

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H03998

研究課題名(和文)造血幹細胞を維持する微小環境(ニッチ)の形成と作用の分子機構の解明

研究課題名(英文) Molecular mechanisms underlining regulation of HSC niche formation and maintenance

研究代表者

長澤 丘司 (NAGASAWA, TAKASHI)

大阪大学・生命機能研究科・教授

研究者番号：80281690

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,700,000円

研究成果の概要(和文)：造血幹細胞ニッチとは、造血幹細胞が接着し、その維持に必須の微小環境で、その実体の解明が試みられてきた。研究代表者らは、以前、世界に先駆けて造血幹細胞ニッチの実体を解明し、サイトカインCXCL12を著しく高発現する間葉系幹細胞CAR (CXCL12-abundant reticular) 細胞であることを解明した。本研究により、造血幹細胞の発生に必須の転写因子Runx1と骨芽細胞の発生に必須の転写因子Runx2の両方がCAR細胞で特異的に発現し、CAR細胞が線維芽細胞に変化することを抑制し、造血幹細胞ニッチを維持していることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨髄のCAR細胞は造血幹細胞ニッチを構成し、ニッチ形成に必須で、それぞれ脂肪細胞、骨芽細胞への分化を抑制する転写因子Foxc1、Ebf1/3を特異的に高発現することから、骨髄特異的な細胞系列である。本研究で、CAR細胞が線維芽細胞に変化するのを抑制する転写因子Runx1とRunx2が発見され、CAR細胞が、他の線維芽細胞と異なる性質を持って造血幹細胞ニッチを形成する分子基盤の理解が深められた。また、この成果は、Runx1とRunx2の低下が、様々な造血器腫瘍の予後を悪化させる骨髄線維症の病態形成に関与している可能性を提示し、臨床医学においても重要である。

研究成果の概要(英文)：In bone marrow, the maintenance of hematopoietic stem cells (HSCs) require special microenvironments, known as HSC niches. A population of mesenchymal stem cells, termed CXC chemokine ligand 12 (CXCL12)-abundant reticular (CAR) cells are the major cellular component of HSC niches. The role of Runx transcription factors, Runx1 and Runx2, which are critical for development of HSCs and osteoblasts during ontogeny, respectively in HSC cellular niches remains unclear. We show that Runx1 and Runx2 are predominantly expressed in CAR cells and their progenitors and that mice lacking both Runx1 and Runx2 in CAR cells display an increase in fibrosis with markedly reduced hematopoietic stem and progenitor cells in bone marrow. In vitro, Runx1 is induced by the transcription factor Foxc1 and decreases fibrotic gene expression in CAR cells. Thus, HSC cellular niches require Runx1 or Runx2 to prevent their fibrotic conversion and maintain HSCs and hematopoiesis in adults.

研究分野：免疫学、血液学、幹細胞生物学

キーワード：微小環境 組織幹細胞 発生・分化 再生医学

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

造血幹細胞は、骨の中心部分の空洞を占める骨髄に局在し、すべての血液細胞を産生している(造血)。生体では、大部分の造血幹細胞は骨髄で維持されていることから、1970年代に、骨髄には造血幹細胞を維持、調節する特別な環境(微小環境)が存在することが想定され、ニッチと呼ばれた。ニッチとは小さな“くぼみ”をさすフランス語を語源とし、造血幹細胞ニッチとは、造血幹細胞が接着し、その維持に必須の微小環境である。そこで、造血幹細胞や造血の維持、調節機構を解明するためには造血幹細胞ニッチを同定し、理解することが重要であると考えられ、その実体の解明が試みられてきた。造血幹細胞ニッチは造血幹細胞以外の支持細胞によって構成され(ニッチ細胞)、サイトカイン等のシグナル分子を含有すると推定された。研究代表者らは、世界に先駆けて造血幹細胞ニッチの実体を解明し(Sugiyama et al., *Immunity* 2006; Omatsu et al., *Immunity* 2010; Omatsu et al., *Nature* 2014)、研究開始当初、次のような事実を明らかにしていた。

・造血幹細胞ニッチを構成する中心的な細胞は、造血幹細胞の維持に必須のサイトカイン CXCL12 を著しく高発現する CAR (CXCL12-abundant reticular) 細胞である。また、CAR 細胞は長い細胞突起を持ち、造血幹細胞はその細胞突起と接着している。

・CAR 細胞は、骨を造る骨芽細胞と、栄養を貯蔵する脂肪細胞の両方に分化できる。

・転写因子 Foxc1 は CAR 細胞特異的に発現し、その造血幹細胞ニッチの形成と、脂肪細胞への分化の抑制に必須である。

### 2. 研究の目的

発生過程で CAR 細胞が形成・維持される分子機構、その細胞突起のネットワークの役割と作用機構、CAR 細胞の大部分で未分化性が維持されて一部が骨芽細胞や脂肪細胞に分化する分子機構を解明する。

### 3. 研究の方法

胎児期の CAR 前駆細胞と成体の CAR 細胞で特異的に高発現する遺伝子をマイクロアレイと次世代 RNA シークエンスで検索し、転写因子に注目する。また、Foxc1 を欠損する Prx1-Cre/Foxc1<sup>flox/flox</sup> マウスの新生児期の CAR 前駆細胞と野生型マウスの骨芽細胞をフローサイトメトリーで分離し、遺伝子発現量をマイクロアレイと次世代シークエンサーにより比較する。既報で CAR 細胞の形成に関与する可能性がある分子のうち、Notch ファミリーの受容体分子、N-カドヘリンとカドヘリン-11 に注目する。qRT-PCR を用いた mRNA 量の定量解析をも行い、CAR 細胞で重要な役割を果たす可能性がある分子については、CAR 細胞特異的遺伝子欠損マウスを作製して、CAR 細胞の形成や維持、造血幹細胞ニッチ機能における役割を解析する。

### 4. 研究成果

マイクロアレイ解析で、胎児期の CAR 前駆細胞で骨芽細胞の発生に必須の転写因子 Runx2 が高く発現していた。そこで、Runx2 の種々の骨髄細胞分画での発現を qRT-PCR で定量解析したところ、胎児期の CAR 前駆細胞と成体の CAR 細胞では、骨芽細胞での発現量と同程度に、他の細胞分画より高く発現していた。そこで、Runx2 の CAR 細胞の発生と維持における役割を検討した。はじめに、Runx2 欠損マウスは、肋骨の欠損による呼吸不全で生後すぐ死亡するため、四肢において CAR 細胞を含む間葉系細胞で Runx2 を欠損するマウス(Prx1-Cre;Runx2f/f マウス)を作製した。3 週齢での解析で、変異マウスの大腿骨は著しく短かったが、正常な CAR 細胞が形成された骨髄が存在し、体積は著減していたが、主要血液細胞種はいずれも存在し、血液細胞における造血幹細胞と造血前駆細胞の割合は正常であった。次に、成体でタモキシフェンを投与することで CAR 細胞特異的に Runx2 を欠損させた Ebf3-CreERT2;Runx2f/f マウスを作製し、解析したところ、造血幹細胞と造血前駆細胞の細胞数は概ね正常で、CAR 細胞をフローサイトメトリーで分離し、mRNA を定量解析すると、CXCL12, SCF, Foxc1, Ebf3 の発現は正常であり、Runx2 は CAR 細胞と造血幹細胞ニッチの維持に必須でないことが明らかとなった。

これらの結果より、CAR 細胞で Runx2 が欠損した場合、構造が最も似ている Runx1 がその機能を代償する可能性があると考え、骨髄細胞での Runx1 の発現を解析した。その結果、Runx1 も胎児

期の CAR 前駆細胞と成体の CAR 細胞において、骨芽細胞での発現量と同程度に、他の細胞分画より高く発現していた。四肢の間葉系細胞で Runx1 を欠損するマウス (Prx1-Cre; Runx1f/f マウス)、成体でタモキシフェンを投与することで CAR 細胞特異的に Runx1 を欠損させた Ebf3-CreERT2; Runx1f/f マウスを作製し、解析したところ、CAR 細胞や造血は正常であった。そこで、成体でタモキシフェンを投与することで Runx1 と Runx2 を共に CAR 細胞特異的に欠損させた Ebf3-CreERT2; Runx1f/f Runx2f/f マウスを作製し、解析したところ、造血幹細胞と造血前駆細胞の細胞数が著減していた (図 1)。この遺伝子欠損マウスを組織学的に解析したところ、骨髄全般にわたり、好銀染色で染色される線維化の著しい増加が認められ、CAR 細胞の細胞体と細胞突起で組織の線維化で発現が亢進する Collagen 3a1 の発現が著増していた (図 2)。この結果と整合して、CAR 細胞をフローサイトメトリーで分離し、mRNA を定量解析すると、Collagen 3a1、Collagen 6a3 の発現が著しく増加し、筋肉の線維芽細胞と同程度に達しており、CXCL12, SCF, Foxc1, Ebf3 の発現は低下していた。また、培養した CAR 細胞に Runx1 または Runx2 を強制発現すると Collagen 3a1、Collagen 6a3 の発現が低下した。

以上より、Runx1 と Runx2 は、CAR 細胞において、線維化を抑制し、CAR 細胞が構成する造血幹細胞ニッチを維持していることが明らかになった (図 3)。CAR 細胞は、造血幹細胞の発生に必須の Runx1 と骨芽細胞の発生に必須の Runx2 を両方発現し、造血幹細胞ニッチを維持しており、Runx2 を欠損すると発生が抑制される骨芽細胞と異なり、CAR 細胞では、一方が欠損しても、他方がその機能を補完することが明らかになった。

Runx1 と Runx2 を共に CAR 細胞特異的に欠損させたマウスでは、CAR 細胞の細胞突起での Collagen 3a1 の発現や好銀染色が著増していたことから、造血幹細胞ニッチを構成する長い細胞突起で Collagen 3a1 などの細胞外マトリクス分子の発現を抑制することがニッチ機能に重要であることが示唆された。

Notch シグナル分子 Rbpjk、N-カドヘリン、カドヘリン-11 については、CAR 細胞で欠損するマウスを作製したが、CAR 細胞の発生に重要であることを示す表現型は得られなかった。

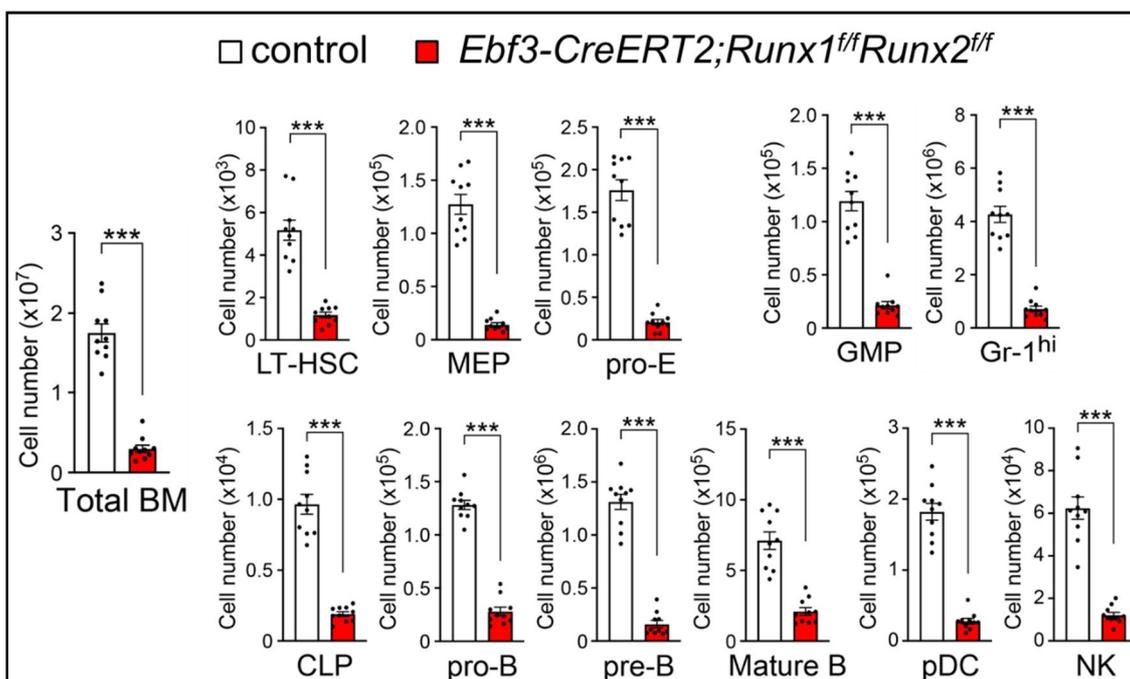


図 1

Ebf3-CreERT2; Runx1f/f Runx2f/f マウスの大腿骨と脛骨では、造血幹細胞と造血前駆細胞の細胞数が著減していた。(Omatsu et al., Nat Commun 2022 より転載)

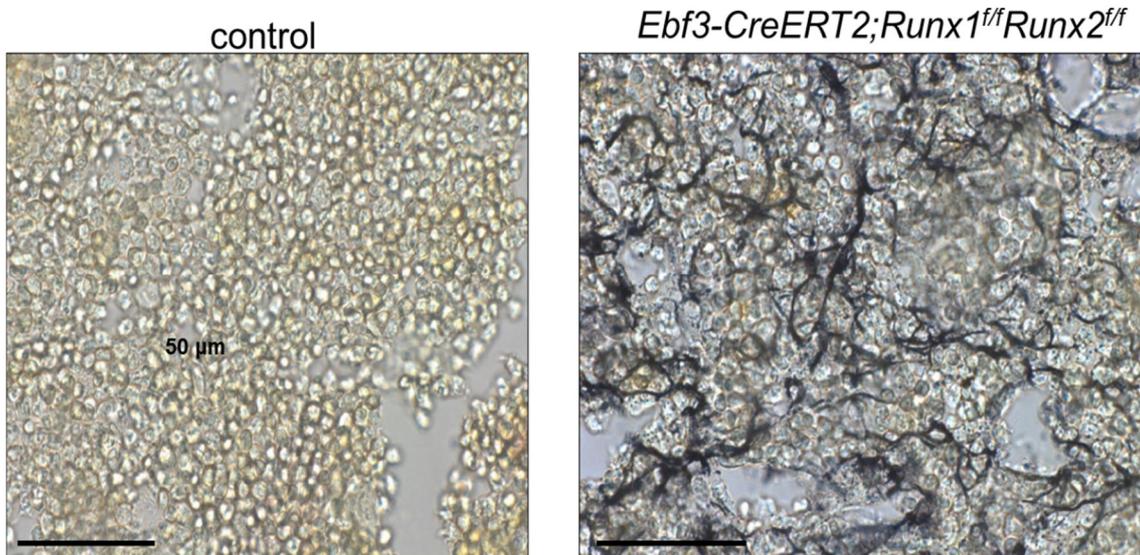


図 2  
*Ebf3-CreERT2; Runx1<sup>f/f</sup> Runx2<sup>f/f</sup>* マウスの大腿骨では、骨髄全般にわたり、好銀染色で染色される線維化の著しい増加が認められた。(Omatsu et al., Nat Commun 2022 より転載)

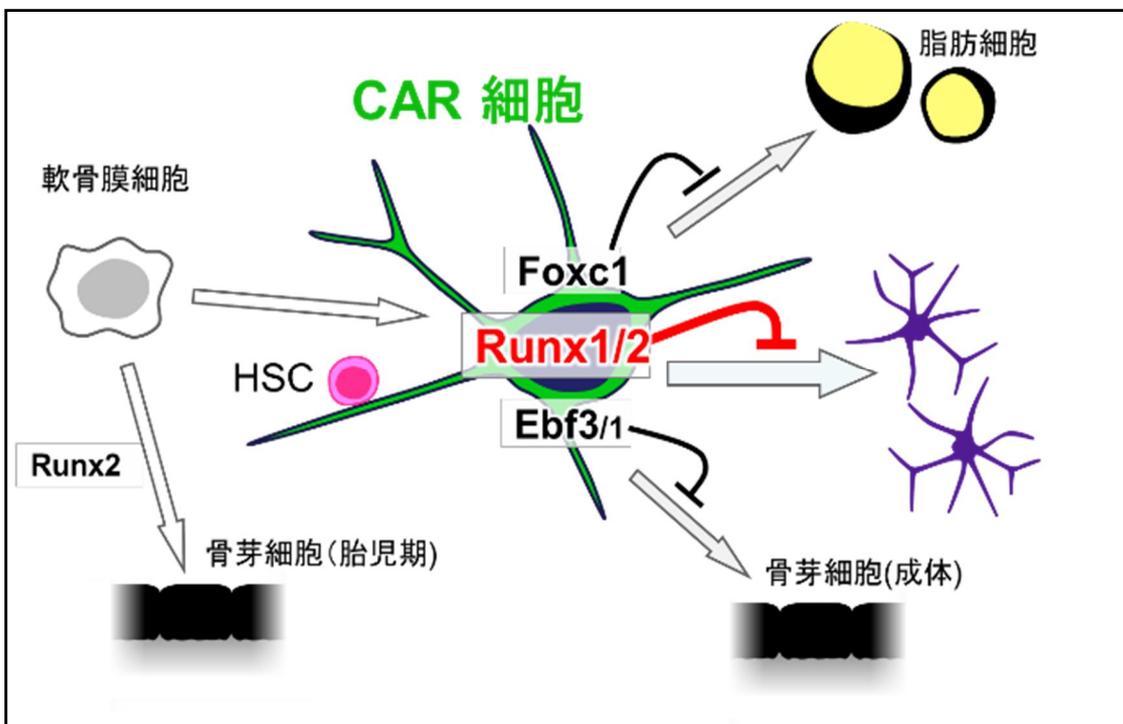


図 3  
 Runx1 と Runx2 は、CAR 細胞の線維化を抑制し、CAR 細胞が構成する造血幹細胞ニッチを維持している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 14件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Omatsu Yoshiki, Aiba Shota, Maeta Tomonori, Higaki Kei, Aoki Kazunari, Watanabe Hitomi, Kondoh Gen, Nishimura Riko, Takeda Shu, Chung Ung-il, Nagasawa Takashi	4. 巻 13
2. 論文標題 Runx1 and Runx2 inhibit fibrotic conversion of cellular niches for hematopoietic stem cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2654
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-30266-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 Nakagawa Toshinori, Jorg David J., Watanabe Hitomi, Mizuno Seiya, Han Seungmin, Ikeda Tatsuro, Omatsu Yoshiki, Nishimura Keiko, Fujita Miyako, Takahashi Satoru, Kondoh Gen, Simons Benjamin D., Yoshida Shosei, Nagasawa Takashi	4. 巻 37
2. 論文標題 A multistate stem cell dynamics maintains homeostasis in mouse spermatogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 109875 ~ 109875
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.109875	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 Aoki Kazunari, Kurashige Masako, Ichii Michiko, Higaki Kei, Sugiyama Tatsuki, Kaito Takashi, Ando Wataru, Sugano Nobuhiko, Sakai Takashi, Shibayama Hirohiko, Takaori Kondo Akifumi, Morii Eiichi, Kanakura Yuzuru, Nagasawa Takashi, HANDAI Clinical Blood Club	4. 巻 193
2. 論文標題 Identification of CXCL12 abundant reticular cells in human adult bone marrow	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 659 ~ 668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.17396	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 Omatsu Yoshiki, Nagasawa Takashi	4. 巻 33
2. 論文標題 Identification of microenvironmental niches for hematopoietic stem cells and lymphoid progenitors-bone marrow fibroblastic reticular cells with salient features	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 821 ~ 826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab092	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 Isringhausen Stephan, Mun YeVin, Kovtonyuk Larisa, Krautler Nike J., Suessbier Ute, Gomariz Alvaro, Spaltro Gianluca, Helbling Patrick M., Wong Hui Chyn, Nagasawa Takashi, Manz Markus G., Oxenius Annette, Nombela-Arrieta Cesar	4. 巻 218
2. 論文標題 Chronic viral infections persistently alter marrow stroma and impair hematopoietic stem cell fitness	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 e20192070
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20192070	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 Sudo Takao, Motomura Yasutaka, Okuzaki Daisuke, Hasegawa Tetsuo, Yokota Takafumi, Kikuta Junichi, Ao Tomoka, Mizuno Hiroki, Matsui Takahiro, Motooka Daisuke, Yoshizawa Ryosuke, Nagasawa Takashi, Kanakura Yuzuru, Moro Kazuyo, Ishii Masaru	4. 巻 218
2. 論文標題 Group 2 innate lymphoid cells support hematopoietic recovery under stress conditions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 e20200817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20200817	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 Arasa Jorge, Collado-Diaz Victor, Kritikos Ioannis, Medina-Sanchez Jessica Danielly, Friess Mona Carina, Sigmund Elena Caroline, Schineis Philipp, Hunter Morgan Campbell, Tacconi Carlotta, Paterson Neil, Nagasawa Takashi, Kiefer Friedemann, Makinen Taija, Detmar Michael, Moser Markus, Lammermann Tim, Halin Cornelia	4. 巻 218
2. 論文標題 Upregulation of VCAM-1 in lymphatic collectors supports dendritic cell entry and rapid migration to lymph nodes in inflammation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 e20201413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20201413	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 Morita, T., Kodama, Y., Shiokawa, M., Kuriyama, K., Marui, S., Kuwada, T., Sogabe, Y., Matsumori, T., Kakiuchi, N., Tomono, T., Mima, A., Ueda, T., Tsuda, M., Yamauchi, Y., Nishikawa, Y., Sakuma, Y., Ota, Y., Maruno, T., Uza, N., Nagasawa, T., Chiba, T., and Seno, H.	4. 巻 80
2. 論文標題 CXCR4 in tumor epithelial cells mediates desmoplastic reaction in pancreatic ductal adenocarcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 4058-4070
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-19-2745	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 Park, S.Y., Matte, A., Jung, Y., Ryu, J., Anand, W.B., Han, E.Y., Liu, M., Carbone, C., Melisi, D., Nagasawa, T., Locascio, J.J., Lin, C.P., Silberstein, L.E., and De Franceschi, L.	4. 巻 135
2. 論文標題 Pathologic angiogenesis in the bone marrow of humanized sickle cell mice is reversed by blood transfusion.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood.	6. 最初と最後の頁 2071-2084
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2019002227	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 Pikor, N.B., Morbe, U., Lutge, M., Gil-Cruz, C., Perez-Shibayama, C., Novkovic, M., Cheng, H.W., Nombela-Arrieta, C., Nagasawa, T., Linterman, M.A., Onder, L., and Ludewig, B.	4. 巻 21
2. 論文標題 Remodeling of light and dark zone follicular dendritic cells governs germinal center responses.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Immunology	6. 最初と最後の頁 649-659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-020-0672-y	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 Hattori, Y., Naito, Y., Tsugawa, Y., Nonaka, S., Wake, H., Nagasawa, T., Kawaguchi, A., and Miyata, T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Transient microglial absence assists postmigratory cortical neurons in proper differentiation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-15409-3	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 Fukushima, K., Satoh, T*, Sugihara, F., Sato, Y., Okamoto, T., Mitsui, Y., Yoshio, S., Li, S., Nojima, S., Motooka, D., Nakamura, S., Kida, H., Standley, M.D., Morii, E., Kanto, T., Yanagita, M., Matsuura, Y., Nagasawa, T., Kumanogoh, A., and Akira, S*.	4. 巻 52
2. 論文標題 Dysregulated Expression of the Nuclear Exosome Targeting Complex Component Rbm7 in Nonhematopoietic Cells Licenses the Development of Fibrosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunity	6. 最初と最後の頁 542-556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2020.02.007.	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 Park, S.Y., Matte, A., Jung, Y., Ryu, J., Wilson, A.B., Han, E.Y.A., Liu, M., Carbone, C., Melisi, D., Nagasawa, T., Locascio, J.J., Lin, C.P., Silberstein, L.E.*, and De Franceschi, L.	4. 巻 -
2. 論文標題 Pathologic angiogenesis in the bone marrow of humanized sickle cell mice is reversible by blood transfusion.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood	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) 10.1182/blood.2019002227.	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 Matsushita, Y., Nagata, M., Kozloff, K.M., Welch, J.D., Mizuhashi, K., Tokavanich, N., Hallett, S.A., Link, D.C., Nagasawa, T., Ono, W., and Ono, N*.	4. 巻 11
2. 論文標題 A Wnt-mediated transformation of the bone marrow stromal cell identity orchestrates skeletal regeneration.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-14029-w.	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 Mukohira, H., Hara, T., Abe, S., Tani-Ichi, S., Sehara-Fujisawa, A., Nagasawa, T., Tobe, K., and Ikuta, K*.	4. 巻 31
2. 論文標題 Mesenchymal stromal cells in bone marrow express adiponectin and are efficiently targeted by an adiponectin promoter-driven Cre transgene.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 729-742
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz042.	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 Agarwal, P., Isringhausen, S., Li, H., Paterson, A.J., He, J., Gomariz, & Nagasawa, T., Nombela-Arrieta, C., and *Bhatia, R.	4. 巻 24
2. 論文標題 Mesenchymal Niche-Specific Expression of Cxcl12 Controls Quiescence of Treatment-Resistant Leukemia Stem Cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 769-784
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2019.02.018.	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 Sugiyama, T., Omatsu, Y., and Nagasawa, T.	4. 巻 31
2. 論文標題 Niches for hematopoietic stem cells and immune cell progenitors.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 5-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxy058	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 Mizuhashi, K., Ono, W., Matsushita, Y., Sakagami, N., Takahashi, A., Saunders, T.L., Nagasawa, T., Kronenberg, H.M., and Ono, N.	4. 巻 563
2. 論文標題 Resting zone of the growth plate houses a unique class of skeletal stem cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 7730
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-018-0662-5	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 Casanova-Acebes, M., Nicol&acute;s&Aacute;vila, J.A., Li, J.L., Garc&iacute;a-Silva, S., Balachander, A., Rubio-Ponce, A., Weiss, L.A., Adrover, J.M., Burrows, K., A.-Gonz&acute;lez, N., Ballesteros, I., Devi, S., (他5名), Nagasawa, T., Soehnlein, O., Merad, M., Mortha, A., Ng, L.G., Peinado, H., and Hidalgo, A.	4. 巻 215
2. 論文標題 Neutrophils instruct homeostatic and pathological states in naive tissues.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 2778-2795
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20181468	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 Gomariz, A., Helbling, P.M., Isringhausen, S., Suessbier, U., Becker, A., Boss, A., Nagasawa, T., Paul, G., Goksel, O., Sz&eacute;kely, G., Stoma, S., N&oslash;rrelykke, S.F., Manz, M.G., and Nombela-Arrieta, C.	4. 巻 9
2. 論文標題 Quantitative spatial analysis of haematopoiesis-regulating stromal cells in the bone marrow microenvironment by 3D microscopy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-04770-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 該当する

1. 著者名 Koga, S., Hozumi, K., Hirano, K.I., Yazawa, M., Terooatea, T., Minoda, A., Nagasawa, T., Koyasu, S., and Moro, K.	4. 巻 215
2. 論文標題 Peripheral PDGFR +gp38+ mesenchymal cells support the differentiation of fetal liver-derived ILC2.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 1609-1626
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20172310	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

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 長澤 丘司
2. 発表標題 造血幹細胞と造血を維持する骨髄の微小環境 (ニッチ)
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Takashi Nagasawa	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer International Publishing	5. 総ページ数 134
3. 書名 Bone Marrow Niche	

〔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

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			
スイス	University Hospital Zurich	Kantonsspital St. Gallen		
米国	Univ. of Michigan School of Dentistry	University of Alabama		