

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293244

研究課題名(和文) 間葉系幹細胞動員因子HMGB1の皮膚恒常性維持機構解明と皮膚難病治療への応用

研究課題名(英文) Study for mechanism of maintaining cutaneous homeostasis by HMGB1-induced mesenchymal stem cell mobilization from bone marrow, and application for treating intractable skin diseases.

研究代表者

玉井 克人 (Tamai, Katsuto)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・寄付講座教授

研究者番号：20236730

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、生体組織、特に生体皮膚の恒常性維持メカニズムにおけるHMGB1の役割と皮膚難病治療への応用について検討した。その結果、1) 壊死組織から放出されたHMGB1は細胞膜上のプロテオグリカンであるシンディカンに結合してプールされ、組織障害に伴うプロテオグリカンの分解時に放出されること、2) 放出されたHMGB1は骨髄内間葉系幹細胞表面に発現する受容体に結合して血中に動員すること、3) 血中動員された間葉系幹細胞はSDF-1/CXCR4メカニズムで壊死組織周囲に集積すること、4) 壊死組織周囲に集積した間葉系幹細胞は強い抗炎症効果、瘢痕抑制効果、組織再生誘導効果を発揮することが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated role of HMGB1 for regulating cutaneous homeostasis, and possibility of HMGB1 application for treating intractable skin diseases. In summary, we clarified following mechanisms; 1) necrotic tissue-derived HMGB1 binds to proteoglycan "syndecan" to be pooled on the cell surface and released when injury occurs, 2) released HMGB1 in the circulation binds to the receptor on the cell membrane of bone marrow mesenchymal stem cells (MSCs) and mobilize them into the circulation, 3) the mobilized MSCs in the circulation target the injured/necrotic tissues by SDF-1/CXCR4 axis generated on the vascular endothelial cell surface, and 4) the mobilized MSCs in the injured tissue then suppress inflammation, reduce scar formation, and induce tissue regeneration.

研究分野：皮膚科学、再生医学、遺伝子治療学

キーワード：HMGB1 骨髄間葉系幹細胞 血小板増殖因子受容体 表皮水疱症 強皮症 再生誘導医療

1. 研究開始当初の背景

N 末端に分泌シグナル配列を持たない核内非ヒストン性クロマチン構造制御蛋白である HMGB1 が、組織損傷時に壊死細胞から受動的に放出されること、さらに炎症性サイトカイン刺激や LPS 刺激によりマクロファージや樹状細胞から能動的に分泌されることが明らかになって以来、分泌蛋白 HMGB1 の機能研究が精力的に進められている。その結果、壊死細胞由来因子や病原体由来因子と結合した HMGB1 は Toll 様受容体 (TLR) に結合して自然免疫を強く活性化させること、一方壊死細胞由来因子や病原体由来因子と結合しない遊離 HMGB1 は TLR 刺激を抑制的に制御するとともに、局所組織内に存在する組織幹細胞を活性化することが示されている。即ち、分泌蛋白 HMGB1 は、損傷組織や感染組織において病態の初期に強く炎症反応を喚起して壊死組織や感染組織を除去することにより損傷組織のリモデリングを促進し、一方周囲の健全組織への炎症波及を抑制的に制御しつつ組織幹細胞を活性化し、損傷組織の再生を誘導していると考えられる。近年申請者は、皮膚基底膜部接着分子の先天性欠損により日常生活の軽微な外力で表皮剥離、水疱・潰瘍形成を来す遺伝性水疱性皮膚疾患「表皮水疱症」の皮膚再生機序における骨髓由来細胞の寄与に関する研究を進め、骨髓細胞移植が表皮水疱症治療に有効であること、表皮水疱症の剥離表皮が血中に大量放出する HMGB1 が骨髓内血小板増殖因子受容体 (PDGFR α) 陽性細胞を血中動員し、損傷部皮膚へ特異的に集積させて皮膚再生を促進していることを世界で初めて見出し報告した (Am J Pathol 2008, PNAS2011)。一方、PDGFR α は骨髓内間葉系幹細胞の特異マーカーであること、PDGFR α 陽性骨髓間葉系幹細胞は骨、軟骨、脂肪など中胚葉性細胞への分化能に加えて、神経や表皮など外胚葉性細胞への分化能を併せもつことが他のグループにより明らかにされている (Cell 2006, JEM2007)。また、間葉系幹細胞は抗炎症作用・抗免疫作用を持つ因子やマトリックス分解酵素を産生・分泌して抗炎症作用、線維化抑制作用を発揮することが明らかとなり、移植片対宿主反応 (graft versus host disease, GVHD) や肝硬変治療などへの臨床応用が進められている。以上の申請者および他グループによる基礎及び臨床研究成果から、HMGB1 は核内クロマチン構造制御、炎症・免疫反応制御、幹細胞機能制御という 3 つの異なるメカニズムにより生体組織の恒常性を維持している極めて重要な分子であると言える。

2. 研究の目的

High mobility group box 1 (HMGB1) は、核内クロマチン蛋白としての遺伝子発現制御機能、サイトカインとしての炎症・免疫制御

機能、成長因子としての幹細胞活性化機能を併せ持ち、組織の損傷時に壊死組織や病原体を除去しつつ、組織のリモデリング・再生を誘導することにより生体組織の恒常性を維持している。最近申請者は、遺伝性水疱性皮膚難病である表皮水疱症の剥離表皮内壊死組織から血中に大量放出される HMGB1 が骨髓内間葉系幹細胞を刺激して血中動員し、表皮壊死巣特異的に集積させて、間葉系幹細胞の持つ抗炎症作用、組織再生作用により損傷皮膚の再生を誘導していることを世界で初めて見出し報告した (PNAS 2011)。本研究では、HMGB1 による間葉系幹細胞動員を介した生体皮膚恒常性維持機構に関わる分子基盤を解明すると共に、得られた成果を基にして新しい皮膚疾患治療薬開発へと橋渡しすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 損傷皮膚からの HMGB1 放出メカニズム解明研究

表皮水疱症モデルマウスの剥離表皮を用いた HMGB1 放出動態解析結果から、剥離表皮からの HMGB1 放出量の時間的推移は損傷数分後と数時間後の 2 峰性ピークを持つことが示された (PNAS2011)。後者のピークは他の核内蛋白の溶出と同様のタイミングであることから、壊死表皮からの受動的 HMGB1 放出であることが示された。しかし、前者のピークは表皮剥離後 5 分前後と極めて早いタイミングであったことから、細胞壊死以外の放出メカニズムが予想された。一方、マウス切除皮膚片から抗凝固蛋白アンチトロンビン III (ATIII) が HMGB1 とほぼ同時に早期放出されたこと (PNAS2011)、ATIII は生体内でヘパリン硫酸プロテオグリカンであるシンデカンと結合して血管内皮細胞上にプールされていること、HMGB1 も ATRIII と同様にヘパリン結合蛋白であることなどの事実から、表皮細胞から分泌された HMGB1 が細胞表面に発現するヘパリン硫酸プロテオグリカンであるシンデカンやグリピカンと結合して細胞表面にプールされ、損傷刺激により放出される生体内メカニズムの存在を想起し、以下の実験により証明する。

1) 皮膚組織内における細胞外局在 HMGB1 の評価：マウスおよびヒト皮膚組織における HMGB1 の局在を、共焦点レーザー顕微鏡を用いて 3 次元的に観察する。また、K5 プロモーター/GFP 融合 HMGB1 トランスジェニックマウスを作成して GFP 融合 HMGB1 を未分化表皮細胞特異的に発現させた後、GFP 蛍光を指標に HMGB1 の生体マウス皮膚内局在変化を健全マウスおよび皮膚損傷マウスで二光子レーザー顕微鏡を用いて比較検討する。

2) 生体皮膚における HMGB1 とヘパリン硫酸プロテオグリカンの結合評価：マウス剥離皮膚を生理食塩水に浸した後、数分以内に生理

食塩水中に放出される HMGB1 とヘパラン硫酸プロテオグリカン（シンデカンあるいはグリピカン）との結合を免疫沈降 /Western blotting により検討する。

3) 損傷皮膚からの HMGB1 早期放出メカニズムの解明: 免疫沈降により剥離皮膚から早期放出される HMGB1 とシンデカンやグリピカンとの結合を確認後、皮膚特異的ヘパラン硫酸プロテオグリカン・ノックアウトマウス剥離皮膚からの早期 HMGB1 放出量変化を野生型マウス皮膚と比較検討する。ヘパラン硫酸プロテオグリカン結合性 HMGB1 の損傷皮膚からの早期放出メカニズムとして、組織損傷により活性化されるトロンピンやプラスミンによるヘパラン硫酸プロテオグリカン・コア蛋白分解機序が予想される。そこで、マウスにトロンピン抑制因子（ヘパリン）やプラスミン抑制因子（メシル酸ナファモスタット）を投与した後に、その剥離皮膚からの HMGB1 早期放出抑制効果を検討する。また、マウス皮膚にプラスミン活性化因子（tPA）を投与した後に血中 HMGB1 濃度変化を経時的に測定すると共に、血中 HMGB1 とヘパラン硫酸との結合を確認する。

(2) HMGB1 による骨髄間葉系幹細胞の血中動員メカニズム解明研究

HMGB1 の受容体として終末糖化産物受容体（receptor for advanced glycation end products, RAGE）および TLR4 が良く知られている。しかし我々は、RAGE のノックダウンや TLR4 機能喪失変異が骨髄由来間葉系幹細胞の遊走活性に影響を与えないことを、ポイデンチャンバーを用いた遊走活性評価により明らかにしている（PNAS2011）。さらに、RAGE や TLR4 ノックアウトマウスも HMGB1 投与による PDGFR α 陽性間葉系幹細胞の血中増加機序が維持されていること、また RAGE や TLR への結合ドメインを欠失させた HMGB1 変異体投与でも PDGFR α 陽性間葉系幹細胞の血中増加が得られる（unpublished data）ことから、HMGB1 による骨髄間葉系幹細胞の血中動員は RAGE や TLR 以外の受容体を介していることが予想される。以下の実験によりその仮説を証明し、HMGB1 による骨髄間葉系幹細胞の血中動員メカニズムを解明する。

1) 骨髄間葉系幹細胞表面に発現する新たな HMGB1 受容体同定: 骨髄間葉系幹細胞膜蛋白を RAGE および TLR 結合ドメイン欠失 HMGB1 と架橋した後に抽出し、抗 HMGB1 抗体で免疫沈降して得られた細胞膜蛋白を SDS-PAGE により分画し、銀染色により検出された HMGB1 結合性膜蛋白を質量分析により解析することにより新たな HMGB1 受容体蛋白を同定する。

2) 新規 HMGB1 受容体ノックアウトマウスの作成: 新規 HMGB1 受容体の PDGFR α 陽性細胞特異的かつ doxycycline 誘導性ノックアウトマウスを作成し、その骨髄細胞を致死量放射線照射した野生型マウスに移植して骨髄内細

胞を置換する。次いで、doxycycline 投与により PDGFR α 陽性骨髄細胞特異的に HMGB1 受容体をノックアウトした後、HMGB1 を静脈内投与し血中 PDGFR α 陽性細胞増加作用への影響を検討する。

3) 新規 HMGB1 受容体による骨髄間葉系幹細胞シグナル伝達機構解明: 新規 HMGB1 ノックアウトマウス由来骨髄間葉系幹細胞と野生型マウス由来骨髄間葉系幹細胞における遺伝子発現プロファイルを次世代高速シーケンスによる transcriptome 解析により比較検討し、HMGB1 による骨髄間葉系幹細胞の血中動員機序に関わる分子基盤を解明する。

(3) 末梢循環間葉系幹細胞の損傷皮膚特異的集積メカニズム解明研究

過去に我々は、骨髄由来末梢循環性間葉系幹細胞の表面にケモカイン SDF-1 α の受容体 CXCR4 が発現し、損傷組織への遊走に血管内皮細胞由来 SDF-1 α が寄与していることを報告している（Stem Cells 2007）。一方、最近他のグループにより、HMGB1 が SDF-1 α と結合することで、SDF-1 α の CXCR4 への結合が安定化することが報告された。即ち、末梢循環性間葉系幹細胞の損傷皮膚特異的集積メカニズムに HMGB1/SDF-1 α /CXCR4 メカニズムが寄与していることが予想され、以下の実験により検証する。

1) 損傷皮膚における SDF-1 α の発現動態解析: SDF-1 α 遺伝子座のプロモーター下流に GFP 遺伝子を挿入した SDF-1 α /GFP ノックインマウスに皮膚損傷（皮弁）作成後、GFP 発現変化を 2 光子レーザー顕微鏡およびリアルタイム PCR で経時的に評価し、皮膚損傷刺激後の SDF-1 α 発現動態を解析する。

2) 末梢循環間葉系幹細胞の損傷皮膚特異的集積機序における HMGB1 と SDF-1 α の協調作用評価: マウス剥離皮膚から放出される HMGB1 に対する SDF-1 α 結合の有無を、免疫沈降法により検討する。また、SDF-1 α 結合性 HMGB1 と非結合性 HMGB1 のそれぞれを用いて、ポイデンチャンバー法による骨髄間葉系幹細胞遊走活性を評価する。

(4) HMGB1 の間葉系幹細胞動員活性を利用した皮膚疾患治療効果の検証

上述した研究により HMGB1 血中投与により骨髄内から末梢循環に動員される間葉系幹細胞の皮膚再生誘導メカニズムを解明しつつ、種々の皮膚疾患モデルに対する HMGB1 またはその骨髄間葉系幹細胞動員活性ドメインペプチド投与による治療効果を検証する。

1) HMGB1 一次構造中の骨髄間葉系幹細胞動員活性ドメインの決定: HMGB1 を種々の長さに欠失変異させた HMGB1 変異体を作成し、骨髄間葉系幹細胞の遊走活性およびマウス骨髄から血中への動員活性を指標にして、HMGB1 の骨髄間葉系幹細胞動員活性ドメイン

を決定する。

2) HMGB1 およびその骨髄間葉系幹細胞動員活性ドメイン血中投与による皮膚疾患治療効果検証: 糖尿病性皮膚潰瘍モデルマウス、プレオマイシン誘導性強皮症モデルマウス、接触性皮膚炎モデルマウス、アトピー性皮膚炎モデルマウスなどに HMGB1 またはその骨髄間葉系幹細胞動員活性ドメインペプチドを血中投与し、皮膚病変部位に骨髄間葉系幹細胞を集積させることにより、骨髄間葉系幹細胞の持つ抗炎症・抗免疫作用、線維化抑制作用、組織再生作用の出現をコントロール群と比較し、HMGB1 の皮膚疾患治療効果を検証する。

4. 研究成果

(1) 損傷皮膚からの HMGB1 放出メカニズム解明研究

表皮細胞から分泌された HMGB1 が細胞表面に発現するヘパラン硫酸プロテオグリカンと結合して細胞表面にプールされ、損傷刺激により放出される生体内メカニズムの存在を想起し、以下の実験により検証した。具体的には、マウス剥離皮膚を生理食塩水に浸したのち、数分以内に生理食塩水中に継時的に放出される HMGB1 とヘパラン硫酸プロテオグリカン(シンデカンあるいはグリピカン)との結合を免疫沈降/ウエスタン・プロットイングにより検証した。その結果、マウス剥離表皮から放出される HMGB1 の継時的变化とシンデカン放出の継時的变化は一致すること、HMGB1 はシンデカンと直接結合していることが明らかとなった。

(2) HMGB1 による骨髄間葉系幹細胞の血中動員メカニズム

HMGB1 の受容体として終末糖化産物受容体(receptor for advanced glycation end products; RAGE) および TLR4 が良く知られている。しかし、RAGE や TLR4 ノックアウトマウスも HMGB1 による PDGFR α 陽性間葉系幹細胞の血中増加機序が維持されていることから、HMGB1 による骨髄間葉系幹細胞の血中動員は RAGE や TLR 以外の受容体を介していることが予想される。そこで、骨髄間葉系幹細胞膜蛋白を RAGE および TLR 結合ドメイン欠失 HMGB1 と架橋した後に抽出し、抗 HMGB1 抗体で免疫沈降して得られた細胞膜蛋白を SDS-PAGE により分画し、銀染色により検出された HMGB1 結合性膜蛋白を質量分析により解析した。その結果、RAGE および TLR とは異なる HMGB1 受容体蛋白が同定された。さらに、同定された新規 HMGB1 受容体を PDGFR α 陽性細胞特異的にノックアウトするマウスを作成した。その結果、HMGB1 新規受容体ノックアウトマウスでは、大腿骨が短縮し、かつ造血機能が低下することが明らかとなった。

(3) 末梢循環間葉系幹細胞の損傷皮膚特異的集積メカニズム解明研究

HMGB1 静脈内投与により、骨髄から末梢血中に動員される骨髄間葉系幹細胞表面にケモカイン SDF-1 の受容体 CXCR4 発現が誘導されること、HMGB1 により骨髄から末梢血中に動員された CXCR4 陽性間葉系幹細胞は、壊死組織周囲の阻血性血管内皮細胞が放出するケモカイン SDF-1 との相互作用により損傷組織特異的な集積が誘導されること、SDF-1/CXCR4 相互作用に対するアンタゴニストである AMD3100 を同時に投与することにより骨髄由来間葉系幹細胞の損傷組織特異的集積が有意に抑制されることが明らかとなった。

(4) HMGB1 の間葉系幹細胞動員活性を利用した皮膚疾患治療効果の検証

骨髄由来間葉系幹細胞の皮膚における作用機序に関し、炎症抑制作用、線維性瘢痕抑制作用、基底膜成分産生作用について、各々アレルギー性接触皮膚炎マウスモデル、プレオマイシン皮下投与による強皮症マウスモデル、VII 型コラーゲン低形成表皮水疱症モデルマウスに対する HMGB1 投与により検証した。その結果、アレルギー性接触皮膚炎モデルマウスに対する HMGB1 静脈内投与実験では、皮膚炎症部位へ集積した骨髄由来間葉系幹細胞が抗炎症分子 TSG-6 を発現して接触性皮膚炎症状を著名に改善すること、プレオマイシン皮下投与強皮症モデルマウスに対する HMGB1 静脈内投与では骨髄間葉系幹細胞の集積による線維化抑制効果(予防効果)のみならず、完成した線維化組織を分解する治療効果を示した。一方、HMGB1 の骨髄間葉系幹細胞血中動員活性ドメイン(KO12 ドメイン)を探索し、TLR 結合ドメインや RAGE 結合ドメインとは異なる N 末端領域に存在することを明らかにした。そこで、KO12 ドメインペプチドを化学合成し、VII 型コラーゲン低形成表皮水疱症モデルマウスに投与した。その結果、KO12 ペプチド投与群は非投与群と比較して著名な生存率の改善を示し、そのメカニズムとして消化管の瘢痕狭窄症状の軽減が重要であることが明らかとなった。

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 10 件)

Takahashi K, Endo M, Miyoshi T, Tsuritani M, Shimazu Y, Hosoda H, Saga K, Tamai K, Flake AW, Yoshimatsu J, Kimura T. Immune tolerance induction using fetal directed placental injection in rodent models: a murine

model. PLoS One. 2015 Apr 13;10(4): e0123712. doi: 10.1371/journal.pone.0123712. eCollection, 2015.

Aikawa E, Fujita R, Kikuchi Y, Kaneda Y, Tamai K. Systemic high-mobility group box 1 administration suppresses skin inflammation by inducing an accumulation of PDGFR (+) mesenchymal cells from bone marrow. Sci Rep. 2015 Jun 5; 5:11008. doi: 10.1038/srep11008.

Fujita K, Kuge K, Ozawa N, Sahara S, Zaiki K, Nakaoji K, Hamada K, Takenaka Y, Tanahashi T, Tamai K, Kaneda Y, Maeda A. Cinnamtannin B-1 Promotes Migration of Mesenchymal Stem Cells and Accelerates Wound Healing in Mice. PLoS One. 2015 Dec 11;10(12): e0144166. doi: 10.1371/journal.pone.0144166. eCollection 2015.

Iinuma S, Aikawa E, Tamai K, Fujita R, Kikuchi Y, Chino T, Kikuta J, McGrath J, Ishii M, Iizuka H, Kaneda Y. Transplanted bone marrow-derived circulating PDGFR + cells restore type VII collagen in recessive dystrophic epidermolysis bullosa mouse skin graft. J Immunol, 2015; 194: 000-000. doi:10.4049/jimmunol.1400914

Fujita R, Tamai K, Aikawa E, Kikuchi Y, Kaneda Y. Endogenous mesenchymal stromal cells in bone marrow are required to preserve muscle function in mdx mice. Stem Cells, 2015; 33: 962-975.

Moritsugu R, Tamai K, Nakano H, Aizu T, Nakajima K, Yamazaki T, Sawamura D. Functional analysis of the nuclear localization signal of the POU transcription factor Skn 1a in epidermal keratinocytes. Int J Mol Med, 34:539-44.2014 doi: 10.3892/ijmm.2014.1803. Epub 2014 Jun 13.

Umegaki-Arao N, Tamai K, Nimura K, Serada S, Naka T, Nakano H, Katayama. Karyopherin Alpha2 Is Essential for rRNA Transcription and Protein Synthesis in Proliferative Keratinocytes. PLoS One. 8: e76416. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0076416.

Furumoto T, Ozawa N, Inami Y, Toyoshima M, Fujita K, Zaiki K, Sahara S, Akita M, Kitamura K, Nakaoji K, Hamada K, Tamai K, Kaneda Y, Maeda A. Mallotus philippinensis bark extracts promote preferential migration of mesenchymal

stem cells and improve wound healing in mice. Phytomedicine. 2013 Oct 29. pii: S0944-7113(13)00360-7. doi: 10.1016/j.phymed.2013.09.003.d

Kotani M, Kikuta J, Klauschen F, Chino T, Kobayashi Y, Yasuda H, Tamai K, Miyawaki A, Kanagawa O, Tomura M, Ishii M. Systemic Circulation and Bone Recruitment of Osteoclast Precursors Tracked by Using Fluorescent Imaging Techniques. J Immunol. 15; 190: 605-12. 2013. doi: 10.4049/jimmunol.1201345.

Saga K, Tamai K, Yamazaki T, Kaneda Y. Systemic administration of a novel immune-stimulatory pseudovirion suppresses lung metastatic melanoma by regionally enhancing IFN- production. Clin Cancer Res. 19(3):668-79, 2013. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1947.

[学会発表](計 19 件)

玉井克人、皮膚の炎症と再生：表皮水疱症皮膚再生過程における HMGB1 の役割、第 36 回日本炎症・再生学会 2015 年 7 月 22 日、東京 (シンポジウム)

玉井克人、骨髄間葉系幹細胞と損傷組織のクロストーク、シンポジウム 3 幹細胞研究の現状と将来展望、第 124 回日本補綴歯科学会総会、2015 年 5 月 21 日、大宮

玉井克人、骨髄間葉系幹細胞を利用した表皮水疱症治療、第 14 回日本再生医療学会総会 (招待講演) 2015 年 3 月 21 日、横浜

玉井克人、末梢循環性間葉系幹細胞による皮膚炎抑制および組織再生機構、第 78 回日本皮膚科学会東京支部学術大会、2015 年 2 月 22 日、東京

玉井克人、表皮水疱症 update: 基礎と臨床、教育講演 1: 皮膚難病への挑戦 ~ 厚労省皮膚難病研究班からの報告を含めて、第 113 回日本皮膚科学会総会・学術大会 (招待講演) 2014 年 5 月 30 日、京都

玉井克人、表皮水疱症の患者さんから学んだ皮膚とこころの再生メカニズム：皮膚は地球を救う、日本創傷・オストミー・失禁管理学会 (招待講演) 2014 年 5 月 16 日、大宮

玉井克人、表皮水疱症に対する骨髄間葉系幹細胞移植治療の開発、シンポジウム 4 : 組織幹細胞の最前線-基礎から臨床応用まで、第 13 回日本再生医療学会総会、2014 年 3 月 4-6 日、京都

玉井克人、表皮水疱症治療の現状と展望、希少難治性皮膚疾患に関する研究班 平成 25 年度公開シンポジウム、2013 年 12 月 19 日、岡山

玉井克人、皮膚と骨髄のクロストーク：

間葉系幹細胞の体内移動メカニズム解明と治療への応用、第41回日本臨床免疫学会総会 6 学会合同シンポジウム：トランスレーショナル研究と新規治療、2013年11月28日、下関

玉井克人、末梢循環性間葉系幹細胞を利用した皮膚の再生医療、教育講演 1 再生医療、第113回日本皮膚科学会総会・学術大会、2013年6月14日、横浜

Tamai K. Role of HMGB1 in tissue injury: Lesson from epidermolysis bullosa (Invited lecture in the session of regenerative medicine), European Society of Gene and Cell Therapy Annual Meeting, 17-20, September 2015. Helsinki, Finland.

Tamai K. Mesenchymal stromal cell therapy for EB (Invited lecture), Session of epidermolysis bullosa, 23rd World Congress of Dermatology, Jun 9th, 2015. Vancouver, Canada.

Tamai K. Mesenchymal stem cell therapy for epidermolysis bullosa, Educational Lecture 10, The 11th Congress of Asian Society for Pediatric Research, April 18th, 2015. Osaka

Katsuto Tamai, Update on EB Clinical Trial:(Mini-Symposium)on Epidermolysis Bullosa,International EB meeting (招待講演) 2014年5月7日、Albuquerque,USA

Tamai K. Cross-talk mechanism between injured skin and bone marrow: application for regenerative medicine for intractable skin diseases. (Invited lecture), Singapore International Conference on Skin Research. March 2-5th 2014. Biopolis, Singapore.

Tamai K. Mobilization of distant stem/progenitor cells in wound healing. (Invited lecture) 21st Scientific Meeting 2013. FONDATION RENE TOURAINE POUR LA DERMATOLOGIE Au Musee des Moulages de l' Hopital Saint-Louis, 22nd, November, 2013. Paris.

Tamai K. In vivo mobilization of bone marrow mesenchymal stem cells accelerates cutaneous regeneration in epidermolysis bullosa. (invited lecture), ESGCT and SETGYC collaborative congress. October 27th, 2013, Madrid, Spain.

Tamai K. In vivo mobilization of bone marrow mesenchymal stem cells accelerates regeneration of tissue injury. International Symposium of Anatomical Science for Advance in Health and Clinical Therapy, August

27-28, 2013. Sendai

Tamai K. HMGB1 A-box domain activates mobilization of mesenchymal stem cells from bone marrow and accelerates regeneration of injured EB skin. (Satellite Symposium) of the 2013 IID meeting: Genetic Skin Disease-Discovery and Recovery, May 5-7, Dundee, Scotland.

6. 研究組織

(1) 玉井 克人 (TAMAI, Katsuto)

大阪大学・大学院医学系研究科・寄附講座教授

研究者番号：20236730