

令和 6 年 9 月 10 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02907

研究課題名（和文）肝星細胞の脱活性化に基づく線維肝の修復機構の解明と再生治療戦略

研究課題名（英文）Treatment Strategy for liver fibrosis based on deactivation of fibrogenic hepatic stellate cells

研究代表者

稲垣 豊（INAGAKI, Yutaka）

東海大学・医学部・特任教授

研究者番号：80193548

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：肝線維症は、活性化した星細胞がコラーゲンをはじめとするマトリックス成分を過剰に産生することで進展する。一方で、線維化刺激を中断すると、活性型星細胞の約半数が静止期に近い状態に戻る（脱活性化）ことが実験的に証明された。本研究代表者らは最近、コラーゲン産生性の活性型星細胞を脱活性化させる因子として、Tcf21を同定した。

本研究課題では、活性型星細胞の脱活性化が線維肝の修復と再生を促進する機序について、脱活性化星細胞と周囲の肝臓構成細胞のクロストークの観点から解明した。その目的のために、脱活性化星細胞のトレーシング用マウスを樹立するとともに、Tcf21の抗線維化作用を模倣する低分子化合物を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの肝線維化研究では、星細胞の活性化や筋線維芽細胞への形質転換の阻害、あるいは活性型星細胞によるコラーゲン産生の抑制に基づく肝線維症治療が試みられてきた。本研究は、星細胞の脱活性化を基盤とする組織修復という、従来とは異なる視点に立って肝線維化の改善と再生促進の病態連繋に関する新たな学問の構築と、新たな肝線維症治療への応用を目指すものである。

研究成果の概要（英文）：Liver fibrosis is caused by activation of hepatic stellate cells (HSCs) that overproduce collagens and other ECM components. On the other hand, approximately a half of activated HSCs undergo deactivation after the cessation of fibrogenic stimuli, and their phenotype returns, at least in part, to that of quiescent HSCs. We recently reported Tcf21 as a novel deactivation factor of fibrogenic HSCs.

In the present study, we explored how deactivation of HSCs accelerates the repair of injured liver and regeneration of fibrotic liver from the viewpoint of crosstalk between deactivated HSCs and neighboring cells. For this purpose, we established a tracing mouse strain that allows specific and permanent labeling of activated HSCs, and identified several small molecules that mimic the anti-fibrotic effect of Tcf21.

研究分野：肝臓病学

キーワード：肝線維症 肝星細胞 脱活性化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年のC型慢性肝炎に対する抗ウイルス薬の開発は、肝細胞傷害の原因を取り除くことで肝線維症が可逆的に改善することを臨床的にも証明した。一方で、肝線維症に対する産学の関心の高まりにもかかわらず、その根本的治療法は未だ存在しない。現在、肝臓病の主因となりつつある非アルコール性脂肪肝炎(Nonalcoholic steatohepatitis, NASH)に対しても多くの線維化治療候補薬が開発されながら、あるものは十分な効果が認められずに、また別の薬剤は思わぬ副作用により臨床試験が中断されるといった例が後を絶たない。そのような状況下において、NASHに対する治療薬の開発は、従来の炎症・線維化シグナルを直接の標的とするものから、糖代謝・脂質代謝の是正に基づく二次的な線維化抑制効果を期待するものに軸足が移ってきた。これまでとは全く異なる視点に立った、肝線維症に対する直接的な治療法が求められる所以である。

線維肝組織におけるコラーゲンの主要産生細胞である星細胞は、非刺激時にはビタミンAの貯蔵細胞として存在しているが、肝細胞壊死や炎症の刺激により活性化(筋線維芽細胞様に形質転換)し、コラーゲンを活発に産生ようになる。近年の基礎研究により、線維化刺激がなくなると約半数の活性型星細胞は脱活性化して静止期状態に戻ることが判明した。しかしながら、星細胞の脱活性化自体が肝線維化改善に繋がるか、また線維化刺激が継続している実際の臨床例においても活性型星細胞の脱活性化を誘導できるかは不明であった。

本研究代表者らは、マウス胎仔期の肝星細胞が機能成熟する過程で増加する転写因子群の中から、新たにTcf21を見出した。また、肝線維化の進展に伴って、線維肝組織に存在する活性型星細胞ではTcf21の発現が減弱することを、マウスのみならずヒトの臨床検体を用いて明らかにした。さらに、Tcf21発現アデノ随伴ウイルス6(AAV6)を肝線維症モデルマウスに投与すると、活性型星細胞の脱活性化を介して、四塩化炭素投与による肝線維症やメチオニン・コリン欠乏食の給餌によるNASH病変が改善することを見出した(Nakano Y, Inagaki Y, et al. A deactivation factor of fibrogenic hepatic stellate cells induces regression of liver fibrosis in mice. *Hepatology* 71: 1437-1452, 2020)。

2. 研究の目的

上記の本研究代表者らの研究では、Tcf21の発現誘導による活性型星細胞の脱活性化に伴って、線維化の改善のみならず肝細胞傷害や肝細胞内の脂肪蓄積の軽減、さらには小葉構造の修復も認められた。これらの所見は、肝線維症の改善における脱活性化星細胞と周囲の肝臓構成細胞とのクロストークの存在を示唆している。

そこで本研究では、この細胞間クロストークの重要性と治療応用に着目し、Tcf21の発現誘導に基づく線維肝組織の修復と再生を司る分子機構について検討を行った。脱活性化した星細胞の組織内局在の変化や形質変容、さらには他の肝臓構成細胞における遺伝子発現プロファイルの変動を明らかにする。また、TCF21の発現を誘導する低分子化合物を探索し、Tcf21の下流の標的遺伝子を明らかにすることで、活性型星細胞の脱活性化に立脚した肝線維症に対する新たな再生治療戦略を確立することを目的とした。

これまでの肝線維化研究では、星細胞の活性化や筋線維芽細胞への形質転換の阻害、あるいは活性型星細胞によるコラーゲン産生の抑制に基づく肝線維症治療が試みられてきた。本研究は、星細胞の脱活性化を基盤とする組織修復という、従来とは異なる視点に立って肝線維化の改善と再生促進の病態連繋に関する新たな学問の構築と新たな肝線維症治療への応用を目指した。

3. 研究の方法

(1) マウス肝星細胞の分離と Tcf21 の強制発現：

Collagenase-pronase 灌流法を用いて分離したマウス肝星細胞を初代培養に供し、2 回の継代を経て活性化させた上で、Tcf21 発現 AAV6 を感染させた。同ウイルスは同時に GFP も発現するため、FACS により感染効率を評価可能である。対照として、同じく活性化させた培養肝星細胞に GFP のみを発現する AAV6 を感染させた。

(2) AAV6 感染細胞の分取とマイクロアレイ解析：

上記の培養活性化星細胞から FACS を用いて GFP 陽性の感染細胞を分取し、RNA を抽出した。これをマイクロアレイに供し、Gene ontology 解析により Tcf21 の強制発現により活性化されるパスウェイを同定した。

(3) *Col1a2-CreER* マウスの作出：

内因性 I 型コラーゲン 2 鎖遺伝子 (*Col1a2*) 内に、ゲノム編集技術を用いて Cre 組換え酵素とエストロゲン受容体 (ER) の融合遺伝子を挿入した。このマウスと既存の *Stop-GFP flox* マウスを交配することで、タモキシフェン誘導下に任意のタイミングで I 型コラーゲン産生性の活性型星細胞を GFP で蛍光標識することが可能である。しかも、この GFP 発現細胞は肝線維化刺激が消失して活性型星細胞が脱活性化した後も永続的に GFP 蛍光を発現するため、脱活性化星細胞の追跡に有用なツールとなる。

一方で、I 型コラーゲンは 2 本の 2 鎖と 1 本の 1 鎖が 3 本のらせん構造を形成することで成熟分子となる。*Col1a2* 遺伝子への外来遺伝子 (*CreER*) の挿入は不完全ならせん構造をもたらし、マウスは胎生致死もしくは生後の発育に悪影響を受ける恐れがあった。そのため、*Col1a2* 遺伝子内の *CreER* 遺伝子の挿入部位を変えながら、安定的なマウスの系統樹立を目指した。

(4) 四塩化炭素誘導性肝線維症マウスの作製：

Col1a2-CreER マウスと *Stop-GFP flox* マウスを交配して得た *Col1a2/GFP* マウスに対して、四塩化炭素の反復投与により肝線維症を誘導し、タモキシフェンの腹腔内投与により活性型星細胞を GFP で蛍光標識した。その後、四塩化炭素の投与を中止し、脱活性化した星細胞の肝組織内での局在の変化を、共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察した。

(5) *Stop-mTFP1 flox* マウスの導入：

上記の *Col1a2/GFP* マウスにおいて、四塩化炭素の反復投与により活性化した星細胞における GFP 蛍光は微弱で、FACS による GFP 陽性細胞の分取は困難であった。このため、新たに *Stop-mTFP1 flox* マウスを理研バンクより導入し、*Col1a2/mTFP1* マウスを作出して同様の肝線維化実験に供した。

(6) Tcf21 の作用を模倣する低分子化合物の探索：

当初の実験計画に掲げた TCF21 発現を誘導する低分子化合物に替えて、Tcf21 の抗線維化作用を模倣する低分子化合物の探索を行った。*In silico* ホモロジーモデリングとドッキングシミュレーションの手法を用いて、Tcf21 分子内の機能性ペプチド配列を模倣する低分子化合物を、約 770 万のライブラリーからスクリーニングした。選定した候補化合物の薬効を、培養ヒト肝星細胞の *ACTA2* 遺伝子発現に対する抑制作用と、四塩化炭素誘導性肝線維症マウスへの投与実験により評価した。

(7) Tcf21 作動薬の投与による肝臓構成細胞の変容：

上記のヒット化合物を投与した四塩化炭素誘導性肝線維症マウスから、mTFP1 陽性の活性型星細胞と、mTFP1 陰性のその他の細胞群を分取した。後者については、FACS 上の展開により分画し、特異的なマーカー遺伝子の発現を指標に、肝実質細胞 (Albumin, HNF4)、Kupffer 細胞

(F4/80)、および類洞内皮細胞 (Stabilin-2) 画分を同定した。これらの各細胞画分よりRNAを抽出し、Tcf21作動薬の投与に伴う遺伝子発現プロファイルの変化をマイクロアレイにより網羅的に解析した。

4. 研究成果

(1) Tcf21 の強制発現がもたらす活性型星細胞のシグナル変化：

GFP蛍光の有無で評価される培養活性型星細胞に対するAAV6の感染効率は、約50%であった。GFP陽性のAAV感染細胞から抽出したRNAのマイクロアレイ解析では、Tcf21発現誘導により epithelial cell proliferation, mitotic nuclear division, tissue regeneration の各パスウェイが活性化し、immune system process, innate immune response, response to cytokine の各パスウェイが抑制されていた。すなわち、星細胞の遺伝子発現プロファイルにもかかわらず、上皮系細胞の増殖や組織修復の促進シグナルと免疫系の抑制シグナルが認められたことから、Tcf21により脱活性化した星細胞と肝実質細胞や免疫系細胞とのクロストークが示唆された。

(2) 活性型星細胞のトレーシングマウスの樹立：

内因性 *Col1a2* 鎖遺伝子の3' 端に *CreER* 遺伝子を連結した際には目的のマウスは得られず、型コラーゲンの3本らせん構造の形成に障害をきたしている可能性が示唆された。そこで、*Col1a2* 遺伝子の第4イントロンに *CreER* 遺伝子を挿入し、同マウスと *Stop-mTFP1 flox* マウスを交配して *Col1a2/mTFP1* マウスを作出することに成功した。

(3) 肝線維化の改善過程における脱活性化星細胞の変容：

健全状態の *Col1a2/mTFP1* マウスにおいて mTFP1 陽性細胞は門脈域に少数が認められるのみであったが、四塩化炭素を反復投与して肝線維症を誘導すると85%の星細胞が mTFP1 で標識された。組織学的には、線維束に沿って紡錘形の myofibroblast 様の mTFP1 陽性細胞が認められた。一方、四塩化炭素投与を中止して4週を経過した時点においては、長い突起を呈する mTFP1 陽性細胞は線維が消退しつつある肝小葉内に広く分布し、全星細胞の15%を占めていた。

(4) Tcf21 作動性の低分子化合物の同定：

約770万の化合物ライブラリーから選別した63個の候補化合物のうち、直ちに入手可能であった28化合物について、Tcf21の標的遺伝子である *ACTA2* 遺伝子の発現に対する抑制効果を定量PCRで評価した。その結果、8化合物が一定の抑制効果を示し、このうち先行の3化合物 (Nos. 3, 23, 37) については dose dependency と time dependency を確認した。No. 3の低分子化合物を肝線維症マウスに投与すると肝線維化の改善が得られ、肝組織中の *Acta2* 遺伝子発現の低下と *Ngfr* 遺伝子発現の上昇が認められた。このNo. 3をヒット化合物として、現在その構造最適化を行っている。

(5) Tcf21作動性の低分子化合物投与による肝線維症の治療効果：

四塩化炭素の反復投与を継続しつつ、No. 3のヒット化合物を4週間にわたって連日腹腔内に投与した *Col1a2/mTFP1* マウスから肝臓構成細胞を分取した。これを、対照のDMSO投与マウスから得られた細胞画分とともにマイクロアレイ解析に供したところ、肝実質細胞、Kupffer細胞、類洞内皮細胞のいずれの画分においても、四塩化炭素投与を中止後の自然寛解マウスと同様のシグナル変化が認められた。確認されたパスウェイとしては、肝実質細胞の増殖や免疫系に関わるものが多く、Tcf21の線維肝の修復促進機序として脱活性化星細胞と周囲の肝臓構成細胞とのクロストークが重要であることが *in vivo* においても証明された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Yagasaki Hidehiko, Takekoshi Susumu, Kitatani Kanae, Kato Chikara, Yamasaki Hiroyuki, Shioyama Kie, Tsuboi Takaaki, Matsuzaki Tomohiko, Inagaki Yutaka, Masuda Ryota, Iwazaki Masayuki	4. 巻 56
2. 論文標題 Protective effect of ebselen on bleomycin-induced lung fibrosis: analysis of the molecular mechanism of lung fibrosis mediated by oxidized diacylglycerol	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Free Radical Research	6. 最初と最後の頁 473 ~ 482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10715762.2022.2092477	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 Kamiya Akihideo, Ida Kinuyo	4. 巻 11
2. 論文標題 Liver injury and cell survival in non-alcoholic steatohepatitis regulated by sex-based difference through B cell lymphoma 6	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 3751 ~ 3751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11233751	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 稲垣 豊、茂呂 忠、柳川享世	4. 巻 18
2. 論文標題 臓器線維症 - 細胞分子基盤と加齢による線維化病態の変容 -	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 アンチ・エイジング医学	6. 最初と最後の頁 166 ~ 170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Anzai Kazuya, Tsuruya Kota, Ida Kinuyo, Kagawa Tatehiro, Inagaki Yutaka, Kamiya Akihideo	4. 巻 11
2. 論文標題 Kruppel-like factor 15 induces the development of mature hepatocyte-like cells from hepatoblasts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-97937-6	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 Kakizaki Masatoshi, Yamamoto Yuichiro, Nakayama Shunya, Kameda Kazuaki, Nagashima Etsuko, Ito Masatoshi, Suyama Takashi, Matsuzaki Yumi, Chiba Tetsuhiro, Sumiyoshi Hideaki, Inagaki Yutaka, Kotani Ai	4. 巻 12
2. 論文標題 Human hepatocyte-derived extracellular vesicles attenuate the carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Death and Disease	6. 最初と最後の頁 1010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-021-04204-7	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 Matsuki Yuki, Yanagawa Takayo, Sumiyoshi Hideaki, Yasuda Jumpei, Nakao Sachie, Goto Mitsuki, Shibata-Seki Teiko, Akaike Toshihiro, Inagaki Yutaka	4. 巻 583
2. 論文標題 Modification of exosomes with carbonate apatite and a glycan polymer improves transduction efficiency and target cell selectivity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 93 ~ 99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.10.063	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 Nakano Yasuhiro, Nakao Sachie, Sueoka Minako, Kasahara Daigo, Tanno Yuri, Sumiyoshi Hideaki, Itoh Tohru, Miyajima Atsushi, Hozumi Katsuto, Inagaki Yutaka	4. 巻 5
2. 論文標題 Two distinct Notch signals, Delta-like 4/Notch1 and Jagged-1/Notch2, antagonistically regulate chemical hepatocarcinogenesis in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-03013-8	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 Tanaka Toshiaki, Moriya Koji, Tsunenaga Makoto, Yanagawa Takayo, Morita Hiromi, Minowa Takashi, Tagawa Yoh-ichi, Hanagata Nobutaka, Inagaki Yutaka, Ikoma Toshiyuki	4. 巻 5
2. 論文標題 Visualized procollagen I 1 demonstrates the intracellular processing of propeptides	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 e202101060
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lisa.202101060	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 柳川享世、稲垣 豊	4. 巻 82
2. 論文標題 エクソソームからみた肝類洞壁細胞間のクロストーク	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 肝胆膵	6. 最初と最後の頁 511-518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 柳川享世、稲垣 豊	4. 巻 36
2. 論文標題 線維肝再生の細胞分子基盤	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床消化器内科	6. 最初と最後の頁 1607-1615
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 稲垣 豊、中野泰博、柳川享世	4. 巻 279
2. 論文標題 線維化改善機序からみた肝線維症の治療戦略	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 782-785
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 稲垣 豊、柳川享世	4. 巻 284
2. 論文標題 肝線維症治療薬の開発における線維化改善マーカーの意義	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 929 - 933
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 稲垣 豊、松木勇樹、柳川享世、後藤光昭、赤池敏宏	4. 巻 38 - 4
2. 論文標題 エクソソームの糖鎖修飾による標的細胞選択性の向上	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Drug Delivery System	6. 最初と最後の頁 190 - 196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 稲垣 豊、柳川享世	4. 巻 -
2. 論文標題 肝線維症治療薬の開発：分子細胞基盤と克服すべき課題	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 肝臓	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 柳川享世、中野泰博、稲垣 豊
2. 発表標題 肝星細胞の脱活性化誘導を基盤とする新たな肝線維症治療薬の開発
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 Yutaka Inagaki
2. 発表標題 Treatment of liver fibrosis based on Tcf21-induced deactivation of fibrogenic hepatic stellate cells
3. 学会等名 2nd Osaka Metropolitan University International Liver Forum (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柳川享世、小川はる美、中尾祥絵、中野泰博、三浦浩美、大塚正人、平山令明、稲垣 豊
2. 発表標題 肝星細胞の脱活性化機構に基づく肝線維症新規治療薬の開発
3. 学会等名 第29回肝細胞研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 稲垣 豊
2. 発表標題 肝線維症に対する新たな治療戦略と臨床展開
3. 学会等名 第36回肝類洞壁細胞研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柳川享世、中野 泰博、稲垣 豊
2. 発表標題 In silicoによる肝星細胞の脱活性化誘導化合物の探索
3. 学会等名 第36回肝類洞壁細胞研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柳川享世、小川はる美、中尾祥絵、中野泰博、平山令明、稲垣 豊
2. 発表標題 肝星細胞の脱活性化誘導による新規肝線維症治療薬の探索
3. 学会等名 第22回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柳川享世、稲垣 豊
2. 発表標題 造血細胞と肝実質細胞のクロストークからみた傷害・線維肝修復と肝発生の制御機構
3. 学会等名 第53回日本結合組織学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yutaka Inagaki
2. 発表標題 Treatment strategy for liver fibrosis based on deactivation of fibrogenic hepatic stellate cells
3. 学会等名 APASL Single Topic Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中野 泰博、稲垣 豊
2. 発表標題 肝星細胞の脱活性化誘導による肝線維症への治療戦略
3. 学会等名 第 45 回日本 分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柳川享世、中野 泰博、住吉秀明、稲垣 豊
2. 発表標題 肝星細胞の脱活性化を介した新たな肝線維症治療薬の開発
3. 学会等名 第 35 回肝類洞壁細胞研究会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柳川享世、平山令明、中野泰博、稲垣 豊
2. 発表標題 肝星細胞の脱活性化機構に基づく肝線維症の新規治療戦略
3. 学会等名 第 127 回 日本解剖学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柳川享世、稲垣 豊
2. 発表標題 骨髄細胞による線維肝再生促進
3. 学会等名 第23回日本抗加齢医学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yanagawa T, Hirayama N, Nakano Y, Yasuda J, Ogawa H, Nakao S, Watanabe M, Tsuruya K, Arase Y, Kagawa T, Inagaki Y
2. 発表標題 Tcf21, a novel therapeutic target via deactivation of fibrogenic hepatic stellate cells
3. 学会等名 Japan Society of Hepatology 3rd International Liver Conference（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 稲垣 豊、柳川享世、住吉秀明
2. 発表標題 細胞間クロストーク機構を解明する活性型肝星細胞 トレーシングマウスの樹立
3. 学会等名 第37回肝類洞壁細胞研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 柳川享世、小川はる美、中尾祥絵、平山令明、稲垣 豊
2. 発表標題 肝星細胞の脱活性化をもたらす新規肝線維症治療薬の探索
3. 学会等名 第55回日本結合組織学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yanagawa T, Hirayama N, Yasuda J, Ogawa H, Nakao S, Watanabe M, Tsuruya K, Arase Y, Kagawa T, Inagaki Y.
2. 発表標題 Treatment strategy for liver fibrosis based on Tcf21-induced deactivation of fibrogenic hepatic stellate cells
3. 学会等名 Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 稲垣 豊、三浦浩美、柳川享世、住吉秀明、中尾祥絵、小川はる美、渡邊まゆみ、飯田裕美、岡田義則、大塚正人
2. 発表標題 線維肝再生を司る細胞間クロストーク解明に向けた活性型肝星細胞トレーシングマウスの樹立
3. 学会等名 第23回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 稲垣 豊	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 124
3. 書名 別冊・医学のあゆみ 臓器線維症を科学する - 病態解明と治療法開発への展望 -	

1. 著者名 柳川享世、松木勇樹、稲垣 豊（分担執筆）	4. 発行年 2023年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 172
3. 書名 もっとよくわかる！線維化．実験医学別冊、菅波孝祥、田中 都、伊藤美智子編	

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 筋線維芽細胞の脱活性化によって予防又は治療される疾患の予防又は治療のための医薬組成物	発明者 稲垣 豊、平山令明、柳川享世	権利者 学校法人東海大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2023/7095	出願年 2023年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 筋線維芽細胞を脱活性化するためのTcf21タンパク質の部分ペプチド	発明者 稲垣 豊、平山令明、柳川享世、安田純平	権利者 学校法人東海大学
産業財産権の種類、番号 特許、2021-78161	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 筋線維芽細胞の脱活性化によって予防又は治療され得る疾患の予防又は治療のための医薬組成物	発明者 稲垣 豊、平山令明、柳川享世	権利者 学校法人東海大学
産業財産権の種類、番号 特許、2022-38270	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

東海大学大学院 マトリックス医学生物学センター http://matrix.med.u-tokai.ac.jp/ 東海大学大学院 医学研究科 http://www.med.u-tokai.ac.jp/daigakuin/web/matrix.html
--

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	柳川 享世 (YANAGAWA Takayo) (10760291)	東海大学・医学部・助教 (32644)	

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	住吉 秀明 (SUMIYOSHI Hideaki) (60343357)	東海大学・医学部・准教授 (32644)	
研究分担者	紙谷 聡英 (KAMIYA Akihide) (30321904)	東海大学・医学部・准教授 (32644)	

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