科学研究費助成事業 研究成果報告書



平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号: 17102 研究種目: 若手研究(A) 研究期間: 2013~2016

課題番号: 25713014

研究課題名(和文)肝臓における細胞分化の破綻と疾患の発症をつなぐ分子機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of molecular mechanisms connecting a breakdown of cellular differentiation to the pathogenesis of liver diseases

研究代表者

鈴木 淳史(Suzuki, Atsushi)

九州大学・生体防御医学研究所・教授

研究者番号:30415195

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 18,200,000円

研究成果の概要(和文):本研究では、肝細胞の分化状態の破綻と疾患の発症をつなぐ分子機構の解明を目指して研究を行った。その結果、肝内胆管がん発症過程において、肝細胞から胆管上皮細胞への運命転換に必要なNotchシグナル活性化機序の解明に成功した。また、慢性的な肝障害によって門脈周囲に生じる肝前駆細胞が、肝細胞や胆管上皮細胞だけでなく、筋線維芽細胞への分化能も有し、p53遺伝子を欠損すると、自らが腫瘍を形成するだけでなく、腫瘍形成をサポートする微小環境をも自ら作り出すことを明らかにした。以上の結果は、肝細胞の分化状態の破綻と疾患の発症をつなぐ分子機構の理解を大きく進める成果となった。

研究成果の概要(英文): Our previous studies demonstrated that hepatocytes could be converted into biliary lineage cells through activation of Notch signaling in liver diseases. In this study, we found that, in a mouse model of intrahepatic cholangiocarcinoma, hepatic macrophages called Kupffer cells express the Notch ligand Jagged-1 coincident with Notch activation in pericentral hepatocytes, and depletion of Kupffer cells prevents the Notch-mediated cell-fate conversion of hepatocytes to biliary lineage cells. Meanwhile, we also found that hepatic progenitor cells (HPCs), which arise from hepatocytes in a chronically injured liver, can give rise to myofibroblasts, in addition to hepatocytes and cholangiocytes, as descendants. During tumor development, HPCs can contribute to the formation of the tumor microenvironment by producing abundant myofibroblasts. These findings will be useful for uncovering the pathogenic mechanism of liver diseases and developing therapeutic strategies for such diseases.

研究分野: 発生学、再生医学、腫瘍学

キーワード: 肝臓 再生 癌 細胞分化

1.研究開始当初の背景

肝臓は、代謝や解毒など、生命維持に必要 不可欠な役割を数多く担う重要な器官であ る。一方で、肝臓は、哺乳類に属する動物に おいて唯一、器官レベルの再生ができる特殊 な器官としても知られている。この高い再生 能力は、我々が生きていく中で、一時的な肝 臓の損傷を修復するためには大変有効であ る。しかしながら、肝炎ウイルスの感染やア ルコールの過剰摂取、肥満などによって慢性 的な障害が肝臓にもたらされる場合には、再 生能力が高い分、自覚症状がでるころには症 状が非常に悪化していることもある。このよ うに、肝臓の再生能力は「諸刃の刃」の性質 を有しており、肝臓の再生と疾患は表裏一体 の関係にあるともいえる。したがって、正常 な再生と再生の破綻の境界を理解すること は、脂肪肝や肝硬変、肝がんなど、多くの肝 臓疾患の発症機構を理解することにつなが ると考えられる。

2.研究の目的

肝臓は高い再生能を有するが、その一方で、再生の破綻により多くの疾患が発症する。 我々は、これまでに肝再生を担う細胞の機能解析や肝再生を制御する分子機構について研究を進めてきた。その中で、障害によって正常な再生応答から逸脱した状況に陥った場合では、肝細胞の分化状態が破綻し、疾患の発症へつながることが明らかとなった。そこで本研究では、肝細胞の分化状態の破綻と疾患の発症をつなぐ分子機構の解明を目指して研究を行った。

3.研究の方法

本研究では、慢性的な肝障害や肝細胞の遺伝子発現変化によって誘導される細胞内シグナルや転写因子の発現に着目し、培養細胞や遺伝子組換えマウスなどを用いて、細胞分化の破綻や疾患の発症が誘導される分子機構を解析した。従来の生化学・分子生物学的アプローチだけでなく、網羅的遺伝子発現解析やエピゲノム解析、細胞移植実験などを積極的に取り入れた。

4.研究成果

肝臓における難治性疾患のひとつである 肝内胆管がんは、従来、胆管上皮細胞を起源 とする腫瘍であると考えられていた。ところ が、我々は、肝内胆管がんが、胆管上皮細胞 ではなく、肝細胞から生じる腫瘍であること を発見した。また、肝細胞の運命転換にあり Notch シグナルの活性化が重要であり、ことも 判明した。そこで本研究では、肝内胆管がん 発症過程における肝細胞の Notch シグナル の結果、肝内胆管がんを誘発する肝障害により、 いるtch リガンドのひとつ、 Jagged-1 の発 現が肝臓内で一過的に上昇することを見出 した。また、Jagged-1 は肝臓中のマクロファージであるクッパー細胞が発現することも明らかにした。結果として、Jagged-1 陽性クッパー細胞は、隣接する肝細胞においてNotch シグナルを活性化させて胆管上皮細胞

への運命転換を 誘導し、肝内胆 管がんの発症を 導くことが判明 した(図1)。

所加肝門るまのとる研ら特さ析で方胆、害周前肝が見とで前ににたる、方胆、害周前肝が見とで前ににたて、 世間の は いしい は いしょい は いしょい は いしょい は になてじもそこい 本れのも解結



図 1. 肝内胆管がん発症過程 における肝細胞の Notch シグ ナル活性化機序

果、肝前駆細胞が、これまでに分かっている 肝細胞や胆管上皮細胞への分化能だけでなく、筋線維芽細胞への分化能も有することが 明らかとなった。通常、培養下における筋線 維芽細胞への分化頻度はとても低いが、p53 欠損肝前駆細胞から形成される腫瘍ではドナー細胞由来の筋線維芽細胞が数多く観察 され、上皮系腫瘍組織を取り囲む間質組織と して「腫瘍微小環境」の様態を呈していた。 したがって、p53 を欠損した肝前駆細胞は、 自らが腫瘍を形成するだけでなく、腫瘍形成 をサポートする微小環境をも自ら作り出し ていることが判明した。

以上の結果は、肝細胞の分化状態の破綻と 疾患の発症をつなぐ分子機構の理解を大き く進める成果となった。

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13件)

- 1. *Sekiya S., *Miura S., *Matsuda-Ito K., Suzuki A. Myofibroblasts derived from hepatic progenitor cells create the tumor microenvironment. *Stem Cell Reports* 7, 1130-1139, 2016. (* Co-first author)
- 2. Terada M., Horisawa K., Miura S., Takashima Y., Ohkawa Y., Sekiya S., Matsuda-Ito K., <u>Suzuki A.</u> Kupffer cells induce Notch-mediated hepatocyte conversion in a common mouse model of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Sci Rep* 6, 34691, 2016.

- 3. Takashima Y., Terada M., Udono M., Miura S., Yamamoto J., <u>Suzuki A.</u> Suppression of let-7b and miR-125a/b maturation by Lin28b enables maintenance of stem cell properties in hepatoblasts. *Hepatology* 64, 245-260, 2016.
- 4. <u>Suzuki A.</u> Evidence of cell-fate conversion from hepatocytes to cholangiocytes in the injured liver: *in vivo* genetic lineage-tracing approaches. *Curr Opin Gastroenterol* 31, 247-251, 2015.
- Takashima Y., Terada M., Kawabata M., <u>Suzuki A.</u> Dynamic three-dimensional morphogenesis of intrahepatic bile ducts in mouse liver development. *Hepatology* 61, 1003-1011, 2015.
- Suzuki A. Liver regeneration: a unique and flexible reaction depending on the type of injury. Genes Cells 20, 77-84, 2015.
- 7. Miura S. and <u>Suzuki A.</u> Rapid cell-fate conversion of mouse fibroblasts into hepatocyte-like cells. *Inflamm Renen* 34, 211-216, 2014.
- 8. <u>Suzuki A.</u> Direct reprogramming. *Inflamm Renen* 34, 209-210, 2014.
- 9. Miura S. and <u>Suzuki A.</u> Acquisition of lipid metabolic capability in hepatocyte-like cells directly induced from mouse fibroblasts. *Front Cell Dev Biol* 2, 1-6, 2014.
- 10. Sekiya S. and <u>Suzuki A.</u> Hepatocytes, rather than cholangiocytes, can be the major source of primitive ductules in the chronically injured mouse liver. *Am J Pathol* 184, 1468-1478, 2014.
- 11. <u>Suzuki A.</u> Artificial induction and disease-related conversion of the hepatic fate. *Curr Opin Genet Dev* 23, 579-584, 2013.
- 12. Takashima Y. and <u>Suzuki A.</u> Regulation of organogenesis and stem cell properties by T-box transcription factors. *Cell Mol Life Sci* 70, 3929-3945, 2013.
- 13. Hikichi T., Matoba R., Ikeda T., Watanabe A., Yamamoto T., Yoshitake S., Tamura-Nakano M., Kimura T., Kamon M., Shimura M., Kawakami K., Okuda A., Okochi H., Inoue T., <u>Suzuki A.</u>, Masui S. Transcription factors interfering with dedifferentiation induce cell type-specific transcriptional profiles. *Proc Natl Acad Sci USA* 110, 6412-6417, 2013.

[学会発表](計 67 件) 【国際】

1. <u>Suzuki A.</u>: Stem cell systems in the liver.

- Keystone Symposia "Stem Cells and Regeneration in the Digestive Organs", Keystone, Colorado, USA, March 13-17, 2016. (Invited Speaker)
- 2. Miura S., <u>Suzuki A.</u>: Overexpression of transcription factor Snail induces liver tumor formation. *Keystone Symposia "Stem Cells and Regeneration in the Digestive Organs"*, Keystone, Colorado, USA, March 13-17, 2016. (Poster)
- 3. Takashima Y., Terada M., Udono M., <u>Suzuki A.</u>: Lin28b-mediated microRNA regulation in mouse hepatoblasts. *The 25th Hot Spring Harbor International Symposium "Cutting Edge of Technical Innovations in Structural and Systems Biology"*, Fukuoka, Japan, November 13-14, 2015. (Oral Presentation)
- 4. <u>Suzuki A.</u>: A challenge to medical innovation from biological aspects. *Tsukuba Global Science Week 2015*, Tsukuba, Japan, September 28-30, 2015. (Keynote Address)
- Suzuki A.: Generation of functional hepatocyte-like cells by direct reprogramming technology. The Second International Meeting for Epithelial Tubulology, Hokkaido, Japan, August 22-23, 2015. (Invited Speaker, Chairperson)
- Yamamoto J., Sekiya S., Miura S., <u>Suzuki</u>
 <u>A.</u>: Maturation of iHep cells in cell
 aggregation culture. *The 24th Hot Spring Harbor International Symposium "Recent Advances in Immunology and Inflammation* 2014", Fukuoka, Japan, November 7-8,
 2014. (Poster)
- 7. Terada M., Sekiya S., <u>Suzuki A.</u>:
 Generation of a mouse model capable of visualizing pluripotent cells in Nanog-expressing cells. *The 24th Hot Spring Harbor International Symposium "Recent Advances in Immunology and Inflammation 2014"*, Fukuoka, Japan, November 7-8, 2014. (Poster)
- 8. <u>Suzuki A.</u>: Genetic cell lineage tracing in liver regeneration and cancer. *2014 International Symposium of Materials on Regenerative Medicine (2014 ISOMRM)*, Tao-Yuan, Taiwan, August 27-29, 2014. (Invited Speaker)
- 9. <u>Suzuki A.</u>: Direct reprogramming of fibroblasts to hepatocyte-like cells. *THE UEHARA MEMORIAL FOUNDATION SYMPOSIUM 2014, Innovative Medicine: Basic Research and Development*, Tokyo, Japan, June 15-17, 2014. (Invited Speaker)
- 10. Terada M., Sekiya S., <u>Suzuki A.</u>: Analysis of hepatocyte conversion into biliary lineage cells at the onset of

- intrahepatic cholangiocarcinoma.

 International Symposium between Kyushu U.

 Post-Global COE and School of Biomedical
 Sciences, Monash U., Melbourne,
 Australia, February 7, 2014. (Poster)
- 11. <u>Suzuki A.</u>: Artificial induction and disease-related conversion of the hepatic fate. *Kyushu University / Academia Sinica Bilateral Mini-Symposium on Cancer and Stem Cell*, Taipei, Taiwan, January 21, 2014. (Invited Speaker)
- 12. Miura S., <u>Suzuki A.</u>: Analysis of hepatic lipid metabolism using iHep cells. *The 23rd Hot Spring Harbor International Symposium jointly with The 3rd 'Grants for Excellent Graduate Schools' International Symposium, "Recent Advances in Stem Cell Biology 2013"*, Fukuoka, Japan, November 4-6, 2013. (Poster)
- 13. Takashima Y., Kawabata M., <u>Suzuki A.</u>:
 Analysis of intrahepatic bile ducts using a high-resolution 3D imaging system. The 23rd Hot Spring Harbor International Symposium jointly with The 3rd 'Grants for Excellent Graduate Schools' International Symposium, "Recent Advances in Stem Cell Biology 2013", Fukuoka, Japan, November 4-6, 2013. (Poster)
- 14. <u>Suzuki A.</u>: Artificial induction and disease-related conversion of the hepatic fate. *The 7th International Conference on Cell Therapy*, Seoul, South Korea, October 24, 2013. (Invited Speaker)
- 15. <u>Suzuki A.</u>: Artificial induction and disease-related conversion of the hepatic fate. *CSHA/ISSCR Joint Meeting on Stem Cells in Science and Medicine*, Suzhou, China, October 14-17, 2013. (Invited Speaker)
- 16. Miura S., <u>Suzuki A.</u>: Analysis of hepatic lipid metabolism using iHep cells. *The 20th Annual Meeting of the Japanese Society of the Research of Hepatic Cells (JSRH)*, Osaka, Japan, September 26-27, 2013. (Poster)
- 17. Takashima Y., Kawabata M., <u>Suzuki A.</u>:
 Analysis of intrahepatic bile ducts using a high-resolution 3D imaging system. *The 20th Annual Meeting of the Japanese Society of the Research of Hepatic Cells (JSRH)*, Osaka, Japan, September 26-27, 2013. (Poster)
- 18. <u>Suzuki A.</u>: Direct reprogramming of fibroblasts to hepatocyte-like cells. *The 8th International Symposium of the Institute Network*, Kyoto, Japan, June

- 27-28, 2013. (Invited Speaker)
- 19. Takashima Y., <u>Suzuki A.</u>: Lin28b/let-7 axis regulates proliferation of embryonic hepatoblasts. *The 8th International Symposium of the Institute Network*, Kyoto, Japan, June 27-28, 2013. (Poster)
- 20. <u>Suzuki A.</u>: Direct reprogramming of mouse fibroblasts to hepatocyte-like cells. *The First International Meeting for Epithelial Tubulology*, Hokkaido, Japan, June 22-23, 2013. (Invited Speaker, Chairperson)
- 21. Miura S., Sekiya S., <u>Suzuki A.</u>:
 Analysis of reprogramming process from fibroblasts to induced hepatocyte-like cells. *The First International Meeting for Epithelial Tubulology*, Hokkaido, Japan, June 22-23, 2013. (Poster)
- 22. <u>Suzuki A.</u>: Direct reprogramming of fibroblasts to hepatocyte-like cells. 23rd Conference of the Asia Pacific Association for the study of the Liver (APASL Liver Week 2013) "Liver Stem Cells: Hope for the Near Future", Suntec City, Singapore, June 6-10, 2013. (Invited Speaker)

【国内】

- 1. <u>鈴木淳史</u>: 肝臓: 幹細胞システムの解明に向けて: 第122回日本解剖学会総会・学術集会「シンポジウム: 体細胞分化と組織幹細胞_ム長崎、2017年3月28~30日(招待講演)
- 2. <u>鈴木淳史</u>: 細胞の運命決定とリプログラミング: 東京大学・化学生命工学専攻講演会「化学と生命のかけはし」、東京、2017年3月21日(招待講演)
- 3. 山本純平、<u>鈴木淳史</u>:凝集塊形成による iHep細胞の成熟化:第16回日本再生医療学 会総会、仙台、2017年3月7~9日(一般口演)
- 4. <u>鈴木淳史</u>: Stem cell behavior in liver regeneration and diseases: 第39回日本分子生物学会年会シンポジウム「幹細胞とがんの最前線: The cutting edge of stem cell & cancer research」、横浜、2016年11月30日~12月2日(招待講演)
- 5. <u>鈴木淳史</u>: 転写因子が引き起こす細胞運命 の直接転換: 第89回日本生化学会大会シン ポジウム「細胞外環境を転写とエピゲノム へ統合する分子機構」、仙台、2016年9月25 ~27日(招待講演)
- 6. 寺田茉衣子、堀澤健一、三浦静、高島康郎、 大川恭之、関谷明香、松田花菜江、<u>鈴木淳</u> 史:肝内胆管がんモデルマウスにおいて、 クッパー細胞がNotch シグナルを活性化し、 肝細胞の分化転換を誘導する:*第23回肝細 胞研究会*、大阪、2016年7月7~8日(一般口 演)
- 7. <u>鈴木淳史</u>: ダイレクトリプログラミングに よる肝細胞の作製とその応用: *第23回HAB研*

- *究機構学術年会*、つくば、2016年5月26~28 日(招待講演)
- 8. <u>鈴木淳史</u>: Regulation of stem cell properties in liver development: *The 14th Stem Cell Research Symposium*、兵庫、2016年5月20~21日(招待講演)
- 9. <u>鈴木淳史</u>:細胞運命転換による肝内胆管がんの発症メカニズム:平成27年度「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」公開シンポジウム、東京、2016年2月8~9日(招待講演)
- 10. <u>鈴木淳史</u>: 細胞運命の直接転換 ~ 皮膚から肝臓をつくる~: *生化若手の会 九州支部 冬のセミナー*、福岡、2016年1月10日(招待講演)
- 11. <u>鈴木淳史</u>: 肝臓の疾患における細胞運命 転換のメカニズム: 第38回日本分子生物学 会年会ワークショップ「細胞運命変換」神 戸、2015年12月1~4日(WSオーガナイザー、 招待講演)
- 12. 寺田茉衣子、関谷明香、<u>鈴木淳史</u>: 肝内 胆管がん発症過程における肝細胞のNotch シグナル活性化機序: *第38回日本分子生物 学会年会*、神戸、2015年12月1~4日(ポス ター発表)
- 13. <u>鈴木淳史</u>: Direct reprogrammingによる 肝細胞の直接誘導: *第51回日本肝臓学会総* 会、熊本、2015年5月21~22日(招待講演)
- 14. <u>鈴木淳史</u>: Direct reprogrammingによる 肝細胞の直接誘導: *遺伝子・デリバリー研究会 第15回シンポジウム*、京都、2015年5 月1日(招待講演)
- 15. <u>鈴木淳史</u>: ダイレクトリプログラミング による肝細胞の作製とその応用: *第101回日 本消化器病学会総会*、仙台、2015年4月23~ 25日(招待講演)
- 16. <u>鈴木淳史</u>: 肝臓の形成と病態のメカニズム ~ 肝障害・肝腫瘍における細胞分化の新たな知見~: *第14回肝細胞イメージングカンファレンス*、福岡、2015年3月27日(特別講演)
- 17. 山本純平、<u>鈴木淳史</u>: ダイレクトリプログラミングによって誘導された肝細胞様細胞の成熟化: 第14回日本再生医療学会総会、横浜、2015年3月19~21日(一般口演)
- 18. 三浦静、<u>鈴木淳史</u>: iHep細胞研究から見出された肝細胞分化の新規制御機構: 第14回日本再生医療学会総会、横浜、2015年3月19~21日(一般口演)
- 19. <u>鈴木淳史</u>: Direct reprogrammingによる 肝細胞の直接誘導: *第14回日本再生医療学 会総会シンポジウム「リプログラミングと 多能性幹細胞」、横浜、2015年3月19~21日 (オーガナイザー、招待講演)*
- 20. <u>鈴木淳史</u>: Direct reprogrammingによる 肝細胞の直接誘導: *第2回細胞凝集研究会*、 福岡、2014年12月6日 (特別講演)
- 21. 高島康郎、寺田茉衣子、川畑万寿代、<u>鈴</u> 木淳史: 3Dイメージングと形態計測学によ る肝内胆管の形態形成過程の解析: *新学術*

- 領域「上皮管腔形成」若手主催研究会「In vitro培養系を用いた上皮管腔構造の解析検討会」東京、2014年11月28日(一般口演)
- 22. <u>鈴木淳史</u>:線維芽細胞から肝細胞へのダイレクトリプログラミング:第87回日本生化学会大会「創薬や再生医療の基盤となる「動くクロマチン構造」を追う」、京都、2014年10月15~18日(招待講演)
- 23. <u>鈴木淳史</u>: 肝細胞分化の人為的な誘導と 疾患による破綻: *福岡臨床肝臓懇話会*、福 岡、2014年10月9日(特別講演)
- 24. <u>鈴木淳史</u>: 「ダイレクトリプログラミング」 の現状と展望: *第35回日本炎症・再生医学* 会、沖縄、2014年7月1~4日(招待講演)
- 25. 高島康郎、寺田茉衣子、<u>鈴木淳史</u>:マイクロRNAによる肝芽細胞の増殖制御:第21回 肝細胞研究会、東京、2014年6月27~28日(一般口演)
- 26. 山本純平、関谷明香、<u>鈴木淳史</u>:凝集塊 形成によるiHep細胞の成熟化:第21回肝細 胞研究会、東京、2014年6月27~28日(一般 口演)
- 27. 三浦静、関谷明香、<u>鈴木淳史</u>: iHep細胞研究から見出された肝細胞分化の新規制御機構: *第21回肝細胞研究会*、東京、2014年6月27~28日(一般口演)
- 28. 塩尻信義、上野友也、福地智一、<u>鈴木淳</u> <u>史</u>、山本太一、野口民夫、小池亨: 肝臓特 異的Hhex遺伝子欠失マウス肝臓における嚢 胞発生とWntシグナル: 第21回肝細胞研究会、 東京、2014年6月27~28日(ポスター発表)
- 29. <u>鈴木淳史</u>:線維芽細胞から肝細胞へのダイレクトリプログラミング:第66回日本細胞生物学会大会 テクニカルシンポジウム2「細胞の運命転換技術と応用」奈良、2014年6月11~13日(オーガナイザー、招待講演)
- 30. 高島康郎、寺田茉衣子、<u>鈴木淳史</u>: The Lin28/let-7 axis regulates proliferation of hepatoblasts: *第12回幹細胞シンポジウム*、福岡、2014年5月30~31日(一般口演)
- 31. 寺田茉衣子、関谷明香、<u>鈴木淳史</u>: Generation of a mouse model capable of visualizing pluripotent cells in Nanog-expressing cells: 第12回幹細胞シンポジウム、福岡、2014年5月30~31日(一般口演)
- 32. <u>鈴木淳史</u>: Regulation of stem cell properties in liver development: 第47回日本発生生物学会大会シンポジウム「Decoding and Handling the Stem Cell System」、名古屋、2014年5月27~30日(オーガナイザー、招待講演)
- 33. <u>鈴木淳史</u>:「ダイレクトリプログラミング」、その現状と課題: *第13回日本再生医療学 会総会シンポジウム「Direct Reprogrammingの最近の進歩」*京都、2014年3月4~6日(オーガナイザー、招待講演)
- 34. 寺田茉衣子、<u>鈴木淳史</u>: 肝内胆管癌にお ける肝細胞の形質転換機構に関する研究: *平成25年度「個体レベルでのがん研究支援*

活動」ワークショップ「個体レベルからみた炎症とがん」、滋賀、2014年2月17~18日 (ポスター発表)

- 35. <u>鈴木淳史</u>: 肝臓における幹細胞研究の進展と次世代医療への挑戦: 2014 肝免疫フォーラム、東京、2014年2月8日(特別講演)
- 36. <u>鈴木淳史</u>:特定因子による皮膚細胞から 肝細胞への直接転換: *JST戦略的創造研究推 進事業「iPS細胞」研究支援3制度合同シン ポジウム2014 ~ iPS細胞研究の今~、東京、 2014年1月14~15日(ポスター発表)*
- 37. <u>鈴木淳史</u>: マウス線維芽細胞から肝細胞 へのダイレクトリプログラミング: *第36回 日本分子生物学会年会ワークショップ「細 胞系譜とエピゲノムダイナミクス」* 神戸、 2013年12月3~6日(招待講演)
- 38. 三浦静、<u>鈴木淳史</u>: iHep 細胞を用いた脂質代謝機能の解析: 第36回日本分子生物学会年会、神戸、2013年12月3~6日(ポスター発表)
- 39. 鵜殿美弥子、<u>鈴木淳史</u>:線維芽細胞以外 の細胞を用いた肝細胞への直接転換: *第36 回日本分子生物学会年会*、神戸、2013年12 月3~6日(ポスター発表)
- 40. <u>鈴木淳史</u>: 肝臓における幹細胞研究の進展と次世代医療への挑戦: 第8回信州肝胆膵 外科先端医療研究会、長野、2013年11月9日 (特別講演)
- 41. <u>鈴木淳史</u>: Prospective isolation and *in vivo* genetic lineage tracing of hepatic oval cells: 第86回日本生化学会大会(International Symposium) 横浜、2013年9月11~13日(招待講演)
- 42. 寺田茉衣子、<u>鈴木淳史</u>: 肝内胆管癌発生 過程における肝細胞の形質転換機構の解 析: 「がん研究分野の特性等を踏まえた支援 活動」平成25年度がん若手研究者ワークショップ、長野、2013年9月4~7日(ポスター 発表)
- 43. <u>鈴木淳史</u>: 肝臓における幹細胞研究の進展と次世代医療への挑戦: *The 12th Hepatitis Expert Meeting*、東京、2013年8月31日(特別講演)
- 44. <u>鈴木淳史</u>:特定因子による皮膚細胞から 肝細胞への直接転換:*第34回日本炎症・再 生医学会(シンポジウム)* 京都、2013年7 月2~3日(オーガナイザー、招待講演)
- 45. <u>鈴木淳史</u>: マウス線維芽細胞から肝細胞 へのダイレクトリプログラミング: *第7回日 本エピジェネティクス研究会*、奈良、2013 年5月30~31日(招待講演)

[図書](計1件)

1. Horisawa K. and <u>Suzuki A.</u> Cell-based regenerative therapy for liver disease. *Innovative Medicine: Basic Research and Development*, Springer Japan (Tokyo), 327-339, 2015.

[その他]

【受賞】

<u>鈴木淳史</u>:第11回(2014年度)日本学術振 興会賞

【研究室ホームページ】

http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/labo/orgreg/

- 6. 研究組織
- (1)研究代表者

鈴木 淳史 (SUZUKI, Atsushi) 九州大学・生体防御医学研究所・教授 研究者番号:30415195