

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03682

研究課題名(和文)末梢循環性間葉系細胞の発生学的起源探索と表皮水疱症剥離表皮再生メカニズムの解明

研究課題名(英文) Study for developmental origin of mesenchymal blood cells and their regenerative activity in epidermolysis bullosa

研究代表者

玉井 克人 (Tamai, Katsuto)

大阪大学・医学系研究科・寄附講座教授

研究者番号：20236730

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)：背景：全身熱傷様皮膚症状が生涯続く表皮水疱症の剥離表皮再生機序に、壊死組織が放出する核タンパクHMGB1により末梢血へと動員された間葉球が寄与している。目的：本研究では間葉球の発生学的起源、骨髄内起源、系譜追跡マーカー遺伝子を探索した。また、HMGB1の間葉球動員活性ドメインペプチド投与による表皮水疱症マウス皮膚再生誘導効果を検証した。研究成果：間葉球は胚性外胚葉の神経襞/神経堤を発生学的起源にもち、骨髄内Procr陽性P₃S細胞を骨髄内起源とすること、HMGB1ペプチド投与は表皮水疱症モデルマウスの皮膚にp63陽性表皮幹細胞を増やし、生存率の著明改善と瘢痕抑制効果を生むことが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的意義：骨髄内や種々の組織内に間葉系幹細胞が存在すること、培養間葉系幹細胞移植で損傷組織の生成が促進されることが知られていたが、間葉系幹細胞の生体内存在意義については不明であった。本研究により、骨髄内の外胚葉性間葉系幹細胞は間葉球を産生し、生体内壊死組織の再生を誘導していることが明確に示された。社会的意義：HMGB1のMBC誘導活性ドメインペプチド投与により損傷組織の再生と瘢痕抑制効果が得られることが示されたことから、現在国内製薬企業は本邦発・世界発の再生誘導医薬開発を進めている。

研究成果の概要(英文)：Background: mesenchymal blood cells (MBCs), which are mobilized from bone marrow into the circulation by necrotic tissue-releasing nuclear protein HMGB1, contribute regeneration of the detached epithelia in the epidermolysis bullosa (EB), in which burn-like blistering occurs whole life by daily minor trauma. Aim: In this study, we explored developmental and in situ origins, and genetic markers for tracing cellular lineages of MBCs. We also tested effect of systemic HMGB1 peptide administration for cutaneous regeneration-induction in EB model mice. Results: We identified that MBCs are originated from neural fold/crest of ectoderm in embryonic ectoderm, and derived from Procr-positive P₃S cells in bone marrow, and that systemic administration of MBC-mobilizing domain peptide of HMGB1 increases p63-positive epidermal stem cells in the skin of recessive dystrophic EB model mice, resulting in significant improvement of survival rate and induction of less-scar regeneration.

研究分野：皮膚科学、再生医学、遺伝子治療学、幹細胞医学

キーワード：組織幹細胞 間葉系幹細胞 間葉球 表皮水疱症 HMGB1

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

学術的背景: 皮膚は上皮組織である表皮と間葉組織である真皮から構成され、表皮の主要構成細胞である表皮角化細胞は外胚葉、真皮の主要構成細胞である真皮線維芽細胞は中胚葉由来とされている。表皮組織の恒常性は、表皮基底膜上にヘミデスモゾームを介して接着している表皮幹細胞による角化細胞供給により維持されており、約1か月で表皮幹細胞以外の細胞は入れ替わる。一方、表皮水疱症患者では、ヘミデスモゾームと表皮基底膜間、表皮基底膜と真皮間の接着を担う、基底膜接着構造蛋白群いずれかの遺伝的欠損ないし機能破綻により、日常生活の僅かな外力で表皮剥離を繰り返し、その結果、剥離表皮とともに表皮幹細胞を大量喪失している。しかし、基底膜レベルで表皮剥離を繰り返した表皮水疱症患者皮膚が表皮再生能力を維持しているという臨床的観察事実から、申請者は表皮水疱症患者における末梢循環を介した表皮前駆細胞供給メカニズム仮説を想起し、表皮水疱症モデルマウスを用いてその証明研究を進めてきた。その結果、剥離表皮内の壊死細胞が放出する核内クロマチン蛋白 HMGB1 (high mobility group box 1) の血中濃度上昇を受けて骨髄内 PDGFR α (platelet-derived growth factor receptor α) 陽性細胞が活性化し、末梢循環を介して壊死表皮周囲に集積すること、壊死組織に集積した骨髄由来 PDGFR α 陽性細胞は表皮細胞へと分化して表皮再生に寄与していることが明らかとなった (Tamai et al. PNAS2011)。

PDGFR α は間葉系細胞の特異的マーカーとして確立した細胞表面受容体であることから、表皮分化能を持つ骨髄内 PDGFR α 陽性細胞は、外胚葉性組織である表皮細胞への分化能力を持った間葉系細胞として定義される。即ち、従来中胚葉由来 (Era et al, Development2017) とされていた成体骨髄内間葉系細胞集団中に、外胚葉由来間葉系細胞が存在する可能性が示唆された。一方、発生過程で初期胚の原腸陥入により形成される外胚葉において、頭側の神経外胚葉と表皮外胚葉の境界領域に形成される頭部神経襞 (cranial neural fold) の表皮側から上皮-間葉転換 (epithelia to mesenchymal transition, EMT) により PDGFR α 陽性外胚葉性間葉系細胞 (ectomesenchyme) の一部が発生することが明らかにされている (Weston et al, PNAS2008、Thiery et al, Development2013)。上記の学術的背景を基に、申請者は骨髄内から損傷組織へと動員され、外胚葉性組織である表皮への分化能を示す末梢血 PDGFR α 陽性間葉系細胞 MBC が cranial neural fold の表皮側から発生する ectomesenchyme を発生学的起源に持つという新たな仮説を想起した。そこで、ectomesenchyme の発生過程で特異的かつ一時的に発現することが知られている P0 蛋白遺伝子 (Development2018) の発現細胞系譜追跡マウスを用い、表皮水疱症剥離表皮再生過程における P0 系譜細胞の寄与を解析した。その結果、剥離表皮の再生に末梢循環性 P0 系譜細胞が寄与していることが示されたことから、表皮水疱症剥離表皮を再生する PDGFR α 陽性間葉系細胞が ectomesenchyme 由来である可能性が示唆された (Tamai et al, 再生医療学会 2018)。

2. 研究の目的

目的: 本研究は、骨髄内から末梢血を介して壊死性表皮組織へと動員される表皮前駆細胞の発生学的起源が外胚葉性間葉系細胞 (ectomesenchyme) であることを証明し、その表皮細胞への分化転換を制御する分子基盤を解明することにより、表皮幹細胞それ自体を再生する「表皮幹細胞再生誘導医薬」の開発に道筋を得ることを目的とする。

学術的独自性: 本研究は、申請者が世界に先駆けて報告した「骨髄由来間葉系細胞による表皮水疱症剥離表皮再生機序の発見」を基盤として、その詳細なメカニズムを発生学的視点、細胞生物学的視点、さらに医学的視点から明らかにする。世界的にみても過去に類似研究の報告は無く、学術的に極めて独自性の高い研究である。

創造性: 外胚葉性間葉系細胞を発生学的起源に持つ骨髄間葉系細胞の MET による表皮水疱症剥離表皮再生メカニズムを解明することにより、皮膚に存在する外胚葉性間葉系細胞を標的とした MET 誘導医薬開発が可能になると期待される。即ち、表皮水疱症剥離表皮再生機序解明を目的とした発生学および細胞生物学的基礎研究を出発点として「表皮幹細胞再生誘導医薬」開発を可能にする本研究は、極めて創造性に富んだ研究であると確信する。

3. 研究の方法

【2019】

・末梢循環性 PDGFR α 陽性間葉系細胞の発生学的起源探索

間葉系細胞マーカーPDGFR α 、外胚葉間葉系細胞マーカーP0、中胚葉間葉系細胞マーカーPrx1それぞれの遺伝子プロモーター下流に Cre リコンビナーゼを挿入したトランスジェニックマウスとレポーターマウス (flox-stop-tdTomato) を掛け合わせた細胞系譜追跡マウスを準備し、これら発生学的系譜追跡マウスの背部皮膚に壊死性損傷 (皮弁) を作成し、末梢血中に間葉系血液細胞 (間葉球、mesenchymal blood cell、MBC) を誘導した後に経時的に末梢血を培養し、間葉系幹細胞の持つコロニー形成能を指標に、MBC の発生学的系譜を評価した。

【2020】

・末梢循環性 PDGFR α 陽性間葉系細胞を供給する成体内起源骨髄組織の同定

PDGFR α 陽性間葉球と各骨髄組織内の PDGFR α 陽性間葉系細胞をそれぞれ FACS により分取し、次世代シーケンスにより 1 細胞レベルでの網羅的遺伝子発現解析 (トランスクリプトーム) を進め、クラスター解析により末梢循環性 PDGFR α 陽性間葉系細胞を供給する骨髄内間葉系細胞集団の同定を進めた。次に differential expressing gene (DEG) 解析により、間葉球の生体内起源である間葉系幹細胞の同定・単離を可能にする特異的なマーカー遺伝子を探索した。

・間葉球による表皮再生メカニズムの証明

末梢循環に間葉球を供給していると予想される間葉系幹細胞特異的 Procr 遺伝子プロモーター下流に Cre 遺伝子を挿入したトランスジェニックマウスとレポーターマウス (flox-stop-tdTomato マウス) を掛け合わせたマウスと野生型マウスの皮膚を縫合して末梢循環を共有させた共生マウスモデルを作成し、その野生型マウス背部皮膚に表皮水疱症モデルマウス (VII 型コラーゲンノックアウトマウス) 皮膚を植皮した後、剥離表皮の再生を待って、移植皮膚片を回収し、flow cytometry 解析および単一細胞エピゲノム解析 (ATAC シーケンス) を実施し、クラスター解析、DEG 解析により表皮水疱症剥離表皮の再生に寄与している Procr 系譜間葉球の有無を評価した。

【2021】

・HMGB1 ペプチドの持つ間葉球動員活性による再生誘導メカニズムの解明

表皮水疱症モデルマウス (VII 型コラーゲン低形成マウス) 尾静脈に HMGB1 ペプチドを投与し

た後、皮膚症状、生存率、皮膚の単一細胞トランスクリプトーム/エピゲノムを解析することにより、HMGB1 ペプチドの「再生誘導医薬」としての薬効とその分子基盤を解明する。具体的には、6週令のVII型コラーゲン低形成マウスにHMGB1ペプチド3mg/kgを週2回、計8回（4週間）静脈内投与し、手指の癒着程度、生存率、皮膚single cell RNA-seq/ATAC-seq解析を実施した。

4. 研究成果

【2019】

・末梢循環性PDGFR α 陽性間葉系細胞の発生的起源探索

発生的系譜追跡マウスを用いた間葉球の解析の結果、その発生的系譜はPDGFR α ^{lin+}/P0^{lin+}/Prx1^{lin-}であったことから、間葉球は外胚葉を発生的起源に持つことが示された。さらに、P0は外胚葉の中でも神経堤細胞で陽性となることから、原始外胚葉における表皮外胚葉と神経外胚葉の境界組織である神経襞/神経堤が間葉球の発生的起源であると考えられる。

【2020】

・末梢循環性PDGFR α 陽性間葉系細胞を供給する成体内起源骨髄組織の同定

単一細胞RNAシーケンスを用いたクラスター解析の結果、間葉球はP0陽性神経堤細胞を発生的起源に持つことが報告されているPDGFR α 陽性Sca1陽性間葉系幹細胞（PaS細胞）とトランスクリプトームレベルで極めて類似していることが明らかとなった。2019年に実施した間葉球の発生的系譜解析で間葉球の発生的起源がP0陽性神経堤/神経襞由来であると示されていることと併せて、間葉球の骨髄内起源はPaS細胞である可能性が強く示された。さらに、DEG解析によりPaS細胞の中に多くの組織幹細胞マーカーとして知られるCD34やProcrが特異的に発現する間葉系幹細胞が存在している可能性が示された。

・間葉球による表皮再生メカニズムの証明

Procr系譜追跡マウスと共生する野生型マウスの背部に移植した表皮水疱症モデルマウス（VII型コラーゲンノックアウトマウス）皮膚内におけるtdTomato陽性表皮細胞の存在が明確に示されたことから、Procr陽性間葉系幹細胞を生体内起源とする間葉球が表皮再生能を有することが明らかとなった。

【2021】

・HMGB1ペプチドの間葉球動員活性による再生誘導メカニズムの解明

生理食塩水投与と比較し、HMGB1ペプチドを投与した表皮水疱症モデルマウスは手指の癒着が著明に軽減するとともに、著しい生存率延長効果（平均15週 vs 平均40週）が得られた。皮膚の単一細胞トランスクリプトームおよびエピゲノム解析では、いずれもHMGB1ペプチド投与群において真皮内PaS間葉系細胞および表皮内p63陽性表皮細胞の増加が確認され、HMGB1ペプチド投与による間葉球動員活性に基づく再生誘導効果は組織幹細胞の再生機序によることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Ho YT, Shimbo T, Wijaya E, Kitayama T, Takaki S, Ikegami K, Miyashita K, Ouchi Y, Takaki E, Yamamoto R, Kaneda Y, Tamai K	4. 巻 12(2)
2. 論文標題 Longitudinal Single-Cell Transcriptomics Reveals a Role for Serpina3n-Mediated Resolution of Inflammation in a Mouse Colitis Model.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Mol Gastroenterol Hepatol	6. 最初と最後の頁 547-566
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jcmgh.2021.04.004	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 Kimura Y, Tanemura A, Hanaoka Y, Kiyohara E, Wataya-Kaneda M, Fujimoto M, Tamai K, Tamari K, Seo Y, Ogawa K	4. 巻 33(4)
2. 論文標題 Successful High-Dose Radiation Treatment for Chemo-Resistant Oral Squamous Cell Carcinoma in a Kindler's Syndrome Patient.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Dermatol	6. 最初と最後の頁 382-384
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5021/ad.2021.33.4.382	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 Nojiri S, Tsuchiya A, Natsui K, Takeuchi S, Watanabe T, Kojima Y, Watanabe Y, Kamimura H, Ogawa M, Motegi S, Iwasawa T, Sato T, Kumagai M, Ishii Y, Kitayama T, Li YT, Ouchi Y, Shimbo T, Takamura M, Tamai K, Terai S	4. 巻 41(1)
2. 論文標題 Synthesized HMGB1 peptide attenuates liver inflammation and suppresses fibrosis in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Inflamm Regen	6. 最初と最後の頁 28
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s41232-021-00177-4	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 Li YT, Yamazaki S, Takaki E, Ouchi Y, Kitayama T, Tamai K	4. 巻 52(2)
2. 論文標題 PDGFR lineage origin directs monocytes to trafficking proficiency to support peripheral immunity.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur J Immunol	6. 最初と最後の頁 204-221
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/eji.202149479	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 Natsuga K, Shinkuma S, Hsu CK, Fujita Y, Ishiko A, Tamai K, McGrath JA	4. 巻 104(3)
2. 論文標題 Current topics in Epidermolysis bullosa: Pathophysiology and therapeutic challenges.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci	6. 最初と最後の頁 164-176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2021.11.004	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 Takaki S, Shimbo T, Ikegami K, Kitayama T, Yamamoto Y, Yamazaki S, Mori S, Tamai K	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Generation of a recessive dystrophic epidermolysis bullosa mouse model with patient-derived compound heterozygous mutations.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Lab Invest	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/s41374-022-00735-5	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 Goto T, Miyagawa S, Tamai K, Matsuura R, Kido T, Kuratani T, Shimamura K, Sakaniwa R, Harada A, Sawa Y	4. 巻 15(4)
2. 論文標題 High-mobility group box 1 fragment suppresses adverse post-infarction remodeling by recruiting PDGFR α -positive bone marrow cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0230392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0230392	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 Itoh M, Kawagoe S, Tamai K, Nakagawa H, Asahina A, Okano HJ	4. 巻 98(3)
2. 論文標題 Case of epidermolytic ichthyosis with impairment of pulmonary function and exacerbated skin manifestations in a late middle-aged adult.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 163-172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2020.04.004	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 Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling M, Bruckner-Tuderman L, Diem A, Fine JD, Heagerty A, Hovnanian A, Marinkovich P, Martinez AE, McGrath JA, Moss C, Murrell DF, Palisson F, Schwieger-Briel A, Sprecher E, Tamai K, Uitto J, Woodley DT, Zambruno G, Mellerio JE	4. 巻 183(4)
2. 論文標題 Consensus re-classification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Br J Dermatol	6. 最初と最後の頁 614-627
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.18921	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 Miura A, Shimbo T, Kitayama T, Ouchi Y, Yamazaki S, Nishida M, Takaki E, Yamamoto R, Wijaya E, Tamai K	4. 巻 534
2. 論文標題 Contribution of PDGFR lineage cells in adult mouse hematopoiesis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 186-192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.11.114	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 Iwai S, Okada A, Sasano K, Endo M, Yamazaki S, Wang X, Shimbo T, Tomimatsu T, Kimura T, Tamai K	4. 巻 539
2. 論文標題 Controlled induction of immune tolerance by mesenchymal stem cells transferred by maternal microchimerism.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 83-88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.12.032	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 Shimbo T, Kawamura M, Wijaya E, Takaki E, Kaneda Y, Tamai K	4. 巻 20
2. 論文標題 Cut-C: cleavage under tethered nuclease for conformational capture.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Genomics	6. 最初と最後の頁 614-614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12864-019-5989-2	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 Maekawa A, Arase N, Tamai K, Nomura T, Kiyohara E, Wataya-Kaneda M, Arase H, Katayama I, Fujimoto M	4. 巻 46
2. 論文標題 Case of epidermolytic ichthyosis with impairment of pulmonary function and exacerbated skin manifestations in a late middle-aged adult.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e480-e482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15077	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 Takafuji M, Tanemura A, Hanaoka Y, Tamai K, Fujimoto M	4. 巻 11
2. 論文標題 A Rare Case of Atrophic Dermatofibroma Featuring Linear Skin Dimple.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Case Rep Dermatol	6. 最初と最後の頁 256-259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000503413	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 Ebens CL, McGrath JA, Tamai K, Hovnanian A, Wagner JE, Riddle MJ, Keene DR, DeFor TE, Tryon R, Chen M, Woodley DT, Hook K, Tolar J	4. 巻 181
2. 論文標題 Bone marrow transplant with post-transplant cyclophosphamide for recessive dystrophic epidermolysis bullosa expands the related donor pool and permits tolerance of nonhaematopoietic cellular grafts.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Br J Dermatol	6. 最初と最後の頁 1238-1246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.17858	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24件 (うち招待講演 24件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 玉井克人
2. 発表標題 表皮水疱症：最新の治療戦略
3. 学会等名 第120回日本皮膚科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 玉井克人
2. 発表標題 血液間葉系細胞の集積による非癒痕性機能的組織再生メカニズム
3. 学会等名 第42回日本炎症・再生医学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 玉井克人
2. 発表標題 再生誘導医薬開発のためのエコシステム構築
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 玉井克人
2. 発表標題 表皮水疱症に対する再生誘導医薬開発
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第66回大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tamai K
2. 発表標題 Taking regenerative medicine from bench to bedside
3. 学会等名 International Congress of Dermatology 2021（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 玉井克人
2. 発表標題 表皮水疱症治療の現状と展望
3. 学会等名 第85回日本皮膚科学会東京支部学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 玉井克人
2. 発表標題 新規創薬モダリティとしての再生誘導医薬～表皮水疱症治療薬開発を目指して～
3. 学会等名 第43回水疱症研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 玉井克人
2. 発表標題 大学発バイオベンチャーとの共創による人材育成
3. 学会等名 第21回日本再生医療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 玉井克人
2. 発表標題 栄養障害型表皮水疱症を対象とした遺伝子導入自己間葉系幹細胞による高効率かつ低侵襲性遺伝子治療法開発
3. 学会等名 第21回日本再生医療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 玉井克人
2. 発表標題 再生誘導医薬による表皮幹細胞再生メカニズム
3. 学会等名 第21回日本再生医療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 玉井克人
2. 発表標題 重症劣性栄養障害型表皮水疱症に対するジェイスの使用経験
3. 学会等名 第119回日本皮膚科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 玉井克人
2. 発表標題 皮膚幹細胞再生メカニズムとその臨床応用
3. 学会等名 第35回日本皮膚外科学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 玉井克人
2. 発表標題 HMGB1 の骨髄間葉系幹細胞動員活性ドメインペプチドを利用した再生誘導医薬開発
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tamai K
2. 発表標題 Development of HMGB1 peptide as a stem cell regeneration-inducing medicine for recessive dystrophic epidermolysis bullosa
3. 学会等名 The 44th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tamai K
2. 発表標題 HMGB1 peptide(CELL MANIPULATION & THERAPIES)
3. 学会等名 The 1st Global Congress on Epidermolysis Bullosa (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 玉井克人
2. 発表標題 骨髄間葉系幹細胞による表皮水疱症治療戦略
3. 学会等名 第67回日本輸血・細胞治療学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉井克人
2. 発表標題 間葉系幹細胞を用いた表皮水疱症治療の実際
3. 学会等名 第118回日本皮膚科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉井克人
2. 発表標題 再生医療がもたらす近未来の医療
3. 学会等名 第118回日本皮膚科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉井克人
2. 発表標題 表皮水疱症患者を対象とした再生誘導医薬開発
3. 学会等名 第40回日本炎症・再生医学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉井克人
2. 発表標題 HMGB1は外胚葉性間葉系幹/前駆細胞を血中に増加させて壊死性組織損傷を修復する
3. 学会等名 第25回日本遺伝子細胞治療学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉井克人
2. 発表標題 皮膚の恒常性維持における末梢循環性外胚葉由来間葉系幹細胞の役割
3. 学会等名 第37回日本美容皮膚科学会総会・学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉井克人
2. 発表標題 間葉系幹細胞を利用した表皮水疱症治療
3. 学会等名 再生・細胞医療最前線2019 in 神戸（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉井克人
2. 発表標題 再生誘導医薬HMGB1ペプチドの開発
3. 学会等名 第9回DDS再生医療研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉井克人
2. 発表標題 表皮水疱症に対する根治的治療法開発の現状と展望
3. 学会等名 第41回水疱症研究会（招待講演）
4. 発表年 2020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	新保 敬史 (Shimbo Takashi) (70780609)	大阪大学・医学系研究科・特任准教授（常勤） (14401)	

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