

令和 6 年 6 月 5 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：21K07968

研究課題名(和文) 肝星細胞活性化における不可逆的スイッチ機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of irreversible switch mechanism in hepatic stellate cell activation

研究代表者

松原 三佐子 (Matsubara, Misako)

大阪公立大学・大学院獣医学研究科 准教授

研究者番号：00635120

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)：サイトグロビン(CYGB)欠損マウスは、野生型マウスよりも自然発生的に発がんしやすいことが報告されている。申請者は、肝星細胞(HSC)の活性化スイッチ機構が存在し、それがHSCの持続的かつ不可逆的な活性化を引き起こし、肝硬変や肝がんの難治性につながるという仮説に基づいて研究を行ってきた。本研究では、CYGB欠損マウスを用いて、活性化HSCから過剰に放出された一酸化窒素(NO)が肝細胞内のミトコンドリアの活動を阻害し、活性酸素種の蓄積を引き起こすことを実証した。これは、HSC内のCYGBのNOジオキシゲナーゼ活性が肝細胞機能の維持に必須であることを示している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝硬変は我が国の肝硬変患者は、B型やC型の肝炎ウイルス感染、生活習慣に伴う非アルコール性脂肪性肝疾患(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)などを原因とし40万人に達する。そのため、活性化肝星細胞(HSC)を標的とした新規治療法の開発が急務である。本研究は、活性化HSCにおける持続的なHSC活性化の仕組みと肝線維化進展への関与および隣接する肝細胞への影響を調べることを目的とする。今回の研究で得られる成果は肝臓だけでなく他臓器の組織修復機構の維持や破綻・線維化反応の解明やその治療法開発につながる。

研究成果の概要(英文)：It has been reported that cytoglobin (CYGB)-deficient mice are more susceptible to spontaneous carcinogenesis than wild-type mice. The applicant has conducted research based on the hypothesis that there exists an activation switch mechanism in hepatic stellate cells (HSCs) that causes persistent and irreversible activation of HSCs, leading to the intractability of liver cirrhosis and liver cancer. In this study, using CYGB-deficient mice, we demonstrated that excessive nitric oxide (NO) released from activated HSCs inhibits mitochondrial activity in hepatocytes and causes the accumulation of reactive oxygen species. This indicates that the NO dioxygenase activity of CYGB in HSCs is essential for maintaining hepatocyte function.

研究分野：分子生物学

キーワード：活性化肝星細胞 サイトグロビン 一酸化窒素 酸化ストレス 肝細胞 線維化

## 1. 研究開始当初の背景

肝硬変は、慢性的な損傷による過剰な結合組織沈着（線維化）により惹起され、癒痕化と硬化および実質肝細胞の喪失による肝機能障害を特徴とする難治性疾患であり、有効な治療法がない。障害肝では肝星細胞（HSC）が活性化し線維化の発症に主導的役割を果たしている。しかし、ウイルス除去後、肝硬変が改善するケース（21.8%）と増悪するケース（27.4%）が報告されており [GastroHep 2020;2:39–48.]、病因が排除されても肝硬変が進行する分岐点（Point of no return）が存在すると考えられている。

私たちは肝臓では HSC のみに発現するサイトグロビン（CYGB）に着目し、Fibroblast Growth Factor-2 が JNK-cJUN シグナルを介して CYGB 遺伝子発現を誘導することで HSC の活性化を抑制することを明らかにし [J Biol Chem 2017;292:18961. 特許 26675150]、さらに、肝硬変患者で観察される CYGB タンパク質量の低下が、TGFβ-Smad2-SP3 経路で CYGB 遺伝子発現が減弱した結果であることを示した [J Hepatol 2020;73:p882-895.]。この研究過程で、肝硬変の前疾患である非アルコール性脂肪肝炎で、CYGB タンパク質量の低下が活性化した HSC 内の活性酸素種（ROS）が蓄積することにより DNA 損傷が惹起され、HSC 活性化の継続・維持に寄与することを見出した。また、老齢 Cygb 欠損マウス（Cygb-KO）は肝臓を含む多臓器に線維化腫瘍を自然発症し、[Sci Rep 2016;5:6:24990.]種々の肝疾患モデルでも Cygb-KO は野生型に比べ線維化が促進される[Proc Jpn Acad B 2016;92:77-97.]。さらに、CYGB が ROS スカベンジャー作用を有すること[Clin Mol Hepatol 2020;26:280-293.]や Cygb が欠損した HSC では、TGFβ による DNA 修復機構の抑制が野生型より促進されることがわかっている（未発表データ）。これらの研究結果を元に、私は、ROS で誘発される DNA 損傷が HSC 活性化の不可逆的なスイッチを惹起し、肝硬変の Point of no return を生むと考えた。

## 2. 研究の目的

申請者は、TGFβ が HSC を活性化する分子機序解析で、CYGB 欠損等で活性酸素種（ROS）の恒常性維持が破綻した HSC が持続的な HSC 活性化を呈することを明らかにした。本研究では、HSC 活性化が持続的かつ不可逆的になる HSC 活性化スイッチ機構があり、それが肝硬変の難治性に繋がっていると考え、Cygb-KO マウスを用いて、HSC の DNA 損傷が不可逆的なスイッチを惹起するのか、持続する HSC 活性化が肝細胞（Hep）や肝類洞内皮細胞など周囲に影響するのかを明らかにし、肝硬変の分子病態を理解することを目的とした。

## 3. 研究の方法

Cygb-KO マウスは持続的 HSC 活性化が起きているため、活性化 HSC による Hep の変化を調べる有益なツールである。そこで、Cygb-KO マウスの肝臓からミトコンドリア（90%以上が Hep 由来）を採取し、ミトコンドリア呼吸鎖に関わる NADH Oxidase の活性を測定する。Hep 由来のミトコンドリアを採取し、HSC-CYGB の有無による Hep への影響を観察する。生後 12 週目のマウス肝臓より密度勾配遠心法を用いてミトコンドリアを採取する。ミトコンドリアの呼吸鎖（複合体 I-V）に関わる酵素活性を分光光度計で測定する。さらに、Cygb-KO および野生型肝臓の一酸化窒素（NO）を含む ROS レベルを測定し、Hep のミトコンドリア活性との関与を詳細に調べる。

チオアセトアミド (TAA) によって肝線維症が誘発されたマウスの脾臓に肝がん細胞 (hepa1-6,  $2 \times 10^6$  cells) を注射し、肝臓への腫瘍形成能を調べた。

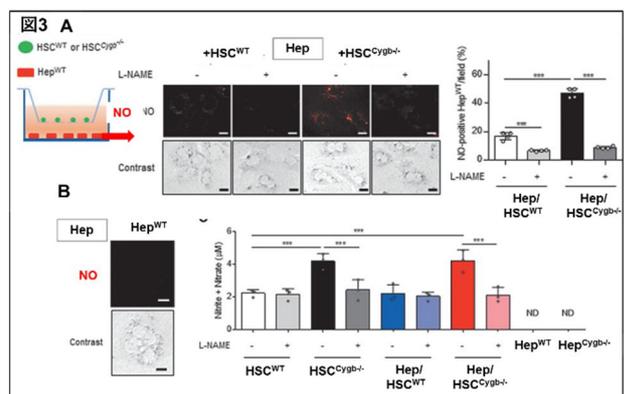
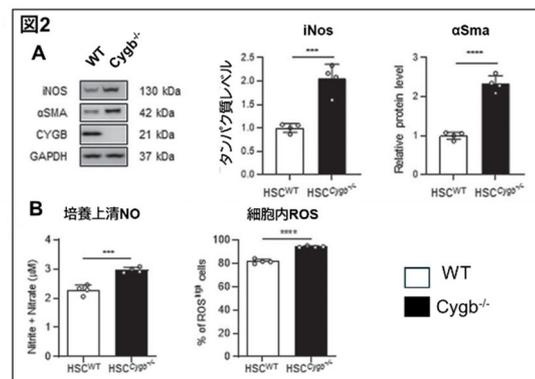
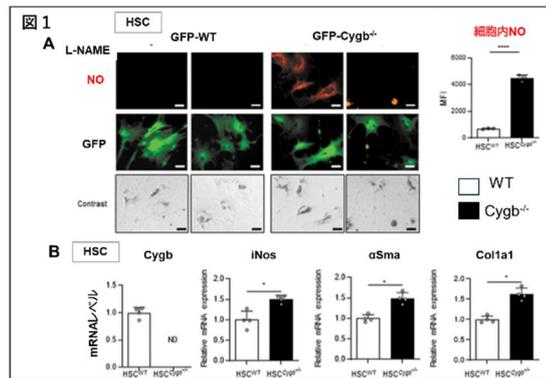
#### 4. 研究成果

CYGB の既知の NO ジオキシゲナーゼ (NOD) 活性 (Zhou et al, 2017) を考慮して、NO 特異的蛍光プローブのジアミノノロダミン-4M アセトキシメチルエステル (DAR-4MAM) を使用して、初代マウス HSC の細胞内 NO レベルを調べた。以下、野生型 (WT) および *Cygb*-KO (*Cygb*<sup>-/-</sup>) マウスから単離された HSC を、それぞれ HSC<sup>WT</sup> および HSC<sup>*Cygb*<sup>-/-</sup></sup> と称する。初代マウス HSC ( $1.5 \times 10^5$  細胞

/mL) をコラーゲンでコーティングした培養皿に播種し、3 mM 一酸化窒素合成酵素 (NOS) 阻害剤である Ng-ニトロ-L-アルギニン メチルエステル塩酸塩 (L-NAME) の存在下または非存在下で 72 時間インキュベートした。NO 特異的シグナルは HSC<sup>*Cygb*<sup>-/-</sup></sup> では観察されたが、HSC<sup>WT</sup> では観察されなかった。また、L-NAME で処理した HSC<sup>*Cygb*<sup>-/-</sup></sup> では NO レベルが有意に減少した (図 1A)。HSC<sup>*Cygb*<sup>-/-</sup></sup> では、HSC 活性化マーカーと並行して、HSC<sup>WT</sup> と比較して誘導性 NO シンターゼ (iNOS) mRNA の 1.7 倍の増加を示した (図 1B)。

さらに、HSC<sup>*Cygb*<sup>-/-</sup></sup> における iNOS および SMA のタンパク質発現も、HSC<sup>WT</sup> と比較して、それぞれ 2 倍および 2.3 倍増加した (図 2A)。培地中の NO 濃度は、HSC<sup>WT</sup> と比較して HSC<sup>*Cygb*<sup>-/-</sup></sup> では 1.3 倍増加した (図 2B)。また、細胞内 ROS も HSC<sup>*Cygb*<sup>-/-</sup></sup> で有意に増加した (図 2C)。これらの結果から、HSC によって蓄積された大量の NO が細胞外に放出され、隣接する Hep に悪影響を与える可能性があると考えた。

次に、HSC 由来の NO が隣接する Hep に拡散するかどうかを調べた。以下、WT および *Cygb*<sup>-/-</sup> マウスから単離された Hep をそれぞれ Hep<sup>WT</sup> および Hep<sup>*Cygb*<sup>-/-</sup></sup> と称する。*In vivo* の微小環境を模倣するために、HSC<sup>WT</sup> または HSC<sup>*Cygb*<sup>-/-</sup></sup> を Hep<sup>WT</sup> とともにインサートで培養する共培養システムを用いた。72 時間の前培養後、HSC 含有インサート ( $1.0 \times 10^5$  細胞/mL) をリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) で洗浄し、Hep<sup>WT</sup> ( $0.5 \times 10^5$  細胞/mL) を含むウェルに移した。48 時間後、NO 陽性 Hep<sup>WT</sup> 細胞の割合は、HSC<sup>WT</sup> と共培養した Hep<sup>WT</sup> と比較して、HSC<sup>*Cygb*<sup>-/-</sup></sup> と共培養した Hep<sup>WT</sup> では 2.8 倍に有意に増加した (図 3A)。さらに、HSC を L-NAME (3mM) で前処理すると、共培養した Hep<sup>WT</sup> での NO



を抑制した。さらに、HSC を L-NAME (3mM) で前処理すると、共培養した Hep<sup>WT</sup> での NO

蓄積が減弱された。NO 陽性細胞は Hep<sup>WT</sup> 単培養では検出されなかった。NO レベルは、HSC<sup>WT</sup> 単培養培地と比較して、HSC<sup>Cygb<sup>-/-</sup></sup> 培養培地で 1.9 倍増加し、Hep<sup>WT</sup> と HSC<sup>Cygb<sup>-/-</sup></sup> の共培養からの培地でも 1.9 倍増加した。NO は Hep<sup>WT</sup> または HSC<sup>Cygb<sup>-/-</sup></sup> の単培養の培地には検出されなかった (図 3B)。

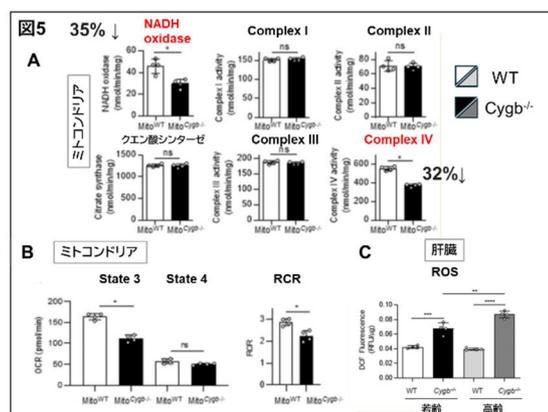
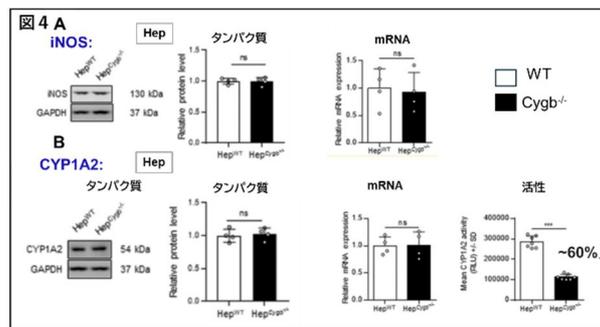
iNOS のタンパク質および mRNA レベルは両方とも、Hep<sup>WT</sup> と Hep<sup>Cygb<sup>-/-</sup></sup> の間で変化しなかった (図 4A)。Cygb が欠損した HSC では iNOS の mRNA およびタンパク質レベルでの増加に伴い NO の蓄積と培養上清中の NO レベルが上がっているのに対し Hep では変化がなかったことから、微小環境模倣系において隣接する Hep<sup>WT</sup> に移動する可能性が示された。

そこで、HSC から放出された NO が Hep 内でその生物学的活性を保持していることを確認するために、我々は、NO によって直接標的とされることが知られているシトクロム P450 1A2 (CYPIA2) 酵素の活性を測定した (nakano et al, 1996; Stadler et al, 1994)。CYPIA2 のタンパク質レベルも mRNA レベルも、Hep<sup>WT</sup> と Hep<sup>Cygb<sup>-/-</sup></sup> との間で差がなかったが、CYPIA2 活性は、Hep<sup>WT</sup> と比較して、Hep<sup>Cygb<sup>-/-</sup></sup> では 2.5 倍に有意に減弱した (図 4B)。これらの結果は、Hep<sup>Cygb<sup>-/-</sup></sup> に蓄積された過剰な NO が細胞外に放出されて Hep に輸送され、結果として CYPIA2 活性が抑制されたことを示唆した。

NO は O<sub>2</sub> に対するミトコンドリア シトクロム C オキシダーゼ (CcO) のよく知られた競合阻害剤であるため (Brookes et al, 2003; Brown, 2001)、WT および Cygb<sup>-/-</sup> の肝臓から分画されたミトコンドリアの電子伝達鎖 (ETC) 機能を評価した。Mito<sup>Cygb<sup>-/-</sup></sup> におけるニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NADH) オキシダーゼ活性と複合体 IV の CcO 活性が、Mito<sup>WT</sup> と比較して、それぞれ

35% と 32% 大幅に減衰することを明らかにした。対照的に、複合体 I (NADH-ユビキノン酸化還元酵素)、II (コハク酸ユビキノン酸化還元酵素)、および III (ユビキノール - シトクロム c 酸化還元酵素) の比活性は、Mito<sup>WT</sup> と Mito<sup>Cygb<sup>-/-</sup></sup> の間で同レベルであった (図 5A)。そこで、State 3/State 4 呼吸および呼吸制御比 (RCR) についてミトコンドリア呼吸鎖活性を分析した。結果、State 3 の呼吸は Mito<sup>WT</sup> と比較して Mito<sup>Cygb<sup>-/-</sup></sup> で大幅に減少したが、State 4 の呼吸は Mito<sup>WT</sup> と Mito<sup>Cygb<sup>-/-</sup></sup> の間で変化しなかった。さらに、RCR は Mito<sup>WT</sup> と比較して、Mito<sup>Cygb<sup>-/-</sup></sup> で大幅に減少した (図 5B)。これらの結果から、CYGB が欠損した HSC によって放出される過剰な NO が Hep の CcO 活性を阻害すると考えられた。

最後に、我々のデータをさらに裏付けるために、WT および Cygb-KO マウスの肝臓組織における細胞内 ROS 蓄積を調べた。8~12 週齢および 42~45 週齢のマウスは、それぞれ若齢マウスおよび高齢マウスと呼ばれる。ROS レベルは、若齢 WT マウスと比較して、若齢 Cygb-KO マウスで 1.6 倍増加した。さらに、高齢の Cygb-KO マウスは、高齢の WT マウスと比較して 2.3 倍、若齢 Cygb-KO マウスと比較して 1.4 倍有意に高い細胞内 ROS 蓄積を示した



(図 5C)。

本研究は、CYGB を欠損した HSC から放出される NO 画分が Hep の CcO 酵素を阻害し、その後のプロトン漏出と ROS 蓄積を引き起こすことを示した。これは、CYGB の NOD 活性が Hep を健康に保つために不可欠であることを示している。CYGB 発現による相補的な NOD 活性は、酸化ストレスとニトロソ化ストレスの両方を特徴とする疾患において新規の治療効果をもたらす可能性がある、として報告した( Okina Y, Sato-Matsubara M, et al. Antioxid Redox Signal. March 2023; 38(7-9): 463–479. )

活性化 HSC から過剰に放出する NO や ROS が HSC および隣接する Hep の DNA 損傷を惹起することも十分に考えられた。さらに、ヒト非アルコール性肝炎における線維化進行に伴い、HSC の CYGB 発現が減少することもわかっている。そこで申請者は、活性化が肝細胞に及ぼす影響を調べるために、肝臓がん-肝線維化マウスモデルを用いて腫瘍 RNA からの網羅的な遺伝子発現解析を実施した。チオアセトアミドによって肝線維症が誘発されたマウスの脾臓に肝がん細胞 (hepa1-6,  $2 \times 10^6$  cells) を注射し、肝臓への腫瘍形成能を調べた。その結果、肝線維化群では対照群(生理食塩水)に比べて腫瘍の生着が促進・増大し、DNA 損傷関連遺伝子群の発現が増加した。その中でも、Poly (ADP-ribose) polymerase 1 (PARP-1) と協同し塩基除去修復に関わるタンパク質が顕著に増加した。そこで、我々は肝がん患者臨床検体を用いた比較免疫組織化学を行い、動物モデルの結果を検証している。さらに、周辺の腫瘍微小環境関連細胞である免疫細胞およびがん関連線維芽細胞についても調査する予定である。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Minh Phuong Dong, Le Thi Thanh Thuy, Dinh Viet Hoang, Hoang Hai, Truong Huu Hoang, Misako Sato-Matsubara, Vu Ngoc Hieu, Atsuko Daikoku, Ngo Vinh Hanh, Hayato Urushima, Ninh Quoc Dat, Sawako Uchida-Kobayashi, Masaru Enomoto, Naoko Ohtani, Akihiro Tamori, Norifumi Kawada,	4. 巻 192
2. 論文標題 Soluble immune checkpoint protein CD27 is a novel prognostic biomarker of HCC development in HCV-SVR patients.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The American journal of pathology	6. 最初と最後の頁 1379-1396
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/hep.31752.	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 Katsutoshi Yoshizato, Toshio Taira, Misako Sato-Matsubara, Shizuko Sekiguchi, Yoriko Yabunaka, Yukimi Kira, Tetsu Ohashi, Atsuko Daikoku, Ken Ofusa, Chiho Kadono, Daisuke Oikawa, Tsutomu Matsubara, Yu Nakagama, Yasutoshi Kido, Fuminori Tokunaga, Kazuo Ikeda, Akira Kaneko, Norifumi Kawada	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 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 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 Dinh Viet Hoang, Le Thi Thanh Thuy, Hoang Hai, Vu Ngoc Hieu, Kenjiro Kimura, Daisuke Oikawa, Yoshihiro Ikura, Ninh Quoc Dat, Truong Huu Hoang, Misako Sato-Matsubara, Minh Phuong Dong, Ngo Vinh Hanh, Sawako Uchida-Kobayashi, Fuminori Tokunaga, Shoji Kubo, Naoko Ohtani, Katsutoshi Yoshizato, Norifumi Kawada	4. 巻 11
2. 論文標題 Cytoglobin attenuates pancreatic cancer growth via scavenging reactive oxygen species.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncogenesis	6. 最初と最後の頁 23-23
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41389-022-00389-4.	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 Vu Ngoc Hieu, Le Thi Thanh Thuy, Hoang Hai, Ninh Quoc Dat, Dinh Viet Hoang, Ngo Vinh Hanh, Dong Minh Phuong, Truong Huu Hoang, Hitomi Sawai, Yoshitsugu Shiro, Misako Sato-Matsubara, Daisuke Oikawa, Fuminori Tokunaga, Katsutoshi Yoshizato, Norifumi Kawada.	4. 巻 52
2. 論文標題 Capacity of extracellular globins to reduce liver fibrosis via scavenging reactive oxygen species and promoting MMP-1 secretion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Redox biology	6. 最初と最後の頁 102286-102286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.redox.2022.102286.	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 Yi Cheng, Ryota Yamagishi, Yoshiki Nonaka, Misako Sato-Matsubara, Norifumi Kawada, Naoko Ohtani	4. 巻 14
2. 論文標題 Non-heat-stressed Method to Isolate Hepatic Stellate Cells From Highly Steatotic Tumor-bearing Liver Using CD49a.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cellular and molecular gastroenterology and hepatology	6. 最初と最後の頁 964-966
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmgh.2022.07.006. Epub 2022 Jul 19.	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 Yoshinori Okina, Misako Sato-Matsubara, Yasutoshi Kido, Hayato Urushima, Atsuko Daikoku, Chiho Kadono, Yu Nakagama, Yuko Nitahara, Truong Huu Hoang, Le Thi Thanh Thuy, Tsutomu Matsubara, Naoko Ohtani, Kazuo Ikeda, Katsutoshi Yoshizato, Norifumi Kawada.	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 2023年
3. 雑誌名 Antioxid Redox Signal.	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 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 Truong Huu Hoang, Misako Sato-Matsubara, Hideto Yuasa, Tsutomu Matsubara, Kazuo Ikeda, Ninh Quoc Dat, Yutaka Yasui, Hiroji Shinkawa, Shoji Kubo, Ryota Yamagishi, Naoko Ohtani, Katsutoshi Yoshizato, Jordi Gracia-Sancho, Norifumi Kawada, et al.	4. 巻 8
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 Hieu VN, Thuy LTT, Hai H, Dat NQ, Hoang DV, Hanh NV, Phuong DM, Hoang TH, Sawai H, Yoshitsugu S, Sato-Matsubara M, Oikawa D, Tokunaga F, Yoshizato K, Kawada N	4. 巻 52
2. 論文標題 Capacity of extracellular globins to reduce liver fibrosis via scavenging reactive oxygen species and promoting MMP-1 secretion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Redox Biology	6. 最初と最後の頁 102286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.redox.2022.102286	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 Takada S, Matsubara T*, Fujii H, Sato-Matsubara M, Daikoku A, Odagiri N, Amano-Teranishi Y, Kawada N, Ikeda K.	4. 巻 101
2. 論文標題 Stress can attenuate hepatic lipid accumulation via elevation of hepatic $\alpha$ -muricholic acid levels in mice with nonalcoholic steatohepatitis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Lab Invest.	6. 最初と最後の頁 193-203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-020-00509-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 該当する

1. 著者名 Dat, NQ, Thuy LTT, Hieu VN, Hai H, Hoang DV, Hai NTT, Thuy TTV, Komiya T, Rombouts K, Dong MP, Hanh NV, Hoang TH, Sato-Matsubara M, Daikoku A, Kadono C, Oikawa D, Yoshizato K, Tokunaga F, Pinzani M, Kawada N*.	4. 巻 73
2. 論文標題 Hexa Histidine-Tagged Recombinant Human Cytoglobin Deactivates Hepatic Stellate Cells and Inhibits Liver Fibrosis by Scavenging Reactive Oxygen Species	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 2527-2545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.31752	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 Odagiri N, Matsubara T, Sato-Matsubara M, Fujii H, Enomoto M, Kawada N	4. 巻 27
2. 論文標題 Anti-fibrotic treatments for chronic liver diseases: The present and the future	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Mol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 413-424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3350/cmh.2020.0187	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

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 井上喜楽々、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の抑制作用
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 Huu Hoang Truong, 松原三佐子、湯浅秀人、Le thi Thah 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、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 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, 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 松原三佐子、Huu Hoang Truong、湯浅秀人、井上喜楽々、松原勤、池田一雄、吉里勝利、河田則文
2. 発表標題 肝細胞がんにおける肝類洞壁内皮細胞内ギャップ形成の分子機序解析
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 井上喜楽々、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 井上喜来々、松原三佐子、Truong Huu Hoang、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 肝細胞研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川村悦史、松原勉、大黒敦子、武藤芳美、高田さゆり、新川寛二、木下正彦、小田桐直志、小谷晃平、元山宏行、小塚立蔵、松原三佐子、萩原淳司、藤井英樹、打田佐和子、田中肖吾、竹村茂一、榎本大、田守昭博、久保正二、池田一雄、河田則文
2. 発表標題 臨床検体から抽出した癌抑制遺伝子SKIによる肝胆癌細胞周期の抑制
3. 学会等名 第44回 日本肝臓学会西部会
4. 発表年 2021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 Truong Huu Hoang, Misako Sato-Matsubara, Yuasa Hideto, Tsutomu Matsubara, Hayato Urushima, Le Thi Thanh Thuy, Atsuko Daikoku, Yoshinori Okina, Akihiro Tamori, Katsutoshi Yoshizato, Norifumi Kawada
2. 発表標題 Intracellular gap formation of the liver sinusoidal endothelial cells facilitates the liver metastasis ability of cancer cell
3. 学会等名 American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kirara Inoue, Misako Sato-Matsubara, Truong Huu Hoang, Tsutomu Matsubara, Hayato Urushima, Atsuko Daikoku, Kazuo Ikeda, Katsutoshi Yoshizato, Norifumi Kawada
2. 発表標題 Cell membrane-mediated direct crosstalks between hepatocytes and HSCs
3. 学会等名 Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) Single Topic Conference 2021 Osaka (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Truong Huu Hoang, Misako Sato-Matsubara, Yuasa Hideto, Tsutomu Matsubara, Hayato Urushima, Le Thi Thanh Thuy, Atsuko Daikoku, Yoshinori Okina, Akihiro Tamori, Katsutoshi Yoshizato, Norifumi Kawada
2. 発表標題 Intracellular gap formation of the liver sinusoidal endothelial cells facilitates the liver metastasis ability of cancer cells
3. 学会等名 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) The Liver Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

大阪公立大学大学院医学研究科肝胆膵病態な化学  
<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/liver/>

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)	

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