

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 19 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293251

研究課題名(和文)動物モデルを用いた臍帯由来間葉系幹細胞による新規再生・免疫抑制療法の開発

研究課題名(英文) New tissue-repair and immuno-regulatory therapy with umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells

研究代表者

長村 登紀子(井上登紀子)(Nagamura-Inoue, Tokiko)

東京大学・医科学研究所・准教授

研究者番号：70240736

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、下記疾患モデル動物を作成し、臍帯由来間葉系細胞(UC-MSC)投与の有用性を検討した。新生児脳性麻痺モデルとして、新生仔脳出血モデルを確立した。UC-MSC投与群で運動機能の有意な改善、白質層の菲薄化抑制と反応性グリオシスの抑制を認めた。高酸素条件下で作成した新生児慢性肺疾患ラットモデルでは、UC-MSC投与群で有意な生存率の改善、体重減少率の低下、肺組織の損傷、炎症性サイトカインの減少と間質線維化の減少を認めた。血友病Bマウスにおける肝障害モデルでは、UC-MSCが投与後、肝組織に移行することを確認した。以上より、UC-MSCは、新生児脳症や慢性肺疾患に有効と思われた。

研究成果の概要(英文)：This study aimed at making disease specific model mice treated with umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells (UC-MSC). As the model of neonatal encephalopathy, we made mice with intraventricular hemorrhage and found the UC-MSC ameliorated the neuromuscular functions and protect the reactive gliosis. We also made the newborn chronic lung disease induced by hyperoxygen, and the UC-MSC also improved the overall survival with decrease of inflammatory cytokines and interstitial fibrosis. Hemophilia B mice were induced hepatic disorder by CC14 and UC-MSC could migrate to the injured tissue, but failed to ameliorate the damage and survival at the presence. Conclusively, UC-MSC may be useful for neonatal complications such as neuropathy and lung disease.

研究分野：再生 血液内科

キーワード：臍帯 間葉系細胞 新生児脳性麻痺 新生児慢性肺疾患 血友病B 再生医療 免疫療法 新生児

## 1. 研究開始当初の背景

間葉系細胞 (Mesenchymal Stem/Stromal cells: MSC) のソースとして、骨髄、脂肪、胎盤・臍帯がある。骨髄由来 MSC は、造血幹細胞移植後の移植片宿主病(GVHD)に対して 3rd party ドナーからの輸注の臨床試験が進み、竹谷健 (本共同研究者) らは、低フォスファターゼ血症の患児に親から骨髄移植とともに骨髄由来 MSC を投与し、効果を上げている。しかしながら、骨髄採取はドナーの肉体的負担があること、ドナーの年齢によってその MSC の可塑性が左右されること等の問題点がある。

また、*in vitro* での分化再生能や免疫抑制能と *in vivo* での結果は必ずしも合致しないことも多い。近年の MSC の研究では、MSC はそれ自体の再生能よりも損傷・炎症組織への集積性と修復促進・免疫抑制または修飾効果が注目されている。そのため、安全で有効な MSC 療法を開発する上で、*in vivo* での作用機序を解明することは非常に重要である。こうした組織修復能は MSC から分泌されるサイトカインやエクソソームといった液性因子の関与が示唆されている。

長村らは、国内で初めて臍帯由来 MSC の有用性を報告 (Ishige et al, IJH, 2009) し、臍帯由来 MSC を再生医療等製品として製品化と供給体制を進めている (厚労省難治性疾患研究および AMED 再生医療実用化研究事業「臍帯血・臍帯由来間葉系細胞製剤を用いた新規免疫療法・再生医療の開発 (H26-28 年度 代表: 長村登紀子)」。これまで、*in vitro* におけるリンパ球混合反応 (MLR) 等によって免疫抑制・抗炎症作用があることを確認している。

本研究では、こうした臍帯由来 MSC の特徴と製品化技術を用いて骨髄に替わる新規細胞ソースとして、自己または同種の臍帯由来 MSC を用いた新規細胞治療の開発を目的とし、対象疾患を治療のない新生児脳症、新生児慢性肺疾患 (Chronic lung disease: CLD)、血友病に合併した肝障害に限定して検討する。

新生児脳症は、一旦発生すると生後 6 時間以内に開始する低体温療法以外には有効な治療は皆無であり、その生存児の 30% が脳性麻痺となるとされている (Lindstrom ら, *Pediatr Neurol* 2006)。Kurtzberg らは自家臍帯血を輸注によって神経障害の進行を防止または改善する試みを報告 (Cotton ら, *J Pediatr* 2015) し、国内では、骨髄由来 MSC を用いた脳梗塞への臨床試験も進められ、本疾患への細胞治療の有効性が示唆された。臍帯由来 MSC に関してもマウスモデルにてヒト細胞の生着分化、マウス自体の組織修復効果 (*STEM CELLS & DEVELOPMENT*, 22, 423, 2013) が報告されている。なお神経系への分化は、この種を超えた改善の結果から、一部ヒト由来細胞の分化は確認されているものの臍帯由来 MSC から分泌される液性因子の関与が高い

と考えられるようになっている (*PLOS ONE*, 8, 1, 2013)。

新生児 CLD は、「先天奇形を除く肺の異常により酸素投与を必要とするような呼吸窮迫症状が新生児期に始まり日齢 28 を超えて続くもの」と定義され、早産児が多い。原因は、肺の組織的未熟性、炎症、酸素毒性などであり、NICU 入院中の CLD の死亡率は 3.7% と依然高値で推移している (慢性肺疾患全国調査 2010)。重症例は呼吸器および酸素投与から離脱できず、感染症、肺高血圧や精神運動発達遅滞などの合併症を引き起こし、成人期の高血圧や慢性閉塞性肺疾患を発症する危険も高い。近年、海外で MSC の抗炎症作用および組織修復作用を生じた CLD に対する臨床研究が開始されているが、効果もまちなちで副作用も認められるとの報告がある。従って、CLD に対する治療法の開発が不可欠である。

血友病 B は肝細胞から分泌される凝固因子 IX の欠損を伴う伴性劣性遺伝性の疾患であり、凝固因子の補充療法を生涯続ける必要がある。しかし、抗凝固因子抗体の出現による止血効果の減弱や輸血後肝炎の合併等によって、その効果は減弱し出血を繰り返して出血性関節症等の合併症を引き起こす場合も多い。臍帯由来 MSC は、*in vitro* では肝細胞への分化能 (*Gastroenterology* 2008; 134: 833) を有していること、炎症部位への集積性と抗炎症作用の 2 つの面から血友病および血友病合併症への治療モデルを検討することとした。

## 2. 研究の目的

本研究は自己または同種臍帯由来 MSC を用いて、有効な根本治療のない新生児疾患を主とした新規再生・免疫療法の開発を行うことを目的とする。近年の MSC 研究では、損傷・炎症部位への集積性と修復促進や免疫抑制効果が注目されており、必ずしも *in vitro* での分化能の結果が *vivo* に反映されないことが判ってきた。本研究では、対象を新生児脳性麻痺・CLD および血友病 B に限定し、ヒト臍帯由来 MSCs の有効性を各動物モデルで検討する。これにより、生体に近い動態の解析とエクソソーム等の効果因子を検討して、作用機序の解明と臨床応用の適応拡大の可能性を探る。

## 3. 研究の方法

臍帯由来 MSC の提供 (長村)

連携産婦人科にて提供者 (母親) から書面同意を得て入手し、東京大学医科学研究所 (東大医科研) 臍帯血・臍帯バンクにて MSC を分離増幅・凍結し、所定の手続きに従って、所内外の研究者へ提供し、本研究を実施した。

(1) 新生児脳性麻痺に対する臍帯由来 MSC 移植の有効性の検討 (長村、向井、森ら): ま

ず、*in vitro* で臍帯由来 MSC の神経分化能を検討した。神経幹細胞の選択的培養方法の1つである Neurosphere 形成法を用いて、臍帯由来 MSC の神経分化能を検討した。分化後の神経系マーカー等の発現は、quantitative-PCR、免疫化学染色、ウェスタンブロット法にて評価した。また、障害された神経細胞への遊臍帯由来 MSC の走能について、フィルターチャンバーを用いて検討した。

次に *in vivo* で、生後 5-7 日目(ヒト在胎 28 週前後相当)の B6 Albino 新生仔マウスを用いて、同種の血液を片側脳室内に注入し、脳出血モデルを作成した。脳出血の程度、改善を調べるために MRI にて、脳出血、脳室拡大について検討した。脳出血 48 時間後に臍帯由来 MSC ( $1 \times 10^5$  個)を顔面静脈から経静脈投与し、以後の行動機能の評価、脳切片の病理学的評価、ピースアッセイを用いた血清・髄液中の Neurotrophic factor 濃度の評価、*in vivo* imaging システム (IVIS) を用いて投与した臍帯由来 MSC (Luciferase 遺伝子導入)の Tracking を行った。

(2) 新生児 CLD に対する臍帯由来 MSC 移植の有効性の検討(竹谷健ら): 新生児ラットを生後 24 時間以内から高濃度酸素(85-90%)環境下で飼育し、CLD モデルラットが作成した。生後 5 日目にヒト臍帯由来 MSC を静脈内投与した。日齢 14 に生存率と体重を確認したのち、肺の組織像を評価する。その作用機序を解明するため、サイトカイン、活性酸素、アポトーシスの関与を検討する。

(3) 血友病 B に対する臍帯由来 MSC 移植の有効性に関する研究(竹谷英之、廣瀬旬、堀ら): 血友病 B モデルマウス(B6 $\times$ 129SvJ-TgH(FIX) 奈良県立医大 嶋緑倫先生より供与)に、CC14 を腹腔内 4 週間投与して惹起した肝障害後に GFP-Luc 遺伝子臍帯由来 MSC を移植し、肝組織の病理所見を検討した。また、血友病 B モデルマウスの膝関節に針を刺入し、出血性関節症モデルを作成し、病理所見を検討した。

#### 4. 研究成果

臍帯由来 MSC は、連携している産科にて、帝王切開出産を予定している母親から書面にて同意を得て、採取し、東大医科研臍帯血・臍帯バンクにて、培養して得られた臍帯由来 MSC を用いて以下の実験を行った。

(1) 新生児脳性麻痺に対する臍帯由来 MSC の有効性の検討: *in vitro* における臍帯由来 MSC の神経分化能について、単層培養からの直接法と Neurosphere 形成法を比較検討した。神経分化培地での培養により、臍帯由来 MSC の形状が軸索を有する双極状細胞形態に変化し、神経特異的のマーカーである MAP2、Musashi1、GFAP、Nestin の上昇を RNA レベル、蛋白レベルでも認めた。これらのマーカーの上昇は、単層培養の臍帯由来 MSC 群に

比して Neurosphere 形成後の臍帯由来 MSC 群で有意に増加していた(図 1)。さらに、Neurosphere 形成により、幹細胞マーカー(Nanog, KLF4, Oct4)も有意に上昇していた。なお、傷害された神経細胞への臍帯由来 MSC の遊走能の検討において、障害を起こしていない神経細胞に比して、障害を起こした神経細胞に対する臍帯由来 MSC の遊走能が有意に高く、且つその遊走能は、Neurosphere 形成後の臍帯由来 MSC でも保たれていた(図 2)。以上の結果から、臍帯由来 MSC は Neurosphere 形成を含めて十分な神経分化能を有し、且つ傷害された神経細胞へ遊走するということが示された(Mukai et al, Cytotherapy, 18, 229-241, 2015)。

図 1. 臍帯由来 MSC の神経系分化

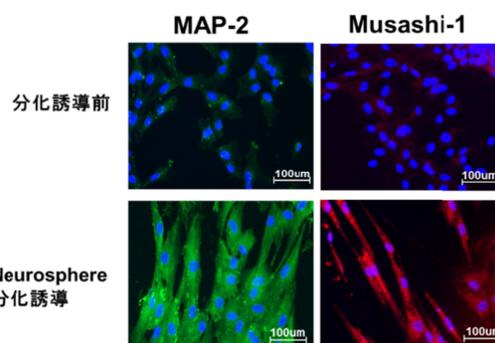
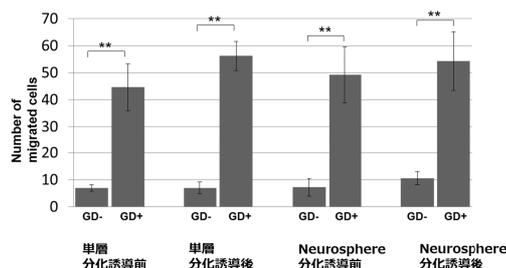


図 2. 傷害神経細胞への遊走能



GD: Glucose depletion (Mukai et al, Cytotherapy 一部改変)

次に、新生児脳出血モデルを確立し、臍帯由来 MSC を顔面静脈より投与した。投与 3 週後の MRI 画像では、T2 増強両側性の脳室拡大を認め MSC 投与の有無で有意差はなかったものの、運動機能の有意な改善を認め、病理学的に白質層の菲薄化抑制と反応性グリオシスの抑制を認めた。また、臍帯由来 MSC 投与群において、血清または髄液中の Brain derived neurotrophic factor(BDNF) や Hepatocyte growth factor(HGF)の上昇例を認め、これらの因子の関与が示唆された。なお、臍帯由来 MSC 投与 3 週後には、生体イメージングおよび脳組織において、ヒト細胞は消失していた (Mukai et al, Neuroscience, in press)。

実際、臍帯由来 MSC は BDNF や HGF を恒常的に分泌し、傷害神経細胞との共培養により、これらの因子がさらに上昇することを確認した。今後、BDNF と HGF ノックダウンし

た臍帯由来 MSC および exosome にて、効果を検討する予定である。

以上より、臍帯由来 MSC は、その遊走能と神経栄養因子等による組織修復能により新生児脳出血後の脳症に対する有効な治療法と示唆された。

(2) 新生児 CLD に対する臍帯由来 MSC 移植の有効性の検討: 高酸素条件下で新生児 CLD モデルラットを作成した。日齢 5 に臍帯由来 MSC を投与すると、生存率が有意な改善と、体重減少率の低下を認めた。肺組織標本では MSC 投与群で肺組織の損傷が有意に少なく、間質の線維化も減少していた。MSC における CLD に対する効果のメカニズムを検討したところ、MSC 投与群では血清中の炎症性サイトカインの低下および肺組織での活性酸素の低下とアポトーシスの低下が認められた。

以上より、臍帯由来 MSC は抗炎症作用、抗酸化作用、アポトーシス抑制作用により新生児 CLD の改善に寄与していることが明らかとなった(論文作成中)。

(3) 血友病 B に対する臍帯由来 MSC 移植の有効性に関する研究: 血友病 B モデルマウスに CCl<sub>4</sub> を腹腔内投与し、肝障害モデルを作成した。GFP-Luc 遺伝子導入臍帯由来 MSC を移植し後の生体イメージングでは、投与 MSC の肝への集積を認めた。また病理所見でも、肝組織中の GFP 陽性細胞を確認し、MSC の肝への遊走が示唆された。しかし、病理組織像の改善には至らず、投与方法等のさらなる検討が必要と考えられた。さらに、同マウスに関節内出血による血友病性関節症モデルも作成した。1 度の関節内出血でも、著名な滑膜増生と炎症性サイトカインの増加を認めたことから、臍帯由来 MSC による抗炎症効果が期待された。

以上、本研究において、新生児脳出血、新生児 CLD および肝障害モデルおよび血友病性関節症モデルが作成でき、特に新生児脳出血および新生児 CLD に対して、臍帯由来 MSC の有効性が示唆された。また、作用機序には、臍帯由来 MSC の遊走能とともに、抗炎症作用やアポトーシス抑制を含めた組織修復能の関与が考えられた。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 26 件)

- 1) Mukai T, Mori Y, Shimazu T, Takahashi A, Tsunoda H, Yamaguchi S, Kiryu S, Tojo A, Nagamura-Inoue T. Intravenous injection of umbilical cord derived mesenchymal stromal cells attenuates reactive gliosis and hypomyelination in a neonatal intraventricular hemorrhage model., *Neuroscience*, in press, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.05.006>
- 2) Takedani H, Solimeno L, Saxena K, Kalweit L, Mathew P. The Haemophilia Joint Visualizer:

development of a personalized, interactive, web-based tool to help improve adherence to prophylaxis. *Haemophilia*. 2017 Mar;23:e155-e8. doi: 10.1111/hae.13164.

- 3) Shinkoda Y, Takedani H et al. (23 名中 8 番目) A phase III clinical trial of a mixture agent of plasma-derived factor VIIa and factor X (MC710) in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2017 Jan;23:59-66. doi: 10.1111/hae.13050.

- 4) Mukai T, Nagamura-Inoue T, et al (8 名中 2 番目) Shimazu T, Mori Y, Takahashi A, Tsunoda H, Yamaguchi S, Tojo A. Neurosphere formation enhances the neurogenic differentiation potential and migratory ability of umbilical cord-mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy*. 18:229-241, 2016. doi: 10.1016/j.jcyt.2015.10.012.

- 5) Nagamura-Inoue T, Mukai T. Umbilical Cord is a Rich Source of Mesenchymal Stromal Cells for Cell Therapy. *Current Stem Cell Research & Therapy*, 11, 634-642, 2016

- 6) Masaoka T, Amano K, Takedani H, et al. (10 名中 3 番目) Usefulness of a simple self-administered joint condition assessment sheet to predict the need for orthopaedic intervention in the management of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2017;23:e116-e123 doi: 10.1111/hae.13135.

- 7) Hirose J, Takedani H, et al. (5 名中 2 番目) Total hip arthroplasty and total knee arthroplasty in a patient with congenital deficiency of plasminogen activator inhibitor-1. *Haemophilia*. 2016 ;22:e237-9. doi: 10.1111/hae.12929.

- 8) Takedani H, Hirose J, et al. (5 例中 1 番目) Major orthopaedic surgery for a haemophilia patient with inhibitors using a new bypassing agent. *Haemophilia*. 2016 ;22:e459-61. doi: 10.1111/hae.13029.

- 9) He H, Nagamura-Inoue T, et al (7 名中 2 番目). Immunosuppressive properties of Wharton's jelly-derived mesenchymal stromal cells in Vitro. *Int J Hematol*. 102:368-78, doi: 10.1007/s12185-015-1844-7, 2015.

- 10) Shimazu T, Mori Y, Takahashi A, Tsunoda H, Tojo A, Nagamura-Inoue T. Serum- and Xeno-free Cryopreservation of Human umbilical cord tissue as mesenchymal stromal cell source. *Cytotherapy*. 17:593-600, doi: 10.1016/j.jcyt.2015.03.604. 2015.

- 11) Mori Y, Nagamura-Inoue T et al (9 名中 9 番目). Improved Explant Method To Isolate Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells And Their Immunosuppressive Properties. *Tissue Eng. Part C Methods*. 21:367-72, 2015. doi: 10.1089/ten.TEC.2014.0385.

- 12) Yasuda K, Taketani T et al. (6 名中 4 番目) Fatal pulmonary arterial hypertension in an infant girl with incontinentia pigmenti. *Pediatr Int*. 58:394-396, 2016. doi: 10.1111/ped.12831.

13) Taketani T., Neurological Symptoms of Hypophosphatasia. *Subcell Biochem.* 2015;76:309-22. doi: 10.1007/978-94-017-7197-9\_14.

14) Mine J, Taketani T. et al. (17 名中 2 番目) Clinical and genetic investigation of 17 Japanese patients with hyperekplexia. *Dev Med Child Neurol.* 57:372-327, 2015. doi: 10.1111/dmcn.12617.

15) Takahashi T, Taketani T., et al. (7 名中 2 番目) Metabolic disease in 10 patients with sudden unexpected death in infancy or acute life-threatening events. *Pediatr Int.* 57:348-353, 2015. Review. doi: 10.1111/ped.12660.

16) Taketani T. et al. (21 名中 1 番目) Ex Vivo Expanded Allogeneic Mesenchymal Stem Cells With Bone Marrow Transplantation Improved Osteogenesis in Infants With Severe Hypophosphatasia. *Cell Transplant.* 24:1931-1943, 2015. doi: 10.3727/096368914X685410

17) Takedani H. et al. (7 名中 1 番目) Ten-year experience of recombinant activated factor VII use in surgical patients with congenital haemophilia with inhibitors or acquired haemophilia in Japan. *Haemophilia.* 2015, 21:374-9. doi: 10.1111/hae.12611.

18) Takedani H., Ohnuma K, Hirose J. Deep venous thrombosis was not detected after total knee arthroplasty in Japanese patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2015;21:585-8. doi: 10.1111/hae.12643.

19) Takedani H., Hirose J. Turoctocog alfa: an evidence-based review of its potential in the treatment of hemophilia A. *Drug design, development and therapy.* 2015;9:1767-72. doi: 10.2147/DDDT.S57967.

20) Suzuki N, Takedani H., Hirakawa A, Ushijima Y, Matsushita T. The features of clearance in recombinant factor IX (Benefix((R))). *Haemophilia.* 2015;21:702-7. doi: 10.1111/hae.12672

21) Konuma T, Nagamura-Inoue T., et al. (17 名中 11 番目) Granulocyte colony-stimulating factor combined regimen in cord blood transplantation for acute myeloid leukemia: a nationwide retrospective analysis in Japan. *Haematologica.* 99:e264-8, 2014. doi: 10.3324/haematol.2014.114504

22) He H, Nagamura-Inoue T., et al. (8 名中 2 番目) Stage-Specific Embryonic Antigen 4 in Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cells is not a marker for proliferation and multipotency. *Tissue Eng. Part A.* 20:1314-24, 2014. doi: 10.1089/ten.TEA.2013.0333.

23) Nagamura-Inoue T., He H. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: Their advantages and potential clinical utility. *World J Stem Cells.* 6:195-202, 2014. doi: 10.4252/wjsc.v6.i2.195.

24) Taketani T., et al. (10 名中 1 番目) Ectopic

neuroblastoma in monozygotic twins with different ages of onset: Possible twin-to-twin metastasis in utero with distinct genetic alterations after birth. *Journal of Pediatric Hematology Oncology.* 36:166-168, 2014. doi: 10.1097/MPH.0b013e318290c686.

25) Taketani T., et al. (6 名中 1 番目) Clinical and genetic aspects of hypophosphatasia in Japanese patients. *Arch Dis Child.* 99:211-215, 2014. doi: 10.1136/archdischild-2013-305037

26) Nagao A, Hanabusa H, Takedani H. Continuous infusion of rFVIIa during surgery in a FVII-deficient patient: a case report from Japan. *Haemophilia.* 2014;20:e110-2. doi: 10.1111/hae.12328.

〔学会発表〕(計 19 件)

1) 向井 丈雄 森 有加、島津 貴久、高橋 敦子、東條有伸、長村登紀子 脳性麻痺に対する臍帯由来間葉系細胞治療：新生仔脳出血モデルマウスでの検討、第 16 回日本再生医療学会総会(仙台), 2017/3/7-9 (口演)(国内)

2) Nagamura-Inoue T, Mori Y, Takahashi A, Shimazu T, Mukai T, Nagayama H, Nagamura F, Tojo A. Anti-inflammatory effect of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells through IDO and PGE2, 第 78 回日本血液学会総会(金沢), 2016/10/13-15 (ポスター)(国内)

3) 長村登紀子 Umbilical Cord is a rich source of Mesenchymal stromal cells for Cell Therapies 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会(東京)、(口演)シンポジウム 2016/7/29-30

4) Mukai T, Nagamura-Inoue T, and Tojo A, Neurosphere formation enhances the neurogenic differentiation potential and migratory ability of umbilical cord- mesenchymal stromal cells, ISCT 24<sup>th</sup> Annual meeting, 2016/5/25-28 (Singapore) (Poster)(国外)

5) 竹谷健 間葉系幹細胞を用いた新たな治療～白血病から遺伝子疾患まで～. 第 14 回小児白血球病カンファレンス(岡山). 2016 年 8 月 27 日(岡山)、(口演)(国内)

6) 竹谷健 間葉系幹細胞を用いた先天性骨系統疾患に対する骨再生. 第 35 回日本運動器移植・再生医学研究会. 2016 年 9 月 24 日(広島)、(口演)

7) 竹谷健 先天性遺伝性疾患に対する再生医療. 第 68 回中国四国小児科学会. 2016 年 10 月 29-30 日(香川)、(口演)

8) 向井丈雄 森有加、島津貴久、高橋 敦子、東條有伸、長村登紀子 脳神経障害に対する臍帯由来 MSC の治療応用を目指した基盤研究 第 15 回日本再生医療学会総会(大阪) 2016/3/17-19 (口頭)(国内)

9) 森 有加、高橋 敦子、島津 貴久、向井 丈雄、東條 有伸、長村(井上)登紀子 GVHD 治療を目的とした臍帯由来間葉系細胞製剤のロット評価方法の検討 第 38 回日本造血細胞移植学会(名古屋) 2016/3/3-5 (ポスター)(国内)

10)長村登紀子、Long-term Cryopreservation of Cord Blood 第42回日本低温医学会総会(金沢) 2015/11/27 (口頭)(国内)

11)長村登紀子、森有加、高橋敦子、島津貴久、向井丈雄、東條有伸 臍帯由来間葉系細胞による重症GVHD治療を目指した基盤研究 第7回血液疾患免疫療法研究会学術集会(東京) 2015/9/26 (口頭)(国内)

12)Nagamura-Inoue T., Mori Y, Takahashi A, Shimazu T, Mukai T, Kawamata T, Yokoyama K, Tojo A. Efficient processing of frozen-thawed umbilical cord-derived MSCs for the treatment of GVHD 第77回日本血液学会学術集会(金沢) 2015/10/16 (口演)(国内)

13)竹谷健、弓場俊輔、大串始、松崎有未、間葉系幹細胞移植による骨再生。第15回日本再生医療学会。2016年3月17-19日(大阪)、(口演)

14)Mukai T., Nagamura-Inoue T., and Tojo A. Neurogenic differentiation potentials in umbilical cord-mesenchymal stromal cells. 第36回日本炎症・再生医学会(東京) 2015/7/21-22 (ポスター)(国内)

15)向井丈雄、長村登紀子、角田肇、臍帯由来間葉系細胞のNeurosphere形成と神経分化に関する検討 第51回日本周産期・新生児医学会学術集会(福岡) 2015/7/10-12 (口頭)(国内)

16)Tokiko Nagamura-Inoue, Yuka Mori, Atsuko Takahashi, Takahisa Shimazu, Hajime Tsunoda, and Arinobu Tojo. Simple, efficient, and Safe processing of frozen-thawed umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stromal Cells applied for the treatment of GVHD, European Hematology Association (EHA), 2015/6/11-14, Wien, Austria (ポスター)(海外)

17)竹谷健、山口清次。先天性骨代謝疾患に対する同種間葉系幹細胞を用いた骨再生治療。第57回日本先天代謝異常学会。2015年11月12-14日(大阪)、(口演)

18)Taketani T, Oyama C, Tanabe Y, Yamamoto K, Kanai R, Hattori M, Oda Y, Yuba S, Ohgushi H, Yamaguchi S. Allogeneic mesenchymal stem cell and bone marrow transplantation improved osteogenesis in patients with severe hypophosphatasia. The 118th Annual Meeting of the Japan Pediatric Society / The 11th Asian Society for Pediatric Research. Osaka, Japan, April 15-18, 2015, (Poster)

19)竹谷健。重症低フォスファターゼ症に対する骨髄移植併用同種間葉系幹細胞移植。第50回日本周産期・新生児医学会。2014年7月13-15日(東京)(口演)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 1 件)

名称：臍帯由来細胞を含む脳障害の治療剤  
発明者：長村登紀子、向井丈雄、

権利者：国立大学法人東京大学

種類：特許、番号：特願 2016-103711

出願年月日：2016/5/24、国内外の別：国内

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/dcpt/bank.html>

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

長村登紀子(井上登紀子)

(NAGAMURA-INOUE, Tokiko)

東京大学医科学研究所附属病院・准教授  
研究者番号：70240736

(2)研究分担者

竹谷 健 (TAKETANI Takeshi)

島根大学医学部 小児科・教授

研究者番号：30359880

竹谷 英之 (TAKEDANI Hideyuki)

東京大学医科学研究所附属病院・関節外科・講師

研究者番号：90206996

(3)連携研究者

廣瀬旬 (HIROSE, Jun)

東京大学医科学研究所附属病院・関節外科・特任助教(現、東京大学医学部整形外科・講師)

研究者番号：00456112

(4)研究協力者

向井丈雄 (MUKAI, Takeo)

森 有加 (MORI, Yuka)

堀 暁子 (Hori, Akiko)