

1 4, 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。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。

一方、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。

【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 29 年度放射線管理状況報告書」「平成 30 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 29 年の講習内容は「原子力防災と緊急モニタリング」、平成 30 年は「予防規程の改定について」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小越千草 (H29.3 まで梶浦智代)、(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 (H30.4 以降梅澤明弘)、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村田俊二、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ナル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： 西尾佳明、闕 偉涛 (H30.8.1～)
 学術振興会特別研究員：劉 馳、胡 鑫

共同研究員：藤野真之、平野 啓、宇戸啓一、田口 慧、重田孝信、西尾佳明、蔡 松潔、趙 明一、
 李 少偉、趙 静、佐藤裕子、馬 快、佐々木恭子、王 佩佩、笛木芽衣、王 志丹、新保和也、王 晶、
 松田佳子、森田美和

【研究の概要】

1) iPS 細胞由来のミエロイド由来抑制細胞(MDSC)による免疫反応制御方法の開発

臓器・細胞移植、自己免疫疾患における免疫制御は、これら疾患において非常に重要であるが、既存の免疫制御方法は、副作用等の問題が有り、新たな免疫制御方法の開発が望まれている。我々は MDSC を用いた新たな免疫制御方法の構築を検討している。その一環として、iPS 細胞から分化誘導し MDSC (iPS-MDSC) の免疫制御への応用を検討した。iPS 細胞を用いることにより、均質な骨髄由来免疫細胞を大量にストックすれば、患者に負担をかけることなく必要に応じて免疫制御細胞の使用が可能である。

本研究は、OP9 細胞との 7 日間の共培養の後、3 日間 GM-CSF を添加して更に培養した後、肝星細胞との共培養に切り替え 5 日間培養することにより、iPS-MDSC を作製した。iPS-MDSC は、骨髄由来の MDSC と同様の表面抗原発現パターンを示した。また、LPS 添加によっても MHC-II の発現上昇は見られなかった。混合リンパ球培養による *in vitro* における T 細胞活性化の検討では、CD4T, CD8T 双方に対して、活性化能を持たず、また、DC による T 細胞活性化能の阻害する効果を示すことが確認された。iPS-MDSC は混合リンパ球培養において産生される IFN- γ の分泌も抑制した。iPS-MDSC は LPS 添加により iNOS を高産生し、iNOS 阻害剤の添加により iPS-MDSC の T 細胞活性化能は抑制されたことから、iPS-MDSC による免疫制御機構には、iNOS が関与していることが示唆された。膝窩リンパ節測定法をもちいて iPS-MDSC の免疫制御能をマウス生体にて検証した結果、iPS-MDSC の同時投与は、生体においても T 細胞の活性化を抑制することが明らかになった。マウス自己免疫肝炎モデルをもちいて、iPS-MDSC の肝炎抑制効果を検討した結果、iPS-MDSC の投与は、血中 ALT の低下、肝臓への CD8T 細胞浸潤低下を示した。

これらの結果により、iPS-MDSC は生体内外において免疫制御効果を示したことから、自己免疫疾患および移植医療における拒絶反応抑制への臨床応用が期待される。今後臨床応用を見据えて、大動物における検討を行う予定である。

2) 脂肪肝虚血再灌流障害の制御に関する研究

成育医療において、小児肝移植は、肝不全に対する究極の治療方法である。肝移植において生ずる虚血再灌流障害は、移植後の臓器の品質および機能、すなわち手術後の患者予後の向上にとって重要である。移植される肝臓が脂肪肝である場合、脂肪性肝炎を併発している確率が非常に高い。このような脂肪肝は正常な肝臓に比して虚血再灌流障害に対しより脆弱である。従って、脂肪肝における虚血再灌流障害の抑制は、小児生体肝移植にとりより重要である。

本研究は、チオニン・コリン欠乏症を 3 週間与えることにより、マウスは脂肪肝に陥る。脂肪肝マウスに対し、15 分の虚血および、3 時間の再灌流を行った。虚血再灌流障害により、血中 AST および ALT の有意な上昇および、肝臓におけるアポトーシス細胞、マクロファージ浸潤、4-HNE 産生細胞の増加を伴う肝

障害が確認された。一方、カロテノイドの一種であるアスタキサンチンを虚血再灌流の 48、24 時間、40 分前に投与したマウスでは、上記肝障害が有意に抑制されていた。また、肝臓における炎症性サイトカインである IL-6、iNOS、OPN の虚血再灌流障害に伴う発現上昇も抑制された。一方、アスタキサンチン投与により、細胞保護効果が知られている HIF-1 α および HO-1 の発現上昇が確認された。虚血再灌流障害には肝臓のマクロファージの関与が知られている。従って、脂肪肝より分離した肝臓マクロファージを虚血再灌流障害の *in vitro* モデルである低酸素再酸素化実験に供した所、炎症促進性分子である、活性酸素、TNF- α 、IL-1 β の有意な上昇が確認された。一方、アスタキサンチンの添加はこれらの炎症促進性分子の発現を有意に抑制した。一方、細胞保護分子である HIF-1 α および HO-1 の有意な発現上昇が見られた。また、HO-1 の発現に関与している Nrf2、p-Akt、p-mTOR の発現上昇および MAPK 経路の活性も観察された。さらに、肝臓マクロファージの低酸素再酸素化は、アポトーシス促進性分子である Bax、活性化 caspase-3、-9 の発現上昇と、抗アポトーシス分子である Bcl-2 の発現低下を引き起こしたが、アスタキサンチンの投与は、これら分子の発現変化を有意に抑制した。

これらの結果から、脂肪肝における虚血再灌流障害をアスタキサンチンは有意に抑制すること、その抑制は肝臓のマクロファージにおける炎症抑制が関与し、炎症抑制には細胞保護分子である HO-1 の発現が関与していることが、明らかになった。同様に、我々は水素水の投与による脂肪肝の虚血再灌流障害抑制についても同様の抑制効果を明らかにしていた。今後、アスタキサンチンおよび水素水の小児生体肝移植への臨床応用に向けて大動物を用いた検討を行う予定である。

3) 5-アミノレブリン酸によるサイクロスポリン腎障害の抑制効果に関する研究

サイクロスポリンは臓器移植や、自己免疫疾患の治療に欠かすことには出来ない免疫抑制剤として用いられているが、重大な副作用の一つとして腎障害が知られている。サイクロスポリン投与による腎障害の抑制は、移植・自己免疫疾患の治療にとって極めて重要である。

本研究は、サイクロスポリンを 28 日間投与することによりサイクロスポリン腎障害マウスを作製した。サイクロスポリン投与により、腎障害の指標である血清 BUN、Cre の上昇、炎症性細胞の浸潤、線維化の促進が観察された。一方、天然アミノ酸の一つである 5-アミノレブリン酸の投与は、これらの腎障害の指標増悪を有意に抑制した。免疫組織学的検討により、サイクロスポリン長期投与は、腎臓へのマクロファージ浸潤と線維化をもたらす α -SMA 発現上昇をもたらすことを明らかにした。また、線維化の進展に関与する TGF- β 、1 型コラーゲンの発現上昇も確認された。一方、5-アミノレブリン酸の投与は、これら繊維化に関与する分子の発現、細胞浸潤を有意に抑制した。サイクロスポリン腎障害にはアポトーシスの関与も知られている。本検討においてもサイクロスポリン投与により、TINEL 陽性のアポトーシス細胞が増加し、アポトーシス促進性分子である活性化 caspase-3 の発現増加および抗アポトーシス分子である Bcl-2 の発現抑制が観察された。一方、5-アミノレブリン酸の投与は、これらアポトーシス促進に傾く分子の発現パターンを有意に抑制した。さらに、サイクロスポリン腎障害に伴う炎症促進分子である IL-6、TNF- α 、iNOS の発現上昇を、5-アミノレブリン酸の投与は有意に抑制した。5-アミノレブリン酸による細胞保護効果は、HO-1 の発現が関与していることが我々の研究により明らかになっている。本研究においても、サイクロスポリン腎障害マウスへの 5-アミノレブリン酸投与は、HO-1 の有意な発現上をもたらした。また、5-アミノレブリン酸による HO-1 発現に関与が明らかになっている Nrf-2 の発現上昇、MAPK 経路の活性化が確認された。

これらの結果から、5-アミノレブリン酸は、サイクロスポリン投与による腎障害抑制に有効であり、その効果は、活性酸素産生抑制、炎症分子産生抑制、繊維化促進分子産生抑制によるものであることが明らかになった。また、上記の効果には HO-1 発現が関与していることが明らかになった。今後、臨床におけるサイクロスポリン腎障害の抑制を目指して、大動物および臨床治験の実施を計画している。

4) 一酸化炭素の臓器保存への応用に関する研究

臓器移植における臓器保存は、移植臓器の品質低下を可能な限り抑制し、移植後の臓器の機能発現低下を抑制する必要がある。現在用いられている臓器保存方法には、保存臓器の品質維持に限界があり、臓器移植医療拡大のためには、より効果的な移植臓器保存方法の開発が必須である。

腎虚血再灌流障害は腎移植では避けられず、移植臓器の短期および長期生存期間に影響を及ぼす。一酸化炭素は、抗炎症作用および抗アポトーシス作用を有する医療用ガスとして注目を集めている。我々は、ラット腎移植モデルにおける高圧一酸化炭素を用いた新規臓器保存方法の開発を行った。一酸化炭素と酸

素の混合ガスで満たされた高圧室を用いて腎臓移植片を保存した。通常移植臓器の保存に用いられている UW 液による保存では、虚血再灌流障害が腎臓移植片機能の進行性悪化をもたらすのに対して、一酸化炭素による保存は腎機能を有意に改善した。一酸化炭素による保存は酸化ストレスと炎症性サイトカインの発現を減少させ、移植初期段階における尿細管アポトーシスを阻害した。ウエスタンブロット分析により、一酸化炭素が PI3K ならびに Akt および p38MAPK のリン酸化を増加させることが明らかになった。さらに、一酸化炭素は尿細管損傷を有意に軽減し、腎臓移植 100 日後における間質性線維症の発症を抑制した。これらの結果から、高圧混合一酸化炭素および酸素ガスは、アポトーシスから尿細管上皮細胞を保護し、炎症を抑制することによって 24 時間ラット腎臓移植片を保存することが明らかになった。

また、我々は、高圧混合一酸化炭素および酸素ガスを用いて、四肢の再移植における保存条件についての検討を行った。通常切断された四肢の再移植の限界は、冷虚血時間が 6 時間未満から最長で 24 時間である。我々は、ドナーラット肢を、高圧一酸化炭素および酸素で満たされたチャンバー内に 3 日間または 7 日間保存した。非保存肢および生理食塩水で湿らせたガーゼで 3 日間包んだ肢をそれぞれ陽性対照群および陰性対照群とした。術後 90 日目の移植肢の生存率は非保存肢群では 88%、一酸化炭素保存 3 日群では 86%であった。一方、一酸化炭素保存 7 日群では 50%、ガーゼ群では 0%の生存率が移植後 3 日において観察された。筋肉量は一酸化炭素 3 日群および 7 日群において非保存肢に比して減少したが、坐骨-脛骨神経伝導速度には差は見られなかった。これらの結果は、高圧一酸化炭素および酸素による切断された四肢保存は、従来の保存方法に比して保存の期限を延ばす事が可能であり、四肢の再移植の実行可能性が広がる事を示している。

これからの結果から、今後高圧混合一酸化炭素および酸素ガスによるドナー臓器保存の臨床応用を進めるために、大動物における検討を行うのである。

【平成 29 年研究業績】

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

1. Li SW, Takahara T, Fujino M, Fukuhara Y, Sugiyama T, Li Xiao K*, Takahara S. Astaxanthin prevents ischemia-reperfusion injury of the steatotic liver in mice. *PLoS One*. 12(11): e0187810; 2017.
2. Yang X, Liu C, Fujino M, Yang J, Li Xiao K*, Zou HJ. A modified graft-versus-host-induced model for systemic sclerosis, with pulmonary fibrosis in Rag2-deficient mice. *FEBS Open Biology* 7(9): 1316-1327; 2017.
3. Cai SJ, Hou JG, Fujino M, Zhang Q, Ichimaru N, Takahara S, Araki R, Lu L, Chen JM, Zhuang J, Zhu P, Li Xiao K*. iPSC-derived Regulatory Dendritic Cells Inhibit Allograft Rejection via Generating Alloantigen-specific Regulatory T Cells. *Stem Cell Reports* 8(5): 1174-1189; 2017.
4. Yang XC, Fujino M, Cai SJ, Li SW, Liu C, Li Xiao K*. Genetic polymorphisms of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 in primary biliary cholangitis: a meta-analysis. *Journal of Immunology Research* 2017:5295164; 2017.
5. Abe T, Yazawa K, Fujino M, Imamura R, Hatayama N, Kakuta Y, Tsutahara K, Okumi M, Ichimaru, Kaimori J, Isaka Y, Seki K, Takahara S, Li Xiao K*, Nonomura N. High-pressure carbon monoxide preserves rat kidney grafts from apoptosis and inflammation. *Laboratory Investigation* 97(4): 468-477; 2017.

[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)

なし

[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. Keiichi Uto, Weitao Que, Seisuke Sakamoto, Lin Zhong, Xiao-Kang Li, and Yukihiro Inomata. Hydrogen rich solution attenuates cold ischemia-reperfusion injury in rat liver transplantation. 15th Transplantation Science Symposium. Victoria. 2017. 5. 24~26.
2. 田口 慧、福原 浩、蔡 松潔、李 小康、内藤晶裕、角谷成紀、竹島雄太、本間之夫、稲生 靖、藤堂具紀. 膀胱癌に対する IL-12 発現型がん治療用ウイルスと iPS 細胞由来樹状細胞の併用療法. 第 105 回日本泌尿器科学会総会. 鹿児島. 2017. 4. 21~24.
3. Shaowei Li, Terumi Takahara, Xiao-Kang Li. Macrophage specific delivery of TNF- α siRNA complexed with schizophyllan inhibits fatty-induced inflammation and fibrosis in a murine NASH mode. 第 49 回日本臨床分子形態学会総会・学術集会. 岐阜. 2017. 9. 15-16.
4. 平野伸一、青木幸昌、黒川亮介、李 小康、高原史郎. 高気圧水素ガス吸入は放射線治療で誘発された癌患者の骨髄障害を減弱させる. 第 7 回日本分子状水素医学生物学会大会. 名古屋. 2017. 10. 29~30.
5. Chi Liu, Xue Yang, Masayuki Fujino, Hejian Zou, Xiao-Kang Li. Combination of 5-aminolevulinic acid and iron prevents skin fibrosis in murine sclerodermatous grafts-versus-host disease. 第 46 回日本免疫学会学術集会. 仙台. 2017. 12. 12~14.

【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 (610 万円)
2. 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 (60 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)

自然免疫刺激を介した抑制型獲得免疫誘導による移植免疫抑制法の確立

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 基盤研究 (C) (代表研究者: 阪本靖介) (100 万円)
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

5. 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) (10 万円)
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

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) (10 万円)
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

7. 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) (15 万円)
放射線照射と iPS 細胞による新たながん治療

【特許】

1. 核酸多糖複合体 (特許第 6124785 号); 登録日: 2017. 4. 14.
2. 免疫寛容の誘導促進剤 (特許第 6172724 号); 登録日: 2017. 7. 14.

【その他 (教育・広報など)】

[教育活動]

特になし

[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

【平成 30 年研究業績】

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

1. 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. *Pediatrics International*. In press; 2018.
2. 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 Gastroenterology*. In press; 2018.

3. 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. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. In press; 2018.
4. Liu C, Yang X, Zhu P, Fujino M, Ito H, Takahashi K, Nakajima M, Tanaka T, Wang J, Zhuang J, Zou HJ, Li Xiao K*. Combination of 5-aminolaevulinic acid and iron prevents skin fibrosis in murine sclerodermatous grafts-versus-host disease. *Experimental Dermatology* 27(10): 1104-1111; 2018.
5. Li S, Fujino M, Ichimaru N, Kurokawa R, Hirano S, Mou L, Takahara S, Takahara T, Li Xiao K*. Molecular hydrogen protects against ischemia-reperfusion injury in a mouse fatty liver model via regulating HO-1 and Sirt1 expression. *Scientific Reports* 8(1): 14019; 2018.
6. Ito H, Nishio Y, Hara T, Sugihara H, Tanaka T, Li Xiao K. Oral administration of 5-aminolevulinic acid induces heme oxygenase-1 expression in peripheral blood mononuclear cells of healthy human subjects in combination with ferrous iron. *European Journal of Pharmacology* 833: 25-33; 2018.
7. Hatayama N, Hirai S, Naito M, Terayama H, Araki J, Yokota H, Matsushita M, Li Xiao K, Itoh M. Preservation of rat limbs by hyperbaric carbon monoxide and oxygen. *Scientific Reports* 8(1): 6627; 2018.
8. Joyce D, Fujino M, Morita M, Araki R, Fung J, Qian S, Lu L, Li Xiao K*. Induced pluripotent stem cells-derived myeloid-derived suppressor cells regulate the CD8⁺ T cell response. *Stem Cell Research* 29:32-41; 2018.
9. Cheng XY, Li SY, Mao CJ, Wang MX, Chen J, Wang F, Wang GH, Deng WB, Li Xiao K, Liu CF. Serum Response Factor Promotes Dopaminergic Neuron Survival via Activation of Beclin 1-Dependent Autophagy. *Neuroscience* 371:288-295; 2018.
10. Zhou WC, Wang Y, Fujino M, Shi LM, Jin L, Li Xiao K*, Wang JC. A standardized fold change (SFC) method for microarray differential expression analysis used to reveal genes involved in acute rejection in murine allograft models. *FEBS Open Biology* 8(3): 481-490; 2018.

[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. Li S, Fujino M, Takahara T, Li Xiao K*. Protective role of heme oxygenase-1 in fatty liver ischemia-reperfusion injury. *Medical Molecular Morphology* Aug 31. 2018.
2. Zhao M, Yang M, Que W, Zhong L, Fujino M, Li Xiao K. Myeloid heme oxygenase-1: a new therapeutic target in anti-inflammation. *Front Biosci.* 23:2001-2015; 2018.

[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. Hidenori Ito, Yoshiaki Nishio, Takeshi Hara, Hidemitsu Sugihara, Tohru Tanaka, Xiao-Kang Li. Oral administration of 5-aminolevulinic acid in combination with ferrous iron induces heme oxygenase-1 expression in peripheral blood mononuclear cells of healthy human subjects. 6th International ALA and Porphyrin Symposium. Fukuroi. 2018. 10. 27.

【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(390 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(120 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) (70 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 基盤研究 (C) (代表研究者：阪本靖介) (30 万円)
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
5. 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) (20 万円)
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
6. 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) (30 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
7. 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]

首都大学東京特任教授(H30. 10. 1～)

鄭州大学附属第一病院兼職教授(H30. 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