

## 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：24590957

研究課題名(和文)肝幹細胞の分化決定と細胞移植効率に関わる分子機構の解析

研究課題名(英文)Studies on molecular mechanisms regulating fate decision of hepatic stem cells and efficacy of hepatic stem cell transplantation

研究代表者

柿沼 晴(KAKINUMA, Sei)

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・講師

研究者番号：30372444

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、目的分子の発現を調節した移植系を用いて、肝幹・前駆細胞による細胞移植効率の向上を図る研究を行った。その結果、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MMP14により調節されていることを見いだした。本研究の成果は、将来の自己由来幹細胞を用いた肝再生医学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 primary hepatic stem/progenitor cells purified by cell surface markers and therapeutic efficacy of transplantation using hepatic stem/progenitor cells. We found that Wnt5a and Wnt5a-related signaling control the biliary differentiation of hepatic stem/progenitor cells. Next, our data indicated that MMP14 and MMP14-related signaling 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 regenerative medical science and development of autologous stem cell therapy against chronic liver diseases.

研究分野：消化器病学

キーワード：発生・分化 移植 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、その死因は終末像としての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は肝移植のみであるが、脳死ドナーの絶対的不足・生体ドナーに対する精神的・社会的負担が依然として大きな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、自己複製能及び肝細胞・胆管細胞への 2 方向性分化能を有する細胞であり、分離・同定する手法が研究代表者及び連携研究者らによって開発・確立された。さらにヒト iPS 細胞樹立成功に伴って、自己由来肝幹・前駆細胞（以後高い増殖能と 2 方向性分化能を有する細胞を肝幹・前駆細胞と総称する）を誘導して用いる移植治療の実現化が期待され、肝幹細胞の分化と細胞移植のメカニズムを解析する研究の必要性は非常に高い。

これまで、研究代表者は連携研究者、分担研究者らの支援のもとに、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18-19年、平成20-21年、平成22-23年若手研究 B）。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。その結果、肝幹・前駆細胞では、転写因子 Prox-1 が p16 の転写活性化を介して増殖促進効果を有すること（Kamiya & Kakinuma et al. *Hepatology*, 2008）、転写因子 Sall4 が胆管細胞分化を正に、肝細胞分化を負に制御すること（Oikawa & Kakinuma et al. *Gastroenterology*, 2009）、疾患モデルにおける遺伝子動態（Takizawa & Kakinuma et al. *J Clin Invest*, 2010）などを明らかにし、報告してきた。さらにマウス健常肝臓内の肝幹・前駆細胞の表面抗原と培養法を胎仔由来（Kakinuma et al. *J Hepatol*, 2009）、成体由来（Kamiya & Kakinuma et al. *Gastroenterology*, 2009）の双方で解析し、増殖能の高い肝幹・前駆細胞を既報以上に濃縮しうることも示した。

加えて、研究代表者はマウスにおける新規の細胞移植系として、Apolipoprotein E (Apo E) 欠損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。以上のようなこれまでの研究と新規解析系の確立により、特定の分子が肝幹・前駆細胞に対してどのように分化決定に関与し、分化度に応じて Host 由来肝細胞とどのような相関をもつ

て肝臓を再構築してゆくのかを探索してゆくことができるようになったと言える。

### 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) 細胞表面抗原によって濃縮したマウス肝幹細胞画分を分化誘導し、その分化決定と終末分化に関わる分子機構を網羅的に解析する。(2) この結果に基づいて特定の標的分子の発現を調節して移植細胞の「分化度」を調節し、肝幹細胞の最適移植条件を明らかにする。これらの研究によって、将来の自己由来幹細胞を用いた肝再生医療の学術・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

本研究計画は、次のステップにより順次進行させた。

(1) マウス肝幹・前駆細胞の分離、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。

(2) 分化段階の均質化した細胞集団と元の初代細胞を用いた cDNA microarray 解析：培養系において分化誘導を行った肝幹・前駆細胞は、その誘導段階に応じてある程度同期した状態で分化が進むと考えられるが、未分化な細胞或いは分化の進まない細胞がその中に混在してしまうこともある。そこで、分化段階をモニタリングするために、肝細胞系譜、もしくは胆管細胞系譜に特異的なレポーター遺伝子をレンチウイルスベクターによって導入し、その上で分化誘導を行い検討した。

(3) cDNA microarray 解析結果の validation：得られた cDNA microarray 解析では、膨大なデータが蓄積されると考えられたが、培養細胞から得たデータには、培養系であるゆえのバイアスがかかる可能性も否定できない。そ

ここで、マウス胎仔及び新生仔期の肝臓から血球画分と間葉系細胞画分を除去した実質細胞を用意し、胎生日齢が異なる数種類の初代細胞を用いて cDNA microarray 解析を並行して進めてゆく。

(4) 分化決定因子による分化調節機構の解析：目的分子を絞り込んだ後に、その分子を knock down あるいは強制発現する、もしくは既知の特異的活性阻害剤を用いることで、*in vitro* での肝幹細胞の分化様態がどのように変化してゆくのか検証した。

(5) 最適化された分化度の細胞を用いて、細胞移植のドナー置換率向上が得られるか否かを検討する。抽出された標的分子を強制発現もしくは knockdown した細胞を用いて、最も細胞移植効率が高くなる donor 側「分化度」を最適化した。

#### 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：前述の手法に基づき、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。そこで 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 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：同様の手法に基づき、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。そこで 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) MMP-14 の調節による肝幹・前駆細胞移植効率の向上：前記の結果に基づき MMP-14 を強制発現した肝幹/前駆細胞を移植すると、対照群と比較して、移植 2 週後に有意に高い顕微鏡的 donor chimerism が認められた。一方で、MMP-14 欠損肝芽細胞を移植すると donor chimerism は低下した。これらの研究結果は、将来の自己由来肝幹・前駆細胞移植の開発に有用な知見を提供することができた。本研究成果を基盤に、実用化に向けた新たな研究が今後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 19 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 IFN $\lambda$ 4 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. Ito K, Yanagida A, Okada K, Yamazaki Y, Nakauchi H, Kamiya A. Mesenchymal progenitor cells in mouse foetal liver regulate differentiation and proliferation of hepatoblasts. *Liver Int* 34(9):1378-90, 2014. doi: 10.1111/liv.12387. 査読有り
3. Ito K, Yamazaki S, Yamamoto R, Tajima Y, Yanagida A, Kobayashi T, Kato-Itoh M, Kakuta S, Iwakura Y, Nakauchi H, Kamiya A. Gene targeting study reveals unexpected expression of brain-expressed X-linked 2 in endocrine and tissue stem/progenitor cells in mice. *J Biol Chem* 289(43):29892-911, 2014. doi: 10.1074/jbc.M114.580084. 査読有り
4. 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
5. Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Watanabe M, Izumi N. Genetic variation near interleukin 28B and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 49(7): 1152-62, 2014. doi: 10.1007/s00535-013-0858-2 査読有り
  6. 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
  7. Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Watanabe M, Izumi N:  $\alpha$ -fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 58(4):1253-1262, 2013. doi: 10.1002/hep.26442 査読有り
  8. 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
  9. Oikawa T, Kamiya A, Zeniya M, Chikada H, Hyuck AD, Yamazaki Y, Wauthier E, Tajiri H, Miller LD, Wang XW, Reid LM, Nakauchi H. Sal-like protein 4 (SALL4), a stem cell biomarker in liver cancers. *Hepatology* 57(4):1469-83, 2013. doi: 10.1002/hep.26159 査読有り
  10. Kamiya A, Nakauchi H. Enrichment and clonal culture of hepatic stem/progenitor cells during mouse liver development. *Methods Mol Biol* 945:273-86, 2013. doi: 10.1007/978-1-62703-125-7\_16. 査読有り
  11. Asahina Y, Nakagawa M, Kakinuma S, Watanabe M: Polymorphism Near the Interleukin-28B Gene and anti-Hepatitis C viral Response. *J Clin Transl Hepatol*, 1:39-44, 2013. doi なし 査読有り
  12. 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
  13. 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
  14. Ito H, Kamiya A, Ito K, Yanagida A, Okada K, Nakauchi H. In vitro expansion and functional recovery of mature hepatocytes from mouse adult liver. *Liver Int* 32(4):592-601, 2012. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02741.x. 査読有り
  15. 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
  16. 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
  17. Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Yatsuhashi 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
18. 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-carbonyloxy) 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
  19. Ozeki R, Kakinuma S, Asahina K, Simizu-Saito K, Arii 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 12 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. 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)
7. 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)
8. 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)
9. 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)
10. 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10 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)
11. 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)
12. 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 5 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. 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

5. 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〕

受賞  
日本肝臓学会 第 6 回 CHUGAI Award 賞  
「Wnt5a シグナルによる肝幹・前駆細胞の分  
化制御機構の解析」：研究代表者 柿沼 晴  
2013 年

ホームページ等

6. 研究組織  
(1)研究代表者  
柿沼 晴 (KAKINUMA, Sei)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究  
科・寄附講座講師  
研究者番号： 30372444

(2)研究分担者  
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・寄附講座教授  
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  
紙谷聡英 (KAMIYA, Akihide)  
東海大学・創造科学技術研究機構・准教授  
研究者番号： 30321904