

## 13. ラジオアイソトープ管理室

室長:梨井 康

## 【ミッション・目標】

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・管理である。

一方、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。また、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。近い将来これらの成果を移植医療・再生医療へ応用することを通じて、移植後患者の QOL の向上、医療費の削減に繋げていきたい。

## 【業務活動】

## 1) 原子力規制委員会へ申請書・届出・報告

前年度の報告書「平成 26 年度放射線管理状況報告書」「平成 27 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、CO<sub>2</sub> 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 27 年の講習内容は「放射線障害の歴史と自然放射線」、平成 28 年は「放射線の安全管理について」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梶浦智代、(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斎藤博久、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植田敏幸、村田俊二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、研究を進めている。

## 【研究体制】

室 長： 梨井 康 (李 小康)

研 究 員： 岩崎 師壽江、西尾佳明 (H28.4.1～)

学術振興会特別研究員：趙 明一、劉 馳

共同研究員：西尾佳明、藤野真之、黒川亮介、平野 啓、侯 劍剛、蔡 松潔、斎藤太郎、今関亜紀子、李 少偉、田口 慧、程 筱雨、王 禹滋、黄 澄澄、志釜桜子、坂井一成、中神拓郎、高石雄大、安田あかね

## 【研究の概要】

### 1) 成育 (移植・周産期) 医療における免疫寛容誘導機序の解明に関する研究

成育医療において、免疫寛容誘導は、小児肝移植および妊娠維持に共通して重要である。本研究では、これらの成育医療に関与する免疫寛容誘導機序の解明を目的とし、マウス肝移植および妊娠維持の免疫寛容に関わる分子、細胞を同定し、動物移植モデル及び妊娠モデルでの検証を行い、その後、病院との研究チームを構築し、小児肝移植後免疫寛容の誘導、不妊治療の患者に対する新規診断法・治療薬・治療法の開発への移行を計画している。

マウス肝臓移植モデルでは、野生型の B6 (H-2<sup>b</sup>) の肝臓移植片は C3H (H-2<sup>k</sup>) レシピエントにおいて永久生着される。しかし、IFN- $\gamma$  受容体-/- の肝臓移植片は、完全に拒絶される。移植後早期 (Day7) において、肝臓移植片は免疫寛容モデル、拒絶モデル双方において、多量の細胞浸潤が認められる。約 40% が T 細胞であり、その T 細胞の内 80% が活性化したエフェクター T 細胞 (CD8<sup>+</sup>, CD44<sup>+</sup>, IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>, Granzyme B<sup>+</sup>) であった。また、45% が CD11b<sup>+</sup> の骨髄系の細胞であった。進行性かつ継続的な CD8<sup>+</sup> T 細胞の減少が野生型の肝臓移植片において見られた (Day21 において 13% の T 細胞陽性率)。T 細胞の排除は、アポトーシスの誘導によってなされていた。他方、IFN- $\gamma$  受容体-/- の肝臓移植片は、継続的な高いレベルでの CD8<sup>+</sup> T 細胞浸潤が、拒絶されるまで (移植後 21 日) 観察された。CFSE ラベルされた TCR トランスジェニック DES<sup>+</sup> T 細胞 (H-2<sup>d</sup> 特異的 CD8<sup>+</sup> T 細胞) を、野生型もしくは IFN- $\gamma$  受容体-/- の肝臓移植片を持つレシピエントへ移入すると、IFN- $\gamma$  受容体-/- の肝臓移植片に比して、野生型においては、多くのアポトーシスを伴う DES<sup>+</sup> T 細胞の著明な減少が観察された。CD11b<sup>+</sup> 細胞の数、表現系および機能は、免疫寛容群と拒絶群において有意差は認められなかった。無処置の肝臓に比して、両群の CD11b<sup>+</sup> 細胞は共に、アルギナーゼ-1、iNOS、B7-H1 を高発現するが MHC-II を低発現する CD11b<sup>+</sup> Gr-1<sup>low</sup> 単球、CD11b<sup>+</sup> Gr-1<sup>high</sup> 顆粒球および CD11b<sup>+</sup> CD11c<sup>+</sup> 細胞が多く存在した。また、それらの細胞を MLR に加えた際には T 細胞の反応を抑制した。これは、MDSC が拒絶群および免疫寛容群の双方で増加している事を示唆した。

一方、マウス寛容・流産妊娠モデルの樹立においては、マウス妊娠モデル (通常妊娠: CBA/J (♀) x CBA/J (♂), 寛容系妊娠: CBA/J (♀) x BALB/c (♂), 流産系妊娠: CBA/J (♀) x DBA/2 (♂)) の各グループの標本数を増やし、統計処理を行った。通常妊娠と流産系妊娠、寛容系妊娠と流産系妊娠との間に顕著な有意差を認め、通常妊娠と寛容系妊娠の間には有意差を認めなかった。この結果は、本マウス妊娠モデルの有用性を明らかにするものであった。次に、マウスの妊娠 12.5 日目に絞り、各モデルの胎盤を中心に病理学的、免疫学的、分子生物学的手法を用い、解析を行った。病理組織学 (HE) の検討においては、寛容系妊娠、流産系妊娠モデルとも妊娠 12.5 日目の胎児生存の胎盤では、絨毛組織がはっきりと確認でき、また、細胞性栄養膜細胞 (ラングハンス細胞)、赤血球、胎盤マクロファージ (ホーフバウエル細胞)、有核細胞を確認できた。しかし、胎児死亡の胎盤では、絨毛組織の崩壊を認めた。免疫染色の検討においては、CD4 陽性 T 細胞は胎児生存及び胎児死亡の胎盤においても認められ、CD8 陽性 T 細胞の存在を胎児生存の胎盤においても認められた。一方、妊娠 12.5 日目の受胎産物 (conceptus) から、胎児生きている (Alive) もの、胎児が解けかけている (Dying) もの、胎児が消化されてしまっているが、胎盤の分離が

可能なもの (Dead) の三群に胎盤組織を分け、定量 RT-PCR を行った。その結果、胎盤組織のヘムオキシゲナーゼ (HO-1)、トランスフォーミング増殖因子 (TGF- $\beta$ )、インドールアミン酸素添加酵素 (IDO) 等の、免疫反応を制御する mRNA の発現については、寛容系の胎盤組織において流産系妊娠モデルより高く、Alive のサンプルの発現は Dying、Dead よりも強く発現している傾向を認めた。また、CTL、NK 細胞から放出される細胞障害性顆粒のパーフォリン、グランザイム B の発現においては寛容系、流産系妊娠モデルともに Alive よりも Dead の胎盤において多く発現される傾向にあり、流産になる胎盤での CTL、NK 細胞の集積が考えられた。さらに、流産系妊娠モデルの低酸素誘導性因子 (HIF-1 $\alpha$ ) の発現に関しては Alive、Dying、Dead の順にその発現が低下する傾向を認め、HIF-1 $\alpha$  が Th-17 細胞と Treg 細胞のバランスを調節していることから、Alive に比べ、Dead において流産回避のために HIF-1 $\alpha$  が高発現しているものと考えられる。今後寛容系モデルとの比較を行うことで、HIF-1 $\alpha$  による免疫応答の差異が検討できると考える。免疫染色に関しては、個体差が大きく、さらにサンプル数を増やし、検討をする必要性があると思われる。これらの研究結果は、妊娠の維持に、免疫寛容に関する遺伝子発現が関与していること、他方、細胞障害性に関与する遺伝子発現の低下が関与している事を示していた。今後、Western blot によりタンパク質の発現を検討し、定量 RT-PCR の結果との比較検討しながら、周産期におけるさらなる詳細な寛容機序が明らかになっていくつもりである。

## 2) 臓器移植における免疫寛容モニタリング法の開発に関する研究

免疫抑制剤は、移植を医療としての段階へ導いたが、半永久的な投与による副作用、精神的および経済的な負担が過大であることから、新たな拒絶反応抑制方法の確立が渴望されている。本研究は、肝および心臓移植における免疫寛容誘導および維持機構の機序解明のための免疫寛容状態のモニタリング法の開発を目的とし、さらに開発したモニタリングの小児臓器移植医療への応用を目標とした。

マウスアロ肝移植後 5 日目と 8 日目、マウスアロ心臓移植後 5 日目における肝臓移植片の mRNA と microRNA 発現をマイクロアレイにて解析を行った。現在よく使われている Limma 法および T-test 法に代わる新たな解析方法として、Standardized Fold Change (SFC) 法を開発し、臓器移植に伴う免疫寛容および拒絶反応に関与するマーカー遺伝子の同定に適応した。その結果、移植後 5 日目の肝臓において有為な発現の差が見られた遺伝子が 362 個 (増加: 263 vs 低下: 99)、移植後 8 日目の肝臓では、389 (増加: 258 vs 低下: 131) 個、移植後 5 日目の心臓では、178 (増加: 158 vs 低下: 20) 個であった。肝臓および心臓共に有意に発現が増強し、拒絶反応に関与すると考えられた遺伝子が 51 個見出された。また、qRT-PCR にて、マイクロアレイ解析から得られた結果の検証を行ったところ、マイクロアレイの結果とほぼ一致する結果を得た。

一方、移植臓器片が宿主の免疫応答により、拒絶されるマウス心臓移植モデルを用いて、心臓移植後の宿主血中におけるペプチドマーカーの経時的な解析を行った。移植前、移植後 Day1、3、5、7 の血液を採取し、マトリクス支援レーザー脱離イオン化法-質量分析 (matrix assisted laser desorption/ionization-mass spectrometry; MALDI-MA) にて血液中のペプチド断片の解析を行った。その結果、同種同系移植片を移植されたマウスと比べて、アロ移植片を移植されたマウスにおいて、心臓移植後の急性拒絶反応に伴い、発現が有意に増加するペプチド (PDB019) を見出した。また、PDB019 は、免疫抑制剤エベロニムスの使用により低下する事が明らかになった。一方、同種同系移植レシピエントにおいて、移植後に発現が有意に低下するペプチド (PDB020) を見出した。PDB020 は、エベロニムスの投与により、アロ移植片において増加する事も明らかになった。現在、マウス・ラットアロおよび同種同系肝移植モデルの血清を用いて、再度 MALDI-MA にて、上記マウス心臓移植モデルの解析によって得られた二つのペプチド (PDB019、020) の血中経時的な測定を行い、違う種であるラット、違うモデルである肝移植レシピエントでの確認解析を進めている。

## 3) 小児臓器移植後拒絶反応・免疫寛容関連バイオマーカー探索を目指した制御性樹状細胞由来エクソソームの解析に関する研究

移植医療における免疫寛容の誘導という目標を達成するために必須となる制御性 T 細胞 (Treg) の誘導に関与する制御性樹状細胞 (DCreg) の機能を、エクソソームという新たな視点で評価すると同時に、DCreg 由来エクソソームのバイオマーカーへの応用、並びに持つと考えられる免疫制御能の臨床応用への可能性を模索することを目的とした。樹状細胞様細胞株 XS106 を用いたエクソソーム回収プロトコルの作成と制

御性樹状細胞様 XS106 (DCreg-XS106) の誘導法の確立を行い、得られたエクソソームのタンパク質発現を解析した。更に、BMDreg のエクソソームを回収し、成熟樹状細胞 (mDC) 由来エクソソームと比較検討した。これらの結果を比較検討し、DCreg-XS106 が本研究における BMDreg の代用となるかどうかを模索した。当初より、エクソソーム研究には大量の培養上清が必要であることが予想されており、実験動物削減の観点からエクソソーム回収プロトコール作成には XS106 の培養上清を用いた。上清から回収した沈殿物をウエスタンブロット法にて解析したところエクソソームマーカーである CD9 が高発現しており、エクソソームが回収できていることが確認された。大量の培養上清が必要であるエクソソーム研究では BMDreg の誘導に用いる実験動物を削減するためにできる限り細胞株を用いた実験を行うことが望まれる。そこで、DCreg 様 XS106 の誘導を試みた。HO-1 の発現は樹状細胞の成熟状態と密接に関わっていることが指摘されており、HO-1 の発現が樹状細胞の成熟化を阻害し、抗原提示能を抑えることが示唆されている。当研究室は、ヘムの代謝前駆体である 5-アミノレブリン酸 (5-ALA) と二価鉄 ( $Fe^{2+}$ ; SFC) を同時に添加することで細胞内に過剰なヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) を誘導できることを明らかにしている。そこで、5-ALA と SFC を添加することにより、XS106 細胞を、DCreg 様に分化誘導出来るかどうか検討した。5-ALA/SFC を作用させた XS106 は、LPS 刺激した通常の XS106 に比べて HO-1 と IL-10 の上昇、IFN- $\gamma$ 、IL-12 p40 の低下、MHC-II や共刺激分子である CD40, CD80, CD86 の mRNA 発現量の低下がみられた。更に、フローサイトメーターによる解析でも MHC-II や CD40, CD80, CD86 の発現上昇が抑えられていた。また、リンパ球混合反応 (MLR) を行ったところ、T 細胞増殖能の抑制が観察された。これらの結果から 5-ALA/SFC を用いることで DCreg 様 XS106 の誘導が可能であることが示された。次いで、DCreg 様 XS106 由来エクソソームを回収し、ウエスタンブロット法を用いてタンパク質の解析を行った。DCreg 様 XS106 由来エクソソームは XS106 由来エクソソームに比べて MHC-II の発現が低下していることが確認された。更に、B6 マウス骨髄から制御性樹状細胞を誘導し、細胞の回収とその培養上清からエクソソームを回収してタンパク質の解析を行った。培養した各樹状細胞における MHC-II の発現を確認した結果、imDC, mDC に比べて DCreg における MHC-II 発現は著しく抑えられていた。また、BMDreg 由来エクソソームは BMmDC に比べて MHC-II の発現が低く、DCreg 様 XS106 由来エクソソームと同様の結果が得られ、共に免疫賦活能が低下していることが示唆された。これらの結果から DCreg 様 XS106 が BMDreg の代用となる可能性が示された。

#### 4) 強皮症モデルの作成と治療に関する研究

全身性強皮症は結合組織の疾患であり、脈管障害、免疫学的異常、線維症を特徴とする。全身性強皮症に関わる因子には、遺伝、マイクロキメリズム、免疫機能不全、血管障害、細胞外基質沈着、繊維芽細胞活性化、酸化ストレス等が知られている。一方、現在まで全身性強皮症に対する有効な治療法は確立されていない。全身性強皮症においては動物モデルが、病原性の解明および治療方法の開発にとって非常に重要なツールである。現在、理想的な全身性強皮症の動物モデルは存在しないが、graft-versus-host diseases (GvHD) による全身性強皮症発症モデルは、激しい皮膚の線維化と共に、肝臓、腎臓、消化管、耳下腺の劇的な線維化が引き起こされ、全身性強皮症のモデルとして有用であると考えられる。マイナー組織適合抗原不一致骨髄移植による強皮症モデルは、旧来 B10. D2 マウスの骨髄および脾臓細胞を、X 線照射した BALB/c マウスに移植することにより作製していたが、近年、免疫不全の Rag2<sup>-/-</sup>マウスに移植する系が報告されている。この新しい動物モデルは、旧来のモデルでは見られなかった自己抗体産生も確認され、全身性強皮症の非常に良い動物モデルと考えられている。本研究では、報告されている B10. D2 マウスの骨髄および脾臓細胞を移植された Rag2<sup>-/-</sup>マウスが、全身性強皮症モデルとして有効であることを、組織学的解析および、分子生物学的解析を行って確認した。また、ドナーおよびレシピエントのマウスを、異なるブリーダーから購入することにより、既報においては見られなかった肺における炎症および繊維化を確認した。このことから、我々の樹立した GvHD による全身性強皮症発症モデルは、より理想の動物モデルに近づいたと考えられた。さらに本研究では、5-アミノレブリン酸 (5-ALA) とクエン酸第一ナトリウム (SFC) による全身性強皮症に対する治療効果についての機序解明を行った。5-ALA はミトコンドリアで生合成される遊離アミノ酸であり、酸化的リン酸化に必須であるヘムの前駆体である。その生合成能は加齢に伴い低下する。また、種々の疾患において 5-ALA 合成の低下が暗示されている。本全身性強皮症モデルにおいても、5-ALA と SFC が、全身性強皮症の臨床状態を改善する結果を得た。

#### 5) 認知疾患モデルマウスを用いた神経新生阻害の改善に関する研究

HIV 感染による AIDS の発症は、治療の進歩により進行を抑制することが可能になったが、HAND に対する効果的な治療法は見つかっていない。HAND は HIV 由来のタンパク質である gp120 などによる脳内の神経細胞死によっておこる神経新生の阻害が関係しており、「HO-1 が神経新生を促す」という論文や、「5-ALA/SFC が HO-1 の誘導を促進させる」という論文などをもとに、5-ALA/SFC の投与が gp120 などによる脳内の神経細胞死によっておこる HAND の治療法に使えるのではないかと考えられる。本研究では、GFAP-gp120 transgenic mouse (アストロサイト特異的に HIV の外皮タンパクである gp120 を発現する HAND のモデルマウスであり、神経細胞新生の阻害が報告されている) を用い、免疫染色、RT-PCR、ウエスタンブロットティングによる解析を行った。免疫組織学的解析の結果、gp120Tg マウスに 5-ALA+SFC を投与したものは投与する前に比べ BrdU 陽性細胞数が有意に上昇する事を確認した。神経新生を活性化させる BDNF と BDNF の誘導に関わる分子である Nrf2、HO-1、Wnt3a、 $\beta$ -catenin の mRNA 発現を定量リアルタイム PCR 用いて検討を行った結果、wild type マウスに比べて Nrf2 の発現が減少傾向にあり。HO-1 は 5-ALA/SFC 投与群が未投与群に比べて上昇傾向にあった。Wnt3a は wild type の 5-ALA/SFC 投与群のみ強い発現が観察された。しかし、 $\beta$ -catenin と BDNF は両群に変化はみられず、Wnt シグナルの活性化をみることはできなかった。次に Nrf2、HO-1、BDNF のタンパク質の発現を、ウエスタンブロットティングを用いて検討した。Nrf2、HO-1 では発現の違いがみられなかったが、BDNF は 5-ALA/SFC を投与した gp120Tg マウスにおいて発現が増加していた。これらの実験結果から、HAND モデルマウスである gp120Tg マウスは 5-ALA+SFC を投与することによって、阻害されていた神経新生を促進しており、これには、5-ALA/SFC を投与することによって誘導された BDNF が関係していると考えられる。これらのことから、5-ALA/SFC の投与が HAND の治療に有効である可能性が示された。

#### 【平成 27 年研究業績】

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

1. Hou JG, Fujino M, Cai SJ, Ding Q, Li Xiao K\*. Noninvasive monitoring and evaluation of the renal structure and function in a mouse model of unilateral ureteral occlusion using microcomputed tomography. *International Surgery* 100(7-8): 1237-43; 2015.
2. Zhao M, Guo H, Chen J, Fujino M, Ito H, Takahashi K, Abe F, Nakajima M, Tanaka T, Wang J, Huang H, Zheng S, Hei M, Li J, Huang S, Li J, Ma X, Chen Y, Zhao L, Zhuang J, Zhu P, Li Xiao K\*. 5-Aminolevulinic acid combined with sodium ferrous citrate ameliorates H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced cardiomyocyte hypertrophy via activation of the MAPK/Nrf2/HO-1 pathway. *American Journal of Physiology - Cell Physiology* 308:C665-672; 2015.
3. Zhao MY, Chen JJ, Zhu P, Fujino M, Takahara T, Toyama S, Tomita A, Zhao LL, Yang ZC, Hei MY, Zhong L, Zhuang J, Kimura S, Li Xiao K\*. Dihydroquercetin (DHQ) ameliorated concanavalin A-induced mouse experimental fulminant hepatitis and enhanced HO-1 expression through MAPK/Nrf2 antioxidant pathway in RAW cells. *International Immunopharmacology* S1567-5769 (15) 00196-4; 2015.
4. Hou JG, Fujino M, Cai SJ, Ding Q, Li Xiao K\*. Noninvasive monitoring of mouse renal allograft rejection using micro-CT. *Annals of Surgical Treatment and Research* 88(5): 276-280; 2015.
5. Zhang Q, Ichimaru N, Higuchi S, Cai SJ, Hou JG, Fujino M, Nonomura N, Kobayashi M, Ando H, Uno A, Sakurai K, Mochizuki S, Adachi Y, Ohno N, Zou HJ, Xu JH, Li Xiao K\*. Takahara S. Permanent acceptance of mouse cardiac allografts with CD40 siRNA to induce regulatory myeloid cells by use of a novel polysaccharide siRNA delivery system. *Gene Therapy* 22(3):1-10; 2015.
6. Hou JG, Zhang Q, Fujino M, Cai SJ, Ito H, Takahashi K, Abe F, Nakajima M, Tanaka T, Xu JH, Zou HJ, Ding Q, Li Xiao K\*. 5-aminolaevulinic acid with ferrous iron induces permanent cardiac allograft acceptance in mice via the induction of regulatory cells. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 34(2): 254-63; 2015.

7. Shigeta T, Sakamoto S, Li Xiao K, Cai SJ, Liu C, Kurokawa R, Nakazawa A, Kasahara M, Uemoto S. Luminal injection of hydrogen-rich solution attenuates intestine ischemia-reperfusion injury in rats. *Transplantation* 99(3): 500-7; 2015.

[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. Fujino M, Nishio Y, Ito H, Tanaka T, Li Xiao K\*. 5-Aminolevulinic acid regulates the inflammatory response and alloimmune reaction. *International Immunopharmacology* S1567-5769 (15) 30202-2, 2015.
2. Zhang Q, Fujino M, Xu JH, and Li Xiao K\*. The role and potential therapeutic application of myeloid-derived suppressor cells in allo- and auto-immunity. *Mediators Inflammation* 2015: 421927; 2015.

[著書] (欧文、和文の順に)

1. Hirano H, Hasumi K, Li Xiao K\*. Stem cell-derived immunosuppressive cells therapy in organ transplantation. In: Chen GF, Qian SG editors. *Chapter 21: Current Immunosuppressive Therapy in Organ Transplantation*. New York: Nova Science Publishers Inc., pp.557-574, 2015.

[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. Joyce D, Morita M, Li Xiao K, Fung. JJ, Qian S, Lu L. MDSC derived from iPS cells regulate the CD8 T cell response in vivo. American Transplant Congress, Philadelphia, 2015.5.5.
2. Cai S, Fujino M, Ichimaru N, Nishio Y, Li Xiao K. Systemic administration of donor-type regulatory dendritic cells derived from induced pluripotent stem cells leads to murine allogeneic cardiac grafts permanent acceptance. 第44回日本免疫学会総会, 札幌, 2015.11.20.
3. Li Xiao K. 5-aminolevulinic acid (5-ALA), its application and effect mechanism in allo- and autoimmune response via induction of HO-1 to induce regulatory T cell and regulatory dendritic cells. 第38回日本分子生物学会年会, 神戸, 2015.12.2.

#### 【公的研究費】

[代表研究者]

1. 成育医療研究開発費  
成育（移植・周産期）医療における免疫寛容誘導機序の解明に関する研究
2. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B)  
移植医療への応用を目指した次世代免疫細胞療法の構築に関する研究

3. 文部科学省科学研究費補助金 特別研究員奨励費  
移植後免疫寛容の誘導における調節 T 細胞の役割の解明及び心臓乾燥保存法の開発

[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：高原照美)  
クッパー細胞を標的としたドラッグデリバリーシステムを用いた NASH 治療法の開発

2. 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：東治人)  
自己 Treg 培養と CD28SA による新規免疫寛容と MF1 導入による移植腎永久生着

3. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C) (代表研究者：市丸直嗣)  
標的細胞特異的 DDS 技術を用いた免疫抑制 siRNA による移植臓器の免疫寛容誘導

4. 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)  
自然免疫刺激を介した抑制型捕得免疫誘導による移植免疫抑制法の確立

5. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C) (代表研究者：畑山直之)  
小腸移植における高圧ガス保存法の応用：再灌流障害軽減と免疫抑制作用の可能性

【特許】

なし

【その他 (教育・広報など)】

[教育活動]

復旦大学華山医院客員教授

[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

【その他】

特になし

【平成 28 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 M, Zhu P, Fujino M, Nishio Y, Chen J, Ito H, Takahashi K, Nakajima M, Tanaka T, Zhao L, Zhuang J, Li Xiao K\*. 5-Aminolevulinic acid with sodium ferrous citrate induces autophagy and protects cardiomyocytes from hypoxia-induced cellular injury through MAPK-Nrf-2-HO-1

- signaling cascade. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 28; 479(4): 663-669; 2016.
2. Hatayama N, Inubushi M, Naito M, Hirai S, Jin YN, Tsuji AB, Seki K, Itoh M, Saga T, Li Xiao K\*. Functional evaluation of rat hearts transplanted after preservation in a high-pressure gaseous mixture of carbon monoxide and oxygen. *Scientific Reports* 6:32120; 2016.
  3. Fujino M, Zhu P, Cai S, Nishio Y, Zhuang J, Li Xiao K\*. MicroRNAs involved in acute rejection and tolerance in murine cardiac allografts. *Experimental and Clinical Transplantation* 14(4): 424-30; 2016.
  4. Nishio Y, Fujino M, Cai S, Kitajima Y, Saito T, Tsumura H, Ito M, Ito Y, Nagahara Y, Li Xiao K\*. Impaired CD98 signaling protects against graft-versus-host disease by increasing regulatory T cells. *Transplant Immunology* 35:34-9, 2016.
  5. Cai S, Ichimaru N, Zhao M, Fujino M, Ito H, Takahashi K, Ota U, Nakajima M, Tanaka T, Nonomura N, Li Xiao K\*, Takahara S. Prolonged mouse cardiac graft cold storage via attenuating ischemia-reperfusion injury using a new antioxidant-based preservation solution. *Transplantation* 100(5): 1032-40, 2016.
  6. Li S, Takahara T, Li Xiao K\*, Fujino M, Sugiyama T, Tsukada K, Liu C, Kakuta Y, Nonomura N, Ito H, Takahashi K, Nakajima M, Tanaka T, Takahara S. 5-aminolevulinic acid combined with ferrous iron ameliorate ischemia-reperfusion injury in the mouse fatty liver model. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 19; 470(4): 900-6, 2016.

[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. Ji H, Li Xiao K. Oxidative stress in atopic dermatitis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2016:2721469; 2016.
2. Ichiishi E, Li Xiao K, Iorio EL. Oxidative Stress and Diseases: Clinical Trials and Approaches. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2016:3458276; 2016.
3. Zhao M, Zhu P, Fujino M, Zhuang J, Guo H, Sheikh I, Zhao L, Li Xiao K\*. Oxidative Stress in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. *International Journal of Molecular Sciences* 10:17(12). pii: E2078, 2016.

[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. 西尾佳明、趙明一、藤野真之、伊東秀典、高橋究、中島元夫、田中徹、李小康. 5-アミノレブリン酸とクエン酸第一鉄ナトリウムの併用によるオートファジーの誘導と心筋細胞に対する低酸素傷害抑制. 第6回ポルフィリン-ALA 学会年会. 東京 2016. 4. 22~23.
2. Shaowei Li, Terumi Takahara, Masayuki Fujino, Chi Liu, Xiao-Kang Li. Effects of Astaxanthin Pretreatment on Ischemia-Reperfusion Injury in Fatty Liver Model of Mice. 第52回日本肝臓学会総会. 幕張 2016. 5. 19~20.
3. Shaowei Li, Terumi Takahara, Masayuki Fujino, Chi Liu, Ryosuke Kurokawa, Shinichi Hirano, Bunpei Sato, Xiao-Kang Li. Effects of hydrogen saline pretreatment on mouse fatty liver ischemia-reperfusion injury. 第6回日本分子状水素医生物学会年会. 横浜 2016. 5. 27~28.
4. Songjie Cai, Jiangang. Hou, Masayuki Fujino, Narotsugu Ichimaru, Lina Lu, Shiro Takahara, Xiao-Kang Li. Systemic Therapy of Regulatory Dendritic Cells Derived from Induced Pluripotent Stem Cells Allows Allogeneic Cardiac Grafts Acceptance. 第26回国際移植学会. 香港 2016. 8. 17~23.
5. Shaowei Li, Terumi Takahara, Masayuki Fujino, Chi Liu, Xiao-Kang Li. Efficacy of Astaxanthin Treatment on Ischemia-Reperfusion Injury in Fatty Liver Model of Mice. 第48回日本臨床分子形態学会学術集会. 熊本 2016. 9. 23~24.
6. 李 小康、森田美和、藤野真之. マウス肝移植免疫寛容の誘導におけるエフェクターT細胞とMDSCの役割. 第30回肝臓洞壁細胞研究会. 富山 2016. 11. 25~26.
7. Shaowei Li, Terumi Takahara, Masayuki Fujino, Sadaharu Higuchi, Hironori Ando, Xiao-Kang Li. Macrophage specific delivery of TNF- $\alpha$  siRNA complexed with schizophyllan inhibits fatty-induced inflammation and fibrosis in a murine NASH model. 富山 2016. 11. 25~26.

#### 【公的研究費】

##### [代表研究者]

1. 文部科学省科学研究費補助金 特別研究員奨励費  
臓器移植後の免疫抑制剤腎障害の発生機序の解明と新規保護物質の開発に関する研究

##### [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)  
自然免疫刺激を介した抑制型捕得免疫誘導による移植免疫抑制法の確立
2. 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)  
クッパー細胞を標的としたドラッグデリバリーシステムを用いたNASH治療法の開発
3. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C) (代表研究者: 阪本靖介)  
肝移植における虚血再灌流障害に対する水素水の効果と細胞動態イメージング評価
4. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C) (代表研究者: 市丸直嗣)  
抗CD70抗体を用いた臓器移植における次世代免疫抑制療法の開発
5. 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)  
放射線照射とiPS細胞による新たながん治療
6. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C) (代表研究者: 畑山直之)

小腸移植における高圧ガス保存法の応用：再灌流障害軽減と免疫抑制作用の可能性

【特許】

1. 移植臓器生着促進剤 (特許第 5907357 号), 2016. 4. 1.
2. 免疫寛容誘導剤 (特許第 5904518 号), 2016. 3. 25.

【その他 (教育・広報など)】

[教育活動]

復旦大学 Senior Visiting Scholar

[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