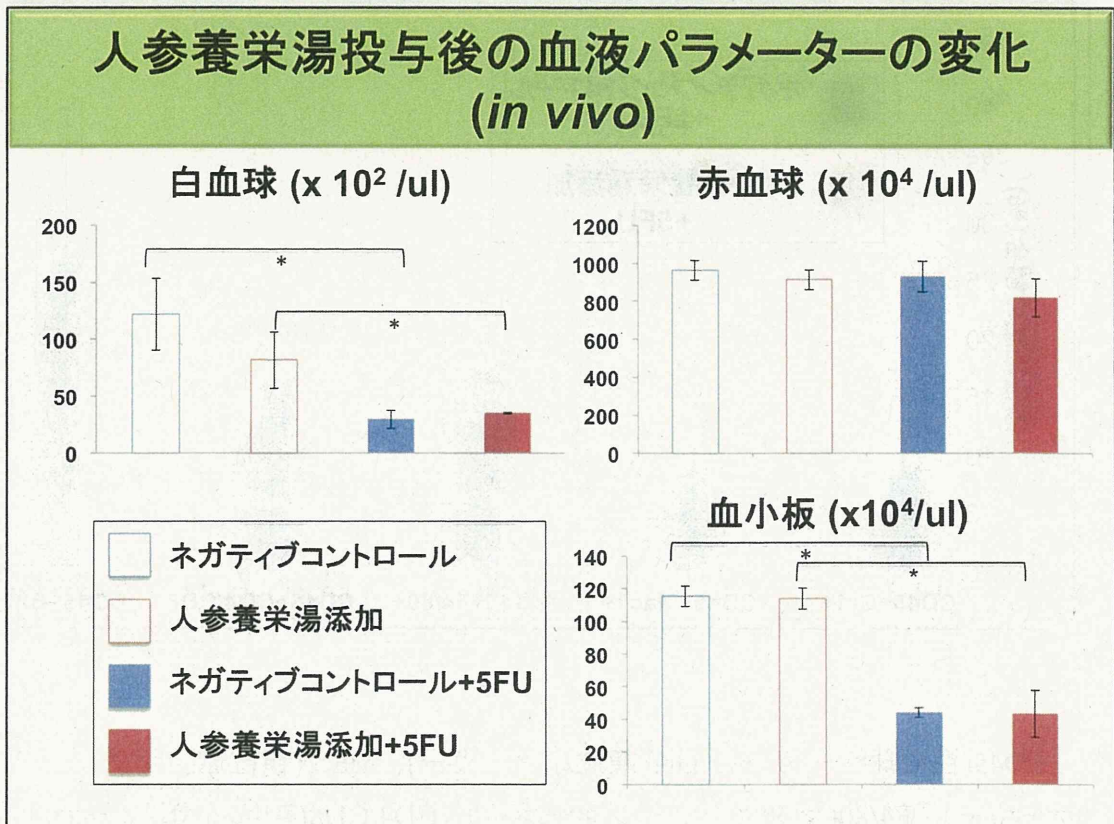


DNAマイクロアレイデータより、当研究室で解析実績のある遺伝子(*Rasgrp1*, *Dok2*)に注目し、real-time qPCR法にて発現解析を行った(上図)。*In vitro*の系では、マイクロアレイ解析サンプルと同様、マウス骨髄単核球細胞に人参養栄湯を添加して培養した。培養11日後では*Rasgrp1*, *Dok2* 遺伝子ともにネガティブコントロール群に比べて添加群において発現が有意に抑制されており($p < 0.05$)、マイクロアレイ解析の再現性が確認できた。*In vivo*の系では、マウスへ人参養栄湯投与後28日目に解剖し、骨髄単核球を回収した(昨年度解析より匹数を増加させ、コントロール群6匹；人参養栄湯群8匹)。投与28日後では*Rasgrp1* 遺伝子はネガティブコントロール群と添加群でその発現に差は認められなかった(上図・左下)。一方、*Dok2* 遺伝子はネガティブコントロール群に比べて添加群で発現が亢進する傾向が認められた(上図・右下)。これらの結果より、少なくとも本解析系では、*in vitro*の遺伝子発現結果が、*in vivo*にそのまま反映されない事が示唆された。

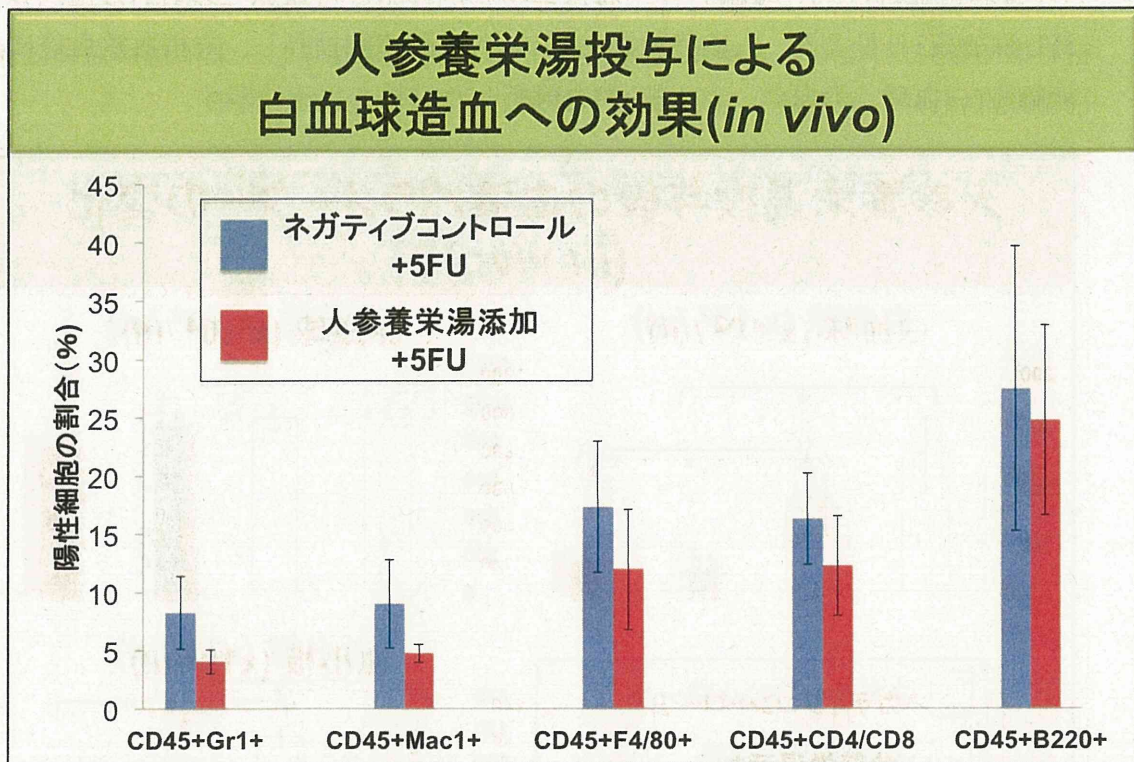
5FU誘導性貧血モデルの作製と人参養栄湯投与実験

上述の*in vivo*解析系では健常な成体マウスへの人参養栄湯投与実験を行った。人参養栄湯は本来、貧血患者に対する治療薬として使用されているため、次に我々は貧血モデルマウスにおける、人参養栄湯の影響を遺伝子発現解析及びタンパク質発現解析により評価した。貧血モデルの作製には抗がん剤5FUを用いた。5FU添加後3日目より、人参養栄湯を経口で7日間連続投与し、末梢血採血後に血液細胞(白血球、赤血球、血小板)数を解析した結果を以下に示す。



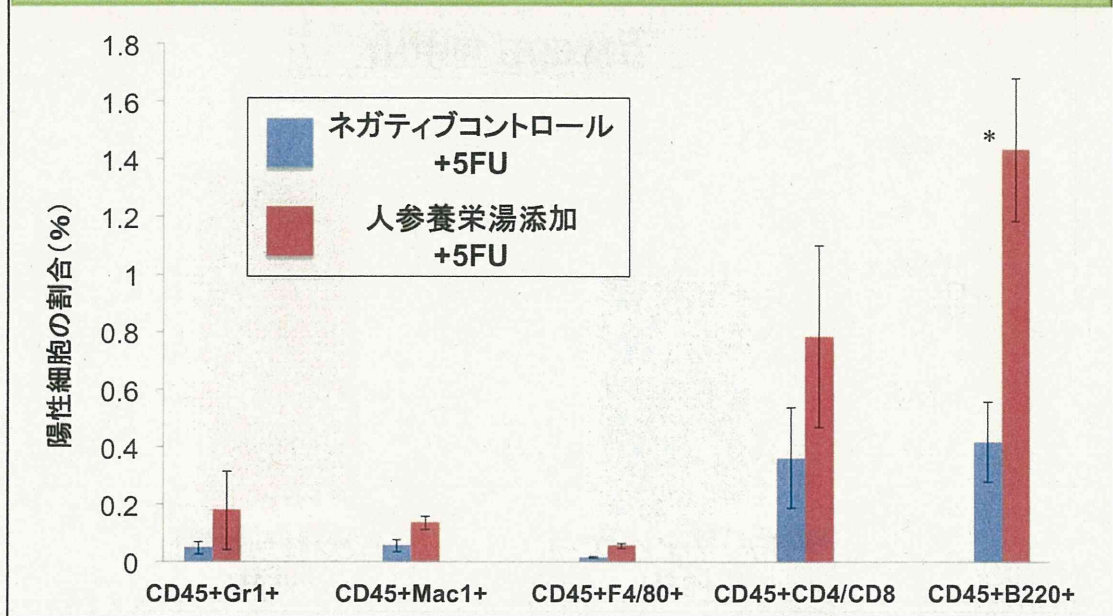
白血球(上図・左上)、血小板(上図・右下)においてはネガティブコントロール、人参養栄湯添加に関わらず、5FU誘導群にて7日後では血球数の有意な減少を認めたものの、赤血球(上図・右上)においては血球数減少を認めなかった。さらに、5FU誘導群において、ネガティブコントロール群(青塗り)と人参養栄湯添加群(赤塗り)を比較した場合、白血球数は人参養栄湯添加群において、1.2倍増加が認められた。一方、赤血球数減少し、血小板数は変化が認められなかった。これらの結果より、5FU誘導性貧血モデルにおいて、人参養栄湯は白血球造血を亢進することが示唆された。

次に我々は、白血球造血の中で具体的にどの種類の白血球造血が亢進したのかを確認する目的で、5FU投与貧血モデルマウスを用いて、無処理群(n=6)及び人参養栄湯添加群(n=4)より骨髓単核球細胞を採取し、白血球造血における人参養栄湯の効果(添加後7日)を検証した。



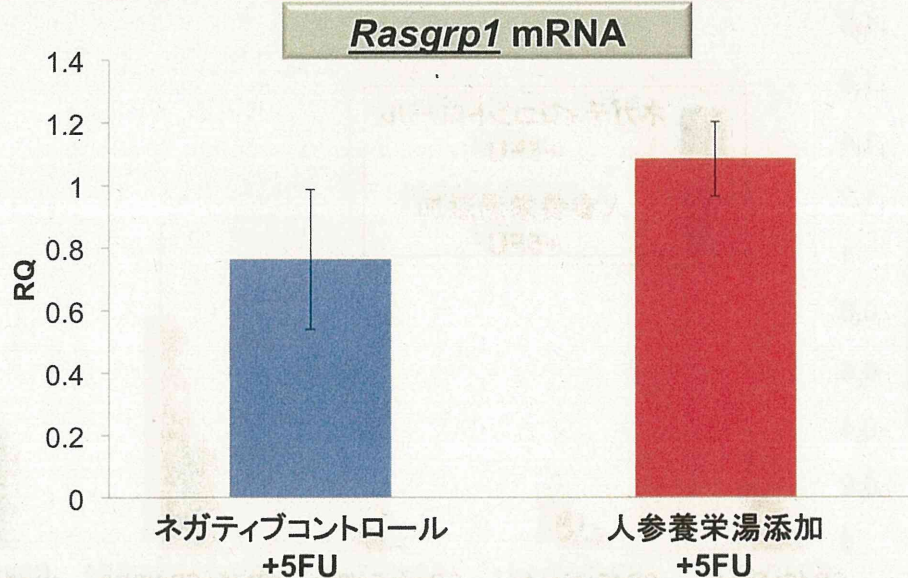
CD45(白血球マーカー)、Gr1(顆粒球マーカー)、Mac1(顆粒球・マクロファージマーカー)、F4/80(マクロファージマーカー)、CD4/CD8(Tリンパ球マーカー)、B220(Bリンパ球マーカー)を組み合わせて白血球造血をフローサイトメトリー解析にて評価した。人参養栄湯添加群(上記・赤塗り)は無添加群(上記・青塗り)に比して、各陽性細胞の割合(%)が低い傾向を認めた(CD45+/Gr1+は3.6倍、CD45+/Mac1+は0.49倍、CD45+/Gr1+は0.53倍、CD45+/F4/80+は0.69倍、CD45+/CD4CD8+は0.75倍、CD45+/B220+は0.90倍)ものの、全てにおいて有為差は認められなかった。この結果は、人参養栄湯添加7日では白血球造血を亢進しないことを意味する。次に添加後14日目にて白血球造血を検討した。

人参養栄湯投与による 白血球造血への効果(*in vivo*)



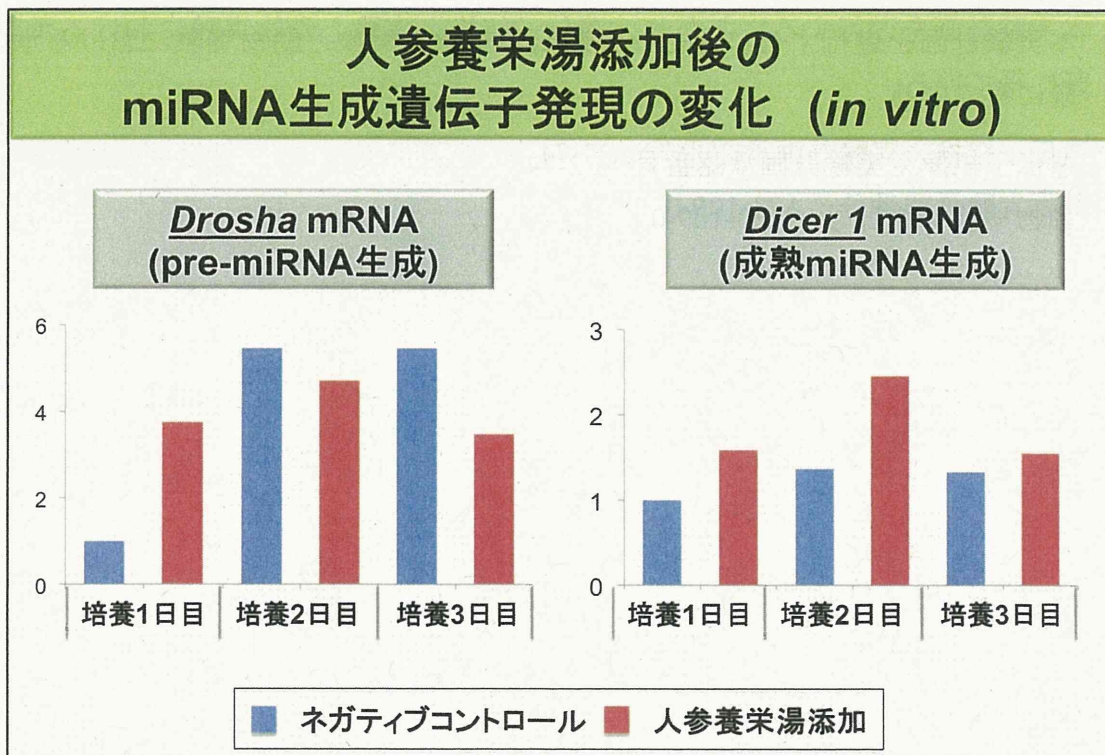
5FU投与貧血モデルマウスを用いて、無処理群(n=4)及び人参養栄湯添加群(n=4)より骨髓単核球細胞を採取し、白血球造血における人参養栄湯の効果(添加後14日)を検証した。上述の結果と同様の方法で評価した結果、人参養栄湯添加群(上記・赤塗り)は無添加群(上記・青塗り)に比して、各陽性細胞の割合(%)が高い傾向を認めた(CD45+/Gr1+は3.6倍、CD45+/Mac1+は3.6倍、CD45+/Gr1+は2.3倍、CD45+/F4/80+は3.0倍、CD45+/CD4CD8+は2.2倍、CD45+/B220+は3.4倍)。このうち有為差は認められたのは、CD45+B220+のBリンパ球のみであった。この結果から、人参養栄湯は*in vivo*において、とくにBリンパ球造血を亢進することが示唆された。

人参養栄湯投与後の遺伝子発現の変化 (*in vivo*)



さらに、5FU誘導貧血モデルマウスを用いて、無処理群(n=4)及び人参養栄湯添加群(n=4)より骨髓単核球細胞を採取し、*Rasgrp1* 遺伝子発現をreal-time PCR法により、比較検討したところ、人参養栄湯添加後14日において、*Rasgrp1* 遺伝子発現は人参養栄湯添加群で発現が1.42倍亢進していた(統計学的有意差は認められなかった)。この結果は、上述の健常な成体マウスへの人参養栄湯投与後の発現結果と異なる。

miRNA発現解析



さらに人参養栄湯がmiRNAの生成、成熟に与える影響を確認するために、マウス骨髄単核球を用いて、その効果を検討した。miRNA生成の指標として、成熟miRNAを生成する核酸分解酵素、*Drosha*及び*Dicer 1*の発現解析を行った。*Drosha*は培養後1日後において、人参養栄湯添加群で発現亢進し、その後発現抑制を認めた。*Dicer 1*は培養後1-3日後において、人参養栄湯添加群で常に発現亢進を認めた。これらの結果から、人参養栄湯が共通して*Drosha*、*Dicer 1*発現を亢進させるのは培養1日後であることが明らかとなった。実際に*Drosha*タンパク質、*Dicer*タンパク質として核酸分解を行いmiRNAが生成されるのため時間差が生じることを考慮し、培養2日後の細胞を用いて、miRNAアレイ解析を行っている段階である。

(倫理面への配慮)

ヒト検体を入手する際、事前に医学研究院等倫理委員会で承認を得る。

本実験計画を遂行するにあたり、遺伝子組換え実験と動物実験における承認を既に得ている。

遺伝子組換え実験計画承認番号：22-74

動物実験承認番号：A23-109-0

D. 考察

漢方薬は臨床医療の現場で患者へ投薬治療されており、血液学の分野では人参養栄湯・四物湯・十全大補湯等の漢方薬は貧血患者へ処方されている。しかしながら、これら漢方薬の効果をもたらす分子メカニズム解明は発展途上である。

4種類の漢方薬を*in vitro*培養へ添加し、IL-3, EPO, SCF等の造血サイトカインを加えずに培養したところ、4種類の漢方薬のうち、人参養栄湯は培養8日目でCD71マーカーを指標にした増殖細胞数を増加させた。一方、十全大補湯は培養11日目でTer119マーカーを指標とした赤血球系細胞数を増加させた。Real-time PCR法による赤血球造血関連遺伝子の解析で、人参養栄湯・十全大補湯添加培養では、変化が認められたものの、四物湯・大防風湯添加では、細胞の分化成熟度・遺伝子発現がほとんど変化しなかったことから、同一構成生薬を含む漢方薬でも、その構成生薬の種類毎に異なる作用機序で、血液細胞に作用することが示唆された。

マウスにおける研究成果の蓄積と人参養栄湯の有効成分同定を試みた。マウス赤血球造血に加え、白血球造血を検討したところ、人参養栄湯は赤血球造血に加え、白血球造血を亢進する事が明らかになった。培養11日目では、PI(Propidium Iodide)を取り込まない生細胞数が、人参養栄湯を添加した群で多く認められ、培養細胞のアポトーシス阻害が示唆された。そこで、抗アポトーシス遺伝子である*Bcl-2*と、アポトーシス誘導遺伝子である*Bax*の発現を検討したところ、培養11日目において、コントロールと比較して有意に遺伝子発現の変化が認められた。Flow cytometry法により培養細胞のCD45(白血球マーカー)の発現を検討したところ、CD45陽性細胞の増加が認められた。更に、CD45遺伝子の発現と、骨髄球分化マーカーである*Pu.1*遺伝子の発現を検討したところ、培養8日目において、その発現亢進が認められた。以上より、人参養栄湯の白血球造血亢進の機序は、抗アポトーシス効果と骨髄球分化促進による事が明らかになった。また、マウス骨髄単核球へ地黄、当帰、白朮、茯苓、人参、桂皮、芍薬、黄耆、甘草をそれぞれ添加培養し細胞増殖を検討したが、人参養栄湯と同様の増殖効果を認めなかった事より、人参養栄湯の効果は相助的である事が明らかになった。

そこで人参養栄湯が影響を及ぼす遺伝子群を探索するために、DNAマイクロアレイ法にて、遺伝子発現の網羅的解析を行った。マウス骨髄単核球細胞培養11日後で、コントロール群に対して人参養栄湯添加群の遺伝子発現を比較した場合、発現亢進分子の中には、Cell surface receptor signaling pathway関連分子(30%)、Gene transcription関連分子(14%)、Cell cycle関連分子(9%)等が、また発現低下分子は、Cytokine-cytokine receptor interaction関連分子(19%)をはじめ、DNA-dependent regulation of transcription関連分子(17%)、regulation of apoptosis関連分子(15%)等が含まれた。血液細胞を含め、細胞の増殖・分化を制御するタンパク質群として既に知られているサイトカインはリガンドとして働き、特定の細胞表面受容体を介して細胞内シグナルを活性化させる。中にはシグナル下流が明らかなものもあり、最終的には転写因子を活性化することで、標的遺伝子の発現を制御する。DNAマイクロアレイの結果より、人参養栄湯(または含有構成生薬)はマウス単核球では受容体を介したシグナル経路およびサイトカインシグナルを制御していること、また転写制御を行うことが示唆された。本研究においては、人参養栄湯の細胞への取り込み機構の解明や、機能解析によるシグナル経路の同定には至っていないものの、得られたデータベースは作用機序の解明という点で大変有用だといえる。

人参養栄湯が影響を及ぼす遺伝子群を抽出し、特に*Rasgrp1*遺伝子と*Dok2*遺伝子に注目した。マウス骨髄単核球細胞の人参養栄湯添加*in vitro*培養では、*Rasgrp1*遺伝子と*Dok2*遺伝子の発現低下が認められた。そこで、人参養栄湯経口投与マウスより骨髄細胞を採取し、*Rasgrp1*遺伝子と*Dok2*遺伝子の発現をreal-time PCR法で検討した。*In vitro*データに一致せず、*Rasgrp1*遺伝子、*Dok2*遺伝子ともに、その発現低下が認められなかった。*In vitro*では人参養栄湯の直接的な効果を検討するためにサイトカインは添加していないのに対し、*in vivo*ではマウス体内にサイトカインはじめとする活性物質が含まれるため、人参養栄湯以外のfactorの影響も反映されて人参養栄湯自体の効果がマスクされた可能性が原因の一つとして考えられる。よって実験系(解析日数、培養条件、解析細胞等)の検討が必要だと考えられる。また平成24年度での*in vivo*解析での、*Rasgrp1*、*Dok2*遺伝子発現が平成23年度の解析結果が異なるが、これは平成23年度ではコントロール群3匹・人参養栄湯3匹を解析したのに対し、平成24年度ではさらに*in vivo*解析マウスの匹数を増加させ、合計コントロール群6匹・人参養栄湯8匹を解析した為である。よって、N数がより蓄積された平成24年度の結果がより信頼度が高い。

貧血マウスモデルを用いた *in vivo* 人参養栄湯投与実験では、既報と同様に赤血球数に加え、白血球数が増加した。特に B リンパ球造血に加え、マクロファージ造血が亢進したことを、各種マーカー発現および遺伝子発現レベルで示した点で本研究は新規性が高いと言える。人参養栄湯の白血球造血亢進作用の更なる機序解明と臨床応用の検討が必要である。

E. 結論

本研究では、貧血用漢方薬として代表的な人参養栄湯、十全大補湯、四物湯類の他、大防風湯を含めた計4種類の漢方薬に関して、造血へ与える影響及びその作用機序の分子生物学的解明を目的として *in vitro* および *in vivo* 解析を行った。

*In vitro*においては、マウス成体骨髄単核球細胞へ4種類の漢方薬を個別に添加後、細胞増殖数評価および細胞増殖を反映する*c-Myc* mRNAの発現解析を行った結果、サイトカイン非存在下において、人参養栄湯が有意に血液細胞増殖を亢進することが明らかとなった(平成22年度)。他3種類の漢方薬に関しては、少なくとも本研究で使用した培養条件では血液細胞増殖の亢進が認められなかったため、培養条件および評価細胞の選択に関しては今後の検討課題である。さらに、人参養栄湯を構成する生薬の評価を行った結果、上述と同様の解析にて黄耆が最も血液細胞増殖を亢進したが、構成生薬の効果は相助的であることが明らかとなった(平成22・23年度)。

人参養栄湯は貧血治療用漢方薬としての使用実績がある背景から、赤血球造血に着目し解析を進めた結果、Ter119 マーカーを指標とした赤血球系細胞数の亢進は一部認められたものの、*Gata1* 遺伝子、*Klf1* 遺伝子発現を指標とした赤血球造血の亢進は認められなかった。さらに解析を進めた結果、人参養栄湯は*CD45* 遺伝子、*Pu.1* 遺伝子発現を指標とした白血球造血亢進および、*Bcl-2* 遺伝子発現を指標とした抗アポトーシス亢進への関与が認められた。以上の結果より、*in vitro* 添加培養実験系では、人参養栄湯の作用機序として、赤血球造血だけでなく白血球造血に関与する *evidence* を分子生物学的手法により取得できた(平成23年度)。

さらに、人参養栄湯の作用機序を詳細に検討するために、DNA マイクロアレイ法による網羅的遺伝子発現解析を行い、発現亢進および発現低下した分子の同定を行った。候補分子の検証の結果、白血球造血を亢進する *Rasgrp1* 遺伝子および *Dok2* 遺伝子の発現に関しては *in vitro* 人参養栄湯添加培養にて再現性が確認できたものの、*in vivo* 人参養栄湯投与実験後のマウス骨髄細胞における、*Rasgrp1* 遺伝子および *Dok2* 遺伝子の発現は必ずしも *in vitro* における結果と一致する結果ではなく、実験系(解析日数、培養条件、解析細胞等)の検討が必要だ

といえる(平成 23・24 年度)。また、候補分子の関与する pathway を *in silico* 解析にて検討し、oxidative リン酸化をはじめ、Wnt pathway、JAK-STAT pathway、Cytokine pathway 等への関与が示唆されたことから、今後候補分子の機能解析を行うことで、さらに人参養栄湯の作用機序の解明が期待できる。

人参養栄湯は貧血治療用漢方薬としての使用実績がある背景から、貧血マウスモデルを用いた *in vivo* 人参養栄湯投与実験を行ったところ、白血球造血のうち、特に B220 マーカーを指標とした B リンパ球造血および Mac1, F4/80 マーカーを指標とした骨髄球造血が亢進していた。以上の結果から、*in vivo* 投与実験系においても、人参養栄湯の作用機序に関する evidence を分子生物学的手法により、一部であるが取得できた(平成 24 年度)。

今後の課題として、*in vivo* における evidence の集積が必要だと考えられる。人参養栄湯の遺伝子レベルでの効果の傍証を取得するために、現在、人参養栄湯添加後の miRNA 発現変化を受託にてアレイ解析中であり、人参養栄湯のサロゲートマーカー同定を予定している。また当初予定していた CAGE 解析は、サンプル量の調整と品質保持の観点で解析が困難であった。少量で解析可能な機器が開発中であり、機器開発後着手を検討している。

F. 健康危険情報

国民の生命、健康に重大な影響を及ぼすと考えられる研究成果は得られていない。

G. 研究発表

書籍

1. **Sugiyama D**, Inoue T, Kulkeaw K.

Stem cell maintenance in embryos and adults.

Roger Kasunic

Year Book of SCIENCE & TECHNOLOGY 2011 (McGRAW-HILL), New York, 258-261, 2011.

雑誌

2. Tan KS, Tamura K, Lai MI, Veerakumarasivam A, Nakanishi Y, Ogawa M, **Sugiyama D**.

Molecular pathways governing development of vascular endothelial cells from ES/ iPS cells.

Stem Cell Reviews and Reports, DOI 10.1007/s12015-013-9450-7, Manuscript accepted in May 2013.

3. Lim WF, Inoue T, Tan KS, Lai MI, **Sugiyama D**.

Hematopoietic cell differentiation from embryonic and induced pluripotent stem cells

Stem Cell Research & Therapy, Manuscript accepted in May 2013.

4. **Sugiyama D**, Kulkeaw K, Mizuochi C.

TGF-beta-1 up-regulates extra-cellular matrix production in mouse hepatoblasts.

Mechanisms of Development, 130(2-3): 195-206, 2013.

5. Kulkeaw K, **Sugiyama D**.

Zebrafish erythropoiesis and the utility of fish as models of anemia.

Stem Cell Research & Therapy, 3(6): 55, 2012.

6. Inoue-Yokoo T, Tani K, **Sugiyama D**.

Mesodermal and Hematopoietic Differentiation from ES and iPS Cells.

Stem Cell Reviews and Reports, DOI 10.1007/s12015-012-9388-1, 2012.

7. Mizuochi C, Fraser ST, Biasch K, Horio Y, Kikushige Y, Tani K, Akashi K, Tavian M, **Sugiyama D**.
Intra-aortic clusters undergo endothelial to hematopoietic phenotypic transition during early embryogenesis.
PLoS One, 7(4): e35763, 2012.
8. Kulkeaw K, Inoue T, Mizuochi C, Horio Y, Ishihama Y, **Sugiyama D**.
Ectopic expression of Hmgn2 antagonizes mouse erythroid differentiation in vitro.
Cell Biology International, 36(2): 195-202, 2012.
9. Inoue T, Kulkeaw K, Okayama S, Tani K, **Sugiyama D**.
Variation in Mesodermal and Hematopoietic Potential of Adult Skin-derived Induced Pluripotent Stem Cell Lines in Mice.
Stem Cell Reviews and Reports, 7(4): 958-968, 2011.
10. **Sugiyama D**, Kulkeaw K, Mizuochi C, Horio Y and Okayama S.
Hepatoblasts comprise a niche for fetal liver erythropoiesis through cytokine production.
Biochem Biophys Res Commun., 410(2): 301-306, 2011.
11. Kulkeaw K, Ishitani T, Kanemaru T, Ivanovski O, Nakagawa M, Mizuochi C, Horio Y, **Sugiyama D**.
Cold exposure down-regulates zebrafish pigmentation.
Genes to Cells, 16(4): 358-367, 2011.
12. Inoue T, **Sugiyama D**, Kurita R, Oikawa T, Kulkeaw K, Kawano H, Miura Y, Okada M, Suehiro Y, Takahashi A, Marumoto T, Inoue H, Komatsu N, Tani K.
APOA-1 is a novel marker of erythroid cell maturation from hematopoietic stem cells in mice and humans.
Stem Cell Reviews and Reports, 7(1): 43-52, 2011.
13. Sasaki T, Mizuochi C, Horio Y, Nakao K, Akashi K, **Sugiyama D**.

Regulation of hematopoietic cell clusters in the placental niche through SCF/c-Kit signaling in embryonic mouse.

Development, 137(23): 3941-3952, 2010.

(国際学会)

1. 杉山大介

Embryonic regulation of the hematopoietic stem cell niche and implications for its expansion.

The 3rd Meeting of Asian Cellular Therapy Organization.

November 15-17, 2012, Chiangmai (Thailand)

口頭発表 (招待講演)

2. 杉山大介

Embryonic regulation of the hematopoietic niche and implications for haematotherapy.

1st International Conference on Stem Cells.

September 6-11, 2012, Chania (Greece)

口頭発表 (招待講演)

3. 水落ちよ、堀尾有可、井上朋子、クンケールカセム、ワイフェンリム、カティアバッチ、トランコンホアン、タビアンマニュエラ、杉山大介

Intra-aortic clusters undergo endothelial to hematopoietic phenotypic changes in early embryogenesis.

第10回国際幹細胞学会, 横浜, 2012年6月15日

ポスター発表

4. 井上朋子、水落ちよ、堀尾有可、クンケールカセム、リムワイファン、トランコンホアン、杉山大介

Igf2 はマウス卵黄嚢において赤血球造血を亢進する。

第10回国際幹細胞学会, 横浜, 2012年6月14日

ポスター発表

5. Kasem Kulkeaw, Tomoko Inoue, Chiyo Mizuochi, Yuka Horio, Wai Feng Lim, Hoan Tran Cong, Tohru Ishitani, 杉山大介

GNAT-like protein down-regulates globin synthesis by binding acetyl CoA.

第10回国際幹細胞学会, 横浜, 2012年6月14日

ポスター発表

6. Wai Feng Lim, Tomoko Inoue, Kasem Kulkeaw, Tze Yan Lee, Chiyo Mizuochi, Yuka Horio, Hoang Tran Cong, Elizabeth George, Mei I Lai, 杉山大介

Dok2 regulates globin gene expression in mouse embryonic erythropoiesis.

第10回国際幹細胞学会, 横浜, 2012年6月14日

ポスター発表

7. 杉山大介

The use of animal models in hematopoiesis research

4th Malaysian Tissue Engineering & Regenerative Medicine Scientific Meeting

June 3-4, 2012, Langkawi (Malaysia)

口頭発表 (招待講演)

8. Inoue T, Kulkeaw K, Horio Y, Okayama S, Mizuochi C, Srinoun K, Tani K, 杉山大介,

Variation in hematopoietic potential of adult and embryonic skin-derived iPSC lines.

Cell Symposia (Stem Cell Programming & Reprogramming)

December 8-10, 2011, Lisbon (Portugal)

ポスター発表

9. 杉山大介

Haematopoietic development in mice and implications for haematotherapy.

The 3rd International Conference on Thalassemia in China

November 4-6, 2010, China

口頭発表 (招待講演)

(国内学会)

1. 井上朋子、水落ちよ、堀尾有可、杉山大介

Igf2 はマウス卵黄嚢において赤血球産生を相乗的に亢進する

第 35 回日本分子生物学会, 福岡, 2012 年 12 月 14 日

口頭発表

2. Kasem Kulkeaw, Ornathchar Pongpair, Tomoko Inoue, Kanitta Srinoun, Chiyo Mizuochi, Wai Feng Lim, Hoang Tran Cong, Sarinthip Preedagasamzin, Yuka Horio, Pa-thai Yenchitsomanus, 杉山大介

Dppa3 as a novel regulator of globin gene expression in mouse fetal liver erythropoiesis.

第 35 回日本分子生物学会, 福岡, 2012 年 12 月 14 日

ポスター発表

3. 井上朋子、水落ちよ、堀尾有可、クンケールカセム、リムワイファン、トランコンホアン、杉山大介

Igf2 はマウス卵黄囊において赤血球造血を相乗的に亢進する

第 74 回日本血液学会学術集会総会, 名古屋, 2012 年 10 月 19 日

口頭発表

4. Kasem Kulkeaw, Ornathchar Pongpair, Tomoko Inoue, Kanitta Srinoun, Chiyo Mizuochi, Wai Feng Lim, Hoang Tran Cong, Sarinthip Preedagasamzin, Yuka Horio, Pa-thai Yenchitsomanus, 杉山大介

Dppa3 as a novel regulator of globin gene expression.

第 74 回日本血液学会学術集会総会, 名古屋, 2012 年 10 月 19 日

口頭発表

5. 杉山大介、Kulkeaw Kasem、Kanitta Srinoun、水落ちよ、堀尾有可、井上朋子
肝芽細胞による胎生期赤血球造血の制御機構

第 73 回日本血液学会学術集会総会, 名古屋, 2011 年 10 月 16 日

口頭発表

6. 井上朋子、Kulkeaw Kasem、Kanitta Srinoun、水落ちよ、堀尾有可、杉山大介
成体及び胎仔マウス皮膚由来 iPS 細胞における造血能の比較検討

第 73 回日本血液学会学術集会総会, 名古屋, 2011 年 10 月 14 日

口頭発表

7. 水落ちよ、Kulkeaw Kasem、Kanitta Srinoun、堀尾有可、井上朋子、杉山大介
マウス卵黄囊における造血細胞ニッチの検討

第 73 回日本血液学会学術集会総会，名古屋，2011 年 10 月 14 日
ポスター発表

8. Kanitta Srinoun、Kulkeaw Kasem、水落ちよ、堀尾有可、井上朋子、杉山大介
Ninjin Yoeito and Juzen Taihoto, Japanese Kampo drugs accelerate mouse
erythropoiesis in vitro.

第 73 回日本血液学会学術集会総会，名古屋，2011 年 10 月 15 日
ポスター発表 travel award

9. Kulkeaw Kasem、Kanitta Srinoun、水落ちよ、堀尾有可、井上朋子、杉山大介
Identification of novel genes regulating erythropoiesis by cold-exposed zebrafish.

第 73 回日本血液学会学術集会総会，名古屋，2011 年 10 月 16 日
口頭発表

10. Tomoko Inoue, Kasem Kulkeaw, Yuka Horio, Satoko Okayama, Chiyo Mizuochi,
Koichi Akashi, Kenzaburo Tani, Daisuke Sugiyama

Variation in Hematopoietic Potential of Adult and Embryonic Skin-Derived iPSC Lines.

第 17 回 日本遺伝子治療学会，福岡，2011 年 7 月

口頭発表（英語）

11. 杉山大介、Kulkeaw Kasm、水落ちよ、堀尾有可、井上朋子、岡山聡子、Kanitta
Srinoun

Fetal liver hematopoiesis and implications for haematotherapy.

日本顕微鏡学会第 67 回学術講演会，福岡，2011 年 5 月 16 日

口頭発表（招聘指定講演）

12. 水落ちよ、Kulkeaw Kasm、堀尾有可、井上朋子、岡山聡子、Kanitta Srinoun、
杉山大介

Regulation of HSCs in the mouse placental niche through SCF/c-Kit signaling.

日本顕微鏡学会第 67 回学術講演会，福岡，2011 年 5 月 16 日

口頭発表

13. 井上朋子、Kulkeaw Kasem、堀尾有可、水落ちよ、岡山聡子、Kanitta Srinoun、
谷憲三朗、杉山大介

Variation in hematopoietic potential of adult skin-derived iPSC lines.

日本顕微鏡学会第 67 回学術講演会，福岡，2011 年 5 月 16 日

口頭発表

14. 杉山 大介、Kulkeaw Kasem、水落 ちよ、堀尾 有可、井上 朋子、岡山 聡子、
Srinoun Kanitta

Fetal liver hematopoiesis and implications for haematotherapy.

日本顕微鏡学会第 67 回学術講演会，福岡，2011 年 5 月 16 日

15.水落 ちよ、Kulkeaw Kasem、堀尾 有可、井上 朋子、岡山 聡子、Srinoun Kanitta、
杉山 大介

Regulation of HSCs in the mouse placental niche through SCF/c-Kit signaling.

日本顕微鏡学会第67回学術講演会，福岡，2011年5月16日

16.井上 朋子、Kulkeaw Kasem、堀尾 有可、水落 ちよ、岡山 聡子、Srinoun Kanitta、
谷 憲三朗、杉山 大介

Variation in hematopoietic potential of adult skin derived iPSC lines.

日本顕微鏡学会第67回学術講演会，福岡，2011年5月16日

口頭発表

17.岡山 聡子、Kulkeaw Kasem、水落 ちよ、堀尾 有可、井上 朋子、杉山 大介

Hepatoblasts comprise a niche for fetal liver erythropoiesis through cytokines.

日本顕微鏡学会第67回学術講演会，福岡，2011年5月16日

18.Srinoun Kanitta、井上 朋子、Kulkeaw Kasem、Batchuluun Battsetseg、水落 ち
よ、堀尾 有可、岡山 聡子、Svasti Saovaros、Fucharon Suthat、杉山 大介

Ninjin Yoeito and Juzen Taihoto Kampos accelerate mouse erythropoiesis in vitro.

日本顕微鏡学会第67回学術講演会，福岡，2011年5月16日

19.Kulkeaw Kasem、石谷太、金丸孝昭、水落ちよ、堀尾有可、Ognen Ivanovski、
Suthat Fucharon、横尾朋子、杉山大介

Cold exposure down-regulate zebrafish erythropoiesis and pigmentation.

第72回日本血液学会学術集会総会，横浜，2009年9月26日

口頭発表

20.堀尾有可、Kulkeaw Kasem、水落ちよ、小川峰太郎、杉山大介

Variation in hematopoietic potential of induced pluripotent stem cell lines.

第72回日本血液学会学術集会総会，横浜，2009年9月24日

ポスター発表

21.水落ちよ、佐々木達哉、堀尾有可、バトツエツエグ・バトチュルウン、ロド
リー・ジョーンズ、杉山大介

マウス胎盤ニッチより産生される SCF による造血細胞クラスターの制御

第72回日本血液学会学術集会総会，横浜，2009年9月24日

ポスター発表