

令和 3 年 6 月 6 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07964

研究課題名(和文) 肝前駆細胞と肝間葉系細胞との相互作用機構の解明と抗線維化療法標的分子の探索

研究課題名(英文) Analysis of cell-to-cell interaction between hepatic progenitor cells and hepatic mesenchymal cells and a search of target molecules for a therapy of liver fibrosis

研究代表者

東 正新(陳正新)(AZUMA, Seishin)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座准教授

研究者番号：10376783

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、マウス肝前駆細胞と肝間葉系細胞との新規共培養系を新規に樹立することにより、肝間葉系細胞が肝前駆細胞形質に及ぼす影響を明らかにすることを目的に研究を進めた。その結果、肝間葉系細胞由来の液性因子としてVasoactive intestinal peptide (VIP)がtight junctionの形成促進を介して、胆管腔構造の構築を促進することを示した。同様に、ヒトiPS細胞由来肝前駆細胞とヒトiPS細胞由来肝星細胞の共培養系を構築すると、VIPはその胆管様オルガノイドの形成を促進した。これらの結果より、VIP関連分子は肝障害時の組織修復治療への標的となることが期待された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、肝細胞と胆管細胞、そして間葉系細胞との3者の細胞間相互作用を制御しうる分子標的を探索し、肝疾患の検査・治療へ応用する試みが注目を集めている。本研究では、主として肝前駆細胞の分化と胆管形成に肝間葉系細胞が与える影響について詳細に解析を行った。我々が解明したVIPに関する前述の機能は、これまで全く未知の知見であり、米国肝臓病学会の機関誌に掲載され、種々の学会で主題として発表するなど、研究の新規性が学術的に高く評価されている。同様に、肝疾患の標的因子として、VIPのような神経ペプチドの機能にはこれまで不明の点が多く、今後の肝疾患治療への応用性の見地からも、社会的な意義が深いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The aim of this research project is to establish a novel co-culture system of murine hepatic progenitor cells (HPCs) and murine liver mesenchymal cells (LMCs) and to clarify the cell-to-cell interaction between HPCs and LMCs. Our data revealed that murine LMCs secrete vasoactive intestinal peptide (VIP). VIP signaling significantly encouraged cholangiocytic organoid formation derived from HPCs and upregulated the formation of tight junction protein in vitro. Administration of VIP to liver-injured mice promoted the restoration of damaged tight junctions in bile ducts in vivo. Human iPS-derived LMCs and VIP also promoted the formation of cholangiocytic organoids derived from human iPS-derived LPCs. Our studies suggest that VIP-related signaling is a therapeutic target for restoration of damaged liver tissue.

研究分野：消化器内科学

キーワード：細胞間相互作用 肝星細胞 胆管細胞 ヒトiPS細胞 肝幹/前駆細胞

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

- 本邦では、肝硬変・肝癌を含めた慢性肝疾患によって、年間約40,000人以上が死亡し、その死因は終末像としての肝不全が大半を占めている。近年、より増殖能の高い幹細胞・前駆細胞を体外で増やしてから医療・研究に利用する試みが注目を集めてきた。肝幹・前駆細胞は、高い増殖能及び肝細胞・胆管細胞への2方向性分化能を有する細胞であり、分離・同定する手法が研究グループらによって開発・確立された。さらにヒトiPS細胞樹立成功に伴って、自己由来の肝幹・前駆細胞を誘導して用いる再生医療の実現化が期待され、肝幹・前駆細胞の分化・増殖のメカニズムを解析する研究の必要性が非常に高くなった。ところが肝幹・前駆細胞は生体内ではごく少数の細胞群であり、その形質を含めて分化・増殖を制御する分子メカニズムには不明の点も多く、iPS細胞から肝細胞系譜に安定的に初代培養肝細胞と同等のレベルまで成熟化させ、創薬研究や再生医療に効率的に利用しうる技術は、現在のところ確立されたとはいえない。
- これまで研究グループでは、肝幹・前駆細胞の増殖・分化を制御する分子機構の解析に取り組んできた。そして、マウス肝幹・前駆細胞画分を高度に濃縮し、ウイルスベクターによる遺伝子導入と遺伝子改変マウスを用いた解析を行い、特定分子が増殖・分化にどのような機能を有するかについて解析しうる実験系を独自に構築した。その結果、肝幹・前駆細胞では、転写因子Prox-1がp16の転写活性化を介して増殖促進効果を有すること (*Kamiya & Kakinuma et al, Hepatology, 2008*)、転写因子Sall4が胆管細胞分化を正に、肝細胞分化を負に制御すること (*Oikawa & Kakinuma et al, Gastroenterology, 2009*)などを明らかにし、報告してきた。
- 近年の肝前駆細胞に関する研究としては、慢性肝炎のような肝細胞の老化による増殖障害環境では、胆管由来の肝前駆細胞が、肝細胞再生を支持できることが示される (*Raven et al, Nature, 2017*)、手術検体のヒト胆管上皮細胞から培養系で増殖させた細胞を用意し、*in vitro*で再構成させて移植する研究 (*Sampaziotis et al, Nat Med, 2017*)などが次々と報告され、肝細胞と胆管細胞、及び間葉系細胞との3者の細胞間相互作用に注目し、肝前駆細胞を制御し肝再生を促進しうる分子標的の探索が注目を集めている。
- このような研究背景の中で、我々は最近、肝間葉系細胞が産生するWnt5aは肝幹・前駆細胞の胆管分化を負に制御すること (*Kakinuma & Azuma et al, Hepatology, 2013*)、BMP-4はWnt5aと協調的に作用して肝幹・前駆細胞の増殖を負に制御すること (*Goto & Azuma et al, Hep Res, 2017*)などを相次いで報告してきた。すなわち我々は肝幹・前駆細胞に対して間葉系細胞との相互作用が、その増殖・分化を緻密に調節し、肝臓の恒常性維持に貢献している可能性に注目している。さらに最近、既報 (*Suzuki et al, Gastroenterology, 2008*)に基づき、マウス胎生期肝間葉系細胞あるいは肝星細胞をp75NTR陽性細胞として分取し、一定期間、肝幹・前駆細胞と共培養する新規培養系の確立に取り組んできた。
- その結果、肝幹・前駆細胞の胆管系譜への分化について、肝幹・前駆細胞から分化した1層の胆管系譜細胞により形成される胆管様嚢胞型培養体<cholangiocytic cysts>を形成させる系において、肝間葉系細胞は液性因子を介してその形成を促進しうるpreliminary dataを得た。
- このような我々自身の研究結果を含む研究背景を基盤として、肝幹・前駆細胞と肝間葉系細胞の細胞間相互作用を明らかにすることで、これらの細胞の分化・増殖の制御、ひいては肝線維化機構の治療標的分子の解明にも寄与しうると考えた。

2. 研究の目的

前記の背景、及び我々が確立してきた学術・技術基盤に基づいて、研究代表者らは、今回申請する研究計画において、以下の目的を設定した。

研究代表者らは、これまでに確立してきた肝幹・前駆細胞及び肝線維化研究の学術・技術基盤をもとに、(1) 細胞表面抗原によって高度に濃縮した肝幹・前駆細胞と胎生期及び成体肝星細胞との新規共培養系により、胎生期及び成体肝間葉系細胞(星細胞)が肝幹・前駆細胞の分化・増殖に与える効果と中心的な機能を有する標的分子を同定する。さらに、(2) マウス肝前駆細胞誘導モデルを用いて、同定した標的分子が肝間葉系細胞と肝幹・前駆細胞との相互作用、肝幹・前駆細胞が肝星細胞の活性化・増殖に与える機能を検証する。

これらの知見をもとに、(3) ヒト iPS 細胞株由来肝間葉系細胞が肝幹・前駆細胞の機能的成熟化の調節において有効な標的分子を同定する。これらの研究により、ヒト iPS 細胞から、より機能的な肝細胞成熟化を誘導する技術の開発し肝再生医療開発への学術・技術的な基盤形成に貢献すること、さらに抗線維化療法開発への基盤形成に貢献することを、本計画の目的とした。

3. 研究の方法

(1) 肝幹・前駆細胞と肝間葉系細胞との新規共培養系の樹立と標的分子の探索

- 最初の検討として、肝間葉系細胞と共培養したマウス肝幹/前駆細胞由来の胆管様嚢胞型オルガノイド cholangiocytic cysts (CC) と共培養しない CC との間、及び野生型肝間葉系細胞と

MMP-14 欠損肝間葉系細胞との間で形質の解析を行い、差があれば、whole transcriptome 解析を行う。肝幹・前駆細胞側では受容体分子、肝間葉系細胞側では分泌・液性因子について特に注目し、抽出された変動分子について検証を進める。

- 検証に際しては、阻害薬あるいは受容体拮抗剤による検討、ウイルスベクターによる shRNA または cDNA 強制発現の双方から、変動分子が重要な機能を有するかを検証する。

(2) 肝前駆細胞誘導マウスモデルの作成と肝間葉系細胞と肝前駆細胞との相互作用の検証

- (1)の検討と並行し、*in vivo*の検討として、肝前駆細胞誘導マウスモデルを作成し、そのモデルにおける肝間葉系細胞と肝前駆細胞との相互作用の検証を行う。具体的には、DDC 負荷食を与えることによって、細胆管反応と胆汁うっ滞性肝障害が惹起されることが報告されている。このモデルを利用し、肝間葉系細胞と肝前駆細胞の動態、回復期における相互作用を細胞生物学的に解析する。前記で同定した肝間葉系細胞の標的分子について、過剰発現もしくは shRNA を用いて、肝星細胞の活性化、増殖、線維形成に対する機能を検証する。

(3) ヒト iPS 細胞由来肝間葉系細胞による肝前駆細胞の機能調節標的分子の探索

- 研究グループでは、これまでにヒト iPS 細胞培養系を用いて、ヒト iPS 細胞由来肝幹・前駆細胞に HBV receptor である NTCP を高発現せしめ、自然免疫反応が保たれつつ、HBV を感染せしめて検討が可能な実験系を構築する (Kaneko & Azuma *et al*, *Sci Rep*, 2016) など、ヒト iPS 細胞の分化誘導手法について検証してきた。

- そこで、ヒト iPS 由来肝前駆細胞とヒト iPS 由来肝間葉系細胞を、(1)と同じ非接触的に共培養し、同定した標的分子の過剰発現・阻害もしくは欠損株樹立を行い、マウスで同定された機構がヒト肝間葉系細胞においても同じ機能を呈しうるかを検証する。

4. 研究成果

(1) MMP-14 欠損マウスにおける、胆管形成遅延と肝間葉系細胞との関係性

- MMP-14 欠損マウス由来の胎生 16.5 日マウス胎仔肝から肝間葉系細胞分画 (LMC) として CD45⁻Ter119⁻p75NTR⁺画分を FACS により分取した。同様に野生型 (WT) マウス胎生 13.5 日マウス胎仔肝から CD45⁻Ter119⁻Dlk1⁺画分を MACS により分取した。胆管形成モデルとして、既報に従い胎生 13.5 日 Dlk1⁺肝芽細胞から 3 次元培養系を用いて cholangiocytic cyst (CC) を誘導し、肝芽細胞と LMC を、液性因子の交換が可能な培養皿にて共培養し、その形質を解析した。

- CC 形成時において野生型 (WT)-LMC との共培養を行うと、共培養なしのものに比較して、CC は大きさ・数ともに増多するなど、有意に CC の形成を促進した。一方で、MMP14-KO LMC と WT-肝芽細胞の共培養では形成促進効果を認めなかった。したがって、MMP14-KO LMC では、CC 形成を促進する液性因子の産生が低下していることが示唆された。

- WT-LMC 及び MMP-14 LMC について、繰り返し FACS を行うことで、必要細胞数を調整し、Microarray を用いて網羅的発現解析を行った。その結果、MMP14-KO LMC で発現が低下していた液性因子として Vasoactive intestinal peptide (VIP) を抽出した。なお、両者の発現プロファイルは極めて相関性が高く、VIP 発現のみが、検証解析でも、唯一再現性をもって発現低下があらることが示された。これらの結果より、VIP には CC の形成促進効果がある可能性が示された。

(2) VIP を介した肝前駆細胞 (肝芽細胞) と肝間葉系細胞との相互作用

- 次に、(1)の結果をうけて、VIP の発現と VIP receptor の WT-CC における発現を確認した。CC では VIP 受容体 (VIPR) のうち、VIPR1 と VIPR2 との発現を認め、recombinant VIP を添加すると有意にその形成が有意に促進された。そして VIPR1 についてレンチウイルスベクターを用いた shRNA 強制発現により knock down すると、VIP 添加による CC 形成の促進効果が有意に阻害された。一方で、VIPR2 についてレンチウイルスベクターを用いた shRNA 強制発現により knock down すると、VIP 添加による CC 形成の促進効果は阻害されなかった。これらの結果より、VIP-VIPR1 シグナルは CC 形成促進に寄与することが示された。

- CC における VIP の機能を解析した。VIP を添加しても、CK7、CK19、EpCAM などの胆管分化マーカーには特に差は認めなかった。同様に、VIP を添加しても細胞数の有意な増加はなく、PCNA などの増殖関連分子の産生も不変であった。一方で、VIP は CC における TJP1 の産生、Grh12 の発現を亢進させるなど、tight junction の成熟化を誘導した。同時に CC における CFTR、Aqp1 の発現・産生を亢進させるなど、胆管としてのイオン/水チャネル機能に関連する分子の発現を亢進させた。これらの結果より、VIP は CC に対して、tight junction の成熟化とイオン/水チャネル機能の亢進を支持することで、CC 形成促進を誘導したと考えられた。

- 次に、WT マウスにおける、胆管形成期での VIP の発現を確認した。マウス肝における VIP・VIPR1 の発現は、胆管形成期 (E16~P1) に上昇を認めた。VIPR1 は主に門脈周囲の EpCAM⁺胆管上皮系譜細胞で発現することが免疫染色にて示された。一方、VIP は門脈周囲の Jagged1⁺肝間葉系細胞

胞にて主に産生されていることが *in situ* hybridization によって示された。

- VIP の機能を *in vivo* において検証するため、妊娠 14 日齢から母体マウスに VIP 阻害剤を投与し、胎仔の胆管形成を検討した。VIP 阻害群では、新生仔での CFTR・Aqp1 の発現は、対照群と比較して有意に低値であった。また、Grhl2・Rab25 の発現、肝内胆管における TJP1 の産生も対照群と比較して VIP 阻害群にて有意に抑制された。これらの結果より、VIP は胆管においてそのイオン/水チャネル機能の成熟と tight junction の形成を促進することが示された。
- 最後に、成体障害肝における VIP の寄与を検討した。DDC 障害肝では VIP・VIPR1 の発現が低下し、tight junction の破綻を認めた。DDC 障害からの回復期に VIP を投与したところ、直接ビリルビン値は対照群と比較して有意に低値となった。また、胆管における TJP1 の産生が VIP 投与群で有意に上昇しており、VIP は障害胆管において tight junction の再構築を促進し、胆汁うっ滞性肝障害からの回復に寄与する可能性が示された (Sato, Kakinuma, Azuma, Asahina, Watanabe, et al, *Hepatol Commun*, 2020)。
- 肝間葉系細胞が産生する VIP は tight junction の形成を介して発生期の胆管形成を促進する。また、VIP は成体の障害胆管においても tight junction の再構築を促進し、胆汁うっ滞性肝障害からの回復に寄与した。

(3) ヒト iPS 細胞由来間葉系細胞による肝前駆細胞の機能調節標的分子の探索

- マウス肝前駆細胞とマウス肝間葉系細胞と同様に、ヒト iPS 由来肝前駆細胞を、3 次元培養系を用いて cholangiocytic cyst (CC) を誘導し、ヒト iPS 由来肝前駆細胞とヒト iPS 由来 LMC とを、液性因子の交換が可能な培養皿にて共培養し、その形質を解析することとした。
 - 我々は iPS-HSCs を誘導する独自の系の構築を試みた。ヒト肝星細胞の発生に関しては未だ不明な点が多く残されているが、マウスでの研究では一定の知見があり、中胚葉系譜、横隔間充織、中皮細胞を経て発生することが報告されている。
 - そこでヒト iPS 細胞から中胚葉系譜への分化誘導に関する報告を基盤として、4 つの因子 (FGF-2、BMP-4、Activin A、GSK3 β -inhibitor) を選択して誘導系を構築した。誘導した細胞は肝星細胞に発現する ALCAM、NGFR、HGF、PPAR γ といった遺伝子群を発現すること、ビタミン A 貯蔵能があること、TGF- β 1 による活性化能を呈することから、肝星細胞と類似した形質を示すことが示され、既報でみられるような iPS 由来肝星細胞 (iPS-HSCs) であると考え、以下の検討を行った。
 - iPS-HSCs の機能的評価として、iPS-HPCs と共培養することで、iPS-HPCs の形質変化が誘導されるかについて検討した。iPS-HPCs と iPS-HSCs とを接触共培養したところ、iPS-HPCs におけるアルブミン発現は、共培養により有意に顕著な発現亢進を認め、iPS-HPCs の肝成熟化を促進する効果を示した (Miyoshi, Kakinuma, Azuma, Asahina, Watanabe, et al, *Sci Rep*, 2019)。
 - iPS-CC 形成時において健常型 (WT)-iPS-LMC との共培養を行うと、共培養なしのものと比較して、iPS-CC は大きさ・数ともに有意に増大するなど、有意に iPS-CC の形成を促進した。recombinant VIP を添加すると iPS-CC の形成は有意に促進された。
 - iPS-CC における VIP の機能を解析した。VIP を添加すると、CK7、EpCAM などの胆管分化マーカーは、有意な変化は認めなかった。一方で、VIP は CC における TJP1 の産生を亢進させる傾向があるなど、マウスと同様の結果が得られた (Sato, Kakinuma, Azuma, Asahina, Watanabe, et al, *Hepatol Commun*, 2020)。
- これらの結果に基づいて、今後の計画では、マウス星細胞とマウス肝幹/前駆細胞との共培養系の確立と、マウスにおいて星細胞特異的な遺伝子修飾が可能な *in vivo* 解析系の確立を目指し、さらなる検討を行う必要があると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Sato A, Kakinuma S, Miyoshi M, Kamiya A, Tsunoda T, Kaneko S, Tsuchiya J, Shimizu T, Takeichi E, Nitta S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Koshikawa N, Seiki S, Nakauchi H, Asahina Y, Watanabe M.	4. 巻 4
2. 論文標題 Vasoactive Intestinal Peptide Derived From Liver Mesenchymal Cells Mediates Tight Junction Assembly in Mouse Intrahepatic Bile Ducts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology Communications	6. 最初と最後の頁 235 ~ 254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1459	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 該当する

1. 著者名 Tsunoda T, Kakinuma S, Miyoshi M, Kamiya A, Kaneko S, Sato A, Tsuchiya J, Nitta S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Sogo T, Komatsu H, Mukouchi R, Inui A, Fujisawa T, Nakauchi H, Asahina Y, Watanabe M.	4. 巻 71
2. 論文標題 Loss of fibrocystin promotes interleukin-8-dependent proliferation and CTGF production of biliary epithelium	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Hepatology	6. 最初と最後の頁 143 ~ 152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhep.2019.02.024	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

1. 著者名 Nakagawa M, Nawa N, Takeichi E, Shimizu T, Tsuchiya J, Sato A, Miyoshi M, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nitta S, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Fujiwara T, Watanabe M, Tanaka Y, Asahina Y.	4. 巻 55
2. 論文標題 Mac-2 binding protein glycosylation isomer as a novel predictive biomarker for patient survival after hepatitis C virus eradication by DAAs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 990 ~ 999
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-020-01715-6	査読の有無 無
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 Sapena V, Enea M, Torres F, Celsa C, Rios J, Rizzo GEM, Nahon P, Marino Z, Tateishi R, Minami T, Sangiovanni A, Fornis X, Toyoda H, Brillanti S, Conti F, Degaspero E, Yu ML, Tsai PC, Jean K, El Kassas M, Shousha HI, Omar A, Zavaglia C, Nagata H, Nakagawa M, Asahina Y, et al.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Hepatocellular carcinoma recurrence after direct-acting antiviral therapy: an individual patient data meta-analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gut	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) 10.1136/gutjnl-2020-323663	査読の有無 無
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 Morikawa R, Nemoto Y, Yonemoto Y, Tanaka S, Takei Y, Oshima S, Nagaishi T, Tsuchiya K, Nozaki K, Mizutani T, Nakamura T, Watanabe M, Okamoto R	4. 巻 11
2. 論文標題 Intraepithelial Lymphocytes Suppress Intestinal Tumor Growth by Cell-to-Cell Contact via CD103/E-Cadherin Signal	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1483 ~ 1503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmgh.2021.01.014	査読の有無 無
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 Kirino S, Tsuchiya K, Kurosaki M, Kaneko S, Inada K, Yamashita K, Osawa L, Hayakawa Y, Sekiguchi S, Okada M, Wang W, Higuchi M, Takaura K, Maeyashiki C, Tamaki N, Yasui Y, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Izumi N.	4. 巻 15
2. 論文標題 Relative dose intensity over the first four weeks of lenvatinib therapy is a factor of favorable response and overall survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0231828
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0231828	査読の有無 無
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 Kawai-Kitahata F, Asahina Y, Kaneko S, Tsuchiya J, Sato A, Miyoshi M, Tsunoda T, Inoue-Shinomiya E, Murakawa M, Nitta S, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Kakinuma S, Tanabe M, Sugawara E, Takemoto A, Ojima H, Sakamoto M, Muraoka M, Takano S, Maekawa S, Enomoto N and Watanabe M.	4. 巻 49
2. 論文標題 Comprehensive genetic analysis of cholangiolocellular carcinoma with a coexistent hepatocellular carcinoma like area and metachronous hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 1466 ~ 1474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13403	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 Kakinuma S and Watanabe M	4. 巻 42
2. 論文標題 Analysis of the mechanism underlying liver diseases using human induced pluripotent stem cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Immunological Medicine	6. 最初と最後の頁 71 ~ 78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/25785826.2019.1657254	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 Nitta S, Takahashi K, Kawai-Kitahata F, Tsuchiya J, Sato A, Miyoshi M, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Kakinuma S, Watanabe M, Asahina Y.	4. 巻 50
2. 論文標題 Time course alterations of virus sequences and immunoglobulin titers in a chronic hepatitis E patient	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 524 ~ 531
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13480	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 Azuma S, Asahina Y, Kakinuma S, Azuma K, Miyoshi M, Inoue E, Tsunoda T, Sato A, Kaneko S, Nagata H, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nitta S, Itsui Y, Tomita M, Nakagawa M, Watanabe M.	4. 巻 37
2. 論文標題 Diabetic retinopathy as a risk factor associated with the development of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Digestive Diseases	6. 最初と最後の頁 247 ~ 254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000493580	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 Miyoshi M, Kakinuma S, Kamiya A, Tsunoda T, Tsuchiya J, Sato A, Kaneko S, Nitta S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Nakauchi H, Asahina Y, Watanabe M.	4. 巻 9
2. 論文標題 LIM homeobox 2 promotes interaction between human iPS-derived hepatic progenitors and iPS-derived hepatic stellate-like cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2072
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-37430-9	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 該当する

1. 著者名 Nitta S, Asahina Y, Kato T, Tsuchiya J, Inoue-Shinomiya E, Sato A, Tsunoda T, Miyoshi M, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Kakinuma S, Hikita H, Takehara T, Watanabe M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Impact of novel NS5A resistance-associated substitutions of hepatitis C virus detected in treatment-experienced patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-42114-z	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 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 佐藤綾子、柿沼 晴、志水太郎、土屋 淳、三好正人、北畑富貴子、村川美也子、新田沙由梨、井津井康浩、中川美奈、東 正新、朝比奈 靖浩.
2. 発表標題 Vasoactive intestinal peptideの肝内胆管形成および胆汁うっ滞性肝障害への寄与
3. 学会等名 第24回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Miyako Murakawa, Taro Shimizu, Eiko Takeichi, Jun Tsuchiya, Ayako Sato, Masato Miyoshi, Fukiko Kawai-Kitahata, Sayuri Nitta, Yasuhiro Itsui, Mina Nakagawa, Seishin Azuma, Sei Kakinuma, Yasuhiro Asahina.
2. 発表標題 Poor improvement of on-treatment FIB-4 index after initiation of nucleos(t)ide analogs is associated with development of hepatocellular carcinoma in both cirrhotic and non-cirrhotic chronic hepatitis B patients.
3. 学会等名 EASL The Digital International Liver Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤綾子、柿沼 晴、朝比奈靖浩.
2. 発表標題 肝間葉系細胞由来vasoactive intestinal peptideによる胆管形成の促進機構
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柿沼 晴、佐藤綾子、三好正人、紙谷聡英、土屋 淳、志水太郎、北畑富貴子、村川美也子、新田沙由梨、井津井康浩、中川美奈、東 正新、朝比奈靖浩、渡辺 守.
2. 発表標題 肝間葉系細胞によるvasoactive intestinal peptideを介した胆管形成調節機構.
3. 学会等名 第27回肝細胞研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fukiko Kawai-Kitahata, Yasuhiro Asahina , Sei Kakinuma, Miyako Murakawa, Sayuri Nitta, Masato Miyoshi, Ayako Sato, Jun Tsuchiya, Taro Shimizu, Eiko Takeichi, Mina Nakagawa, Yasuhiro Itsui, Seishin Azuma, Shinji Tanaka , Minoru Tanabe, Shinya Maekawa, Nobuyuki Enomoto and Mamoru Watanabe.
2. 発表標題 Comprehensive analysis of cancer-related genes and AAV/hepatitis B virus integration into genome on development of hepatocellular carcinoma in patients with prior hepatitis B virus infection.
3. 学会等名 EASL The Digital International Liver Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柿沼 晴、三好正人、紙谷聡英、土屋淳、志水太郎、新田沙由梨、村川美也子、北畑富貴子、東正新、中川美奈、朝比奈靖浩、岡本隆一.
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来肝臓構成細胞による肝線維症の病態解析
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Murakawa M, Inoue-Shinomiya E, Asahina Y, Nakagawa M, Tsuchiya J, Sato A, Miyoshi M, Tsunoda T, Kawai-Kitahata F, Nitta S, Itsui Y, Kakinuma S, Azuma S, Watanabe M.
2. 発表標題 The association of serum IFN- 3 levels with liver fibrosis and hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C patients treated with direct-acting antiviral agents.
3. 学会等名 The 54th annual meeting 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 佐藤綾子、柿沼 晴、土屋 淳、三好正人、角田知之、井津井康浩、中川美奈、東 正新、朝比奈靖浩、渡辺 守.
2. 発表標題 Vasoactive intestinal peptide による胆管形成調節の分子機序
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 北畑富貴子、朝比奈靖浩、村川美也子、新田沙由梨、柿沼 晴、角田知之、三好正人、四宮恵美、佐藤綾子、土屋 淳、井津井康浩、中川美奈、東 正新、田中真二、田邊 稔、前川伸哉、榎本信幸、渡辺 守.
2. 発表標題 背景肝の線維化からみた肝細胞がんにおけるがん関連遺伝子変異と viral integration の解析.
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 Asahina Y, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nitta S, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Kakinuma S.
2. 発表標題 Comprehensive analysis of cancer gene mutations and viral integration in hepatocellular carcinoma arising from non-fibrotic liver
3. 学会等名 The 70th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柿沼 晴、角田 知之、三好 正人、紙谷 聡英、佐藤 綾子、土屋 淳、北畑 富貴子、村川 美也子、新田 沙由梨、井津井 康浩、中川 美奈、東 正新、朝比奈 靖浩、渡辺 守
2. 発表標題 ヒト iPS 細胞による疾患モデルを利用した先天性肝線維症分子標的の探索
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 佐藤綾子、柿沼 晴、東 正新、三好正人、角田知之、金子 俊、井津井康浩、朝比奈靖浩、渡辺 守
2. 発表標題 肝前駆細胞による胆管形成に対する胎生期肝間葉系細胞との細胞間相互作用
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 東 正新、朝比奈靖浩、渡辺 守
2. 発表標題 NAFLD における肝細胞癌リスク因子についての検討
3. 学会等名 第54回日本肝癌研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三好正人、柿沼 晴、東 正新、金子 俊、紙谷聡英、佐藤綾子、角田知之、四宮恵美、北畑富貴子、新田沙由梨、村川美也子、井津井康浩、中川美奈、朝比奈靖浩、渡辺 守.
2. 発表標題 ヒトiPS 細胞由来星細胞様細胞における転写因子LHX2 の機能解析.
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 東 正新、朝比奈靖浩、三好正人、井上恵美、角田知之、佐藤綾子、金子 俊、永田紘子、北畑富貴子、村川美也子、新田沙由梨、井津井康浩、中川美奈、柿沼 晴、渡辺 守
2. 発表標題 NAFLD由来の肝細胞癌に関連したリスク因子の検討
3. 学会等名 第22回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakagawa M, Asahina Y, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nitta S, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Tomita M, Watanabe M.
2. 発表標題 Post-Treatment M2BPGi Level Is Useful for Predicting HCC Occurrence and Recurrence after Viral Eradication in Chronic Hepatitis C Patients
3. 学会等名 AASLD The Liver Meeting 2018 (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	柿沼 晴 (KAKINUMA Sei) (30372444)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授 (12602)	
研究分担者	朝比奈 靖浩 (ASAHINA Yasuhiro) (00422692)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座教授 (12602)	
研究分担者	渡辺 守 (WATANABE Mamoru) (10175127)	東京医科歯科大学・高等研究院・特別荣誉教授 (12602)	

	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
研究協力者	佐藤 綾子 (SATO Ayako)	東京医科歯科大学・消化器病態学・大学院生 (12602)	

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
研究協力者	三好 正人 (MIYOSHI Masato)	東京医科歯科大学・消化器病態学・プロジェクト助教 (12602)	

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		
米国	Stanford University School of Medicine		