

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590959

研究課題名(和文)人工肝細胞移植系を用いたHCV感染動物モデルの構築

研究課題名(英文) Study on establishment of experimental animal model for chimeric liver with hepatitis C virus infection using induced hepatocyte-like cells

研究代表者

東 正新(陳正新)(AZUMA, Seishin)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10376783

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：研究代表者らは、細胞表面抗原によって濃縮したマウス肝幹・前駆細胞を用いて分化・増殖の分子機構を解析し、その知見をもとに線維芽細胞から樹立する人工肝細胞を作成し、マウスにキメラ肝臓を形成せしめる系を確立するための基礎的研究を行った。研究の結果、Wnt5aを介したシグナル伝達により、肝幹・前駆細胞の胆管細胞への分化が調節されていることを発見した。さらにMMP14を介したシグナル伝達により、肝幹・前駆細胞の胆管の管腔形成が調節され、細胞移植の効率が調節されていることを見いだした。本研究は、将来の細胞移植キメラ動物モデルを用いたウイルス肝炎創薬の進歩に貢献しうると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Investigators of this research project have studied on the molecular mechanisms regulating differentiation and proliferation of hepatic stem/progenitor cells. Based on the results of above-mentioned analysis, we tried to establish the mouse model of chimeric liver using directly reprogrammed hepatocyte-like cells. We found that Wnt5a and Wnt5a-related molecules control the biliary differentiation of hepatic stem/progenitor cells. Next, our data indicated that MMP14 and MMP14-related molecules regulate luminal formation of bile ducts in developing liver, and that expression of MMP14 improves the efficacy of transplantation using hepatic stem/progenitor cells. These studies contribute to the progress of drug discovery for viral hepatitis using mouse model of cell-transplanted chimeric liver in future.

研究分野：消化器病学

キーワード：移植 発生・分化 再生医学 肝疾患治療 細胞・組織

1. 研究開始当初の背景

本邦では、肝癌を含めた慢性肝疾患によって、年間約 40,000 人以上が死亡し、その死因は HCV に関連した肝不全が大半を占めている。現在のところ、致死性肝不全に対する根治的治療法は肝移植のみであるが、絶対的な移植ドナーの不足が社会問題となっており、代替治療の確立が強く求められている。

一方で近年、肝幹細胞が同定され、より増殖能の高い細胞を体外で増やしてから移植治療に利用する試みが注目を集めてきた。肝幹細胞は、自己複製能、高い増殖能及び肝細胞・胆管細胞への 2 方向性分化能の 3 つの能力を有する細胞であり、分離・同定する手法が研究分担者及び研究協力者らによって開発・確立された。ところが肝幹細胞は生体内ではごく少数の細胞群であり、その分化・増殖を制御する分子メカニズムは不明の点も多い。

これまで研究グループでは、肝細胞移植動物モデルの開発と肝幹細胞の増殖・分化を制御する分子機構の解析に取り組んできた(平成 17-18 年、平成 19-20 年、平成 21-23 年基盤研究 C)。そして、マウス肝幹細胞画分を高度に濃縮し、ウイルスベクターによる遺伝子導入や遺伝子改変マウスの解析を行い、特定分子が増殖・分化にどのような機能を有するかについて解析しうる実験系を独自に構築した。

一方で、iPS 細胞開発の際に用いられた手法の応用により、Direct Reprogramming 法によって、線維芽細胞から臓器固有の分化した「人工細胞」が誘導できることが報告された。神経細胞、血球細胞、心筋細胞で既に報告があり、最近、マウス線維芽細胞に HNF4a と Foxa3 というわずか 2 種類の遺伝子を導入するのみで、人工肝細胞 induced Hepatocyte-like cell (iHep) を樹立することが可能であると示された(Sekiya *et al. Nature* 2011)。本技術を応用すると、ヒト線維芽細胞から、ヒトの人工肝細胞を誘導しうる可能性が示されていた。

加えて、研究グループではマウスにおける新規の細胞移植系として、野生型マウスをレシピエントとし、薬剤・部分肝切除で前処理したマウスに細胞移植を行うことで、最終的に 70% 以上の高いドナーキメラリズムを達成しつつ、移植後のドナーキメラリズムを定量的に評価・追跡できる移植系の構築に成功した。

HCV に関する研究においては、近年研究グループは、患者血清検体を用いた臨床研究と *in vitro* でのウイルス増殖系を用いて、PegIFN/Ribavirin 併用療法における IL28B 遺伝子座の SNP が治療無効例を予測できること (Tanaka & Sakamoto *et al, Nat Genet* 2009)、HCV 複製機構・ウイルス-宿主反応機構 (Itsumi & Azuma *et al, Hepatology* 2009, Funaoka & Azuma *et al, J Virol* 2011) 等について報告し、

その業績が新たな抗ウイルス療法の開発に結びつきつつある。しかしながら、依然として *in vivo* での HCV の動態は、ALBuPA/SCID マウスを用いたマウスモデルなど一部を除いて、動物に HCV を感染させることが困難であるため、ヒトでの統計学的解析に頼らざるをえない側面がある。従って、新たな HCV の *in vivo* assay 系は治療薬開発、ウイルス学的研究の双方において渴望されていると言える。

2. 研究の目的

このような、確立された学術・研究基盤に基づいて、研究代表者らは、今回申請する研究計画において、以下の目的を設定した。すなわち、(1) Direct Reprogramming 法によりマウス線維芽細胞より人工肝細胞 induced Hepatocyte-like cell (iHep) を樹立し、これを利用して新規の細胞移植モデルをマウスにおいて確立する。さらに得られた知見を基盤に、(2) マウスにヒト線維芽細胞株から誘導した iHeps を移植し、マウス肝臓をヒト iHeps で置換しうる動物モデル系を構築することを試みる。成功した場合は C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染モデル動物の構築を行う。これによって、将来的に患者自身の細胞を用いた HCV に対する薬物代謝スクリーニング試験に応用可能な HCV 感染モデル動物を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究計画は、次のステップにより順次進行させた。

(1) マウス人工肝細胞 (iHep) の樹立、培養、*in vitro* での形質解析: 研究グループはマウス胎仔肝臓から高速セルソーター (DAKO MoFlo system 及び BD FACS Aria system) を用いて、初代肝幹・前駆細胞 (bipotential stem/progenitor cells) として、CD13⁺CD45⁻Ter119⁻画分に増殖性の高い細胞が濃縮されていることを報告した (Kakinuma *et al. J Hepatol*, 2009)。また、CD13⁺CD133⁺c-kit⁺Sca-1⁻CD45⁻Ter119⁻画分に、成体肝臓由来の肝幹・前駆細胞が濃縮されていることも報告した (Kamiya & Kakinuma *et al. Gastroenterology*, 2009)。これらの初代細胞を用いて、成熟肝細胞系譜への分化誘導を行う培養系、胆管細胞系譜への分化誘導を行う培養系をも既に確立していた (*Hepatology*, 2008, *Gastroenterology*, 2009)。これらの既に確立された技術によって、肝幹・前駆細胞分離、培養し、分化誘導するとともにその形質を解析した。同様にこれらの確立された技術によって、マウス線維芽細胞から HNF4 α 及び Foxa3 の強制発現によって iHep を分化誘導するとともに、マウス初代肝幹・前駆細胞を用いてその形質を分子生物学的に解析した。

(2) マウス人工肝細胞を用いた移植モデルの開発：レトロウイルス反復投与及び部分肝切除の前処理を組み合わせ、移植した初代肝細胞・初代肝幹細胞によって、高度のドナーキメラが得られる細胞移植系を我々は独自に開発した。本移植系を用いて iHep の移植可能性に関して検討を進めた。

(3) ヒト HCV receptor 強制発現によるマウス人工肝細胞を用いた HCV 感染モデルの構築：ヒト型 HCV receptor であるヒト CD81 及びヒト Occludin を肝細胞特異的に発現させる Transgenic mouse を用いることで、マウスに HCV 持続感染が可能であることが報告された(*Nature*, 2011)。本法に従い、iHep にヒト CD81 遺伝子及びヒト occludin 遺伝子の強制発現を行うことで、iHep を用いた移植系がヒト iHep にも応用可能であるか否か検討を行った。

(4) ヒト人工肝細胞誘導法の検討：ヒト線維芽細胞からヒト人工肝細胞を誘導する手法は既報でも確立されていなかったため、ヒト iPS 細胞から肝細胞を誘導する手法については、研究協力者と提携のうえで、ヒト iHep 誘導法の樹立に向けた基礎的な研究を行った。

(5) ヒト人工肝細胞移植マウスを用いた HCV 感染モデルの構築：得られた研究結果を基盤に、ヒト線維芽細胞から誘導したヒト iHep を用いたマウス肝臓置換動物モデルの構築を図った。

4. 研究成果

(1) Wnt5a 及び関連シグナルによる肝幹・前駆細胞の分化調節：マウス iHep 樹立のため初代肝幹・前駆細胞の培養により、iHep 誘導の効率性を高める検討を行い、我々は Wnt5a が肝幹・前駆細胞の分化調節に関わる可能性を見いだした。Wnt5a 欠損マウスの解析を行うと Wnt5a 欠損マウスの胎生肝臓では、Notch-1、Notch-2 及び Sox9 の発現レベルが高く、CK19/HNF1 陽性細胞で構成される primitive bile ductal structure の数が野生型と比較して有意に増加し、胎仔期の胆管形成が亢進していた。初代肝幹/前駆細胞培養系において、Wnt5a 添加による増殖性の有意差は認められなかった一方で、肝細胞への成熟化を誘導すると、肝細胞成熟化マーカーの発現量が増加した。反対に、胆管細胞形成を誘導すると胆管細胞型コロニーの形成遅延を認めた。Wnt5a 下流候補分子のうち、Calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) は、その活性阻害により胆管細胞型コロニーの形成が促進され、Wnt5a-CaMKII 経路は肝幹/前駆細胞の胆管細胞分化を抑制的に調節していることが示された (*Kakinuma & Azuma et al, Hepatology*, 2013)。

(2) MMP-14 及び関連シグナルによる肝幹・前駆細胞の分化調節：マウス iHep 樹立のため初代肝幹・前駆細胞の培養により、iHep 誘導の効率性を高める検討を行い、我々は MMP-14 が肝幹・前駆細胞の分化調節に関わる可能性を見いだした。MMP-14 欠損マウスの解析を行うと、MMP-14 欠損マウスで肝代謝関連分子の発現上昇を認め、CK19 及び細胞間接着に関連する分子の発現低下を認めた。免疫染色で胆管原器の形成を評価すると、MMP-14 欠損マウスでは末梢側胆管の形成遅延が認められた。野生型マウス肝芽細胞に MMP-14 を誘導性に強制発現させ胆管分化を誘導すると、胆管型コロニーの径が有意に増大した。MMP-14 欠損マウス由来肝芽細胞を用いて培養系で評価すると、胆管型コロニーの著明な形成不全を認め、逆に肝細胞への成熟化が促進された。MMP-14 欠損マウスでは EGFR の発現と p38、ERK、JNK を含む MAPK のリン酸化が亢進しており、肝細胞成熟化の促進の一因と考えられた。これらの結果より、肝発生期に門脈周囲の微小環境下で肝芽細胞での MMP-14 発現が上昇し胆管形成は正に制御され、一方で MMP-14 を欠損すると MAPK シグナルの過剰な亢進により、肝芽細胞成熟化が過剰に亢進すると考えられた (AASLD 2014 にて発表、Presidential Award を受賞)。

(3) iHep の形質と移植系：我々はマウス線維芽細胞及びヒト線維芽細胞を用いて、iHep の誘導を試みた。いずれの場合も肝幹・前駆細胞特異的な遺伝子発現は認めていたが、腸上皮細胞にも似た分子の発現も認めていた。細胞移植系としては、我々の移植系では正着させるためにさらなる条件検討が必要であると考えられ、次の研究計画において継続した検討が必要であると考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 12 件)

1. Murakawa M, Asahina Y, Nakagawa M, Sakamoto N, Nitta S, Kusano-Kitazume A, Watanabe T, Kawai-Kitahata F, Otani S, Taniguchi M, Goto F, Nishimura-Sakurai Y, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Watanabe M. Impaired induction of IL28B and expression of IFNλ4 associated with non-response to interferon-based therapy in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jan 22. doi: 10.1111/jgh.12902. [Epub ahead of print] 査読有り
2. Kano Y, Kakinuma S, Goto F, Azuma S, Nishimura-Sakurai Y, Itsui Y, Nakagawa M, Kudo A, Tanabe M, Kirimura S, Amano T, Ito T, Akashi T, Asahina Y, Watanabe M. Primary hepatic neuroendocrine carcinoma with a cholangiocellular carcinoma component in one nodule. *Clin J*

- Gastroenterol* 7:449-454, 2014. 10. doi: 1007/s12328-014-0521-3 査読有り
3. Kiyohashi K, Kakinuma S, Kamiya A, Sakamoto N, Nitta S, Yamanaka H, Yoshino K, Fujiki J, Murakawa M, Kusano-Kitazume A, Shimizu H, Okamoto R, Azuma S, Nakagawa M, Asahina Y, Tanimizu N, Kikuchi A, Nakauchi H, Watanabe M: Wnt5a signaling mediates biliary differentiation of fetal hepatic stem/progenitor cells. *Hepatology*, 57(6):2502-2513, 2013. doi: 10.1002/hep.26293 査読有り
 4. Nitta S, Sakamoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Mishima K, Kusano-Kitazume A, Kiyohashi K, Murakawa M, Nishimura-Sakurai Y, Azuma S, Tasaka-Fujita M, Asahina Y, Yoneyama M, Fujita T, Watanabe M: Hepatitis C virus NS4B protein targets STING and abrogates RIG-I-mediated type-I interferon-dependent innate immunity. *Hepatology*. 57(1):46-58, 2013. doi: 10.1002/hep.26017 査読有り
 5. Nakagawa M, Sakamoto N, Watanabe T, Nishimura-Sakurai Y, Onozuka I, Azuma S, Kakinuma S, Nitta S, Kiyohashi K, Kusano-Kitazume A, Murakawa M, Yoshino K, Itsui Y, Tanaka Y, Mizokami M, Watanabe M, Ochanomizu Liver Conference Study Group: Association of ITPA gene variant and serum ribavirin concentration with blood cells decline in pegylated interferon-alfa plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hepatol Int*. 7(1):153-161, 2013. doi: 10.1007/s12072-012-9363-6 査読有り
 6. Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Matsuura K, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Tokunaga K, Mizokami M, Izumi N: Model incorporating the ITPA genotype identifies patients at high risk of anemia and treatment failure with pegylated-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Med Virol*. 85(3):449-458, 2013. doi: 10.1002/jmv.23497. 査読有り
 7. Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sakaguchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Izumi N. Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 56(3): 602-8, 2012. doi: 10.1016/j.jhep.2011.09.011 査読有り
 8. Asahina Y, Tsuchiya K, Muraoka M, Tanaka K, Suzuki Y, Tamaki N, Hoshioka Y, Yasui Y, Katoh T, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nitta S, Sakamoto N, Izumi N: Association of gene expression involving innate immunity and genetic variation in interleukin 28B with antiviral response. *Hepatology*. 55: 20- 29, 2012. doi: 10.1002/hep.24623. 査読有り
 9. Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Yatsushashi H, Izumi N: Age and total ribavirin dose are independent predictors of relapse after interferon therapy in chronic hepatitis C revealed by data mining analysis. *Antivir Ther*. 17: 35- 43, 2012. doi: 10.3851/IMP1923 査読有り
 10. Kusano-Kitazume A, Sakamoto N, Okuno Y, Sekine-Osajima Y, Nakagawa M, Kakinuma S, Kiyohashi K, Nitta S, Murakawa M, Azuma S, Nishimura-Sakurai Y, Hagiwara M, Watanabe M: Identification of novel N-(morpholine-4-carboxyloxy) amidine compounds as potent inhibitors against hepatitis C virus replication. *Antimicrob Agents Chemother*. 56:1315-1323, 2012. doi: 10.1128/AAC.05764-11 査読有り
 11. Nishida N, Sawai H, Matsuura K, Sugiyama M, Ahn SH, Park JY, Hige S, Kang JH, Suzuki K, Kurosaki M, Asahina Y, Mochida S, Watanabe M, Tanaka E, Honda M, Kaneko S, Orito E, Ttoh Y, Mita E, Tamori A, Murawaki Y, Hiasa Y, Sakaida I, Korenaga M, Hino K, Ide: Genome-wide association study confirming association of HLA-DP with protection against chronic hepatitis B and viral clearance in Japanese and Korean. *PLoS One* 7(6):e39175, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0039175 査読有り
 12. Ozeki R, Kakinuma S, Asahina K, Simizu-Saito K, Arai S, Tanaka Y, Teraoka H: Hepatic stellate cells mediate differentiation of dendritic cells from monocytes. *J Med Dent Sci*. 59: 39- 48, 2012. doi なし 査読有り
- [学会発表](計18件)
1. Otani S, Kakinuma S, Watanabe M. Matrix Metalloproteinase-14 regulates the maturation of fetal hepatic stem/progenitor cells in mice. The 65th. Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD The Liver Meeting 2014) 2014.11.11 Boston(USA)
 2. 後藤文男, 柿沼 晴, 大谷賢志, 紙谷聡英, 東 正新, 朝比奈靖浩, 渡辺 守. 肝幹・前駆細胞におけるCalmodulin-dependent Protein Kinase II 活性化動態の解析. 第21回肝細胞研究会 2014.06.27 東京医科歯科大学(東京)

3. 大谷賢志, 柿沼 晴, 後藤文男, 紙谷聡英, 東 正新, 朝比奈靖浩, 渡辺 守. Matrix Metalloproteinase-14を介した胎仔肝幹/前駆細胞における分化調節. 第21回肝細胞研究会 2014.06.27 東京医科歯科大学 (東京)
 4. 大谷賢志, 柿沼 晴, 後藤文男, 紙谷聡英, 新田沙由梨, 東 正新, 中川美奈, 朝比奈靖浩, 坂本直哉, 中内啓光, 渡辺 守. Matrix Metalloproteinase-14 による肝幹/前駆細胞分化の調節. 第50回日本肝臓学会総会 2014.05.29 ホテルニューオータニ (東京)
 5. 柿沼 晴, 朝比奈靖浩, 渡辺 守. 高齢者C型肝炎におけるウイルス排除を目指した治療の有効性と安全. JDDW2013 (第17回日本肝臓学会大会) 2013年10月9日 グランドプリンスホテル新高輪 (東京)
 6. 東 正新, 朝比奈靖浩, 後藤文男, 大谷賢志, 谷口未樹, 河合富貴子, 藤木純子, 村川美也子, 小野塚泉, 新田沙由梨, 北詰晶子, 櫻井幸, 中川美奈, 柿沼 晴, 渡辺 守. 肝細胞癌診断におけるMRI拡散強調画像の有用性の検討. JDDW2013 (第17回日本肝臓学会大会) 2013年10月9日 グランドプリンスホテル新高輪 (東京)
 7. 柿沼 晴, 幾世橋 佳, 紙谷聡英, 新田 沙由梨, 東 正新, 中川 美奈, 朝比奈靖浩, 坂本直哉, 中内啓光, 渡辺 守. Wnt5a-CaMK2 経路による肝幹/前駆細胞の分化調節機構. JDDW2013 (第17回日本肝臓学会大会) 2013年10月9日 グランドプリンスホテル新高輪 (東京)
 8. Azuma S, Asahina Y, Sakurai Y, Otani S, Yamanaka H, Kawai F, Fujiki J, Kitazume A, Murakawa M, Nakagawa M, Kakinuma S, Watanabe M: Comparison between Gd-EOB-DTPA MRI and CTHA/CTAP for detection of hypervascular hepatocellular carcinoma: efficacy of diffusion weighted image and hepatobiliary phase. 23rd Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. June-7-2013, Singapore (Singapore)
 9. Kakinuma S, Kiyohashi K, Kamiya A, Asahina Y, Nakauchi H, Watanabe M: Functions of Wnt5a signaling in differentiation of murine hepatic stem/progenitor cells. The 20th Annual Meeting of the Japanese Society for the Research of Hepatic Cells. Sep-27-2013 大阪国際会議場 (大阪)
 10. 柿沼 晴, 幾世橋 佳, 山中秀人, 紙谷聡英, 新田沙由梨, 藤木純子, 吉野耕平, 中川美奈, 東 正新, 坂本直哉, 朝比奈靖浩, 中内啓光, 渡辺 守. Wnt5-CaMK2 経路による肝幹/前駆細胞の胆管分化の調節機構. 第49回日本肝臓学会総会 2013年6月6日 京王プラザホテル (東京)
 11. 東 正新, 朝比奈靖浩, 渡辺 守. 肝細胞癌診断におけるMRI拡散強調画像の有用性. 第49回日本肝臓学会総会 2013年6月6日 京王プラザホテル (東京)
 12. 柿沼 晴, 中川美奈, 朝比奈靖浩. Matrix Metalloproteinase-2の肝線維化過程における機能の解析 (特別企画3). 第39回日本肝臓学会東部会 2012年12月7日 グランドプリンスホテル新高輪 (東京)
 13. 東 正新, 朝比奈靖浩, 渡辺 守. 4個以上の多発肝細胞癌に対するラジオ波熱焼灼術の適応と意義の検討 (シンポジウム2). 第39回日本肝臓学会東部会 2012年12月6日 グランドプリンスホテル新高輪 (東京)
 14. 柿沼 晴, 朝比奈靖浩, 渡辺 守. Non-canonical Wnt 経路による肝幹/前駆細胞の増殖/分化の調節 (シンポジウム8 肝発癌・進展機序研究に与える幹細胞学のインパクト). JDDW 2012 第16回日本肝臓学会大会 2012年10月11日 ポートピアホテル (神戸)
 15. 東 正新, 朝比奈靖浩, 櫻井 幸, 新田沙由梨, 藤木純子, 河合富貴子, 北詰晶子, 村川美也子, 中川美奈, 柿沼 晴, 渡辺 守. 多血性肝細胞癌における EOB-DTPA 造影 MRI と Angio-CT の比較検討. 第48回日本肝臓学会 2012年7月20日 石川県立音楽堂 (金沢)
 16. 柿沼 晴, 幾世橋 佳, 紙谷聡英, 吉野耕平, 坂本直哉, 中内啓光, 渡辺 守. Wnt5a-CaMKII 経路を介した肝幹/前駆細胞の分化制御機構の解析. 第19回肝細胞研究会 2012年6月29日 札幌医科大学 (札幌)
 17. 柿沼 晴, 坂本直哉, 紙谷聡英, 吉野耕平, 幾世橋 佳, 中内啓光, 渡辺 守. 肝線維化の形成における Matrix Metalloproteinase-2 の機能的意義 (オープンワークショップ38「肝線維化1」). 第48回日本肝臓学会総会 2012年6月8日 ホテル日航金沢 (金沢)
 18. 幾世橋 佳, 柿沼 晴, 坂本直哉, 紙谷聡英, 吉野耕平, 東 正新, 中内啓光, 渡辺 守. Wnt5a-CaMK2 経路によるマウス肝幹/前駆細胞の胆管形成の調節 (オープンワークショップ12「肝分化/再生/幹細胞1」). 第48回日本肝臓学会総会 2012年6月7日 ホテル日航金沢 (金沢)
- [図書] (計6件)
1. 柿沼 晴. 【ウイルス肝炎診療の最前線と今後の展開 日常臨床のポイントと知っておきたい最新情報】肝疾患における再生医療の展望 内科. 113巻4号 p713-716 南江堂, 2014
 2. 柿沼 晴, 幾世橋 佳, 渡辺 守:

- Non-canonical Wnt 経路による肝幹/前駆細胞の増殖/分化の調節. 消化器内科. 56 巻 4 号 p480-484, 科学評論社, 2013
3. 幾世橋 佳、柿沼 晴: Noncanonical Wnt 経路による肝幹/前駆細胞の胆管分化の制御機構. 消化器内科. 56 巻 3 号 p311-315, 科学評論社, 2013.
 4. 東 正新、柿沼 晴、渡辺 守: 多血性肝細胞癌の検出能に関する Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と CTAP/CTHA との比較検討. 医学と薬学. 69 巻 1 号 p64-66, 自然科学社, 2013
 5. 幾世橋 佳、柿沼 晴: 肝幹細胞を用いた細胞移植治療 肝胆膵 65 巻 1 号 p47-54 アークメディア, 2012
 6. 有井滋樹、柿沼 晴、上野義之、川口義弥: Stem Cell, iPS 研究; 再生医療, 癌診療への展開 肝胆膵 65 巻 1 号 p173-186 アークメディア, 2012

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者 (AZUMA, Seishin)
東 正新
東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 10376783

(2) 研究分担者
柿沼 晴 (KAKINUMA, Sei)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄付講座講師
研究者番号: 30372444

朝比奈 靖浩 (ASAHINA, Yasuhiro)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄付講座教授
研究者番号: 00422692

渡辺 守 (WATANABE, Mamoru)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授
研究者番号: 10175127

(3) 連携研究者
坂本 直哉 (SAKAMOTO, Naoya)
北海道大学・医学研究科・教授
研究者番号: 10334418