

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26501007

研究課題名(和文) 幹細胞機能亢進を制御するNotch/解糖系経路解明による新規間葉系幹細胞創製

研究課題名(英文) Isolation of a novel human-mesenchymal stem cells based on the mechanism of Notch/ glycolytic pathway.

研究代表者

森山 博由 (MORIYAMA, Hiroyuki)

近畿大学・薬学総合研究所・准教授

研究者番号：90581124

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：hADSCを、溶存酸素濃度を指標として低酸素培養することにより、新規のhADSCの亜集団を同定した。この時、解糖系が亢進することが認められた。このとき、これらの集団では、低酸素応答因子HIF非依存的なNotchシグナルの活性化が引き起こされていた。Notchシグナルは解糖系亢進に關与するトランスポーター等の発現上昇、解糖系抑制に關与する酵素群の発現抑制に關与することを見出した。また、Notchシグナルはp53シグナル経路の抑制、NF- κ BによるGLUT3、TPIの発現上昇に關与していることを明らかにした。同時に、上記の亜集団から、上述の表現型を強く示すさらなる細胞集団の絞り込みに至った。

研究成果の概要(英文)：Human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells (hADMPs) are attractive for cell therapy and tissue engineering because of their multipotency and ease of isolation without serial ethical issues. Here, we show that Notch signaling is required for glycolysis regulation under hypoxic conditions. Our results demonstrate that 5% O₂ dramatically increased the glycolysis rate, improved the proliferation efficiency, prevented senescence, and maintained the multipotency of hADMPs. Hypoxia significantly increased the level of activated Notch1 and expression of its downstream gene, HES1. Furthermore, Hypoxia markedly increased glucose consumption and lactate production, which decreased back to normoxic levels on treatment with a g-secretase inhibitor. We also found that HES1 was involved in induction of GLUT3, TPI, and PGK1 in addition to reduction of TIGAR and SC02 expression. These results clearly suggest that Notch signaling regulates glycolysis under hypoxic conditions.

研究分野：幹細胞生物学・皮膚科学

キーワード：間葉系幹細胞 分化能 Notchシグナル 解糖系 代謝

1. 研究開始当初の背景

ヒト脂肪組織由来間葉系幹細胞(hADSC)は比較的低侵襲に分離でき、多能性や増殖能力を携えていることから、細胞再生医療における有用な細胞資材の一つとして捉えられている。しかしながら、間葉系幹細胞には細胞老化による増殖能および分化能の低下が観察され、これらが積極的な臨床応用を阻む一因となっている。一般的に、体性幹細胞の多くは生体内の比較的低い酸素濃度の環境下に存在するとされており、そしてそのような環境下では、Stemness (幹細胞らしさ)を維持するメカニズムがはたらくとされている。私たちは、hADSCを至適な低酸素培養条件下に暴露することにより幹細胞としての機能亢進が付与され、この現象に特有のシグナル系が存在しエネルギー産生を制御することを見出した。

2. 研究の目的

申請者らは分子ゲージによる低酸素培養法(特許出願)を介し、ヒト脂肪組織由来新規間葉系幹細胞(Hx-hADMPC)の創製に成功した。また、そのメカニズムを探索したところ、Notchシグナルおよび解糖系の亢進が認められた(Stem Cell Dev 2014)。また、マイクロアレイ機能解析によりメカニズムに関わる新規シグナル伝達機構の存在が示唆された。そこで本研究では、Hx-hADMPCの低酸素培養下におけるNotchシグナルで制御される遺伝子の同定と未分化性維持・多分化性に関わるシグナル機構の解析、低酸素環境下における新規解糖系機構の探索、Notchシグナル系と新規解糖系シグナルクロストーク機構を応用した更に高品質なヒト脂肪由来間葉系幹細胞創製を目的とし、標的細胞・組織に高い指向性をもつオーダーメイド再生医療用幹細胞資材提供を目指す。

3. 研究の方法

(1) 細胞培養

ヒト脂肪組織由来間葉系幹細胞(human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells: hADSC)は、形成外科手術時余剰ヒト脂肪より単離した。脂肪組織は細かく切り刻んだ後、0.3ユニット/mLのコラゲナーゼI/PBS中で37℃にて1時間激しく振盪しながら処理した。その後、同量の20%ウシ胎児血清(Fetal Bovine Serum (FBS); Cell culture Bioscience, 東京, 日本)含有DMEM(ナカライテスク、京都、日本)を加え、遠心し、Stromal Vascular Fraction (SVF)を得た。SVFはLymphoprep (AXIS Shield, Oslo, Norway)と密度勾配遠心し、単球フラクションを得た。単球フラクションを10% FBS含有DMEMで播種し、翌日PBSで洗浄し、付着細胞のみをhADSC維持培地で培養し樹立した。hADSCの維持培地には、1×Antibiotic-Antimycotic Mixed Stock Solution (ナカライテスク、京都、日本)、

10% FBS、10 ng/mL Epidermal growth factor (Pepro Tec, NJ, USA)、10 mM HEPES Buffer Solution (ナカライテスク、京都、日本)、1×GlutaMAX (Thermo Scientific, MA, USA)含有 Knockout DMEM (Thermo Scientific, MA, USA)培地を供した。通常酸素培養は細胞を 5×10^3 cells/cm²となるよう播種した後37℃、5% CO₂条件下にて培養を行い、その間2日ごとに培地交換を行った。低酸素培養は細胞を 5×10^3 cells/cm²となるよう播種した後、37℃、5% CO₂、5% O₂条件下にて培養を行いその間2日ごとに培地交換を行った。Notchシグナル阻害には(3,5-Difluorophenylacetyl)-Ala-Phe-OBut (DAPT)(ペプチド研究所、大阪、日本)を最終濃度1 μMになるように培地へ加えた。ヒト脂肪組織の使用に際しては、近畿大学と神戸大学、先端医療振興財団、大阪市立大学医学部、富田林病院にて倫理委員会から承認を得て行った。

(2) ウェスタンブロッティング法

細胞をPBSで洗浄し、M-PER Mammalian Protein Extraction Reagent (Thermo Scientific, MA, USA)により溶解し、タンパク質の抽出を行った。細胞質分画、核分画の抽出にはNE-PER (Thermo Scientific, MA, USA)を使用した。抽出したタンパク質は、4×SampleBuffer (0.25 M Tris-HCl (pH 6.8), 8% SDS, 10%グリセロール, 0.04%プロモフェノールブルー, 5% 2-メルカプトエタノール)と混合したのち、95℃で5分間ボイルし、SDSを含むポリアクリルアミドゲルで泳動、分離を行った。分離したタンパク質はPVDF膜(Immobilon-P; Millipore)に転写した。ブロッティングは5%スキムミルク/TBST (20 mM Tris-HCl (pH 7.4), 137 mM NaCl, 0.1% Tween-20)を使用した。今回実験で使用した抗体は、一次抗体として、ウサギ免疫抗 Cleaved Notch1 (Val1744) (D3B8)モノクローナル抗体 (1000倍希釈) (Cell signaling, MA, USA)、ウサギ免疫抗 HES1モノクローナル抗体(1000倍希釈)(Abcam, MA, USA)、マウス免疫抗ヒト HIF-1モノクローナル抗体(1000倍希釈)(BD Biosciences, CA, USA)、マウス免疫抗 Hypoxia inducible factor2 alphaモノクローナル抗体(1000倍希釈)(CHEMICON INTERNATIONAL, CA, USA)、ウサギ免疫抗 NF-κB p65 (D14E12)モノクローナル抗体(1000倍希釈)(Cell signaling)、マウス免疫抗 IκB (L35A5)モノクローナル抗体抗(1000倍希釈)(Cell signaling)、ウサギ免疫抗 Phospho-p53 (Ser15)ポリクローナル抗体(1000倍希釈)(Cell signaling)、ウサギ免疫抗 Phospho-MDM2 (Ser166)ポリクローナル抗体(1000倍希釈)(Cell signaling)、マウス免疫抗 Actinモノクローナル抗体(Clonc C4)(10000倍希釈)(Millipore)、マウス免疫抗 Lamin A/C (636)モノクローナル抗体(1000倍希釈)(SANTA CRUZ)、2次抗体として、HRP標識抗ウサギIgG抗体(5000倍希釈)、HRP標識抗マウスIgG抗体(5000

倍希釈) (以上すべて Cell signaling) を使用した。検出は Luminata™ Forte Western HRP Substrate または Luminata™ Crescendo Western HRP Substrate (以上すべて Millipore) を使用し、37 °C にて5分間インキュベーションした後、GE ヘルスケア社 (Buckinghamshire, UK) の Image Quant LAS4000 mini で撮影した。また、バンドのマーカーとして、ピオチン化プロテインラダー (Cell signaling) とプレステインプロテインマーカー (nacalai tesque) の2種を用いた。また、ピオチン化プロテインラダーを検出するために、HRP 標識抗ピオチン化抗体 (5000 倍希釈) (Cell signaling) を用いた。

(3) 定量的 PCR

Total RNA は RNeasy Micro Kit (Qiagen, Hilden, Germany) を用いて抽出した。cDNA は、Total RNA 1 µg より、Verso cDNA Synthesis Kit (Thermo Scientific) を用いて合成し、合成後の cDNA は MinElute PCR Purification Kit (Qiagen) を用いて精製した。定量的 PCR は SsoFast EvaGreen supermix (Bio-Rad, CA, USA) を使用して行った。内部標準となる遺伝子は、8 種類のハウスキーピング遺伝子の中から、geNorm ソフトウェア (Biogazelle, Zwijnaarde, Belgium) を用いて決定し、それぞれの遺伝子の相対的な発現量を Ct 法にて算出した。

(4) グルコース消費量の測定

培地中グルコース濃度は Glucose Cellular Uptake Measurement Kit (BioAssay Systems, CA, USA) を用いて定量し、実験方法は BioAssay Systems 社のプロトコルに準拠した。グルコース濃度は励起波長 540 nm、蛍光波長 590 nm における蛍光強度を Microplate reader Synergy 2 (BioTek, Winooski, VT, USA) を用いて定量し、測定した細胞のタンパク量にて補正し、グルコース消費量として算出した。

(5) 乳酸産生量の測定

培地中乳酸濃度は Lactate Colorimetric Assay kit (BioVision, CA, USA) を用いて定量し、実験方法は BioVision 社のプロトコルに準拠した。乳酸濃度は吸光波長 450 nm における吸光度を、Microplate reader Synergy 2 (BioTek) を用いて定量し、測定した細胞のタンパク量にて補正し、乳酸産生量として算出した。

(6) ルシフェラーゼアッセイ

pGF1-mCMV もしくは pGF1-HIF1 (SBI, Mountain View, CA, USA) レポーターレンチウイルスベクターを感染させた hADSC に、DsRed もしくは Notch1IC 発現アデノウイルスベクターを導入した。Notch シグナル阻害実験には、pGF1-mCMV もしくは pGF1-HIF1 レポーターレンチウイルスベクターを感染させた hADSC に、5 µM となるように DAPT を添加した。細胞内のルシフェラーゼ活性は、Luciferase Reporter Assay System (Promega) を用いて測定した。実験方法は

Promega 社のプロトコルにしたがって行った。Luciferase 活性は、総タンパク質量で補正した。

4. 研究成果

(1) 低酸素条件下において解糖系は Notch シグナルに制御される

hADSC において、Notch シグナルに制御される代謝経路を検討するために、hADSC を通常酸素、低酸素濃度下で培養したもの、ならびに NICD1, Hes1 を過剰発現させたものでメタボローム解析を行った。主成分分析の結果、これらの代謝経路は大きく異なっていることが明らかとなった。低酸素条件下における Notch シグナルを介した解糖系の調節にどのような因子が関与するのかを検討を行うために、低酸素条件下において発現が変動する解糖系遺伝子と Notch シグナルとの関係について検討を行った。リアルタイム PCR 法を用いたスクリーニング試験により、解糖系に関わる因子をコードする遺伝子である *SLC2A1 (GLUT1)*, *SLC2A3 (GLUT3)*, *TPI*, *PGK1*, *PFKFB3* の発現が低酸素条件下にて上昇すること、*TIGAR*, *SCO2* が低酸素条件下にて低下することが示された。また、ロックダウン、過剰発現系、阻害剤実験等により、低酸素下における解糖系の亢進には Notch-HES1 経路を介した GLUT1, GLUT3, TPI, PGK1, PFKFB3, TIGAR, SCO2 の発現調節が関わっていると示唆された。さらに、解糖系にかかわる酵素の活性を調べたところ、低酸素条件下では Notch シグナルによって解糖系の酵素が活性化するとともに、ミトコンドリア呼吸が抑制されることによって、嫌氣的解糖系が亢進していることが示唆された。

(2) NF-κB シグナルは解糖系制御に関与する次に、Notch シグナルがどのように解糖系に関わる因子を制御しているのか検討するために、細胞内シグナル伝達に着目した。糖代謝に関与するシグナル伝達を網羅的に解析した結果、低酸素で NF-κB の構成タンパク質である p65 の核内移行が増加し、Notch シグナルを阻害することで p65 の核内移行は減少することから、低酸素状態において Notch シグナルは NF-κB シグナルを活性化することが明らかとなった。また、HES1 の過剰発現で NF-κB の発現が低下し、p65 の核内移行の増加が確認された。以上の結果から、NF-κB 経路は Notch-HES1 経路によって活性化されることが明らかとなった。そこで、NF-κB 経路の活性化による解糖系への影響を検討するために *RELA* 遺伝子をロックダウンしたところ、グルコース取り込み量や乳酸産生量の減少が引き起こされた。また、定量的 PCR 法にて NF-κB 経路と解糖系因子との関係について検討を行ったところ、*RELA* ロックダウンにより *SLC2A3 (GLUT3)*, *TPI* の発現低下が確認されたことから、GLUT3, TPI の発現は NF-κB シグナルに制御されていることが明

らかとなった。以上より、低酸素状態下では Notch-HES1 経路によって NF- κ B シグナルの活性化が起こり、解糖系を亢進させている可能性が示唆された。

(3) p53 は解糖系の制御に関与する
さらに Notch シグナルが関与するシグナル因子の探索を行ったところ、解糖系の抑制に関与することが知られているリン酸化 p53 の核内での発現量が低酸素条件下において低下することが判明した。また、NICD1, HES1 をそれぞれ過剰発現させた hADSC において、リン酸化 p53 の発現量が顕著に減少した。次に、p53 の発現量低下による解糖系への影響を検討するために、p53 をノックダウンした hADSC における細胞内へのグルコース取り込み量、乳酸産生量への影響を検討した。すると、p53 をノックダウンした hADSC ではグルコース取り込み量や乳酸産生量が増加していることが確認された。そこで、p53 の抑制によって解糖系因子がどう影響を受けるのか、定量的 PCR 法にて検討を行ったところ、p53 のノックダウンによって TP53 遺伝子の発現量がおよそ 1/10 にまで抑制されていることが確認でき、解糖系抑制因子である TIGAR の減少や SLC2A1 (GLUT1), PFKFB3 の増加が確認された。また、p53 のノックダウンによって NF- κ B の活性化が引き起こされた。以上のことから、低酸素条件下では Notch-HES1 経路によって p53 による解糖系の制御が抑制され、解糖系を亢進させている可能性が示唆された。

(4) Notch シグナルは HIF の転写活性を活性化する
5%酸素濃度下の hADSC では、HIF の有意な安定化を観察することは出来なかった。しかし、Notch シグナルが活性化することで HIF の活性を上げるという報告がある。また、HIF は解糖系制御因子をコードする遺伝子の上流プロモーター部分に結合し、これら遺伝子の発現を直接的に制御するとの報告もある。実際、リアルタイム PCR 法を用いたスクリーニング試験により、解糖系に関わる因子をコードする遺伝子である SLC2A1 (GLUT1), PGK1, PFKFB3 の発現を検討したところ、低酸素条件下にて上昇していた発現量が、HIF1A をノックダウンした hADSC において抑制されることを見出した。また、HIF1A をノックダウンすると、グルコース取り込み量や乳酸産生量が減少することも確認できたことから、HIF-1 は低酸素条件下での hADSC の糖代謝に関与していることが示された。さらに、NICD1 を過剰発現し、さらに HIF-1 をノックダウンした hADSC において、SLC2A1 (GLUT1) の遺伝子発現量の変化をリアルタイム PCR 法にて検討したところ、NICD1 を過剰発現させることによって上昇した発現量が、HIF-1 ノックダウンによって減少した。このことから、解糖系制御遺伝子は Notch-HES1 シグナルと HIF の協調によって制御されると

示唆された。これを受けて、Notch シグナルが HIF の転写活性を制御するかについて、HIF 応答プロモーターコンストラクトを用いたプロモーターアッセイを行ったところ、興味深いことに、Notch シグナルの活性化により、HIF の転写活性が上昇することが観察された。このことから、Notch シグナルは HIF の転写活性を上昇させることにより、解糖系を制御している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔〔雑誌論文〕(計 10 件)〕

Satoh R, Hagihara K, Matsuura K, Manse Y, Kita A, Kunoh T, Masuko T, Moriyama M, Moriyama H, Tanabe G, Muraoka O, Sugiura R. Identification of ACA-28, a 1'-acetoxychavicol acetate analogue compound, as a novel modulator of ERK MAPK signaling, which preferentially kills human melanoma cells. *Genes Cells*. 2017 [Epub ahead of Print] 査読有

doi: 10.1111/gtc.12499.

Moriyama M, Moriyama H, Uda J, Kubo H, Nakajima Y, Goto A, Morita T, Hayakawa T. BNIP3 upregulation via stimulation of ERK and JNK activity is required for the protection of keratinocytes from UVB-induced apoptosis. *Cell Death Dis*. 2017;8(2):e2576. 査読有
doi: 10.1038/cddis.

Moriyama M, Moriyama H, Uda J, Kubo H, Nakajima Y, Goto A, Morita T, Hayakawa T. BNIP3 upregulation via stimulation of ERK and JNK activity is required for the protection of keratinocytes from UVB-induced apoptosis. *Cell Death Dis*. 2017;8(2):e2576. 査読有
doi: 10.1038/cddis.

Moriyama H, Moriyama M, Ninomiya K, Morikawa T, Hayakawa T. Inhibitory Effects of Oligostilbenoids from the Bark of *Shorea roxburghii* on Malignant Melanoma Cell Growth: Implications for Novel Topical Anticancer Candidates. *Biol Pharm Bull*. 2016;39(10):1675-1682. 査読有
DOI: 10.1248/bpb.b16-00420

森山麻里子, 赤木淳二, 森山博由. アロエベラ液汁の美肌効果. *Bio Industry* 2016;33(4):54-59 査読無
Kobayashi I, Takahashi F, Nurwidya F, Nara T, Hashimoto M, Murakami A, Yagishita S, Tajima K, Hidayat M, Shimada N, Suina K, Yoshioka Y, Sasaki S, Moriyama M, Moriyama H, Takahashi K. Oct4 plays a crucial

role in the maintenance of gefitinib-resistant lung cancer stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;473(1):125-32. 査読有 doi: 10.1016/j.bbrc.2016.03.064. Moriyama M, Moriyama H, Hayakawa T. Roles of Autophagy-Related Gene in Differentiation and Maintenance of Epidermis. *J Cosmet Sci Soc.* 39(3): 192-194 (2015) 査読無 <http://doi.org/10.11469/koshohin.39.192>

森山博由, 森山麻里子, 早川堯夫. 間葉系幹細胞の化粧品評価への活用展望. *COSMETIC STAGE.* 12(6): 24-28 (2015) 査読無

Moriyama H, Moriyama M, Isshi H, Ishihara S, Okura H, Ichinose A, Ozawa T, Matsuyama A, Hayakawa T. Role of notch signaling in the maintenance of human mesenchymal stem cells under hypoxic conditions. *Stem Cells Dev.* 2014;23(18):2211-24. 査読有 doi: 10.1089/scd.2013.0642.

Moriyama M, Moriyama H, Uda J, Matsuyama A, Osawa M, Hayakawa T. BNIP3 plays crucial roles in the differentiation and maintenance of epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2014 ;134(6):1627-35. 査読有 doi: 10.1038/jid.2014.11.

〔学会発表〕(計 130 件)

- 1) 森山博由, 森山麻里子, 早川堯夫. 低酸素状態下のヒト間葉系幹細胞維持機構における Notch シグナルの役割. 第 16 回日本再生医療学会総会. 仙台国際センター, 宮城 (2017.3.6)
- 2) Takashi M, Mariko M, Nakajima Y, Goto A, Morita R, Natsuga, K Hayakawa T, Moriyama H. BNIP3 PLAYS CRUCIAL ROLES IN THE DIFFERENTIATION AND MAINTENANCE OF EPIDERMAL KERATINOCYTES. The 39th Annual meeting of the Molecular biology society of Japan. Pacifico YOKOHAMA (Japan). Dec.1.2016. **【優秀ポスター賞受賞】**
- 3) 後藤ありさ, 森山博由, 森山麻里子, 早川堯夫. アロエ属植物に皮膚修復作用メカニズムに関する研究. 第 6 回日本薬学会近畿支部会. 大阪薬科大学, 大阪 (2016.10.15) **【優秀ポスター賞受賞】**
- 4) 森山博由, 森山麻里子, 早川堯夫. ヒト脂肪由来間葉系幹細胞の糖代謝制御機構. 同志社大学リトリ
- ート, 同社大学リトリートセンター, 滋賀 (2016.8.21)
- 5) 森田貴士, 森山博由, 森山麻里子, 早川堯夫. *Bcl* ファミリー分子 BNIP3 はオートファジーを介して表皮の分化および形態維持を行う. 生命機能研究会. 同志社大学, 京都 (2016.8.6) **【優秀発表賞受賞】**
- 6) 森山博由, 森山麻里子, 早川堯夫. 生命科学研究カッティングエッジ～皮膚組織とヒト生体間葉系幹細胞～. 生命機能研究会. 同志社大学, 京都 (2016.8.6)
- 7) H. Moriyama, M. Moriyama, T. Hayakawa. Role of Notch signaling in glycolysis regulation under hypoxic conditions. 14th International Society for Stem Cell Research 2016, Moscone West, San Francisco, CA USA, 2016.6.22. 国外. (口頭発表, ポスター発表)
- 8) 森山博由, 森山麻里子, 早川堯夫. ヒト脂肪を由来とした再生医療に資する細胞原材料の開発. 甲南大学 FIRST/FIBER 産学連携サロン=Part 10=, 神戸医療産業都市クラスター交流会・第 50 回 甲南ニューフロンティアサロン, 神戸 (2016.6.10) 国内 (口頭発表) **【招聘講演】**
- 9) 早川堯夫, 佐藤陽治, 安田 智, 森山博由. 「再生医療実用化加速のための幹細胞等由来製品評価に最低限必須・共通の技術要件・基準に関する研究」ならびに「ヒト幹細胞の造腫瘍性における病態解明とその克服に関する研究」(口頭) 2016 年度 AMED 再生医療情報交換会. (2016. 5.30)
- 10) 森山博由: 低酸素環境に順化したヒト間葉系幹細胞の分化・維持機構における Notch シグナルの役割 (招待セミナー講演), 京都大学再生医科学研究所セミナー (京都) 2016 年 1 月 30 日
- 11) 森山博由, 早川堯夫: ヒト幹細胞の造腫瘍性における病態解明とその克服に関する研究, AMED 再生医療交換シンポジウム (東京) 2016 年 1 月 25 日
- 12) 森山博由. 脂肪由来幹細胞の特徴と脂肪細胞移植における基礎研究からの留意点 (特別招待講演・基調講演). 第 5 回 DDS 再生医療研究会. 梅田ガクトホール, 大阪 (2015.11.28)
- 13) H. Moriyama, M. Moriyama, T. Hayakawa. ROLE OF NOTCH SIGNALING IN GLYCOLYSIS REGULATION OF ADIPOSE-DERIVED MESCENCHYMAL STEM CELLS UNDER HYPOXIC CONDITIONS. 13th Annual IFATS Meeting. JW Marriott New Orleans ,Neworleans,

- USA. 2015.11.5-8.
- 14) 谷口祐樹, 森山博由, 森山麻里子, 早川堯夫. キンドラー症候群患者由来間葉系幹細胞を用いた皮膚疾患モデルの樹立. 第65回日本薬学会近畿支部会. 大阪大谷大学キャンパス, 大阪(2015.10.17) [**優秀ポスター賞受賞**]
- 15) 中島佑香, 森山博由, 森山麻里子, 早川堯夫. ヒト皮膚創傷治癒の効果. 第65回日本薬学会近畿支部会. 大阪大谷大学キャンパス, 大阪(2015.10.17) [**優秀ポスター賞受賞**]
- 16) 百合祐樹, 森山博由, 森山麻里子, 早川堯夫. Notch シグナルは解糖系の亢進を介して間葉系幹細胞を維持する. 第6回生命機能研究会. 龍谷大学大阪梅田キャンパス, 大阪(2015.9.12) [**優秀発表賞受賞**]
- 17) 森山博由, 森山麻里子, 早川堯夫. 脂肪組織由来多能性幹細胞の可能性. 生命機能リトリート. 同志社大学リトリートセンター, 滋賀(2015.8.26-27)
- 18) 森山博由. ヒト脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた細胞再生医療への橋渡し研究 (**招待講演**). 第5回細胞再生医療研究会. 臨床研究情報センター (TIR センター), 神戸(2015.7.26)
- 19) H. Moriyama, M. Moriyama, T. Hayakawa. Role of Notch signaling in glycolysis regulation under hypoxic conditions. 13th International Society for Stem Cell Research 2015, Stockholm, Sweden, Stockholm, 2015.6.24-27
- 20) 森山麻里子, 森山博由. Roles of Autophagy-related Gene in Differentiation and Maintenance of Epidermis (**招待講演**). 第40回日本化粧品学会. 有楽町朝日ホール, 東京(2015.6.18-19)
- 21) 久保嘉一, 森山博由, 森山麻里子, 早川堯夫. bcl2 ファミリー分子 BNIP3 はオートファジーを介して表皮の分化および形態維持を行う. 日本薬学会 第135年会, 神戸(2015.3.25-28) [**優秀発表賞受賞**]
- 22) 森山博由, 森山麻里子, 小澤俊之, 大倉華雪, 松山晃文, 低酸素状態を経た脂肪由来間葉系幹細胞機能亢進の不可逆性 ~Notchシグナルと解糖系調節機構~. 第14回日本再生医療学会. パシフィコ横浜, 横浜(2015.3.19-21)
- 23) 宇田 純輝, 森山 麻里子, 早川 堯夫, 森山 博由. オートファジー制御関

連分子 BNIP3 は表皮分化ならびに表皮形態維持に重要な働きをする. [口頭発表] Nov 23, 2014, 第5回生命機能研究会, 甲南大学ポートアイランドキャンパス, 神戸. [**最優秀口頭発表賞受賞**]

- 24) 曾根千晶, 森山麻里子, 大倉華雪, 松山晃文, 早川堯夫, 森山博由. 新規ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞(hADMPc)を用いたインスリン産生細胞の作成. [ポスター発表] 第64回日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2014, 京都薬科大学, 京都. [**優秀ポスター賞受賞**]
- 25) 曾根千晶, 森山麻里子, 大倉華雪, 松山晃文, 早川堯夫, 森山博由. 新規ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞(hADMPc)を用いたインスリン産生細胞の作製. 2014年8月28~29日, 生体機能と創薬シンポジウム2014. 東大阪. [**ベストポスター賞受賞**]
- 26) Moriyama H, Moriyama M, Ueda J, Nishibata Y, Okura H, Matsuyama A, Hayakawa T. ROLE OF NOTCH SIGNALING IN THE MAINTENANCE OF HUMAN MESENCHYMAL STEM CELLS UNDER HYPOXIC CONDITIONS. June 18 - 21, 2014, 12th ISSCR at Vancouver, CANADA.
- 27) 森山博由. 再生医療を照らす脂肪由来幹細胞の製造法と派生效果. 5/14~5/16, 2014, BIO tech 2014 -国際バイオテクノロジー展/技術会議-アカデミックフォーラム. 東京
- 28) Hiroyuki Moriyama, Mariko Moriyama, Akifumi Matsuyama, Takao Hayakawa. 低酸素暴露を介する脂肪由来間葉系幹細胞のドーパミン産生細胞分化誘導. Mar, 4-6, 2014. 第13回日本再生医療学会総会. 京都.
- 他: 102件

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.phar.kindai.ac.jp/biomedical/index.html>

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
森山 博由 (MORIYAMA, Hiroyuki)
近畿大学・薬学総合研究所・准教授
研究者番号: 90581124
- (2) 研究分担者
なし
- (3) 連携研究者
森山 麻里子 (MORIYAMA, Mariko)
近畿大学・薬学総合研究所・客員准教授
研究者番号: 40595295