

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02795

研究課題名(和文) 肝臓における細胞死を起点とした細胞間コミュニケーションと病態形成

研究課題名(英文) Cell-to-cell communication and pathogenesis triggered by hepatocyte cell death in the liver

研究代表者

竹原 徹郎 (Tetsuo, Takehara)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：70335355

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：肝細胞アポトーシス刺激では、ミトコンドリアからミトコンドリアDNAが放出される。非アルコール性脂肪性肝疾患では肝細胞のDNase II酵素活性が低下しており、ミトコンドリアDNA分解が不十分となり、TRL9を介した非アポトーシス細胞死が誘導されることが明らかとなった。その他、肝細胞とマクロファージとの相互作用による肝細胞障害増悪機序、肝癌細胞と肝星細胞との相互作用による肝がん細胞増殖促進機序、肝細胞アポトーシスによって誘導される酸化ストレスが腫瘍形成に与える影響、肝細胞におけるGab1によるアポトーシス抑制機序を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで肝細胞のアポトーシスについては、Bcl-2ファミリータンパクによるミトコンドリア経路を主とした制御が広く知られていたが、本研究成果の遂行により、生体内における肝細胞アポトーシスは他の分子や周辺細胞などを介して、複雑に制御されていることが明らかとなった。また、アポトーシスと非アポトーシス型細胞死が同じアポトーシス刺激から誘導されることも明らかとなり、今後肝疾患病態の解明や新たな治療薬開発に繋がることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Upon stimulation of hepatocyte apoptosis, mitochondrial DNA is released from mitochondria. In this project, we clarified that in non-alcoholic fatty liver disease, DNase II activity in hepatocytes is decreased, resulting in insufficient mitochondrial DNA degradation and induction of non-apoptotic cell death via TRL9. In addition, we found that the interaction between hepatocytes and macrophages exacerbates hepatocellular injury, that the interaction between hepatoma cells and hepatic stellate cells promotes hepatoma cell proliferation, and that oxidative stress induced by hepatocyte apoptosis affects tumorigenesis. We also clarified the mechanism by which Gab1 inhibits apoptosis in hepatocytes.

研究分野：肝臓学

キーワード：肝細胞 ミトコンドリアDNA 非アポトーシス型細胞死 マクロファージ 肝星細胞 酸化ストレス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アポトーシス、オートファジー、ネクローシスは細胞死を遂行あるいは制御する細胞現象である。研究代表者は脂肪肝炎ではオートファジー抑制分子である Rubicon の発現が増加しており、小胞体 (ER) ストレスに伴うアポトーシス亢進と脂質代謝 (リポファジー) 障害を惹起することを示した¹⁾。また、研究代表者は肝細胞でミトコンドリア経路のアポトーシスが活性化されるとミトコンドリア DNA が放出されること、さらに DNaseII がアポトーシスとネクローシスの変換のスイッチとして機能している可能性を見出している。このことは、アポトーシス、オートファジー、ネクローシスが相互に関連していることを示唆している。

一方、研究代表者は、肝細胞死の分子機構として Bcl-2 ファミリーのネットワークを解明し、過剰な肝細胞アポトーシスが、肝星細胞/マクロファージの活性化・活性酸素種 (ROS) の蓄積を介して、肝臓の線維化と腫瘍形成を引き起こすことを明らかにしてきた²⁾⁻⁷⁾。また、予備的な研究で肝星細胞のオートファジーの欠損が炎症性サイトカインである IL-6 を抑制し、肝腫瘍形成を抑制することを見出している。このように、肝細胞や肝非実質細胞における細胞死機構の変調は、ROS やサイトカイン・ケモカインなどを介して系譜の異なる周囲の細胞に影響することにより、肝臓の病態形成に関与する可能性があるが、その詳細な分子機構は明らかにされていない。

細胞は様々なストレス (酸化ストレス、ER ストレス、脂質代謝ストレス等) に対して、細胞応答としてアポトーシスやオートファジー、ネクローシスを惹起する。アポトーシスは一般に“静かな細胞死”と考えられているが、断片化されたアポトーシス小体 (AB) はホスファチジルセリンをはじめとした eat me signal により周囲の細胞に貪食処理される。AB を貪食した細胞 (マクロファージのようなプロフェッショナルな貪食細胞だけでなく非プロフェッショナルな細胞も含めて) では、多くの分子が活性化される。また、ネクローシスの際には、ミトコンドリア DNA をはじめとしたダメージ関連分子パターン (DAMPs) が放出され、炎症細胞が活性化される。このように、細胞死は、その後期課程において AB、EV、DAMPs を放出し、これらが細胞間コミュニケーションツールとして働く可能性があるが、これら細胞死機構の変調を起点としたシグナルが、肝臓の発生や進展、線維化に与える影響の全貌は明らかにされていない。

2. 研究の目的

本研究課題は、肝臓における実質細胞と非実質細胞の細胞死機構の変調を起点とした細胞間コミュニケーションの分子基盤を明らかにし、これらが肝病態の形成にどのように関与するのか明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

1) アポトーシス刺激下におけるミトコンドリア DNA を介した非アポトーシス細胞死誘導機序とその影響

マウス肝細胞株として BNL-CL2 細胞を用いた。アポトーシス経路を活性化するために ABT-737 を投与した。持続的に肝細胞アポトーシスが惹起されるマウスとして、肝細胞特異的 Mcl-1 欠損マウス (Alb-Cre Mcl-1 fl/fl) を用いた。

2) 肝細胞における FoxM1 発現上昇によるマクロファージを介した肝障害誘導機序

Dox 誘導下で肝細胞特異的に FoxM1 を発現増強するマウス (TetO7-FoxM1^{tg/tg}/Rosa26-LSL-rtTA/Alb-Cre^{tg}) を作成した。マウス肝細胞株として BNL-CL2 細胞、AML-12 細胞、マウス初代培養肝細胞を用いた。

3) 肝星細胞と肝癌細胞の相互作用機序

ヒト肝星細胞株として LX-2 細胞を使用した。また肝星細胞特異的 GDF15 欠損マウス (GFAP-Cre GDF15 fl/fl) を作成した。

4) 肝細胞アポトーシスの持続が DNA 障害を有する肝細胞からの発癌に与える影響とその機序

DNA 障害を誘導するため、2 週齢のマウスにジエチルニトロサミン (DEN) を単回投与した。肝細胞アポトーシス亢進モデルとして肝細胞特異的 Mcl-1 欠損マウス (Alb-Cre Mcl-1 fl/fl) を用いた。

5) 慢性肝疾患における肝細胞 Gab1 の影響

マウス肝細胞株として BNL-CL2 細胞を用いた。アポトーシス経路を活性化するために ABT-737 を投与した。持続的に肝細胞アポトーシスが惹起されるマウスとして、肝細胞特異的 Mcl-1 欠損マウス

ウス (Alb-Cre Mcl-1 fl/fl) を用いた。さらに Gab1 を欠損させた肝細胞特異的 Mcl-1・Gab1 欠損マウス (Alb-Cre Mcl-1 fl/fl Gab1 fl/fl) を作成した。

4. 研究成果

1) アポトーシス刺激下におけるミトコンドリア DNA を介した非アポトーシス細胞死誘導機序とその影響

マウス肝細胞株においてミトコンドリアを介したアポトーシス経路を活性化したところ、細胞質中のミトコンドリア DNA (mtDNA) 量が増加した。この際、mtDNA を分解する DNase II を knockdown (KD) したところ、細胞質中の mtDNA 量はさらに増加した。DNase II KD 群では Control 群と比較して、アポトーシスに変化は認められなかったが、IFN- γ の発現上昇とともに PI 陽性細胞の増加を認め、ネクローシスの誘導が示唆された。DNase II 群で認められた IFN- γ の発現上昇、PI 陽性細胞の増加は共に TLR9 阻害剤の投与によりは抑制された。一方、mtDNA を除去したマウス肝細胞化を用いたところ、アポトーシス経路を活性化するとアポトーシスは誘導されたが、DNase II を KD してもアポトーシスだけでなく PI 陽性細胞に変化を認めなかった。アポトーシス刺激によりミトコンドリアから放出される mtDNA が、DNase II によって分解されないと非アポトーシス細胞死を惹起することが明らかとなった。

ミトコンドリア経路を介した肝細胞アポトーシスが持続するマウスである肝細胞特異的 Mcl-1 欠損 (L-Mcl-1 KO) マウスにおいて、さらに DNase II を欠損させ L-Mcl-1/DNase II KO マウスを作成したところ、L-Mcl-1/DNase II KO マウスは細胞質中の mtDNA 量が増加し、肝臓での IFN- γ 発現上昇、PI 陽性細胞の増加と血清 ALT 値の上昇を認めた。L-Mcl-1/DNase II KO マウスと L-Mcl-1 KO マウスとでは、肝細胞アポトーシスに差を認めなかった。L-Mcl-1/DNase II KO マウスに TLR9 阻害剤を投与したところ血清 ALT 値は改善し、肝臓での IFN- γ の発現上昇は抑制され、PI 陽性細胞の増加も抑制され、肝細胞 DNase II が生体内でもアポトーシス刺激で生じる非アポトーシス細胞死を抑制している可能性が示唆された 8)。

野生型マウスに高脂肪食摂取負荷を行ったところ肝臓での DNase II 活性は低下した。切除肝を用いた検討でも、非アルコール性脂肪肝炎肝疾患患者の肝臓では、正常肝に比し DNase II 活性の低下を認めた。肝細胞特異的 DNase II 欠損マウスに高脂肪食摂取負荷をおこなったところ野生型マウスに比して肝臓での IFN- γ の発現上昇を認め、PI 陽性細胞の増加と血清 ALT 値の上昇を認め、肝線維化の進展を認めた。以上より、非アルコール性脂肪性肝疾患では肝細胞の DNase II 酵素活性が低下しており、アポトーシス経路の活性化時に放出される mtDNA 分解が不十分となり、TLR9 を介した非アポトーシス細胞死が誘導されることが明らかとなった。非アルコール性脂肪性肝疾患における肝細胞 DNase II の活性低下は、非アポトーシス細胞死の誘導による肝障害の増悪および肝線維化の進展を誘発し、NASH への病態進展に関与している可能性が示唆された。

2) 肝細胞における FoxM1 発現上昇によるマクロファージを介した肝障害誘導機序

非アルコール性脂肪性肝疾患では、肝細胞の FoxM1 の上昇を認めた。そこで、この異議を検討するために、Dox 誘導下で肝細胞特異的に FoxM1 を発現増強するマウスを作成した。Dox 誘導による FoxM1 の発現増強にて、肝障害が誘導された。また、肝内 CCL2 発現の上昇を認め、FoxM1 が直接 CCL2 の転写を促進していることを明らかにした。FoxM1 の発現増強マウスでは肝内にマクロファージは増加しており、マクロファージを除去すると、肝障害は抑制された。また、肝細胞特異的な CCL2 の発現抑制でも、FoxM1 の発現増強マウスの肝障害、肝内マクロファージの増加は抑制された。非アルコール性脂肪性肝疾患では FoxM1 による CCL2 の上昇が、マクロファージを介して肝障害を誘導することが示唆された 9)。

3) 肝星細胞と肝癌細胞の相互座用機序

LX-2 細胞と肝癌細胞と共培養すると、LX-2 細胞のオートファジーが促進し、肝癌細胞の増殖が促進した。共培養により発現が上昇し、Atg7 欠損により上昇が抑制される分泌タンパクを網羅的解析で探索し、発現の変動が最も大きい GDF15 に着目した。GDF15 の添加は肝癌細胞の ERK・AKT をリン酸化し、肝癌細胞数を増加させた。GDF15 の受容体である GFRAL を欠損させた肝癌細胞では、LX-2 細胞と共培養しても増殖促進効果を示さなかった。GDF15 欠損 LX-2 細胞では、肝癌細胞と共培養時の細胞増殖促進効果は抑制され、共移植したゼノグラフト腫瘍の腫瘍増大速度は抑制された。肝星細胞特異的 GDF15 欠損マウスに NASH 肝発癌を誘導したところ、野生型マウスに比して形成された最大腫瘍径は有意に小さく、腫瘍部の Ki67 陽性細胞は減少した。ヒト肝癌組織中にも GDF15 陽性の肝星細胞が検出された。以上より、肝癌細胞は肝星細胞のオートファジーを亢進させ、オートファジー亢進した肝星細胞から放出される GDF15 によって、肝癌増殖が促進される機序を明らかにした 10)。

4) 肝細胞アポトーシスの持続が DNA 障害を有する肝細胞からの発癌に与える影響とその機序

肝細胞アポトーシスが DNA 損傷による肝発癌・癌進展に与える影響を検討した。DNA 損傷肝発癌マウスモデルとして、2 週齢でジエチルニトロサミン (DEN) を単回投与した。肝細胞アポトーシス亢進モデルとしてアポトーシス抑制蛋白の 1 つである Mcl-1 を肝細胞特異的に欠損させた

Mcl-1 KO マウスを使用した。DEN 投与野生型マウスと DEN 投与 Mcl-1 KO マウスを比較検討した。血清 ALT 値、血清 caspase3/7 活性、TUNEL 陽性肝細胞数は、2 週齢 (DEN 投与後 48 時間) では野生型マウスと KO マウスに有意差を認めなかったが、6 週齢および 18 週齢では野生型マウス比して KO マウスでは有意に高値で、アポトーシス亢進を認めた。18 週齢での肉眼的腫瘍形成率、顕微鏡的腫瘍形成率は、野生型マウスではいずれも 0% (0/12) であったが、KO マウスではそれぞれ 89% (8/9)、100% (9/9) であり、KO マウスで有意に発癌した。非癌部の DNA 損傷をリン酸化 H2AX 免疫染色にて、増殖を Ki67 および PCNA 免疫染色にて、酸化ストレスマーカーとしての 4-HNE を免疫染色にてそれぞれ検討したところ、いずれも 6 週、18 週齢では野生型マウスに比して Mcl-1 KO マウスでは有意に高値であった。

そこで KO マウスに対して 6 週齢から抗酸化剤 N-アセチル-L システイン (NAC) を投与したところ、NAC 投与群 (n=12) では vehicle 投与群 (n=19) と比較して非腫瘍部の PCNA および Ki-67 陽性細胞数は変化しなかったが、リン酸化 H2AX 陽性細胞数、4 HNE 細胞陽性数は有意に減少した。最大腫瘍径、腫瘍個数は NAC 投与群 (1.3mm、12 個)、vehicle 投与群 (3.1mm、1.4 個) と NAC 投与により有意に発癌が抑制された。以上より、DNA 障害肝細胞を有する肝臓では、肝細胞アポトーシスの持続は酸化ストレスを介して肝癌形成を促進させることが示された (11)。

5) 慢性肝疾患における肝細胞 Gab1 の影響

CL2 細胞に Bcl-2/-xL/-w 阻害剤である ABT-737 を投与してアポトーシスを誘導すると、Gab1 のリン酸化は認めなかったが、Gab1 の断片化・p35-Gab1 が出現した。siRNA により Gab1 をノックダウンして ABT-737 を投与すると、Bcl-xL の発現は低下しアポトーシスが亢進した。p35-Gab1 を強制発現すると Bcl-xL の発現は増加した。肝細胞特異的に Mcl-1 を欠損させたマウスは、持続的な肝細胞アポトーシスが惹起される。このマウスの肝臓では、Gab1 のリン酸化は認めなかったが p35-Gab1 の出現を認めた。Gab1 単独欠損マウスでは血清 ALT の上昇は認めないが、Mcl-1 および Gab1 ダブル欠損マウスでは Mcl-1 欠損マウスに比し、肝臓における Bcl-xL 発現は低下し、肝細胞アポトーシスは増悪した。また、線維化は進展し、肝発癌率も増加した。以上より、慢性肝障害において肝細胞の Gab1 はアポトーシスを抑制し、肝線維化、肝発癌を抑制することを明らかにした (12)。

参考文献

- 1) Rubicon inhibits autophagy and accelerates hepatocyte apoptosis and lipid accumulation in nonalcoholic fatty liver disease in mice. Tanaka S, Hikita H, Tatsumi T, Sakamori R, Nozaki Y, Sakane S, Shiode Y, Nakabori T, Saito Y, Hiramatsu N, Tabata K, Kawabata T, Hamasaki M, Eguchi H, Nagano H, Yoshimori T, Takehara T. *Hepatology*. 2016 Dec;64(6):1994-2014. doi: 10.1002/hep.28820. Epub 2016 Oct 21.
- 2) The Bcl-2 homology domain 3 (BH3)-only proteins Bim and bid are functionally active and restrained by anti-apoptotic Bcl-2 family proteins in healthy liver. Kodama T, Hikita H, Kawaguchi T, Saito Y, Tanaka S, Shigekawa M, Shimizu S, Li W, Miyagi T, Kanto T, Hiramatsu N, Tatsumi T, Takehara T. *J Biol Chem*. 2013 Oct 18;288(42):30009-30018. doi: 10.1074/jbc.M112.443093. Epub 2013 Aug 28.
- 3) Bak deficiency inhibits liver carcinogenesis: a causal link between apoptosis and carcinogenesis. Hikita H, Kodama T, Shimizu S, Li W, Shigekawa M, Tanaka S, Hosui A, Miyagi T, Tatsumi T, Kanto T, Hiramatsu N, Morii E, Hayashi N, Takehara T. *J Hepatol*. 2012 Jul;57(1):92-100. doi: 10.1016/j.jhep.2012.01.027. Epub 2012 Mar 10.
- 4) Delayed-onset caspase-dependent massive hepatocyte apoptosis upon Fas activation in Bak/Bax-deficient mice. Hikita H, Takehara T, Kodama T, Shimizu S, Shigekawa M, Hosui A, Miyagi T, Tatsumi T, Ishida H, Li W, Kanto T, Hiramatsu N, Shimizu S, Tsujimoto Y, Hayashi N. *Hepatology*. 2011 Jul;54(1):240-51. doi: 10.1002/hep.24305. Epub 2011 Apr 11.
- 5) BH3-only protein bid participates in the Bcl-2 network in healthy liver cells. Hikita H, Takehara T, Kodama T, Shimizu S, Hosui A, Miyagi T, Tatsumi T, Ishida H, Ohkawa K, Li W, Kanto T, Hiramatsu N, Hennighausen L, Yin XM, Hayashi N. *Hepatology*. 2009 Dec;50(6):1972-80. doi: 10.1002/hep.23207.
- 6) Mcl-1 and Bcl-xL cooperatively maintain integrity of hepatocytes in developing and adult murine liver. Hikita H, Takehara T, Shimizu S, Kodama T, Li W, Miyagi T, Hosui A, Ishida H, Ohkawa K, Kanto T, Hiramatsu N, Yin XM, Hennighausen L, Tatsumi T, Hayashi N. *Hepatology*. 2009 Oct;50(4):1217-26. doi: 10.1002/hep.23126.
- 7) Hepatocyte-specific disruption of Bcl-xL leads to continuous hepatocyte apoptosis and liver fibrotic responses. Takehara T, Tatsumi T, Suzuki T, Rucker EB 3rd,

- Hennighausen L, Jinushi M, Miyagi T, Kanazawa Y, Hayashi N. *Gastroenterology*. 2004 Oct;127(4):1189-97. doi: 10.1053/j.gastro.2004.07.019.
- 8) DNase II activated by the mitochondrial apoptotic pathway regulates RIP1-dependent non-apoptotic hepatocyte death via the TLR9/IFN- signaling pathway. Saito Y, Hikita H, Nozaki Y, Kai Y, Makino Y, Nakabori T, Tanaka S, Yamada R, Shigekawa M, Kodama T, Sakamori R, Tatsumi T, Takehara T. *Cell Death Differ*. 2019 Mar;26(3):470-486. doi: 10.1038/s41418-018-0131-6. Epub 2018 May 31.
- 9) Forkhead Box M1 Transcription Factor Drives Liver Inflammation Linking to Hepatocarcinogenesis in Mice. Kurahashi T, Yoshida Y, Ogura S, Egawa M, Furuta K, Hikita H, Kodama T, Sakamori R, Kiso S, Kamada Y, Wang IC, Eguchi H, Morii E, Doki Y, Mori M, Kalinichenko VV, Tatsumi T, Takehara T. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2020;9(3):425-446. doi: 10.1016/j.jcmgh.2019.10.008. Epub 2019 Oct 24.
- 1 0) Hepatic Stellate Cells in Hepatocellular Carcinoma Promote Tumor Growth Via Growth Differentiation Factor 15 Production. Myojin Y, Hikita H, Sugiyama M, Sasaki Y, Fukumoto K, Sakane S, Makino Y, Takemura N, Yamada R, Shigekawa M, Kodama T, Sakamori R, Kobayashi S, Tatsumi T, Suemizu H, Eguchi H, Kokudo N, Mizokami M, Takehara T. *Gastroenterology*. 2021 Apr;160(5):1741-1754.e16. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.015. Epub 2020 Dec 17.
- 1 1) Persistent hepatocyte apoptosis promotes tumorigenesis from diethylnitrosamine-transformed hepatocytes through increased oxidative stress, independent of compensatory liver regeneration. Nozaki Y, Hikita H, Tanaka S, Fukumoto K, Urabe M, Sato K, Myojin Y, Doi A, Murai K, Sakane S, Saito Y, Kodama T, Sakamori R, Tatsumi T, Takehara T. *Sci Rep*. 2021 Feb 9;11(1):3363. doi: 10.1038/s41598-021-83082-7.
- 1 2) Gab1 in livers with persistent hepatocyte apoptosis has an antiapoptotic effect and reduces chronic liver injury, fibrosis and tumorigenesis. Mizutani N, Hikita H, Saito Y, Myojin Y, Sato K, Urabe M, Kurahashi T, Shiode Y, Sakane S, Murai K, Nozaki Y, Kodama T, Sakamori R, Yoshida Y, Tatsumi T, Takehara T. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021 Mar 31. doi: 10.1152/ajpgi.00370.2020. Online ahead of print.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Mizutani N, Hikita H, Saito Y, Myojin Y, Sato K, Urabe M, Kurahashi T, Shiode Y, Sakane S, Murai K, Nozaki Y, Kodama T, Sakamori R, Yoshida Y, Tatsumi T, Takehara T.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Gab1 in livers with persistent hepatocyte apoptosis has an antiapoptotic effect and reduces chronic liver injury, fibrosis and tumorigenesis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/ajpgi.00370.2020.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nozaki Y, Hikita H, Tanaka S, Fukumoto K, Urabe M, Sato K, Myojin Y, Doi A, Murai K, Sakane S, Saito Y, Kodama T, Sakamori R, Tatsumi T, Takehara T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Persistent hepatocyte apoptosis promotes tumorigenesis from diethylnitrosamine-transformed hepatocytes through increased oxidative stress, independent of compensatory liver regeneration.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 3363
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-83082-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Myojin Y, Hikita H, Sugiyama M, Sasaki Y, Fukumoto K, Sakane S, Makino Y, Takemura N, Yamada R, Shigekawa M, Kodama T, Sakamori R, Kobayashi S, Tatsumi T, Suemizu H, Eguchi H, Kokudo N, Mizokami M, Takehara T.	4. 巻 160
2. 論文標題 Hepatic Stellate Cells in Hepatocellular Carcinoma Promote Tumor Growth Via Growth Differentiation Factor 15 Production.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gastroenterology.	6. 最初と最後の頁 1741-1754
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1053/j.gastro.2020.12.015.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Saito Y, Hikita H, Nozaki Y, Kai Y, Makino Y, Nakabori T, Tanaka S, Yamada R, Shigekawa M, Kodama T, Sakamori R, Tatsumi T, Takehara T.	4. 巻 26
2. 論文標題 DNase II activated by the mitochondrial apoptotic pathway regulates RIP1-dependent non-apoptotic hepatocyte death via the TLR9/IFN- signaling pathway.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Death Differ.	6. 最初と最後の頁 470-486
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41418-018-0131-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kurahashi T, Yoshida Y, Ogura S, Egawa M, Furuta K, Hikita H, Kodama T, Sakamori R, Kiso S, Kamada Y, Wang IC, Eguchi H, Morii E, Doki Y, Mori M, Kalinichenko VV, Tatsumi T, Takehara T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Forkhead Box M1 Transcription Factor Drives Liver Inflammation Linking to Hepatocarcinogenesis in Mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Mol Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 425-446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmgh.2019.10.008.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Yuta Myojin, Hayato Hikita, Takahiro Kodama, Yuki Makino, Ryoko Yamada, Yoshinobu Saito, Tasuku Nakabori, Ryotaro Sakamori, Tomohide Tatsumi, Tetsuo Takehara
2. 発表標題 HCC promotes autophagy in hepatic stellate cells, leading to HCC progression via IL-6/STAT3 signaling
3. 学会等名 The 54rd International Liver Congress of the European Association for the Study of the Liver (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤 義修, 疋田 隼人, 工藤 慎之輔, 野崎 泰俊, 牧野 祐紀, 中堀 輔, 山田涼子, 小玉 尚宏, 阪森 亮太郎, 巽 智秀, 竹原 徹郎
2. 発表標題 慢性肝疾患におけるマクロファージ由来TNF- α は肝細胞における非アポトーシス型の肝細胞死誘導と酸化ストレス誘導により肝発癌を促進する
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野崎泰俊, 疋田隼人, 田中聡司, 水谷直揮, 明神悠太, 坂根貞嗣, 牧野祐紀, 中堀輔, 齋藤義修, 小玉尚宏, 阪森亮太郎, 巽智秀, 竹原徹郎
2. 発表標題 持続的肝細胞アポトーシスは、酸化ストレス依存的にジエチルニトロサミンによるDNA損傷を持続させ腫瘍形成を促進させる
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 明神悠太、疋田隼人、竹原徹郎
2. 発表標題 肝癌発育進展における肝星細胞オートファジーの意義
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 明神悠太、疋田隼人、竹原徹郎
2. 発表標題 肝星細胞のオートファジーがNASH肝癌の発育進展に与える影響の検討
3. 学会等名 第26回 肝細胞研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuta Myojin, Hayato Hikita, Takahiro Kodama, Yuki Makino, Ryoko Yamada, Tasuku Nakabori, Ryotaro Sakamori, Tomohide Tatsumi, Tetsuo Takehara
2. 発表標題 The autophagy in hepatic stellate cell promotes carcinogenesis and fibrosis in liver via IL6-STAT3 pathway
3. 学会等名 The Liver Meeting 2019 (AASLD2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 倉橋知英、吉田雄一、竹原徹郎
2. 発表標題 転写因子FoxM1を標的とした新規NASH治療法の可能性について
3. 学会等名 第23回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 疋田隼人、明神悠太、牧野祐紀、小玉尚宏、竹原徹郎
2. 発表標題 肝癌微小環境における肝星細胞の影響
3. 学会等名 第33回肝類洞壁細胞研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤 義修, 疋田 隼人, 甲斐 優吾, 野崎 泰俊, 牧野 祐紀, 中堀 輔, 小玉 尚宏, 阪森 亮太郎, 巽 智秀, 竹原 徹郎
2. 発表標題 肝細胞アポトーシスに起因する慢性肝疾患におけるTNF- α の役割についての検討
3. 学会等名 第54回 日本肝臓学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋藤 義修, 疋田 隼人, 野崎 泰俊, 牧野 祐紀, 中堀 輔, 小玉 尚宏, 阪森 亮太郎, 巽 智秀, 竹原 徹郎
2. 発表標題 慢性肝疾患においてTNF- α が肝細胞死に及ぼす影響についての検討
3. 学会等名 第25回 肝細胞研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshinobu Saito, Hayato Hikita, Yuta Myojin, Yasutoshi Nozaki, Yuki Makino, Takahiro Kodama, Ryotaro Sakamori, Tomohide Tatsumi, Tetsuo Takehara
2. 発表標題 The impact of TNF- α on hepatocarcinogenesis related with continuous hepatocyte apoptosis
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasutoshi Nozaki, Hayato Hikita, Satoshi Tanaka, Yuta Myojin, Yuki Makino, Yoshinobu Saito, Takahiro Kodama, Ryotaro Sakamori, Tomohide Tatsumi and Tetsuo Takehara
2. 発表標題 Persistent hepatocyte apoptosis accelerates diethylnitrosamine(DEN)-induced liver tumor formation
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasutoshi Nozaki, Hayato Hikita, Satoshi Tanaka, Naoki Mizutani, Sadatsugu Sakane, Yuki Makino, Tasuku Nakabori, Yoshinobu Saito, Takahiro Kodama, Ryotaro Sakamori, Tomohide Tatsumi, Tetsuo Takehara
2. 発表標題 Continuous hepatocyte apoptosis accelerates diethylnitrosamine-induced liver tumor development via oxidative stress
3. 学会等名 AASLD 2018 The Liver meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshinobu Saito, Hayato Hikita, Yasutoshi Nozaki, Yuki Makino, Tasuku Nakabori, Minoru Shigekawa, Takahiro Kodama, Ryotaro Sakamori, Tomohide Tatsumi, Tetsuo Takehara
2. 発表標題 The impact of TNF- α -induced non-apoptotic cell death on hepatocarcinogenesis related with continuous hepatocyte apoptosis
3. 学会等名 AASLD 2018 The Liver meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	阪森 亮太郎 (Sakamori Ryotaro) (10644685)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	疋田 隼人 (Hikita Hayato) (20623044)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関