

令和 2 年 5 月 25 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09407

研究課題名(和文)慢性肝疾患の線維化進展におけるMMP関連因子の機能解明と抗線維化療法の開発

研究課題名(英文) Study on functions of Matrix Metalloproteinase-related molecules in progressive fibrogenesis in chronic liver diseases

研究代表者

井津井 康浩 (Itsui, Yasuhiro)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20401341

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：脂肪性肝炎様マウスモデルを用いてMatrix Metalloproteinase (MMP)-2の線維化進展における機能的意義を解明すること、MMP-2活性を制御するMMP-14による肝星細胞の機能調節機構を解明することを目的とする研究を行った。MMP-2欠損マウスでは、野生型マウスと比較して有意に脂肪性肝炎による線維形成が悪化することが示された。さらに、MMP-14欠損型胎生期肝星細胞ではVasoactive intestinal peptide(VIP)の分泌が低下していることを見いだした。VIPはtight junctionの再構築を促進し、胆汁うっ滞性肝障害からの回復に寄与した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Matrix Metalloproteinase (MMP) は、最も主要な細胞外基質分解酵素であり、中でもMMP-2とMMP-14は炎症・再生の様々な過程に深く関与することが知られているが、肝線維化や肝障害における機能的意義には不明点が残されている。

本研究ではMMP-2欠損が脂肪性肝炎の線維形成に抑制的な機能を有することを初めて示した。同様にMMP-14とVIPの関係性を初めて示し、肝臓間葉系細胞から分泌されるVIPが胆管上皮細胞におけるtight junctionの構築を促進することを初めて明らかにした。これらの知見は慢性肝疾患の肝線維化を改善しうる新規治療の開発に貢献するものである。

研究成果の概要(英文)：Functions of Matrix Metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-14 in liver fibrosis are not fully elucidated. The aims of this research project are to clarify the function of MMP-2 in progression of liver fibrosis and to elucidate the molecular mechanism of the function of MMP-14 in hepatic stellate cells. Our data showed that loss of systemic MMP-2 function exacerbates the liver fibrosis in a mouse steatohepatitis model. Moreover, loss of MMP-14 suppressed the production of vasoactive intestinal peptide (VIP) in mesenchymal cells of perinatal livers. VIP facilitates reconstitution of tight junction of cholangiocytes, and contributes to recovery from cholestatic liver injury in mice.

研究分野：肝臓病学

キーワード：肝線維化 非アルコール性脂肪性肝炎 発生・分化 肝前駆細胞 細胞間相互作用 肝星細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

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、その死因は終末像としての肝不全が大半を占めている。近年、C 型慢性肝疾患に対する抗ウイルス療法の飛躍的な進歩により、代償性肝硬変を含めた多くの患者でウイルス排除が可能となった一方で、ウイルスが排除された後にも依然として肝線維化は残存し、特に線維化進展例では肝細胞癌発生率が有意に高いこともこれまでの研究で示されている(Asahina et al, Hepatology, 2013)。インターフェロンフリー治療後はインターフェロン治療によるウイルス排除に比較して、肝癌発生率が高くなるとの報告もあり、今後は肝線維化を改善する治療への移行が必要になると考えられる。

加えて、本邦では非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の疾病比率が高まっているが、NASH の線維化進行に対する有効な薬物治療の開発は未だ途上である。今後、国民食生活の変化と 10-20 年後におこる高度高齢化社会の成立に比例して、NASH 患者数は欧米並みに増加し 100 万人が罹患するとの推測もある。このように、慢性肝疾患での線維化進展阻止・改善にむけた治療の開発は、本邦の肝臓医療において、今後極めて重要な役割を担うと考えられる。

Matrix Metalloproteinase (MMP) は、生体内の最も主要な細胞外基質(ECM)分解酵素であり、現在 20 種類以上のファミリー分子が同定されている。我々はこのうち肝線維化に重要な役割を担うとされる、MMP-2 及び MMP-14 (MT1-MMP)に着目し、線維化メカニズム及び肝幹・前駆細胞との機能相関に関して近年、継続した研究を進めてきた。これまでの研究において、分泌型 MMP である MMP-2 の欠損マウスでは、肝線維化の進展が野生型に比して有意に強く、MMP-2 の阻害因子である TIMP-1(Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1)が線維化進展時にのみ発現亢進していることを見いだした(Kakinuma et al, 2011)。MMP-14 は細胞膜にアンカーされる膜型 MMP のうち最も主要な分子であり、I 型コラーゲンの分解、MMP-2 の活性化、TGF- β 結合タンパクの分解による TGF- β 放出促進作用に基づき、炎症・再生の様々な過程に深く関与することが知られている。MMP-14 欠損マウスは MMP ファミリーの欠損マウスの中で唯一、致死的な形質を示し、軟骨・骨形成に極めて重要な働きをする。我々は最近、MMP-14 欠損マウスの肝幹/前駆細胞が周囲の間葉系細胞との相互作用を介しながら、胆管への分化を正に、肝細胞への分化を負に制御していることを見いだした。(Otani et al, 2016)。MMP-14 を介したシグナル伝達を含め、肝幹/前駆細胞は、肝星細胞及び門脈周囲線維芽細胞を中心とする周囲の間葉系細胞との相互作用において、Wnt5a や BMP-4 などの液性因子も利用して、増殖・分化の調節を受けていることを見だし、報告してきた(Kakinuma et al, Hepatology 2013, Goto et al, Hepatol Res 2016)。

さらに研究分担者らはマウスにおける新規の細胞移植系として、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リズムを達成しつつ、移植後のドナーキメ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。

これらの蓄積された研究成果を基盤に、我々は NASH の線維化進展プロセスにも、MMP-2 及び MMP-14、そしてこれらに調節される間葉系-上皮間のシグナル伝達は深く関与していると仮説を立てた。さらに MMP-14 欠損マウスでは胆管形成など肝発生過程に異常をきたしており、肝幹/前駆細胞そのもののみならず、星細胞の機能調節にも MMP-14 関連シグナルは関与している可能性を考えた。

2. 研究の目的

研究代表者らは、上記の背景に基づき、本研究計画において以下の目的を設定した。

(1) 脂肪性肝炎様マウスモデルを用いて MMP-2 の線維化進展における機能的意義を解明する。この知見を基盤に、(2)MMP-2 活性を制御する MMP-14 による肝星細胞の機能調節機構及び上皮細胞との相互作用を解明する。

これらの知見を基盤に、(3)MMP-2 及び MMP-14 により調節される因子を修飾した肝星細胞の移入による脂肪性肝炎様線維化の改善モデルの樹立、及び(4)ヒト iPS 細胞株由来肝間葉系細胞(星細胞様細胞)を誘導し、標的分子が本細胞でも同様の機能を呈することを検証する。

これらの知見によって、慢性肝疾患の肝線維化を阻止・改善しうる自己 iPS 細胞を利用した将来的な肝臓再生医療の開発への学術・技術的な基盤形成に貢献することを、本計画の目的とした。

3. 研究の方法

本研究は、次のステップ毎に主たる担当者を配置・組織して順次進行した。

(1) 脂肪性肝炎様肝障害を惹起した MMP-2 欠損マウスにおける線維化動態の解析と活性化肝星細胞・線維形成における MMP-2 の機能に関する解析、標的分子の抽出：MMP-2 欠損マウスと野生型マウスに NASH 類似の肝障害を継続的に惹起し、線維化の進展がみられるコリン欠乏/メチオニン補充/高脂肪食を負荷し、本モデルでの形質と時間的経過を検証するとともに、既知の線維化関連因子及び酸化ストレス等の NASH 発症関連因子について、分子生物学的に解析する。MMP-2 欠損星細胞を正常肝、NASH 様モデル線維化肝の両者からコラゲナーゼ還流法により単離し、whole transcriptome 解析によって野生型マウスとの差異を明らかにする。

(2) MMP-14 欠損マウス由来発生期肝間葉系細胞の形質解析と肝幹/前駆細胞との共培養系を用いた上皮-間葉間相互作用の解析、肝星細胞活性化 MMP-14 関連標的分子の抽出：胎生期マウス肝臓で p75NTR を発現する細胞が星細胞及び門脈周囲線維芽細胞として分化することが示されている。そこで、胎生期肝臓から分散した細胞を用いて FACS により胎生期肝間葉系細胞を濃縮・分取する。得られた細胞を用いて whole transcriptome 解析によって野生型マウスとの差異を明らかにし、MMP-14 が星細胞において調節している分子・シグナルを明らかにする。MMP-14 欠損肝間葉系細胞を分取した後に培養し、野生型マウス由来肝間葉系細胞との差異を明らかにする。

(3) ヒト iPS 細胞株由来 肝特異的間葉系細胞への分化誘導法の確立：間葉系細胞を *in vitro* で誘導する手法について検討を進める。Preliminary な検討では、ヒト iPS 細胞株から間葉系細胞を誘導することは十分に可能で、今後、p75NTR 陽性細胞を誘導できる条件について検討する。この知見をもとに、肝臓特異的な間葉系細胞である星細胞の形質に類似する細胞誘導の条件検討を進めてゆく。

(4) 脂肪性肝炎様肝障害モデルへの同種肝星細胞移植系の開発と、同モデルを利用した MMP 標的分子の修飾による線維化改善効果の検証：同種移植系として、前述の NASH 様肝障害モデルを惹起したマウスに、肝間葉系細胞移入を移入し、線維化を改善せしめるモデルを樹立する。

(5) 同定した MMP 関連標的分子をゲノム改変したヒト iPS 細胞株での標的分子の効果検証：マウス MMP 関連分子の機能解明に沿って、線維化改善を達成するのにより特異性の高い標的分子を絞り込み、標的分子を knock out もしくは強制発現せしめたヒト iPS 細胞株を樹立する。樹立した細胞株から肝間葉系細胞を分化誘導し、この線維形成あるいは肝幹・前駆細胞への分化調節の形質に対して、マウスで見られたものと同様の機能があるか否かを検証する。

4. 研究成果

(1) 脂肪性肝炎様肝障害を惹起した MMP-2 欠損マウスにおける線維化動態の解析
MMP-2 欠損マウスにおける解析コリン欠乏/メチオニン補充/高脂肪食を負荷した脂肪性肝炎様モデルにおける線維化動態の解析を行い、MMP-2 欠損マウスでは、野生型マウスと比較して有意に脂肪性肝炎による線維形成が悪化すること、本機構には TIMP-1 の発現亢進が関与することが示された。そのメカニズムを分子生物学的に解析すると、whole transcriptome 解析によって、数種類の発現亢進分子を発見し、その機能解析を行った(第 53 回日本肝臓学会総会にて発表)。

(2) MMP-14 欠損マウス由来発生期肝間葉系細胞の形質解析と肝幹/前駆細胞との共培養系を用いた上皮-間葉間相互作用の解析
MMP-14 欠損マウス由来発生期肝間葉系細胞の単離を行ったところ、whole transcriptome 解析によって MMP-14 欠損マウス由来・肝臓形成期(胎生期)肝間葉系細胞において、野生型と比較して数種類の発現低下分子を発見した。そのうちの一つは VIP (Vasoactive intestinal peptide)であった。

肝幹・前駆細胞から胆管上皮オルガノイドとして、Cholangiocytic cysts (CCs)を作成する系において、肝臓形成期(胎生期)の初代肝間葉系細胞と培養すると、液性因子を介して CCs の形成を有意に促進する。VIP は肝間葉系細胞により産生されていて、MMP-14 欠損マウス由来肝間葉系細胞では発現レベルが有意に低かった。

VIP を CCs の形成期に添加すると形成が有意に促進されること、VIP 受容体は CCs に発現しており、VIP 受容体を knock down して肝幹・前駆細胞における発現を抑制すると、CCs における VIP の効果をキャンセルしたことから、VIP は肝幹・前駆細胞に直接作用して、CCs の形成を促進することが示された。促進する機序を分子生物学的に解析すると、VIP の添加によって CCs の tight

junction 形成が有意に促進されること、CFTR や AQP1 といった channel 分子の発現を亢進させることが示された。

これらの結果を検証すべく、胎生中期以降に VIP に対する阻害効果を有する人工ペプチド (VIP-Hyb) を投与すると、そのマウス肝臓において、胆管上皮における tight junction 形成が有意に抑制されることが示された。VIP は門脈周囲の肝間葉系細胞 (Portal Fibroblasts) で最も多く発現していた。以上の結果より、神経伝達物質である VIP が、Portal Fibroblasts から産生され、肝幹・前駆細胞から胆管上皮細胞へ分化し、胆管としての管腔構造を形成する際に、Tight junction の形成を強化することで支持的に作用することが示された (HepatoI Commun, 2020)。

(3) ヒト iPS 細胞株由来肝間葉系細胞への分化誘導法の確立

ヒト iPS 細胞から肝間葉系細胞を誘導する培養系の構築を行った。我々が独自に構築した新規誘導計を用いて誘導した iPS 由来肝間葉系細胞は、遺伝子発現プロファイルや Vitamin A 貯蔵能において生体の肝星細胞とよく似た性質を示し、さらに TGF- β による炎症刺激を加えることで、筋線維芽細胞様に類似した細胞に形質が変化した。

ヒト iPS 由来肝間葉系細胞は、未熟な肝細胞であるヒト iPS 由来肝前駆細胞と共培養すると、有意な成熟促進効果を呈した。特に、転写因子 LHX2 を高発現させたヒト iPS 由来肝間葉系細胞は、肝前駆細胞のアルブミン発現を 100 倍以上に上昇させるなど、成熟化を強く促進した。LHX2 はヒト iPS 由来肝間葉系細胞からのラミニン産生を調節し、成熟化に寄与していた (Sci Rep, 2019)。

(4) 脂肪性肝炎様肝障害モデルへの同種肝星細胞移植系の開発

同種移植系として、前述の NASH 様肝障害モデルを惹起したマウスに、肝間葉系細胞移入を移入し、線維化を改善せしめるモデルの確立を試みた。いくつかの条件検討的な移植実験を行ったが、移植成立には至らず、今後もさらなる条件検討が必要であると考えられた。

(5) ゲノム改変したヒト iPS 細胞株での標的分子の効果検証

マウス星細胞において活性化を抑制することが知られている転写因子 LHX2 は、ヒトでも中胚葉分化において重要であることが報告されているが、ヒト星細胞における機能については不明の点が多い。本研究では、ヒト iPS 細胞由来肝星細胞様細胞を誘導し、iPS 由来肝前駆細胞 (iPS-HPC) と共培養を行って相互作用の解析を行うとともに、本培養系を利用してヒト iPS 細胞由来肝星細胞様細胞における LHX2 の機能解析を行った。

ヒト型 LHX2 を薬剤誘導性に強制発現することが可能なヒト iPS 細胞株を新規に樹立した。この iPS 細胞からヒト iPS 細胞由来肝星細胞様細胞を誘導し、iPS-HPC と共培養系での解析を行うことで LHX2 の機能を解析した。対照として培養星細胞株 LX-2 (既に活性化した星細胞) でも同様にヒト型 LHX2 を薬剤誘導性に強制発現することが可能な細胞株を新規に樹立し、この細胞における LHX2 強制発現の効果と比較して、解析を行った。

LHX2 を強制発現したヒト iPS 細胞由来肝星細胞様細胞共培養系の方が、対照群と比較して iPS-HPC でのアルブミン発現を有意に高く亢進せしめた。

液性因子のみを交換するシステムを用いた共培養系では、LHX2 強制発現による上乘せ効果を認めなかった。従って LHX2 はヒト iPS 細胞由来肝星細胞様細胞のラミニンを始めとした、細胞外マトリックスの発現プロファイルを変化させることで、iPS-HPC をより成熟化させると考えられた。また同様の効果は、培養星細胞株 LX-2 (既に活性化した星細胞) では認めず、ヒト iPS 細胞由来肝星細胞様細胞でのみ確認された (Sci Rep, 2019)。

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 3件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Sato A, Kakinuma S, Miyoshi M, Kamiya A, Tsunoda T, Kaneko S, Tsuchiya J, Shimizu T, Takeichi T, Nitta S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Koshikawa N, Seiki M, Nakauchi H, Asahina Y, Watanabe M.	4. 巻 4
2. 論文標題 Vasoactive Intestinal Peptide Derived From Liver Mesenchymal Cells Mediates Tight Junction Assembly in Mouse Intrahepatic Bile Ducts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology Communications	6. 最初と最後の頁 235 ~ 254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1459	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 Nitta Sayuri, Takahashi Kazuaki, Kawai Kitahata Fukiko, Tsuchiya Jun, Sato Ayako, Miyoshi Masato, Murakawa Miyako, Itsui Yasuhiro, Nakagawa Mina, Azuma Seishin, Kakinuma Sei, Watanabe Mamoru, Asahina Yasuhiro	4. 巻 50
2. 論文標題 Time course alterations of virus sequences and immunoglobulin titers in a chronic hepatitis E patient	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 524 ~ 531
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13480	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 Kawai-Kitahata F, Asahina Y, Kaneko S, Tsuchiya J, Sato A, Miyoshi M, Tsunoda T, Inoue-Shinomiya E, Murakawa M, Nitta S, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Kakinuma S, Tanabe M, Sugawara E, Takemoto A, Ojima H, Sakamoto M, Muraoka M, Takano S, Maekawa S, Enomoto E, Watanabe M.	4. 巻 49
2. 論文標題 Comprehensive genetic analysis of cholangiolocellular carcinoma with a coexistent hepatocellular carcinoma like area and metachronous hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 1466 ~ 1474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13403	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 Nitta S, Asahina Y, Kato T, Tsuchiya J, Inoue-Shinomiya E, Sato A, Tsunoda T, Miyoshi M, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Kakinuma S, Hikita H, Takehara T, Watanabe M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Impact of novel NS5A resistance-associated substitutions of hepatitis C virus detected in treatment-experienced patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-42114-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 Tsunoda T, Kakinuma S, Miyoshi M, Kamiya A, Kaneko S, Sato A, Tsuchiya J, Nitta S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Sogo T, Komatsu H, Mukouchi R, Inui A, Fujisawa T, Nakauchi H, Asahina Y, Watanabe M.	4. 巻 71
2. 論文標題 Loss of fibrocystin promotes interleukin-8-dependent proliferation and CTGF production of biliary epithelium	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Hepatology	6. 最初と最後の頁 143 ~ 152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhep.2019.02.024	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 Miyoshi M, Kakinuma S, Kamiya A, Tsunoda T, Tsuchiya J, Sato A, Kaneko S, Nitta S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Nakauchi H, Asahina Y, Watanabe M.	4. 巻 9
2. 論文標題 LIM homeobox 2 promotes interaction between human iPS-derived hepatic progenitors and iPS-derived hepatic stellate-like cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2072
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-37430-9	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 Azuma Seishin, Asahina Yasuhiro, Kakinuma Sei, Azuma Keiko, Miyoshi Masato, Inoue Emi, Tsunoda Tomoyuki, Sato Ayako, Kaneko Shun, Nagata Hiroko, Kawai-Kitahata Fukiko, Murakawa Miyako, Nitta Sayuri, Itsui Yasuhiro, Tomita Makoto, Nakagawa Mina, Watanabe Mamoru	4. 巻 37
2. 論文標題 Diabetic Retinopathy as a Risk Factor Associated with the Development of Hepatocellular Carcinoma in Nonalcoholic Fatty Liver Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Digestive Diseases	6. 最初と最後の頁 247 ~ 254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000493580	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 Inoue Shinomiya Eni, Murakawa Miyako, Asahina Yasuhiro, Nakagawa Mina, Tsuchiya Jun, Sato Ayako, Tsunoda Tomoyuki, Miyoshi Masato, Nitta Sayuri, Kawai Kitahata Fukiko, Itsui Yasuhiro, Azuma Seishin, Kakinuma Sei, Murata Kazumoto, Mizokami Masashi, Watanabe Mamoru	4. 巻 49
2. 論文標題 Association of serum interferon 3 levels with hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C patients treated with direct acting antiviral agents	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 500 ~ 511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13307	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 Nagata Hiroko, Nakagawa Mina, Asahina Yasuhiro, Sato Ayako, Asano Yu, Tsunoda Tomoyuki, Miyoshi Masato, Kaneko Shun, Otani Satoshi, Kawai-Kitahata Fukiko, Murakawa Miyako, Nitta Sayuri, Itsui Yasuhiro, Azuma Seishin, Kakinuma Sei, Nouchi Toshihiko, Sakai Hideki, Tomita Makoto, Watanabe Mamoru	4. 巻 67
2. 論文標題 Effect of interferon-based and -free therapy on early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Hepatology	6. 最初と最後の頁 933 ~ 939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.028	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 Murakawa Miyako, Asahina Yasuhiro, Kakinuma Sei, Itsui Yasuhiro, Watanabe Mamoru, 他	4. 巻 47
2. 論文標題 ITPA gene variation and ribavirin-induced anemia in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated with sofosbuvir plus ribavirin	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 1212 ~ 1218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/hepr.12867	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 Murakawa Miyako, Asahina Yasuhiro, Kawai-Kitahata Fukiko, Nakagawa Mina, Nitta Sayuri, Otani Satoshi, Nagata Hiroko, Kaneko Shun, Asano Yu, Tsunoda Tomoyuki, Miyoshi Masato, Itsui Yasuhiro, Azuma Seishin, Kakinuma Sei, Tanaka Yasuhito, Iijima Sayuki, Tsuchiya Kaoru, Izumi Namiki, Tohda Shuji, Watanabe Mamoru	4. 巻 89
2. 論文標題 Hepatic IFNL4 expression is associated with non-response to interferon-based therapy through the regulation of basal interferon-stimulated gene expression in chronic hepatitis C patients	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Medical Virology	6. 最初と最後の頁 1241 ~ 1247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/jmv.24763	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16件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Murakawa M, Inoue-Shinomiya E, Asahina Y, Nakagawa M, Tsuchiya J, Sato A, Miyoshi M, Tsunoda T, Kawai-Kitahata F, Nitta S, Itsui Y, Kakinuma S, Azuma S, Watanabe M.
2. 発表標題 The association of serum IFN- 3 levels with liver fibrosis and hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C patients treated with direct-acting antiviral agents.
3. 学会等名 The 54th annual meeting of the European association for the study of the liver (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 角田知之、柿沼 晴、三好正人、紙谷聡英、佐藤綾子、土屋 淳、金子 俊、四宮恵美、北畑富貴子、村川美也子、新田沙由梨、井津井康浩、中川美奈、東 正新、朝比奈靖浩、渡辺 守.
2. 発表標題 ヒトiPS細胞疾患モデルを利用した先天性肝線維症における病態と分子標的の解明.
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 佐藤綾子、柿沼 晴、土屋 淳、三好正人、角田知之、井津井康浩、中川美奈、東 正新、朝比奈靖浩、渡辺 守.
2. 発表標題 Vasoactive intestinal peptide による胆管形成調節の分子機序.
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 北畑富貴子、朝比奈靖浩、金子 俊、村川美也子、新田沙由梨、柿沼 晴、三好正人、佐藤綾子、井津井康浩、中川美奈、東 正新、田邊稔、菅原江美子、竹本 暁、坂元亨宇、尾島英知、村岡 優、前川伸哉、榎本信幸、渡辺 守
2. 発表標題 細胆管細胞がん内の異なる表現型及び肝細胞がんにおけるがん関連遺伝子の網羅的解析.
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Asahina Y, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nitta S, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Kakinuma S.
2. 発表標題 Comprehensive analysis of cancer gene mutations and viral integration in hepatocellular carcinoma arising from non-fibrotic liver.
3. 学会等名 AASLD The Liver Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kitahata-kawai F, Asahina Y, Kakinuma S, Murakawa M, Nitta S, Nagata H, Kaneko S, Inoue E, Miyoshi M, Tsunoda T, Sato A, Nakagawa M, Itsui Y, Azuma S, Tanaka S, Tanabe M, Maekawa S, Enomoto N and Watanabe M.
2. 発表標題 Difference of gene mutational profile among viral- and non-viral HCC with or without prior HBV infection: Results of comprehensive deep sequencing analyses of cancer genes and HBV/AAV integration
3. 学会等名 The 53th annual meeting of the European association for the study of the liver (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三好正人、柿沼 晴、金子俊、紙谷聡英、佐藤綾子、角田知之、四宮恵美、北畑富貴子、新田沙由梨、村川美也子、井津井康浩、中川美奈、東正新、朝比奈靖浩、渡辺 守.
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来星細胞様細胞における転写因子LHX2 の機能解析
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 佐藤綾子、柿沼 晴、三好正人、角田知之、金子 俊、井津井康浩、東 正新、朝比奈靖浩、渡辺 守.
2. 発表標題 肝前駆細胞による胆管形成に対する胎生期肝間葉系細胞との細胞間相互作用
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 Nakagawa M, Asahina Y, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nitta S, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Tomita M, Watanabe M.
2. 発表標題 Post-Treatment M2BPGi Level Is Useful for Predicting HCC Occurrence and Recurrence after Viral Eradication in Chronic Hepatitis C Patients.
3. 学会等名 AASLD The Liver Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井津井康浩、北畑富貴子、新田沙由梨、村川美也子、中川美奈、東 正新、柿沼 晴、朝比奈靖浩、渡辺 守.
2. 発表標題 免疫抑制状態によるE型肝炎慢性化症例の解析
3. 学会等名 第42回日本肝臓学会東部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井津井康浩、大谷賢志、北畑富貴子、新田沙由梨、村川美也子、中川美奈、柿沼 晴、東 正新、高橋和明、朝比奈靖浩、渡辺 守
2. 発表標題 免疫抑制状態でのE型肝炎慢性化症例の解析
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 柿沼 晴、浅野 侑、三好正人、佐藤綾子、角田知之、金子 俊、大谷賢志、永田紘子、北畑富貴子、村川 美也子、新田沙由梨、井津井康浩、中川美奈、東 正新、朝比奈靖浩、渡辺 守
2. 発表標題 食餌誘導性NASH モデル マウスにおけるMatrix Metalloproteinase-2 の機能的解析
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 三好正人、柿沼 晴、紙谷聡英、金子 俊、角田知之、佐藤綾子、浅野 侑、井津井康浩、東 正新、朝比 奈靖浩、渡辺 守
2. 発表標題 LHX2 発現によるヒトiPS 由来間葉系細胞の機能調節
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 北畑富貴子、朝比奈靖浩、田中信二、村川美也子、新田沙由梨、柿沼 晴、永田紘子、金子 俊、浅野 侑、角田知之、三好正人、井上 恵美、佐藤綾子、井津井康浩、中川美奈、東 正新、田邊 稔、前川伸哉、榎本 信幸、渡辺 守
2. 発表標題 肝炎ウイルス制御下およびB 型肝炎ウイルス既往感染における肝細胞癌遺伝子変異の検討
3. 学会等名 第53回日本肝癌研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nakagawa M, Asahina Y, Nagata H, Kaneko S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nitta S, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Tanaka Y, Watanabe M
2. 発表標題 Evaluation of an early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients treated with All-Oral DAAs -propensity score-matched analysis of a prospective database
3. 学会等名 AASLD The Liver Meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kaneko S, Kakinuma S, Asahina Y, Kamiya A, Miyoshi M, Tsunoda T, Inoue-Shinomiya E, Nitta S, Sato A, Asano Y, Nagata H, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Watanabe M
2. 発表標題 A novel culture model for coinfection of hepatitis B and hepatitis C viruses using human induced pluripotent stem cell-derived hepatic cells for analyses of changes in host-innate immune responses
3. 学会等名 AASLD The Liver Meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Kakinuma S and Kamiya A (In: Tanimizu N)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 248
3. 書名 A Rodent Model for Cell Transplantation of Hepatic Progenitor Cells (Hepatic Stem Cells)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	柿沼 晴 (Kakinuma Sei) (30372444)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座准教授 (12602)	
研究分担者	朝比奈 靖浩 (Asahina Yasuhiro) (00422692)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座教授 (12602)	
研究分担者	渡辺 守 (Watanabe Mamoru) (10175127)	東京医科歯科大学・高等研究院・特別荣誉教授 (12602)	