

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：24405
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2021～2023
課題番号：21K06757
研究課題名(和文) 肝星細胞の初期活性化のメカニズム解明と生体外での類洞再構築ならびに人工肝への応用

研究課題名(英文) Mechanism Elucidation of Initial Activation of Hepatic Stellate Cells and Application to Sinusoid Reconstruction and Artificial Liver

研究代表者
池田 一雄 (Ikeda, Kazuo)
大阪公立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：80275247
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では肝臓の組織環境を模倣し、静止期の肝星細胞を維持できる培養系を開発し、肝線維化責任細胞である肝星細胞の初期活性化を引き起こすメカニズムの解明を目的とした。本申請研究期間で、肝星細胞と肝細胞がE-cadherinを介して接着結合を形成することを明らかにした。また、肝障害時の肝細胞壊死による接着結合の消失によって肝星細胞におけるYAP/TAZ経路が亢進し活性化の初期に寄与する新規活性化メカニズムを発見した。さらに微小環境のより詳細な観察を目指し、透過型電子顕微鏡による連続切片観察像を3次元構築することで、正常肝および炎症時における肝星細胞の形態が著しく異なるといった形態観察に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
一般的な肝星細胞活性抑制研究はすでにinitiationからperpetuationへ移行した段階での活性抑制を目指した研究である。未だ有効な肝星細胞活性抑制剤が開発されていないことは、肝星細胞の活性抑制はinitiationをターゲットとする必要があると言える。本研究期間で我々が開発した、E-カドヘリンを介した接着結合を再現した培養法を用いればinitiationの研究を行うことができ、新たな肝星細胞活性抑制剤候補分子の創出を介して、肝硬変の治療へ貢献することが期待できる。また本研究によって肝類洞構造の一端が解明できたので、将来的な人工肝の開発に重要な基礎データを集積できたと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to develop a culture system that mimics the liver tissue environment and can maintain quiescent hepatic stellate cells (HSCs). This system was used to elucidate the mechanisms that trigger the initial activation of HSCs, which are responsible for liver fibrosis. During the research period, we clarified that HSCs and hepatocytes construct adherens junctions via E-cadherin. Additionally, we discovered a novel activation mechanism in which the loss of these adherens junctions due to hepatocyte necrosis during liver injury leads to the activation of the YAP/TAZ pathway in HSCs, contributing to their initial activation. To achieve more detailed observation of the microenvironment, we successfully used three-dimensional reconstruction of serial section images obtained through transmission electron microscopy to observe the morphology of HSCs in both normal and inflamed livers, revealing significant morphological differences.

研究分野：分子解剖学

キーワード：肝星細胞 肝類洞再構築

1. 研究開始当初の背景

肝星細胞は正常肝においては、ビタミン A の貯留細胞としてディッセ腔に存在している(静止型肝星細胞)。一方、肝障害時には、さまざまな因子によって活性化しコラーゲンなどの細胞外マトリクスを産生することで創傷治癒の足場を提供する(活性化肝星細胞)。しかし、慢性肝障害時における肝星細胞の持続的活性化は、コラーゲンの過剰産生・蓄積を引き起こすことで肝線維化病態を形成する。肝線維化の終末像である肝硬変は、重篤な肝機能不全を引き起こすだけでなく、肝がんの重大なリスクファクターとなり致命的な疾患である。したがって、肝星細胞の活性抑制は肝線維化進展予防のために臨床的に重要であると考えられる。研究開始当初、盛んに肝星細胞活性抑制薬の探索研究が行われていたが、有効な肝星細胞活性抑制薬は見当たらなかった。

肝星細胞活性抑制研究が発展しない理由として、肝星細胞の特徴的な活性化メカニズムが挙げられる。肝星細胞の活性化には一般的に initiation stage と perpetuation stage があると考えられている。第一段階の initiation は活性化初期における反応で、クッパー細胞や類洞内皮細胞、肝細胞あるいは肝星細胞自身から産生されるサイトカインなどの外因性刺激 (= initiation factor) によって遺伝子発現や受容体発現が変化することで更なる刺激に対する細胞反応性が高まるステップである。そして二段階目の perpetuation とは、さらなる種々の刺激によって肝星細胞が静止型から形質転換し、増殖、細胞外基質産生、走化性・収縮性獲得、レチノイド消失などの表現型を獲得した状態である。しかし、肝星細胞はマウスやラットから単離して培養するだけで、すなわち、これらの initiation factor を添加しなくても、自然に収縮力やコラーゲン産生能が亢進した活性化状態へと形質転換する「spontaneous activation (自然活性)」という現象が古くから知られている。従って、外因性刺激とは異なる未知の initiation 因子の存在が考えられた。我々は、正常肝では肝星細胞が肝細胞と接着結合を形成していること、および、障害時にはその接着結合が消失することなどの構造変化を電子顕微鏡で観察していた。そこで、これらの形態変化が肝星細胞活性化の initiation に何らかの関わりがあるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

今回、我々は障害肝における組織構造変化自体が肝星細胞活性化の initiation であると仮説し、その証明を目的とした。

また、肝臓の組織環境を模倣し、静止期の肝星細胞を維持する培養系を開発することで、特に肝星細胞の初期活性化を引き起こすメカニズムを解明することを目的とした。

3. 研究の方法

肝星細胞が肝細胞と構成している接着結合の構成分子を確認するために、主要な接着分子であるカドヘリングループの発現をウエスタンブロットおよびフローサイトメトリーで確認した。同定されたカドヘリンのマウス肝臓における発現を免疫電顕で確認した。

また、ヒト肝星細胞株 HHSteC 細胞に、同定されたカドヘリンを強制発現させた上でスフェロイド培養し、生体内におけるカドヘリンを介した接着結合形成を模倣し、肝星細胞が自然活性を起こさない培養系の構築を試みた。

4. 研究成果

肝星細胞 肝細胞間接着結合を担っている分子の同定を試みた。これまで、肝星細胞は間葉系細胞であるにも関わらず上皮系細胞が発現する Epithelial cadherin (E-カドヘリン)を発現していることが示唆されていたが、接着結合部位の詳細な発現検討は行われていなかった。そこで E-カドヘリンに対する免疫染色を行い電子顕微鏡下で観察すると、肝星細胞 肝細胞接着部位に E-カドヘリン陽性反応が確認できた。

次に E-カドヘリンを介した肝細胞との接着結合消失がどのようなメカニズムで肝星細胞活性化の initiation factor として働くのかを調べた。上皮系細胞同士が接着することで増殖・分化が制御される contact inhibition という現象がよく知られているが、このメカニズムは E-カドヘリン同士が接着すると核内で転写因子として働いていた YAP/TAZ がリン酸化され細胞質内に移行し分解されることである。本現象も contact inhibition に類似した現象が起こっているのではないかと考えた。四塩化炭素投与 12 時間後あるいは未処置のマウスから肝星細胞を単離し解析したところ、四塩化炭素投与マウス由来肝星細胞で YAP/TAZ、特に TAZ の発現が未処置マウス由来肝星細胞に比べ亢進した。また、TAZ の活性に伴って細胞関連分子の発現も上昇していた。次に HHSteC 細胞にプラスミドを用いて TAZ を強制発現したところ活性化肝星細胞関連分子の発現が増強し、TAZ が肝星細胞活性化を直接制御していること

がわかった。

次にマウスから単離した肝星細胞(単離後数日間は E-カドヘリンを発現しているがその後自然活性のため消失する)を E-カドヘリンをコートした dish に播種し、E-カドヘリン同士の間接結合を再現した。すると未処理 dish での培養に比べ、E-カドヘリンコート dish で培養された肝星細胞の方が TAZ 発現および活性化マーカーの発現が抑制された。さらに、別の実験系としてマウス由来肝星細胞をスフェロイド培養することで E-カドヘリン接着を再現し、その培養液中に抗 E-カドヘリン中和抗体を添加して接着結合を阻害すると、YAP/TAZ が転写制御している CTGF や ACTA2 の発現が増加した。次にヒト肝星細胞株でも同様の実験を行った。HHStcC 細胞は胎児から単離した初代培養肝星細胞であるが、継代をえているため、実験に使用するときには既に E-カドヘリン発現を失っている。この HHStcC 細胞に E-カドヘリンを強制発現させてスフェロイド培養し接着結合を再現するとやはり肝星細胞の活性化を抑制した。

以上のことから、肝星細胞は正常時には E-カドヘリンを介した接着結合が TAZ の発現を抑制することで静止期の状態を維持していると考えられた。一方、肝障害時における接着結合消失が TAZ の発現増強を介して活性化の initiation factor として機能することが示唆された。

現在、多くの肝星細胞研究ではヒトの初代培養肝星細胞である HHStcC 細胞が用いられている。しかし上述の通り、HHStcC 細胞は幾度もの継代を経たものが販売されているため、すでに自然活性によって E-カドヘリンの発現が消失している。すなわち、一般的な肝星細胞活性抑制研究はすでに initiation stage から perpetuation stage へ移行した段階を対象とした研究であると考えられる。しかし、未だ有効な肝星細胞活性抑制剤が開発されていないことを鑑みると、肝星細胞の活性抑制は initiation stage をターゲットとする必要があると言える。本研究期間で我々が開発した、E-カドヘリンを介した接着結合を再現した培養方法を用いれば、肝星細胞活性化の initiation stage を対象とした研究を行うことが可能であり、新たな肝星細胞活性抑制剤候補分子の創出を介して、アンメットメディカルニーズである肝硬変の治療へ貢献することが期待できる。また本研究によって肝類洞構造の一端が解明に成功したので、将来的な人工肝の開発に重要な基礎データを集積できたと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Urushima H, Matsubara T, Miyakoshi M, Kimura S, Yuasa H, Yoshizato K, Ikeda K.	4. 巻 324
2. 論文標題 Hypo-osmolarity induces apoptosis resistance via TRPV2-mediated AKT-Bcl-2 pathway.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	6. 最初と最後の頁 G219-G230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpgi.00138.2022.	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 Huu Hoang T, Sato-Matsubara M, Yuasa H, Matsubara T, Thuy LTT, Ikenaga H, Phuong DM, Hanh NV, Hieu VN, Hoang DV, Hai H, Okina Y, Enomoto M, Tamori A, Daikoku A, Urushima H, Ikeda K, Dat NQ, Yasui Y, Shinkawa H, Kubo S, Yamagishi R, Ohtani N, Yoshizato K, Gracia-Sancho J, Kawada N.	4. 巻 8(39)
2. 論文標題 Cancer cells produce liver metastasis via gap formation in sinusoidal endothelial cells through proinflammatory paracrine mechanisms.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Adv.	6. 最初と最後の頁 eabo5525.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abo5525.	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 Kawamura E, Matsubara T, Daikoku A, Deguchi S, Kinoshita M, Yuasa H, Urushima H, Odagiri N, Motoyama H, Kotani K, Kozuka R, Hagihara A, Fujii H, Uchida-Kobayashi S, Tanaka S, Takemura S, Iwaisako K, Enomoto M, Taguchi YH, Tamori A, Kubo S, Ikeda K, Kawada N.	4. 巻 12(12)
2. 論文標題 Suppression of intrahepatic cholangiocarcinoma cell growth by SKI via upregulation of the CDK inhibitor p21.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio.	6. 最初と最後の頁 2122-2135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.13489	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 Urushima Hayato, Yuasa Hideto, Matsubara Tsutomu, Kuroda Noriyuki, Hara Yaiko, Inoue Kouji, Wake Kenjiro, Sato Tetsuji, Friedman Scott L., Ikeda Kazuo	4. 巻 191
2. 論文標題 Activation of Hepatic Stellate Cells Requires Dissociation of E-Cadherin?Containing Adherens Junctions with Hepatocytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 438 ~ 453
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2020.12.007	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 Yoshizato Katsutoshi, Taira Toshio, Sato-Matsubara Misako, Sekiguchi Shizuko, Yabunaka Yoriko, Kira Yukimi, Ohashi Tetsu, Daikoku Atsuko, Ofusa Ken, Kadono Chiho, Oikawa Daisuke, Matsubara Tsutomu, Nakagama Yu, Kido Yasutoshi, Tokunaga Fuminori, Ikeda Kazuo, Kaneko Akira, Kawada Norifumi	4. 巻 172
2. 論文標題 Cloaking the ACE2 receptor with salivary cationic proteins inhibits SARS-CoV-2 entry	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 205 ~ 216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvac054	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 Okina Yoshinori, Sato-Matsubara Misako, Kido Yasutoshi, Urushima Hayato, Daikoku Atsuko, Kadono Chiho, Nakagama Yu, Nitahara Yuko, Hoang Truong Huu, Thuy Le Thi Thanh, Matsubara Tsutomu, Ohtani Naoko, Ikeda Kazuo, Yoshizato Katsutoshi, Kawada Norifumi	4. 巻 38
2. 論文標題 Nitric oxide derived from cytoglobin-deficient hepatic stellate cells causes suppression of cytochrome c oxidase activity in hepatocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Antioxidants & Redox Signaling	6. 最初と最後の頁 463-479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ars.2021.0279	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 -

〔学会発表〕 計42件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 池田一雄
2. 発表標題 基調講演「肝星細胞研究：今昔」
3. 学会等名 第36回肝類洞壁細胞研究会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上喜来々、松原三佐子、松原勤、宇留島隼人、湯浅秀人、大黒敦子、池田一雄、吉里勝利、鈴木孝幸、河田則文
2. 発表標題 肝細胞膜による肝星細胞活性化抑制作用
3. 学会等名 第36回肝類洞壁細胞研究会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 湯浅秀人、宇留島隼人、松原勤、池田一雄
2. 発表標題 肝星細胞の微小突起形成におけるCdc42の役割について
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 樋口萌、松原勤、湯浅秀人、宇留島隼人、池田一雄
2. 発表標題 アセトアミノフェン誘発急性肝炎におけるC/EBP homologous proteinの役割
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 湯浅秀人、宇留島隼人、松原勤、池田一雄
2. 発表標題 肝星細胞の微小突起形成機構について
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 Hayato Urushima, Tsutomu Matsubara, Gu Qiongya, Atsuko Daikoku, Chiho Kadono, Hideto Yuasa, Kazuo Ikeda
2. 発表標題 AHCC inhibited hepatic stellate cells activation by induction of cytoglobin expression through Toll-like receptor 2-JNK pathway and suppressed liver fibrosis
3. 学会等名 The 31st Annual Meeting of International Congress on Nutrition and Integrative Medicine (国際学会)
4. 発表年 2023年

1 . 発表者名 Qiongya Gu, Hayato Urushima, Chiho Kadono, Atsuko Daikoku, Hideto Yuasa, Tsutomu Matsubara, Kazuo Ikeda
2 . 発表標題 Hepatocyte Regeneration-Promoting Effects of AHCC in a Partial Hepatectomy Model
3 . 学会等名 The 31st Annual Meeting of International Congress on Nutrition and Integrative Medicine (国際学会)
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Hideto Yuasa, Hayato Urushima, Tsutomu Matsubara, Kazuo Ikeda
2 . 発表標題 Induction of apoptosis in hepatocellular carcinoma-derived cells by Oligonol, a low-molecular-weight polyphenol derived from lychee fruit
3 . 学会等名 The 31st Annual Meeting of International Congress on Nutrition and Integrative Medicine (国際学会)
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Vu Thai Hung, Tsutomu Matsubara, Atsuko Daikoku, Miku Ando, Chiho Kadono, Moe Higuchi, Hideto Yuasa, Hayato Urushima, Kazuo Ikeda
2 . 発表標題 Gene Expression Analysis Related to Pathological Changes in Non-alcoholic Steatohepatitis
3 . 学会等名 第1回複雑生命系秩序懇談会総会
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Nguyen Duc Vien, Tsutomu Matsubara, Atsuko Daikoku, Miku Ando, Chiho Kadono, Moe Higuchi, Hikaru Nakai, Hideto Yuasa, Hayato Urushima, Kazuo Ikeda
2 . 発表標題 Aged-Related Changes in Hepatic Mesenchymal Cells (HMCs)
3 . 学会等名 第1回複雑生命系秩序懇談会総会
4 . 発表年 2023年

1. 発表者名 井上 喜来々、松原 三佐子、松原 勤、宇留島 隼人、湯浅 秀人、大黒 敦子、池田 一雄、吉里 勝利、河田 則文、鈴木孝幸
2. 発表標題 非アルコール性脂肪肝炎の病態変化に関連した因子の探索
3. 学会等名 第30回肝細胞研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中居 暉、松原 勤、高田 さゆり、安藤 美玖、宇留島 隼人、湯浅 秀人、池田 一雄
2. 発表標題 老化肝星細胞におけるERKリン酸化亢進の意義
3. 学会等名 第30回肝細胞研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川村 悦史、松原 勤、大黒 敦子、武藤 芳美、小田桐 直志、元山 宏行、小谷 晃平、小塚 立蔵、萩原 淳司、藤井 英樹、打田 佐和子、榎本 大、池田 一雄、河田 則文
2. 発表標題 肝内胆管癌の臨床検体から抽出したmicroRNA-3648と癌抑制遺伝子SKIの関係
3. 学会等名 第45回日本肝臓学会西部会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宇留島隼人、松原勤、湯浅秀人、大黒敦子、Gu Qiongya、Hung Vu Thai、Nguyen Duc Vien、安藤美玖、中居暉、池田一雄
2. 発表標題 増殖様式が異なるHepG2細胞2系統間の遺伝子発現比較と肝機能改善剤スクリーニングシステムの構築
3. 学会等名 第37回肝類洞壁細胞研究会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 辜 瓊雅、宇留島 隼人、松原 勤、湯浅 秀人、大黒 敦子、Hung Vu Thai、Nguyen Duc Vien、安藤 美玖、中居 暉、池田 一雄
2. 発表標題 肝細胞脂質代謝におけるプリオンの機能解析
3. 学会等名 第37回肝類洞壁細胞研究会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中居 暉、松原 勤、宇留島 隼人、湯浅 秀人、池田 一雄
2. 発表標題 老化肝星細胞におけるERKリン酸化亢進とSMAD4発現抑制の分子機序解明
3. 学会等名 第37回肝類洞壁細胞研究会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 湯浅 秀人、宇留島 隼人、大黒 敦子、松原 勤、池田 一雄
2. 発表標題 活性型肝星細胞の生体内における三次元的構造解析
3. 学会等名 第129回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大黒 敦子、松原 勤、松原 三佐子、湯浅 秀人、宇留島 隼人、河田 則文、池田 一雄
2. 発表標題 肝線維化におけるLawsone結合タンパク質の同定ならびに機能解析
3. 学会等名 129回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Vu Thai Hung、松原 勤、大黒 敦子、安藤 美玖、湯浅 秀人、宇留島 隼人、池田一雄
2. 発表標題 Unveiling of Epithelial Membrane Protein 1 function in Nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 129回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nguyen Duc Vien、松原 勤、安藤 美玖、大黒 敦子、中居 暉、湯浅 秀人、宇留島 隼人、池田 一雄
2. 発表標題 CHOP-Mediated FOS Expression Can Be Involved In Protection Against Acetaminophen-Induced Liver Injury
3. 学会等名 129回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Etsushi Kawamura, Tsutomu Matsubara, Naoshi Odagiri, Kohei Kotani, Atsuko Daikoku, Chiho Kadono, Hideto Yuasa, Ritsuzo Kozuka, Atsushi Hagihara, Hideki Fujii, Sawako Uchida-Kobayashi, Takeshi Izawa, Masaru Enomoto, Kazuo Ikeda, Norifumi Kawada
2. 発表標題 Search for genes involved in proliferation of intrahepatic cholangiocarcinoma using clinical samples
3. 学会等名 The 33rd Annual Meeting of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松原 勤、大黒 敦子、松原 三佐子、湯浅 秀人、宇留島 隼人、河田 則文、池田 一雄
2. 発表標題 LawsoneはYAPシグナルを減弱することで肝線維化を抑制する
3. 学会等名 第144回日本薬学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Vu Thai Hung、松原勤、大黒敦子、安藤美玖、門野千穂、樋口萌、湯浅秀人、宇留島隼人、池田一雄
2. 発表標題 Gene expression analysis related to pathological changes in non-alcoholic steatohepatitis
3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大黒敦子、松原勤、松原三佐子、湯浅秀人、宇留島隼人、河田則文、池田一雄
2. 発表標題 Lawsoneが示す抗線維化作用機序の解明
3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nguyen Duc Vien、松原勤、大黒敦子、安藤美玖、門野千穂、中居暉、湯浅秀人、宇留島隼人、池田一雄
2. 発表標題 Age-related changes in hepatic mesenchymal cells
3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 湯浅秀人、太田啓介、大黒敦子、宇留島隼人、松原勤、池田一雄
2. 発表標題 電子顕微鏡を用いた肝類洞壁構成細胞の三次元的構造解析
3. 学会等名 第36回肝類洞壁細胞研究会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Huu Hoang Truong、松原三佐子、湯浅秀人、Le Thi Thanh Thuy、松原勤、池田一雄、吉里勝利、河田則文
2. 発表標題 肝転移におけるがん細胞 肝類洞内皮細胞相互作用機構の解明
3. 学会等名 第36回肝類洞壁細胞研究会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上喜来々、松原三佐子、松原勤、宇留島隼人、湯浅秀人、大黒敦子、池田一雄、吉里勝利、鈴木孝幸、河田則文
2. 発表標題 肝細胞膜による肝星細胞活性化抑制作用
3. 学会等名 第36回肝類洞壁細胞研究会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上喜来々、松原三佐子、松原勤、宇留島隼人、湯浅秀人、大黒敦子、池田一雄、吉里勝利鈴木孝幸、河田則文
2. 発表標題 肝細胞と肝星細胞との細胞膜を介した直接的なクロストーク
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上喜来々、松原三佐子、松原勤、宇留島隼人、湯浅秀人、大黒敦子、池田一雄、吉里勝利、河田則文
2. 発表標題 肝細胞膜による肝星細胞の脱活性化機構の解明
3. 学会等名 第29回日本門脈圧亢進症学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大黒敦子、松原勤、松原三佐子、湯浅秀人、宇留島隼人、河田則文、池田一雄
2. 発表標題 抗線維化薬としてのLawsoneの評価と作用機序の解明
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 井上喜来々、松原三佐子、松原勤、宇留島隼人、湯浅秀人、大黒敦子、池田一雄、吉里勝利鈴木孝幸、河田則文
2. 発表標題 肝細胞の肝星細胞活性化抑制作用における肝細胞膜の重要性
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 Hayato Urushima, Hideto Yuasa, Tsutomu Matsubara, and Kazuo Ikeda
2. 発表標題 AHCCⓇ inhibited hepatic stellate cells activation and suppressed liver fibrosis progression via induction of cytoglobin
3. 学会等名 The 30st Annual Meeting of International Congress on Nutrition and Integrative Medicine (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hideto Yuasa, Hayato Urushima, Tsutomu Matsubara, Kazuo Ikeda
2. 発表標題 Oligonol, a standardized oligomerized-polyononol from Litchi chinensis fruit extract, increases E-cadherin expression in hepatocyte
3. 学会等名 The 30st Annual Meeting of International Congress on Nutrition and Integrative Medicine
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松原勤、大黒敦子、池田一雄
2. 発表標題 肝硬変治療薬を目指した化合物スクリーニングとその分子機序解析
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 宇留島隼人、和氣健二郎、湯浅秀人、松原勤、池田一雄
2. 発表標題 肝星細胞の活性化時における上皮-間葉転換と機能変化との相関
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 湯浅秀人、宇留島隼人、松原勤、池田一雄
2. 発表標題 肝星細胞の微小突起形成におけるCdc42の役割について
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 樋口萌、松原勤、湯浅秀人、宇留島隼人、池田一雄
2. 発表標題 アセトアミノフェン誘発急性肝炎におけるC/EBP homologous proteinの役割
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 翁良徳、松原三佐子、宇留島隼人、松原勤、池田一雄、吉里勝利、河田則文
2. 発表標題 Cytoglobin欠損マウスの肝星細胞に由来する一酸化窒素は肝細胞のミトコンドリア機能障害を引き起こす
3. 学会等名 第35回肝類洞壁細胞研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 湯浅秀人、宇留島隼人、松原勤、池田一雄
2. 発表標題 肝星細胞の微小突起形成機構について
3. 学会等名 第35回肝類洞壁細胞研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宇留島隼人 松原勤 湯浅秀人 和氣健二郎 池田一雄
2. 発表標題 上皮 - 間葉転換に着目した新規肝星細胞脱活性化候補化合物の探索
3. 学会等名 第35回肝類洞壁細胞研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 和氣健二郎、宇留島隼人、湯浅秀人、松原勤、池田一雄
2. 発表標題 肝星細胞と肝実質細胞との相関関係
3. 学会等名 第35回肝類洞壁細胞研究会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Jordi Gracia-Sancho BSc PhD 編集	4. 発行年 2024年
2. 出版社 Academic Press	5. 総ページ数 562
3. 書名 Sinusoidal Cells in Liver Diseases: Role in their Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment	

〔産業財産権〕

〔その他〕

https://www.omu.ac.jp/med/1kaibou/

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	松原 勤 (Matsubara Tsutomu) (20628698)	大阪公立大学・大学院医学研究科・准教授 (24405)	
研究分担者	宇留島 隼人 (Urushima Hayato) (90755745)	大阪公立大学・大学院医学研究科・講師 (24405)	

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
---------	---------