

14. ラジオアイソトープ管理室/移植免疫研究室

室長:梨井 康

【ミッション・目標】

研究活動においては、種々の臓器移植、自己免疫疾患、慢性炎症モデル、あるいは *in vitro* の評価系を用いて、免疫寛容の誘導・維持に関与する分子・細胞の機序の解明を行っている。また、制御性 T 細胞、iPS 細胞由来制御性樹状細胞 (DC)、ミエロイド由来抑制細胞 (MDSC)、間葉系幹細胞等を用いた免疫制御細胞療法 (Cell Based Therapy) を確立するための基礎研究を行っている。さらに、新規免疫抑制剤、新規臓器保存法の開発を数社のベンチャー企業と精力的に行っている。一方、最近悪性腫瘍モデルを用いたがん免疫、新規抗がん剤の開発及びその作用機序の解明するための基礎研究も推進している。近い将来これらの研究テーマの成果を移植・再生医療、がん医療のヒトへ応用することを通じて、患者の QOL の向上、医療費の削減に繋げていきたい。

業務活動は、ラジオアイソトープ施設の整備維持と安全運営、変更・許可等の届け出・申請、ラジオアイソトープ使用者の健康管理、安全使用の指導及び知識の周知教育、放射線ラジオアイソトープ関連の情報提供や研究活動の支援など、研究所内でのラジオアイソトープ使用に関する支援・管理を務めている。

【業務活動】

1)原子力規制委員会へ申請書・届出・報告

前年度の報告書「2018 年度放射線管理状況報告書」、「2019 年度放射線管理状況報告書」を作成し、原子力規制委員会宛に提出した。

2)RI 使用施設の点検および維持活動

RI 廃水貯留槽の清掃と点検の実施、RI 関係施設の自主点検 (2 回/年)、RI 廃棄物引き取り依頼と日本アイソトープ協会への引渡し (毎年1月、7月頃実施) などの作業を実施した。

この他、放射性化合物の受注受入登録 (毎週)、施設の汚染検査と除染清掃 (毎週)、廃棄物の整理と排気排水の状況管理 (毎週)、個人線量計 (ガラスバッジ) による被曝状況の把握 (月 1 回)、自動現像機、超純水作成装置、CO₂ インキュベータ、入退室管理システムの保守管理、RI の使用者への最適環境の整備などを行い、RI の安全な管理に努めた。

また放射線安全管理委員会を年に 2 回開催した。委員長、放射性取扱主任者 (又は代理者)、放射線施設責任者、施設管理責任者、健康管理医ならびに RI 事務担当者が共同して、放射性同位元素の安全管理に関する年間業務の確認、個人線量計の適正な利用法の推進、新規 RI 利用登録講習会の開催方法の検討、管理区域入退室システムの保守管理等の検討を行い、法令遵守と安全管理に一層努めることを申し合わせた。

3)RI 登録者講習会

新規登録講習会 (計 6 時間) を年 4 回 (1 月、4 月、6 月、10 月もしくは 11 月) 実施した。講習内容は放射線・放射性同位元素概論、放射線防御の基礎、取扱の基本、施設の基準、法令、施設の説明であった。

また、継続登録者講習会 (計 2 時間) を 2 回行った。あわせて過去 1 年間の RI 管理の報告およびその他の気づいた点の注意事項伝達も行った。平成 31 年の講習内容は「放射線試薬の安全取扱いガイド」の講習を行った。

4)健康診断・血液検査

新規登録者は新規登録講習会を受講後、最初に管理区域へ立ち入る前に実施した。また利用登録中の業務従事者については、特殊健康診断、職員健康診断の年 2 回健診を実施している。

これらの管理業務には、RI 管理室事務補助員として小越千草、(株) 千代田テクノルより業務派遣 (関軒昌幸、5 回/月) が参加した。また、放射線安全管理においては、放射線施設責任者である梅澤明弘、健康管理医として松本健治、放射線主任代理者として絵野沢伸、管理区域担当者として田所恵子、また施設管理責任者として菊地晃に御協力を頂いている。

【研究活動】

当研究室では、基礎研究は臨床研究につなげるトランスレーションリサーチであることを常に念頭に置き、基礎研究の成果を近い将来に「移植医療」・「再生医療」の臨床応用へと推進できるような研究を行っている。この二年間は主に下記のテーマで国立成育医療研究センター内外および海外の研究グループ、企業と連携体制を取り、研究を進めていた。

【研究体制】

室長： 梨井康（李小康）

研究員： 關偉涛、胡鑫(2020.6～)

学術振興会特別研究員：胡鑫

共同研究員：平野啓、藤野真之、劉馳、杜瀟瀟、昌盛、蔣軍健、吳洪福、姜艷芝、王志丹、趙静、王晶、馬快、水一方、陳 堀飛、佐藤裕子、佐々木恭子、新保和也、大根田徹、高雅琳、小原弘道、中條哲也、森田美和、松田佳子、稲永由紀子

【研究の概要】

1) シングル細胞遺伝子発現解析による臓器移植後免疫寛容状態情報の構築

臓器移植は、免疫抑制剤の開発により臓器不全に対する究極的な治療法として確立されるに至っている。しかし、移植患者は終生の免疫抑制剤投与が必要とされる。免疫抑制剤は、他の異物からの宿主への攻撃に対する免疫反応を減弱させる副作用を併せ持つ。従って、免疫抑制剤投与患者は、感染症ならびに、癌の発生頻度が上昇する。そのために、免疫抑制剤の投与量軽減方法、あるいは離脱方法が検討されている。一方、動物実験およびいくらかの臨床例において免疫抑制剤の投与を停止しても、移植された臓器が拒絶されない、いわゆる免疫寛容の状態が確立される知見が得られている。また、いくつかの動物モデルでは、非自己の臓器でありながら、免疫抑制剤の投与無しに宿主免疫系が免疫寛容状態に至り、移植臓器が自然生着する現象が知られている。しかし、免疫寛容誘導に関する方法は確立されておらず、詳細な免疫学的な機序ならびに分子機構は不明のままである。よって、免疫寛容誘導方法の確立ならびに、誘導機序解明が待ち望まれている。免疫抑制剤投与量の軽減、離脱、および免疫寛容を誘導するためには、移植後の免疫寛容状態をモニタリングし、患者の免疫状態を詳細に把握する必要がある。そのため、我々は移植後の動物・患者の血液生化学指標、病理学所見と、移植臓器・血液中の各細胞集団の経時的な変化を Mass Cytometry (CyTOF)、Flow Cytometry (FCM) と免疫組織多重染色を用いたシングル細胞レベルでの網羅的な表面マーカー発現解析の組み合わせによる解析を行う。今まで見過ごされていた移植後免疫寛容の誘導に伴う重要な細胞・遺伝子の変化についての詳細を明らかにする。

当該研究は、マウス肝臓移植モデルを作製し、効率的な標的細胞を絞り込みとシングル細胞の分取を行うために、移植肝から浸潤リンパ球 (GILs: graft infiltrating lymphocytes) 分離精製し、レシピエントの脾臓からのリンパ球 (SPCs) と一緒に、マスサイトメトリー (Cytometry by Time-of-Flight: CyTOF[®]) を用い、シングル細胞レベルでの細胞表面抗原の網羅的な解析した。結果として、まずは、移植後のグラフト浸潤細胞 GILs 及び脾臓リンパ球 (SPCs) は 7 日目 (POD7) より顕著に認められ、POD14 をピークに、POD30 では大きく減少したことがわかった。CyTOF の結果で、viSNE 画像の解析から、移植後各ポイントにおける CD3⁺T 細胞集団の明らかな分布の違いが観察された。それをさらに分析したところ、驚くべきことに、CD8⁺T 細胞で、CD86 分子発現している CD3⁺CD8⁺CD86⁺ の細胞集団が、移植後 7 日目 (POD7) の移植肝 GILs で明らかに増加していることがわかった。CD86 は、樹状細胞 (DC)、マクロファージ、B 細胞などの APC で主に発現する共刺激分子で、CD8⁺T 細胞での CD86 の高発現は今まで報告がほとんどない。さらにその集団の細胞を解析したところ、この CD8⁺T 細胞は、CD44⁺CD62L⁻CD69⁺ の組織レジデントメモリアイブ (T_{RM}) であることが示され、この細胞集団が POD100 まで移植肝に存続することがわかった。また、この CD8⁺CD86⁺T 細胞集団は、主に GILs に出現し、脾臓細胞にはあまりなかった。さらに、これらの所見は FCM の解析によっても確認できた。

一方、移植肝内・脾臓におけるドナー由来細胞・レシピエント由来浸潤細胞の時間・空間的な動態を免疫組織多重染色により解析を行った。その結果、移植肝 (GILs)、脾臓 (SPCs) の数の結果と合致しているよ

うに、免疫細胞の浸潤は POD7 より顕著に認められ、POD14 をピークに、POD30 では大きく減少した。また、CyTOF 及び FCM で見つけて CD86 高発現 CD8⁺T 細胞は、移植肝の免疫組織多重染色においても確認できた。さらに、免疫組織多重染色により解析では、浸潤部位は POD7 では類洞領域に広くびまん性に分布するのに対し、POD14 では多くの細胞が門脈領域に集積した。また、蛍光多重染色により POD14 における門脈域浸潤細胞群の同定を行ったところ、T 細胞と MHC-II (I-A^b) 陽性細胞に大別され、T 細胞の多くに PD-1 の発現を認めた。一方、そのリガンド分子である PD-L1, PD-L2 発現細胞を解析したところ、PD-L1 は POD7 ではドナー類洞血管内皮細胞、POD14 では門脈領域の宿主浸潤細胞に発現するのに対し、PD-L2 は両日共に後者の細胞にのみ認められた。PD-L1⁺PD-L2⁺ 細胞は MHC-II⁺CD206⁺F4/80⁻ で、その多くは CD11c に陽性を示した。以上の結果より、移植肝における免疫寛容誘導機構の一因として、制御性抗原提示細胞（樹状細胞、マクロファージ）による免疫チェックポイント分子を介した細胞浸潤局所における T 細胞制御の可能性が示唆された。今後、CyTOF 解析で示された免疫寛容に関与する CD86 分子発現する CD8⁺T 細胞、制御性抗原提示細胞（樹状細胞・マクロファージ）の経時的（移植後 7,14,30,100 日）、或いは移植肝臓内の分布等について、FCM 及び免疫染色(IHC)によって、検討を行う。さらに、発現分子の特異的な抗体を用い、或いは特異的分子欠損するマウスを作成して、これら細胞の機能を検証したい。

2) 過冷却保存によるマウス心臓移植での低温虚血時間の延長

現在移植臓器は、脳死患者からの臓器摘出と、速やかな移植が求められている。しかしながら、臓器を移植されるレシピエントの体調、または地理的な制約等から、ドナー臓器摘出からの速やかな移植の実現が、困難な状況に直面する場面は、往々にしてある。また、ドナー臓器不足を解消するために、異種移植が検討されているが、ブタの臓器を凍結・長期保存し、製品として提供する事も、長期・安定な臓器保存技術により可能になると考えられる。さらに、今後ヒトiPS/ES細胞からの臓器作製・移植、といった再生医療技術の進歩が期待されている。その際には、一度作製された臓器を凍結・長期保存し、その需要に応じて解凍し、移植を行う事が、本研究で確立した技術により実現可能と期待する。一方、急速凍結・保存については、精肉、生鮮食料品等において十分な実績を持つ、株式会社テクニカンの開発した「凍眠」を利用する。本急速凍結技術は、熱伝達の早い液媒介方式を用い、通常の凍結速度の20倍の凍結速度を達成している。これにより、魚や肉の細胞内水分をほぼ原形のまま凍結することが可能である。細胞が壊されないため、解凍時にドリップといわれる細胞内からの水分流出が起きず、鮮度、味、見栄え、歩留まり等全てにおいて、既存の凍結方法とは格段の鮮度差を実現した画期的な技術である。我々の臓器保存・移植に関する知識と技術、そしてテクニカン社の持つ急速凍結に関する知識と技術を併せる事により、臓器凍結・長期保存および移植技術を確立するため、まずはマウス心臓移植モデルを用いたで、臓器過冷却保存技術の保存効果を評価した。

当該研究用いた過冷却保存技術は、凍結することなく 0°C以下でドナー臓器を保存する。これは、4°Cでの従来の保存と比較して、代謝を阻害し、臓器を保存する上で大きな利点がある。液体冷却装置と新しい保存および灌流液を考案し、新しい過冷却技術を開発した。同系異所性心臓移植は、マウスの3つのグループで実施された。(1) 非保存グループ：心臓移植片は採取直後に移植した；(2) 従来の UW グループ：心臓移植片が4°Cの UW 溶液にさまざまな期間保存後に移植した；(3) 過冷却グループ：心臓移植片が新しい過冷却保存溶液に-8°Cでさまざまな期間保存後に移植した。過冷却の心臓移植片保護効果を4°Cでの従来の UW 保存と比較するために、移植後 24 時間のサンプルデータが収集および分析した。結果として、私たちの技術は安定した-8°Cの過冷却状態をもたらし、心臓移植片の復活は最長 144 時間であった。また、96 時間の保存後に長期生存が観察され、心筋虚血再灌流障害を含む移植後の結果、酸化ストレス関連の損傷と心筋細胞のアポトーシスが改善された。結論として、-8°Cでの過冷却心臓保存は、従来の4°C UW 保存と比較して、保存時間を大幅に延長し、移植後心臓機能を含めた様々の指標が改善された。過冷却保存は臓器保存の有望な技術であり、本技術の確立は、急速凍結・保存の医療分野への拡大を可能にするものであり、需要が急増している全ての移植臓器への応用を見込む事が期待したい。

3) 抗 CD70 抗体を用いた制御性樹状細胞の誘導による臓器移植における次世代免疫抑制療法の開発

現在の臓器移植ではカルシニューリン阻害薬など多種免疫抑制剤を全身投与する非特異的免疫抑制療法で拒絶反応を予防する。この多剤併用免疫抑制療法による強力な免疫抑制作用により、急性拒絶反応は制御され臓器移植の短期成績は向上したが、免疫抑制薬による薬物治療は永続的に欠かせない。この長期間にわたる免疫抑制の結果生じる感染症と悪性腫瘍が移植後死因の上位になっており重大な問題となってい

る。一方、腫瘍壊死因子 (TNF) スーパーファミリーの一員である CD70 (TNF-SF7) は、活性化 B 細胞、T 細胞、樹状細胞上に一過性に発現し、リンパ球のエフェクター機能およびメモリー機能に役割を果たす。CD70 の発現は免疫系のエフェクター細胞に制限されるため、CD27-CD70 を阻害すると、自己免疫疾患や臓器移植の治療として有用と考えられる。当該研究は移植臓器の拒絶反応を抑制して画期的な生着延長を確立し、かつ全身の有害事象・副作用を最小限にする新規治療法の樹立を目的とする。

当該研究は同種マウス異所性心臓移植モデルを用いて、移植後免疫寛容の誘導とその免疫調節活性に対するマウス CD70 を標的とする抗体 (FR70) による効果の評価を行なった。FR70 で治療した C3H レシピエントマウスは、B6 の完全にミスマッチの心臓同種移植片を恒久的に生着された。移植片の生存結果と一致して、移植片への CD8⁺ T 細胞の浸潤が減少し、樹状細胞が寛容原性状態に分化し、移植片とレシピエントの脾臓の両方で制御性 T 細胞の数が増加した。さらに、FR70 治療を受けた一次レシピエントからの脾臓細胞の養子移入を与えられたナイーブ C3H は、一致する B6 ドナーからの心臓移植を生着したが、別系統 (サードパーティ) である BALB/c マウスは拒絶された。我々は、抗 CD70 抗体による治療が制御性樹状細胞を誘導し、細胞傷害性 T 細胞の増殖を阻害し、それがマウスの心臓同種移植片の永久生着につながったことを示した。これらの発見は、同種移植片拒絶反応の臨床的に有効な治療法としての抗 CD70 抗体の潜在的な役割が示唆された。

ヒトでの同種臓器移植においては拒絶反応を防ぐために数種の免疫抑制薬の併用が欠かせない。残念ながらそれでも拒絶反応は完全に防ぎえないだけでなく、本来宿主に有用な抗腫瘍免疫などを抑制してしまい悪性腫瘍が増加するという重大な副作用がある。本研究成果により、移植臓器に対する免疫反応だけを抑制し、抗腫瘍免疫などの宿主に有用な免疫反応を維持するドナー特異的免疫寛容に、抗 CD70 抗体投与が有用である可能性が示唆され、その機序は制御性樹状細胞の誘導によることが明らかになった。また、日本では、胆道閉鎖症、末期肝臓・腎臓不全等患者への臓器移植による治療は移植後これらの患者は健常者とはほぼ同等の社会復帰を期待できるものの、現在の免疫抑制治療は脱薬への期待は低く、長期的な経済的負担と悪性腫瘍や感染症などの有害事象のリスクを強いている。我々の進めているこの次世代免疫抑制療法は、移植臓器の永続的生着を目指すと共に、有害事象を減らすことにより臓器移植後患者の生命予後を改善するものである。即ち、現在から大きく進歩した未来の移植医療のパラダイムシフトを企画し、また日本の医療行政の効率的運用に貢献するものと期待したい。

【2019 年研究業績】

[原著論文：査読付 (Reviewed Paper)] (欧文、和文の順に、*Corresponding author)

1. Liu C, Fujino M, Zhu S, Isaka Y, Ito H, Takahashi K, Nakajima M, Tanaka T, Zhu P, Li Xiao K*. 5-ALA/SFC enhances HO-1 expression through the MAPK/Nrf2 antioxidant pathway and attenuates murine tubular epithelial cell apoptosis. **FEBS Open Bio**. 9(11): 1928-1938; 2019.
2. Liu C, Zhu P, Fujino M, Zhu S, Ito H, Takahashi K, Nakajima M, Tanaka T, Zhuang J, Li Xiao K*. 5-ALA/SFC attenuated binge alcohol-induced gut leakiness and inflammatory liver disease in HIV transgenic rats. **Alcohol Clin Exp Res**. 43(8): 1651-1661; 2019.
3. Wu G, Chen Z, Wang P, Zhao M, Fujino M, Zhang C, Zhou W, Hirano SI, Li Xiao K, Zhao L. Hydrogen inhalation protects hypoxic-ischemic brain damage by attenuating inflammation and apoptosis in neonatal rats. **Exp Biol Med**. 244(12): 1017-1027; 2019.
4. Zhao J, Yang XC, Fujino M, Ichimura N, Que WT, Li Xiao K*, Takahara S. Salvianolic acid B ameliorates liver injury in a murine aGvHD model by decreasing inflammatory responses via upregulation of HO-1. **Transpl Immunol**. 55: 101203; 2019.
5. Toyama S, Migita O, Fujino M, Kunieda T, Kosuga M, Fukuhara Y, Nagahara Y, Li Xiao K*, Okuyama T. New treatment method for mucopolysaccharidosis type VI by liver transplantation. **Pediatr Int**. 261(2): 180-189; 2019.
6. Wang Y, Zenkoh J, Gerelchuluun A, Sun L, Cai S, Li Xiao K, Tsuboi K. Administration of Dendritic Cells and Anti-PD-1 Antibody Converts X-ray Irradiated Tumors Into Effective In situ Vaccines. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 103(4): 958-969; 2019.
7. Uto K, Sakamoto S, Que WT, Shimata K, Hashimoto S, Sakisaka M, Narita Y, Daiki Y, Zhong L, Yoshihiro K, Kurokawa R, Li Xiao K, Inomata Y, Hibi T. Hydrogen rich solution attenuates cold ischemia-reperfusion injury in rat liver transplantation. **BMC Gastroenterol**. 19(1): 25; 2019.
8. Liu C, Zhu P, Fujino M, Isaka Y, Ito H, Takahashi K, Nakajima M, Tanaka T, Zhuang J, Li Xiao K*. 5-aminolaevulinic acid (ALA), enhances heme oxygenase (HO)-1 expression and attenuates tubulointerstitial fibrosis and renal apoptosis in chronic cyclosporine nephropathy. **Biochem Biophys Res Commun**. 508(2): 583-589; 2019.

[原著論文：査読なし] (欧文、和文の順に)
なし

[症例報告] (欧文、和文の順に)
なし

[総説] (欧文、和文の順に)

1. Liu NB, Wu M, Chen C, Fujino M, Huang JS, Zhu P, Li Xiao K*. Novel Molecular Targets Participating in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury and Cardioprotection. **Cardiol Res Pract.** 2019;6935147; 2019.
2. Wang J, Liu C, Fujino M, Tong G, Zhang Q, Li Xiao K*, Yan H. Stem cells as a resource for treatment infertility-related diseases. **Curr Mol Med.** 19(8): 539-546; 2019.

[著書] (欧文、和文の順に)
なし

[ガイドライン、報告書、その他] (学会・研究班ガイドライン、研究班報告書、刊行物等) (欧文、和文の順に)
なし

[学会発表] (国際学会、国内学会の順に)

1. Que WT, Hu X, Fujino M, Yamada Y, Zhong L, Li Xiao K. Supercooling Preservation Prolonged Mouse Cardiac Graft Cold Ischemia Time. American Transplant Congress 2019. Boston, USA, 2019, 6.1~5.
2. Xiao-Kang Li. Manipulation of dendritic cells as an approach for induction transplantation tolerance. 17th International Congress of Immunology. Beijing, China, 2019.10.19-23.
3. Weitao Que, Xin Hu, Masayuki, Fujino, and Xiao-Kang Li. Combinations of superagonistic anti-CD28 and anti-GITR antibodies induced mouse cardiac allograft tolerance via Type 1 regulatory T cells induction. 17th International Congress of Immunology. Beijing, China, 2019.10.19-23.
4. Xin Hu, Hiroshi Hirano, Weitao Que, Masayuki Fujino, Naoko Nozawa, Takuya Ishii, Masahiro Ishizuka, Hidenori Ito, Kiwamu Takahashi, Motowo Nakajima, Tohru Tanaka, Xiao-Kang Li. 5-Aminolevulinic acid with sodium ferrous citrate enhance the antitumor effects of PD-L1 blockade in mouse melanoma model. 第7回国際ALAポルフィリンシンポジウム 札幌 2019.12.7-8.
5. Xin Hu, Hiroshi Hirano, Weitao Que, Masayuki Fujino, Xiao-Kang Li. 5-Aminolevulinic acid with sodium ferrous citrate enhances the antitumor effects of PD-L1 blockade in experimental melanoma model. 第48回日本免疫学会学術集会 浜松 2019.12.11-13.

【公的研究費】

[代表研究者]

1. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B)
抗原特異的な移植免疫寛容を誘導するための自然・獲得免疫時空間ネットワークの構築(270万円)
2. 文部科学省科学研究費補助金 特別研究員奨励費
新規急速液体凍結法「凍眠」を用いた移植用臓器保存法の確立およびその機序の解明(110万円)
3. 成育医療研究開発費
シングル細胞遺伝子発現解析による臓器移植後免疫寛容状態情報の構築(330万円)

[分担研究者]

1. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B) (代表研究者：張替秀郎) (40万円)
遺伝性鉄芽球性貧血の病態解明、新規治療法の開発に向けた国際共同研究

2. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C) (代表研究者: 藤野真之) (30 万円)
炎症制御による移植免疫寛容の確立
3. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C) (代表研究者: 高原照美) (10 万円)
Met シグナルを介した NASH の抗体医薬療法の開発
4. 文部科学省科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 (代表研究者: 坪井康次) (20 万円)
陽子線照射でがん免疫も賦活する「がん陽子線・在所ワクチン療法」の開発
5. 成育医療研究開発費
小児臓器移植医療の標準化・次世代育成に関する研究 (代表研究者: 笠原群生) (30 万円)

【特許】

特許第 6617220 号 (登録日: 2019.11.15.) :
免疫チェックポイント阻害剤による抗腫瘍効果を増強するための医薬組成物

【その他 (教育・広報など)】

[教育活動]

首都大学東京特任教授(2018.10.1~)
鄭州大学附属第一病院兼職教授(2018.11.1~)

[社会活動]

特になし

[研究所運営への貢献]

放射線取扱主任者、放射線安全委員会委員、麻薬・毒劇物等管理委員会委員、倫理予備審査委員会委員

【その他】

特になし

【2020 年研究業績】

[原著論文: 査読付 (Reviewed Paper)] (欧文、和文の順に、*Corresponding author)

1. Zhao J, Que WT, Du XX, Fujino M, Ichimaru N, Ueta H, Tokuda N, Guo WZ, Zabrocki P, Haard HD, Nonomura N, Li Xiao K*. Monotherapy with anti-CD70 antibody causes long-term mouse cardiac allograft acceptance with induction of tolerogenic dendritic cells. **Frontiers in Immunology** (In press).
2. Hirano S, Aoki Y, Kurokawa R, Li Xiao K, Ichimaru N, Takahara S, Takefuji Y. Protective effects of hydrogen gas inhalation on radiation-induced bone marrow damage in cancer patients: a retrospective observational study. **Medical Gas Research** (In press).
3. Wang ZD, Ma K, Liu C, Hu X, Que WT, Ito H, Takahashi K, Nakajima M, Tanaka T, Ren K, Guo WZ, Yi SQ, Li Xiao K*. 5-ALA/SFC ameliorated liver injury in a murine acute graft-versus-host disease model by reducing inflammation responses through PGC1- α activation. **Drug Discoveries & Therapeutics** (In press).
4. Que WT, Hu X, Fujino M, Terayama H, Sakabe K, Fukunishi N, Zhu P, Yi SQ, Yamada Y, Zhong L, Li Xiao K*. Prolonged cold ischemia time in mouse heart transplantation using supercooling preservation. **Transplantation** 104(9): 1879-1889; 2020.
5. Dai Y, Yi K, Shimada K, Ren K, Wang Z, Terayama H, Li Xiao K, Yi SQ. Anatomy of the coronary arteries in fetal pigs: comparison with human anatomy. **Anat Sci Int.** 95(2): 265-276; 2020.
6. Wang PP, Zhao MY, Chen ZH, Wu GJ, Fujino M, Chen Zhang C, Zhou WJ, Zhao MW, Hirano S, Li Xiao K*, Zhao LL. Hydrogen gas attenuates hypoxic-ischemic brain injury via regulation of the MAPK/ HO-1/PGC-1 α pathway in neonatal rats. **Oxid Med Cell Longev.** 2020:6978784; 2020.
7. Wang J, Liu C, Que W, Fujino M, Tong G, Yan H, Li Xiao K*. Immunomodulatory effects of Salvianolic acid B in a

spontaneous abortion mouse model. **J Reprod Immunol.** 137:103075. 2020.

[原著論文：査読なし] (欧文、和文の順に)
なし

[症例報告] (欧文、和文の順に)
なし

[総説] (欧文、和文の順に)

1. Matsuda Y, Hiramitsu T, Li Xiao K, Watanabe T. Characteristics of immunoglobulin M type antibodies of different origins from the immunologic and clinical viewpoints and their application in controlling antibody-mediated allograft rejection. **Pathogens** (In press)
2. Que WT, Guo-WZ, Li Xiao K*. Manipulation of regulatory dendritic cells for induction transplantation tolerance. **Frontiers in Immunology** 11:582658; 2020.
3. Jiang YZ, Que WT, Zhu P, Li Xiao K*. The role of diverse liver cells in liver transplantation tolerance. **Frontiers in Immunology** 11:1203; 2020.
4. Sheng C, Li Xiao K*. The role of immune modulation in pathogenesis of IgA nephropathy. **Frontiers in Medicine** 7:92; 2020.

[著書] (欧文、和文の順に)
なし

[ガイドライン、報告書、その他] (学会・研究班ガイドライン、研究班報告書、刊行物等) (欧文、和文の順に)
なし

[学会発表] (国際学会、国内学会の順に)
なし

【公的研究費】

[代表研究者]

1. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B)
抗原特異的な移植免疫寛容を誘導するための自然・獲得免疫時空間ネットワークの構築(230万円)
2. 成育医療研究開発費
シングル細胞遺伝子発現解析による臓器移植後免疫寛容状態情報の構築(180万円)

[分担研究者]

1. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C) (代表研究者：藤野真之) (30万円)
炎症制御による移植免疫寛容の確立
2. 成育医療研究開発費
小児臓器移植医療の標準化・次世代育成に関する研究 (代表研究者：笠原群生) (30万円)

【特許】

臓器保存液 (特許第 6292640 号); 登録日:2018.2.23.

【その他 (教育・広報など)】

[教育活動]

東京都立大学特任教授(2018.10.1～)

鄭州大学附属第一病院兼職教授(2018.11.1～)
上海交通大学医学部客員教授 (2020.11.1～)

[社会活動]

特になし

[研究所運営への貢献]

放射線取扱主任者、放射線安全委員会委員、麻薬・毒劇物等管理委員会委員、倫理予備審査委員会委員

【その他】

特になし