

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 5 月 24 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461215

研究課題名(和文) 進行性腎障害における免疫調整性マクロファージの機能解析と細胞移入治療効果の検討

研究課題名(英文) Role of immune-regulatory macrophages in progressive kidney disorder; functional analysis and evaluation for therapeutic potency of cell transfusion

研究代表者

坪井 直毅 (Tsuboi, Naotake)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50566958

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は進行性腎障害進展過程における鎮静化させ組織修復を担うalternative activated macrophage(M2) M の進行性腎障害における役割を明らかにすることである。進行性腎障害ヒト腎生検組織での、CD163陽性M2型M 分布局在及び尿中の可溶性CD163排泄の検討から、細胞増殖が高度で活動性の高いループス腎炎(LN)でCD163陽性M2型M が有意に増加し、尿中可溶性CD163排泄がLNのバイオマーカーとなる可能性が示唆された。マウス骨髄細胞あるいはiPS細胞由来マクロファージの半月体形成性腎炎に対する治療効果が確認された。

研究成果の概要(英文)：Alternatively activated M2 macrophages are involved in the resolution of inflammation in animal models of chronic kidney diseases. The aims of this study is to clarify renal distribution and roles of macrophage phenotypes in human and murine progressive kidney disorder, and to evaluate therapeutic potency of transfused M2 macrophages (M2Ms) for animal models with progressive kidney diseases. Histological analysis of renal macrophages and their phenotypes on kidney samples from human progressive kidney disorders and assessment of urinary (u-)sCD163 level clearly demonstrated that glomerular CD163+ M2Ms are the predominant phenotype in the kidneys of lupus patients and that u-sCD163 level can serve as a biomarker for macrophage-dependent glomerular inflammation in human LN. Adoptive transfer of CD206+ M2Ms derived from bone marrow and stimulated with IL-4/IL-13 in murine nephrotoxic glomerulonephritis demonstrated their protective effects for antibody-mediated renal dysfunction.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：マクロファージ 炎症 糸球体腎炎 免疫調整

### 1. 研究開始当初の背景

近年慢性腎機能障害(CKD)対策の重要性が叫ばれ、患者への早期治療介入により、末期腎不全患者の減数に一定の効果が期待される。しかしながら CKD 進展メカニズムを負へ制御する直接的治療法の開発がなされていない現状では、CKD 治療の多くは高血圧、高脂質血症、耐糖能異常への保存的介入に限られる。CKD の発症・進行過程では炎症を起点とする免疫学的機序が不可欠であり、特にマクロファージ(M $\phi$ )は糸球体腎炎や間質性腎炎に留まらず、糖尿病性腎症においても中心的役割を担うことが近年の研究で明らかとなっている。

#### 『M $\phi$ の機能的サブタイプ』

従来から M $\phi$  は自身が産生する炎症性サイトカインによる組織障害惹起のみならず抗原提示細胞としてリンパ球による免疫反応を誘導することが認知されている。近年 M $\phi$  には炎症促進的役割を担う炎症性 M1 型 M $\phi$  以外に、炎症を沈静化させ組織治療を誘導する M2 型 M $\phi$  の存在が新たに定義された。さらに最近では M2 型 M $\phi$  のサブタイプ分類についての議論が盛んである。炎症組織に導入された単球あるいは組織に常在している M $\phi$  は、炎症の強度、時期、障害細胞あるいは炎症組織へ浸潤した他の白血球が産生するサイトカイン、成長因子により機能的に異なる細胞へと分化する。CD163 陽性 M2 型 M $\phi$  は微小環境に存在する IL-4, IL-10 刺激下に抗炎症性サイトカイン IL-10 を強力に産生する抗炎症性 M $\phi$  (M2cM $\phi$ )、CD206 陽性 M2 型 M $\phi$  は TGF などの成長因子刺激で誘導される線維促進 M $\phi$  (M2aM $\phi$ ) だとする報告がなされている。当教室では世界に先駆け IL-4, IL-10 以外にも炎症メディエーターである IL-6 やプロスタグランジン E2(PGE2)が CD163 陽性 M2 型 M $\phi$  への分化誘導因子であるとラット腹腔内 M $\phi$  を用いた実験で証明した(Furuhashi et.al. JASN 2013)。

#### 『M2 型 M $\phi$ の進行性腎障害への関与』

我々は代表的動物実験腎炎モデルである抗基底膜(GBM)抗体型腎炎に脂肪由来幹細胞(ASC)を経静脈的に投与し、ASC の腎炎治療における有用性を動物実験で証明した。ASC 治療群の炎症糸球体には M2 型 M $\phi$  が発現する代表的表面抗原 CD163 陽性、CD206 陽性 M $\phi$  が多数存在しており、M2 型 M $\phi$  数と糸球体障害程度は正の相関を示した。そのため ASC 投与は M2 型 M $\phi$  への形質転換を促進し、腎炎改善に寄与すると結論づけた(Furuhashi et.al. JASN 2013)。

#### 『着想に至った経緯』

M2 型 M $\phi$  の発見と、当教室での実験的腎炎モデルにおける詳細な M $\phi$  プロファイリングから、申請者は誘導因子同定を含む M2 型 M $\phi$  への分化誘導の詳細なメカニズムや、腎障害過程での同細胞の機能解析が、腎機能障害メカニズムを理解するために極めて重要であり、さらに人為的に誘導した M2 型 M $\phi$  投与が腎障害改善をもたらす、患者の予後を大幅に向上するという着想に至った。

### 2. 研究の目的

進行性腎障害の進展過程において、M $\phi$  は炎症、線維化両面で中心的な役割を演じると考えられてきた。M $\phi$  には従来の炎症性古典的 M $\phi$  (M1 型 M $\phi$ ) 以外に、局所炎症制御に働く **alternatively activated M $\phi$  (M2 型 M $\phi$ )** が昨今明らかとなった。M2 型 M $\phi$  は炎症局所のサイトカイン・成長因子濃度や周辺炎症細胞群との相互作用により、さらに機能的に異なるサブタイプへと分化するが、腎障害進展過程における役割については明らかではない。本研究では進行性腎障害進展過程における M2 型 M $\phi$  のサブタイプ別組織局在・機能を解析し、人為的に誘導した M2 型 M $\phi$  の動物モデルへの移入による腎障害改善効果を明らかにする。

### 3. 研究の方法

(1) 進行性腎障害における M2 型 M $\phi$  のサブタイプ別局在および集積時期の組織学的検討:  
2008~2012 に当院及び関連病院の患者の腎組織、血漿、尿で検討した。

① ヒト腎生検サンプルにおける M2 型 M $\phi$  の組織学的検討

各疾患腎生検サンプルを用い、M2 型 M $\phi$  の代表的表面マーカー CD163 について免疫組織染色を行い、糸球体、間質での細胞集積を疾患毎に検討した。

② ループス腎炎(LN)における CD163 陽性 M2 型 M $\phi$  集積と組織学的疾患活動性との関連

LN 患者の組織学的疾患活動性については、NIH histological scoring システムを用い、activity index, chronicity index をそれぞれスコア化し、腎臓組織内 CD163<sup>+</sup>細胞と組織学的疾患活動性の関連を検討した。また CD68、CD163、CD206 のいずれかに対する二重染色を凍結腎切片上で行った。

③ 可溶性 CD163 (sCD163) の LN バイオマーカーとして意義

LN 患者血漿または尿中の sCD163 と既知の biomarker である monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) を ELISA 法で測定。

(2) M2 型 M $\phi$  投与による腎障害改善効果の検討:

① M2 型 M $\phi$  の培養法確立

マウス骨髄細胞を採取し、L929 細胞培養上清を含む DMEM で 7 日間培養、その後 2 日間 IL-4/IL-13、LPS/IFN $\cdot$  により刺激し、それぞれ CD206<sup>+</sup>M2 型 M $\phi$ 、M1 型 M $\phi$  への分化を試みた。得られた細胞は、F4/80、CD206、CD163、CD86 に対するモノクローナル抗体を用い、FACS により表面マーカー発現を検討した。またリアルタイム PCR 法により、TNF $\cdot$ 、IL-12、CD206、Ym1、IL-12、IL-10、iNOS、Arg1、Fizz1 の遺伝子発現を評価した。

② CD206<sup>+</sup>M2 型 M $\phi$  投与によるマウス抗 GBM 型腎炎に対する治療実験

C57BL/6 マウスに Nephrotoxic serum 投与により抗 GBM 型腎炎を惹起。4 日後に骨髄由来 CD206<sup>+</sup>M2 型 M $\phi$ 、M1 型 M $\phi$   $1 \times 10^6$  個を尾静脈よ

り投与し、経過中の尿検体を採取、また適時マウスを屠殺し腎組織、血清サンプルを採取した。得られた腎組織について免疫組織染色や FACS を行い、各白血球分画集積を評価した。また腎ホモジェネートについて ELISA 法、リアルタイム PCR 法によりサイトカインプロファイルを解析した。

### ③経静脈的投与後の CD206<sup>+</sup>M2 型 Mφ の組織局在検討

EGFP トランスジェニック骨髄由来 CD206<sup>+</sup>M2 型 Mφ を腎炎モデルマウスに投与し、0.5hr、24hr 後の肺、肝臓、脾臓、腎臓各臓器における EGFP<sup>+</sup> 細胞数を蛍光顕微鏡下に評価。

### ④M2 型 Mφ による M1 型 Mφ の M2 型形質転換への影響

野生型マウス骨髄細胞由来 M1 型 Mφ と EGFP トランスジェニックマウス由来 M2 型 Mφ を共培養した後に、M1 型 Mφ と EGFP<sup>+</sup>M2 型 Mφ それぞれで FACS、リアルタイム PCR により形質転換を評価。

### ⑤CD206<sup>+</sup>M2 型 Mφ による制御性 T 細胞 (Treg) 誘導能の評価

CD206<sup>+</sup>M2 型 Mφ を抗 CD3/CD28 モノクローナル抗体刺激下に脾臓細胞と共培養し、誘導された Treg 数を M1 型 Mφ、M0 型 Mφ による誘導数と比較した。また腎炎モデルマウス脾臓中の Treg 数を CD206<sup>+</sup>M2 型 Mφ 投与群、非投与群で免疫組織染色、FACS で評価。

### (3) CD163<sup>+</sup>M2 型 Mφ 特異的に除去するトランスジェニックマウス作製と腎障害における機能解析

マウス BAC から CD163 プロモーター領域をクローニングし、下流に luciferase 配列を結合。Mφ cell line (RAW cell) で luciferase assay によりプロモーター活性を検査。各種 deletion mutant 作成により最適な配列を同定し、下流にジフテリアトキシン受容体 (DTR) cDNA (奈良先端研河野憲二研究室から供与) を結合したトランスジェニックコンストラクトを作成する。DTR の発現・機能確認は上記と同じく Mφ cell line へのトランスフェクション系で確認する計画であった。

**(4) CD206<sup>+</sup>M2 型 Mφ の腎障害における機能解析:** 共同研究者富山大学戸邊一之研究室では CD206 発現プロモーターの下流にジフテリアトキシン受容体を結合した遺伝子導入マウス (CD206-DTRTg) を開発した。CD206-DTRTg において腎障害の炎症惹起時あるいは組織線維化過程で、ジフテリアトキシンを投与することにより CD206<sup>+</sup>M2 型 Mφ を除去し、同細胞の腎障害各過程での役割を明らかにする計画であった。

## 4. 研究成果

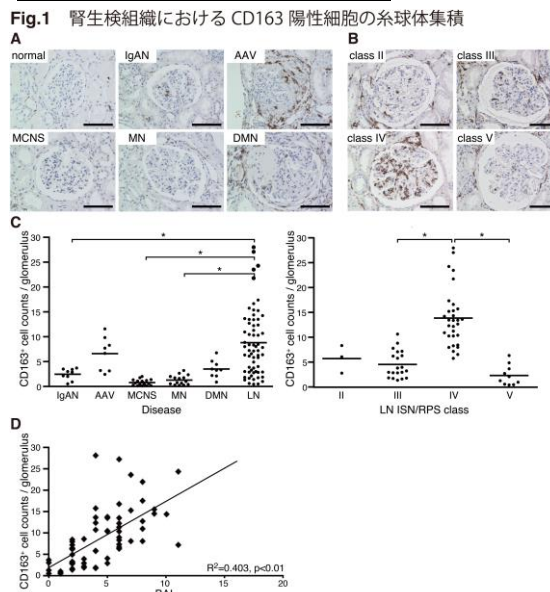
### (1) 進行性腎障害における M2 型 Mφ のサブタイプ別局在および集積時期の組織学的検討

#### ①ヒト腎生検サンプルにおける M2 型 Mφ の組織学的検討

正常腎、IgA 腎症 (IgAN)、ANCA 関連腎炎 (AAV)、微小変化型ネフローゼ (MCNS)、膜性腎症 (MN)、糖尿病 (DMN)、LN の各疾患患者腎生検組織にお

ける CD163 染色では、CD163<sup>+</sup>Mφ の糸球体内集積が AAV、DMN で中等度に、LN で顕著に認められた (Fig. 1A-C)。

### ②ループス腎炎における CD163<sup>+</sup>M2 型 Mφ 集積と組織学的疾患活動性との関連



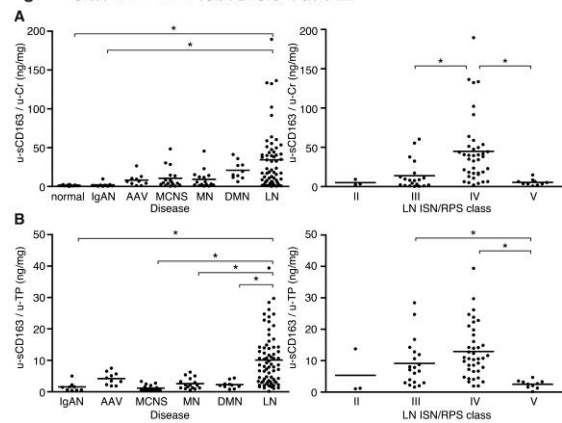
LN 群内における CD163<sup>+</sup>細胞集積数分布は症例によって幅広く、組織的疾患活動性 (BAI) と有意に正相関しており ( $R^2=0.403$ ,  $p<0.01$ )、LN 病理分類上、びまん性増殖性腎炎である classIV 群で特に増加を示した (Fig. 3B-D)。また Mφ マーカーである CD68、CD163 以外の M2 型 Mφ マーカーである CD204 についても免疫染色を行い、各マーカー陽性細胞の糸球体内集積数について検討したところ、いずれも CD68 ( $R^2=0.787$ ,  $p<0.01$ )、CD204 ( $R^2=0.799$ ,  $p<0.01$ )

陽性細胞ともに CD163<sup>+</sup>細胞数と有意な正相関を示した。加えて CD163、CD68、CD204 のいずれか 2 種のマーカーについて凍結切片上で共染色を行ったところ、およそ 6 割以上の Mφ で二種のマーカーが共に陽性となっており、Mφ 形質の生体内での多様性が示唆された。

### ③可溶性 CD163 (sCD163) のループス腎炎バイオマーカーとして意義

CD163 は細胞活性化により表面より分断され可溶性 form をとることが知られている。そのため腎疾患患者では糸球体 Mφ から sCD163 が遊離し、尿中に排泄されることが考えられる。各腎疾患患者で、尿中 sCD163 (u-sCD163) 濃度を測定し、尿中クレアチニン (u-Cr)、タンパク (u-TP) により標準化して検討したところ、糸球体内 CD163<sup>+</sup>細胞集積数における結果と同様に、LN 患者全体で有意な u-sCD163 排泄増加が認められ、増殖性腎炎 classIII, IV で特に顕著であった (Fig. 2)。また U-sCD163 は LN での糸球体内 CD163<sup>+</sup>Mφ 数、BAI と中程度ながら有意な正相関を示した。LN 腎炎の代表的な実験的バイオマーカーである尿中 MCP-1 (u-MCP-1) でも同じ検討を行ったが、LN 疾患間での増

**Fig.2** 可溶性 CD163 の腎疾患毎尿中排泄量



慢性腎炎における増加は u-sCD163 同様認められたものの、CD163 で確認された LN 疾患特異性は消失していた。さらに class III, IV の検出感度を ROC を描出することにより、検討したところ u-MCP-1/u-TP(AUC:0.638)に対し、u-sCD163/u-TP(AUC:0.894)は優れていると判断された。以上より、u-sCD163 は LN に対するバイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。

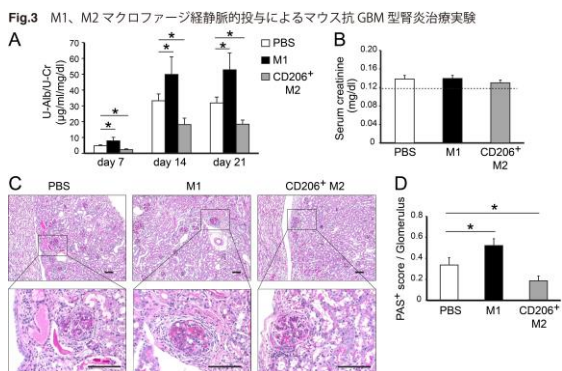
本研究で得られた成果は *Nephrology Dialysis Transplantation* 誌に投稿され、2016 年 4 月に採択、現在 in press である。

**(2) M2 型 Mφ 投与による腎障害改善効果の検討:**

**①M2 型 Mφ の培養法確立**

C57BL/6 マウス骨髄から L929 細胞培養上清液含有 RPMI メディウムで M0 型 Mφ を得たのち、LPS/IFN- $\gamma$ 、IL-4/IL-13 でそれぞれ M1、CD206<sup>+</sup>M2 型 Mφ に分化させる系を確立した (Fig. 6A)。分化させた Mφ を RT-PCR を用いて検討したところ、M1 型 Mφ では TNF $\alpha$ 、IL-12、iNOS、CD206<sup>+</sup>M2 型 Mφ では Ym1、Arg-1、Fizz1 の各 M1、M2 形質特異的遺伝子発現が確認された。

**②CD206<sup>+</sup>M2 型 Mφ 投与によるマウス抗 GBM 型腎炎に対する治療実験**



PBS、M1、CD206<sup>+</sup>M2 型 Mφ を抗 GBM 型腎炎惹起 4 日後にマウス尾静脈から投与し、疾患発症 21 日で動物を屠殺し、尿タンパク (アルブミン尿)、腎機能 (血清クレアチニン)、腎組織の糸球体 PAS 染色陽性部位について検討した (Fig. 3)。本腎炎モデルでは腎機能低下が軽度で且つ不可逆的であるため、血清クレアチニン値では各群で差をみなかったが、CD206<sup>+</sup>M2 型 Mφ 投与はタンパク尿、組織障害を有意に改善させた。また CD206<sup>+</sup>M2 型 Mφ 治療群では糸球体における好中球数、Mφ 数、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>陽性 T リンパ球数集積が有意に改善し、さらには腎における TNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、MCP-1 の各炎症性サイトカイン分泌を

mRNA、タンパク両面で有意に低下させた。一方 M1 型 Mφ 投与は疾患促進に働くことが、CD206<sup>+</sup>M2 型 Mφ 投与と同様の実験系で確認された。

**③経静脈的投与後の CD206<sup>+</sup>M2 型 Mφ の組織局在検討**

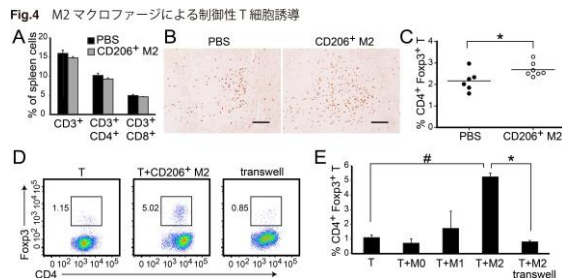
EGFP トランスジェニックマウスから分化誘導した CD206<sup>+</sup>M2 型 Mφ を抗 GBM 型腎炎惹起 4 日後に尾静脈から投与して投与細胞の組織局在を蛍光顕微鏡下に検討した。細胞投与 1, 3 時間後には肺で顕著な、脾臓で中等度の GFP シグナルが検出され、腎臓、肝臓では軽度の EGFP 発現細胞集積が確認された。また細胞投与 24 時間後には検討臓器全てにおいて EGFP<sup>+</sup>細胞集積の減弱が認められた。

**④M2 型 Mφ による M1 型 Mφ の M2 型形質転換への影響**

M1 型 Mφ と EGFP 陽性 CD206<sup>+</sup>M2 型 Mφ を共培養し、それぞれの細胞表面抗原及び mRNA 上の M1、M2 型 Mφ マーカーを評価したところ、CD206<sup>+</sup>M2 型 Mφ が自らの M2 形質を保ちながら、接触する M1 型 Mφ を M2 形質に誘導することが明らかとなった。

**⑤CD206<sup>+</sup>M2 型 Mφ による制御性 T 細胞 (Treg) 誘導能の評価**

CD206<sup>+</sup>M2 型 Mφ を抗 GBM 型腎炎マウスに投与し Day21 で脾臓中 Foxp3<sup>+</sup>Treg を免疫染色で評価したところ細胞治療群で有意な増加がみられた (Fig. 4B, C)。また脾臓から得られた CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 細胞と CD206<sup>+</sup>M2 型 Mφ 共培養による *in vitro* 実験でも、CD206<sup>+</sup>M2 型 Mφ の有意な Treg 誘導能が示されたが、これは transwell で細胞接触を妨げることで消失した (Fig. 4D, E)。



本研究で得られた成果は *Journal of Immunology* 誌に現在投稿中である。

**(3)CD163 陽性 M2 型 Mφ 特異的に除去するトランスジェニックマウス作製と腎障害における機能解析:**

H25 年度に検討した抗基底抗体型腎炎モデルでの糸球体 CD163 染色において有意な陽性細胞がみられなかったことより、当実験計画は中止した。

**(4)CD206<sup>+</sup>M2 型 Mφ の腎障害における機能解析:**

共同研究者富山大学戸邊一之研究室で作成された CD206-DTRTg マウスを当研究室で繁殖したが、ジフテリア投与後の CD206<sup>+</sup>細胞除去効率が、継代するに従い低下し安定しないこと。最終的には繁殖に毎回の体外受精を要する事態となったため本研究計画は中止した。

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 4 件)

1. Endo N, Tsuboi N, Furuhashi K, Shi Y, Du Q, Abe T, Horii M, Imaizumi T, Kim H, Katsuno T, Ozaki T, Kosugi T, Matsuo S, Maruyama S. Urinary soluble CD163 level reflects glomerular inflammation in human lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 in press (査読有)
2. Shi Y, Tsuboi N, Furuhashi K, Du Q, Horinouchi A, Maeda K, Kosugi T, Matsuo S, Maruyama S. Pristane-Induced Granulocyte Recruitment Promotes Phenotypic Conversion of Macrophages and Protects Against Diffuse Pulmonary Hemorrhage in Mac-1 Deficiency. *J Immunol*. 2014 Nov 15;193(10):5129-39. (査読有)
3. Tsuboi N, Maruyama S, Matsuo S, Imai E. A ray of light in the dark: alternative approaches to the assessment and treatment of ischemic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Feb;29(2):228-31. (査読有)
4. Furuhashi K, Tsuboi N, Shimizu A, Katsuno T, Kim H, Saka Y, Ozaki T, Sado Y, Imai E, Matsuo S, Maruyama S. Serum-Starved Adipose-Derived Stromal Cells Ameliorate Crescentic GN by Promoting Immunoregulatory Macrophages. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Mar;24(4):587-603. (査読有)

[学会発表] (計 12 件)

1. Du Q, Tsuboi N, Sugiyama Y, Shi Y, Matsuo S, Maruyama S. Transfused M2 macrophages ameliorate renal injury in murine nephrotoxic serum nephritis. 52<sup>nd</sup> Congress of the European-Renal-Association/European-Dialysis-and-Transplant-Association (ERA-EDTA) (London, UK) 2015. 3. 30.
2. Shi Y, Tsuboi N, Matsuo S, Maruyama S. Mac-1 deficiency exacerbates glomerulonephritis in experimental model of systemic lupus erythematosus. The World Congress of Nephrology 2015 (Cape Town, South Africa) 2015. 3. 14.
3. Tsuboi N. Mac-1 deficiency exacerbates glomerulonephritis in experimental model of systemic lupus erythematosus. The World Congress of Nephrology 2015 (Cape Town, South Africa) 2015. 3. 16.

4. Tsuboi N, Endo N, Matsuo S, Maruyama S. Association of Glomerular Macrophage Phenotypes and Urine Soluble CD163 with Disease Activity in Human Lupus Nephritis. The 2014 ACR/ARHP Annual Meeting (Boston, USA) 2014. 11. 17.
5. Endo N, Tsuboi N, Furuhashi K, Maruyama S, Matsuo S. Association of glomerular macrophage phenotypes and urine soluble CD163 with disease activity in human lupus nephritis. 47<sup>th</sup> Annual Kidney Week Meeting of The American Society of Nephrology (Philadelphia, USA) 2014. 11. 15.
6. Endo N, Tsuboi N, Furuhashi K, Maruyama S, Matsuo S. Association of glomerular macrophage phenotypes and urine soluble CD163 with disease activity in human lupus nephritis. 51<sup>st</sup> Congress of the European-Renal- Association / European-Dialysis-and-Transplant-Ass ociation (ERA-EDTA) (Amsterdam, Holland) 2014. 6. 2.
7. Shi Y, Tsuboi N, Furuhashi K, Mayadas TN, Maruyama S, Matsuo S. Mac-1 deficiency protects mouse from pulmonary hemorrhage, whereas exacerbates glomerulonephritis in experimental model of systemic lupus erythematosus. 51<sup>st</sup> Congress of the European-Renal-Association/European-Dialysis-and-Transplant-Association (ERA-EDTA) (Amsterdam, Holland) 2014. 6. 2.
8. Endo N, Tsuboi N, Furuhashi K, Matsuo S, Maruyama S. Association of glomerular macrophage phenotype and urine soluble CD163 with disease activity in human lupus nephritis. 9th International Congress on Autoimmunity (Nice, France) 2014. 3. 29.
9. Tsuboi N, Furuhashi N, Matsuo S, Maruyama S. Serum-starved Adipose-derived Stromal Cells Ameliorate Rat Crescentic Glomerulonephritis By Promoting Immunoregulatory Macrophages. *Forefronts in Nephrology* (Florence, Italia) 2013. 09. 12-15.
10. Shi Y, Tsuboi N, Furuhashi K, Maruyama S, Matsuo S. Mac-1 Deficiency Protects Mouse from Pulmonary Hemorrhage, whereas Exacerbates Glomerulonephritis in Experimental Model of Systemic Lupus Erythematosus. 46<sup>th</sup> Annual Kidney Week Meeting of The

- American Society of Nephrology  
(Atlanta, USA) 2013. 11. 8.
11. Furuhashi K, Tsuboi N, Shimizu A, Yiqin S, Kim H, Katsuno T, Saka Y, Ozaki T, Sato W, Imai I, Matsuo S, Maruyama S.  
Serum-starved adipose-derived stromal cells ameliorate rat crescentic glomerulonephritis by promoting immunoregulatory macrophages.  
International Society for Stem Cell Research 11th Annual Meeting  
(Boston, USA) 2013. 6. 12.
  12. Furuhashi K, Tsuboi N, Shimizu A, Kim H, Katsuno T, Matsuo S, Maruyama S.  
Serum-starved adipose-derived stromal cells ameliorate renal injury associated with rat crescentic glomerulonephritis by promoting the generation of Immunoregulatory macrophages. The World Congress of Nephrology 2013 (Hong Kong, China) 2013. 6. 1.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

坪井 直毅 (TSUBOI, Naotake)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50566958

### (2) 研究分担者

丸山 彰一 (MARUYAMA, Shoichi)

名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：10362253

秋山 真一 (AKIYAMA, Shinichi)

名古屋大学・大学院医学系研究科・特任講師

研究者番号：20500010