

201423023A

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業

炎症により誘導されるビタミンA非含有細胞の  
マトリクス産生とその機序  
—肝硬変の進行遮断と肝機能の再生を目指した  
線維化防御標的の発見—

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 朝霧 成挙

平成27（2015）年 5月

# 目 次

## I. 総括研究報告

炎症により誘導されるビタミンA非含有細胞のマトリクス産生とその機序 —肝硬変の進行遮断と肝機能の再生を目指した線維化防御標的の発見— 朝霧 成挙	1
--	---

## II. 分担研究報告

1. 肝硬変の進行遮断と肝機能の再生を目指した臨床検体の解析——4 研究分担者 上本 伸二	4
2. ビタミンA非含有細胞の性状解析——13 研究分担者 祝迫 恵子、池田 一雄	13
3. ビタミンA非含有細胞のマーカーについて——17 研究分担者 武田 憲彦	17

## III. 研究成果の刊行に関する一覧——19

## IV. 研究成果の刊行物・別刷——20

# I. 総括研究報告

炎症により誘導されるビタミン A 非含有細胞のマトリクス産生とその機序  
—肝硬変の進行遮断と肝機能の再生を目指した線維化防御標的の発見—

研究代表者 朝霧 成挙

京都大学 医学系研究科 特定准教授

**研究要旨：**

肝線維症は、肝臓におけるコラーゲンを主とした細胞外基質(ECM)の蓄積であり、この病態反応は、ほぼ全ての原因による慢性肝炎に共通である。慢性肝炎の終末像は肝硬変であり、肝硬変の治療法は肝移植を除けば対症療法のみである。肝線維化の進行を阻止する治療薬を開発することは、医学的にも医療経済上も重要であるが、現在、臨床的に有効な薬剤は存在しない。本研究は、線維化モデル動物を用いた基礎的な解析を基に、肝炎症において誘導されるビタミン A 非含有細胞に着目し、肝線維症の新たな治療標的としての可能性を見出すことを目的とするものである。

**A. 研究目的**

慢性肝炎病態では組織の傷害と修復反応が繰り返されている。持続的な修復反応の一つに、筋線維芽細胞による細胞外マトリクス (extra cellular matrix: ECM) の産生・沈着があるが、肝内での過剰な ECM 沈着には、肝実質細胞の絶対数の減少が伴い、肝機能低下をもたらす。さらに近年、詳細は不明なものの、ECM 沈着が細胞癌化を促進する可能性も示されている。これらに加え、肝線維化・肝硬変が進行して重篤な肝機能不全に陥ると、現在のところ肝臓機能を人工的に代替する医療は完成されていないため、肝移植しか治療の手立てがない。このため、肝硬変の進行を食い止めることは、患者の QOL を考える上でも、医療経済学的にも大きな意義をもつ。

当該共同研究グループ祝迫、上本、朝霧ら、ならびに カリフォルニア大学 David Brenner らは、Collagen promoter-GFP マウスを用いた実験から、ビタミン A を含有しない細胞系列(非肝星細胞系列)も、肝硬変進行時にコラーゲンを産生するという予備知見を得て本研究を企画し解析をすすめている。

肝臓の筋線維芽細胞は、慢性肝障害に応じて活性化され、コラーゲンを主体とした ECM を盛んに分泌して組織の線維性瘢痕

変性を導く。一方、肝星細胞は、肝傷害時に増殖してコラーゲンを産生することから、慢性肝炎における肝線維化の責任細胞と目されていた。実際、肝硬変治療薬の多くは、肝星細胞を標的として研究が進められてきた経緯がある。しかし、広範の研究にもかかわらず、肝硬変の進行途上で ECM を分泌する細胞(筋線維芽細胞)が、肝星細胞系列だけで構成されているのか否かについては決着がついていない。もし、活性化肝星細胞以外にも、ECM の過剰沈着に関与する細胞があり、肝星細胞とは異なる mode of action で炎症に反応して ECM を産生したり、あるいは肝内で特異的局在を示すとしたら、肝硬変の進行を遮断するための治療ターゲットとなる可能性がある。我々は、この星細胞とは異なる細胞系列に着目し、解析をしている。

**B. 研究方法**

本研究では、下記目的を設定し、研究を推進した。

(I) 動物モデルを用いて、肝障害、炎症時にコラーゲンを産生し、肝線維化に関与する細胞系列 (およびその起源)を網羅的に同定。

(II) 同定した細胞(群)が、どのようなメカニズムで肝障害、炎症に呼応して ECM を

産生するのか(またその機序は肝星細胞とは異なるのか)を検討。

(Ⅲ) コラーゲン産生細胞の構成を線維化の病因別、病期別に定量的に解析すること。

(Ⅳ) 星細胞、胆管周囲芽細胞がコラーゲン産生細胞に形質転換し、コラーゲンを産生するメカニズムについての解析。

(Ⅴ) ヒト細胞(生検検体、病理検体)において、ECM 産生細胞をモニターできる系を確立し、ヒトのウイルス性肝炎、あるいは、他の種々肝炎病態において、肝星細胞以外の細胞が、ECM 産生に関与するのか否かを検討。

以上の検討により、肝硬変を阻止するための新たな治療標的の候補を上げることが本研究の課題とした。

遺伝子組換え動物の扱いは、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」と、その関係法令に従い、適切な拡散防止措置を講じて行うこととした。具体的には、京都大学組換え DNA 実験安全管理委員会の承認を経て、「京都大学組換え DNA 実験安全管理規程」と「京都大学組換え DNA 実験安全管理規程施行細則」に沿って実施する。動物実験は、京都大学医学系研究科・動物実験委員会の承認を経て、「京都大学における動物実験の実施に関する規程」と「京都大学大学院医学研究科・医学部における動物実験の実施に関する規程」に沿って行うものとした。患者試料の使用は、厚生労働省と文部科学省の臨床研究に関する倫理指針と疫学研究に関する倫理指針に沿い、京都大学の「臨床研究倫理指針」、「ヒトを対象とした医学研究の倫理指針」に従いインフォームド・コンセントによる同意書を得た上、京都大学医の倫理委員会の審査・承認をもって執り行い、いずれもステップにおいても個人情報の取り扱いに特段の配慮を講じ、法令に従って実施することとした。

## C. 研究結果

### 炎症により誘導されるビタミン A 非含有マトリクス産生細胞の性質について

これまでに、ビタミン A 含有 GFP 陽性細胞とビタミン A 非含有 GFP 陽性細胞について、マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行い、Thy1.1、Elastin、Mesothelin がビタミン A 非含有細胞外マトリクス産生細胞に高発現していることを見出した。これらのマーカーは、マウスだけでなくヒトの肝臓にも発現していることが確認できた。さらにビタミン A 非含有 GFP 陽性細胞が肝星細胞とは異なるメカニズムで活性化することを明らかにした。

## D. 考察

胆汁鬱滞を伴う肝炎、肝線維化で誘導されるビタミン A 非含有細胞外マトリクス産生細胞の存在が臨床検体でも確認され、その特異的マーカーとして Mesothelin が有用であることが分かった。

これまで、肝硬変治療薬の多くは肝星細胞を標的として研究が進められてきたが、臨床的に有効な薬剤は皆無と言わざるをえないのが現状である。このことは、従来の肝線維化の治療が、星細胞以外の胆管周囲線維芽細胞を起源とする細胞外マトリクス産生細胞には、無効であった可能性が考えられる。

胆管周囲線維芽細胞は、胆汁酸に対する反応性が肝星細胞とは異なり、活性化のメカニズムが異なることが分かった。

## E. 結論

肝炎症時に誘導されるビタミン A 非含有細胞外マトリクス産生細胞の存在が確認され、起源が肝星細胞とは異なる胆管周囲線維芽細胞であることが示された。

胆管周囲線維芽細胞の活性化は、肝星細胞とは異なることが明らかとなり、抗線維化療法において、このビタミン A 非含有細胞外マトリクス産生細胞こそがこれまで見過

ごされていた治療標的であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

特に無し。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Ochiya T, Takenaga K, Asagiri M, Nakano K, Satoh H, Watanabe T, Imajoh-Ohmi S, Endo H. Efficient inhibition of tumor angiogenesis and growth by a synthetic peptide blocking S100A4-methionine aminopeptidase 2 interaction. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2015;2:15008.

Noma N, Asagiri M, Takeiri M, Ohmae S, Takemoto K, Iwaisako K, Minato N, Maeda-Yamamoto M, Simizu S, Umezawa K. Inhibition of MMP-2-Mediated Mast Cell Invasion by NF- $\kappa$ B Inhibitor DHMEQ in Mast Cells. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;166(2):84-90.

Tanabe K, Taura K, Koyama Y, Yamamoto G, Nishio T, Okuda Y, Nakamura K, Toriguchi K, Takemoto K, Yamanaka K, Iwaisako K, Seo S, Asagiri M, Hatano E, Uemoto S. Migration of splenic lymphocytes promotes liver fibrosis through modification of T helper cytokine balance in mice. *J Gastroenterol.* 2015 (in press)

Iwaisako K, Taura K, Koyama Y, Takemoto K, Asagiri M. Strategies to Detect Hepatic Myofibroblasts in Liver Cirrhosis of Different Etiologies. *Curr Pathobiol Rep.* 2014;2(4):209-215.

Takemoto K, Hatano E, Iwaisako K, Takeiri M, Noma N, Ohmae S, Toriguchi K, Tanabe K, Tanaka H, Seo S, Taura K, Machida K, Takeda N, Saji S, Uemoto S, Asagiri M.

Necrostatin-1 protects against reactive oxygen species (ROS)-induced hepatotoxicity in acetaminophen-induced acute liver failure. *FEBS Open Bio.* 2014;4:777-87.

Iwaisako K, Jiang C, Zhang M, Cong M, Moore-Morris TJ, Park TJ, Liu X, Xu J, Wang P, Paik YH, Meng F, Asagiri M, Murray LA, Hofmann AF, Iida T, Glass CK, Brenner DA, Kisseleva T. Origin of myofibroblasts in the fibrotic liver in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Aug 12;111(32):E3297-305.

Saito S, Hata K, Iwaisako K, Yanagida A, Takeiri M, Tanaka H, Kageyama S, Hirao H, Ikeda K, Asagiri M, Uemoto S. Cilostazol attenuates hepatic stellate cell activation and protects mice against carbon tetrachloride-induced liver fibrosis. *Hepatol Res.* 2014 Apr;44(4):460-73.

#### H. 知的財産研の出願・登録状況

特記すべきことなし。

## II. 分担研究報告

## 肝硬変の進行遮断と肝機能の再生を目指した臨床検体の解析

研究分担者 上本 伸二 京都大学 医学研究科 肝胆膵・移植外科学 教授

### 研究要旨:

肝線維症は、肝臓におけるコラーゲンを主とした細胞外基質の蓄積であり、この病態反応は、病因のいかんにかかわらず慢性肝炎に共通である。慢性肝炎の終末像は肝硬変であり、肝硬変の根本的な治療は肝移植のみである。

当科では肝臓、胆道、膵臓の悪性腫瘍に対する外科的切除、および内科的に治療不可能な末期の肝疾患に対して肝移植を行っている。原疾患としては、ウイルス性肝硬変、肝細胞癌、胆汁うっ滞性肝硬変が移植症例の約90%を占める。肝移植後のグラフト機能低下時の肝生検の病理像では、線維化の進行を認めることが多い。また、肝切除後の肝再生不良は、術後肝不全という重篤な病態に陥る危険がある。

外科の立場からも、肝硬変の進行遮断と肝機能の再生のための治療法開発は急務である。基礎的な研究で得られた結果を臨床検体で検証すべく、患者さんの同意を得て、臨床検体の採取・保管し解析を行っている。

### A. 研究目的

慢性肝炎では組織の傷害と修復反応が繰り返されている。持続的な修復反応の一つに、筋線維芽細胞による細胞外マトリクスの産生・沈着があるが、肝内での過剰な細胞外マトリクス沈着は、肝実質細胞の絶対数の減少を伴い、肝機能低下をもたらす。さらに近年、詳細は不明なものの、細胞外マトリクス沈着が細胞癌化を促進する可能性も示されている。これらに加え、肝線維化・肝硬変が進行して重篤な肝機能不全に陥ると、現在のところ肝臓機能を人工的に代替する医療は完成されていないため、肝移植しか治療の手立てがない。このため、肝硬変の進行を食い止めることは、患者のQOLを考える上でも、医療経済学的にも大きな意義をもつ。

生体肝移植が、健常ドナーの肝臓の4～6割と生理的な肝臓に比較して小さな肝臓をグラフトして移植するのに対し、脳死肝移植では、10割の肝体積が確保される。これは、肝再生を必須とする生体肝移植よりも術後の肝機能回復において圧倒的に有利な状況である。2010年7月の改正臓器移植法案全面施行後、脳死肝移植症例数は

増加している。しかし、まだ我が国の臓器提供数は欧米に比し極端に少ない。一般市民への啓蒙、ドナーアクションプログラムの導入、臓器移植ネットワークの強化等、実践すべき課題は山積している。医療現場での課題として、適合ドナーの出現までの待機期間に肝機能を悪化させないこと、移植後の肝機能を良好に維持することがあげられる。肝線維化の抑制は、肝機能維持に直結する重要な戦略と期待される。

臨床検体でも $\alpha$  smooth muscle actin (SMA) 陽性細胞として肝臓の筋線維芽細胞は識別可能である。筋線維芽細胞は、慢性肝障害に呼応して出現し、コラーゲンを主体とした細胞外マトリクスを盛んに分泌して組織の線維性瘢痕変性を導く。

肝星細胞は、肝線維化の責任細胞と目され、多くの研究が行われてきたが、in vitroで肝星細胞による細胞外マトリクス産生抑制効果が認められても、in vivoでは肝線維化抑制効果が十分得られない。

新たな線維化の治療標的を見い出すため、臨床検体を用いて細胞外マトリクス産生細胞の詳細な解析を行う。



## B. 研究方法

肝移植の適応となるウイルス性肝硬変、胆道閉鎖症、先天性代謝異常症、バッド・キアリ症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、二次性胆汁性肝硬変、進行性肝内胆汁うっ滞、移植肝不全など、肝線維化を伴う肝疾患の手術検体を採取・保管する。

これまで、種々の肝疾患において、肝星細胞以外の細胞が、細胞外マトリクス産生に関与するの否かを検討してきた。本研究班のマウスモデルを用いた基礎研究で、胆汁鬱滞を背景とする肝線維症では、ビタミンA非含有細胞外マトリクス産生細胞（門脈域の線維芽細胞）が肝線維化の病態形成に大きく寄与するという結果が得られたため、今年度は先天性胆道閉鎖を中心に解析を行った。

患者試料の使用は、厚生労働省と文部科学省の臨床研究に関する倫理指針と疫学研究に関する倫理指針に沿い、京都大学の「臨床研究倫理指針」、「ヒトを対象とした医学研究の倫理指針」に従いインフォームド・コンセントによる同意書を得た上、京都大学医の倫理委員会の審査・承認をもって執り行い、いずれもステップにおいても個人情報取り扱いに特段の配慮を講じ、法令に従って実施することとした。

## C. 研究結果

検体の採取・保管については、引き続き、ウイルス性肝硬変、アルコール性肝硬変、胆道閉鎖症（再移植を含む）、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎で肝移植を施行した症例の手術標本を対象として実施した。

これまでの解析により、ビタミンA非含有細胞外マトリクス産生細胞（門脈域の線維芽細胞）の特異的マーカーとして Mesothelin, Thy1, Elastin が候補として挙げられたため、胆汁鬱滞を背景とする肝線維症である先天性胆道閉鎖症の臨床検体に

ついて、発現解析を行ったところ、ウイルス性肝炎を背景とする肝線維症に比較して、Mesothelin の発現が高いことが確認できた。さらに、Mesothelin は、酵素分解されて可溶画分が血清中に存在するため、ELISA での定量を行ったところ一部の症例で有意な上昇を認めた。

## D. 考察

これまで、肝硬変治療薬の多くは肝星細胞を標的として研究が進められてきたが、臨床的に有効な薬剤は皆無と言わざるをえないのが現状である。このことは、従来の肝線維化の治療が、星細胞以外の細胞系列を起源とする細胞外マトリクス産生細胞には、無効であった可能性が考えられる。

マウス線維化モデルで確認された、ビタミンA非含有細胞外マトリクス産生細胞に特異的に発現している膜抗原 Mesothelin は、先天性胆道閉鎖の症例で発現が認められたことから、ヒトにおいても胆汁鬱滞を背景とする肝線維症ではビタミンA非含有細胞外マトリクス産生細胞が病態形成に大きく寄与していると考えられた。

## E. 結論

肝炎症時に誘導されるビタミンA非含有細胞外マトリクス産生細胞はヒト肝にも存在し、門脈域の線維芽細胞を起源とすると考えられる。これらの細胞外マトリクス産生細胞の特異的なマーカーとして Mesothelin が有用であると考えられる。肝線維化の病態進行を抑制するためには、星細胞に加えてビタミンA非含有細胞外マトリクス産生細胞を制御することが重要であると考えられる。

## F. 健康危険情報

特に無し。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Czigány Z, Iwasaki J, Yagi S, Nagai K, Szijártó A, Uemoto S, Tolba RH. Improving

Research Practice in Rat Orthotopic and Partial Orthotopic Liver Transplantation: A Review, Recommendation, and Publication Guide. *Eur Surg Res.* 2015;55(1-2):119-38.

Kaido T, Morita S, Tanaka S, Ogawa K, Mori A, Hatano E, Uemoto S. Long-term outcomes of hepatic resection versus living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a propensity score-matching study. *Dis Markers.* 2015:425926.

Kawai T, Yasuchika K, Ishii T, Katayama H, Yoshitoshi EY, Ogiso S, Kita S, Yasuda K, Fukumitsu K, Mizumoto M, Hatano E, Uemoto S. Keratin 19, a Cancer Stem Cell Marker in Human Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2015;21(13):3081-91.

Hori T, Kuribayashi K, Saito K, Wang L, Torii M, Uemoto S, Iida T, Yagi S, Kato T. Ultraviolet-induced alloantigen-specific immunosuppression in transplant immunity. *World J Transplant.* 2015;5(1):11-8.

Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, Fujimoto Y, Masui T, Mizumoto M, Hammad A, Mori A, Takaori K, Uemoto S. Impact of preoperative quality as well as quantity of skeletal muscle on survival after resection of pancreatic cancer. *Surgery.* 2015;157(6):1088-98.

Ogiso S, Hatano E, Nomi T, Uemoto S. Laparoscopic liver resection: Toward a truly minimally invasive approach. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7(3):159-61.

Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, Ito T, Fujimoto Y, Ogawa K, Mori A, Hammad A, Hatano E, Uemoto S. Preoperative intramuscular adipose tissue content is a

novel prognostic predictor after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22(6):475-85.

Mori A, Iida T, Iwasaki J, Ogawa K, Fujimoto Y, Uemura T, Hatano E, Okajima H, Kaido T, Uemoto S. Portal vein reconstruction in adult living donor liver transplantation for patients with portal vein thrombosis in single center experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22(6):467-74.

Iida T, Yagi S, Hori T, Uemoto S. Significance of (99m)Tc-GSA liver scintigraphy in liver surgery and transplantation. *Ann Transl Med.* 2015;3(2):16.

Tanabe K, Taura K, Koyama Y, Yamamoto G, Nishio T, Okuda Y, Nakamura K, Toriguchi K, Takemoto K, Yamanaka K, Iwaisako K, Seo S, Asagiri M, Hatano E, Uemoto S. Migration of splenic lymphocytes promotes liver fibrosis through modification of T helper cytokine balance in mice. *J Gastroenterol.* 2015 Feb 28.

Hammad A, Kaido T, Ogawa K, Fujimoto Y, Uemura T, Mori A, Hatano E, Okajima H, Uemoto S. Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh A and B. *Surg Today.* 2015 Feb 27.

Ueda Y, Kaido T, Hatano E, Ohtsuru S, Uemoto S. Safe and effective treatment with daclatasvir and asunaprevir in a liver transplant recipient with severe cholestatic hepatitis C. *Hepatol Res.* 2015 Feb 21.

Miyazaki M, Ohtsuka M, Miyakawa S,

Nagino M, Yamamoto M, Kokudo N, Sano K, Endo I, Unno M, Chijiwa K, Horiguchi A, Kinoshita H, Oka M, Kubota K, Sugiyama M, Uemoto S, Shimada M, Suzuki Y, Inui K, Tazuma S, Furuse J, Yanagisawa A, Nakanuma Y, Kijima H, Takada T. Classification of biliary tract cancers established by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery: 3(rd) English edition. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22(3):181-96.

Hosokawa S, Furuyama K, Horiguchi M, Aoyama Y, Tsuboi K, Sakikubo M, Goto T, Hirata K, Tanabe W, Nakano Y, Akiyama H, Kageyama R, Uemoto S, Kawaguchi Y. Impact of Sox9 dosage and Hes1-mediated Notch signaling in controlling the plasticity of adult pancreatic duct cells in mice. *Sci Rep.* 2015;5:8518.

Saida S, Watanabe KI, Kato I, Fujino H, Umeda K, Okamoto S, Uemoto S, Hishiki T, Yoshida H, Tanaka S, Adachi S, Niwa A, Nakahata T, Heike T. Prognostic significance of aminopeptidase-N (CD13) in hepatoblastoma. *Pediatr Int.* 2015 Feb 12.

Narita M, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Jaeck D, Uemoto S. Post-hepatectomy liver failure in patients with colorectal liver metastases. *Surg Today.* 2015 Jan 29.

Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, Igaki H, Izumi N, Ichida T, Uemoto S, Kaneko S, Kawasaki S, Ku Y, Kudo M, Kubo S, Takayama T, Tateishi R, Fukuda T, Matsui O, Matsuyama Y, Murakami T, Arii S, Okazaki M, Makuuchi M. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology

2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatol Res.* 2015;45(2).

Kitajima T, Fujimoto Y, Hatano E, Mitsunori Y, Tomiyama K, Taura K, Mizumoto M, Uemoto S. Intraoperative fluorescent cholangiography using indocyanine green for laparoscopic fenestration of nonparasitic huge liver cysts. *Asian J Endosc Surg.* 2015;8(1):71-4.

Hori T, Kirino I, Uemoto S. Right posterior segment graft in living donor liver transplantation. *Hepatol Res.* 2015 Jan 6.

Shigeta T, Sakamoto S, Li XK, Cai S, Liu C, Kurokawa R, Nakazawa A, Kasahara M, Uemoto S. Luminal injection of hydrogen-rich solution attenuates intestinal ischemia-reperfusion injury in rats. *Transplantation.* 2015 Mar;99(3):500-7.

Matsumura Y, Tanaka M, Yamamoto M, Nagao M, Machida K, Ito Y, Takakura S, Ogawa K, Yoshizawa A, Fujimoto Y, Okamoto S, Uemoto S, Ichiyama S. High prevalence of carbapenem resistance among plasmid-mediated AmpC  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* during outbreaks in liver transplantation units. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45(1):33-40.

Hori T, Takaori K, Kawaguchi M, Ogawa K, Masui T, Ishii T, Nagata H, Narita M, Kodama Y, Uza N, Uemoto S. Non-functioning pancreatic neuroendocrine tumor accompanied with multiple liver metastases: remorseful case and literature review. *JOP.* 2014;15(6):622-5.

Fujii Y, Niisoe T, Harada KH, Uemoto S,

- Ogura Y, Takenaka K, Koizumi A. Toxicokinetics of perfluoroalkyl carboxylic acids with different carbon chain lengths in mice and humans. *J Occup Health*. 2015;57(1):1-12.
- Nishio T, Hatano E, Sakurai T, Taura K, Okuno M, Kasai Y, Seo S, Yasuchika K, Mori A, Kaido T, Uemoto S. Impact of Hepatic Steatosis on Disease-Free Survival in Patients with Non-B Non-C Hepatocellular Carcinoma Undergoing Hepatic Resection. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(7):2226-34.
- Takemoto K, Hatano E, Iwaisako K, Takeiri M, Noma N, Ohmae S, Toriguchi K, Tanabe K, Tanaka H, Seo S, Taura K, Machida K, Takeda N, Saji S, Uemoto S, Asagiri M. Necrostatin-1 protects against reactive oxygen species (ROS)-induced hepatotoxicity in acetaminophen-induced acute liver failure. *FEBS Open Bio*. 2014;4:777-87.
- Tsuchimoto A, Shinke H, Uesugi M, Kikuchi M, Hashimoto E, Sato T, Ogura Y, Hata K, Fujimoto Y, Kaido T, Kishimoto J, Yanagita M, Matsubara K, Uemoto S, Masuda S. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a useful biomarker for tacrolimus-induced acute kidney injury in liver transplant patients. *PLoS One*. 2014;9(10):e110527.
- Hori T, Kuribayashi K, Saito K, Wang L, Torii M, Uemoto S, Kato T. Induction of alloantigen-specific CD4<sup>+</sup> T regulatory Type 1 cells by alloantigen immunization and ultraviolet-B irradiation: a pilot study in murine transplantation models with skin and cardiac allografts. *Ann Transplant*. 2014;19:519-36.
- Okuno M, Hatano E, Nakamura K, Miyagawa-Hayashino A, Kasai Y, Nishio T, Seo S, Taura K, Uemoto S. Regorafenib suppresses sinusoidal obstruction syndrome in rats. *J Surg Res*. 2015;193(2):693-703.
- Kageyama S, Hata K, Tanaka H, Hirao H, Kubota T, Okamura Y, Iwaisako K, Takada Y, Uemoto S. Intestinal ischemic preconditioning ameliorates hepatic ischemia/reperfusion injury in rats: role of heme oxygenase 1 in the second window of protection. *Liver Transpl*. 2015;21(1):112-22.
- Hori T, Takaori K, Uemoto S. Pancreatic neuroendocrine tumor accompanied with multiple liver metastases. *World J Hepatol*. 2014;6(8):596-600.
- Hammad A, Kaido T, Ogawa K, Fujimoto Y, Tomiyama K, Mori A, Uemura T, Uemoto S. Perioperative changes in nutritional parameters and impact of graft size in patients undergoing adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2014;20(12):1486-96.
- Ueda Y, Kaido T, Uemoto S. Fluctuations in the concentration/dose ratio of calcineurin inhibitors after simeprevir administration in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transpl Int*. 2015 Feb;28(2):251-2.
- Okuno M, Hatano E, Seo S, Taura K, Yasuchika K, Nakajima A, Yazawa T, Furuyama H, Kawamoto H, Yagi S, Nishitai R, Fujikawa T, Arimoto A, Zaima M, Yoshimura T, Terajima H, Kaihara S,

- Manaka D, Tanaka A, Uemoto S. Indication for neoadjuvant chemotherapy in patients with colorectal liver metastases based on a nomogram that predicts disease-free survival. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014;21(12):881-8.
- Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, Fujimoto Y, Ogawa K, Mori A, Hammad A, Tamai Y, Inagaki N, Uemoto S. Impact of quality as well as quantity of skeletal muscle on outcomes after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014 Nov;20(11):1413-9.
- Iwasaki J, Iida T, Mizumoto M, Uemura T, Yagi S, Hori T, Ogawa K, Fujimoto Y, Mori A, Kaido T, Uemoto S. Donor morbidity in right and left hemiliver living donor liver transplantation: the impact of graft selection and surgical innovation on donor safety. *Transpl Int.* 2014;27(11):1205-13.
- Hori T, Oike F, Ogura Y, Ogawa K, Uemoto S. Graft harvest of right posterior segment for living-donor liver transplantation. *Int J Surg Case Rep.* 2014;5(8):516-22.
- Aini W, Miyagawa-Hayashino A, Ozeki M, Adeeb S, Hirata M, Tamaki K, Uemoto S, Haga H. Accelerated telomere reduction and hepatocyte senescence in tolerated human liver allografts. *Transpl Immunol.* 2014 Aug;31(2):55-9.
- Ogawa E, Hori T, Doi H, Segawa H, Uemoto S. Living-donor liver transplantation for congenital biliary atresia with porto-pulmonary hypertension and moderate or severe pulmonary arterial hypertension: Kyoto University experience. *Clin Transplant.* 2014 Sep;28(9):1031-40.
- Jobara K, Kaido T, Hori T, Iwaisako K, Endo K, Uchida Y, Uemoto S. Whey-hydrolyzed peptide-enriched immunomodulating diet prevents progression of liver cirrhosis in rats. *Nutrition.* 2014 Oct;30(10):1195-207.
- Ohe H, Uchida Y, Yoshizawa A, Hirao H, Taniguchi M, Maruya E, Yurugi K, Hishida R, Maekawa T, Uemoto S, Terasaki PI. Association of anti-human leukocyte antigen and anti-angiotensin II type 1 receptor antibodies with liver allograft fibrosis after immunosuppression withdrawal. *Transplantation.* 2014;98(10):1105-11.
- Uesugi M, Kikuchi M, Shinke H, Omura T, Yonezawa A, Matsubara K, Fujimoto Y, Okamoto S, Kaido T, Uemoto S, Masuda S. Impact of cytochrome P450 3A5 polymorphism in graft livers on the frequency of acute cellular rejection in living-donor liver transplantation. *Pharmacogenet Genomics.* 2014;24(7):356-66.
- Srinivasan PK, Yagi S, Nagai K, Afify M, Hata K, Uemoto S, Tolba RH. Impact of oxygen free radicals in rat partial liver transplantation. *J Surg Res.* 2014;191(2):469-75.
- Yabuta M, Shibata T, Shibata T, Shinozuka K, Isoda H, Okamoto S, Uemoto S, Togashi K. Long-term outcome of percutaneous transhepatic balloon angioplasty for portal vein stenosis after pediatric living donor liver transplantation: a single institute's experience. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25(9):1406-12.
- Kaido T, Tomiyama K, Ogawa K, Fujimoto Y, Ito T, Mori A, Uemoto S. Section 12. Living donor liver transplantation for patients with

high model for end-stage liver disease scores and acute liver failure. *Transplantation*. 2014;97 Suppl 8:S46-7.

Kaido T, Ogawa K, Fujimoto Y, Ito T, Tomiyama K, Mori A, Ogura Y, Uemoto S. Section 7. A new therapeutic strategy on portal flow modulation that increases donor safety with good recipient outcomes. *Transplantation*. 2014 Apr 27;97 Suppl 8:S30-2.

Chen CL, Cheng YF, Yu CY, Ou HY, Tsang LL, Huang TL, Chen TY, Concejero A, Wang CC, Wang SH, Lin TS, Liu YW, Yang CH, Yong CC, Chiu KW, Jawan B, Eng HL, Chan SC, Sharr WW, Lo CM, Tamura S, Sugawara Y, Kokudo N, Lee KW, Yi NJ, Suh KS, Moon DB, Lee SG, Ahn CS, Huang S, Kim KH, Ha TY, Song GW, Jung DH, Park GC, Namkoong JM, Park HW, Park YH, Park CS, Sung KB, Ko GY, Gwon DI, Kaido T, Ogawa K, Fujimoto Y, Ito T, Tomiyama K, Mori A, Ogura Y, Uemoto S, Yap AQ, Lin YH, Liu CY, Chiang YC, Lin CC, Shin M, Joh JW, Kabling C, Hu TH, Kang SH, Jung BH, Choi YR. Living donor liver transplantation: the Asian perspective. *Transplantation*. 2014;97 Suppl 8:S3.

Inuzuka T, Ueda Y, Morimura H, Fujii Y, Umeda M, Kou T, Osaki Y, Uemoto S, Chiba T, Marusawa H. Reactivation from occult HBV carrier status is characterized by low genetic heterogeneity with the wild-type or G1896A variant prevalence. *J Hepatol*. 2014 Sep;61(3):492-501.

Iguchi K, Hatano E, Yamanaka K, Sato M, Yamamoto G, Kasai Y, Okamoto T, Okuno M, Taura K, Fukumoto K, Ueno K, Uemoto S. Hepatoprotective effect by pretreatment

with olprinone in a swine partial hepatectomy model. *Liver Transpl*. 2014;20(7):838-49.

Xue P, Kanai M, Mori Y, Nishimura T, Uza N, Kodama Y, Kawaguchi Y, Takaori K, Matsumoto S, Uemoto S, Chiba T. Comparative outcomes between initially unresectable and recurrent cases of advanced pancreatic cancer following palliative chemotherapy. *Pancreas*. 2014;43(3):411-6.

Takemoto K, Hatano E, Nishii R, Kagawa S, Kishibe Y, Takahashi M, Yamauchi H, Matsumura K, Zaima M, Toriguchi K, Tanabe K, Kitamura K, Seo S, Taura K, Endo K, Uemoto S, Higashi T. Assessment of [(18)F]-fluoroacetate PET/CT as a tumor-imaging modality: preclinical study in healthy volunteers and clinical evaluation in patients with liver tumor. *Ann Nucl Med*. 2014;28(4):371-80.

Nakamura A, Itasaka S, Takaori K, Kawaguchi Y, Shibuya K, Yoshimura M, Matsuo Y, Mizowaki T, Uemoto S, Hiraoka M. Radiotherapy for patients with isolated local recurrence of primary resected pancreatic cancer. Prolonged disease-free interval associated with favorable prognosis. *Strahlenther Onkol*. 2014;190(5):485-90.

54: Xue P, Kanai M, Mori Y, Nishimura T, Uza N, Kodama Y, Kawaguchi Y, Takaori K, Matsumoto S, Uemoto S, Chiba T. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting palliative chemotherapy outcomes in advanced pancreatic cancer patients. *Cancer Med*. 2014;3(2):406-15.

Hori T, Yagi S, Okamura Y, Iida T, Ogawa K, Tanaka H, Kageyama S, Hirao H, Hata T,

Kirino I, Nagai K, Kubora T, Jobara K, Endo K, Uemoto S. How to successfully resect 70 % of the liver in pigs to model an extended hepatectomy with an insufficient remnant or liver transplantation with a small-for-size graft. *Surg Today*. 2014 Nov;44(11):2201-7.

Endo K, Iida T, Yagi S, Yoshizawa A, Fujimoto Y, Ogawa K, Ogura Y, Mori A, Kaido T, Uemoto S. Impact of preoperative uncontrollable hepatic hydrothorax and massive ascites in adult liver transplantation. *Surg Today*. 2014;44(12):2293-9.

Nakamura K, Hatano E, Miyagawa-Hayashino A, Okuno M, Koyama Y, Narita M, Seo S, Taura K, Uemoto S. Soluble thrombomodulin attenuates sinusoidal obstruction syndrome in rat through suppression of high mobility group box 1. *Liver Int*. 2014;34(10):1473-87.

Kubo S, Uemoto S, Furukawa H, Umeshita K, Tachibana D; Japanese Liver Transplantation Society. Pregnancy outcomes after living donor liver transplantation: results from a Japanese survey. *Liver Transpl*. 2014;20(5):576-83.

Hammad A, Kaido T, Uemoto S. Perioperative nutritional therapy in liver transplantation. *Surg Today*. 2015 ;45(3):271-83.

Hayakawa N, Nakamoto Y, Nakatani K, Hatano E, Seo S, Higashi T, Saga T, Uemoto S, Togashi K. Clinical utility and limitations of FDG PET in detecting recurrent hepatocellular carcinoma in postoperative patients. *Int J Clin Oncol*. 2014;19(6):1020-8.

Toriguchi K, Hatano E, Tanabe K, Takemoto K, Nakamura K, Koyama Y, Seo S, Taura K, Uemoto S. Attenuation of steatohepatitis, fibrosis, and carcinogenesis in mice fed a methionine-choline deficient diet by CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein deficiency. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 ;29(5):1109-18.

Ishii T, Hatano E, Yasuchika K, Taura K, Seo S, Uemoto S. High risk of lung metastasis after resection of hepatocellular carcinoma more than 7 cm in diameter. *Surg Today*. 2014;44(10):1900-5.

Ueda Y, Yoshizawa A, Ogura Y, Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Chiba T, Uemoto S. Plasma cell hepatitis induced by the termination of antiviral therapy for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. *Hepatol Res*. 2014;44(10):E279-83.

Raut V, Alikhanov R, Belghiti J, Uemoto S. Review of the surgical approach to prevent small-for-size syndrome in recipients after left lobe adult LDLT. *Surg Today*. 2014;44(7):1189-96.

Mizuno T, Fukuda T, Masuda S, Uemoto S, Matsubara K, Inui K, Vinks AA. Developmental trajectory of intestinal MDR1/ABCB1 mRNA expression in children. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(5):910-2.

Koyama Y, Taura K, Hatano E, Tanabe K, Yamamoto G, Nakamura K, Yamanaka K, Kitamura K, Narita M, Nagata H, Yanagida A, Iida T, Iwaisako K, Fujinawa H, Uemoto S. Effects of oral intake of hydrogen water on

liver fibrogenesis in mice. *Hepatol Res.* 2014;44(6):663-677.

Hori T, Uemoto S, Walden LB, Chen F, Baine AM, Hata T, Kogure T, Nguyen JH. Matrix metalloproteinase-9 as a therapeutic target for the progression of fulminant liver failure with hepatic encephalopathy: A pilot study in mice. *Hepatol Res.* 2014;44(6):651-62.

Ishii T, Hatano E, Taura K, Mizuno T, Kawai T, Fukudo M, Katsura T, Uemoto S. Sorafenib in a hepatocellular carcinoma patient with end-stage renal failure: A pharmacokinetic study. *Hepatol Res.* 2014 Jun;44(6):685-8.

Saito S, Hata K, Iwaisako K, Yanagida A, Takeiri M, Tanaka H, Kageyama S, Hirao H, Ikeda K, Asagiri M, Uemoto S. Cilostazol attenuates hepatic stellate cell activation and protects mice against carbon tetrachloride-induced liver fibrosis. *Hepatol Res.* 2014 Apr;44(4):460-73.

#### **H. 知的財産研の出願・登録状況**

特記すべきことなし。



## ビタミン A 非含有細胞の性状解析

研究分担者 祝迫 恵子

京都大学 標的治療腫瘍学 特定講師

研究分担者 池田 一雄

大阪市立大学 医学研究科 教授

### 研究要旨:

肝線維症は、肝臓におけるコラーゲンを主とした細胞外マトリクスの蓄積であり、この病態反応は、ほぼ全ての原因による慢性肝炎に共通である。慢性肝炎の終末像は肝硬変であり、肝硬変の治療法は肝移植を除けば対症療法のみである。肝線維化の進行を阻止する治療薬を開発することは、医学的にも医療経済上も重要であるが、現在、臨床的に有効な薬剤は存在しない。本研究は、線維化モデル動物を用いた基礎的な解析を基に、肝炎症において誘導されるビタミン A 非含有細胞に着目し、肝線維症の新たな治療標的としての可能性を見出すことを目的とするものである。

### A. 研究目的

慢性肝炎病態では組織の傷害と修復反応が繰り返されている。持続的な修復反応の一つに、筋線維芽細胞による細胞外マトリクスの産生・沈着があるが、肝内での過剰な細胞外マトリクス沈着には、肝実質細胞の絶対数の減少が伴い、肝機能低下をもたらす。さらに近年、詳細は不明なものの、細胞外マトリクス沈着が細胞癌化を促進する可能性も示されている。これらに加え、肝線維化・肝硬変が進行して重篤な肝機能不全に陥ると、現在のところ肝臓機能を人工的に代替する医療は完成されていないため、肝移植しか治療の手立てがない。このため、肝硬変の進行を食い止めることは、患者のQOLを考える上でも、医療経済学的にも大きな意義をもつ。

当該共同研究グループ祝迫、上本、朝霧ら、ならびにカリフォルニア大学 David Brenner らは、Collagen promoter-GFP マウスを用いた実験から、ビタミン A を含有しない細胞系列(非肝星細胞系列)も、肝硬変進行時にコラーゲンを産生しようという予備知見を得て、解析を進めてきた。

肝臓の筋線維芽細胞は、慢性肝障害に応じて活性化され、コラーゲンを主体とした細胞外マトリクスを盛んに分泌して組織の

線維性瘢痕変性を導く。肝星細胞は、肝傷害時に増殖してコラーゲンを産生することから、慢性肝炎における筋線維芽細胞の主たる起源と目されていた。実際、肝硬変治療薬の多くは、肝星細胞を標的として研究が進められてきた経緯がある。我々は、活性化肝星細胞以外の細胞外マトリクス産生細胞として胆管周囲線維芽細胞の存在に着目し解析を進めている。この細胞系列は、肝硬変の進行を遮断するための治療ターゲットとなる可能性がある。

### B. 研究方法

本年度は、肝星細胞を起源とする細胞外マトリクス産生細胞、ビタミンA非含有細胞外マトリクス産生細胞を分取し、各種サイトカインに対する反応性など、性状解析をおこなった。

遺伝子組換え動物の扱いは、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」と、その関係法令に従い、適切な拡散防止措置を講じて行うこととした。具体的には、京都大学組換えDNA実験安全管理委員会の承認を経て、「京都大学組換えDNA実験安全管理規程」と「京都大学組換えDNA実験安全管理規程施行細則」に沿って実施する。動物実験

は、京都大学医学系研究科・動物実験委員会の承認を経て、「京都大学における動物実験の実施に関する規程」と「京都大学大学院医学研究科・医学部における動物実験の実施に関する規程」に沿って行うものとした。

### C. 研究結果

①肝線維化モデルマウスからコラーゲン産生細胞を分離し、さらにビタミンA含有、非含有細胞に分けて、in vitroで各種増殖因子に対する反応性を調べた。筋線維芽細胞のもっとも代表的な刺激因子であるTGF- $\beta$ 1、肝星細胞(=ビタミンA含有細胞)の増殖刺激因子であるPDGF、肝星細胞のアポトーシス誘導因子であるNGFを各々添加して遺伝子の発現をRT-qPCRで調べたところ、TGF- $\beta$ 1刺激に対する線維化関連遺伝子(Col1a1, aSMA, TIMP-1, Col1a2)の誘導には差がみられなかったが、PDGF、NGF刺激に対しては、各々増殖関連遺伝子(CyclinD1)、アポトーシス関連遺伝子(Bax, Bid, Bim, Bcl-2, Bcl-xl)の発現が肝星細胞のみで誘導され、ビタミンA非含有細胞では変化が見られなかった(図1)。

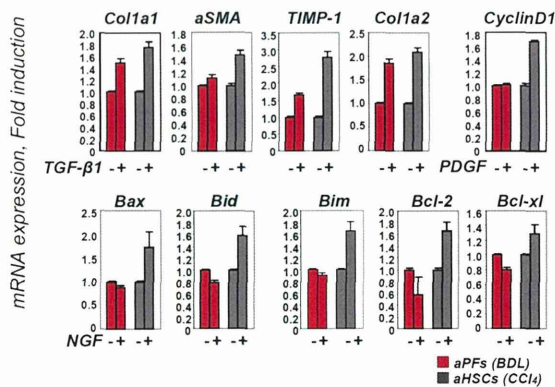


図1 星細胞を起源とするマトリクス産生細胞とビタミンA非含有細胞外マトリクス産生細胞の刺激因子に対する反応性の違い。

②これまでの研究によって、ビタミンA非含有細胞外マトリクス産生細胞の起源は、門脈域の線維芽細胞であることが分かった。胆汁鬱滞を背景とする肝線維症では、局所

での胆汁の逸脱が起こっていると考えられるため、各種胆汁酸による刺激を検討したところ、Taurocholic acid (TCA)に対してビタミンA非含有細胞外マトリクス産生細胞のみでCol1a1遺伝子の発現上昇が認められた。また、マイクロアレイによってビタミンA非含有細胞外マトリクス産生細胞でIL-25受容体の遺伝子発現が肝星細胞に比較して優位に高かったことからIL-25による刺激を行ったところ、ビタミンA非含有細胞外マトリクス産生細胞のみでIL-13の発現が上昇した(図2)。肝線維化では、IL-13をはじめとするTh2サイトカインが上昇することが知られており、IL-13は肝星細胞を直接的に活性化すると報告されている。IL-25はビタミンA非含有細胞外マトリクス産生細胞を活性化させてIL-13を産生することにより、肝星細胞を活性化し肝線維化を進行させると考えられる。

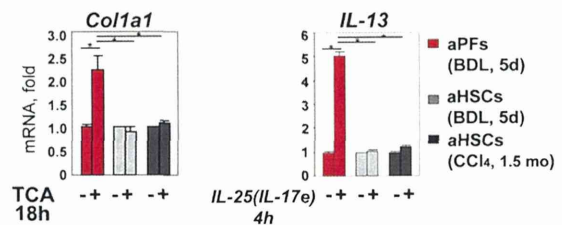


図2 ビタミンA非含有細胞外マトリクス産生細胞はTaurocholic acid (TCA)とIL-25(IL-17e)刺激にตอบสนองして活性化する。

### D. 考察

これまで、肝硬変治療薬の多くは肝星細胞を標的として研究が進められてきたが、ビタミンA非含有細胞外マトリクス産生細胞が病態形成に大きく寄与することが分かった。これらの細胞は、肝星細胞とは各種増殖因子やサイトカインに対する反応性が異なるため、肝硬変に対する治療は、ビタミンA非含有細胞外マトリクス産生細胞も標的とすべきであると考えられる。

### E. 結論

ビタミンA非含有細胞外マトリクス産生細胞

胞は、門脈域の線維芽細胞を起源とし、各種増殖因子、サイトカインに対する反応性が異なるため、新たな線維化治療の標的となりうると期待される。

## F. 健康危険情報

特に無し。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Noma N, Asagiri M, Takeiri M, Ohmae S, Takemoto K, Iwaisako K, Minato N, Maeda-Yamamoto M, Simizu S, Umezawa K. Inhibition of MMP-2-Mediated Mast Cell Invasion by NF- $\kappa$ B Inhibitor DHMEQ in Mast Cells. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;166(2):84-90.

Tanabe K, Taura K, Koyama Y, Yamamoto G, Nishio T, Okuda Y, Nakamura K, Toriguchi K, Takemoto K, Yamanaka K, Iwaisako K, Seo S, Asagiri M, Hatano E, Uemoto S. Migration of splenic lymphocytes promotes liver fibrosis through modification of T helper cytokine balance in mice. *J Gastroenterol*. 2015 (in press)

Iwaisako K, Taura K, Koyama Y, Takemoto K, Asagiri M. Strategies to Detect Hepatic Myofibroblasts in Liver Cirrhosis of Different Etiologies. *Curr Pathobiol Rep*. 2014;2(4):209-215.

Takemoto K, Hatano E, Iwaisako K, Takeiri M, Noma N, Ohmae S, Toriguchi K, Tanabe K, Tanaka H, Seo S, Taura K, Machida K, Takeda N, Saji S, Uemoto S, Asagiri M. Necrostatin-1 protects against reactive oxygen species (ROS)-induced hepatotoxicity in acetaminophen-induced acute liver failure. *FEBS Open Bio*. 2014;4:777-87.

Kageyama S, Hata K, Tanaka H, Hirao H, Kubota T, Okamura Y, Iwaisako K, Takada Y, Uemoto S. Intestinal ischemic preconditioning ameliorates hepatic ischemia/reperfusion injury in rats: role of heme oxygenase 1 in the second window of protection. *Liver Transpl*. 2015;21(1):112-22.

Iwaisako K, Jiang C, Zhang M, Cong M, Moore-Morris TJ, Park TJ, Liu X, Xu J, Wang P, Paik YH, Meng F, Asagiri M, Murray LA, Hofmann AF, Iida T, Glass CK, Brenner DA, Kisseleva T. Origin of myofibroblasts in the fibrotic liver in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(32):E3297-305.

Jobara K, Kaido T, Hori T, Iwaisako K, Endo K, Uchida Y, Uemoto S. Whey-hydrolyzed peptide-enriched immunomodulating diet prevents progression of liver cirrhosis in rats. *Nutrition*. 2014;30(10):1195-207.

Koyama Y, Taura K, Hatano E, Tanabe K, Yamamoto G, Nakamura K, Yamanaka K, Kitamura K, Narita M, Nagata H, Yanagida A, Iida T, Iwaisako K, Fujinawa H, Uemoto S. Effects of oral intake of hydrogen water on liver fibrogenesis in mice. *Hepatol Res*. 2014;44(6):663-677.

Saito S, Hata K, Iwaisako K, Yanagida A, Takeiri M, Tanaka H, Kageyama S, Hirao H, Ikeda K, Asagiri M, Uemoto S. Cilostazol attenuates hepatic stellate cell activation and protects mice against carbon tetrachloride-induced liver fibrosis. *Hepatol Res*. 2014;44(4):460-73.

### 2. 学会発表

祝迫 恵子、朝霧 成挙、瀬尾 智、田浦 康  
二郎、波多野 悦朗、上本 伸二、佐治 重  
衡:肝胆膵領域の悪性腫瘍におけるメソテ  
リンの診断用バイオマーカーとしての意義.  
第 52 回日本癌治療学会学術集会 (横浜)  
2014.8.30

祝迫 恵子、河本 宏、佐治 重衡:肝線維  
症における筋線維芽細胞の起源  
第 35 回 日本炎症・再生医学会年次集会  
(沖縄)2014.7.1

祝迫 恵子:教育セッション 3 腎障害後の  
線維化と再生のターニングポイント 線維化  
と再生を多臓器に学ぶ Liver fibrosis and  
regeneration 第 57 回日本腎臓学会学術総  
会 (横浜) 2014.7.5

祝迫 恵子、朝霧 成挙、木下 正彦、濱野  
玄弥、野沢 彰紀、西岡 孝芳、浦田 順久、  
坂田 親治、竹村 茂一、久保 正二 肝臓  
の筋線維芽細胞の起源 —肝疾患の治療  
標的探索— 第 114 回 日本外科学会定  
期学術集会 (京都) 2014.4.4

#### H. 知的財産研の出願・登録状況

特記すべきことなし。