

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03663

研究課題名(和文) 骨髄由来肝臓修復細胞による高効率肝臓再生療法の先制的適応拡大研究と機序解明

研究課題名(英文) The development research of liver regeneration therapy used bone marrow driven liver repaired cell

研究代表者

坂井田 功 (SAKAIDA, Isao)

山口大学・その他部局等 ・名誉教授

研究者番号：80263763

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：難治性肝硬変症に対する根治療法は現在肝移植しかなく、新しい肝硬変治療・肝臓再生治療の開発は社会的に急務である。我々は今まで基礎研究で骨髄細胞投与により肝線維化を改善させ、骨髄細胞中には肝臓修復細胞が存在すること、培養骨髄由来間葉系細胞(MSC)にも肝機能・肝線維化の改善効果を確認、臨床研究を開始した。今回の研究ではこの培養骨髄由来間葉系細胞(MSC)と非培養全骨髄細胞を使用して、骨髄由来肝臓修復細胞には二種類の肝臓修復細胞があり、肝臓修復細胞による肝線維化抑制効果だけでなく肝脂肪化抑制効果も明らかにした。この結果は現在行われている肝臓再生治療の臨床研究に効率的に発展させる情報となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々が行った自己骨髄細胞投与療法の臨床研究では、肝硬変患者は高齢な方が多く、既に肝臓の脂肪化や動脈硬化の進行した症例が多く、肝臓内の脂肪化や体内の動脈硬化の進行例での投与された自己骨髄由来肝臓修復細胞の動態や治療における役割は未だ不明であり、まだ解明されていない課題点が多い。今回の基礎研究の成果は、副作用のない安全性も確立している自己骨髄細胞による肝臓再生療法の臨床研究の発展に寄与すると考える。またその解析結果から自己骨髄細胞中から重要で有効な肝臓修復細胞を同定し、保存培養可能な方法を確立することが可能となれば、さらに効率的な方法での再生療法へと発展させるための情報を獲得できると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Currently, the only curative therapy for refractory cirrhosis is liver transplantation, and the development of new cirrhosis treatment and liver regeneration therapy is an urgent social need. In our previous research, we found that bone marrow cells improved liver fibrosis, that liver repair cells exist in bone marrow cells, and that cultured bone marrow-derived mesenchymal cells (MSCs) improved liver function and liver fibrosis, and we have begun clinical research on these findings. In this study, using these cultured bone marrow-derived mesenchymal cells (MSCs) and non-cultured bone marrow cells, we found that there are two types of liver repair cells in bone marrow-derived liver repair cells and clarified not only the effect of liver repair cells in suppressing liver fibrosis but also the effect of liver repair cells in suppressing liver adipogenesis. These results provide information that can be efficiently developed for ongoing clinical research on liver regeneration therapy.

研究分野：消化器病学

キーワード：再生医療 間葉系幹細胞 骨髄細胞 肝線維化 肝脂肪化 電子顕微鏡

1. 研究開始当初の背景

我が国における肝硬変の原因の大半はB型・C型ウイルス肝炎によるものであったが、抗ウイルス薬の飛躍的な治療効果により減少している。しかし生活様式の欧米化に伴い、生活習慣病が増加し、肥満・糖尿病に高頻度に合併する脂肪肝(NAFLDあるいはMAFLD)、特に非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)が肝硬変の原因として増加している。このような原因によって、難治性腹水・肝不全・肝性脳症・食道胃静脈瘤破裂等を引き起こす進行した非代償性肝硬変症の現時点における根治治療方法は未だに肝移植以外なく、対処療法しかないのが現状である。

またその肝移植もドナー不足や手術侵襲、高額医療等経済面などの問題から適応外となり、対症療法のみで対応せざるをえない症例も多く存在するため、難治性肝硬変症を改善させる新しい肝臓再生療法の開発は社会的にも急務といえる。

我々は現在まで、このような難治性肝硬変症に対し骨髄細胞を利用して有効な治療方法となることを証明するための基礎研究を開始し、骨髄細胞の肝線維化修復評価モデル(GFP/CC14モデル)を開発し、骨髄細胞が持続した肝線維化状態の肝臓に遊走され、肝臓修復に働き、MMP9などを産生して肝機能・生存率・肝線維化を改善させることを明らかにした(Hepatology 2004,2006)。またこのような基礎研究成果から難治性肝硬変症患者に対し肝移植に代わる治療法として平成15年度より世界初の臨床研究『肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法 Autologous Bone Marrow Cell infusion (ABMI) therapy』を開始し、骨髄細胞投与により肝硬変患者の肝機能改善を認めたことを報告した(Stem Cells 2006)。さらに培養骨髄由来間葉系細胞(MSC)で肝機能・肝線維化の改善効果を明らかにしてきた(CellTissueRes 2013)。それを元に平成26年度より培養自己骨髄細胞による低侵襲な肝臓再生療法の臨床研究を開始している。

このように我々は今までの基礎研究・臨床研究の成果から骨髄細胞中に肝臓を修復させる機能を持つ細胞肝臓修復細胞(Liver Repair cell)が存在していることを明らかにしてきた。しかし骨髄細胞中のどのような細胞が肝臓修復を行っている重要な細胞なのか、肝臓内でどのような特異的因子が肝臓修復に重要なのか、どのようにして骨髄由来肝臓修復細胞が肝線維化状態を改善させているのか、培養自己骨髄細胞と非培養自己骨髄細胞の肝臓修復細胞の形態や修復過程の違いはあるのか等解明されていない課題が多く存在している。さらに我々が行った自己骨髄細胞投与療法の臨床研究での難治性肝硬変患者の背景では、高齢な方が多く、既に肝臓の脂肪化や動脈硬化の進行した症例が多く、肝臓内の脂肪化や体内の動脈硬化の進行例等様々な合併症や疾患に罹患している方が多く、そのような患者に投与された自己骨髄由来肝臓修復細胞の動態や治療における役割は未だ不明であり、またこの研究では解明されていない課題が多く残っている。

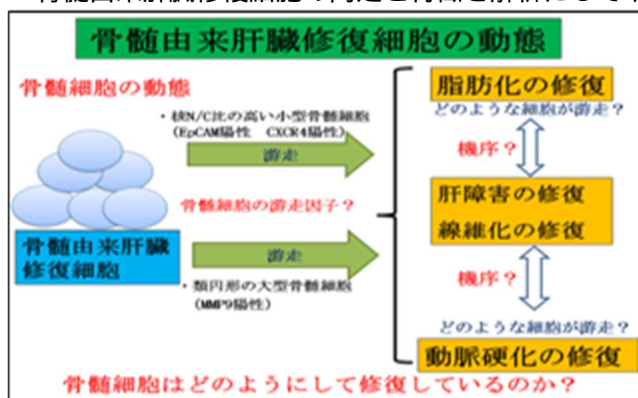
2. 研究の目的

本研究では、今までの研究成果より骨髄細胞中で重要な機能を行っている肝臓修復細胞 Liver Repair cell に着目し、これらの細胞の特徴と動態・機能を同定・解明することでまずどのようにして肝臓修復を行っているのかを明らかにする。また培養骨髄由来細胞と非培養骨髄細胞投与による肝臓内での骨髄由来修復細胞の形態の違い・修復過程の違いを明らかにする。同時に肝臓修復細胞の特異的なマーカーや発現遺伝子や、効率的に肝臓修復細胞を遊走・定着させる因子を探索し、分離培養方法を確立させる。また実際の臨床研究で増加している高齢者のNASHによる肝硬変や動脈硬化合併肝硬変の症例での環境を想定した動物モデルを使用した基礎研究における肝臓修復細胞の動態と修復機能の解析を行う。

3. 研究の方法

これまでの研究成果をもとにして、今回の研究では下記の三つのプロジェクト解析を行った。

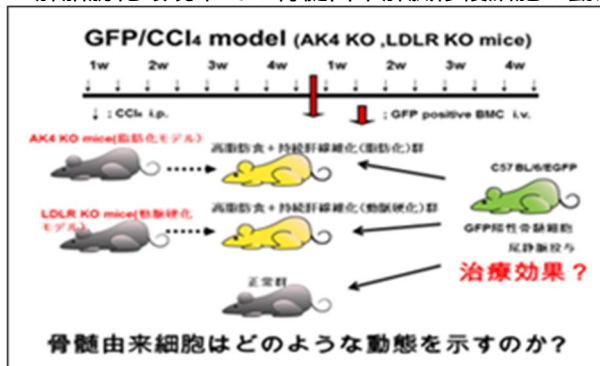
- 骨髄由来肝臓修復細胞の同定と特徴解析と分離・培養方法の開発プロジェクト
- 骨髄由来肝臓修復細胞の同定と特徴を解析にして明らかにする



我々が開発した GFP/CC14 モデルを使用して、非培養全骨髄細胞投与後の肝組織内の肝臓修復細胞の特徴を解析する。特に類円形骨髄由来 GFP/MMP9 陽性細胞に着目し、直接線維化を溶解させる仕組みとこれらの細胞がどのように破壊された肝組織を修復し、レシピエントの肝臓修復を行う仕組みを組織解析で明らかにする。また培養骨髄由来細胞(MSC)投与後の肝臓修復細胞(GFP/MMP9 陽性細胞)の特徴も解析し、それぞれの細胞の各種マーカーを染色等の解析で同定し明らかにする。分離可能なマーカーを同

定し、細胞分離装置（ソーティングや autoNACS 等）を用いて分離し、培養と増殖可能な方法を確立させ、継代可能な肝臓修復細胞の開発を目指す。

肝線維化・脂肪化環境下での骨髄由来肝臓修復細胞の動態と機能解析プロジェクト
 ・肝脂肪化環境下での骨髄由来肝臓修復細胞の動態・機能と治療機序を明らかにする。



今までの in vitro 研究での解析で、我々は培養骨髄由来間葉系細胞 (MSC) において肝機能改善能力と活性化機能面で脂質代謝に関わる AK4 (adenylate kinase-4) と AK5 (adenylate kinase-5) 遺伝子の発現が重要な関わりを持っている事を報告してきた (特許 6519727 -2019-05-29)。また高脂肪食摂取マウスモデルに全骨髄細胞投与あるいは培養骨髄由来 MSC を投与した肝組織の解析で、肝組織内の脂肪沈着の減少を認めた。しかし投与した細胞がどのように肝組織内の脂肪沈着を修復して低下させてい

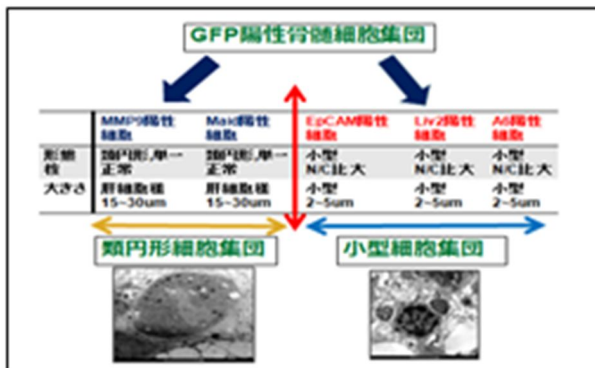
るのか機序解析のために肝組織を使用して、肝細胞やクッパー細胞や肝類洞内皮細胞、類洞壁細胞等の形態変化と投与細胞の動態を免疫染色等で発現解析を行う。また in vitro 研究で共培養システムを利用して、パルミチン酸等脂肪投与下培養環境下での肝細胞やクッパー細胞や類洞内皮細胞、類洞壁細胞と骨髄由来 MSC との共培養を行い、脂肪沈着の変化と培養液内でのサイトカイン・ケモカイン・エクソソーム等各種因子の解析を行う。細胞浸潤解析を行い、遊走状態においてどのようなサイトカイン・ケモカイン・エクソソームが関わり、放出されているのかを解明する。投与した骨髄由来肝臓修復細胞による脂肪抑制効果のメカニズム解析を行う。また我々が開発した肝臓代謝異常を引き起こし、高脂肪食摂取により肝脂肪化が悪化する AK4-KO マウスモデルを使用して、肝脂肪化環境下において、投与した GFP 陽性骨髄細胞あるいは培養骨髄由来 MSC がどのような動態を示すか、肝臓の修復機能を肝組織を使用して各種免疫染色等で解析する。またこのマウスから採取した AK4-KO 骨髄細胞を培養し、我々が開発した GFP/CCl4 モデルに投与して、肝組織内で肝臓修復細胞の機能評価と相違点の解析を行う。AK5-KO マウスモデルも同時に上記と同様の解析を行い、肝脂肪化における細胞治療での AK4 遺伝子あるいは AK5 遺伝子の発現の重要性を評価する。

動脈硬化・肝線維化環境下での骨髄由来肝臓修復細胞の動態と機能解析プロジェクト
 ・動脈硬化・肝線維化環境下での骨髄由来肝臓修復細胞の動態と機能を明らかにする。

臨床研究での症例では、高齢者が多く、動脈硬化合併肝硬変症例の場合における肝臓修復細胞の治療効果と相違点の解明のために、動脈硬化モデル (LDL-R-KO マウス、ApoE-KO マウス) を導入し、これらモデルに CCl₄ による肝線維化・肝障害を合併したモデルを作成し、類円型 MMP9 陽性骨髄細胞群は肝臓においてどのような経路で遊走して、どのような機能を行うのか、治療効果を解析し、肝臓内環境の違い (肝線維化や肝脂肪化) や体全体での動脈硬化環境下での投与細胞の影響を解析する。また培養骨髄由来間葉系細胞の投与の場合も同様に解析する。またこれらのマウスから採取した LDLR-KO 由来骨髄細胞、ApoE-KO 由来骨髄細胞を培養し、我々が開発した GFP/CCl4 モデルに投与し、肝臓修復細胞の機能評価と相違点の解析を行う。

4. 研究成果

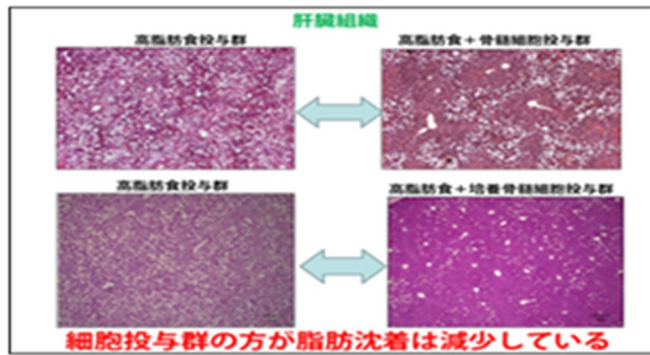
骨髄投与後の肝組織を浮遊切片法による高感度免疫電顕法と FEI 社製の透過型電子顕微鏡 Tecnai12BT と走査型電子顕微鏡 Quanta3D FEG DualBeam システムを用いることで骨髄由来肝臓修復細胞には、核 N/C 比の高い小型細胞と類円形の大型細胞が存在し、形態学的変化をトモグラフィによる微細構造と 3D 立体構造構築 による解析を行い、核 N/C 比の高い EpCAM 陽性細胞と CXCR4 陽性細胞を含む小型細胞集団と類円形の MMP9 陽性細胞を含む大型細胞集団の二種類の細胞集団を認め、細胞内の特徴解析がわかった (論文投稿中)。



また GFPTG マウスから採取した全骨髄細胞から MSC を分離 (Veritas Easy step kit ST19771 を使用) 継代培養して、GFP 陽性骨髄由来間葉系細胞 (MSC) を確立させ、その細胞を持続肝障害 (CCL4) モデルに Passage1 ~ 4 までを使用してそれぞれの培養細胞群を静脈投与した場合と脾臓投与した場合とで肝線維化改善効果の比較検討を肝組織 Sirius Red 染色で行い、脾臓投与群の方が肝線維化抑制効果を認めた。

また我々が世界で初めて開発した代謝系異常の AK5KO マウスを三年目で作成できたので、このマウスに GFP 陽性全骨髄細胞と我々が確立した上記の GFP 陽性骨髄由来間葉系細胞 (MSC) を静脈投与と脾臓投与の二つの方法で実施し、肝線維化の抑制効果と肝臓内の投与した GFP 陽性細胞

の動態と機能解析を行った。さらに我々は研究の三年目で世界で初めて開発した代謝異常によって肝脂肪化・炎症モデルである AK3KO マウスに GAN 特殊飼料持続投与と CCL4 による肝線維化



合併モデル NASH モデルを作成し、GFP 陽性全骨髄細胞の肝線維化と脂肪化に対する抑制効果の評価を Sirius Red 染色とオイルレッド染色で組織評価を行い、結果として線維化抑制効果を認められた。またこのような肝組織の線維化+脂肪化環境下での GFP 陽性細胞の肝臓組織内での動態と肝臓内の肝細胞や星細胞等の変化を様々な組織染色と電子顕微鏡で評価を開始した。またこのモデルに GFP 陽性 MSC を静脈投与と脾臓投与を行い、同様に線維化抑制効果と

脂肪化抑制効果の評価を Sirius Red 染色とオイルレッド染色で行った。また我々が新規開発した代謝系異常の AK3KO マウスと AK5KO マウスに GAN 食投与を開始して肝臓を臨床における NAFLD と NASH の肝臓と比較検討しモデルとしての評価を行い、NASH に非常に似た肝臓であることを証明した(論文作成中)。この研究は現在も継続しており、我々が開発した AK3KO マウスと AK5KO マウスを使用して臨床における NAFLD あるいは MAFLD とほぼ同じモデル作成を目指して GAN など様々な特殊飼料投与と CCL4 や DEN 投与の併用を行って解析している。

また電子顕微鏡を使用した肝臓内における肝臓修復細胞の特徴の解析もさらに継続している。この研究の解析成果から自己骨髄細胞中の重要で有効な肝臓修復細胞を同定でき、さらに分離して培養し保存可能な方法を確立することが可能となれば、我々がやっている現在の臨床研究をさらに効率的な自己骨髄由来細胞による肝臓再生療法へと発展させるための知識と情報を獲得できると考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Fujisawa K, Takami T, Sasai N, Matsumoto T, Yamamoto N, Sakaida I.	4. 巻 21(10)
2. 論文標題 Metabolic Alterations in Spheroid-Cultured Hepatic Stellate Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 3451-3460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21103451.	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 Tamitani M, Yamamoto T, Yamamoto N, Fujisawa K, Tanaka S, Nakamura Y, Uchinoumi H, Oda T, Okuda S, Takami T, Kobayashi S, Sakaida I, Yano M.	4. 巻 23(10)
2. 論文標題 Dantrolene prevents hepatic steatosis by reducing cytoplasmic Ca ²⁺ level and ER stress	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep.	6. 最初と最後の頁 100787-100790
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2020.100787.	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 Nishi M, Matsumoto T, Fujisawa K, Suehiro Y, Takami T, Yamamoto N, Yamasaki T, Sakaida I.	4. 巻 29(22)
2. 論文標題 Mesenchymal Stem Cells Induce a Fibrolytic Phenotype By Regulating mmu-miR-6769b-5p Expression in Macrophages	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cells Dev	6. 最初と最後の頁 1457-1466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/scd.2020.0123.	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 Sasaki R, Takami T, Fujisawa K, Matsumoto T, Ishikawa T, Yamamoto N, Sakaida I.	4. 巻 67(3)
2. 論文標題 Trans-portal hepatic infusion of cultured bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a steatohepatitis murine model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Biochem Nutr.	6. 最初と最後の頁 274-282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbrn.20-88	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 Miyaji T, Takami T, Fujisawa K, Matsumoto T, Yamamoto N, Sakaida I.	4. 巻 66(3)
2. 論文標題 Bone marrow-derived humoral factors suppress oxidative phosphorylation, upregulate TSG-6, and improve therapeutic effects on liver injury of mesenchymal stem cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Biochem Nutr.	6. 最初と最後の頁 213-223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbrn	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 Fujisawa K, Takami T, Okubo S, Nishimura Y, Yamada Y, Kondo K, Matsumoto T, Yamamoto N, Sakaida I.	4. 巻 22(18)
2. 論文標題 Establishment of an Adult Medaka Fatty Liver Model by Administration of a Gubra-Amylin Nonalcoholic Steatohepatitis Diet Containing High Levels of Palmitic	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 9931-9940
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22189931	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 Fujisawa K, Takami T, Shintani H, Sasai N, Matsumoto T, Yamamoto N, Sakaida I	4. 巻 11(4)
2. 論文標題 Seasonal variations in photoperiod affect hepatic metabolism of medaka (<i>Oryzias latipes</i>)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio.	6. 最初と最後の頁 1029-1040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.13095.	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 Fujisawa K, Wakazaki M, Matsuzaki A, Matsumoto T, Yamamoto N, Noma T, Takami T.	4. 巻 23(8)
2. 論文標題 Adenylate Kinase Isozyme 3 Regulates Mitochondrial Energy Metabolism and Knockout Alters HeLa Cell Metabolism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 4316-4320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23084316	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 Fujisawa K, Takami T, Matsumoto T, Yamamoto N, Yamasaki T, Sakaida I.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 An iron chelation-based combinatorial anticancer therapy comprising deferoxamine and a lactate excretion inhibitor inhibits the proliferation of cancer cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Metab.	6. 最初と最後の頁 8-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40170-022-00284-x	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 Fujisawa K, Nishimura Y, Sakuragi A, Duponselle J, Matsumoto T, Yamamoto N, Murata T, Sakaida I, Takami T.	4. 巻 23(13)
2. 論文標題 Evaluation of the Effects of Microgravity on Activated Primary Human Hepatic Stellate Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 7429-7435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23137429	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 Horigome R, Kamimura K, Niwa Y, Ogawa K, Mizuno KI, Fujisawa K, Yamamoto N, Takami T, Sugano T, Sakamaki A, Kamimura H, Takamura M, Terai S.	4. 巻 11(13)
2. 論文標題 Involvement of DNA Damage Response via the Ccndbp1-Atm-Chk2 Pathway in Mice with DextranSodium-Sulfate-Induced Colitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Clin Med.	6. 最初と最後の頁 3674-3680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11133674.	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 Niwa Y, Kamimura K, Ogawa K, Oda C, Tanaka Y, Horigome R, Ohtsuka M, Miura H, Fujisawa K, Yamamoto N, Takami T, Okuda S, Ko M, Owaki T, Kimura A, Shibata O, Morita S, Sakai N, Abe H, Yokoo T, Sakamaki A, Kamimura H, Terai S.	4. 巻 11(3)
2. 論文標題 Cyclin D1 Binding Protein 1 Responds to DNA Damage through the ATM-CHK2 Pathway	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Clin Med.	6. 最初と最後の頁 851-857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11030851.	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 Yamaoka Y, Sasai M, Suehiro Y, Hashimoto S, Goto A, Yamamoto N, Suzuki N, Higaki S, Fujii I, Suzuki C, Matsumoto T, Hoshida T, Koga M, Tsutsumi T, Lim LA, Matsubara Y, Tomochika S, Yoshida S, Hazama S, Yotsuyanagi H, Nagano H, Sakaida I, Takami T, Yamasaki T.	4. 巻 59(6)
2. 論文標題 Comparison of two primer-probe sets of Fusobacterium nucleatum using droplet digital polymerase chain reaction for the detection of colorectal neoplasia from faecal samples	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ann Clin Biochem.	6. 最初と最後の頁 396-403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/00045632221115559.	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13件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 高見太郎, 松本俊彦, 原和冴, 佐々木嶺, 宮地隆史, 大田久美恵, 藤澤浩一, 藤村瑠意, 小島奈緒美, 坂井田功
2. 発表標題 非代償性肝硬変に対する自己完結型肝硬変再生療法の開発
3. 学会等名 第19回 日本再生医療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮地隆史, 高見太郎, 藤澤浩一, 松本俊彦, 坂井田功
2. 発表標題 健常異種動物の骨髄上清による培養骨髄間葉系幹細胞の高品質化
3. 学会等名 第19回 日本再生医療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松本俊彦, 藤澤浩一, 高見太郎, 山本直樹, 末広寛, 山崎隆弘, 坂井田功
2. 発表標題 Hsa-miR-5682は肝星細胞における細胞外マトリックス蛋白および分子シャペロンの発現を網羅的に抑制する
3. 学会等名 第106回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 笹井奈々美, 藤澤浩一, 高見太郎, 松本俊彦, 山本直樹, 西川潤, 坂井田功
2. 発表標題 骨髄由来間葉系幹細胞におけるストレス応答機構の解明
3. 学会等名 第19回 日本再生医療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高見太郎, 宮地隆史, 藤澤浩一, 松本俊彦, 山本直樹, 坂井田功
2. 発表標題 健常異種動物の骨髄上清による培養骨髄間葉系幹細胞の高品質化
3. 学会等名 第27回肝細胞研究会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高見太郎, 松本俊彦, 藤澤浩一, 大田久美恵, 藤村瑠意, 小島奈緒美, 丸本芳雄, 石川剛, 山崎隆弘, 坂井田功
2. 発表標題 培養自己骨髄間葉系幹細胞肝動脈投与による医師主導治験「自己完結型肝硬変再生療法」の開始
3. 学会等名 第20回 日本再生医療学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤澤浩一, 松本俊彦, 山本直樹, 高見太郎
2. 発表標題 鉄キレート剤(DF0)投与により起こる代謝変化を標的にした抗癌剤併用療法の検討
3. 学会等名 第28回 肝細胞研究会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本 俊彦, 山崎 隆弘, 高見 太郎
2. 発表標題 肝病態形成における肝非実質細胞の役割と治療標的 肝非実質細胞の細胞間相互作用に関連する抗線維化核酸治療薬の開発に向けた検討
3. 学会等名 第25回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高見 太郎, 松本 俊彦, 坂井田 功
2. 発表標題 消化器領域における再生医療の研究と新たな臨床応用 肝硬変に対する医師主導治験「自己完結型肝硬変再生療法」の開発とNASH肝硬変モデルに対する有効性評価
3. 学会等名 第25回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高見太郎, 松本俊彦, 大田久美江, 児玉雅季, 藤村瑠意, 小島奈緒美, 山本直樹, 坂井田功
2. 発表標題 医師主導治験「自己完結型肝硬変再生療法」の開発とNASH肝硬変への有効性評価
3. 学会等名 第21回 日本再生医療学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原和冴, 松本俊彦, 藤澤浩一, 山本直樹, 高見太郎
2. 発表標題 培養自己骨髄間葉系幹細胞投与療法に対するexosomeを用いた補助療法の開発
3. 学会等名 第21回 日本再生医療学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松本 俊彦, 山本 直樹, 高見 太郎
2. 発表標題 肝線維化研究Revisited-肝臓学のBiologyからTranslationalへ 肝星細胞とマクロファージの細胞間相互作用におけるmiR-142-3pの役割
3. 学会等名 第58回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高見 太郎
2. 発表標題 高齢者肝硬変治療の現状と再生医療の期待
3. 学会等名 第24回日本高齢消化器病学会（招待講演）
4. 発表年 2022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	山本 直樹 (YAMAMOTO NAOKI) (90448283)	山口大学・教育・学生支援機構・教授 (15501)	
研究分担者	高見 太郎 (TAKAMI TARO) (60511251)	山口大学・大学院医学系研究科・教授 (15501)	
研究分担者	松本 俊彦 (MATSUMOTO TOSHIHIKO) (70634723)	山口大学・大学院医学系研究科・講師 (15501)	

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	藤澤 浩一 (FUJISAWA KOICHI) (00448284)	産業医科大学・産業生態科学研究所・教授 (37116)	

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