

令和 6 年 6 月 27 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16444

研究課題名（和文）肝線維化における筋線維芽細胞と癌関連線維芽細胞の活性化機序の検証

研究課題名（英文）Molecular mechanism of activation of myofibroblasts and cancer associated fibroblasts in fibrotic liver

研究代表者

西尾 太宏（Nishio, Takahiro）

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：20899215

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）：本研究は、肝癌動物実験モデルとヒト肝癌手術検体を使用して、空間トランスクリプトーム(Visium)解析によって肝癌微小環境における癌関連線維芽細胞(CAF)の機能に着目し、肝線維化の進展から肝発癌増殖の過程でmyofibroblast/CAFの活性化に寄与する遺伝子発現マーカーの探索を目的とした。CAF誘導肝癌動物実験モデルを確立してVisium解析を行い、異なる肝障害の成因による肝癌の遺伝子発現に特徴的な差異を確認した。ヒトの肝癌の組織切片に対するVisium解析で、CAFは背景肝のmyofibroblastから分化増殖し、腫瘍免疫応答の調整と免疫回避に関連している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝癌に対する複合免疫療法の発達に伴い、肝癌微小環境と癌免疫の病態が着目されている。

本研究は肝癌微小環境における癌関連線維芽細胞(CAF)が、腫瘍増殖、癌免疫修飾に対して及ぼす影響について、動物実験モデルとヒト臨床検体を用いて検証を行った。空間トランスクリプトーム解析を行うことで、CAFの組織構築における遺伝子発現によってクラスター化することで、CAFの機能的分類を解明した。CAFは背景肝のmyofibroblastを起源とし腫瘍増殖と癌免疫に影響することが示唆され、将来的なmyofibroblast/CAFを標的とした新たな治療戦略の開発に発展できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：This study focused on the function of cancer-associated fibroblasts (CAFs) in the tumor microenvironment of hepatocellular carcinoma (HCC) by spatial transcriptome (Visium) analysis using an experimental animal model and human HCC specimens. First, we established an experimental animal model of CAF-induced hepatocarcinogenesis. Visium analysis of mouse liver sections showed that the tumors were composed of heterogeneous cell populations, and that there were characteristic differences in gene expression depending on the different causes of liver injury. We next validated the gene expression profile of CAFs by Visium analysis on tissue sections of human HCC. CAFs co-expressing Col1a1 and Acta2 were clustered by localization and gene expression in tumor tissue. It was suggested that CAFs were potentially originate from the myofibroblasts in the background liver, and were associated with the regulation of not only tumor proliferation, but also immune response and immune evasion.

研究分野：肝癌外科治療

キーワード：肝細胞癌 癌微小環境 癌関連線維芽細胞 肝線維化 肝硬変

1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌は、ウイルス性肝炎やアルコール性肝障害、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)などの慢性肝障害に伴う肝線維化を背景として発生する。肝線維化は肝星細胞(HSC)や門脈域線維芽細胞(PF)を起源とする活性化された筋線維芽細胞(myofibroblast)が、I型コラーゲンを含む細胞外基質を過剰に産生することにより進展し、肝硬変や肝発癌の原因となる(図1)。肝臓 myofibroblast の活性化機序と発癌への影響は十分に解明されておらず、肝癌とその発生母地である肝線維化の治療において重要な課題となる。

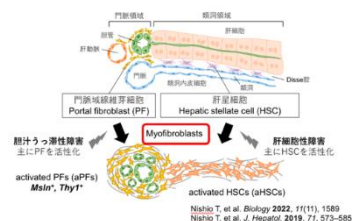


図1. 肝線維化におけるmyofibroblastsの活性化

腫瘍組織は、癌細胞のほか非癌細胞である線維芽細胞や免疫細胞などの多様で不均一な細胞集団で構築され、それらの細胞間相互作用による癌微小環境が腫瘍の増殖と浸潤に影響を及ぼす(図2)。肝線維化を背景とする肝癌では、癌関連線維芽細胞(cancer-associated fibroblast; CAF)が、非腫瘍部の活性化された myofibroblast の特徴と機能を模倣しながら分化増殖し、腫瘍の進展に関与している可能性が指摘されている。肝癌微小環境における CAF の機能と役割を明らかにして、その活性化を制御する機構を見出すことは、肝癌に対する新たな治療法への発展に期待できる。

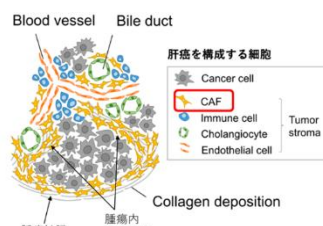


図2. 肝癌を構成する細胞集団

2. 研究の目的

本研究は、肝癌における背景障害肝の myofibroblast と、腫瘍間質で微小環境を構成する CAF に着目し、肝線維化抑制と癌微小環境修飾の観点から、myofibroblast と CAF を標的とする新たな肝癌治療戦略の探究を目的とする。また、肝線維化を背景とする肝癌の動物実験モデルおよびヒトの検体に対して、myofibroblast/CAF の活性化と肝発癌・増殖の相互作用について、網羅的トランスクリプトーム解析の手法を用いて診断的・治療的遺伝子発現マーカーを探索する。

3. 研究の方法

本研究では、肝線維化・肝癌の動物実験モデルとヒト手術検体を使用し、空間トランスクリプトーム(Visium)解析によって、肝線維化の進展から肝発癌増殖の過程における myofibroblast/CAF の活性化に寄与する遺伝子発現マーカーを探索する。Visium 解析による組織内の空間的位置情報により微小環境を構築する不均一な細胞集団をカテゴリー化し、myofibroblast/CAF に特異的な活性化マーカーと、腫瘍細胞や免疫細胞を含む他の細胞クラスターとの相互作用を検証する

①肝線維化・肝癌の動物実験モデル

I型コラーゲン発現を GFP で標識する Col-GFP レポーターマウスに対して、生後14日目の時点で diethylnitrosamine (DEN) を腹腔内投与し肝癌を誘発したうえで、四塩化炭素 (CC14) や NASH (コリン欠乏高脂肪食) による慢性肝障害と肝線維化を誘導する。これらのマウスを生後9ヶ月の時点で犠死させる(図3)。これらの慢性肝障害を背景とする肝発癌モデルでは、背景肝の線維化と myofibroblast の増殖をきたすと同時に、腫瘍内にも線維沈着と Col-GFP 陽性かつ αSMA を発現する活性化された CAF の浸潤が認められた。この結果により、マウス肝癌における CAF 誘導モデルを確立した(図4)。

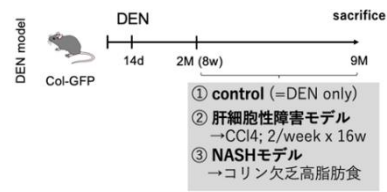


図3. Col-GFPマウスを用いた背景肝の異なる肝癌モデルの作成

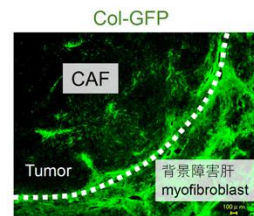


図4. Col-GFPマウスを用いたCAF誘導モデル

②マウス肝癌モデルとヒト肝癌手術標本を用いた空間トランスクリプトーム解析

マウスの肝癌モデルとヒトの肝細胞癌に対する切除標本の組織切片を用いて、肝癌微小環境における癌細胞と CAF の遺伝子発現プロファイルを空間トランスクリプトーム(Visium)の手法によって検証する。マウスとヒトの肝癌において背景肝の myofibroblast と腫瘍内の CAF は、それぞれ αSMA 発現細胞として線維性瘢痕領域に一致して浸潤を認める(図5、6)。Visium 解析は組織切片の位置情報とスポットにおける遺伝子発現情報を紐づけし、組織解剖と細胞の局在に照らし合わせて遺伝子発現プロファイルを評価できる。マウスの肝癌や実際のヒト臨床検体の肝癌微小環境における CAF 活性化と腫瘍増殖因子の関連性、ならびに腫瘍免

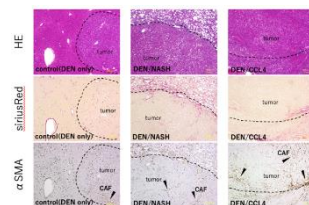


図5. マウス肝癌モデルの腫瘍内と背景肝の線維芽細胞の観察

疫細胞を含む他の細胞クラスターとの相互作用を検証し、CAF の活性化制御と治療標的となる特異的な遺伝子マーカーを探索する (図7)。

4. 研究成果

①背景肝の異なる全てのマウス肝癌モデルで生後9ヶ月目に肝腫瘍を確認

I型コラーゲン発現をGFPで標識するCol1-GFPレポーターマウスに対して、生後14日目の時点でdiethylnitrosamine (DEN)を腹腔内投与し肝癌を誘発したうえで、四塩化炭素(CCl4)やNASH(コリン欠乏高脂肪食)による慢性肝障害と肝線維化を誘導したマウス肝癌モデルでは、生後9ヶ月の時点で全ての背景肝のモデルで肝臓内に腫瘍が確認できた(図8)。

腫瘍の個数はNASHモデルで優位に多く、腫瘍径はCCL4モデルで優位に大きく、HCC患者の予後予測の評価に用いられている tumor burden score (TBS)はNASHモデルで優位に高くなっていた(図9)。また血液生化学のデータでは特にNASHモデルにおいて肝胆道系酵素が全体に優位に高くなっており、肝障害が高度に引き起こされていることが示唆された(図10)。

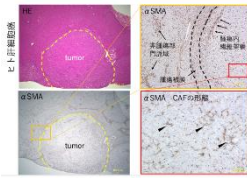


図6. ヒト肝細胞癌の腫瘍内と背景肝の線維芽細胞の観察

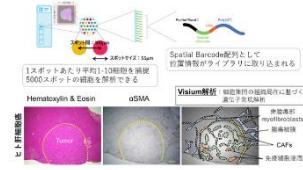


図7. Visium解析の概略図

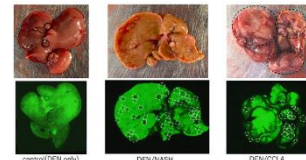


図8. 背景肝の異なるマウス肝癌モデルの肝臓

②背景肝の異なる全てのマウス肝癌モデルの肝腫瘍内とヒト肝細胞癌の腫瘍内にCAFを確認

背景肝の異なるマウス肝癌モデルをSirius Red染色とαSMA抗体による免疫染色で評価した。背景肝のmyofibroblastと腫瘍内のCAFは、それぞれαSMA陽性の領域としてSirius Red陽性の線維性癒痕領域に一致して浸潤を認めた(図5)。同様にヒトの肝細胞癌の標本でも背景肝のmyofibroblastと腫瘍内のCAFがαSMA陽性の領域として確認された(図6)。

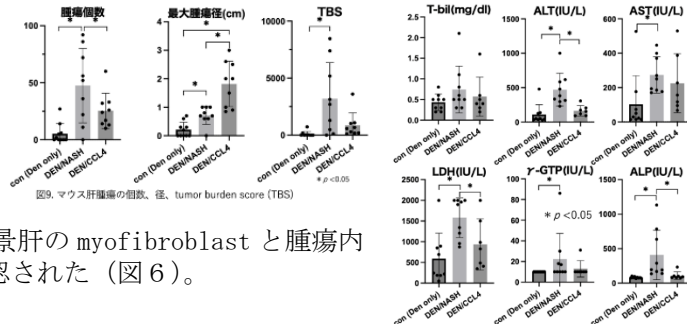


図9. マウス肝癌モデルの腫瘍径、径、tumor burden score (TBS)

図10. マウス肝癌モデルの生化学データ

③ヒト肝細胞癌のスポットは21のクラスターに分けられ、それぞれが組織学的に腫瘍部、非腫瘍部、腫瘍隔壁、肝結合組織に属する

ヒトの肝細胞癌の8症例に対して空間トランスクリプトーム解析(Visium解析)を行った。表1のように背景肝はウイルス性肝障害やアルコール性肝障害、NASHと異なる症例であった。各症例の統合解析を行った結果、ヒト肝細胞癌のスポットは遺伝子発現的に21のスポットに分類された(図11)。また各症例の切片から組織学的にアノテーションを行った(図12)。その結果、クラスター2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 13は腫瘍部、クラスター1, 3, 12, 14, 15, 16は非腫瘍部、クラスター0, 11, 19, 20は腫瘍隔壁+肝結合組織に偏って存在することが分かった(図13)。

	背景肝	腫瘍の大きさ・数
HCC 1	NASH	38mm単発
HCC 2	C型肝硬変	20mm単発
HCC 3	NAFLD	25mm単発
HCC 4	C型肝硬変	20mm 2個
HCC 5	B型慢性肝炎	90mm単発
HCC 7	アルコール性肝障害	28mm単発
HCC 8	nonBnonC肝硬変	38mm単発
HCC 10 (adenoma)	肝障害なし	15mm単発

表1. Visium解析で用いたヒト肝細胞癌症例

④ヒト肝細胞癌のクラスター0, 11, 19, 20で線維芽細胞が豊富に存在

ヒト肝細胞癌の8症例において、ACTA2とCOL1A1遺伝子を共に発現しているスポットを線維芽細胞を含むスポットと定義し、その発現量を確認した。ACTA2とCOL1A1遺伝子それぞれの発現量の閾値を1とし、どちらも1を超えていたスポットを線維芽細胞が多く含まれているスポット(DoublePosi)、それ以外のスポットをNegaと定義した(図14)。DoublePosiとNegaの分類をヒト肝細胞癌の各症例のスライド上に提示したところ組織学的な構造と対応しており、この線維芽細胞を含むスポットの定義は機能していることを確認した(図15)。Seurat基礎解析のHarmonyによるヒト肝細胞癌の全サンプルの統合解析後に分類したクラスターごとにDoublePosiとNegaの割合を表示したところ、クラスター11, 20, 0, 19で線維芽細胞を含むスポットが豊富に存在することが分かった(図16)。

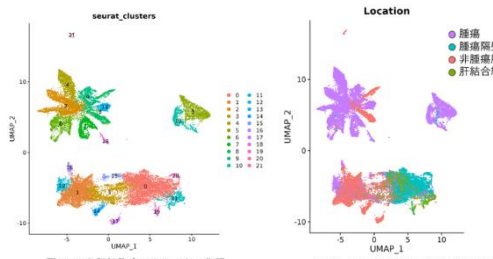


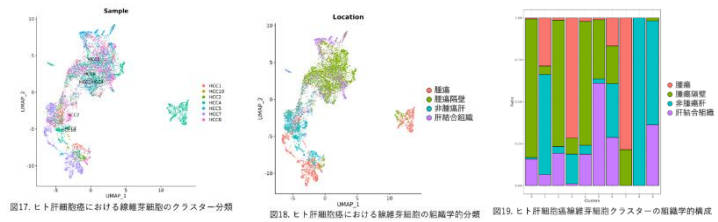
図11. ヒト肝細胞癌のクラスター分類

図12. ヒト肝細胞癌の組織学的分類

図13. 各クラスターの組織学的内訳

⑤ヒト肝細胞癌における線維芽細胞は遺伝子発現的に腫瘍内、腫瘍隔壁、非腫瘍部の集団に分類できる

ヒト肝細胞癌の8症例において、COL1A1とACTA2遺伝子の発現量がどちらも1以上である線維芽細胞を含むスポット(DoublePosi)のみを抜き出してSeuratによる基礎解析を行い8つのクラスターに分類した(図17)。



また各症例の切片から組織学的にアノテーションを行い腫瘍部、非腫瘍部、腫瘍隔壁、肝結合組織に分け(図18)、クラスター毎に組織学的な構成を提示した(図19)。その結果、クラスター3,7は腫瘍部、クラスター0,2,4は腫瘍隔壁、クラスター1,8,9は非腫瘍部、クラスター5は肝結合組織に偏って存在することが分かった。

次にヒト肝細胞癌8症例の各スライド毎にDoublePosiのスポットのみを表記してクラスターを組織学的に提示した。HCC症例No.1,2,3,5,7,8については、クラスター3は腫瘍内に散在するスポット、クラスター0,2は腫瘍隔壁に豊富に存在するスポット、クラスター4は腫瘍隔壁の背景肝側に存在するスポット、クラスター1は非腫瘍部に散在するスポット、クラスター5,6は脈管系に関連するスポットであることが組織学的に確認できた(図20)。HCC症例No.4については、腫瘍隔壁のクラスター配置は他症例と同様であったが、腫瘍内に散在するスポットがクラスター3、非腫瘍部に散在するスポットがクラスター8,9と独自のクラスターであることが確認された(図21、図22)。

⑥ヒト肝細胞癌の腫瘍隔壁に存在する線維芽細胞は腫瘍側で線維化に関連する遺伝子発現が高く非腫瘍側でT細胞に関連する遺伝子発現が高い

ヒト肝細胞癌の線維芽細胞クラスターについてそれぞれのクラスター遺伝子からDEG解析を行い各クラスターで発現レベルに優位な差がある遺伝子を特定した。またそれらの遺伝子群についてGO解析を用いてEnrichment解析を行いそれぞれの遺伝子群の生物学的プロセスや機能を明らかにした。ヒト肝細胞癌の線維芽細胞クラスター3ではPEGE4, ALDH3A1, ANGAQP9, CPB2, CYP2E1, CYP3A4, EPHX1, GULU, HPDと肝臓の機能に関する遺伝子が高発現しており、Enrichment解析の結果からも肝臓の機能に関する機能が示唆された。クラスター0ではCCN1, CCN2, DCN, EFEMP1, IGHA1, IGHG1, IGKC, JCHAIN, LTBP2, PRELPと血管新生、ECM(extracellular matrix)形成、抗体タンパクに関する遺伝子が高発現しており、Enrichment解析の結果からはECM形成

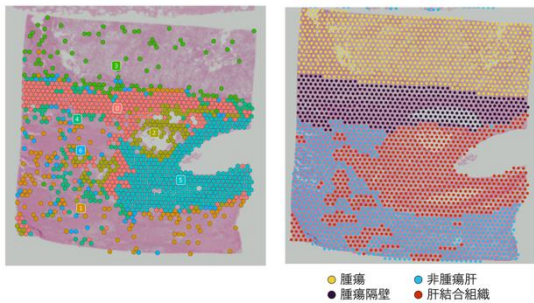


図20. HCC No.5における線維芽細胞のクラスター配置



図21. ヒト肝細胞癌の線維芽細胞クラスター配置の概念図

に関わる機能とともに血管新生の抑制に関する機能も示唆された。クラスター2では、SPP1, ANXA4, AQP1, CD24, CXCL6, FXYD2, KRT7, MMP7, MUC6, SFRP5とECM形成に関連する遺伝子が高発現しており、Enrichment解析の結果からも同様にECM形成に関わる機能が示唆された。クラスター4では、TMC8, AKNA, BTG1, CCL19, CD37,

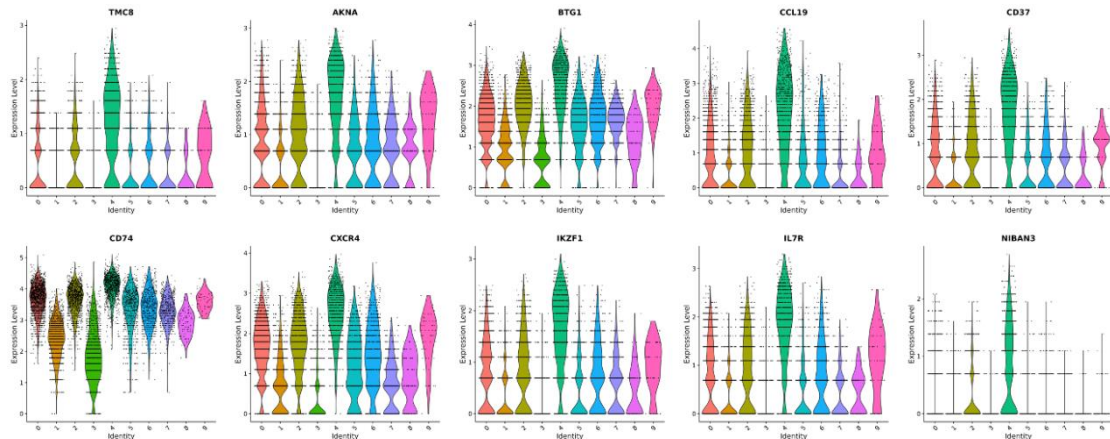


図22. ヒト肝細胞癌の線維芽細胞クラスター4で高発現の遺伝子

Term	Count	%	PValue	Genes	List Total	Pop Hits	Pop Total	Fold Enrich	Bonferroni	Benjamini	FDR
GO:0006805~xenobiotic metabolic process	17	6.967213	9.12E-13	CBR1, ABCB1, UGT1A1, CYP3A4,...	237	116	19256	11.90717	1.34E-09	1.34E-09	1.32E-09
GO:0008202~steroid metabolic process	9	3.688525	1.12E-07	UGT1A1, CYP3A4,...	237	48	19256	15.23418	1.64E-04	8.21E-05	8.09E-05
GO:0042572~retinol metabolic process	9	3.688525	2.89E-07	ADH4, ADH1B, ADH1A,...	237	54	19256	13.54149	4.25E-04	1.42E-04	1.40E-04
GO:0006699~bile acid biosynthetic process	7	2.868852	9.56E-07	AMACR, ACOX2,...	237	28	19256	20.31224	0.001403	3.27E-04	3.22E-04
GO:0006629~lipid metabolic process	15	6.147541	1.11E-06	UGT2B10, ACSM1,...	237	232	19256	5.253165	0.001635	3.27E-04	3.22E-04
GO:0044281~small molecule metabolic process	5	2.04918	4.36E-06	ADH4, ALDH1L1,...	237	10	19256	40.62447	0.006383	0.001067	0.001051
GO:0006631~fatty acid metabolic process	9	3.688525	2.20E-05	ALDH3A2, ACOX2,...	237	95	19256	7.697268	0.031754	0.00461	0.004541
GO:0042632~cholesterol homeostasis	9	3.688525	4.86E-05	ACSM1, MTPP, AP,...	237	106	19256	6.898495	0.068854	0.008917	0.008784
GO:0006069~ethanol oxidation	4	1.639344	1.45E-04	ADH4, ADH1B, ADH1A,...	237	9	19256	36.11064	0.191366	0.023599	0.023246
GO:0038183~bile acid signaling pathway	4	1.639344	2.05E-04	SLC10A1, ABCB1,...	237	10	19256	32.49958	0.259704	0.030067	0.029617
GO:0042573~retinoic acid metabolic process	5	2.04918	2.27E-04	UGT1A1, ADH1B,...	237	25	19256	16.24979	0.283844	0.030347	0.029893
GO:0006081~cellular aldehyde metabolic process	4	1.639344	2.79E-04	ALDH3A2, ALDH3A1,...	237	11	19256	29.54507	0.336182	0.034141	0.03363
GO:0009636~response to toxic substance	7	2.868852	3.91E-04	CPY1, EPHX1, PON,...	237	78	19256	7.291572	0.43723	0.044213	0.043551
GO:0015721~bile acid and bile salt transport	5	2.04918	4.69E-04	SLC10A1, SLCO1B1,...	237	30	19256	13.54149	0.498145	0.049234	0.048497

図 23. GO 解析を用いたヒト肝細胞癌の CAF での Enrichment 解析

CD74, CXCR4, IKZF1, IL7R, NIBAN3 と免疫 (T 細胞、炎症細胞浸潤) に関わる遺伝子が高発現しており (図 2 2)、Enrichment 解析の結果からも T 細胞の活性化に関する機能が示唆された (図 2 3)。以上の結果から、ヒト肝細胞癌の腫瘍隔壁に存在する線維芽細胞について、クラスター 0 や 2 のように線維化に関連する遺伝子の発現は腫瘍隔壁の腫瘍側が高く、クラスター 4 のように T 細胞に関連する遺伝子の発現が腫瘍隔壁の非腫瘍側で高いことが確認できた。

⑦ヒト肝細胞癌において腫瘍内の線維芽細胞は肝星細胞に由来する可能性が高い

ヒト肝細胞癌における線維芽細胞について、腫瘍内の線維芽細胞 (CAF: cancer associated fibroblast) と非腫瘍部の線維芽細胞の比較を行った。組織学的な位置情報から腫瘍内に散在するクラスター 3 を CAF、非腫瘍部に散在するクラスター 1 を非腫瘍部の線維芽細胞として比較を行い CAF の特徴を探求した。クラスター 3 とクラスター 1 を比較し火山プロットを作成した (図 2 4)。その結果から CAF では非腫瘍部と比較して、脂肪酸代謝や解毒に関与する AMACR や ALDH3A1、酸化還元反応に関与する DHRS2、細胞膜を通じた水分子や小分子の輸送に関連する AQP9 が高発現であり、肝臓の機能に関連する遺伝子が多く含まれた。GO 解析と KEGG pathway を用いた Enrichment 解析では CAF で解毒、代謝、胆汁産生、腫瘍形成との関連が示唆された (図 2 5, 2 6)。特徴的な項目として、GO 解析では retinol metabolic process と retinoic acid metabolic process、KEGG pathway では Retinol metabolism と CAF との関連が強いことが示唆されており、これらの結果からビタミン A の貯蔵と代謝を行う肝星細胞が腫瘍内の線維芽細胞の由来である可能性が高く、腫瘍環境において活性化された肝星細胞が CAF として機能していることが示唆された。

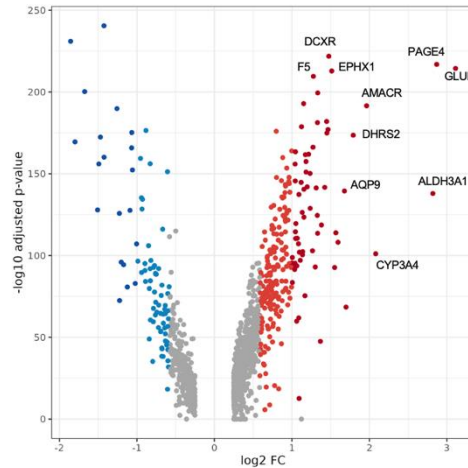


図24. ヒト肝細胞癌のCAFと非腫瘍部の線維芽細胞を比較した火山プロット

Term	Count	%	PValue	Genes	List Total	Pop Hits	Pop Total	Fold Enrich	Bonferroni	Benjamini	FDR
GO:0006805~xenobiotic metabolic process	17	6.967213	9.12E-13	CBR1, ABCB1, UGT1A1, CYP3A4,...	237	116	19256	11.90717	1.34E-09	1.34E-09	1.32E-09
GO:0008202~steroid metabolic process	9	3.688525	1.12E-07	UGT1A1, CYP3A4,...	237	48	19256	15.23418	1.64E-04	8.21E-05	8.09E-05
GO:0042572~retinol metabolic process	9	3.688525	2.89E-07	ADH4, ADH1B, ADH1A,...	237	54	19256	13.54149	4.25E-04	1.42E-04	1.40E-04
GO:0006699~bile acid biosynthetic process	7	2.868852	9.56E-07	AMACR, ACOX2,...	237	28	19256	20.31224	0.001403	3.27E-04	3.22E-04
GO:0006629~lipid metabolic process	15	6.147541	1.11E-06	UGT2B10, ACSM1,...	237	232	19256	5.253165	0.001635	3.27E-04	3.22E-04
GO:0044281~small molecule metabolic process	5	2.04918	4.36E-06	ADH4, ALDH1L1,...	237	10	19256	40.62447	0.006383	0.001067	0.001051
GO:0006631~fatty acid metabolic process	9	3.688525	2.20E-05	ALDH3A2, ACOX2,...	237	95	19256	7.697268	0.031754	0.00461	0.004541
GO:0042632~cholesterol homeostasis	9	3.688525	4.86E-05	ACSM1, MTPP, AP,...	237	106	19256	6.898495	0.068854	0.008917	0.008784
GO:0006069~ethanol oxidation	4	1.639344	1.45E-04	ADH4, ADH1B, ADH1A,...	237	9	19256	36.11064	0.191366	0.023599	0.023246
GO:0038183~bile acid signaling pathway	4	1.639344	2.05E-04	SLC10A1, ABCB1,...	237	10	19256	32.49958	0.259704	0.030067	0.029617
GO:0042573~retinoic acid metabolic process	5	2.04918	2.27E-04	UGT1A1, ADH1B,...	237	25	19256	16.24979	0.283844	0.030347	0.029893
GO:0006081~cellular aldehyde metabolic process	4	1.639344	2.79E-04	ALDH3A2, ALDH3A1,...	237	11	19256	29.54507	0.336182	0.034141	0.03363
GO:0009636~response to toxic substance	7	2.868852	3.91E-04	CPY1, EPHX1, PON,...	237	78	19256	7.291572	0.43723	0.044213	0.043551
GO:0015721~bile acid and bile salt transport	5	2.04918	4.69E-04	SLC10A1, SLCO1B1,...	237	30	19256	13.54149	0.498145	0.049234	0.048497

図 25. GO 解析を用いたヒト肝細胞癌のCAFでの Enrichment 解析

Term	Count	%	PValue	Genes	List Total	Pop Hits	Pop Total	Fold Enrich	Bonferroni	Benjamini	FDR
hsa01100:Metabolic pathways	75	30.7377	2.84E-16	ALDH1L1,...	164	1546	8662	2.562277	8.66E-14	7.39E-14	6.85E-14
hsa04976:Bile secretion	17	6.967213	6.36E-12	UGT2B10,...	164	89	8662	10.08865	1.65E-09	8.26E-10	7.66E-10
hsa00980:Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450	15	6.147541	1.44E-10	UGT2B10,...	164	78	8662	10.15713	3.74E-08	1.25E-08	1.16E-08
hsa00982:Drug metabolism - cytochrome P450	13	5.327869	7.61E-09	UGT2B10,...	164	78	8662	9.536416	1.98E-06	4.94E-07	4.58E-07
hsa05204:Chemical carcinogenesis - DNA adducts	12	4.918033	6.20E-08	UGT2B10,...	164	70	8662	9.054355	1.61E-05	3.23E-06	2.99E-06
hsa00140:Steroid hormone biosynthesis	11	4.508197	1.96E-07	UGT2B10,...	164	62	8662	9.370771	5.09E-05	8.48E-06	7.86E-06
hsa00350:Tyrosine metabolism	9	3.688525	2.56E-07	ALDH3A1,...	164	36	8662	13.20427	6.65E-05	9.51E-06	8.81E-06
hsa00120:Primary bile acid biosynthesis	7	2.868852	4.22E-07	AMACR, A,...	164	17	8662	21.74821	1.10E-04	1.37E-05	1.27E-05
hsa00830:Retinol metabolism	11	4.508197	4.80E-07	UGT2B10,...	164	68	8662	8.543938	1.25E-04	1.39E-05	1.29E-05
hsa00983:Drug metabolism - other enzymes	10	4.098361	1.75E-05	UGT2B10,...	164	80	8662	6.602134	0.004549	4.56E-04	4.23E-04
hsa03320:PPAR signaling pathway	9	3.688525	7.66E-05	ACOX2, SC,...	164	75	8662	6.338049	0.019714	0.00181	0.001678
hsa00071:Fatty acid degradation	7	2.868852	1.39E-04	ALDH3A2,...	164	43	8662	5.98128	0.035428	0.003006	0.002786
hsa04610:Complement and coagulation cascades	9	3.688525	2.02E-04	CPB2, CFH,...	164	86	8662	5.27368	0.051213	0.004044	0.003748
hsa01230:Biosynthesis of amino acids	8	3.278689	4.98E-04	PKLR, CPS,...	164	75	8662	5.633821	0.121493	0.00925	0.008574
hsa04146:Peroxisome	8	3.278689	9.19E-04	MUT7, AI,...	164	83	8662	5.090602	0.212424	0.015929	0.014765
hsa00010:Glycolysis / Gluconeogenesis	7	2.868852	0.001566	ALDH3A2,...	164	67	8662	5.518202	0.334752	0.025455	0.023595
hsa00620:Pyruvate metabolism	6	2.459016	0.001798	ALDH3A2,...	164	47	8662	6.742605	0.3737	0.0275	0.025491
hsa01240:Biosynthesis of cofactors	10	4.098361	0.002344	ALDH3A2,...	164	153	8662	3.452096	0.456739	0.038858	0.031384
hsa00360:Phenylalanine metabolism	4	1.639344	0.003059	ALDH3A1,...	164	16	8662	13.20427	0.549165	0.04156	0.038523
hsa05208:Chemical carcinogenesis - reactive oxygen species	12	4.918033	0.003197	CBR1, NDI,...	164	223	8662	2.842174	0.565052	0.04156	0.038523
hsa01212:Fatty acid metabolism	6	2.459016	0.004222	ACAA2, SC,...	164	57	8662	5.559629	0.667165	0.052375	0.048455
hsa00040:Penicillin and glucuronate interconversions	5	2.04918	0.004553	UGT2B10,...	164	36	8662	7.335705	0.686666	0.052832	0.048786

図 26. KEGG pathway を用いたヒト肝細胞癌のCAFでの Enrichment 解析

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 5件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kimura Yusuke, Koyama Yukinori, Taura Kojiro, Kudoh Aoi, Echizen Kanae, Nakamura Daichi, Li Xuefeng, Nam Nguyen Hai, Uemoto Yusuke, Nishio Takahiro, Yamamoto Gen, Seo Satoru, Iwaisako Keiko, Watanabe Akira, Hatano Etsuro	4. 巻 77
2. 論文標題 Characterization and role of collagen gene expressing hepatic cells following partial hepatectomy in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 443 ~ 455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.32586	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 Uemoto Yusuke, Taura Kojiro, Nakamura Daichi, Xuefeng Li, Nam Nguyen Hai, Kimura Yusuke, Yoshino Kenji, Fuji Hiroaki, Yoh Tomoaki, Nishio Takahiro, Yamamoto Gen, Koyama Yukinori, Seo Satoru, Tsuruyama Tatsuaki, Iwaisako Keiko, Uemoto Shinji, Tabata Yasuhiko, Hatano Etsuro	4. 巻 28
2. 論文標題 Bile Duct Regeneration with an Artificial Bile Duct Made of Gelatin Hydrogel Nonwoven Fabrics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tissue Engineering Part A	6. 最初と最後の頁 737 ~ 748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ten.TEA.2021.0209	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 Yoh Tomoaki, Ishii Takamichi, Nishio Takahiro, Koyama Yukinori, Ogiso Satoshi, Fukumitsu Ken, Uchida Yoichiro, Ito Takashi, Seo Satoru, Hata Koichiro, Hatano Etsuro	4. 巻 47
2. 論文標題 A Conceptual Classification of Resectability for Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 World Journal of Surgery	6. 最初と最後の頁 740 ~ 748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00268-022-06803-7	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 Nishio Takahiro, Koyama Yukinori, Fuji Hiroaki, Ishizuka Kei, Iwaisako Keiko, Taura Kojiro, Hatano Etsuro, Brenner David A., Kisseleva Tatiana	4. 巻 11
2. 論文標題 The Role of Mesothelin in Activation of Portal Fibroblasts in Cholestatic Liver Injury	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biology	6. 最初と最後の頁 1589 ~ 1589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biology11111589	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 Uemoto Yusuke, Taura Kojiro, Kimura Yusuke, Yoh Tomoaki, Nishio Takahiro, Koyama Yukinori, Seo Satoru, Okazaki Kazuyuki, Nagao Miki, Igarashi Koji, Hatano Etsuro	4. 巻 Online ahead of print.
2. 論文標題 Utility of serum autotaxin levels for predicting post hepatectomy liver failure in hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.1278	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 Nishio Takahiro, Koyama Yukinori, Liu Xiao, Rosenthal Sara B., Yamamoto Gen, Fuji Hiroaki, Baglieri Jacopo, Li Na, Brenner Laura N., Iwaisako Keiko, Taura Kojiro, Hagood James S., LaRusso Nicholas F., Bera Tapan K., Pastan Ira, Brenner David A., Kisseleva Tatiana	4. 巻 118
2. 論文標題 Immunotherapy-based targeting of MSLN+ activated portal fibroblasts is a strategy for treatment of cholestatic liver fibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2101270118	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 Rady Brian, Nishio Takahiro, Dhar Debanjan, Liu Xiao, Erion Mark, Kisseleva Tatiana, Brenner David A., Pocai Alessandro	4. 巻 16
2. 論文標題 PNPLA3 downregulation exacerbates the fibrotic response in human hepatic stellate cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0260721	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 Baglieri Jacopo, Zhang Cuili, Liang Shuang, Liu Xiao, Nishio Takahiro, Rosenthal Sara B., Dhar Debanjan, Su Hua, Cong Min, Jia Jidong, Hosseini Mojgan, Karin Michael, Kisseleva Tatiana, Brenner David A.	4. 巻 191
2. 論文標題 Nondegradable Collagen Increases Liver Fibrosis but Not Hepatocellular Carcinoma in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 1564 ~ 1579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2021.05.019	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 Hai Nam N, Taura K, Koyama Y, Nishio T, Yamamoto G, Uemoto Y, Kimura Y, Xuefeng L, Nakamura D, Yoshino K, Ogawa E, Okamoto T, Yoshizawa A, Seo S, Iwaisako K, Yoh T, Hata K, Masui T, Okajima H, Haga H, Uemoto S, Hatano E	4. 巻 28
2. 論文標題 Increased Expressions of Programmed Death Ligand 1 and Galectin 9 in Transplant Recipients Who Achieved Tolerance After Immunosuppression Withdrawal	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Liver Transplantation	6. 最初と最後の頁 647 ~ 658
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/lt.26336	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 Fuji Hiroaki, Miller Grant, Nishio Takahiro, Koyama Yukinori, Lam Kevin, Zhang Vivian, Loomba Rohit, Brenner David, Kisseleva Tatiana	4. 巻 8
2. 論文標題 The role of Mesothelin signaling in Portal Fibroblasts in the pathogenesis of cholestatic liver fibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Biosciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmolb.2021.790032	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11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 西尾太宏、楊知明、小山幸法、小木曾聡、福光剣、石井隆道、瀬尾智、田浦康二郎、波多野悦朗
2. 発表標題 年齢とALBIスコアに基づく肝細胞癌肝切除症例の長期予後指標
3. 学会等名 第77回日本消化器外科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西尾 太宏, 楊 知明, 奥村 晋也, 政野 裕紀, 影山 詔一, 小山 幸法, 小木曾 聡, 福光 剣, 伊藤 孝司, 石井 隆道, 瀬尾 智, 秦 浩一郎, 田浦 康二郎, 波多野 悦朗
2. 発表標題 当施設における非ウイルス性肝癌に対する肝移植
3. 学会等名 第58回日本肝癌研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西尾 太宏, 小山 幸法, 小木曾 聡, 楊 知明, 福光 剣, 石井 隆道, 恵荘 裕嗣, 高井 淳, 高橋 健, 瀬尾 智, 田浦 康二郎, 妹尾 浩, 波多野 悦朗
2. 発表標題 肝細胞癌の外科治療後再発に対するLenvatinibおよびAtezolizumab + Bevacizumabによる薬物療法の治療成績
3. 学会等名 第26回日本肝がん分子標的治療研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 第34回肝胆膵外科学会総会
2. 発表標題 Effectiveness of lenvatinib therapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A prospect for conversion surgery in combination with systemic therapy
3. 学会等名 第34回肝胆膵外科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西尾 太宏, 伊藤 孝司, 奥村 晋也, 政野 裕紀, 影山 詔一, 小木曾 聡, 穴澤 貴行, 福光 剣, 石井 隆道, 瀬尾 智, 秦 浩一郎, 波多野 悦朗
2. 発表標題 非B非C型肝炎に対する肝移植症例の検討
3. 学会等名 第58回日本移植学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西尾 太宏, 伊藤 孝司, 波多野悦朗
2. 発表標題 非B非C型肝炎硬変・肝癌におけるmetabolic dysfunction-associated fatty liver diseaseと肝移植
3. 学会等名 JDDW 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西尾 太宏, 伊藤 孝司, 牧野 健太, 楊 知明, 奥村 晋也, 影山 詔一, 小山 幸法, 小木曾 聡, 穴澤 貴行, 福光 剣, 石井 隆道, 瀬尾 智, 秦 浩一郎, 田浦 康二郎, 波多野 悦朗
2. 発表標題 非B非C型肝炎・肝癌に対する肝移植後のNASH再発の検討
3. 学会等名 第40回日本肝移植学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西尾 太宏, 小山 幸法, 小木曾 聡, 楊 知明, 福光 剣, 石井 隆道, 瀬尾 智, 田浦 康二郎
2. 発表標題 切除不能肝細胞癌に対してlenvatinib治療後に肝切除へ移行した症例の検討
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西尾 太宏, 小山 幸法, 楊 知明, 福光 剣, 石井 隆道, 瀬尾 智, 田浦 康二郎, 波多野 悦朗
2. 発表標題 高齢肝細胞癌患者に対する肝切除術の選択基準
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西尾 太宏, 小山 幸法, 楊 知明, 小木曾 聡, 福光 剣, 石井 隆道, 瀬尾 智, 田浦 康二郎, 波多野 悦朗
2. 発表標題 非B非C型肝炎細胞癌における肝切除後肝不全のリスク評価
3. 学会等名 第57回日本肝癌研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西尾 太宏、小山 幸法、小木曾 聡、楊 知明、福光 剣、石井 隆道、恵荘 裕嗣、高井 淳、高橋 健、瀬尾 智、田浦 康二郎、妹尾 浩、波多野 悦朗
2. 発表標題 レンパチニブ治療による肝切除を目指したconversion therapyの可能性の検証
3. 学会等名 第24回日本肝がん分子標的治療研究会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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