

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：17102

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2011～2015

課題番号：23112002

研究課題名（和文）組織幹細胞の維持と分化の制御機構

研究課題名（英文）Molecular mechanism underlying maintenance and differentiation of tissue-specific stem cells

研究代表者

鈴木 淳史（Suzuki, Atsushi）

九州大学・生体防御医学研究所・教授

研究者番号：30415195

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 63,400,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究では、管腔組織を形成する上皮細胞の供給源である組織幹細胞に着目し、その維持や上皮細胞への分化決定を制御する分子機構を解明すべく、発生段階の肝臓の組織幹細胞である肝芽細胞について研究を進めてきた。その結果、肝芽細胞の増殖や分化を制御する転写因子やマイクロRNAの機能を明らかにした。また、肝再生時に肝細胞が増殖を開始するための分子機構の発見や、線維芽細胞から直接肝細胞の性質をもった細胞を作製する技術の開発、肝内胆管癌や慢性肝炎時の細胆管反応がNotchシグナルを介した肝細胞の分化転換に起因することの発見、高解像度デジタル三次元再構築法を用いた肝発生時の肝内胆管形成機序の解明などにも成功した。

研究成果の概要（英文）：In this study, we focused on tissue stem cells that provide various epithelial cells forming tubule structures. In our previous studies, we have developed a method to prospectively isolate hepatic stem cells residing in the developing mouse liver, called hepatoblasts, and thus, we sought to elucidate molecular mechanisms underlying maintenance and differentiation of hepatoblasts. Our analyses revealed essential roles of transcription factors and microRNAs in regulation of the differentiation and proliferation of hepatoblasts. Moreover, we unveiled a mechanism that regulates initiation of hepatocyte proliferation in liver regeneration, succeeded in inducing conversion of mouse fibroblasts to hepatocyte-like cells, found that intrahepatic cholangiocarcinoma and the ductular reaction caused in the chronically injured liver arise from hepatocytes by Notch-mediated cell-fate conversion, and succeeded in constructing a three-dimensional dynamic model of intrahepatic bile duct formation.

研究分野：発生生物学、幹細胞生物学、再生医学

キーワード：上皮管腔組織 幹細胞 肝臓 発生 再生 癌 細胞分化

### 1. 研究開始当初の背景

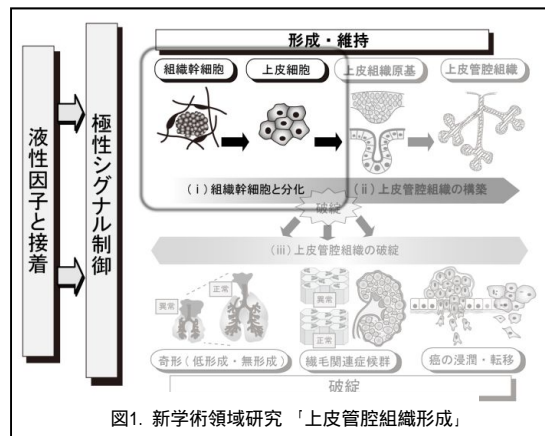
上皮管腔組織の形成や伸長を伴う器官発生や再生の過程では、組織幹細胞の秩序正しい増殖や分化によって、必要な時に必要なだけ上皮細胞が供給されるシステムが必要である。したがって、上皮管腔組織形成の分子機構を理解するためには、組織幹細胞の維持や上皮細胞への分化決定を制御する分子機構の解明が必須といえる。ところが、組織幹細胞は、数が少なく、形態による識別が困難なため、これまで組織幹細胞だけに絞った研究はほとんど不可能であった。しかしながら、近年、さまざまな組織から組織幹細胞を分離する方法が開発され、分離した組織幹細胞をクローナルに扱うことが可能になったことにより、組織幹細胞から特定の細胞種への分化決定を担う細胞外シグナルや細胞核内の転写調節ネットワークを極めて精度高く解析することが可能になった。また、得られた知見を利用することで、組織幹細胞やES細胞、iPS細胞などから特定の細胞種を分化誘導できるだけでなく、分化した細胞から生体外で三次元の立体構造をもった組織を再構築できる可能性も生まれることから、再生医療や腫瘍病理研究に新しい展開が期待できる。

肝臓は、肝芽細胞(肝発生時期の肝幹細胞)が盛んに増殖する中で、肝細胞と胆管上皮細胞へと分化しながら徐々に上皮細胞としての特徴を獲得することによって形成されていく。そして、成熟した肝臓では、肝細胞間で形成される毛細胆管に肝細胞から胆汁が分泌され、その後、胆汁は胆管上皮細胞が形成する肝内胆管を通じて肝外の総胆管へと流出する。こうしたことから、肝臓は、組織幹細胞が上皮細胞へと分化し、上皮管腔組織を形成する一連の過程を理解するために適した研究対象のひとつとすることができる。これまでの研究で、我々は、マウス胎仔肝臓から肝芽細胞を特異的に分離し、それらをクローナルな培養系を用いて解析する方法を独自に開発している。そのため、肝芽細胞の増殖や分化を制御する分子機構を詳細に解析することが可能である。以上のことから、本研究で肝芽細胞の未分化性や上皮細胞への分化を制御する分子機構を解明することにより、組織幹細胞の維持や上皮細胞への分化決定を担う分子機構の理解、及び、組織幹細胞からの生体外組織構築誘導にアプローチするという考えに至った次第である。

### 2. 研究の目的

本新学術領域の目的は「上皮管腔組織の形成・維持と破綻の分子機構を明らかにすること」である。上皮管腔組織は「非極性化上皮細胞集団が間質へ肥厚し伸長と分岐を繰り返した後に極性化して管腔構造を構築する形式」と「極性化上皮細胞が内腔を有したまま伸長し分岐する形式」といった二つの異なった形式によって形成されると考えられる。

ところが、それら上皮管腔組織を構成する個々の上皮細胞を見てみると、それらの分化・成熟の機序には類似点が多いことがわかる。すなわち、どちらの形式であっても上皮管腔組織が形作られるためには、まず、組織幹細胞から上皮細胞が分化し、それらが機能的かつ形態的に成熟する必要がある。そこで本研究では、二種類の管腔形成における共通の分子基盤と相違を理解するために、管腔組織を形成する上皮細胞の供給源である組織幹細胞に着目し、その維持や上皮細胞への分化決定を制御する分子機構を明らかにする(図1)。本研究では、発生段階の肝臓の組織幹細胞である肝芽細胞に着目して研究を行うことにより、肝芽細胞の維持や、肝細胞や胆管上皮細胞へと分化して上皮管腔組織を形成する一連の過程を制御する分子機構を明らかにし、組織幹細胞を用いた再生医療の実現やがん幹細胞による組織形成異常の理解に貢献する。



### 3. 研究の方法

肝芽細胞の未分化性維持と肝細胞・胆管上皮細胞への分化決定を制御する分子機構の解析を行う。具体的には、フローサイトメトリーによって分離した肝芽細胞のクローナルな培養系を用いて、シグナル伝達経路の活性化/不活性化やマイクロRNAなどが肝芽細胞の未分化性維持や分化決定に与える影響を解析する。また、誘導 Cre-loxP システムを用いた細胞系譜追跡実験や肝臓特異的にシグナル伝達経路を活性化もしくは不活性化できる遺伝子改変マウスの解析も行う。さらに、肝芽細胞の維持や分化に関わる転写因子のジェネティック及びエピジェネティックな発現制御機構やそれらの標的遺伝子を解析し、肝芽細胞の機能制御を担う分子機構を明らかにする。一方、肝臓における上皮管腔組織形成のより直接的な解析では、肝芽細胞から分化する胆管上皮細胞が生体内でどのように胆管を形成するのかを明らかにすべく、高解像度三次元イメージングを駆使して胆管の形成過程を時空間的かつ定量的に捉える。

### 4. 研究成果

本研究では、管腔組織を形成する上皮細胞の供給源である組織幹細胞に着目し、その維持や上皮細胞への分化決定を制御する分子機構を解明すべく、発生段階の肝臓の組織幹細胞である肝芽細胞について研究を行った。肝芽細胞の増殖や分化を制御する転写因子として同定した Tbx3 についてさらに解析を進めた結果、特定のシグナル伝達経路による Tbx3 の発現制御機構を発見し、肝芽細胞の未分化性維持における Tbx3 の発現誘導メカニズムを明らかにした。また、マイクロ RNA 制御タンパク質として知られる Lin28b が、マイクロ RNA の let-7b 並びに miR-125a/b の成熟化を阻害し、相互抑制的フィードバック作用を介して Lin28b 自身の発現を維持するとともに、肝芽細胞の幹細胞性（増殖能や分化能）の維持において重要な役割を果たすことが明らかとなった。興味深いことに、肝芽細胞における Lin28b の機能阻害は、肝芽細胞の増殖を抑制するだけでなく、肝臓内で管腔構造を形成する胆管上皮細胞への分化決定を促進することも判明した。以上の成果に加え、肝再生時に肝細胞が増殖を開始するための分子機構の発見や、線維芽細胞から直接肝細胞の性質をもった細胞（iHep 細胞）を複製する技術の開発、肝内胆管がんや慢性肝炎時の細胆管反応が Notch シグナルを介した肝細胞の分化転換に起因することの発見、高解像度デジタル三次元再構築法を用いた肝発生時の肝内胆管形成機序の解明などにも成功した。以上から、本研究では、肝臓における組織幹細胞の維持や分化決定を制御する分子機構だけでなく、肝臓の発生や再生、そして疾患のメカニズムについての理解が大きく進んだといえる。

#### 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 15 件)

1. Takashima Y., Terada M., Ubono M., Miura S., Yamamoto J., Suzuki A. Suppression of let-7b and miR-125a/b maturation by Lin28b enables maintenance of stem cell properties in hepatoblasts. *Hepatology*, in press.
2. Suzuki A. Evidence of cell-fate conversion from hepatocytes to cholangiocytes in the injured liver: *in vivo* genetic lineage-tracing approaches. *Curr Opin Gastroenterol* 31, 247-251, 2015.
3. Takashima Y., Terada M., Kawabata M., Suzuki A. Dynamic three-dimensional morphogenesis of intrahepatic bile ducts in mouse liver development. *Hepatology* 61, 1003-1011, 2015.
4. Suzuki A. Liver regeneration: a unique and flexible reaction depending on the type of injury. *Genes Cells* 20, 77-84, 2015.
5. Miura S. and Suzuki A. Rapid cell-fate conversion of mouse fibroblasts into hepatocyte-like cells. *Inflam Regen* 34, 211-216, 2014.

6. Suzuki A. Direct reprogramming. *Inflam Regen* 34, 209-210, 2014.
7. Miura S. and Suzuki A. Acquisition of lipid metabolic capability in hepatocyte-like cells directly induced from mouse fibroblasts. *Front Cell Dev Biol* 2, 1-6, 2014.
8. Sekiya S. and Suzuki A. Hepatocytes, rather than cholangiocytes, can be the major source of primitive ductules in the chronically injured mouse liver. *Am J Pathol* 184, 1468-1478, 2014.
9. Suzuki A. Artificial induction and disease-related conversion of the hepatic fate. *Curr Opin Genet Dev* 23, 579-584, 2013.
10. Takashima Y. and Suzuki A. Regulation of organogenesis and stem cell properties by T-box transcription factors. *Cell Mol Life Sci* 70, 3929-3945, 2013.
11. Hikichi T., Matoba R., Ikeda T., Watanabe A., Yamamoto T., Yoshitake S., Tamura-Nakano M., Kimura T., Karon M., Shimura M., Kawakami K., Okuda A., Okochi H., Inoue T., Suzuki A., Masui S. Transcription factors interfering with dedifferentiation induce cell type-specific transcriptional profiles. *Proc Natl Acad Sci USA* 110, 6412-6417, 2013.
12. Sekiya S. and Suzuki A. Intrahepatic cholangiocarcinoma can arise from Notch-mediated conversion of hepatocytes. *J Clin Invest* 122, 3914-3918, 2012.
13. Sekiya S. and Suzuki A. Direct conversion of mouse fibroblasts to hepatocyte-like cells by defined factors. *Nature* 475, 390-393, 2011.
14. Sekiya S. and Suzuki A. Glycogen synthase kinase 3 $\beta$ -dependent Snail degradation directs hepatocyte proliferation in normal liver regeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 108, 11175-11180, 2011.
15. Onoyama I., Suzuki A., Matsumoto A., Tomita K., Katagiri H., Oike Y., Nakayama K., Nakayama K.I. Fbxw7 regulates lipid metabolism and cell fate decisions in the mouse liver. *J Clin Invest* 121, 342-354, 2011.

〔学会発表〕(計 85 件)

【国際】

1. Suzuki A.: Stem cell systems in the liver. *Keystone Symposia "Stem Cells and Regeneration in the Digestive Organs"*, Keystone, Colorado, USA, March 13-17, 2016. (Invited Speaker)
2. Miura S., Suzuki A.: Overexpression of transcription factor Snail induces liver tumor formation. *Keystone Symposia "Stem Cells and Regeneration in the Digestive Organs"*, Keystone, Colorado, USA, March 13-17, 2016. (Poster)
3. Takashima Y., Terada M., Ubono M., Suzuki A.: Lin28b-mediated microRNA regulation in mouse hepatoblasts. *The 25th Hot Spring Harbor International Symposium "Cutting Edge of Technical Innovations in Structural and Systems Biology"*, Fukuoka, Japan, November 13-14, 2015. (Oral Presentation)

4. Suzuki A.: A challenge to medical innovation from biological aspects. *Tsukuba Global Science Week 2015*, Tsukuba, Japan, September 28-30, 2015. (Keynote Address)
5. Suzuki A.: Generation of functional hepatocyte-like cells by direct reprogramming technology. *The Second International Meeting for Epithelial Tubulology*, Hokkaido, Japan, August 22-23, 2015. (Invited Speaker, Chairperson)
6. Yamamoto J., Sekiya S., Miura S., Suzuki A.: Maturation of iHep cells in cell aggregation culture. *The 24th Hot Spring Harbor International Symposium "Recent Advances in Immunology and Inflammation 2014"*, Fukuoka, Japan, November 7-8, 2014. (Poster)
7. Terada M., Sekiya S., Suzuki A.: Generation of a mouse model capable of visualizing pluripotent cells in Nanog-expressing cells. *The 24th Hot Spring Harbor International Symposium "Recent Advances in Immunology and Inflammation 2014"*, Fukuoka, Japan, November 7-8, 2014. (Poster)
8. Suzuki A.: Genetic cell lineage tracing in liver regeneration and cancer. *2014 International Symposium of Materials on Regenerative Medicine (2014 ISOMRM)*, Tao-Yuan, Taiwan, August 27-29, 2014. (Invited Speaker)
9. Suzuki A.: Direct reprogramming of fibroblasts to hepatocyte-like cells. *THE UEHARA MEMORIAL FOUNDATION SYMPOSIUM 2014, Innovative Medicine: Basic Research and Development*, Tokyo, Japan, June 15-17, 2014. (Invited Speaker)
10. Terada M., Sekiya S., Suzuki A.: Analysis of hepatocyte conversion into biliary lineage cells at the onset of intrahepatic cholangiocarcinoma. *International Symposium between Kyushu U. Post-Global COE and School of Biomedical Sciences, Monash U.*, Melbourne, Australia, February 7, 2014. (Poster)
11. Suzuki A.: Artificial induction and disease-related conversion of the hepatic fate. *Kyushu University / Academia Sinica Bilateral Mini-Symposium on Cancer and Stem Cell*, Taipei, Taiwan, January 21, 2014. (Invited Speaker)
12. Miura S., Suzuki A.: Analysis of hepatic lipid metabolism using iHep cells. *The 23rd Hot Spring Harbor International Symposium jointly with The 3rd 'Grants for Excellent Graduate Schools' International Symposium, "Recent Advances in Stem Cell Biology 2013"*, Fukuoka, Japan, November 4-6, 2013. (Poster)
13. Takashima Y., Kawabata M., Suzuki A.: Analysis of intrahepatic bile ducts using a high-resolution 3D imaging system. *The 23rd Hot Spring Harbor International Symposium jointly with The 3rd 'Grants for Excellent Graduate Schools' International Symposium, "Recent Advances in Stem Cell Biology 2013"*, Fukuoka, Japan, November 4-6, 2013. (Poster)
14. Suzuki A.: Artificial induction and disease-related conversion of the hepatic fate. *The 7th International Conference on Cell Therapy*, Seoul, South Korea, October 24, 2013. (Invited Speaker)
15. Suzuki A.: Artificial induction and disease-related conversion of the hepatic fate. *CSHA/ISSCR Joint Meeting on Stem Cells in Science and Medicine*, Suzhou, China, October 14-17, 2013. (Invited Speaker)
16. Miura S., Suzuki A.: Analysis of hepatic lipid metabolism using iHep cells. *The 20th Annual Meeting of the Japanese Society of the Research of Hepatic Cells (JSRH)*, Osaka, Japan, September 26-27, 2013. (Poster)
17. Takashima Y., Kawabata M., Suzuki A.: Analysis of intrahepatic bile ducts using a high-resolution 3D imaging system. *The 20th Annual Meeting of the Japanese Society of the Research of Hepatic Cells (JSRH)*, Osaka, Japan, September 26-27, 2013. (Poster)
18. Suzuki A.: Direct reprogramming of fibroblasts to hepatocyte-like cells. *The 8th International Symposium of the Institute Network*, Kyoto, Japan, June 27-28, 2013. (Invited Speaker)
19. Takashima Y., Suzuki A.: Lin28b/let-7 axis regulates proliferation of embryonic hepatoblasts. *The 8th International Symposium of the Institute Network*, Kyoto, Japan, June 27-28, 2013. (Poster)
20. Suzuki A.: Direct reprogramming of mouse fibroblasts to hepatocyte-like cells. *The First International Meeting for Epithelial Tubulology*, Hokkaido, Japan, June 22-23, 2013. (Invited Speaker, Chairperson)
21. Miura S., Sekiya S., Suzuki A.: Analysis of reprogramming process from fibroblasts to induced hepatocyte-like cells. *The First International Meeting for Epithelial Tubulology*, Hokkaido, Japan, June 22-23, 2013. (Poster)
22. Suzuki A.: Direct reprogramming of fibroblasts to hepatocyte-like cells. *23rd Conference of the Asia Pacific Association for the study of the Liver (APASL Liver Week 2013) "Liver Stem Cells: Hope for the Near Future"*, Suntec City, Singapore, June 6-10, 2013. (Invited Speaker)
23. Suzuki A.: Directed cell fate reprogramming of mouse fibroblasts to hepatocyte-like cells. *ISSCR-Roddenberry International Symposium on Cellular Reprogramming*, San Francisco, CA, USA, October 24-25, 2012. (Invited Speaker)
24. Suzuki A.: Directed cell fate reprogramming of mouse fibroblasts to hepatocyte-like cells. *Asia-Pacific Developmental Biology Conference 2012*, Taipei, Taiwan, October 5-8, 2012. (Invited Speaker)
25. Suzuki A. and Miura S.: Induction of functional hepatocytes from mouse fibroblasts. *47th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver (The International Liver Congress™ by EASL)*, Barcelona, Spain, April 18-22, 2012. (Invited Speaker)
26. Suzuki A.: Induction of functional hepatocytes

- from fibroblasts by defined factors. 2011 International Forum for Stem Cell Translational Research, Shanghai, China, October 23, 2011. (Invited Speaker)
27. Suzuki A.: Expanding from studies on liver development and regeneration to artificial production of hepatocytes. Seminar at Academia Sinica, Taipei, Taiwan, September 15, 2011. (Invited Speaker)
28. Suzuki A.: Induction of functional hepatocytes from fibroblasts by defined factors. The 7th FAOPS Congress, Taipei, Taiwan, September 11-14, 2011. (Invited Speaker, Chairperson)

#### 【国内】

1. 鈴木享史: 細胞重編成による肝内胆管がんの発症メカニズム: 平成27年度「がん研究分野の特性等を踏まえた支援種」公開シンポジウム 東京, 2016年2月8~9日 (招待講演)
2. 鈴木享史: 細胞重編成の直接誘導 ~皮膚から肝臓をつくる~: 生化学者の会九州支部 冬のセミナー, 福岡, 2016年1月10日 (招待講演)
3. 鈴木享史: 肝臓の疾患における細胞重編成のメカニズム: 第38回日本分子生物学会年会ワークショップ「細胞重編成」, 神戸, 2015年12月1~4日 (WSオーガナイザー, 招待講演)
4. 寺田菜衣子, 関谷明香, 鈴木享史: 肝内胆管がん発症過程における肝細胞のNotchシグナル制御: 第38回日本分子生物学会年会 神戸, 2015年12月1~4日 (ポスター発表)
5. 鈴木享史: Direct reprogrammingによる肝細胞の直接誘導: 第51回日本肝臓学会総会 熊本, 2015年5月21~22日 (招待講演)
6. 鈴木享史: Direct reprogrammingによる肝細胞の直接誘導: 遺伝子・デリバリー研究会 第15回シンポジウム, 京都, 2015年5月1日 (招待講演)
7. 鈴木享史: ダイレクトリプログラミングによる肝細胞の作製とその応用: 第101回日本消化器病学会総会 仙台, 2015年4月23~25日 (招待講演)
8. 鈴木享史: 肝臓の形成と病態のメカニズム ~肝障害・肝臓病における細胞分化の新たな発見~: 第14回肝細胞イメージングカンファレンス 福岡, 2015年3月27日 (特別講演)
9. 山本純平, 鈴木享史: ダイレクトリプログラミングによって誘導された肝細胞の成熟化: 第14回日本再生医療学会総会 横浜, 2015年3月19~21日 (一般口演)
10. 三浦誠, 鈴木享史: iHep細胞研究から見出された肝細胞分化の新規制御機構: 第14回日本再生医療学会総会 横浜, 2015年3月19~21日 (一般口演)
11. 鈴木享史: Direct reprogrammingによる肝細胞の直接誘導: 第14回日本再生医療学会総会シンポジウム「リプログラミングと多能性幹細胞」, 横浜, 2015年3月19~21日 (オーガナイザー, 招待講演)
12. 鈴木享史: Direct reprogrammingによる肝細胞の直接誘導: 第2回細胞凝集研究会 福岡, 2014年12月6日 (特別講演)
13. 高島康郎, 寺田菜衣子, 川畑万寿代, 鈴木享史: 3Dイメージングと形態計測学による肝内胆管の形成過程の解析: 新学術領域「上皮管腔形成」若手主催研

- 究会「In vitro培養系を用いた上皮管腔構造の解析検討会」, 東京, 2014年11月28日 (一般口演)
14. 鈴木享史: 線維芽細胞から肝細胞へのダイレクトリプログラミング: 第7回日本生化学会大会「創薬や再生医療の基盤となる「動くクロマチン構造」を追う」, 京都, 2014年10月15~18日 (招待講演)
  15. 鈴木享史: 肝細胞分化の人為的誘導と疾患による破綻: 福西臨末肝臓病学会 福岡, 2014年10月9日 (特別講演)
  16. 鈴木享史: 「ダイレクトリプログラミング」の現状と展望: 第35回日本炎症・再生医学会 沖縄, 2014年7月1~4日 (招待講演)
  17. 高島康郎, 寺田菜衣子, 鈴木享史: マイクロRNAによる肝芽細胞の増殖抑制: 第21回肝細胞研究会 東京, 2014年6月27~28日 (一般口演)
  18. 山本純平, 関谷明香, 鈴木享史: 凝集形成によるiHep細胞の成熟化: 第21回肝細胞研究会 東京, 2014年6月27~28日 (一般口演)
  19. 三浦誠, 関谷明香, 鈴木享史: iHep細胞研究から見出された肝細胞分化の新規制御機構: 第21回肝細胞研究会 東京, 2014年6月27~28日 (一般口演)
  20. 塩尻信義, 上野友也, 福嶋智一, 鈴木享史, 山本太一, 野口民夫, 小池亨: 肝臓特異的hexA遺伝子欠失マウス肝臓における嚢胞発生とWntシグナル: 第21回肝細胞研究会 東京, 2014年6月27~28日 (ポスター発表)
  21. 鈴木享史: 線維芽細胞から肝細胞へのダイレクトリプログラミング: 第66回日本細胞生物学会大会 テクニカルシンポジウム2「細胞の運命制御技術と応用」, 奈良, 2014年6月11~13日 (オーガナイザー, 招待講演)
  22. 高島康郎, 寺田菜衣子, 鈴木享史: The Lin28/let-7 axis regulates proliferation of hepatoblasts: 第12回肝細胞シンポジウム 福岡, 2014年5月30~31日 (一般口演)
  23. 寺田菜衣子, 関谷明香, 鈴木享史: Generation of a mouse model capable of visualizing pluripotent cells in Nanog-expressing cells: 第12回肝細胞シンポジウム 福岡, 2014年5月30~31日 (一般口演)
  24. 鈴木享史: Regulation of stem cell properties in liver development: 第47回日本発生生物学会大会シンポジウム「Decoding and Handling the Stem Cell System」, 名古屋, 2014年5月27~30日 (オーガナイザー, 招待講演)
  25. 鈴木享史: 「ダイレクトリプログラミング」その現状と課題: 第13回日本再生医療学会総会シンポジウム「Direct Reprogrammingの最近の進歩」, 京都, 2014年3月4~6日 (オーガナイザー, 招待講演)
  26. 寺田菜衣子, 鈴木享史: 肝内胆管癌における肝細胞の形態制御機構に関する研究: 平成25年度「個体レベルでのがん研究支援種」ワークショップ「個体レベルからみた炎症とがん」, 滋賀, 2014年2月17~18日 (ポスター発表)
  27. 鈴木享史: 肝臓における幹細胞研究の進展と次世代医療への挑戦: 2014 肝免疫フォーラム 東京, 2014年2月8日 (特別講演)
  28. 鈴木享史: 特定因子による皮膚細胞から肝細胞への直接誘導: JST戦略的創造研究推進事業「iPS細胞」研究支援制度合同シンポジウム2014 ~iPS細胞研究の今~ 東京, 2014年1月14~15日 (ポスター発表)
  29. 鈴木享史: マウス線維芽細胞から肝細胞へのダイレクトリプログラミング: 第66回日本分子生物学会年会ワ



- ークショップ「細胞系譜とエピゲノムダイナミクス」  
神戸、2013年12月3～6日(招待講演)
30. 三浦 鈴木 淳史: iHep 細胞を用いた脂質代謝機能の解析: 第36回日本分子生物学会年会 神戸、2013年12月3～6日(ポスター発表)
  31. 藤原美由子、鈴木 淳史: 線維芽細胞以外の細胞を用いた肝細胞への直接誘導: 第36回日本分子生物学会年会 神戸、2013年12月3～6日(ポスター発表)
  32. 鈴木 淳史: 肝臓における幹細胞研究の進展と次世代医療への挑戦: 第8回九州肝臓病外科先端医療研究会 長野、2013年11月9日(特別講演)
  33. 鈴木 淳史: Prospective isolation and *in vivo* genetic lineage tracing of hepatic oval cells: 第86回日本生化学会大会 (International Symposium) 横浜、2013年9月11～13日(招待講演)
  34. 寺田 菜衣子、鈴木 淳史: 肝内胆管癌発生過程における肝細胞の形質転換機構の解析: 「がん研究分野の特色等を踏まえた支援種」平成25年度がん若手研究者ワークショップ 長野、2013年9月4～7日(ポスター発表)
  35. 鈴木 淳史: 肝臓における幹細胞研究の進展と次世代医療への挑戦: The 12th Hepatitis Expert Meeting, 東京、2013年8月31日(特別講演)
  36. 鈴木 淳史: 特定因子による皮膚細胞から肝細胞への直接誘導: 第34回日本炎症・再生医学会(シンポジウム) 京都、2013年7月2～3日(オーガナイザー、招待講演)
  37. 鈴木 淳史: マウス線維芽細胞から肝細胞へのダイレクトリプログラミング: 第7回日本エピジェネティクス研究会 奈良、2013年5月30～31日(招待講演)
  38. 鈴木 淳史: 特定因子による皮膚細胞から肝細胞への直接誘導: 第36回日本分子生物学会年会ワークショップ「転写因子による細胞運命の直接誘導」福岡、2012年12月11～14日(WSオーガナイザー、招待講演)
  39. 鈴木 淳史: 肝臓における細胞分化と増殖のメカニズム: 第35回日本分子生物学会年会 福岡、2012年12月11～14日 [第10回日本分子生物学会三菱化学奨励賞受賞講演]
  40. 磯下 理恵子、小野山 一郎、鈴木 淳史、松本 有樹、富田 謙吾、片桐 秀樹、尾 也佳、中山 啓子、中山 敬一: Foxw1はマウスの肝臓において脂質代謝及び細胞分化決定を制御する: 第36回日本分子生物学会年会 福岡、2012年12月11～14日(ポスター発表)
  41. 三浦 鈴木 淳史: 肝細胞嚢嚢導におけるリプログラミング過程の観察と解析: 第35回日本分子生物学会年会 福岡、2012年12月11～14日(ポスター発表)
  42. 寺田 菜衣子、関谷 明香、高島 康郎、鈴木 淳史: Nanog-RFP1マウスの作製と解析: 第36回日本分子生物学会年会 福岡、2012年12月11～14日(ポスター発表)
  43. 高島 康郎、鈴木 淳史: ヘテロクロニック遺伝子群による肝芽細胞の増殖の制御: 第36回日本分子生物学会年会 福岡、2012年12月11～14日(ポスター発表)
  44. 鈴木 淳史: 特定因子による皮膚細胞から肝細胞への直接誘導: ヒト多能性幹細胞: 臨床応用最前線 細胞材料及び細胞培養技術の標準化 東京、2012年11月29日(基調講演)
  45. 鈴木 淳史: 細胞運命の直接誘導 ~皮膚から肝臓をつくる~: 第13回つくばフォーラム「細胞運命の制御メカニズム」つくば、2012年11月28日(招待講演)
  46. 鈴木 淳史: Directed cell fate reprogramming of mouse fibroblasts to hepatocyte-like cells: 第3

- 回日本炎症・再生医学会 (International Symposium) 福岡、2012年7月5～6日(オーガナイザー、招待講演)
47. 三浦 鈴木 淳史、関谷 明香、大城 戸紗里、鈴木 淳史: 肝細胞嚢嚢導におけるリプログラミング過程の観察と解析: 第19回肝細胞研究会 札幌、2012年6月29～30日(一般口演)
  48. 高島 康郎、鈴木 淳史: 肝芽細胞におけるRNA結合タンパク質とマイクロRNAによる細胞増殖の制御: 第19回肝細胞研究会 札幌、2012年6月29～30日(一般口演)
  49. 鈴木 淳史: 肝臓の再生と疾患に関する肝細胞の運命転換: 第19回肝細胞研究会(シンポジウム) 札幌、2012年6月29～30日(招待講演)
  50. 鈴木 淳史: 肝臓における幹細胞研究の進展と次世代医療への挑戦: 第4回福北肝臓病研究会 福岡、2012年6月16日(特別講演)
  51. 鈴木 淳史: 特定因子による皮膚細胞から肝細胞への直接誘導: 第11回日本再生医療学会総会プレナリーセッション「幹細胞reprogrammingの現状と展望」横浜、2012年6月12～14日(招待講演)
  52. 鈴木 淳史: Directed cell fate reprogramming of fibroblasts to hepatocytes by defined factors: 第45回日本発生生物学会・第34回日本細胞生物学会合同大会シンポジウム「Intrinsic and extrinsic control of stem cell systems」神戸、2012年5月28～31日(招待講演)
  53. 鈴木 淳史: 肝臓の発生再生研究から肝細胞を作る技術への展開: 福島県立医科大学次世代医学セミナー「細胞・組織の可塑性 - 再生医学の実現に向けた細胞分化の制御」福島、2012年2月28日(オーガナイザー、招待講演)
  54. 高島 康郎、鈴木 淳史: Lin28b は肝芽細胞の増殖を制御する: 第34回日本分子生物学会年会 横浜、2011年12月13～16日(一般口演)
  55. 鈴木 淳史: 細胞運命の人為的制御 ~皮膚から肝臓をつくる~: 先端医療・バイオニックMEMS 共創フォーラム 福岡、2011年12月5日(招待講演)
  56. 鈴木 淳史: 肝臓の再生機構と発癌: 第70回日本癌学会学術総会・腫瘍別シンポジウム 名古屋、2011年10月3～5日(招待講演)
  57. 鈴木 淳史: 肝細胞の Prospektive 解析: 生体外の解析から生体内の解析へ: 日本遺学会第83回大会 京都、2011年9月20～22日(招待講演)

[ 図書 ] (計 1 件)

1. Horisawa K. and Suzuki A. Cell-based regenerative therapy for liver disease. *Innovative Medicine: Basic Research and Development*, Springer Japan (Tokyo), 327-339, 2015.

[ その他 ]

研究室ホームページ

<http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/lab/orgreg/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 淳史 (SUZUKI, Atsushi)

九州大学・生体防御医学研究所・教授

研究者番号: 30415195