

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03816

研究課題名(和文)新規血管再生マクロファージのメカニズム解析を通じた新規血管再生治療の開発

研究課題名(英文) Establishment of novel vascular regeneration therapy by investigation the newly found vascular macrophage

研究代表者

田中 里佳 (Rica, Tanaka)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：70509827

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：申請者は、難治性潰瘍患者の末梢血のM2マクロファージをin vitroで機能強化・細胞増幅する技術を開発した。興味深いことにその培養から得られる細胞中に血管再生の治療効果と正の相関がある特徴的なマクロファージを見出した。本研究では、申請者が独自に発見したこの細胞の細胞学的特性と血管再生機構を解明し現行の細胞移植治療以上の効果をもたらす新規治療法の開発革新的血管再生治療法に向けた基盤研究を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により高い血管再生機能を有する新たなマクロファージ細胞であるReMa細胞が実証され血管再生機構における新たな発展が見いだされた。今後は本細胞により現在の細胞移植治療以上の血管再生・組織再生効果をもたらす新規治療法の開発につながる。さらに本法は糖尿病虚血性潰瘍への治療だけでなく、他の臓器における慢性炎症環境を制御する可能性もあり、多くの慢性炎症・虚血に起因する疾患の理解と制御を通じて、医学の発展に大きく貢献できる。

研究成果の概要(英文)：The applicant has developed a technique for in vitro functional enhancement and cell amplification of M2 macrophages in peripheral blood of patients with intractable ulcers. Interestingly, we found characteristic macrophages in the cells obtained from the culture that were positively correlated with the therapeutic effect of vascular regeneration. In this study, the applicant's original discovery of the cytological properties and vascular regeneration mechanism of this cell was elucidated. The results obtained from this study will lead to develop a new therapeutic method that will bring about more effects than the current cell transplantation therapy for vascular regeneration.

研究分野：形成外科、再生医療、創傷外科、足病医学

キーワード：マクロファージ 糖尿病 細胞治療 創傷治療 末梢血単核球

1. 研究開始当初の背景

糖尿病性潰瘍は壊死が進行して治療抵抗性となると壊死組織上流部の切断を余儀なくされ、20秒に1人の下肢を切断されているのが現状である (Lancet 2008)。糖尿病は全身の動脈硬化進行により、心筋梗塞、脳梗塞、腸管壊死等で死亡に至ることもある。動脈硬化の原因である慢性炎症を制御し、血管再生を促す新たな治療に対する有効な治療法の開発は、社会的な喫緊の課題のひとつである。糖尿病の慢性炎症は複数臓器が同時並行、または密接に関連しながら病態を悪化させることが知られ、糖尿病血管障害も同様である。その原因因子の中心的な細胞として M1/M2 マクロファージがあげられる (Wellen et al J.Clin.Invest., 2003)。

この背景のもと、申請者は血管の再生過程における M1 (炎症性) 細胞と M2 (再生型) マクロファージの関わりが重要であり、その異常が動脈硬化や虚血を引き起こしていると仮説を立案した。具体的には、糖尿病患者においてはこれらの細胞の障害により M1 細胞から M2 細胞へと正常な変化が出来ず、血管再生を促す機能的 M2 マクロファージが少なく、潰瘍部位における血管再生の恒常性の破綻が示唆される。M1 を制御し正常な組織再生機構へ導く M2 が正常に機能することが血管再生の重要な要素となるが、M2 にはいくつかのサブタイプ (M2a, M2b, M2c) が存在すること (Mantovani et al Trends in Immunology, 2004) が報告されている。ところが、これらのサブタイプの血管再生における役割や細胞を同定するマーカーなどはいまだ明らかになっていない。組織修復機構において重要な役割を担う M2 の性質・機能の解明により正常な血管再生機構解明の更なる発展が期待できる。

これに対し申請者らは糖尿病患者の血管内皮前駆細胞 (Endothelial progenitor cells; EPC) の量と質を向上させるだけでなく、抗炎症性 M2 マクロファージである CD206 陽性細胞を増幅させ、炎症性 M1 マクロファージである CCR2 陽性細胞を減少させることで、抗炎症効果を向上させる培養法である「末梢血単核球無血清生体外培養増幅法 (Quality and Quantity Culture; QQc)」を世界で初めて確立した (図 1 MNC-QQc:最先端次世代研究支援プログラム事業成果、科研費若手 A 成果、特許出願済)。そして、平成 27 年から 29 年に糖尿病難治性潰瘍患者に本技術を用いた、Phase I 臨床研究を実施し、安全性と一定の有効性を実証した。

その本臨床研究の最中、新たな知見の一つとして MNC-QQ 細胞中の Regenerative Macrophage; ReMa 細胞 (特許申請済み) が、移植後の血流改善効果を規定している可能性が示唆された (未発表)。この発見を踏まえたとき、当学術的な問い『なぜ、糖尿病性潰瘍では血管再生機構が破綻しているのか?』に対する答えとして、申請者は『血管再生を担う新規マクロファージの機能障害が血管再生機構破綻の原因なのではないか?』という仮説を立てるに至った。



2. 研究の目的

本研究は上記仮説立証を目的に、申請者が独自に発見した新規マクロファージである『ReMa 細胞』の血管再生能とその機序を解明し、革新的血管再生治療法の基盤研究を行う。

M2 細胞は炎症制御を行い、血管内皮前駆細胞とともに血管再生に重要な細胞であるが、その血管再生促進効果の詳細は明らかになっていない。本研究により高い血管再生機能を有する新たなマクロファージ細胞である ReMa 細胞が実証し、細胞移植治療 (MNC-QQ) 以上の効果をもたらす新規治療法の開発の基盤となる細胞特性を明らかにすることを主な目的とした。

3. 研究の方法

(1) 健常人と糖尿病患者 ReMa 細胞の細胞生物学的特性を確認した。

本実験は、ボランティアの健常人と糖尿病患者末梢血から単核球を分離し、MNC-QQ 法を用いて体外培養し FACS により細胞表面抗原 ReMa 細胞と Non-ReMa 細胞を単離回収して In vitro にてそれぞれの細胞生物学的特性を Tube formation assay, EPC culture assay, Colony forming assay, Adhesion Assay, Chemotaxis assay, qPCR を実施した。

(2) ReMa 細胞を用いた新しい血管再生治療の基盤を構築する。

ReMa 細胞の In vivo 血管再生能を確認：

下肢虚血モデルにおける ReMa 細胞の血流改善効果を検証
健常、糖尿病患者末梢血 ReMa、Non-Rema 細胞を単離し、ヌードマウス下肢虚血モデルに移植し、ドプラー検査における下肢血流改善効果、免疫組織学的解析による血管新生(CD31 染色)、炎症(iNos, Arg 染色)、抗線維化効果(Azan 染色)を検証した。

ヒト末梢血 ReMa 細胞の血管再生機序の解明

組織内における ReMa 細胞の直接的血管再生機序を解明

ReMa 細胞の血管への直接的分化能を検証するため Matrigel Plug Assay を実施した。血管再生の過程における血管内皮細胞、血管内皮前駆細胞、pericyte との局在、移動や分化について、CD31(血管)、血管内皮前駆細胞(CD34)などのマーカーとの共免疫染色により追跡し、ReMa 細胞の血管再生に及ぼす影響を検証した。

(3) 組織血管幹細胞への関与を解明

研究支援者である金沢大学の内藤尚道医師は、2018年に初めて臓器の組織中に常在する強力な血管再生能を有する組織血管幹細胞(Tissue-Resident Vascular Endothelial Stem cells; VESCs)を発見し、本細胞が CD157/CD200 陽性細胞として存在することを Cell Stem Cell に報告した。しかし、本細胞と他の血管幹細胞による血管再生の機序は未解明である。

本項目では ReMa 細胞移植による VESCs 細胞への影響を解明する。ReMa 細胞を下肢虚血モデルに移植し、回収した組織の蛍光免疫組織学的検査にて ReMa 細胞と VESCs の局在を解析して、組織 FACS と PCR 解析により ReMa 細胞移植が VESCs 増殖を促すかを確認予定であったが、組織中の ReMa 細胞分離技術開発に時間を有し現在も本実験は実施中である。

(4) 血管再生マクロファージ(ReMa 細胞)への運命決定因子を解明

RNA Seq にて ReMa 細胞と Non-Rema 細胞の遺伝子発現を比較する。Single Cell Auto Prep System と RNA Seq を用いて single cell レベルでの遺伝子発現の特性を解析し ReMa 細胞に特異的な遺伝子群の検出作業を行った。本研究、理化学研究所との共同研究で実施している。

4. 研究成果

本研究成果は未発表であるため開示できる内容のみ報告する。申請者が独自に発見した ReMa 細胞の細胞学的特性と血管再生機構の解明を行った。実験方法としては、ボランティアの健常人と糖尿病患者末梢血から単核球を分離し、独自で開発した生体外培養法を用いて ReMa を作成した。そして ReMa 細胞の細胞表面抗原を同定し、本細胞の細胞生物学的特性を Tube formation assay, EPC culture assay, Colony forming assay, Adhesion Assay, Chemotaxis assay, qPCR を用いて解析し細胞表面マーカー陽性である ReMa 細胞は高い血管再生、血管新生、内皮細胞遊走能、血管形成能を有していることが明らかになった。この細胞表面マーカーの重要性を確認するため、細胞表面マーカーを阻害した ReMa 細胞を解析した結果、ReMa 細胞の血管再生能のすべてが阻害された。さらに、ReMa 細胞を用いた新しい血管再生治療の基盤を構築するため下肢虚血モデルを用いて ReMa 細胞の血管再生能を検証した結果、ReMa 細胞は虚血組織内においても高い血管再生能を有することが明らかになった。以上の結果より ReMa 細胞は「血管再生マクロファージ」としての細胞生物学的特性があり、細胞表面マーカーの発現を失った細胞はその性質が喪失することを証明した。

研究協力者である金沢大学の内藤尚道医師は、2018年に初めて臓器の組織中に常在する強力な血管再生能を有する組織血管幹細胞(Tissue-Resident Vascular Endothelial Stem cells; VESCs)を発見し、本細胞が CD157/CD200 陽性細胞として存在することを Cell Stem Cell に報告した。しかし、本細胞と他の血管幹細胞による血管再生の機序は未解明であるため、移植した ReMa 細胞が VESCs に何らかの影響を与えて組織内血管再生を促している可能性を示唆し、ReMa 細胞移植による VESCs 細胞への影響を解明する試みを行った。ReMa 細胞を下肢虚血モデルに移植し、回収した組織の蛍光免疫組織学的検査にて ReMa 細胞と VESCs の局在を解析して、組織 FACS と PCR 解析により ReMa 細胞移植が VESCs 増殖を促すかを確認予定であったが、組織中の ReMa 細胞分離技術を確立するために時間を有し現在も本実験は実施中である。

末梢血 QQ 培養前の単核球中のマクロファージは CCR2+ の炎症性 M1 マクロファージのフェノタイプを有する細胞が 90% 以上を占め、5% 未満が再生 M2 マクロファージである。QQ 培養することで M2 マクロファージが細胞表面マーカーを発現し、ReMa 細胞である血管再生マクロファージへと変化することが分かっている。ReMa 細胞になれなかった Non-Rema 細胞は血管再生能を有さない。本メカニズムを解明するため、RNA Seq にて ReMa 細胞と Non-Rema 細胞の遺伝子発現を比較した。Single Cell RNA Seq においては、ReMa 細胞に特異的な遺伝子発現を見出した。以上のより ReMa 細胞は「血管再生マクロファージ」としての細胞生物学的特性があり、細胞表面マーカーの発現を失った細胞はその性質が喪失すること、糖尿病患者マクロファージには本細胞の割合が多いほど血管再生能が保たれることを証明した。本研究成果は、現行の細胞移植治療以上の効果をもたらす新規治療法の開発革新的血管再生治療法に向けた基盤研究となり、今後開発される虚血性疾患の新規治療に多に貢献したと考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Nishikai-Yan Shen Tsubame, Kado Makiko, Hagiwara Hiroko, Fujimura Satoshi, Mizuno Hiroshi, Tanaka Rica	4. 巻 18
2. 論文標題 MMP9 secreted from mononuclear cell quality and quantity culture mediates STAT3 phosphorylation and fibroblast migration in wounds	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 464 ~ 471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2021.10.003	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 Tanaka Rica, Fujimura Satoshi, Kado Makiko, Fukuta Taro, Arita Kayo, Hirano-Ito Rie, Mita Tomoya, Watada Hirotaka, Kato Yoshiteru, Miyauchi Katsumi, Mizuno Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Phase I/IIa Feasibility Trial of Autologous Quality- and Quantity-Cultured Peripheral Blood Mononuclear Cell Therapy for Non-Healing Extremity Ulcers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Stem Cells Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 146 ~ 158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/stcltm/szab018	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 Eriksson Elof, Liu Paul Y., Schultz Gregory S., Martins Green Manuela M., Tanaka Rica, Weir Dot, Gould Lisa J., Armstrong David G., Gibbons Gary W., Wolcott Randy, Olutoye Oluyinka O., Kirsner Robert S., Gurtner Geoffrey C.	4. 巻 30
2. 論文標題 Chronic wounds: Treatment consensus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Wound Repair and Regeneration	6. 最初と最後の頁 156 ~ 171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/wrr.12994	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 Geeroms Maxim, Fujimura Satoshi, Aiba Emiko, Orgun Doruk, Arita Kayo, Kitamura Rie, Senda Daiki, Mizuno Hiroshi, Hamdi Moustapha, Tanaka Rica	4. 巻 147
2. 論文標題 Quality and Quantity-Cultured Human Mononuclear Cells Improve Human Fat Graft Vascularization and Survival in an In Vivo Murine Experimental Model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Plastic and reconstructive Surgery	6. 最初と最後の頁 373 ~ 385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PRS.0000000000007580	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 Tanaka Rica, Ito-Hirano Rie, Fujimura Satoshi, Arita Kayo, Hagiwara Hiroko, Mita Tomoya, Itoh Masayoshi, Kawaji Hideya, Ogawa Takasuke, Watada Hirotaka, Masuda Haruchika, Asahara Takayuki, Mizuno Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Ex vivo conditioning of peripheral blood mononuclear cells of diabetic patients promotes vasculogenic wound healing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cells Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 895 ~ 909
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/sctm.20-0309	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 Geeroms Maxim, Hamdi Moustapha, Hirano Rie, Hagiwara Hiroko, Fujimura Satoshi, Mizuno Hiroshi, Tanaka Rica	4. 巻 143
2. 論文標題 Quality and Quantity? Cultured Murine Endothelial Progenitor Cells Increase Vascularization and Decrease Fibrosis in the Fat Graft	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Plastic and Reconstructive Surgery	6. 最初と最後の頁 744e ~ 755e
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PRS.0000000000005439	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 Tanaka Rica, Umeyama Yuri, Hagiwara Hiroko, Ito Hirano Rie, Fujimura Satoshi, Mizuno Hiroshi, Ogawa Rei	4. 巻 58
2. 論文標題 Keloid patients have higher peripheral blood endothelial progenitor cell counts and CD34 + cells with normal vasculogenic and angiogenic function that overexpress vascular endothelial growth factor and interleukin 8	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 1398 ~ 1405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ijd.14575	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 藤村聡、田中里佳	4. 巻 29(5)
2. 論文標題 順天堂大学における細胞調整施設運営の課題と現状	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 クリーンテクノロジー	6. 最初と最後の頁 5 ~ 8
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 無
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 田中里佳	4. 巻 Vol.7(No.11)
2. 論文標題 チームでみる糖尿病性足潰瘍	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 WOC Nursing	6. 最初と最後の頁 42～49
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 無
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 福田太郎、田中里佳	4. 巻 Vol.7(No.11)
2. 論文標題 下腿難治性潰瘍におけるデブリードマンのポイント	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 WOC Nursing	6. 最初と最後の頁 50～57
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 無
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 田中里佳	4. 巻 62巻2
2. 論文標題 英語によるプレゼンテーションスキルアップのコツ 米国の英語教育の経験から	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 形成外科	6. 最初と最後の頁 133～139
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 無
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 -

〔学会発表〕 計50件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Tanaka Rica
2. 発表標題 Next generation autologous peripheral blood cell therapy for vascular and tissue regeneration.
3. 学会等名 2021 KSSCR Annual Meeting AASCRM Session (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Furukawa S, Fujimura S, Hirano R, Arita K, Tanaka R
2. 発表標題 DEVELOPMENT OF NON-INVASIVE AND EFFECTIVE PERIPHERAL BLOOD CELL THERAPY FOR VASCULAR AND TISSUE REGENERATIVE THERAPY
3. 学会等名 ISSCR/JSRM2021 Tokyo International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Jiang S, Hirano R, Nishikai T-Shen Y, Fujimura S, Mizuno H, Tanaka R
2. 発表標題 Effect of MNC-QQ cells on migration of human dermal fibroblast in diabetic condition
3. 学会等名 Plastic Surgery The Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中里佳
2. 発表標題 再生医療でどこまでできる下肢救済！
3. 学会等名 第2回日本フットケア・足病医学会年次学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中里佳
2. 発表標題 新しい足病医療と再生医療の未来を創造する
3. 学会等名 第21回形成外科集学医療技術研究会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中里佳
2. 発表標題 足病患者を救う：順天堂大学足の疾患センターが担う役割
3. 学会等名 第8回松山足を学ぶ会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中里佳
2. 発表標題 創傷治癒における再生医療の役割
3. 学会等名 第3回日本フットケア・足病医学会 九州・沖縄地方会 学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中里佳、藤村聡、平野理恵、古川聖美、有田佳代、水野博司
2. 発表標題 包括的高度慢性下肢虚血に対するRE01細胞の開発
3. 学会等名 第13回日本創傷外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 姜 森、平野理恵、西貝燕、藤村聡、水野博司、田中里佳
2. 発表標題 糖尿病環境下におけるMNCQQ細胞が線維芽細胞に与える効果の検証
3. 学会等名 第51回日本創傷治癒学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西貝燕、門真起子、萩原裕子、平野理恵、藤村聡、水野博司、田中里佳
2. 発表標題 末梢血単核球由来細胞（MNC-QQ細胞）が皮膚纖維芽細胞遊走に及ぼす影響の解明
3. 学会等名 第30回日本形成外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 姜森、平野理恵、西貝燕、藤村聡、水野博司、田中里佳
2. 発表標題 MNC-QQ細胞が糖尿病環境下線維芽細胞に及ぼす効果の検証
3. 学会等名 第30回日本形成外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中里佳、藤村聡、藤井美樹、平野理恵、西貝燕、姜森、古川聖美、有田佳代、水野博司
2. 発表標題 自家末梢血生体外培養単核球細胞製剤がもたらす創傷治癒効果と薬理作用
3. 学会等名 第21回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Rica Tanaka, Satoshi Fujimura, Kayo Arita, Rie Hirano, Hiroshi Mizuno
2. 発表標題 Establishment of next generation peripheral blood vascular regeneration cell therapy.
3. 学会等名 12th Stem Cell Society Singapore Symposium 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Rica Tanaka, Taro Fukuta, Satoshi Fujimura, Kayo Arita, Rie Hirano, Hiroshi Mizuno
2. 発表標題 Clinical Efficacy Of New Generation Vascular And Tissue Regenerative Cell (MNC-QQ) Therapy For Non-healing Ischemic Ulcer
3. 学会等名 2020 WHS Annual Meeting / SAWC Spring 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tanaka R, Fukuta T, Fujimura S, Arita K, Toki A, Hirano R and Mizuno H
2. 発表標題 Effective case of MNC-QQ cell therapy for non-healing ischemic diabetic wound
3. 学会等名 第12回日本創傷外科学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西貝燕、萩原裕子、平野理恵、藤村聡、水野博司、田中里佳
2. 発表標題 生体外増幅末梢血単核球 (MNC-QQ細胞) の共培養による皮膚線維芽細胞遊走促進メカニズムの解析
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 藤村聡、Maxim Geeroms、春日(有田)佳代、水野博司、田中里佳
2. 発表標題 MNC-QQ細胞を用いた移植脂肪組織の血管形成及び生存率向上
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 平野理恵、藤村聡、水野博司、田中里佳
2. 発表標題 非臨床試験に適した免疫不全マウスを用いた重症下肢虚血モデルの確立
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 萩原裕子、田中里佳、水野博司
2. 発表標題 生体外増幅単核球が神経障害時における神経伸長に及ぼす効果の検討
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 田中里佳、Geeroms M、藤村聡、饗場恵美子、Orgun D、有田佳代、北村理絵、千田大貴、Hamdi M、水野博司
2. 発表標題 MNC-QQ細胞を用いた脂肪移植による次世代乳房再建法の開発
3. 学会等名 第29回日本形成外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古川聖美、田中里佳、福田太郎、平野理恵、藤村聡、水野博司
2. 発表標題 下肢虚血モデルマウスを用いた間葉系幹細胞とMNC-QQ細胞の合材による血管再生治療
3. 学会等名 第29回日本形成外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tanaka R, Fujimura S, Arita K, Furukawa S, Hirano R, Mizuno H
2. 発表標題 Establishment of next generation minimal invasive highly vascular and tissue regenerative cell therapy
3. 学会等名 UEA Seminar, 経済産業省(メディカルノート)主催 UAE保健省・アブダビ保健庁共催
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中里佳、藤村 聡、平野理恵、古川聖美、有田佳代、水野博司
2. 発表標題 包括的高度慢性下肢虚血に対する自家末梢血生体外培養単核球細胞製剤 の開発
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 姜森、秋原裕子、西貝燕、平野理恵、藤村聡、水野博司、 田中里佳
2. 発表標題 高濃度グルコース環境における線維芽細胞遊走抑制に対する生体外増幅 単核球の改善効果の検証
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Maxim Geeroms , Rica Tanaka , Emiko Aiba , Orgun Doruk , Arita Kayoko , Yukari Nakajima , Rie Ito-Hirano , Rie Kitamura , Senda Daiki , Satoshi Fujimura , Hiroshi Mizuno , Moustapha Hamdi
2. 発表標題 QQ-cultured MNC improve the fat graft vascularization and survival
3. 学会等名 the 30th EURAPS Annual Meeting Finlandia Hall Helsinki (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Rica Tanaka , Taro Fukuta , Satoshi Fujimura , Kayo Arita , Rie Hirano , Hiroshi Mizuno
2. 発表標題 Clinical efficacy of New generation vascular and tissue regenerative cell(MNC-QQ)therapy for Non-Healing Ischemic Ulcer
3. 学会等名 Diabetic Foot Global Conference 2019 LA (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福田太郎 土岐昭依、華藤芳輝、田中里佳
2. 発表標題 複数回投与自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞の虚血性下肢潰瘍患者に対する第1/2相臨床研究 2症例の報告
3. 学会等名 第17回日本フットケア学会・年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大竹剛靖、田中里佳
2. 発表標題 透析PAD患者に対するフットケアとLDLアフェレシス療法
3. 学会等名 第17回日本フットケア学会・年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 萩原裕子、田中里佳、水野博司
2. 発表標題 生体外増幅末梢血単核球が神経再生過程に及ぼす効果の検証
3. 学会等名 第24回日本形成外科手術手技学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中里佳 藤村聡、福田太郎、有田佳代、平野理恵、水野博司
2. 発表標題 アカデミアで行う臨床研究のメリットと治験への橋渡し
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 田中里佳 福田太郎、有田佳代、平野理恵、藤村聡、水野博司
2. 発表標題 虚血性潰瘍に対する新規細胞・再生治療の開発
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 萩原裕子 田中里佳、水野博司
2. 発表標題 生体外増幅末梢血単核球が神経再生過程に及ぼす効果の検証
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 野尻岳 田中里佳、新行内芳明、市川佑一、千田大貴、苅部綾香、水野博司
2. 発表標題 局所陰圧閉鎖療法におけるRENASIS TOUCHのAIモードを使用した潰瘍治療
3. 学会等名 第62回日本形成外科学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中里佳
2. 発表標題 形成外科女性医師が活躍できる環境づくりを
3. 学会等名 第62回日本形成外科学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福田太郎 田中里佳、苅部綾香、水野博司
2. 発表標題 当院におけるCLI患者に対するLDLアフェレシスの臨床効果の検討
3. 学会等名 第62回日本形成外科学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中里佳
2. 発表標題 Win-Winな産学連携を目指すための課題
3. 学会等名 第62回日本形成外科学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 苅部綾香 福田太郎、田中里佳、橘優子、華藤芳輝、水野博司
2. 発表標題 重症下肢虚血に対する血行再建後のSPP値変化と創傷治癒予測について
3. 学会等名 第62回日本形成外科学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新行内芳明、安藤えりか、野尻 岳、田中里佳、水野博司
2. 発表標題 難治性皮膚潰瘍に対するアルカリ処理ゼラチン添加人工真皮とトラフェルミン製剤の併用療法の有+D76:D77効性について
3. 学会等名 第62回日本形成外科学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ichikawa Y , Akazawa S , Tanaka R , Mizuno H and Nakagawa M
2. 発表標題 Using autologous frozen bone in the maxillary and mandibular reconstruction for the ablative malignant tumor
3. 学会等名 第62回日本形成外科学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ichikawa Y , Senda D , Shingyochi Y , Ando E , Nojiri G , Karibe A , Tanaka R and Mizuno H
2. 発表標題 Potential advantages of 3D Exoscope for the microvascular anastomosis in free flap transfer
3. 学会等名 第62回日本形成外科学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福田太郎 田中里佳、苅部綾香、水野博司
2. 発表標題 当院での重症下肢虚血患者に対するLDLアフェレーシスの治療効果
3. 学会等名 第11回日本下肢救済病学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福田太郎 田中里佳、平野理恵、萩原裕子、水野博司
2. 発表標題 重症下肢虚血に対する間葉系幹細胞と生体外増幅培養単核球の合剤による血管再生能促進効果の検証
3. 学会等名 第28回日本形成外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 萩原裕子 田中里佳、水野博司
2. 発表標題 生体外増幅単核球が神経障害時における神経伸長に及ぼす効果の検討
3. 学会等名 第28回日本形成外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平野理恵 田中里佳、藤村聡、水野博司
2. 発表標題 非臨床試験に適した免疫不全マウスを用いた重症下肢虚血モデルの確立
3. 学会等名 第28回日本形成外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西貝燕 萩原裕子、藤村聡、水野博司、田中里佳
2. 発表標題 生体外増幅末梢血単核球 (MNC-QQ細胞)の線維芽細胞遊走促進効果及びそのメカニズム
3. 学会等名 第49回日本創傷治癒学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Rica Tanaka , Satoshi Fujimura , Rie Hirano , Kayo Arita , Taro Fukuta , Hiroshi Mizuno
2. 発表標題 Establishment of next generation peripheral blood vascular and tissue regeneration therapy
3. 学会等名 The 35th Congress of the Pan-Pacific Surgical Association Japan Chapter (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中里佳
2. 発表標題 静脈うっ滞性潰瘍治療における我々の工夫
3. 学会等名 第11回日本下肢救済足病学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中里佳
2. 発表標題 再生医療で下肢救済に挑む～新規再生・細胞治療の可能性～
3. 学会等名 第11回日本下肢救済足病学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中里佳
2. 発表標題 共催コンパテックジャパン 創傷治療における 慢性炎症制御のイノベーションセンター
3. 学会等名 第28回日本形成外科学会基礎学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中里佳
2. 発表標題 創傷被覆材と生体材料による創傷治療の最新トレンド
3. 学会等名 第49回日本創傷治癒学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 田中里佳	4. 発行年 2021年
2. 出版社 克誠堂出版	5. 総ページ数 182, 90-90
3. 書名 形成外科 第64巻 増刊号	

1. 著者名 田中里佳	4. 発行年 2021年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 89, 25-29
3. 書名 Pharma Medica	

1. 著者名 田中里佳	4. 発行年 2021年
2. 出版社 株式会社 メディカル・プリンシプル社	5. 総ページ数 42, 14-17
3. 書名 DOCTOR'S MAGAZINE	

1. 著者名 Tanaka Rica	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 178
3. 書名 Diabetic Foot Reconstruction: A Practical Guide	

1. 著者名 田中里佳	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学出版	5. 総ページ数 55-56
3. 書名 WOC Nursing 8巻2号	

1. 著者名 田中里佳、藤村聡、福田太郎、平野理恵、有田佳代、水野博司	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メディカルオンライン	5. 総ページ数 234
3. 書名 PAIN RESEARCH 35巻4号	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 細胞、組成物及び治療用組成物	発明者 田中里佳、吉田裕明、長田知也、古賀三奈子	権利者 株式会社リエイル
産業財産権の種類、番号 特許、2020-120876	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 細胞群及びその取得方法	発明者 田中里佳、吉田裕明、長田知也、古賀三奈子	権利者 株式会社リエイル
産業財産権の種類、番号 特許、2019-231606	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	水野 博司 (Mizuno Hiroshi) (80343606)	順天堂大学・医学部・教授 (32620)	
研究分担者	西貝 燕 (Nishikai Tsubame) (80614007)	順天堂大学・医学部・博士研究員 (32620)	
研究分担者	山口 茂夫 (Yamaguchi Shigeo) (40747797)	順天堂大学・医学部・非常勤助教 (32620)	削除：2019年9月26日

	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	内藤 尚道 (Naito Hisamichi) (30570676)	金沢大学・医学保健研究域医学系血管分子生理学・教授 (13301)	

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