

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20H04510

研究課題名(和文) 遺伝子導入・サイトカインを用いない新規の多能性幹細胞の分化誘導法

研究課題名(英文) The novel differentiation method in pluripotent stem cells without using gene introduction or cytokine stimulation.

研究代表者

出沢 真理 (Dezawa, Mari)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50272323

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：体内に内在する多能性のMuse細胞は傷害組織で死細胞を貪食し、分化を通じて細胞置換することで組織修復することが分かった。死細胞に含まれている分化に必要な転写因子やmRNAなどが貪食によって素早くMuse細胞に取り込まれて再利用され、遺伝子発現を活性化し、エラー無く被貪食細胞と同種の細胞に分化する。多能性であるため幅広い細胞種に分化可能である。iPS細胞では貪食能がほとんど無く、このような分化様式は持たないことが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで細胞分化は遺伝子導入やサイトカイン刺激など、外からの因子が加わることで制御されると長らく考えられてきた。また貪食というのは、マクロファージに代表されるように異物や死細胞などの残骸を掃除するための免疫的な機能として理解されてきた。本実験によって貪食は単にゴミ掃除ではなく、分化に必要な因子を素早く無駄なく獲得し、同じ細胞種に迅速分化するという全く新しい生物学的機能を発見することに繋がった。

研究成果の概要(英文)：A novel mechanism for somatic stem cell differentiation via phagocytosing apoptotic differentiated cells was found to require only a short time frame. Pluripotent Muse cells phagocytosed apoptotic differentiated cells. The phagocytosed-differentiated cell-derived contents (e.g., transcription factors) were quickly translocated into the nucleus, and led to differentiation initiation. The gene expression profiles were similar to those of the authentic differentiated cells and expressed functional markers in single cell RNA sequencing. iPS/ES cells did not show phagocytosis-induced differentiation activity. Together, our findings uncovered a simple mechanism by which differentiation-directing factors are directly transferred to somatic stem cells by phagocytosing apoptotic differentiated cells to trigger their rapid differentiation into the target cell lineage.

研究分野：再生医学

キーワード：Muse細胞 多能性幹細胞 貪食 単一細胞遺伝子発現解析 マクロファージ

1. 研究開始当初の背景

従来の個体発生における細胞分化に対する理解では、Wnt、BMP、SHH に代表されるサイトカインやモルフォゲンが細胞外から供給され、受容体を介してシグナルカスケードを活性化され、分化に必要な転写因子が発現し、分化が開始されると理解されてきている。このような分化は、体のあらゆる細胞に分化できる多能性幹細胞、ES 細胞や iPS 細胞でも模倣され、発生関連因子の遺伝子導入やサイトカインの step-by-step 投与により、多様な細胞種への分化が示されている (Keller, 2005 Gene Dev)。申請者はこれまでの概念に当てはまらない、新規の分化機構を見いだした。

Multilineage-differentiating-stress-enduring (Muse) 細胞は申請者らが 2010 年に発表した生体内に存在する多能性幹細胞で、骨髄から血液を介してあらゆる臓器に配給され、傷害を受けた細胞や細胞死に陥った細胞と同じ細胞種に自発的に分化する。このような細胞置換を通して組織を修復する「生体内修復多能性幹細胞」である。多能性を反映し、一細胞から内胚葉、外胚葉、中胚葉性への分化や自己複製が可能である。Muse 細胞では (1) 死細胞や傷害細胞の貪食活性がある、(2) 貪食で取り込んだ phagosome の内容物が Muse 細胞の細胞質に放出される、(3) 貪食した細胞と同一の細胞種への迅速な分化を開始する、などのことが分かっている。貪食という機能が、マクロファージが示す単なる「掃除」ではなく、細胞の分化を制御するという生物学上類のない発見である可能性がある。多能性幹細胞が貪食能を通じて分化細胞のシグナルを直接取り込んで再利用できれば、遺伝子導入やサイトカインなどの処理を経ることなく、迅速に少ないエラーで目的とする細胞種に分化誘導させることができる。

本プロジェクトでは、Muse 細胞、iPS 細胞、ES 細胞、その他の幹細胞において、従来のコストと時間のかかる遺伝子導入・サイトカイン誘導ではなく、「貪食を通じて目的とする分化細胞の細胞内情報を直接取り込む」という簡便でエラーの少ないアプローチによる新規分化誘導法の開発を試みる。

2. 研究の目的

Muse 細胞には他の幹細胞に見られない特徴がいくつかあることが見いだされ、その中でも「貪食した細胞種に成り変わる」現象は新規である。Muse 細胞はマクロファージ同様、傷害・死細胞の出す sphingosine-1-phosphate (S1P) に対して S1P receptor2 を用いて遊走し、傷害・死細胞を貪食し、貪食した細胞と同じ細胞種に迅速に分化して細胞置換を行うことで組織修復を果たすことが分かっている (Yamada et al., Cir Res 2018; Dezawa eds., Muse cells; Springer 2018)。即ち「場の論理」に従って死細胞や傷害細胞を分化によって置き換え組織を修復するのである。しかし ES 細胞や iPS 細胞では、そのまま傷害組織に投入しても「場の論理」に応じた分化は行わず、生体に移植する前にサイトカインや遺伝子導入などを用いて目的とする細胞に誘導することが常に求められる。

このことから Muse 細胞には ES/iPS 細胞とは根本的に異なるシステムが備わっていると考えられる。本研究では Muse 細胞での発見を他の多能性幹細胞に広げることができれば、創造性が広がると期待できる。

3. 研究の方法

市販のヒト骨髄間葉系幹細胞 (MSC)、並び医にそこから SSEA-3 を指標に採取する Muse 細胞を使用する (Kuroda et al, 2010 PNAS)。iPS 細胞は当研究室でヒト線維芽細胞から誘導した

ものを、マウス ES 細胞は市販のものを使用する。ラット神経幹細胞 (NSC) も用いる。一方、死細胞の元となる分化細胞はマウス・ラット細胞とし、cell line ないし新生仔の各組織から樹立する primary culture を使用する。

(1) In vitro、in vivo での食食と分化の live 観察

ヒト Muse 細胞を GFP で、分化細胞は m-cherry で標識し、分化細胞は etoposide 等で細胞死を誘導し細胞破片を回収する。Muse 細胞と細胞破片を共培養し、共焦点レーザー顕微鏡と Essen Bioscience 社の phagocytosis assay システムで live 観察する。同様の実験を MSC, NSC、iPS 細胞で行う。in vivo の観察では、ラットで脳梗塞を作成し、神経分化が可視化できるように NeuroDCFP を遺伝子導入したヒト GFP-Muse 細胞を投与し、多光子レーザー顕微鏡で梗塞部位における食食活動、神経分化などの様子を Live 観察する。

(2) 食食による分化機構

- a) 免疫電子顕微鏡で phagosome の中身が Muse 細胞の細胞質内に放出される現象を捉える。
- b) 傷害細胞由来の転写因子の Muse 細胞内における動態：傷害細胞由来の転写因子が、Muse 細胞の核に移行し、速やかな分化を始動させる可能性について。Chip sequence 等を用いて検証をする。

(3) Muse 細胞における食食に関わる因子の同定

Muse 細胞、NSC、MSC、iPS 細胞の食食に関与する受容体発現を mRNA とタンパクレベルの両方で検討する。これらのデータを基に RNA 干渉による発現抑制を用いて食食におけるそれぞれの因子の寄与を計る。

(4) 食食による分化における、exosome や傷害組織が産生するサイトカインの影響を調べる。

(5) 食食と幹細胞分化に関して総合的な考察をする。

4. 研究成果

(1) In vitro、in vivo での食食と分化の live 観察：共焦点レーザー顕微鏡と Imaris software で解析したところ 90%前後の Muse 細胞が細胞破片を食食した。GATA-4 のプロモーターに mcherry のレポーターを組み込んだヒト Muse 細胞に GFP マウス心筋細胞の死細胞片を投与し共培養したところ、食食後 48 時間以内に GATA-4-mcherry を発現し、横紋を示すなど迅速な心筋細胞様への分化が確認された。神経細胞、表皮細胞、肝細胞、腎臓糸球体細胞、肺胞細胞、腸管上皮細胞の死細胞を食食させると、食食細胞と同じ細胞種に分化することが qPCR や免疫染色で確認された。

(2) In vivo 実験では GFP マウスで脳梗塞を作成し、NeuroD-CFP を遺伝子導入したヒト mCherry-Muse 細胞を血管投与することで、梗塞部位を多光子レーザー顕微鏡で Live 観察した。Muse 細胞は血管から離脱し、梗塞部位に集積し、梗塞によって死んだホストマウスの神経系細胞を食食した。その後 16 時間以内に Muse 細胞が NeuroD-CFP を新たに発現し始めることが Live で示された。従って食食と分化が連関することが in vitro、in vivo 両方で確認された。

(3) Muse 細胞以外の MSC や NSC の食食による分化誘導を行った。MSC は軟骨や脂肪の死細胞片を食食させると同一細胞に分化するが、心筋や神経を食食させても同一細胞への分化は見られず、NSC は元々神経系因子を発現するが、神経あるいはグリア細胞の死細胞片食食により分化が促進し神経関連因子の発現が上昇したものの、心筋や肝臓等の死細胞

片では分化誘導が無かった。これらから貪食により体性幹細胞は同一細胞種に分化するが、幹細胞が持つ分化のポテンシャルに制約された範囲内での分化に留まることが分かった。

- (4) Muse 細胞の貪食に関わる受容体は CD36, beta3-Integrin, CD91, RAGE が主で、マクロファージとは異なる発現が確認された。この 4 受容体を同時に抑制する siRNA を Muse 細胞に導入し心筋細胞由来の死細胞片を投与すると、Muse 細胞の心筋分化が抑制された。脳梗塞モデル梗塞部位に局所投与しても、神経細胞への分化が有意に阻害された。Muse 細胞ではモデル細胞（分化細胞）の死細胞片を貪食することで、分化細胞と同じ系統に選択的に分化する機構が示唆された。
- (5) Muse 細胞の分化能が由来臓器により異なるかを検討する為に骨髄と臍帯の Muse 細胞で比較した。貪食能や分化性向性に違いは無く、生殖系、血液系、胎盤等個体外組織への分化は臍帯 Muse にみられ、骨髄 Muse にはほとんど見られないか部分的な分化関連因子の発現が限定した時期のみに留まった。
- (6) MSC や NSC における貪食受容体を検討したところ、MSC では CD36, SCARF1 などが、NSC では CD36, CD91 等がメインで働いていることが示唆された。
- (7) ES 細胞はマウス細胞を、iPS 細胞はヒト線維芽細胞から誘導したものを使用した。またヒト奇形腫より樹立された多能性幹細胞 NTERA2 も用いた。これら 3 種類とも、Muse 細胞で発現する貪食の受容体やマクロファージで出ている受容体は発現していないことがわかった。) ES 細胞、iPS 細胞は貪食をほとんど示さないことが確認された。Muse 細胞では 90%以上が貪食するが、ES, iPS 細胞では 5%以下であり、貪食受容体も RAGE が低く発現するが他の受容体はほとんど発現していなかった。
- (8) ヒト Muse 細胞にマウス・ラット由来の心筋細胞(中胚葉系)、神経細胞(外胚葉系)、肝細胞(内胚葉系)由来の死細胞片を貪食させたものと、無処理ヒト Muse 細胞とを single cell RNA seq で比較した。Muse 細胞が貪食によって無処理の状態から大きく離れて分化経路を辿ること、貪食によって系統特異的なマーカーを発現していた。
- (9) mCherry-GATA-4 の fusion 蛋白を発現するマウス心筋細胞の死細胞片を貪食すると、Muse 細胞の細胞質および核内に mCherry-GATA-4 が検出され、ChIP sequence によって Muse 細胞の GATA-4, Nkx2.5 等のプロモーターに貪食由来の mCherry-GATA-4 が結合していることが示された。
- (10) 心筋、神経細胞の死細胞片を投与し分化させた Muse 細胞を Boyden chamber を用いて傷害心筋・神経組織と培養すると機能性マーカーの発現が増強した。したがって exosome や液性因子は貪食のような分化の方向性までは決めないが、一旦分化の方向が決まればその促進には寄与することが示唆された。
- (11) 貪食によって分化した細胞の機能性を評価するために心筋・神経の死細胞片貪食による心筋・神経分化を用いて細胞外の K⁺濃度を上昇させることによる脱分極と細胞内 Ca²⁺の上昇を GCaMP-Muse 細胞で計測した。その結果脱分極によって Ca²⁺が上昇することが分かった。qPCR において機能性獲得と相関する K⁺, Na⁺, Ca²⁺ などのチャンネルの発現も確認された。single cell RNA sequence で未分化のヒト Muse 細胞、マウス由来の心筋細胞の死細胞片を貪食させたヒト Muse 細胞、そしてヒトの心筋細胞(AC16)の三者を比較検討した。その結果、心筋死細胞片を貪食した Muse 細胞の遺伝子発現パターンは心臓由来の心筋細胞 AC16 と類似し、未分化 Muse 細胞とは異なるパターンを取ることが

Pseudotemporal depiction of heatmap, GO 解析, hierarchy heatmap, Monocle trajectory などの解析方法で明らかになった。

- (12) 食食によりどのように分化が始動されるかのメカニズム解明を目標に研究を行った。分化を制御する転写因子に着眼して解析する為に GATA-4-mcherry を knockin したマウス心筋細胞を作成し抗がん剤処理で細胞死を誘導した。死細胞片をヒト Muse 細胞に投与し食食させると、取り込まれたマウス心筋由来の GATA-4-mcherry は 1 日で Muse 細胞の細胞質と核に移行し 48 時間迄に横紋様構造を有する細長い心筋細胞に劇的な形態変化を遂げた。これらの細胞に KC1 を投与し脱分極させると細胞内にカルシウムが流入し、ChIP sequence や免疫電子顕微鏡で解析すると、食食により取り込まれたマウス由来 GATA-4-mcherry はヒト Muse 細胞のゲノムの心筋分化に関わる因子、GATA, Nkx2.5, MEF2, SP1 等のプロモーターに結合し、RNA ポリメラーゼや TFIIB 等転写装置の複合体も形成されていることが確認された。

これらの成果は Wakao et al., Cell Mol Life Sci, 2022 および Dezawa et al., Stem Cell Transl Med, 2024 等にて発表された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 18件）

1. 著者名 Minatoguchi Shinya, Fujita Yasuyuki, Niizuma Kuniyasu, Tominaga Teiji, Yamashita Toru, Abe Koji, Dezawa Mari	4. 巻 -
2. 論文標題 Donor Muse Cell Treatment Without HLA-Matching Tests and Immunosuppressant Treatment	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Stem Cells Translational 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) 10.1093/stcltm/szae018	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 Gen, Wakao Shohei, Kitada Masaaki, Dezawa Mari	4. 巻 81
2. 論文標題 Tumor suppressor let-7 acts as a key regulator for pluripotency gene expression in Muse cells	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Life Sciences	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) 10.1007/s00018-023-05089-9	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 該当する
1. 著者名 Koyama Juntaro, Yamashita Shinichi, Kato Yuya, Nezu Kuniyasa, Goto Takuro, Fujii Shinji, Suzuki Yu, Nakayashiki Atsushi, Kawasaki Yoshihide, Kawamorita Naoki, Okita Hitomi, Ito Takako, Kushida Yoshihiro, Goto Masafumi, Dezawa Mari, Tominaga Teiji, Niizuma Kuniyasu, Ito Akihiro	4. 巻 133
2. 論文標題 Intravenously engrafted human multilineage differentiating stress enduring (Muse) cells rescue erectile function after rat cavernous nerve injury	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BJU International	6. 最初と最後の頁 332 ~ 340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bju.16232	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 Oguma Yo, Alessio Nicola, Aprile Domenico, Dezawa Mari, Peluso Gianfranco, Di Bernardo Giovanni, Galderisi Umberto	4. 巻 21
2. 論文標題 Meta-analysis of senescent cell secretomes to identify common and specific features of the different senescent phenotypes: a tool for developing new senotherapeutics	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Communication and Signaling	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) 10.1186/s12964-023-01280-4	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 該当する

1. 著者名 Ueda Kazuto, Sato Yoshiaki, Shimizu Shinobu, Suzuki Toshihiko, Onoda Atsuto, Miura Ryosuke, Go Shoji, Mimatsu Haruka, Kitase Yuma, Yamashita Yuta, Irie Keiichi, Tsuji Masahiro, Mishima Kenichi, Mizuno Masaaki, Takahashi Yoshiyuki, Dezawa Mari, Hayakawa Masahiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Systemic administration of clinical-grade multilineage-differentiating stress-enduring cells ameliorates hypoxic/ischemic brain injury in neonatal rats	5. 発行年 2023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/s41598-023-41026-3	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 Nagaoki Toshihide, Kumagai Gentaro, Nitobe Yohshiro, Sasaki Ayako, Fujita Taku, Fukutoku Tatsuhiro, Saruta Kenya, Tsukuda Manami, Asari Toru, Wada Kanichiro, Dezawa Mari, Ishibashi Yasuyuki	4. 巻 40
2. 論文標題 Comparison of the Anti-Inflammatory Effects of Mouse Adipose- and Bone-Marrow-Derived Multilineage-Differentiating Stress-Enduring Cells in Acute-Phase Spinal Cord Injury	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Neurotrauma	6. 最初と最後の頁 2596 ~ 2609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/neu.2022.0470	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 Hori Yusuke, Kitani Tomoya, Yanishi Kenji, Suga Takaomi, Kogure Masaya, Kusaba Tetsuro, Kushida Yoshihiro, Dezawa Mari, Matoba Satoaki	4. 巻 9
2. 論文標題 Intravenous administration of human Muse cells recovers blood flow in a mouse model of hindlimb ischemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cardiovascular 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) 10.3389/fcvm.2022.981088	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 Kuroda Yasumasa, Oguma Yo, Hall Kerrigan, Dezawa Mari	4. 巻 13
2. 論文標題 Endogenous reparative pluripotent Muse cells with a unique immune privilege system: Hint at a new strategy for controlling acute and chronic inflammation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	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/fphar.2022.1027961	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 Oguma Yo, Kuroda Yasumasa, Wakao Shohei, Kushida Yoshihiro, Dezawa Mari	4. 巻 25
2. 論文標題 Single-cell RNA sequencing reveals different signatures of mesenchymal stromal cell pluripotent-like and multipotent populations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 105395 ~ 105395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.105395	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 Ogawa Eiji, Oguma Yo, Kushida Yoshihiro, Wakao Shohei, Okawa Kana, Dezawa Mari	4. 巻 12
2. 論文標題 Na?ve pluripotent-like characteristics of non-tumorigenic Muse cells isolated from human amniotic membrane	5. 発行年 2022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/s41598-022-22282-1	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 Wakao Shohei, Oguma Yo, Kushida Yoshihiro, Kuroda Yasumasa, Tatsumi Kazuki, Dezawa Mari	4. 巻 79
2. 論文標題 Phagocytosing differentiated cell-fragments is a novel mechanism for controlling somatic stem cell differentiation within a short time frame	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Life Sciences	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) 10.1007/s00018-022-04555-0	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 Hatabi Khaled, Hirohara Yukari, Kushida Yoshihiro, Kuroda Yasumasa, Wakao Shohei, Trosko James, Dezawa Mari	4. 巻 11
2. 論文標題 Inhibition of Gap Junctional Intercellular Communication Upregulates Pluripotency Gene Expression in Endogenous Pluripotent Muse Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 2701 ~ 2701
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11172701	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 Akira, Kuroda Yasumasa, Yamamoto Tokunori, Egawa Shin, Dezawa Mari, Yoshimura Naoki	4. 巻 33
2. 論文標題 Effects of human Muse cells on bladder inflammation, overactivity, and nociception in a chemically induced Hunner-type interstitial cystitis-like rat model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Urogynecology Journal	6. 最初と最後の頁 1293 ~ 1301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00192-022-05166-w	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 Yamada Yoshihisa, Minatoguchi Shingo, Baba Shinya, Shibata Sanae, Takashima Satoshi, Wakao Shohei, Okura Hiroyuki, Dezawa Mari, Minatoguchi Shinya	4. 巻 17
2. 論文標題 Human Muse cells reduce myocardial infarct size and improve cardiac function without causing arrhythmias in a swine model of acute myocardial infarction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0265347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0265347	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 Yamada Yoshihisa, Minatoguchi Shingo, Kanamori Hiromitsu, Mikami Atsushi, Okura Hiroyuki, Dezawa Mari, Minatoguchi Shinya	4. 巻 80
2. 論文標題 Stem cell therapy for acute myocardial infarction - focusing on the comparison between Muse cells and mesenchymal stem cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 80 ~ 87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2021.10.030	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 Fukase Masahiko, Sakata Naoaki, Kushida Yoshihiro, Wakao Shohei, Unno Michiaki, Dezawa Mari	4. 巻 52
2. 論文標題 Intravenous injection of human multilineage-differentiating stress-enduring cells alleviates mouse severe acute pancreatitis without immunosuppressants	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 603 ~ 615
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-021-02382-7	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 Shono Yoshihiro, Kushida Yoshihiro, Wakao Shohei, Kuroda Yasumasa, Unno Michiaki, Kamei Takashi, Miyagi Shigehito, Dezawa Mari	4. 巻 21
2. 論文標題 Protection of liver sinusoids by intravenous administration of human Muse cells in a rat extra-small partial liver transplantation model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Transplantation	6. 最初と最後の頁 2025 ~ 2039
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ajt.16461	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 Suzuki Toshihiko, Sato Yoshiaki, Kushida Yoshihiro, Tsuji Masahiro, Wakao Shohei, Ueda Kazuto, Imai Kenji, Iitani Yukako, Shimizu Shinobu, Hida Hideki, Temma Takashi, Saito Shigeyoshi, Iida Hidehiro, Mizuno Masaaki, Takahashi Yoshiyuki, Dezawa Mari, Borlongan Cesar V, Hayakawa Masahiro	4. 巻 41
2. 論文標題 Intravenously delivered multilineage-differentiating stress enduring cells dampen excessive glutamate metabolism and microglial activation in experimental perinatal hypoxic ischemic encephalopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism	6. 最初と最後の頁 1707 ~ 1720
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0271678X20972656	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47件 (うち招待講演 43件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 医療は新たなステージへ：HLA適合や免疫抑制剤を必要としないドナーMuse細胞の点滴治療
3. 学会等名 第80回日本小児神経学会関東地方会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 医療は新たなステージへ：Muse細胞のもたらす未来の医療
3. 学会等名 第125回日本赤十字社院長連盟東部ブロック 院長・事務部長会議 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Mari Dezawa
2. 発表標題 A novel treatment strategy harnessing donor Muse cells that does not require HLA matching or immunosuppressants ,
3. 学会等名 Erciyes University
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 医療は新たなステージへ：Muse細胞のもたらす未来の医療 / A New Stage of Medicine:Future Medical care with Muse Cells
3. 学会等名 第1回日本化粧品技術者会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 体に備わる修復性多能性Muse細胞が切り開く新たな医療 / Muse cell treatment; Next-generation medical revolution compatible with the body's natural repair system
3. 学会等名 JDDW 2023 第27回日本肝臓学会大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 HLA適合検査や免疫抑制剤を必要としないドナーMuse細胞による点滴治療の未来医療 / Donor-Muse cell therapy free from HLA-matching test and immunosuppressant treatment.
3. 学会等名 第38回日本整形外科学会 基礎学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mari Dezawa
2. 発表標題 Muse cell treatment:Next-generation medical revolution compatible with the 'body's natural repair systems'
3. 学会等名 International Society Cell & Gene Therapy (ISCT) North America Regional Meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mari Dezawa
2. 発表標題 Donor-Muse cell therapy for brain and spinal cord: free from surgical treatment, gene introduction, differentiation induction, HLA-matching and immunosuppressant.
3. 学会等名 Gordon Conference in Italy Tuscany (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 未来の医療を変えるMuse細胞の発見と秘話：チャンスはどのように訪れるのか
3. 学会等名 日本循環器学会 第268回関東甲信越地方会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 Muse細胞のもたらす医療イノベーション
3. 学会等名 BIPROGY FORUM 2023 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 幹細胞・病的細胞を量子科学の視点から観る
3. 学会等名 量子生命科学会 第5回大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 Muse細胞がリードする医療変革と健康長寿社会の実現
3. 学会等名 第15回TEPIA講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 Muse細胞がリードする未来の医療と健康長寿社会の実現
3. 学会等名 第26回リウマチフォーラム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 Muse細胞のもたらす医療イノベーション
3. 学会等名 第57回日本脊髄障害医学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 生体に備わるMuse細胞の医療変革：アンチエイジングへの貢献の可能性
3. 学会等名 第2回アンチエイジングセミナー in 仙台（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 体内に備わる修復機構を活用した次世代のMuse細胞治療
3. 学会等名 第37回日本薬物動態学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 体内に内在する多能性修復幹細胞Muse細胞のもたらす医療変革
3. 学会等名 第49回日本臨床バイオメカニクス学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 がん治療における臓器傷害からの復活：Muse細胞がリードする健康長寿社会の実現
3. 学会等名 世界がん撲滅サミット2022 in OSAKA（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 体に内在する多能性修復幹細胞Muse細胞のもたらす医療変革
3. 学会等名 第58回日本移植学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 Muse細胞のもたらす医療イノベーション
3. 学会等名 第50回日本臨床免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 生体に備わるMuse細胞の医療変革：アンチエイジングへの貢献の可能性
3. 学会等名 日本化粧品技術者会西日本支部 第214回講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 体に内在する多能性修復幹細胞 Muse細胞のもたらす医療変革
3. 学会等名 第77回日本体力医学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 体に内在する修復性多能性幹細胞 Muse細胞の拓く未来の医療
3. 学会等名 第36回新潟移植再生研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mari Dezawa
2. 発表標題 Muse cell treatment: Next-generation medical revolution compatible with
3. 学会等名 Pan Pacific Symposium on Stem Cells and Cancer Research (PPSSC) 2022（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 体に内在する修復性多能性幹細胞 Muse細胞の拓く未来の医療
3. 学会等名 LHS研究所「21世紀再生医療フォーラム」（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 体に内在する多能性修復幹細胞Muse細胞のもたらす医療変革
3. 学会等名 東海地区遷延性意識障害者と家族の会「ひまわり」2022年度講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 Muse細胞のもたらす医療イノベーション Medical innovation by endogenous pluripotent Muse cells
3. 学会等名 第47回日本透析医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 Muse細胞のもたらす医療イノベーション
3. 学会等名 第22回日本抗加齢医学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 医療改革をもたらすMuse細胞の発見と秘話：チャンスはどのように掴み取るのか
3. 学会等名 かつらぎ町科学講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 Muse細胞のもたらす医療イノベーション
3. 学会等名 第37回日本脊髄外科学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 Muse細胞のもたらす医療イノベーション
3. 学会等名 第70回日本輸血・細胞治療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 Muse細胞のもたらす医療イノベーション Medical innovation by endogenous pluripotent Muse cells
3. 学会等名 第68回日本実験動物学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 Muse細胞のもたらす医療イノベーション
3. 学会等名 LHS研究所設立1周年記念ウェビナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 Muse細胞のもたらす医療イノベーション
3. 学会等名 第42回日本臨床薬理学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 Muse細胞のもたらす医療イノベーション
3. 学会等名 第5回学術推進会議（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mari Dezawa
2. 発表標題 Challenge to medical innovation by non-tumorigenic endogenous reparative Muse cells
3. 学会等名 Federation of Stem Cell Associations First International STEMNET MEETING（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 Muse細胞のもたらす医療イノベーション
3. 学会等名 第57回日本移植学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mari Dezawa
2. 発表標題 Medical innovation by endogenous pluripotent Muse cells; recent advances of basic research and clinical trials
3. 学会等名 the 13th Pan Pacific Symposium on Stem Cells and Cancer Research (PPSSC 2021)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 出沢 真理
2. 発表標題 Muse細胞がもたらす未来の医療
3. 学会等名 2021薬物動態談話会セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mari Dezawa
2. 発表標題 Multilineage differentiating stress enduring (Muse) cells
3. 学会等名 The International Master 's program in "Regenerative Medicine and Tissue Engineering"（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mari Dezawa
2. 発表標題 Medical innovation by non-tumorigenic reparative pluripotent Muse cells
3. 学会等名 International Association of Neurorestoratology (IANR) XIII Conference（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 出沢真理
2. 発表標題 Muse細胞のもたらす次世代の修復医療
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 出沢真理
2. 発表標題 Muse細胞のもたらす新しい医療
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 出沢真理
2. 発表標題 Muse細胞のもたらす新しい医療
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 出沢真理
2. 発表標題 Muse細胞を用いた医療イノベーションへの挑戦
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 出沢真理
2. 発表標題 Muse細胞による医療イノベーションへの挑戦
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 出沢真理
2. 発表標題 Muse細胞の作る未来の医療
3. 学会等名 21世紀先端医療コンソーシアム（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
研究協力者	若尾 昌平 (Wakao Shohei)		
研究協力者	黒田 康勝 (Kuroda Yasumasa)		
研究協力者	串田 良祐 (Kushida Yoshihiro)		

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		
イタリア	University of Campania Luigi Vanvitelli		