

令和 3 年 5 月 25 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04166

研究課題名(和文)新規再生促進因子に着目した肝硬変に対するエクソソーム医療の創生

研究課題名(英文) Exosome Therapy for Liver Cirrhosis Using a Novel Regeneration Factor

研究代表者

稲垣 豊 (INAGAKI, Yutaka)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：80193548

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：Opioid growth factor-1 (OGFRL1)は、新たな肝再生因子として研究代表者らにより同定された、エクソソーム内包タンパク質である。マウスを用いた基礎研究とヒト臨床検体を用いた実証実験を行った結果、OGFRL1の肝傷害や肝線維化の進展過程、さらには肝切除時の産生・分泌動態を明らかにし、組織修復・再生の新規バイオマーカーとしての有用性を示した。また、培養肝細胞がOGFRL1搭載エクソソームを効率よく取り込むことや、OGFRL1搭載エクソソームの肝線維症マウスへの投与が線維肝部分切除後の生存率を著しく改善することを示し、傷害肝組織の再生を図る治療的有用性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年のC型肝炎診療の進歩にもかかわらず、ウイルス消失後も残存する肝線維化は肝癌の発生母地として今なお大きな問題である。進行した肝硬変に合併した肝癌では術後の再生不全への懸念のため切除困難な症例も経験され、線維肝の修復状態を適切に評価して更なる再生を図る新たな方策が切望されている。本研究では、研究代表者が自ら同定した新規のエクソソーム内包タンパク質について、その産生分泌動態と修復・再生のバイオマーカーとしての有用性、さらに肝線維症マウスに対する再生促進効果を検討することで、肝硬変に対するエクソソーム医療という新たな分野の創生を目指した。

研究成果の概要(英文)：OGFRL1 has been identified by this principal investigator as a novel exosome-contained protein that accelerates regeneration of fibrotic liver. Through experiments using murine and human specimens, we revealed dynamic changes in production and secretion of OGFRL1 during liver injury/fibrosis and regeneration after partial hepatectomy, and validated its clinical usefulness as a marker of repair and regeneration of the injured liver. In addition, administration of genetically engineered OGFRL1-containing exosome into mice with liver fibrosis dramatically improved the survival after partial hepatectomy, indicating its therapeutic application to manage patients with advanced liver fibrosis/cirrhosis.

研究分野：肝臓病学

キーワード：肝線維症 肝再生 エクソソーム

1. 研究開始当初の背景

(1) わが国では従来、B型ならびにC型肝炎ウイルスの持続感染による肝硬変から肝細胞癌への進展が高頻度に認められ、大きな社会的ともなってきた。加えて近年では、高エネルギー・高脂肪食を主体とした食生活の欧米化と、運動不足により発症する非アルコール性脂肪肝炎(NASH)が増加し、線維化の進行により肝硬変から肝細胞癌を合併する予後不良な疾患として、その対策が急務となっている。その治療法開発には産学から大きな関心が寄せられているが、治療効果判定に応用可能な、線維肝の修復や再生状態を適切に評価しうる血中バイオマーカーは皆無である。一方、直接作用型抗ウイルス薬の登場によりC型慢性肝炎および肝硬変の診療は劇的に進歩したが、抗ウイルス治療が奏功後も残存する肝線維化は、肝細胞癌発生の母地として今なお大きな問題になっている。肝細胞癌をたとえ早期に発見しても、肝予備能の低下により切除困難な症例や、術後に再生不全をきたして死の転帰をたどる症例も経験される。肝線維化の進展を抑制しつつ、線維肝の再生を促進させる新たな治療法の開発が望まれる所以である。

(2) 本研究代表者は、これまでに肝線維化の改善と線維肝の再生を促す新たな骨髄細胞由来の因子としてOpioid growth factor receptor-like 1 (OGFRL1)を同定した(特願2010-122501、PCT/JP2011/062556)。また、OGFRL1発現を誘導した骨髄間葉系幹細胞を肝線維症マウスの脾臓内に投与すると、線維化の改善とともに部分切除後の線維肝の再生が促進されることを明らかにした。さらに、四塩化炭素投与による傷害肝組織中で増殖する肝細胞内にOGFRL1が観察されること、この時期に一致してOGFRL1がエクソソーム内包タンパク質として末梢血中に一過性に分泌されることを見出した。この際に、肝細胞自体のOGFRL1 mRNA産生はむしろ低下していることと併せ、これらの所見は肝組織が傷害を受けた際に骨髄に由来する血球がエクソソーム内包タンパク質としてOGFRL1を産生分泌し、これを傷害組織の肝細胞が取り込むことで組織の修復・再生がもたらされるという、全く新たな機序を示唆している。この研究代表者自身が見出した重要な新知見に基づいて、肝組織の修復・再生の新規バイオマーカーとしてのOGFRL1内包エクソソームの有用性を検証するとともに、エクソソームを新たな薬物送達ツールとしてOGFRL1を投与することで傷害肝組織の再生促進を図るという、今回の申請課題を立案するに至った。

2. 研究の目的

(1) 本研究は、OGFRL1の産生・分泌および他細胞への取り込みの動態と機序を解明し、OGFRL1内包エクソソームの診断ならびに治療的有用性を明らかにすることで、肝硬変に対するエクソソーム医療という新たな分野を創生するための分子細胞基盤の構築を目的とした。具体的には、4年間の研究期間内に以下の点を明らかにした。

- ① ヒト成体の肝傷害時ならびにマウス胎仔肝においてOGFRL1を産生する主要な細胞分画
- ② 部分肝切除や線維化進展時のOGFRL1の発現動態と血中濃度の変動
- ③ OGFRL1搭載エクソソームを投与した際の培養肝細胞および傷害肝組織中への取り込み
- ④ OGFRL1搭載エクソソームの投与が肝線維化進展に及ぼす影響と再生促進効果

(2) 本研究の学術的意義

- ① 本研究では、研究代表者が自ら同定した新規の骨髄細胞由来因子OGFRL1が有する抗線維化および再生促進作用に着目した。自ら作製したOGFRL1に対する特異的抗体やOGFRL1発現ウイルスベクターを用いた実験を実施し、OGFRL1レポーターマウスやノックアウトマウスの作製にも着手済みであるなど、他施設では実施不可能な斬新かつ独創的研究課題である。
- ② エクソソームは血液や尿、唾液等の体液に大量に含まれ、細胞間情報伝達に関わるタンパク質、脂質、miRNAなどを内包するため、様々な疾患のバイオマーカーとして、また疾患治療における次世代型の薬物送達ツールとして期待されている。しかしながら、現在のエクソソーム研究の対象はmiRNAが中心であり、エクソソーム内包タンパク質を用いた創薬研究は立ち遅れている。肝臓領域とりわけ肝硬変に対するエクソソーム内包タンパク質を用いた治療は皆無であり、本研究の成果は新たな学問の創生に繋がる。
- ③ 近年、肝硬変に対する骨髄造血幹細胞や間葉系幹細胞移植が国内外の複数施設で試みられ、一定の効果を上げている。しかしながら、投与された幹細胞がいかなるメディエーターを介して肝線維化改善と再生促進をもたらしているかは不明であった。本研究成果は、これらの細胞移植治療に理論的裏付けを与えると同時に、採取した少数の自家細胞を刺激してOGFRL1内包エクソソームを分泌させ、これを当該患者に投与することで、低侵襲かつ新たな薬物送達理論に基づいた肝硬変に対する次世代型治療法の確立に繋がる。
- ④ これまでの予備的検討では、ブレオマイシン投与により誘発した傷害肺組織においてもOGFRL1の局在が確認されており、全身の傷害・線維化臓器に共通した組織修復・再生促進因子である可能性が示唆される。肝硬変症をモデルとして得られた本研究の成果は、共通のバイオマーカーや薬物送達ツールとして臓器横断的な再生基盤技術を提供する。

3. 研究の方法

(1) ヒトの肝傷害時に OGFRL1 を産生する主要な細胞分画

組織学的に診断された NASH 患者 8 例ならびに対照の非肝疾患患者 8 例からインフォームド・コンセントを得た後に末梢血単核球を分離し、抗 CD45 抗体、抗 CD11 抗体、および抗 CD34 抗体を用いた FACS により単核球をさらに画分した。次に、各細胞分画における OGFRL1 遺伝子の発現をリアルタイム PCR 法により検討比較した。また、同様にインフォームド・コンセントが得られた急性ならびに慢性肝疾患患者の肝組織標本を用いて、OGFRL1 と細胞表面マーカー抗体、抗 Ki67 抗体を用いての免疫組織化学染色および免疫多重蛍光染色を行った。

(2) マウス胎仔肝の発生過程において OGFRL1 を産生する主要な細胞分画

C56BL/6 妊娠マウスから胎生 13.5 日の胎仔を摘出し、抗 OGFRL1 抗体を用いた全身の免疫組織化学染色および免疫多重蛍光染色を行った。また、胎仔肝からタンパク質を抽出し、抗 Cd45 抗体、抗 Ter119 抗体、および抗 D1k-1 抗体を用いて血球分画と肝前駆細胞分画に画分した上で、各細胞分画をウェスタンブロット解析に供して OGFRL1 タンパク質を検出した。

(3) ヒトの線維化進展および部分肝切除時の OGFRL1 の発現動態と血中濃度の変動

上記と同様に、インフォームド・コンセントが得られた肝硬変患者の肝組織標本を用いて、抗 OGFRL1 抗体を用いて免疫組織学的検出を行った。また、肝硬変に合併した肝細胞癌の手術例を対象にして、摘出した肝細胞癌組織中の OGFRL1 の局在を免疫組織化学染色により確認するとともに、切除術前後における末梢血エクソソーム分画中の OGFRL1 の発現動態をウェスタンブロット法により検討し、正常肝を背景とする肝内胆管癌や転移性肝癌の切除症例と比較した。

(4) OGFRL1 搭載エクソソームを投与した際の培養肝細胞および傷害肝組織中への取り込み

四塩化炭素の単回投与を行ったマウスの血清から、サイズ排除クロマトグラフィーを用いて OGFRL1 を豊富に含むエクソソーム分画を得た。これを、PKH26 を用いて蛍光標識した後にマウスの初代肝細胞の培養上に添加し、その取り込みを共焦点レーザー顕微鏡下に観察した。

(5) OGFRL1 搭載エクソソームの投与が肝線維化進展に及ぼす影響と再生促進効果

マウスの OGFRL1 には、全長 464 アミノ酸からなる long form と、その C 末端側の 264 アミノ酸からなる short form の存在が示唆され、臓器や病態に応じて細胞内でプロセッシングを受け、異なる機能を発揮している可能性が考えられている。そこで、任意のタンパク質を内包したエクソソームを導入細胞から効率よく産生・分泌させる XPack ベクター・システムを用いて、エクソソーム指向性タグに long form もしくは short form の OGFRL1 遺伝子の cDNA を連結し、これをトランスフェクションした HEK293 細胞の培養上清から OGFRL1 を搭載するエクソソームを精製した。この long form もしくは short form の OGFRL1 を、四塩化炭素の反復投与により作製した肝線維症マウスに投与した上で部分肝切除を行い、肝線維化の進展と線維肝の再生に及ぼす効果を比較検討した。

4. 研究成果

(1) ヒトの肝傷害時に OGFRL1 を産生する主要な細胞分画

NASH 患者と対照の非肝疾患患者の両群に共通して、マウスの場合と同様に、CD45⁺ CD14⁺ CD34⁻の単核球分画（単球）における OGFRL1 遺伝子の発現は CD45⁺ CD14⁻ CD34⁻の単核球分画（リンパ球）の 3 倍と有意に高値であった（図 1）。

NASH 患者ではリンパ球における OGFRL1 発現が対照群の 1.5 倍に増加したのに対して、単球における発現レベルには両群間で明らかな差を認めなかった。CD45⁺ CD14⁺ or CD34⁻の前駆細胞分画においても、OGFRL1 遺伝子の高発現が確認された（図 1）。一方、正常肝組織においては OGFRL1 の局在は確認されなかったのに対して、急性肝炎急性期に肝組織に浸潤した炎症細胞に OGFRL1 が検出され（図 2）、とりわけ CD11c 陽性のマクロファージに強い染色所見が認められ

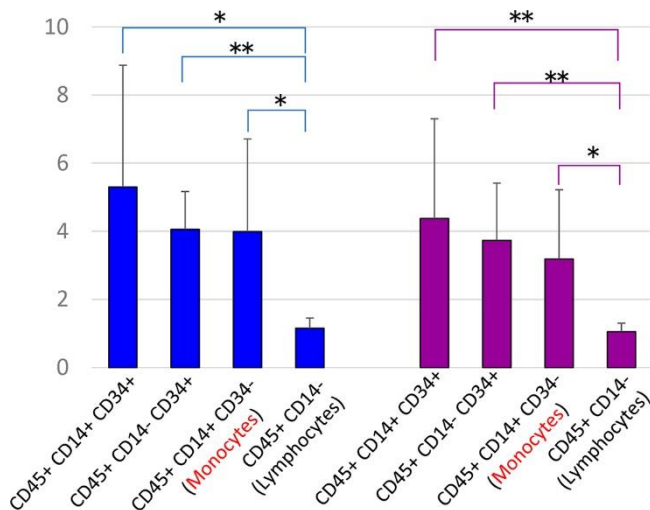


図 1. ヒト末梢血単核球における OGFRL1 遺伝子の発現

非肝疾患患者における各分画中の相対的発現レベルを Exon 3-4 間 (■) あるいは Exon 6-7 間 (■) に設定したプライマーを用いて定量解析した。
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

た。また、浸潤した炎症細胞の周囲に存在する肝実質細胞にも OGFRL1 の局在を認めた (図 2)。重症化した急性肝不全症例では、浸潤マクロファージに加えて、増殖した偽胆管細胞でも OGFRL1 が強く染色されたことから、OGFRL1 の発現が肝前駆細胞の動員や増殖に関連することがヒトにおいても示唆された。

(2) マウス胎仔肝の発生過程において OGFRL1 を産生する主要な細胞分画

胎生 13.5 日のマウス胎仔においては、肝臓で OGFRL1 の著しい発現が認められ、その他には脳や脊髄などの神経系の組織においても発現が確認された (図 3 A)。肝組織における OGFRL1 染色陽性細胞は細胞質の少ない小型の円形細胞であり、ウェスタンブロット解析では CD45 陽性の myeloid 系細胞や Ter119 陽性の erythroid 系細胞で発現が高く、Dlk-1 陽性の肝前駆細胞では発現はわずかであった (図 3 B)。これらの所見からは、OGFRL1 が血球系細胞と肝実質細胞とのクロストークを介して傷害肝の修復と胎仔肝の発生に共通した制御因子である可能性が示された。

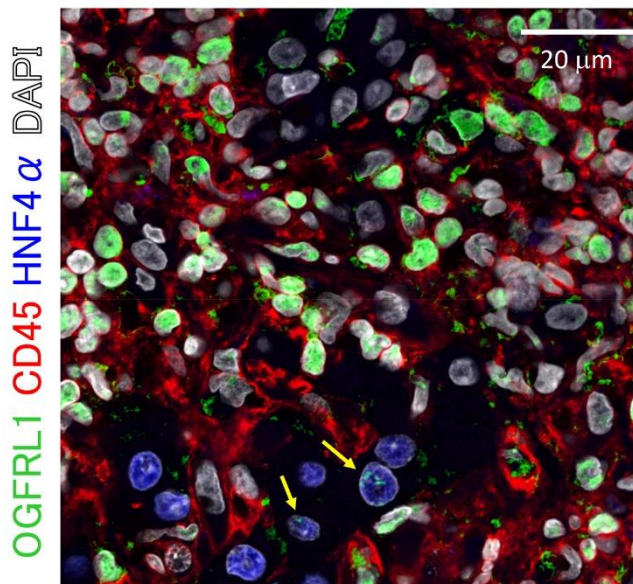


図2. ヒト肝組織における OGFRL1 タンパク質の局在

薬剤性急性肝炎症例の急性期に採取した肝組織において、浸潤した CD45 陽性の炎症細胞に OGFRL1 の強い発現を認めるとともに、周囲に存在する HNF4α 陽性の肝細胞の細胞質にも OGFRL1 タンパク質の局在が確認された (黄色の矢印)。

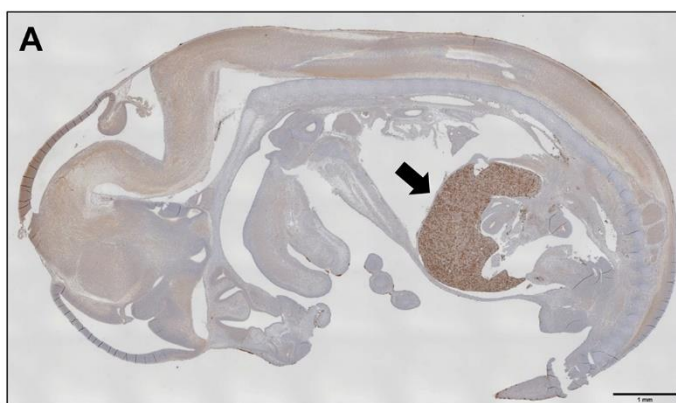
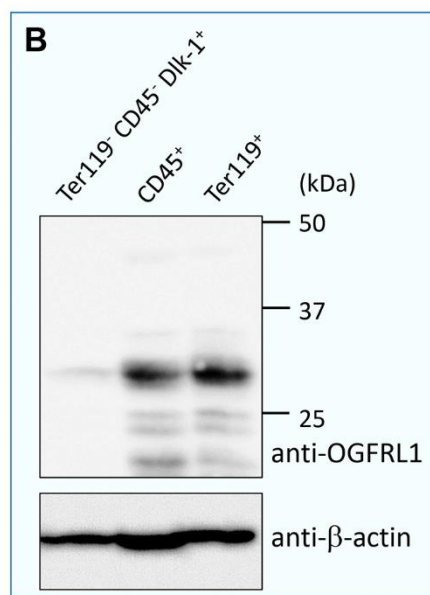


図3. マウス胎仔肝における OGFRL1 タンパク質の発現

(A) 胎生 13.5 日のマウス胎仔の矢状断切片を用いた OGFRL1 染色では、肝臓に強い陽性所見を認める (矢印)。

(B) この胎仔肝から分離した細胞分画のウェスタンブロット解析では、CD45 陽性もしくは Ter119 陽性の血球分画に OGFRL1 タンパク質が検出された。



(3) ヒトの線維化進展および部分肝切除時の OGFRL1 の発現動態と血中濃度の変動

慢性肝疾患の進行に伴って肝組織中の OGFRL1 発現は次第に減弱し、とりわけ硬変肝組織では炎症細胞と肝細胞のいずれにも OGFRL1 はほとんど検出されなかった。また、正常肝に発生した肝内胆管癌や転移性肝癌の切除症例の一部で、手術後一過性に末梢血エクソソーム分画中に OGFRL1 が検出されたのに対して、肝硬変を合併した肝細胞癌の切除症例では手術前後を通じて OGFRL1 は検出されなかった。これらの所見は肝硬変症例における OGFRL1 の産生および分泌能の低下を示しており、進行した肝硬変症例に対して再生促進因子 OGFRL1 を外来的に投与することの有用性が示唆された。一方で、肝細胞癌組織においては、その分化度にかかわらず OGFRL1 の局在はごくわずかであった。

(4) OGFRL1 搭載エクソソームのマウス培養肝細胞および傷害肝組織中への取り込み

OGFRL1 搭載エクソソームを培養上清に添加した初代肝細胞の細胞質には、時間経過に伴って PKH26 の蛍光粒子が確認され (図 4)、同細胞の BrdU 取り込みに増加傾向が見られた。OGFRL1 を強制発現させた間葉系幹細胞を肝硬変モデルマウスへ経脾臓的に投与した先行実験では、部分肝切除後に AFP 陽性の肝前駆細胞を含む HNF4α 陽性の肝実質細胞の増殖が亢進しており、今回の *in vitro* の添加試験の結果によりエクソソームの形で投与した場合においても肝細胞増殖に

対して一定の促進効果が確認された。

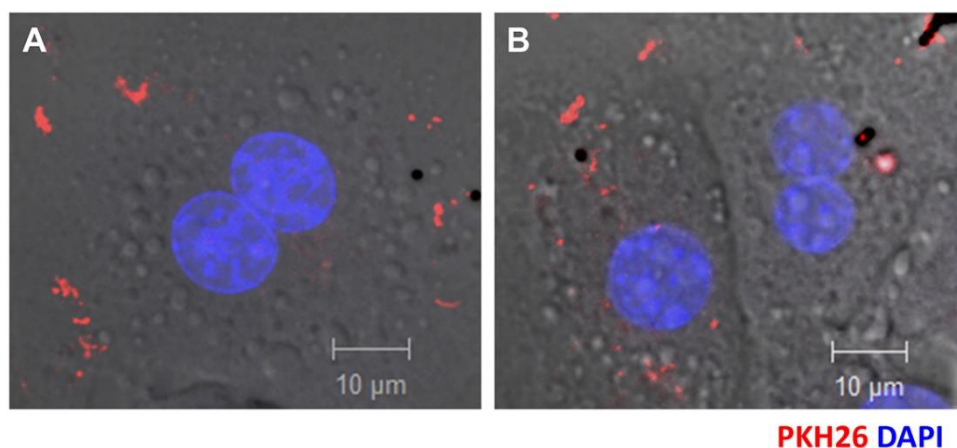


図4. 初代培養肝細胞に取り込まれたOGFRL1搭載エクソソーム

PKH26を用いて蛍光標識したOGFRL1搭載エクソソームを培養液中に添加後、3時間(A)および6時間(B)後の共焦点レーザー顕微鏡観察像(核染色: DAPI)。

(5) OGFRL1 搭載エクソソームの投与が肝線維化進展に及ぼす影響と再生促進効果

そこで *in vivo* における OGFRL1 搭載エクソソームの投与効果を明らかにするために、四塩化炭素の反復投与により誘導した肝線維症マウスに long form もしくは short form OGFRL1 搭載エクソソームを静注した上で部分肝切除を行った。まず、肝切除時に得られた肝組織標本の観察では、両 form の OGFRL1 投与群における肝線維化面積や α SMA 陽性の活性型星細胞数は、対照の空エクソソームを投与した群と差異は認められなかった。しかしながら、肝切除 7 日目における生存率は、対照の空エクソソーム投与群では 37.5%、long form OGFRL1 搭載エクソソーム投与群では 25.0%であったのに対して、short form OGFRL1 搭載エクソソーム投与群では 88.9%であり、short form OGFRL1 の投与により有意に改善した。

(6) まとめと今後の展望

4年間の研究を通じて、ヒトの臨床材料を用いて傷害肝・線維肝における OGFRL1 の発現と、肝切除時のエクソソーム内包タンパク質として分泌動態を明らかにした。また、マウス胎仔期の肝発生においても造血細胞が OGFRL1 を活発に産生する知見が得られ、OGFRL1 が血球系細胞と肝実質細胞とのクロストークを介して傷害肝の修復と胎仔肝の発生に共通した制御因子である可能性が示された。さらに、OGFRL1 をエクソソームに効率的に内包する *in vitro* の産生系を樹立し、これを用いて精製した OGFRL1 が肝線維症モデルマウスに対する部分肝切除後の生存率を有意に改善させること、また short form OGFRL1 がその効果を発揮する活性型であることも明らかにした。

OGFRL1 の細胞内ならびに細胞間輸送動態や long form から short form へのプロセッシング機構を明らかにするためのレポーターマウス、さらに OGFRL1 の作用機序やシグナル伝達機構を解明するためのノックアウトマウスがそれぞれ樹立され、これらのマウスを駆使した実験を通じて肝組織の修復・再生の新規バイオマーカーとしての OGFRL1 内包エクソソームの有用性と、傷害肝組織の再生促進を図る治療的有用性が明らかになることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Kurashima Yosuke, Kigoshi Takaaki, Murasaki Sayuri, Arai Fujimi, Shimada Kaoru, Seki Natsumi, Kim Yun-Gi, Hase Koji, Ohno Hiroshi, Kawano Kazuya, Ashida Hiroshi, Suzuki Toshihiko, Morimoto Masako, Saito Yukari, Sasou Ai, Goda Yuki, Yuki Yoshikazu, Inagaki Yutaka, Iijima Hideki, Suda Wataru, Hattori Masahira, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Pancreatic glycoprotein 2 is a first line of defense for mucosal protection in intestinal inflammation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-21277-2	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 Kawano Hiroshi, Koyama Kazuya, Nishimura Haruka, Toyoda Yuko, Kagawa Kozo, Sato Seidai, Naito Nobuhito, Goto Hisatsugu, Inagaki Yutaka, Nishioka Yasuhiko	4. 巻 9
2. 論文標題 Development of improved method to identify and analyze lung fibrocytes with flow cytometry in a reporter mouse strain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunity, Inflammation and Disease	6. 最初と最後の頁 120 ~ 127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iid3.361	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 Matsumura Seiichi, Kurashima Yosuke, Murasaki Sayuri, Morimoto Masako, Arai Fujimi, Saito Yukari, Katayama Nana, Kim Dayoung, Inagaki Yutaka, Kudo Takahiro, Ernst Peter B., Shimizu Toshiaki, Kiyono Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Stratified layer analysis reveals intrinsic leptin stimulates cryptal mesenchymal cells for controlling mucosal inflammation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-75186-3	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 Okazaki Isao, Shibata Shinsuke, Ando Wataru, Yanagawa Takayo, Yokomori Hiroaki, Sonoda Akira, Suzuki Norihiko, Yamanouchi Eigo, Okada Shinya, Kamikura Shinichi, Hachimura Kazuaki, Takaki Takashi, Otori Katsuya, Suzuki Yutaka, Okano Hideyuki, Inagaki Yutaka	4. 巻 7
2. 論文標題 <p>Sequential Matrix Metalloproteinase-1 Expression Triggered by Infiltrating Monocytic Lineage Cells Modulates Pathophysiological Aspects of Human Nonalcoholic Steatohepatitis</p>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Metalloproteinases In Medicine	6. 最初と最後の頁 1 ~ 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/MNM.S252991	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 Endo Hitoshi, Owada Satoshi, Inagaki Yutaka, Shida Yukari, Tatemichi Masayuki	4. 巻 36
2. 論文標題 Metabolic reprogramming sustains cancer cell survival following extracellular matrix detachment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Redox Biology	6. 最初と最後の頁 101643 ~ 101643
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.redox.2020.101643	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 Kasahara Daigo, Sumiyoshi Hideaki, Endo Hitoshi, Yanagawa Takayo, Nakano Yasuhiro, Matsuki Yuki, Nakao Sachie, Kamiya Akihide, Kimura Hiroshi, Inagaki Yutaka	4. 巻 528
2. 論文標題 Visualization and isolation of zone-specific murine hepatocytes that maintain distinct cytochrome P450 oxidase expression in primary culture	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 420 ~ 425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.05.202	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 Chikada Hiromi, Ida Kinuyo, Nishikawa Yuji, Inagaki Yutaka, Kamiya Akihide	4. 巻 10
2. 論文標題 Liver-specific knockout of B cell lymphoma 6 suppresses progression of non-alcoholic steatohepatitis in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-66539-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 -

1. 著者名 Imai Jin, Yahata Takashi, Ichikawa Hitoshi, Ibrahim Abd Aziz, Yazawa Masaki, Sumiyoshi Hideaki, Inagaki Yutaka, Matsushima Masashi, Suzuki Takayoshi, Mine Tetsuya, Ando Kiyoshi, Miyata Toshio, Hozumi Katsuto	4. 巻 18
2. 論文標題 Inhibition of plasminogen activator inhibitor-1 attenuates against intestinal fibrosis in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Intestinal Research	6. 最初と最後の頁 219 ~ 228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5217/ir.2019.00037	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 Tsukui Tatsuya, Ueha Satoshi, Shichino Shigeyuki, Hashimoto Shinichi, Nakajima Takuya, Shiraishi Kazushige, Kihara Miho, Kiyonari Hiroshi, Inagaki Yutaka, Matsushima Kouji	4. 巻 514
2. 論文標題 Gli signaling pathway modulates fibroblast activation and facilitates scar formation in pulmonary fibrosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 684 ~ 690
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.05.011	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 Ichikawa Tomomi, Hirahara Kiyoshi, Kokubo Kota, Kiuchi Masahiro, Aoki Ami, Morimoto Yuki, Kumagai Jin, Onodera Atsushi, Mato Naoko, Tumes Damon J., Goto Yoshiyuki, Hagiwara Koichi, Inagaki Yutaka, Sparwasser Tim, Tobe Kazuyuki, Nakayama Toshinori	4. 巻 20
2. 論文標題 CD103hi Treg cells constrain lung fibrosis induced by CD103lo tissue-resident pathogenic CD4 T cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Immunology	6. 最初と最後の頁 1469 ~ 1480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-019-0494-y	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 Asakawa Masahiro, Itoh Michiko, Suganami Takayoshi, Sakai Takeru, Kanai Sayaka, Shirakawa Ibuki, Yuan Xunmei, Hatayama Tomomi, Shimada Shu, Akiyama Yoshimitsu, Fujiu Katsuhito, Inagaki Yutaka, Manabe Ichiro, Yamaoka Shoji, Yamada Tetsuya, Tanaka Shinji, Ogawa Yoshihiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Upregulation of cancer-associated gene expression in activated fibroblasts in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-56039-0	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 Nakano Yasuhiro, Kamiya Akihide, Sumiyoshi Hideaki, Tsuruya Kota, Kagawa Tatehiro, Inagaki Yutaka	4. 巻 71
2. 論文標題 A deactivation factor of fibrogenic hepatic stellate cells induces regression of liver fibrosis in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 1437 ~ 1452
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.30965	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 Kurashima Yosuke, Tokuhara Daisuke, Kamioka Mariko, Inagaki Yutaka, Kiyono Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Intrinsic control of surface immune and epithelial homeostasis by tissue-resident gut stromal cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2019.01281	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	4. 巻 117
2. 論文標題 肝線維化研究の進歩と臨床展開	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本消化器病学会雑誌	6. 最初と最後の頁 9~19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11405/nisshoshi.117.9	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 Ando Wataru, Yokomori Hiroaki, Tsutsui Nobuhiro, Yamanouchi Eigoro, Suzuki Yutaka, Oda Masaya, Inagaki Yutaka, Otori Katsuya, Okazaki Isao	4. 巻 24
2. 論文標題 Serum matrix metalloproteinase-1 level represents disease activity as opposed to fibrosis in patients with histologically proven nonalcoholic steatohepatitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical and Molecular Hepatology	6. 最初と最後の頁 61~76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3350/cmh.2017.0030	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 Zhao Juanjuan, Okamoto Yasuo, Asano Yuya, Ishimaru Kazuhiro, Aki Sho, Yoshioka Kazuaki, Takuwa Noriko, Wada Takashi, Inagaki Yutaka, Takahashi Chiaki, Nishiuchi Takumi, Takuwa Yoh	4. 巻 13
2. 論文標題 Sphingosine-1-phosphate receptor-2 facilitates pulmonary fibrosis through potentiating IL-13 pathway in macrophages	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0197604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0197604	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 Chikada Hiromi, Ida Kinuyo, Ando Emi, Inagaki Yutaka, Sakamoto Akemi, Kamiya Akihide	4. 巻 98
2. 論文標題 Establishment and analysis of a mouse model that regulates sex-related differences in liver drug metabolism	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 1500 ~ 1511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-018-0088-6	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 Endo Hitoshi, Owada Satoshi, Inagaki Yutaka, Shida Yukari, Tatemichi Masayuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Glucose starvation induces LKB1-AMPK-mediated MMP-9 expression in cancer cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-28074-w	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 Akihide, Chikada Hiromi, Ida Kinuyo, Ando Emi, Tsuruya Kota, Kagawa Tatehiro, Inagaki Yutaka	4. 巻 32
2. 論文標題 An in vitro model of polycystic liver disease using genome-edited human inducible pluripotent stem cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cell Research	6. 最初と最後の頁 17 ~ 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scr.2018.08.018	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 Souma Kunihiko, Shichino Shigeyuki, Hashimoto Shinichi, Ueha Satoshi, Tsukui Tatsuya, Nakajima Takuya, Suzuki Hiroshi I., Shand Francis H. W., Inagaki Yutaka, Nagase Takahide, Matsushima Kouji	4. 巻 8
2. 論文標題 Lung fibroblasts express a miR-19a-19b-20a sub-cluster to suppress TGF- β -associated fibroblast activation in murine pulmonary fibrosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16642
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-34839-0	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 Shichino Shigeyuki, Ueha Satoshi, Hashimoto Shinichi, Otsuji Mikiya, Abe Jun, Tsukui Tatsuya, Deshimaru Shungo, Nakajima Takuya, Kosugi-Kanaya Mizuha, Shand Francis H.W., Inagaki Yutaka, Shimano Hitoshi, Matsushima Kouji	4. 巻 4
2. 論文標題 Transcriptome network analysis identifies protective role of the LXR/SREBP-1c axis in murine pulmonary fibrosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e122163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.122163	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 Yanagawa Takayo, Sumiyoshi Hideaki, Higashi Kiyoshi, Nakao Sachie, Higashiyama Reiichi, Fukumitsu Hiroshi, Minakawa Kaori, Chiba Yosuke, Suzuki Yuhei, Sumida Kayo, Saito Koichi, Kamiya Akihide, Inagaki Yutaka	4. 巻 37
2. 論文標題 Identification of a novel bone marrow cell-derived accelerator of fibrotic liver regeneration through mobilization of hepatic progenitor cells in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 STEM CELLS	6. 最初と最後の頁 89 ~ 101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/stem.2916	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 Yasuhiro Nakano, Sachie Nakao, Hideaki Sumiyoshi, Kenichiro Mikami, Yuri Tanno, Minako Sueoka, Daigo Kasahara, Hiroshi Kimura, Tadashi Moro, Akihide Kamiya, Katsuto Hozumi, Yutaka Inagaki	4. 巻 1
2. 論文標題 Identification of a novel alpha-fetoprotein-expressing cell population induced by Jagged1/Notch2 signal in murine fibrotic liver.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hepatology Commun	6. 最初と最後の頁 215-229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1026	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 Quadros RM, Miura H, Harms DW, Akatsuka H, Sato Y, Aida T, Redder R, Richardson GP, Inagaki Y, Sakai D, Buckley SM, Seshacharyulu P, Batra SK, Behlke MA, Zeiner SA, Jacobi AM, Izu Y, Thoreson WB, Urness LD, Mansour SL, Ohtsuka M, Gurumurthy CB	4. 巻 18
2. 論文標題 Easi-CRISPR: A robust method for one-step generation of mice carrying conditional and insertion alleles using long ssDNA donors and CRISPR ribonucleoproteins.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Genome Biol	6. 最初と最後の頁 92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13059-017-1220-4	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 Sei-ichiro Ohkura, Soichiro Usui, Shin-ichiro Takashima, Noriko Takuwa, Kazuaki Yoshioka, Yasuo Okamoto, Yutaka Inagaki, Naotoshi Sugimoto, Teppei Kitano, Masayuki Takamura, Takashi Wada, Shuichi Kaneko, Yoh Takuwa	4. 巻 12
2. 論文標題 Augmented sphingosine 1 phosphate receptor-1 signaling in cardiac fibroblasts induces cardiac hypertrophy and fibrosis through angiotensin II and interleukin-6.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0182329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0182329	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 Takuya Komachi, Hideaki Sumiyoshi, Yutaka Inagaki, Shinji Takeoka, Yu Nagase, Yosuke Okamura.	4. 巻 105
2. 論文標題 Adhesive and robust multi-layered poly(lactic acid) nanosheets for hemostatic dressing in liver injury model.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Biomed Mater Res Part B	6. 最初と最後の頁 1747-1757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbm.b.33714	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 Hiroaki Yokomori, Masaya Oda, Wataru Ando, Yutaka Inagaki, Isao Okazaki	4. 巻 50
2. 論文標題 Hepatic progenitor cell expansion in early-stage nonalcoholic steatohepatitis: evidence from immunohistochemistry and immunoelectron microscopy of matrix metalloproteinase-1.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Med Mol Morphol	6. 最初と最後の頁 238-242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00795-017-0162-y	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36件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 中野泰博、住吉秀明、稲垣 豊
2. 発表標題 肝星細胞による肝再生ニッチ構築の分子機構
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 中野泰博、伊藤 暢、宮島 篤、稲垣 豊
2. 発表標題 Notchリガンド・受容体の機能的差異による肝癌進展の制御機構
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 稲垣 豊
2. 発表標題 細胞ストレスと線維化 - 臓器特異性と共通性
3. 学会等名 第20回分子予防環境医学研究会大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柳川享世、中尾祥絵、住吉秀明、松木勇樹、紙谷聡英、鶴谷康太、加川建弘、岡崎 勲、稲垣 豊
2. 発表標題 エクソソーム内包肝再生促進因子OGFRL1発現の臨床的意義
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 柳川享世、鶴谷康太、加川建弘、紙谷聡英、岡崎 勲、稲垣 豊
2. 発表標題 エクソソーム内包肝再生促進因子Opioid growth factor receptor-like 1の発現動態と臨床的意義
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 守矢恒司、稲垣 豊、田中利明
2. 発表標題 型プロコラーゲンのプロセッシング、輸送および分泌過程の肝星細胞におけるライブイメージング解析
3. 学会等名 第52回日本結合組織学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 紙谷聡英、井田絹代、稲垣 豊、近田裕美
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝炎の病態制御機構における肝機能性差の関与
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 柳川享世、中尾祥絵、住吉秀明、松木勇樹、紙谷聡英、加川建弘、鶴谷康太、横森昭弘、稲垣 豊
2. 発表標題 急性ならびに慢性肝傷害におけるエクソソーム内包因子Opioid growth factor receptor-like1の発現意義
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 松木勇樹、住吉秀明、柳川享世、安田純平、後藤光昭、赤池敏宏、稲垣 豊
2. 発表標題 エクソソーム治療法の創生に向けたモニタリング用エクソソームの開発
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 松木勇樹、柳川享世、住吉秀明、稲垣 豊
2. 発表標題 難治性肝疾患に対するエクソソーム医療の創生に向けた技術開発
3. 学会等名 第34回肝類洞壁細胞研究会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柳川享世、岡崎 勲、松木勇樹、住吉秀明、稲垣 豊
2. 発表標題 エクソソーム内包肝再生因子OGFRL1発現の臨床的意義
3. 学会等名 第34回肝類洞壁細胞研究会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松木勇樹、住吉秀明、柳川享世、安田純平、後藤光昭、赤池敏宏、稲垣 豊
2. 発表標題 新たな再生医療の創生に向けたモニタリング用エクソソームの開発
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 柳川享世、中尾祥絵、鶴谷康太、加川建弘、松木勇樹、住吉秀明、稲垣 豊
2. 発表標題 新規肝再生促進因子OGFRL1発現の臨床的意義
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 柳川享世、住吉秀明、中尾祥絵、松木勇樹、紙谷聡英、近田裕美、大塚正人、三浦浩美、横森昭弘、高木孝士、稲垣 豊
2. 発表標題 造血系細胞が分泌するエクソソームを介した肝発生と傷害肝修復の制御機構 シンポジウム「エクソソームを介した肝病態の制御機構」
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 松木勇樹、住吉秀明、柳川享世、中野泰博、後藤光昭、赤池敏宏、稲垣 豊
2. 発表標題 効率性と安全性に優れた新規修飾型エクソソームの開発と薬物送達手段への応用
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 柳川享世、住吉秀明、紙谷聡英、横森弘昭、稲垣 豊
2. 発表標題 肝実質細胞と造血系細胞とのクロストークを介した肝発生と傷害肝修復の制御機構 ワークショップ10「肝構成細胞の病態生理：基礎的研究の臨床応用」
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 Takayo Yanagawa, Hideaki Sumiyoshi, Sachie Nakao, Hiromi Miura, Masato Otsuka, Hiromi Chikada, Akihide Kamiya, Hiroaki Yokomori, Takashi Takaki, Yutaka Inagaki
2. 発表標題 Opioid growth factor receptor-like 1; an extracellular vesicle-derived common mediator of regeneration of fibrotic liver and fetal development of hepatic progenitor cells in mice
3. 学会等名 20th International Symposium on Cells of the Hepatic Sinusoid (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takayo Yanagawa, Sachie Nakao, Akihide Kamiya, Hideaki Sumiyoshi, Yuki Matsui, Kota Tsuruya, Tatehiro Kagawa, Isao Okazaki, Yutaka Inagaki
2. 発表標題 Clinical significance of a novel exosomal protein, opioid growth factor receptor-like 1 in the repair from liver injury/fibrosis
3. 学会等名 70th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳川享世、中尾祥絵、住吉秀明、松木勇樹、岡崎 勲、横森弘昭、稲垣 豊
2. 発表標題 エクソソーム内包タンパク質Opioid growth factor receptor like-1を介した肝発生と再生の制御機構
3. 学会等名 第33回肝類洞壁細胞研究会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松木勇樹、住吉秀明、柳川享世、安田純平、中野泰博、後藤光昭、赤池敏宏、稲垣 豊
2. 発表標題 効率性と安全性に優れたエクソソーム治療法の創生に向けたモニタリング用エクソソームの開発
3. 学会等名 第33回肝類洞壁細胞研究会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳川享世、住吉秀明、稲垣 豊
2. 発表標題 線維肝再生促進因子Opioid growth factor receptor-like 1に着目した肝硬変に対するエクソソーム医療の創出．シンポジウム3「肝線維化の基礎と臨床」
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 Yutaka Inagaki
2. 発表標題 Pathogenesis and treatment of liver fibrosis.
3. 学会等名 International workshop on new micro technology and translational approaches for organ regeneration and cancer therapies. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柳川享世、住吉秀明、中尾祥絵、笠原大瑚、近田裕美、紙谷聡英、横森昭弘、稲垣 豊
2. 発表標題 新規再生促進因子Opioid growth factor receptor-like 1に着目したエクソソーム医療の基盤構築. ワークショップ「マトリックスと細胞機能」
3. 学会等名 第50回日本結合組織学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柳川享世、住吉秀明、中尾祥絵、松木勇樹、近田裕美、紙谷聡英、横森昭弘、稲垣 豊
2. 発表標題 エクソソーム内包肝再生促進因子を用いた肝不全治療の展望. シンポジウム2「肝不全治療への応用を目指したサイエンス - 基礎と臨床から - 」
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 稲垣 豊
2. 発表標題 肝線維化機序と治療戦略.
3. 学会等名 平成30年度日本肝臓学会 School of Hepatology (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柳川享世、住吉秀明、中尾祥絵、笠原大瑚、松木勇樹、近田裕美、紙谷聡英、横森弘昭、稲垣 豊
2. 発表標題 エクソソーム内包タンパク質 Opioid growth factor receptor-like 1 を介した傷害肝再生機構の解明 . シンポジウム 2 「形態学を基盤にした肝疾患研究の進歩と臨床応用」
3. 学会等名 第50回日本臨床分子形態学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takayo Yanagawa, Hideaki Sumiyoshi, Sachie Nakao, Daigo Kasahara, Hiromi Miura, Masato Otsuka, Hiromi Chikada, Akihide Kamiya, Hiromi Chikada, Hiroaki Yokomori, Yutaka Inagaki
2. 発表標題 Opioid growth factor receptor-like 1; an extracellular vesicle-mediated crosstalk between hematopoietic cells and hepatocytes that accelerates regeneration of murine fibrotic liver.
3. 学会等名 American Association for the Study of Liver Diseases Single Topic Conference 2019: Hepatic Fibrosis, New Concept and Controversies. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稲垣 豊、茂呂 忠
2. 発表標題 NASHにおける肝線維化の進展機構 . シンポジウム 2 「肥満合併症としての肝疾患 - NASHと肝細胞癌をどう捉えるか - 」
3. 学会等名 第39回日本肥満学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柳川享世、住吉秀明、中尾祥絵、笠原大瑚、近田裕美、紙谷聡英、三浦浩美、大塚正人、横森弘昭、稲垣 豊
2. 発表標題 血球由来エクソソーム内包タンパク質を介した胎仔肝芽細胞の分化制御 .
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳川享世、住吉秀明、紙谷聡英、稲垣 豊
2. 発表標題 線維肝の再生と胎仔肝の発生を制御するOpioid growth factor receptor-like1の作用機構.
3. 学会等名 第53回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柳川享世、住吉秀明、千葉陽介、鈴木悠平、中尾祥絵、近田裕美、紙谷聡英、稲垣 豊
2. 発表標題 線維肝の修復と再生を司る分子機構.
3. 学会等名 第49回日本結合組織学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柳川享世、住吉秀明、中尾祥絵、近田裕美、紙谷聡英、稲垣 豊
2. 発表標題 線維肝の再生における肝前駆細胞の動員に寄与する Opioid growth factor receptor-like 1の機能解析.
3. 学会等名 第24回肝細胞研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 稲垣 豊
2. 発表標題 病態の基礎 - 肝の線維化と再生.
3. 学会等名 平成29年度日本肝臓学会教育講演会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takayo Yanagawa, Hideaki Sumiyoshi, Sachie Nakao, Hiromi Chikada, Akihide Kamiya, Daigo Kasahara, Hiromi Chikada, Akihide Kamiya, Yutaka Inagaki
2. 発表標題 Opioid growth factor receptor-like 1; an extracellular vesicle-mediated signal between hematopoietic cells and hepatic parenchymal cells that regulates repair and embryonic development of the liver.
3. 学会等名 68th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 稲垣 豊、柳川享世、住吉秀明
2. 発表標題 エクソソーム内包新規再生促進因子に着目した線維肝に対する再生治療戦略.
3. 学会等名 第17回日本再生医療学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柳川享世、住吉秀明、中尾祥絵、笠原大瑚、近田裕美、紙谷聡英、横森弘昭、稲垣 豊
2. 発表標題 エクソソーム内包タンパク質Opioid growth factor receptor-like 1を介した肝再生機構の解明.
3. 学会等名 第17回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 Method for determining tissue regeneration state of living body organs	発明者 稲垣 豊、柳川享世、角中ちひろ、小田健太、鈴木誓吾	権利者 学校法人東海大学、シスメックス株式会社
産業財産権の種類、番号 特許、2018229466	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 成体の組織再生状態の判定方法	発明者 稲垣 豊、柳川享世、角中ちひろ、小田健太、鈴木誓吾	権利者 学校法人東海大学、シスメックス株式会社
産業財産権の種類、番号 特許、特願2017-176103	出願年 2017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/index.html
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	紙谷 聡英 (KAMIYA Akihide) (30321904)	東海大学・医学部・准教授 (32644)	
研究 分担者	住吉 秀明 (SUMIYOSHI Hideaki) (60343357)	東海大学・医学部・講師 (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1件

国際研究集会 Tokai University-University of Southern California Workshop on Steatohepatitis, Liver Fibrosis and HCC	開催年 2018年～2018年
---	--------------------

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