

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22390338

研究課題名(和文)敗血症・多臓器不全における内在性幹細胞機能障害の解析と細胞移植再生治療の開発

研究課題名(英文)The development of cell transplantation therapy against sepsis-associated multiple organ dysfunction targeted at endogenous stem cell function.

研究代表者

松本 直也 (MATSUMOTO, NAOYA)

大阪大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50359808

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円、(間接経費) 4,320,000円

研究成果の概要(和文)：重症病態動物モデルに対し骨髄間質細胞，骨髄由来単核球細胞を経静脈的に移植すると，全身性炎症反応を抑制しながら多臓器損傷を軽減し死亡率が改善した。敗血症モデルでは，幹細胞賦活因子の発現に変動が認められた。骨髄間質細胞を血管内皮細胞や脈絡叢上皮細胞と共培養すると，各細胞における幹細胞機能促進因子の発現が増強した。重症病態における臓器保護・再生を目的として，細胞移植により内在性幹細胞を賦活化する治療法の実用化が進むことが期待される。

研究成果の概要(英文)：The intravenous cell transplantation using bone marrow stromal cells or bone marrow-derived mononuclear cells suppressed systemic inflammatory response, reduced multiple organ injuries and improved mortality rate against the animal model of critical illness. Sepsis induced in rodents altered the expression of gene to regulate stem cell function in the each organ. When endothelial cells or choroid plexus epithelial cells were co-cultured with bone marrow stromal cells, the factors to enhance stem cell function were up-regulated at the transcriptional level in their cells. Cell transplantation therapy is a promising modality to activate endogenous stem cells and to protect and regenerate injured organs in the treatment of critical illness.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・救急医学

キーワード：細胞移植治療 骨髄間質細胞 骨髄由来単核球細胞 幹細胞 敗血症 クラッシュ症候群 血管内皮細胞 脈絡叢上皮細胞

## 1. 研究開始当初の背景

救急・集中治療領域における最重要課題の一つとして、重症敗血症・多臓器不全発症のメカニズムの解明が挙げられ、新たな治療開発が急務となっている。敗血症に引き続く多臓器不全においては、末梢組織における低酸素状態下、各種メディエーターの産生、微小循環不全等により、組織損傷が進行し、各臓器の機能障害に陥る。この過程で、障害され脱落した細胞が補充される再生機転が働かなければ、臓器は荒廃した状態に陥り、治療抵抗性の不可逆的な臓器機能障害から死に至る。敗血症・多臓器不全の新たな治療戦略として、損傷臓器に対し組織再生を促進する治療が必要となってきている。

幹細胞は、様々なストレス環境下で細胞応答し、再生に関与する。本来、生体内で組織損傷が生じると、産生されるサイトカインの影響を受けて、幹細胞は増殖・分化へのシグナル誘導を開始する。しかし、重症敗血症において臓器障害が進行して行く過程を鑑みると、極度の度重なる侵襲下では幹細胞は不適切な応答、ないし機能障害を呈している可能性が考えられる。

## 2. 研究の目的

重症敗血症における不可逆性多臓器障害進行の病態に、幹細胞機能異常が関与していることにより、臓器機能障害が改善できるのではないかと考えている。本研究の目的は、重症敗血症・多臓器不全に対する新たな治療法として、細胞移植治療を推進することにある。今までに我々は、動物実験モデルを用いて、脊髄損傷に対する骨髄間質細胞移植、脳梗塞に対する脈絡叢上皮細胞移植を行い、細胞移植による臓器障害保護・再生の効果を明らかにしてきた。この過程の中で、細胞移植治療の効果は、損傷を受け脱落した細胞・組織の再生による機能の回復だけではなく、移植された細胞そのものの、おそらく分泌性因子による強力な組織保護作用、抗炎症作用にあるであろう事を提唱してきた。移植細胞由来の分泌性因子により、内在性幹細胞の保護、賦活化を促進する可能性があると考えている。

今回我々は、移植細胞の候補として、骨髄間質細胞、骨髄由来単核球細胞を挙げた。

(1) ラット盲腸結紮穿孔 (cecal ligation and puncture; CLP) による敗血症モデルに対し骨髄間質細胞を経静脈的に移植することにより、細胞移植治療による生存率への影響、臓器障害改善効果、サイトカイン・ケモカイン制御効果、血管内皮細胞保護効果を評価する。

(2) 幹細胞 niche の維持には血管内皮細胞機能が非常に重要な役割を担っていることが明らかになってきている。過大侵襲下の幹細胞機能異常が誘導されるメカニズムとして血管内皮細胞機能異常が大きく関与していると考えられる。細胞移植治療による臓器保護・再生作用として、血管内を循環する移植

細胞由来の分泌性因子が血管内皮細胞を保護し、ひいては幹細胞 niche を維持して幹細胞を賦活化させるのではないかと推測した。このため、敗血症・多臓器不全環境下に置かれた血管内皮細胞環境を *in vitro* assay で疑似化し、そこに骨髄間質細胞を非接触性に共培養することで、骨髄間質細胞由来分泌性因子の血管内皮細胞への作用を *real-time* PCR 法で検索した。

(3) 重症敗血症における後遺症の一つとして認知機能障害が社会的に問題となっている。我々は lipopolysaccharide (LPS) 投与による敗血症マウスモデルにて、侵襲後に海馬における長期増幅が抑制されることを明らかにした。一方、中枢神経系環境を特徴づける脳脊髄液の主産生期間である脈絡叢上皮細胞のラット脳梗塞モデルへの脳脊髄液内投与は脳保護・再生機能を有することを我々は発表したが、他グループにより脳脊髄液環境の変化が中枢神経系再生応答に重要な役割を果たしていることが示されている。脈絡叢は神経幹細胞が存在する脳室下帯や海馬に近接して脳室内に存在している。全身侵襲に対する脈絡叢上皮細胞の応答が神経幹細胞機能に影響を与えているのではないかと我々は推測した。このため、*in vitro* assay にて脈絡叢上皮細胞に LPS を投与し、神経幹細胞維持に関与する分泌性因子の発現への影響を評価した。

(4) 我々は今までにラットクラッシュ症候群ラットモデルを用いて、局所臓器 (筋) 損傷が遠隔臓器損傷を誘導すること、そのメカニズムとして局所臓器損傷により誘導される DAMPs が全身性炎症反応を誘導すること、この機序に血管内皮細胞損傷が重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。骨髄由来単核球細胞も、幹細胞機能維持に関わる様々な分泌性因子を放出する能力を持っていることが示されている。今回我々は、ラットクラッシュ症候群ラットモデルに対し骨髄由来単核球細胞を静脈内投与することで、その治療効果を評価した。

(5) 全身侵襲下では、内在性幹細胞の賦活制御にかかわる因子群が大きく変動することが予想される。マウス CLP モデルを用いて、各臓器における幹細胞制御因子群の遺伝子発現変動を *real-time* PCR 法により評価した。

## 3. 研究の方法

(1) ラット敗血症モデルに対する骨髄間質細胞移植治療効果の評価

動物は Wistar 雄ラット 10 週齢を用いた。  
\* 敗血症誘導は CLP により行った。麻醉下、小開腹の上盲腸を露出し Bauhin 弁より末梢側の盲腸を絹糸で結紮。結紮部より末梢の盲腸を 18G 針で 4 か所穿孔させ、穿孔部より便が逸出するように指で盲腸を圧迫した後、盲腸を腹腔内へ還納の上、閉腹した。生理食塩水を皮下注してケージに戻した。

\* 移植用の骨髄間質細胞はレシピエントとは別の同種個体（8 週齢）から準備した。脛骨、腓骨から骨髄を採取し、注射針で細胞塊をばらしてセル・ストレイナーに通した上で遠心分離で細胞を回収し、10%FBS 含 MEM を培養液としてCO<sup>2</sup>インキュベーターで増幅させた。コンフルエントが得られ直前で0.25%トリプシン/EDTA を用いて培養細胞を回収し、単細胞に分離した後に継代を行った。第3~4 世代の骨髄間質細胞を移植ソースとした。移植時には、0.25%トリプシン/EDTA を用いて培養細胞を回収し、単細胞に分離した後に、PBS700 μL に対し骨髄間質細胞が 5 x 10<sup>5</sup> 含まれるように調整した。移植細胞の追跡用のマーキングは、移植前に回収した骨髄間質細胞を PKH67 で標識することにより行った。

\* レシピエント動物を CLP2 時間後に再麻酔の上、尾静脈より PBS700 μL に懸濁した 5 x 10<sup>5</sup> 個の骨髄間質細胞を 5 分間かけて注入した（移植群）。コントロール群に対しては、骨髄間質細胞を含まない PBS のみを 700 μL 静注した。

コントロール群と移植群間で以下の比較を行った。

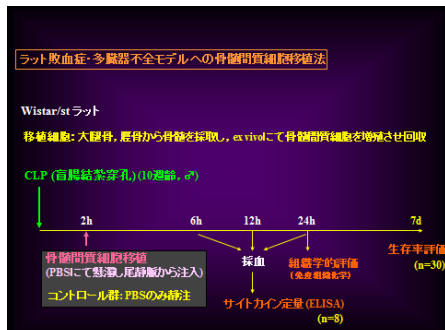
CLP 後、7 日目までの生存率を解析。

CLP 後、独立した個体で 6, 12, 24 時間後に採血し血清を分離。ELISA にて各種サイトカイン、ケモカインを測定。

CLP24 時間後に、4% パルホルムアルデヒドで還流固定を行い、各種臓器を摘出の上、ショ糖で脱水し O.C.T. compound で包埋。クリオスタットにより 10 μm の凍結切片を作成。HE 染色を施行し、臓器損傷を評価。

と同様に作成した凍結切片に対し、血管内皮細胞マーカーである von Willebrand factor (vWF) の発現を、ラット血管内皮細胞特異的抗体である抗 RECA-1 抗体、対比染色として DAPI 核染色と共に免疫組織化学的に評価。

と同様に作成した凍結切片に対し、PKH67 で標識した移植細胞を免疫蛍光顕微鏡で追跡。



(2) 血管内皮細胞に対する骨髄間質細胞分泌性因子の影響（非接触性共培養実験）

敗血症下過大侵襲対における血管内皮細胞環境を *in vitro* 実験で疑似化し、骨髄間質細胞を非接触性に共培養することで、骨髄間質細胞

由来分泌性因子の血管内皮細胞に対する影響を real-time PCR で評価した。

\* 血管内皮細胞は human lung microvascular endothelial cells (HMVEC) を用いた。

\* Wistar ラット (雄) 8 週齢の脛骨、腓骨から骨髄を回収し、単細胞に分離した後に、10%FBS 含 MEM 下で dish 上に接着性に培養して増殖させた。第3 世代の BMSC を共培養実験開始時まで凍結保存した。

共培養実験は transwell システムを用いて行った。あらかじめ、well の bottom に HMVEC を EGF, VEGF, FGF, IGF-1 添加 EBM2 (5%FBS) 下でコンフルエントに増殖させた。共培養開始直前には、HMVEC に対して、成長因子を添加せずに FBS の濃度を 0.5% に落とした EBM2 下で 6 時間の pre-conditioning を行った。基礎となる培養液はこのままとし、共培養時に単細胞に分離してある骨髄間質細胞 (BMSC) を transwell 上に静置した。共培養開始時には、10 μg/mL の LPS の投与、± 1% の低酸素侵襲を加えた。コントロール群は、transwell 上に BMSC を投与しないもの (非共培養) とした。即ち、LPS (-), hypoxia (-), BMSC (-), LPS (+), hypoxia (-), BMSC (+), LPS (-), hypoxia (+), BMSC (-), LPS (+), hypoxia (+), BMSC (-), LPS (+), hypoxia (+), BMSC (+) の計 6 群を用意した。

pre-conditioning 開始から 24 時間後 (共培養開始から 18 時間後) に HMVEC を回収し total RNA の抽出・精製を行った。cDNA 作成後、real-time PCR にて、各群における遺伝子発現量を、-actin を内在性コントロールとして半定量化した。



(3) 脈絡叢上皮細胞由来神経幹細胞賦活因子群の LPS に対する応答

神経幹細胞を持つ脳室下帯、海馬に近接して存在する脈絡叢上皮細胞の LPS 投与に対する応答を、神経幹細胞賦活因子発現の観点から培養系にて評価した。同時に骨髄間質細胞を非接触性に共培養することで、その応答性がどのように変化するかを評価した。

Wistar ラット雄 4 週齢の側脳室及び第 4 脳室から採取した脈絡叢を 2% pronase を用いてばらし、24well プレート内で DMEM / 10%FBS を用いて 80% コンフルエントになるまで増殖させた (初日は培養液に AraC を加えて selection を図った)。その後、培養液を DMEM

のみとして、脈絡叢上衣細胞の機能的分化を行った。同培養系に LPS を投与する群、投与しない群、LPS 投与 + 骨髄間質細胞非接触性培養群を作成し、24 時間後に脈絡叢上衣細胞から RNA を抽出して、神経幹細胞賦活因子群の発現を real-time PCR 法にて検索した。

#### (4) ラットクラッシュ損傷モデルに対する骨髄由来単核球細胞移植の治療効果評価

全身麻酔下にラットを仰臥位とし、両後脚の虚血には専用器具を用いてそれぞれ計 3.0kg で圧迫した。圧迫時間は両後脚とも 6 時間とした。圧迫開始時から左外頸静脈ルートより生理食塩水 (1ml/kg/h) を持続投与した。圧迫解除 1 時間前 (圧迫開始から 5 時間後) からは大量輸液 (生理食塩水 10ml/kg/h) を持続投与した。圧迫解除後も 3 時間大量輸液を継続した。圧迫解除 3 時間後 (大量輸液開始 4 時間後) に左外頸静脈ルートを抜去し、ラットをケージに戻した。

骨髄由来単核球細胞は別個体のラットの脛骨、腓骨の骨髄を採取の上、Ficoll 法により単核球分画を抽出・精製して移植ソースとした。上述外頸静脈ルートより、1mL の PBS に懸濁した  $1 \times 10^7$  個の細胞を圧迫解除直後に注入した。コントロール群は、PBS のみを静注したものとした。Sham 群は、上述手技において圧迫、細胞移植をしないものとした。各 3 群間で、以下を評価した。

7 日目生存率

圧迫解除 3, 6, 24 時間後の血清サイトカイン値

圧迫解除 3 時間後の組織学的肺損傷 (HE 染色)

#### (5) マウス CLP モデルにおける幹細胞制御因子群の発現変動

マウス CLP モデル作成後 6, 12, 24 時間後に、独立した個体を用いて RNA, 蛋白を回収、精製した。各々、real-time PCR, Western blotting にて、幹細胞制御因子群の発現変動を解析した。

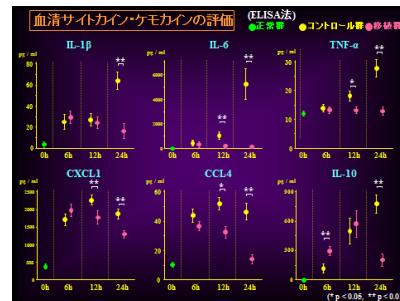
### 4. 研究成果

#### (1) ラット敗血症モデルに対する骨髄間質細胞移植治療効果の評価

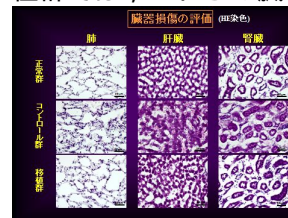
生存率：本 CLP 侵襲における 7 日目のコントロール群における生存率は 18% であった。同モデルに骨髄間質細胞を経静脈的に移植することにより、生存率 (48% に上昇) が有意差を持って改善した。

各種血清サイトカイン・ケモカイン：コントロール群においては CLP 侵襲により、炎症性サイトカインである IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , また各好中球、マクロファージに対するケモカインである CXCL1, CCL4 が血清において上昇した。骨髄間質細胞移植により、CLP12 及び 24 時間後において IL-6, TNF- $\alpha$ ,

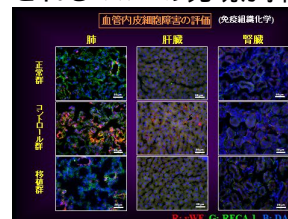
CXCL1, CCL4 の上昇が、24 時間後において IL-1 の上昇が有意に抑制された。興味深いことに、抗炎症性サイトカインである IL-10 は CLP 侵襲で血清濃度が経時的に増加するが、CLP6 時間後に細胞移植群においてコントロール群よりも有意に一過性に発現が増強し、24 時間後にはむしろ減少することが明らかになった。



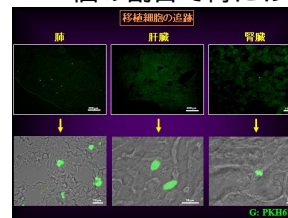
臓器損傷形態学的評価：CLP によって、コントロール群では肺においては炎症細胞浸潤を伴う肺泡隔壁の肥厚、肺泡構造の破壊が、肝臓においては肝細胞の膨化、類洞構造の破壊が、腎においては尿細管周囲間質の炎症細胞浸潤を伴う浮腫が認められた。細胞移植群では、これらの臓器損傷が軽減された。



血管内皮細胞評価：コントロール群において、肺泡毛細血管、肝類洞、腎尿細管周囲血管において vWF の発現が増強していた。細胞移植群では、CLP で血管内皮細胞に誘導される vWF の発現が抑制された。



移植細胞追跡：CLP 損傷から 24 時間 (骨髄間質細胞移植後 22 時間) 後、PKH67 で標識された移植細胞は、そのほとんどは肺に同定された。その一部は肝臓において、数切片に 1~2 個の割合で腎臓にわずかに同定された。

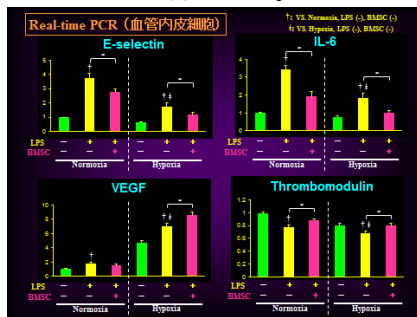


重症敗血症モデルにおいて骨髄間質細胞を経静脈的に移植すると、全身性炎症を軽減しながら生存率を改善させることが分かった。移植された細胞のほとんどは肺に留まって

おり、おそらく骨髄間質細胞から分泌される因子群が血管内皮を保護し、幹細胞 niche を維持することで臓器保護・再生に関与しているのではないかと推測された。

### (2) 血管内皮細胞に対する骨髄間質細胞由来分泌性因子の影響

E-selectin, IL-6 に関しては、酸素正常状態、低酸素状態いずれにおいても、LPS 非投与群に比し LPS 投与群において遺伝子発現が有意に増加し、骨髄間質細胞との共培養によってこれらの発現増強が有意に抑制された。VEGF に関しては、酸素正常状態、低酸素状態いずれにおいても、LPS 非投与群に比し LPS 投与群において遺伝子発現が有意に増加したものの、酸素正常状態では骨髄間質細胞共培養による VEGF 遺伝子発現への影響は認められなかった。一方、低酸素状態では、共培養をすることで、LPS で誘導される VEGF 発現がさらに有意に増加することが明らかになった。Thrombomodulin に関しては、酸素正常状態、低酸素状態いずれにおいても、LPS 非投与群に比し LPS 投与群において遺伝子発現が有意に減少し、骨髄間質細胞との共培養によってこれらの発現減弱が有意に抑制されることが分かった。

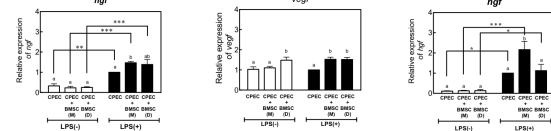


本結果より、敗血症に対する骨髄間質細胞移植により、血管内皮細胞における E-selectin の発現を抑制して白血球の接着を阻止し、その後生じる白血球の各組織への浸潤による臓器傷害を改善する効果が発揮されることを示唆している。また、共培養によって血管内皮細胞における IL-6 産生が抑えられることより、PAMPs が血管内皮細胞の PRRs に結合することで誘導される炎症反応経路が、骨髄間質細胞由来分泌性因子により阻害されるものと考えられる。低酸素環境下では、LPS 投与による血管内皮細胞の VEGF 発現上昇が骨髄間質細胞の存在下で増強した。興味深いことに、この現象は正常酸素状態では認められない。骨髄間質細胞は、VEGF の発現を増強することによって低酸素侵襲による血管内皮を保護するとともに組織再生に必要な血管新生を促す作用があるのではないかと推測される。また、骨髄間質細胞の存在下で血管内皮細胞の Thrombomodulin 発現が増強することが明らかになったが、骨髄間質細胞が積極的に血管内皮を保護する作用を有しているものと考えられる。これらの血管

内皮細胞に対する骨髄間質細胞の保護作用により、生体侵襲で打撃を受ける幹細胞 niche が正常化し、臓器再生を促すのではないかと考えられる。

### (3) 脈絡叢上皮細胞由来神経幹細胞賦活因子群の LPS に対する応答

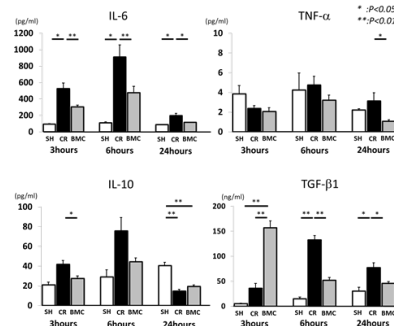
脈絡叢上皮細胞培養系に LPS を投与すると、NGF, HGF の遺伝子発現が有意に上昇するが、VEGF の発現には影響を与えないことが示された。脈絡叢上皮細胞と骨髄間質細胞を非接触性に共培養すると、LPS の無い状態でも脈絡叢上皮細胞の NGF, VEGF の発現が増強し、LPS 侵襲下では、すべての因子の遺伝子発現が有意に誘導されることが明らかになった。全身侵襲に反応して、脈絡叢上皮細胞が神経幹細胞を賦活化するために栄養因子群の分泌を増強することが示唆された。ただし、過大侵襲においてはこの効果が相対的に弱く、結果的に敗血症性脳症を完成させてしまうものと考えられる。骨髄間質細胞移植は、脳保護的に働く脈絡叢上皮細胞の機能を増強し、神経幹細胞を賦活化することで全身侵襲に伴う脳症を改善させる効果があるのではないかと推測した。



### (4) ラットクラッシュ損傷モデルに対する骨髄由来単核球細胞移植の治療効果評価

生存率：骨髄由来単核球細胞を移植することにより、ラットクラッシュ損傷モデルにおける 7 日目生存率が有意に改善することが示された。

全身性炎症反応：クラッシュ損傷により、損傷 3, 6, 24 時間後の血清 IL-6 が有意に増加し、細胞移植によりこれらの増加が有意に抑制された。クラッシュ損傷による TNF- $\alpha$  の誘導は明らかでなかったが、24 時間後にはコントロール群に比し移植群で有意に血清 TNF- $\alpha$  が低値を示した。抗炎症性サイトカインとして、細胞移植に対する IL-10 発現に対する影響は認められなかったが、移植後 3 時間に一過性に有意に細胞移植により血清 TGF- $\beta$ 1 値がコントロール群に比し増強した。



組織学的肺損傷：クラッシュ損傷により

誘導される炎症細胞浸潤を伴う肺胞隔壁の浮腫が、細胞移植により軽減した。

クラッシュ損傷に対し骨髄由来単核球細胞を経静脈的に投与することで、全身性炎症、肺損傷を抑制しながら生存率を改善されることが示された。その作用機序に関して、移植細胞から TGF- $\beta$  が侵襲個体環境に应答して分泌され、抗炎症として働くためと推測される。TGF- $\beta$  は幹細胞を侵襲から保護したり賦活化する作用もあり、全身侵襲に対する内在性幹細胞保護・賦活治療として骨髄由来単核球細胞移植治療も有望であると考えられた。

(5) マウス CLP モデルにおける幹細胞制御因子群の発現変動

CLP 損傷後、内在性幹細胞の維持、増殖、分化を制御する因子群が有意に変動することが明らかになった(後日データ公表)。全身侵襲において、内在性幹細胞の侵襲応答が、その後の損傷臓器再生に影響を与えることが示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3 件)

Yamakawa K., Matsumoto N., Imamura Y., Muroya T., Yamada T., Nakagawa J., Shimazaki J., Ogura H., Kuwagata Y., and Shimazu T.: Electrical vagus nerve stimulation attenuates systemic inflammation and improves survival in a rat heatstroke model. PLoS One 2013; 8: e5672, 査読有, DOI: 10.1371/journal.pone.0056728

Shimazaki J., Matsumoto N., Ogura H., Muroya T., Kuwagata Y., Nakagawa J., Yamakawa K., Hosotsubo H., Imamura Y., and Shimazu T.: Systemic involvement of HMGB1 and therapeutic effect of anti-HMGB1 antibody in a rat model of crush injury. Shock 2012; 37: 634-638, 査読有, DOI: 10.1097/SHK.0b013e31824ed6b7

Imamura Y., Wang H., Matsumoto N., Muroya T., Shimazaki J., Ogura H., and Shimazu T.: Interleukin-1 causes long-term potentiation deficiency in a mouse model of septic encephalopathy. Neuroscience 2011; 187: 63-69, 査読有, DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.04.063

[学会発表](計 7 件)

兼清健志: 骨髄間質細胞により発現が誘導される脈絡叢上皮細胞由来の神経再生因子の同定. 第 119 回日本解剖学会総会(下野) 2014 年 3 月 29 日

Nakagawa J.: Transplantation of bone marrow-derived mononuclear cells can improve the survival rate and suppress the inflammatory

response in a rat crush injury model. the 34th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine (Brussels, Belgium): 18th Mar, 2014

松本直也: 敗血症に対する新治療戦略: 骨髄間質細胞移植による血管内皮細胞保護(パネルディスカッション). 第 50 回日本腹部救急医学会総会(東京) 2014 年 3 月 7 日

Matsumoto N.: The effect of bone marrow stromal cell transplantation on endothelial protection against a rodent model of sepsis. the 7th Asian Conference on Emergency Medicine (Tokyo, Japan): 24th Oct, 2013

中川淳一郎: クラッシュ症候群における病態解明と新たな治療戦略. 第 27 回日本外傷学会(久留米) 2013 年 5 月 23 日

松本直也: 重症敗血症に対する新たな抗炎症治療の開発(骨髄間質細胞移植, 脳症への IL-1ra 治療). (シンポジウム) 第 39 回日本救急医学会(東京) 2011 年 10 月 18 日

Matsumoto N.: Analysis of anti-inflammatory effects of bone marrow stromal cell transplantation against a rat polymicrobial sepsis model. the 34th Annual Conference on Shock (Norfolk, USA): 12th June, 2011

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

松本 直也 (MATSUMOTO, Naoya)

大阪大学・医学部附属病院・助教

研究者番号: 5 0 3 5 9 8 0 8

##### (2) 研究分担者

嶋津 岳士 (SHIMAZU, Takeshi)

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 5 0 1 9 6 4 7 4

##### (3) 研究分担者

鍬方 安行 (KUWAGATA, Yasuyuki)

大阪大学・大学院医学系研究科・招へい教授

研究者番号: 5 0 2 7 3 6 7 8

##### (4) 研究分担者

塩崎 忠彦 (SHIOZAKI, Tadahiko)

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号: 6 0 2 7 8 6 8 7

##### (5) 研究分担者

小倉 裕司 (OGURA, Hiroshi)

大阪大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号: 7 0 3 0 1 2 6 5

##### (6) 研究分担者

田崎 修 (TASAKI, Osamu)

長崎大学・大学病院・教授

研究者番号: 9 0 3 4 6 2 2 1