全からの回復を促すことがわかり、器官移植が将来の肝臓疾患の新しい治療法となる可能性が示された。

2) 世界初の高度にヒト化された肝臓モデルラットの構築

ヒト初代肝細胞を FRG ラットに移植し、血清中のヒト由来アルブミンの分泌を定期的に測定すると、ヒト由来アルブミンの濃度は経時的に上昇することが示された。移植 7 カ月後のヒト由来アルブミン分泌量は 1.5 ± 0.4 mg/ml に達し (図 1) 肝臓のヒト化キメラ率は $31.2 \pm 4.5\%$ に達した (図 2)。移植したラットの組織学的解析を行ったところ、肝細胞の 30% 以上という高い割合でヒト特異的アルブミン発現を認め、これらの細胞は機能性タンパク質マーカーである CYP3A4 も発現していた。これらの結果から、高度にヒト化した肝臓が FRG ラットモデルにおいて形成されたと考えられた。また、移植された細胞は増殖マーカーである Ki67 を発現していることがわかり、移植サイクルを延長することでヒト化肝臓のキメラ率をさらに高められる可能性が示唆された。

続いて、構築したヒト化肝臓について、ヒト特異的な代謝関連遺伝子の発現と *in vivo* での薬物動態を検証した。その結果、

ヒト化肝臓は CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4、CYP3A7、CYP7A1、UGT2B7、FAH といったヒト代謝関連遺伝子を特異的に発現していた。抗ウイルス薬ジドブジンを用いた代謝実験においては、30% のキメラ率のヒト化肝臓ラットは、ヒト特異的な第二相代謝酵素であるウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ 2B7 活性を有することが示された。

今後の展望として、本モデルにおける薬物代謝検査や新薬開発への応用が期待される。

Human albumin level in rat sera

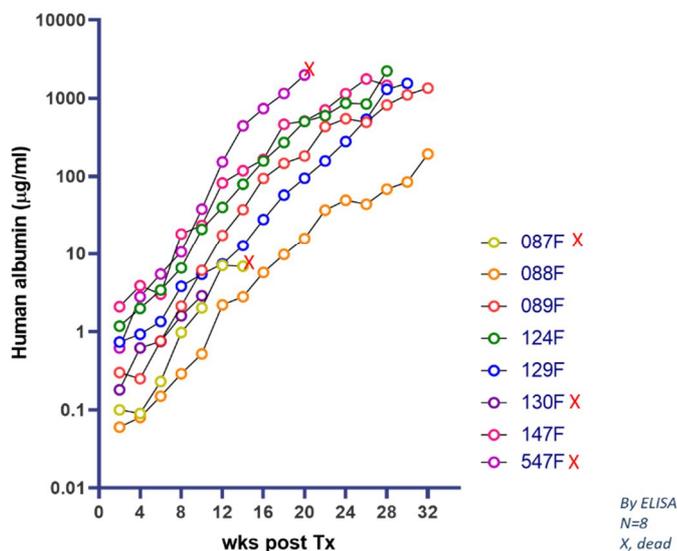


図 1 ヒト肝細胞を移植したモデルラットにおける、血清中ヒトアルブミン量の推移。

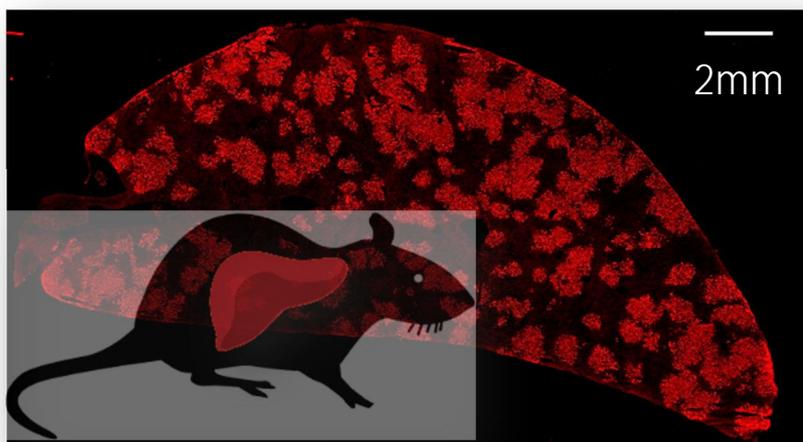


図 2 ヒト化肝臓ラットの肝中葉切片の免疫蛍光染色像 (赤: ヒトアルブミン陽性細胞、陽性率約 41%)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計45件（うち査読付論文 45件 / うち国際共著 37件 / うちオープンアクセス 39件）

1. 著者名 Xu Meng-Xue, Liu Li-Ping, Li Yu-Mei, Zheng Yun-Wen	4. 巻 2021
2. 論文標題 The Opportunities and Challenges regarding Induced Platelets from Human Pluripotent Stem Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cells International	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2021/5588165	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 Cao Di, Ge Jian-Yun, Wang Yun, Oda Tatsuya, Zheng Yun-Wen	4. 巻 27
2. 論文標題 Hepatitis B virus infection modeling using multi-cellular organoids derived from human induced pluripotent stem cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 4784~4801
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3748/wjg.v27.i29.4784	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 Wang Yun, Cao Di, Chen Si-Lin, Li Yu-Mei, Zheng Yun-Wen, Ohkohchi Nobuhiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Current trends in three-dimensional visualization and real-time navigation as well as robot-assisted technologies in hepatobiliary surgery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World Journal of Gastrointestinal Surgery	6. 最初と最後の頁 904~922
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4240/wjgs.v13.i9.904	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 Furuya Kinji, Zheng Yun Wen, Ge Jian Yun, Zhang Ludi, Furuta Tomoaki, Liang Chen, Abe Haruna, Yagi Hiroya, Hamada Hiromi, Isoda Hiroko, Hui Lijian, Ohkohchi Nobuhiro, Oda Tatsuya	4. 巻 28
2. 論文標題 The evidence of a macrophage barrier in the xenotransplantation of human hematopoietic stem cells to severely immunodeficient rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Xenotransplantation	6. 最初と最後の頁 12702~12702
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/xen.12702	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 該当する

1. 著者名 Zhang Ludi, Ge Jian Yun, Zheng Yun Wen, Sun Zhen, Wang Chenhua, Peng Zhaoliang, Wu Baihua, Fang Mei, Furuya Kinji, Ma Xiaolong, Shao Yanjiao, Ohkohchi Nobuhiro, Oda Tatsuya, Fan Jianglin, Pan Guoyu, Li Dali, Hui Lijian	4. 巻 8
2. 論文標題 Survival Assured Liver Injury Preconditioning (SALIC) Enables Robust Expansion of Human Hepatocytes in Fah-/-Rag2-/-IL2rg-/-Rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advanced Science	6. 最初と最後の頁 2101188 ~ 2101188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/advs.202101188	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 Xu Hui, Li Yu-Mei, Yi Yongxiang, Zheng Yun-Wen, Ohkohchi Nobuhiro	4. 巻 2021
2. 論文標題 The Effect of the Platelet Administration for the Patients with Liver Dysfunction after Liver Resection: Preliminary Clinical Trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Case Reports in Gastrointestinal Medicine	6. 最初と最後の頁 1 ~ 4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2021/9948854	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 Song Dan, Zheng Yun-Wen, Hemmi Yasuko, An Yuri, Noguchi Michiya, Nakamura Yukio, Oda Tatsuya, Hayashi Yohei	4. 巻 57
2. 論文標題 Generation of human induced pluripotent stem cell lines carrying homozygous JAG1 deletions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Research	6. 最初と最後の頁 102588 ~ 102588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scr.2021.102588	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 Zhou Hang, Wang Yun, Liu Li-Ping, Li Yu-Mei, Zheng Yun-Wen	4. 巻 2021
2. 論文標題 Gene Editing in Pluripotent Stem Cells and Their Derived Organoids	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cells International	6. 最初と最後の頁 1 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2021/8130828	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 Liu Li-Ping, Zheng Dong-Xu, Xu Zheng-Fang, Zhou Hu-Cheng, Wang Yun-Cong, Zhou Hang, Ge Jian-Yun, Sako Daisuke, Li Mi, Akimoto Kazunori, Li Yu-Mei, Zheng Yun-Wen	4. 巻 11
2. 論文標題 Transcriptomic and Functional Evidence Show Similarities between Human Amniotic Epithelial Stem Cells and Keratinocytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 70 ~ 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11010070	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 Nie Yun Zhong, Zheng Yun Wen, Taniguchi Hideki	4. 巻 -
2. 論文標題 Improving the repopulation capacity of elderly human hepatocytes by decoding aging associated hepatocyte plasticity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hepatology	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) 10.1002/hep.32443	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 該当する

1. 著者名 Song Dan, Takahashi Gou, Zheng Yun-Wen, Matsuo-Takasaki Mami, Li Jingyue, Takami Miho, An Yuri, Hemmi Yasuko, Miharada Natsumi, Fujioka Tsuyoshi, Noguchi Michiya, Nakajima Takashi, Saito Megumu K, Nakamura Yukio, Oda Tatsuya, Miyaoka Yuichiro, Hayashi Yohei	4. 巻 -
2. 論文標題 Retinoids rescue ceruloplasmin secretion and alleviate oxidative stress in Wilson's disease-specific hepatocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Molecular 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) 10.1093/hmg/ddac080	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 Wang ZH, Liu LP, Zheng YW	4. 巻 -
2. 論文標題 Melanocyte stem cells in skin diseases and their potential in cell-based therapy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Histol Histopathol	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) 10.14670/HH-18-470	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 Zhang YX, Chen SL, Li YM, Zheng YW	4. 巻 -
2. 論文標題 Limitations and challenges of direct cell reprogramming in vitro and in vivo	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Histol Histopathol. 2022 Apr 13;18458	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) 10.14670/HH-18-458	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 Song D, Takahashi G, Zheng YW, Matsuo-Takasaki M, Li J, Takami M, An Y, Hemmi Y, Miharada N, Fujioka T, Noguchi M, Nakajima T, Saito MK, Nakamura Y, Oda T, Miyaoka Y, Hayashi Y	4. 巻 -
2. 論文標題 Retinoids rescue ceruloplasmin secretion and alleviate oxidative stress in Wilson's disease-specific hepatocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Molecular 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) 10.1093/hmg/ddac080	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 Nie YZ, Zheng YW, Taniguchi H	4. 巻 -
2. 論文標題 Improving the repopulation capacity of elderly human hepatocytes by decoding aging associated hepatocyte plasticity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hepatology	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) 10.1002/hep.32443	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 該当する

1. 著者名 Liu LP, Zheng DX, Xu ZF, Zhou HC, Wang YC, Zhou H, Ge JY, Sako D, Li M, Akimoto K, Li YM, Zheng YW	4. 巻 11
2. 論文標題 Transcriptomic and Functional Evidence Show Similarities between Human Amniotic Epithelial Stem Cells and Keratinocytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 70 ~ 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11010070	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 Zhou H, Wang Y, Liu LP, Li YM, Zheng YW	4. 巻 2021
2. 論文標題 Gene Editing in Pluripotent Stem Cells and Their Derived Organoids	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cells International	6. 最初と最後の頁 1~14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2021/8130828	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 Song D, Zheng YW, Hemmi Y, An Y, Noguchi M, Nakamura Y, Oda T, Hayashi Y	4. 巻 57
2. 論文標題 Generation of human induced pluripotent stem cell lines carrying homozygous JAG1 deletions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Research	6. 最初と最後の頁 102588 ~ 102588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scr.2021.102588	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 Xu H, Li YM, Yi Y, Zheng YW, Ohkohchi N	4. 巻 2021
2. 論文標題 The Effect of the Platelet Administration for the Patients with Liver Dysfunction after Liver Resection: Preliminary Clinical Trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Case Reports in Gastrointestinal Medicine	6. 最初と最後の頁 1~4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2021/9948854	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 Zhang L, Ge JY, Zheng YW, Sun Z, Wang C, Peng Z, Wu B, Fang M, Furuya K, Ma X, Shao Y, Ohkohchi N, Oda T, Fan J, Pan G, Li D, Hui L	4. 巻 8
2. 論文標題 Survival Assured Liver Injury Preconditioning (SALIC) Enables Robust Expansion of Human Hepatocytes in Fah ^{-/-} Rag2 ^{-/-} IL2rg ^{-/-} Rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advanced Science	6. 最初と最後の頁 2101188 ~ 2101188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/advs.202101188	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 Furuya K, Zheng YW, Ge JY, Zhang L, Furuta T, Liang C, Abe H, Yagi H, Hamada H, Isoda H, Hui L, Ohkohchi N, Oda T	4. 巻 28
2. 論文標題 The evidence of a macrophage barrier in the xenotransplantation of human hematopoietic stem cells to severely immunodeficient rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Xenotransplantation	6. 最初と最後の頁 12702 ~ 12702
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/xen.12702	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 該当する

1. 著者名 Wang Y, Cao D, Chen SL, Li YM, Zheng YW, Ohkohchi N	4. 巻 13
2. 論文標題 Current trends in three-dimensional visualization and real-time navigation as well as robot-assisted technologies in hepatobiliary surgery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World Journal of Gastrointestinal Surgery	6. 最初と最後の頁 904 ~ 922
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4240/wjgs.v13.i9.904	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 Cao D, Ge JY, Wang Y, Oda T, Zheng YW	4. 巻 27
2. 論文標題 Hepatitis B virus infection modeling using multi-cellular organoids derived from human induced pluripotent stem cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 4784 ~ 4801
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3748/wjg.v27.i29.4784	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 Xu MX, Liu LP, Li YM, Zheng YW	4. 巻 2021
2. 論文標題 The Opportunities and Challenges regarding Induced Platelets from Human Pluripotent Stem Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cells International	6. 最初と最後の頁 1 ~ 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2021/5588165	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 Ge Jian-Yun, Zheng Yun-Wen, Tsuchida Tomonori, Furuya Kinji, Isoda Hiroko, Taniguchi Hideki, Ohkohchi Nobuhiro, Oda Tatsuya	4. 巻 11
2. 論文標題 Hepatic stellate cells contribute to liver regeneration through galectins in hepatic stem cell niche	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cell Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13287-020-01942-x	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 Fang Mei, Liu Li-Ping, Zhou Hang, Li Yu-Mei, Zheng Yun-Wen	4. 巻 12
2. 論文標題 Practical choice for robust and efficient differentiation of human pluripotent stem cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Journal of Stem Cells	6. 最初と最後の頁 752 ~ 760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4252/wjsc.v12.i8.752	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 Zhou H, Liu LP, Fang M, Li YM, Zheng YW	4. 巻 35
2. 論文標題 A potential ex vivo infection model of human induced pluripotent stem cell-3D organoids beyond coronavirus disease 2019	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Histol Histopathol	6. 最初と最後の頁 1077-82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14670/HH-18-223	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 該当する

1. 著者名 Ferdousi F, Kondo S, Sasaki K, Uchida Y, Ohkohchi N, Zheng YW, and Hiroko Isoda H	4. 巻 12
2. 論文標題 Microarray Analysis of Verbenalin-treated Human Amniotic Epithelial Cells Reveals Therapeutic Potential for Alzheimer's Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Aging	6. 最初と最後の頁 5516-5538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.102985	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 Xu H, Jiang XM, Wu Y, Li YM, Zheng YW, Ohkohchi N	4. 巻 -
2. 論文標題 rominent effect of platelet on improvement of liver cirrhosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 AME Case Rep	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) 10.21037/acr.2020.04.02	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 Liu LP, Guo NN, Li YM, Zheng YW	4. 巻 -
2. 論文標題 Generation of human iMelanocytes from induced pluripotent stem cells through a suspension culture system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 STAR Protoc	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) 10.1016/j.xpro.2019.100004	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 Tsuchida T, Murata S, Matsuki K, Mori A, Matsuo M, Mikami S, Okamoto S, Ueno Y, Tadokoro T, Zheng YW, Taniguchi H	4. 巻 21
2. 論文標題 The Regenerative Effect of Portal Vein Injection of Liver Organoids by Retrorsine/Partial Hepatectomy in Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	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) 10.3390/ijms21010178	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 Ganbold M, Owada Y, Ozawa Y, Shimamoto Y, Ferdousi F, Tominaga K, Zheng YW, Ohkohchi N, Isoda H	4. 巻 9
2. 論文標題 Isorhamnetin Alleviates Steatosis and Fibrosis in Mice with Nonalcoholic Steatohepatitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	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/s41598-019-52736-y	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 Sun L, Wang Y, Cen J, Ma X, Cui L, Qiu Z, Zhang Z, Li H, Yang RZ, Wang C, Chen X, Wang L, Ye Y, Zhang H, Pan G, Kang JS, Ji Y, Zheng YW, Zheng S, and Hui L	4. 巻 21
2. 論文標題 Modeling liver cancer initiation with organoids derived from directly reprogrammed human hepatocytes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Cell Biol	6. 最初と最後の頁 1015-1026
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41556-019-0359-5	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 該当する

1. 著者名 Furuya K, Zheng YW, Sako D, Iwasaki K, Zheng DX, Ge JY, Liu LP, Furuta T, Akimoto K, Yagi H, Hamada H, Isoda H, Oda T and Ohkohchi N	4. 巻 11
2. 論文標題 Enhanced hepatic differentiation in the subpopulation of human amniotic stem cells under 3D multicellular microenvironment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World J Stem Cells	6. 最初と最後の頁 705-721
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4252/wjsc.v11.i9.705	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 Guo NN, Liu LP, Zhang YX, Cai YT; Guo Y, Zheng YW, Li YM	4. 巻 516
2. 論文標題 Early prediction of the differentiation potential during the formation of human iPSC-derived embryoid bodies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 673-679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.06.081	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 該当する

1. 著者名 Ferdousi F, Sasaki K, Uchida Y, Ohkohchi N, Zheng YW and Isoda H	4. 巻 13
2. 論文標題 Exploring the Potential Role of Rosmarinic Acid in Neuronal Differentiation of Human Amnion Epithelial Cells by Microarray Gene Expression Profiling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front. Neurosci	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) 10.3389/fnins.2019.00779.	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 Liu LP, Li YM, Guo NN, Li S, Ma XL, Zhang YX, Gao YM, Huang JL, Zheng DX, Wang LY, Xu H, Hui L, Zheng YW	4. 巻 27
2. 論文標題 Therapeutic potential of patient iPSC-derived iMelanocytes in autologous transplantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Rep	6. 最初と最後の頁 455-466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.03.046	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 Furuta T, Furuya K, Zheng YW, Tatsuya Oda T	4. 巻 10
2. 論文標題 Novel alternative transplantation therapy for orthotopic liver transplantation in liver failure: A systematic review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World J Transplant	6. 最初と最後の頁 64-78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5500/wjt.v10.i3.64	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 Guo NN, Liu LP, Zheng YW, Li YM	4. 巻 12
2. 論文標題 Inducing human induced pluripotent stem cell differentiation through embryoid bodies: A practical and stable approach	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World J Stem Cells	6. 最初と最後の頁 25-34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4252/wjsc.v12.i1.25	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 Ge JY, Zheng YW, Liu LP, Isoda H and Oda T	4. 巻 11
2. 論文標題 Impelling force and current challenges by chemicals in somatic cell reprogramming and expansion beyond hepatocytes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World J Stem Cells	6. 最初と最後の頁 650-665
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4252/wjsc.v11.i9.650.	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 Liu LP, Zheng YW	4. 巻 11
2. 論文標題 Predicting differentiation potentials of human pluripotent stem cells: Possibilities and challenges	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World J Stem Cells	6. 最初と最後の頁 375-382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4252/wjsc.v11.i7.375	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 Liu Li-Ping, Li Yu-Mei, Guo Ning-Ning, Li Shu, Ma Xiaolong, Zhang Yi-Xuan, Gao Yimeng, Huang Jian-Ling, Zheng Dong-Xu, Wang Lu-Yuan, Xu Hui, Hui Lijian, Zheng Yun-Wen	4. 巻 27
2. 論文標題 Therapeutic Potential of Patient iPSC-Derived iMelanocytes in Autologous Transplantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 455 ~ 466.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.03.046	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 Nie Yun-Zhong, Zheng Yun-Wen, Miyakawa Kei, Murata Soichiro, Zhang Ran-Ran, Sekine Keisuke, Ueno Yasuharu, Takebe Takanori, Wakita Takaji, Ryo Akihideo, Taniguchi Hideki	4. 巻 35
2. 論文標題 Recapitulation of hepatitis B virus-host interactions in liver organoids from human induced pluripotent stem cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 114 ~ 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2018.08.014	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 Zhang Y.-X., Liu L.-P., Li M., Huang J.-L., Xu H., Chen X.-D., Zhu W.-Y., Cai Y.-P., Guo N.-N., Chen Z.-Q., Zheng Y.-W., Li Y.-M.	4. 巻 50
2. 論文標題 Development of Individualized Induced Pluripotent Stem Cells From Fibroblasts of Keloid Lesions in Patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Transplantation Proceedings	6. 最初と最後の頁 2868 ~ 2871
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2018.04.008	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 Wang L.-Y., Liu L.-P., Ge J.-Y., Yuan Y.-Y., Sun L.-L., Xu H., Huang P.-Y., Hui L.-J., Isoda H., Ohkohchi N., Li Y.-M., Zheng Y.-W.	4. 巻 50
2. 論文標題 A Multiple-Cell Microenvironment in a 3-Dimensional System Enhances Direct Cellular Reprogramming Into Hepatic Organoids	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Transplantation Proceedings	6. 最初と最後の頁 2864 ~ 2867
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2018.03.076	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

[学会発表] 計17件(うち招待講演 0件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Song D, Takahashi G, Zheng YW, Matsuo-Takasaki M, Li J, Takami M, An Y, Hemmi Y, Miharada N, Fujioka T, Noguchi M, Nakajima T, Saito MK, Nakamura Y, Oda T, Miyaoka Y, Hayashi H
2. 発表標題 Retinoids rescue ceruloplasmin secretion and alleviate oxidative stress in Wilson's disease-specific hepatocytes
3. 学会等名 LIVER DEVELOPMENT, METABOLISM, DISEASE & CANCER at Cold Spring Harbor Asia Conference (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Zhang YX, Jin Ming, Liu LP, Sun H, Zhang HL, Zheng YW, Li YM
2. 発表標題 Direct cell reprogramming into melanocytes with optimized TFs
3. 学会等名 第 20 回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古屋欽司、鄭允文、梁宸、古田智章、葛剣云、八木洋也、濱田洋実、磯田博子、小田竜也
2. 発表標題 臍帯血単核細胞を用いたヒト-ラット異種移植におけるマクロファージの影響
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ge JY, Tsuchida T, Oda T, Taniguchi H, Zheng YW
2. 発表標題 Galectins from hepatic stellate cells in hepatic stem cell niche contribute to liver regeneration
3. 学会等名 2020 Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 葛剡云、張魯狄、古屋欽司、大河内信弘、惠利健、小田竜也、鄭允文
2. 発表標題 Chimeric liver with human hepatocytes in rats
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Li-Ping Liu, Dong-Xu Zheng, Yun-Wen Zheng
2. 発表標題 Potential of amniotic epithelial cells for skin reconstitution and its reprogramming
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Liu LP, Guo NN, Zhang YX, Li YM, Zheng YW
2. 発表標題 EARLY PREDICTION OF THE DIFFERENTIATION TENDENCY CONTRIBUTES TO GENERATION OF FUNCTIONAL MELANOCYTES DERIVED FROM INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS
3. 学会等名 Internatioanl Society for Stem Cell Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sun L, Wang Y, Cen J, Ma X, Cui L, Zhang Z, Zhang K, Zheng YW, Zheng S, Hui L
2. 発表標題 ORGANOIDS DERIVED FROM HUMAN HEPATOCYTES FOR MODELING LIVER DISEASES
3. 学会等名 Internatioanl Society for Stem Cell Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 轟蓮中 鄭允文 谷口英樹
2. 発表標題 A novel 2-step protocol for efficient generation of functional hepatocyte from human iPSC
3. 学会等名 第31回日本肝臓医生物学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Song D, An Y, Takasaki M, Wakabayashi T, Hemmi Y, Li J, Takami M, Borisova E, Arai Y, Zheng YW, Hayashi Y
2. 発表標題 Cooperative development of vascularized liver-like patterns using iPSC-derived hepatoblasts and endothelial progenitors in monolayer cultures
3. 学会等名 LIVER, BIOLOGY, DISEASES & CANCER 2019. Cold Spring Harbor Asia Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古屋欽司 佐古大輔 鄭東旭 岩崎健一 梁宸 古田智章 葛剣云 劉莉萍 打田慶明 八木洋也 濱田洋実 磯田博子 大河内信弘 鄭允文
2. 発表標題 胎盤組織由来体性幹細胞を用いた三次元多細胞共培養法による肝性分化誘導の探索
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 葛剣云 張魯狄 古屋欽司 佐古大輔 鄭東旭 梁宸 磯田博子 大河内信弘 惠利健 鄭允文
2. 発表標題 A novel rat model of fumarylacetoacetate hydrolase deficient rats with severe combined immunodeficiency
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鄭東旭 劉莉萍 李遇梅 鄭允文
2. 発表標題 Transcriptomics of Patient iPSC-derived Melanocyte Reveals Promising Target Genes of Melanocyte Loss
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 轟 運中 鄭允文 宮川敬 梁明秀 谷口英樹
2. 発表標題 Modeling hepatitis B virus-host interactions in hiPSC derived liver organoids
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鄭允文 佐古大輔 古屋欽司 轟運中 八木洋也 濱田洋実 秋本和憲 磯田博子 谷口英樹 大河内信弘
2. 発表標題 幹細胞からオルガノイドへと肝再生の道
3. 学会等名 第10回生体表面研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 葛剗云 鄭允文
2. 発表標題 A triple knockout rat model with liver damage and severe combined immunodeficiency
3. 学会等名 第30回日本肝臟医生物学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nie YZ, Zheng YW, Ogawa M, Kurasawa K, Hirahara F, Miyagi E, Taniguchi H.
2. 発表標題 RESCUE OF MOUSE ACUTE LIVER FAILURE BY HUMAN LIVER ORGANOIDS GENERATED WITH SINGLE DONOR DERIVED MULTIPLE CELLS.
3. 学会等名 International Society for Stem Cell Research (ISSCR) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 大河内信弘他(著), 鄭允文他(訳)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中国協和医科大学出版社(北京)	5. 総ページ数 52
3. 書名 肝臟外科動態手術教程[紙版&電子版]	

1. 著者名 Zheng YW.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 ELSEVIER	5. 総ページ数 382
3. 書名 Stem Cells and Cancer in Hepatology: From Essentials to Application.	

〔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	大河内 信弘 (OHKOUCHI Nobuhiro) (40213673)	筑波大学・医学医療系・客員教授 (12102)	
研究分担者	高井 まどか (TAKAI Madoka) (40287975)	東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・教授 (12601)	
研究分担者	高橋 一広 (TAKAHASHI Kazuhiro) (80794528)	筑波大学・医学医療系・講師 (12102)	

	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
研究協力者	古屋 欽司 (FURUYA Kinji)		
研究協力者	葛 剣云 (GE Jianyun)		
研究協力者	佐古 大輔 (SAKO Daisuke)		
研究協力者	岩崎 健一 (IWASAKI Kinichi)		

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
研究協力者	劉 莉萍 (LIU Liping)		
研究協力者	古田 智章 (FURUTA Tomoaki)		
研究協力者	宋 丹 (SONG Dan)		()
研究協力者	八木 洋也 (YAGI Hiroya)		
研究協力者	濱田 洋実 (HAMADA Hiromi)		
研究協力者	磯田 博子 (ISODA Hiroko)		

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2件

国際研究集会 Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (ISSCR) 2019	開催年 2019年～2019年
国際研究集会 Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (ISSCR) 2018	開催年 2018年～2018年

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		
中国	中国科学院分子細胞科学卓越創新センター	江蘇大学	五邑大学