九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

[0027]九州大学生体防御医学研究所年報 : 2012

https://doi.org/10.15017/26861

出版情報：九州大学生体防御医学研究所年報. 27, 2013. 九州大学生体防御医学研究所
バージョン：
権利関係：

細　胞　機　能　制　御　学　部　門

Department of Molecular and Cellular Biology

分子医科学分野

Division of Cell Biology

教　　授：中山　敬一
Professor：Keiichi Nakayama, M.D., Ph.D.

分子医科学分野（旧分子発現制御学分野）では，細胞の基本的性質である細胞周期と細胞死を制御する分子メカニズムを，遺伝学的・生化学的・細胞生物学的・発生工学的手法を用いて研究を進めている．つまり細胞周期や細胞死の制御に関わっていると推測される分子の遺伝子を単離同定し，最終的にはその遺伝子を破壊したマウス（ノックアウトマウス）を人工的に作製し，その異常を調べることによって，その分子の生理的役割を個体レベルで明らかにしようというものである．同時に最新のプロテオミクス技術を駆使して，これらの変異マウスにおけるタンパク質の異常を網羅的に解析している．つまり遺伝学と生化学の両面から生物現象に迫るという手法を用いて，細胞の分化段階特異的な細胞周期と細胞死の制御因子の量的制御機構を，選択的タンパク質分解の視点から取り組んでいる．またこれらの異常がどのように発癌に関与するかという分子メカニズムの解明から，癌に対する根本的治療法の確立を目指している．

分子医科学分野は，中山敬一教授（主幹教授），白根道子准教授，東田裕一准教授，西山正章助教の教員を中心に，学術研究員 7 名, 学振特別研究員 1 名, 大学院生 14 名（博士課程 11 名，修士課程 3 名）, テクニカルスタッフ 7 名, 技能補佐員 1 名の体制で研究を進めている（2013 年 3 月 31 日現在）.

人事異動について, 2012 年 4 月より諸石寿朗を学術研究員として, 後藤麻衣子, 恒松加代子をテクニカルスタッフとして雇用した. また 2012 年 4 月より大学院博士課程に, 喜多泰之（修士課程より進学），磯下理恵子（筑波大学・医学部卒）, 山村聡（九州大学・医学部卒），橋本寛（名古屋市立大学・医学部卒），舟﨑慎太郎（慶応義塾大学・理工学修士卒）, 武藤義治（九州大学・医学部卒）大学院修士課程に, 井上一平（福岡教育大学卒）が入学した.

次いで退職者として，2013 年 3 月に大学院博士課程の片山雄太（テクニカルスタッフとして引き続き採用予定）と細田將太郎（就職　久留米大学・ポスト・ドクトラルフェロー）が卒業し，大学院修士課程の大西隆史（引き続き, 博士課程へ進学）が修士課程を修了した. さらに学術研究員の諸石寿朗, 学振特別研究員の蟹江共春が米国へ留学のため離脱. 学術研究員の小山田浩二, テクニカルスタッフの金林明奈, 青坂有紗が退職した.

1997 年 11 月より当研究室は科学技術振興機構（JST）による戦略的創造研究推進事業（CREST）「脳を守る（1997～2002 年度）」・「生物の発生・分化・再生（2002～2007 年度）」・「生命システムの動作原理の解明と活用のための基盤技術の創出（2007 年度～）」の支援を受けている．2012 年度は研究員として弓本佳苗（継続）, 武石昭一郎（継続），諸石寿朗（新規）技術員として小山田浩二（継続），研究補助員として濵﨑亜佳里（継続）, 崎山明恵（新規）, 恒松加代子（新規），新原彩（新規）, 三田井千宴（新規）, 事務員として太田茜（継続）を受け入れている.

A．Fbxw7 阻害による癌幹細胞の治療抵抗性の打破

近年，癌治療後の再発や転移の原因として，「癌幹細胞」が注目を集めている．この癌幹細胞

は白血病において初めて同定（白血病幹細胞）され，これまでに乳癌，脳腫瘍，大腸癌などにおいてもその存在が報告されている．現在ではこれらの癌においては，癌組織を構成している細胞にヒエラルキーが存在し，多くの癌細胞はこのヒエラルキーの根幹にある少数の癌幹細胞から生じると考えられるようになっている．これまでの研究により，癌幹細胞は抗癌剤治療や放射線療法などの従来の癌治療に抵抗性を示すことが明らかになっている．そのため，癌治療によって多くの癌細胞が死滅し，癌が治癒したと思われる場合でも，その多くにおいてごく少数の癌幹細胞が残存している．この残存した癌幹細胞は再び癌細胞を生じ，再発や転移をきたす．したがって，癌を根治するためには癌幹細胞の治療抵抗性を打破して，この細胞集団を撲滅する必要がある．

われわれはこの癌幹細胞の治療抵抗性の打破という問題に対し，癌幹細胞における細胞周期制御という視点から迫った．すなわち，多くの癌細胞が増殖期に存在して盛んに細胞増殖を行っているのとは対照的に，癌幹細胞は増殖期から脱出して静止期（G0 期）に留まっており，細胞増殖をほとんど行っていないことに注目した．癌幹細胞が同定される以前の癌治療は，増殖期にある癌細胞の増殖を抑制することを目的として開発されてきたために，静止期に維持されている癌幹細胞には効果を発揮できないと考えられる．したがって，癌幹細胞の静止期維持機構を解明することは，癌幹細胞の治療抵抗性の破綻，ひいては癌根治療法の開発に直結すると期待されるが，その詳細なメカニズムはこれまで明らかにされていなかった．

われわれは癌幹細胞の静止期維持因子の分子候補として，c-Myc のユビキチンリガーゼである「Fbxw7」に着目した．c-Myc は細胞周期のアクセル分子であることから，われわれは Fbxw7 が c-Myc を分解することにより癌幹細胞を静止期に維持しているのではないかと考え，この仮説を白血病幹細胞において検証することを試みた．まず，造血細胞特異的に Fbxw7 を欠損しているマウスから造血幹細胞を採取し，この細胞に慢性骨髄性白血病（CML）の原因遺伝子である BCR-ABL を導入した後，レシピエントマウスに移植することにより，Fbxw7 を欠損した白血病マウスモデルを作製した．そして，このマウスにおける白血病幹細胞の細胞周期解析を行い，静止期に留まっている白血病幹細胞が Fbxw7 の欠損により減少すること，およびこの減少が c-Myc の片方のアリルを欠損させることにより回復することを突き止めた．これらの結果から，Fbxw7 は c-Myc を分解することにより，白血病幹細胞を静止期に維持していることが明らかとなった．

次に，Fbxw7 を欠損した白血病幹細胞の抗癌剤感受性を調べるために，現在の CML の標準治療薬（抗癌剤）であるイマチニブ（BCR-ABL 阻害剤）を白血病マウスに投与した．すると，イマチニブ投与による白血病幹細胞のアポトーシスは，Fbxw7 の欠損により著明に亢進することが判明した．このことは，Fbxw7 を欠損させることにより，白血病幹細胞が抗癌剤感受性となることを示している．さらに，この Fbxw7 欠損とイマチニブの併用により，白血病の再発を抑えられるかどうかを調べた．イマチニブ投与のみでも白血病の進行を抑えることはできたものの，投与を中止するとほとんど全てのマウスが白血病を再発し死亡した．一方，Fbxw7 欠損+イマチニブ併用療法群のマウスでは，イマチニブ治療を中止しても再発がほとんどみられず，その生存率はイマチニブ単独投与群と比較して有意に改善した．この結果は，Fbxw7 欠損+イマチニブ併用療法により白血病幹細胞が根絶されたことを示している．最後に，ヒト CML 患者由来の白血病幹細胞において，Fbxw7 をノックダウンした後にイマチニブ処理を行い，コロニー形成能を調べた．すると，Fbxw7 ノックダウン+イマチニブ併用療法群のコロニー形成能は，イマチニブ単独投与群と比較して著明に低下しており，この併用療法がヒト白血病幹細胞に対しても有効であることが分かった．

今回のわれわれの発見により，白血病幹細胞の静止期維持に必要なFbxw7を抑制して白血病幹細胞を静止期から追い出した後，抗癌剤を投与することにより白血病幹細胞を根絶させ，治療後の再発を防ぐことが可能であることが判明した．前述のように，癌幹細胞は白血病を初めとして，乳癌，脳腫瘍，大腸癌など様々な癌において同定されているが，これまでの研究により，これらの癌における癌幹細胞は種や臓器の枠組みを超えた共通の細胞生物学的特性を数多く有することが明らかとなっている．したがって，Fbxw7 は白血病のみならず，他の癌幹細胞においても治療抵抗性の原因となっている可能性が考えられる．Fbxw7 阻害剤を開発することにより，多くの癌において癌根治療法を実現することができるのではないかと期待される．

B．マイトファジーにおける選択的タンパク質脱出の発見と機構解析

ミトコンドリアは，細胞内エネルギー産生を担う重要な細胞小器官だが，同時に有害な活性酸素も産出するため徐々にミトコンドリアが傷害され機能が低下する．損傷したミトコンドリアの蓄積は細胞に悪影響を及ぼすため適切に処理される必要がある．そのため，正常な細胞では損傷したミトコンドリアだけをオートファジーで選択的に隔離し，リソソームにおいて分解するマイトファジーというシステムが働いている．近年，マイトファジーはパーキンソン病の原因遺伝子である Parkin（*PARK2*），PINK1（*PARK6*）によって制御されていることが明らかにされ，マイトファジーの異常による損傷ミトコンドリアの細胞内蓄積がパーキンソン病発症の一因（ミトコンドリア機能障害仮説）ではないかと考えられており注目を集めている．

われわれは，ミトコンドリア外膜に局在する抗アポトーシスタンパク質，Bcl-2（B-cell lymphoma 2），FKBP38（FK506-binding protein 38）に着目して研究を行ってきた．FKBP38 は Bcl-2 をミトコンドリアにリクルートするシャペロンタンパク質である．マイトファジーでは細胞内ミトコンドリアが減少するにも関わらず，細胞はアポトーシスを起こすことなく生存する．そこで，マイトファジー誘導時にこれらの抗アポトーシスタンパク質がどのように機能するかを検証するために解析を行った．

まず，マウス初代線維芽細胞を用いてマイトファジーを誘導し，損傷したミトコンドリアを分解させると，ほとんど全てのミトコンドリアタンパク質が分解される．ところが，驚いたことにミトコンドリアに存在したはずの FKBP38 や Bcl-2 が速やかに小胞体へと避難し，マイトファジーによる分解から免れることを見いだした．この脱出は非常に特異的なものであり，Bcl-2 の類似分子である Bcl-x_L（B-cell lymphoma-extra large）ではこのような現象は見られず，マイトファジー時に分解されてしまう．ミトコンドリアから小胞体への移動と小胞体での新規タンパク質合成を区別するため，UV 照射で蛍光特性が変化する KikGR を FKBP38 に融合させ，UV 照射後にミトコンドリアから小胞体へタンパク質が移動することを実証した．

さらに，小胞体へ避難した FKBP38 は何らかのメカニズムでアポトーシスを抑制することにより，細胞はマイトファジーの際にもアポトーシスを起こさずに生存できることが分かった．その為，FKBP38 ノックアウト細胞でマイトファジーを起こさせると，正常の細胞に比べて約 3 倍多くのアポトーシスが起こった．

このミトコンドリアから小胞体への移動の機構を詳細に調べたところ，FKBP38 と Bcl-2 のアミノ酸配列中に，細胞内での局在変化を決定する重要な配列を発見した．マイトファジーの際に局在変化する FKBP38 と Bcl-2 の配列を，局在変化しない Omp25（Outer membrane protein 25）や

Bcl-x_L などの別のミトコンドリアタンパク質の配列と比較したところ，ミトコンドリア内腔に存在する C 末端シグナル配列（CSS）でリジンやアルギニンの塩基性アミノ酸の数が少ないことが分かった. そこで，アミノ酸置換により塩基性度を上げた FKBP38 と Bcl-2 の変異体を作製してマイトファジーを誘導すると，塩基性度が高い FKBP38 と Bcl-2 はミトコンドリアから小胞体へと避難できなくなり，逆にミトコンドリアから小胞体へ避難できない Bcl-x_L タンパク質のアミノ酸塩基性度を下げた変異体では，マイトファジーの際にミトコンドリアからの避難が促進された. また，この輸送システムが微小管重合阻害剤によって抑制されることからミトコンドリア・小胞体間の小胞輸送が存在するのではないかと推測している.

以上の解析結果から，FKBP38 や Bcl-2 がマイトファジーの際にミトコンドリアから小胞体へ避難するには，CSS の塩基性度が重要であり，小胞体に避難することでミトコンドリアが減った細胞でアポトーシスの抑制を行っていることが明らかとなった. 今回得られた結果は「ミトコンドリア・小胞体間の膜タンパク質の移動」という新しい概念を提唱するものであり，これらは抗アポトーシス作用を持つ Bcl-2・FKBP38 がマイトファジーで分解されないように小胞体に避難させ，ミトコンドリア再生時に速やかにタンパク質を供給する一種の生存適応戦略であると考えられる.

今後さらにマイトファジーの仕組みが解明されることで，パーキンソン病などマイトファジーが関与すると考えられる病気の新規治療法確立が期待される.

業績目録

原著論文

1. Chow, C., Wong, N., Pagano, M., Lun, S. W., Nakayama, K. I., Nakayama, K., Lo, K. W. 2012.
   Regulation of APC/C^{Cdc20} activity by RASSF1A-APC/C^{Cdc20} circuitry.
   Oncogene, 31, 1975-1987.
2. Hoshi, H., Hao, W., Fujita, Y., Funayama, A., Miyauchi, Y., Hashimoto, K., Miyamoto, K., Iwasaki, R., Sato, Y., Kobayashi, T., Miyamoto, H., Yoshida, S., Mori, T., Kanagawa, H., Katsuyama, E., Fujie, A., Kitagawa, K., Nakayama, K. I., Kawamoto, T., Sano, M., Fukuda, K., Ohsawa, I., Ohta, S., Morioka, H., Matsumoto, M., Chiba, K., Toyama, Y., Miyamoto, T. 2012.
   Aldehyde-stress resulting from Aldh2 mutation promotes osteoporosis due to impaired osteoblastogenesis.
   J. Bone Miner. Res., 27, 2015-2023.
3. Yumimoto, K., Matsumoto, M., Oyamada, K., Moroishi, T., Nakayama, K. I. 2012.
   Comprehensive identification of substrates for F-box proteins by differential proteomics analysis.
   J. Proteome Res., in press.
4. Suzuki, S., Fukasawa, H., Misaki, T., Togawa, A., Ohashi, N., Kitagawa, K., Kotake, Y., Liu, N., Niida, H., Nakayama, K., Nakayama, K. I., Yamamoto, T., Kitagawa, M. 2012.
   The amelioration of renal damage in Skp2-deficient mice canceled by p27 Kip1 deficiency in $Skp2^{-/-}$ $p27^{-/-}$ mice.
   PLoS One, 7, e36249.
5. Liu, N., Matsumoto, M., Kitagawa, K., Kotake, Y., Suzuki, S., Shirasawa, S., Nakayama, K. I., Nakanishi, M.,

Niida, H., Kitagawa, M. 2012.
Chk1 phosphorylates the tumour suppressor Mig-6, regulating the activation of EGF signalling.
EMBO J., 31, 2365-2377.

6. Chan, C. H., Li, C. F., Yang, W. L., Gao, Y., Lee, S. W., Feng, Z., Huang, H. Y., Tsai, K. K., Flores, L. G., Shao, Y., Hazle, J. D., Yu, D., Wei, W., Sarbassov, D., Hung, M. C., Nakayama, K. I., Lin, H. K. 2012.
The Skp2-SCF E3 ligase regulates Akt ubiquitination, glycolysis, herceptin sensitivity, and tumorigenesis.
Cell, 149, 1098-1111.

7. Fukushima, H., Matsumoto, A., Inuzuka, H., Zhai, B., Lau, A. W., Wan, L., Gao, D., Shaik, S., Yuan, M., Gygi, S. P., Jimi, E., Asara, J. M., Nakayama, K., Nakayama, K. I., Wei, W. 2012.
SCF^{Fbw7} modulates the NFκB signaling pathway by targeting NFκB2 for ubiquitination and destruction.
Cell Rep., 1, 434-443.

8. Ellman, M. B., Kim, J. S., An, H. S., Kroin, J. S., Li, X., Chen, D., Yan, D., Buechter, D. D., Nakayama, K., Liu, B., Morgan, S., Im, H. J. 2012.
The pathophysiologic role of the protein kinase Cδ pathway in the intervertebral discs of rabbits and mice: in vitro, ex vivo, and in vivo studies.
Arthritis Rheum., 64, 1950-1959.

9. Grim, J. E., Knoblaugh, S. E., Guthrie, K. A., Hagar, A., Swanger, J., Hespelt, J., Delrow, J. J., Small, T., Grady, W. M., Nakayama, K. I., Clurman, B. E. 2012.
Fbw7 and p53 cooperatively suppress advanced and chromosomally unstable intestinal cancer.
Mol. Cell. Biol., 32, 2160-2167.

10. Ishikawa, Y., Hosogane, M., Okuyama, R., Aoyama, S., Onoyama, I., Nakayama, K. I., Nakayama, K. 2012.
Opposing functions of Fbxw7 in keratinocyte growth, differentiation and skin tumorigenesis mediated through negative regulation of c-Myc and Notch.
Oncogene, in press.

11. Yokobori, T., Mimori, K., Iwatsuki, M., Ishii, H., Tanaka, F., Sato, T., Toh, H., Sudo, T., Iwaya, T., Tanaka, Y., Onoyama, I., Kuwano, H., Nakayama, K. I., Mori, M. 2012.
Copy number loss of FBXW7 is related to gene expression and poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma.
Int. J. Oncol., 41, 253-259.

12. Kita, Y., Nishiyama, M., Nakayama, K. I. 2012.
Identification of $CHD7_S$ as a novel splicing variant of CHD7 with functions similar and antagonistic to those of the full-length $CHD7_L$.
Genes Cells, 17, 536-547.

13. Cremasco, V., Decker, C. E., Stumpo, D., Blackshear, P. J., Nakayama, K. I., Nakayama, K., Lupu, T. S., Graham, D. B., Novack, D. V., Faccio, R. 2012.
PKCδ deficiency perturbs bone homeostasis by selective uncoupling of cathepsin K secretion and ruffled border formation in osteoclasts.
J. Bone Miner. Res., 27, 2452-2463.

14. Okita, Y., Matsumoto, A., Yumimoto, K., Isoshita, R., Nakayama, K. I. 2012.

Increased efficiency in the generation of induced pluripotent stem cells by Fbxw7 ablation.
Genes Cells, 17, 768-777.

15. Tateishi, Y., Matsumoto, A., Kanie, T., Hara, E., Nakayama, K., Nakayama, K. I. 2012.
Development of mice without Cip/Kip CDK inhibitors.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 427, 285-292.

16. Narumi, R., Murakami, T., Kuga, T., Adachi, J., Shiromizu, T., Muraoka, S., Kume, H., Kodera, Y., Matsumoto, M., Nakayama, K., Miyamoto, Y., Ishitobi, M., Inaji, H., Kato, K., Tomonaga, T. 2012.
A strategy for large-scale phosphoproteomics and SRM-based validation of human breast cancer tissue samples.
J. Proteome Res., 11, 5311-5322.

17. Saita, S., Shirane, M., Nakayama, K. I. 2013.
Selective escape of proteins from the mitochondria during mitophagy.
Nature Commun., 4, 1410.

18. Hirano, A., Yumimoto, K., Tsunematsu, R., Matsumoto, M., Oyama, M., Kozuka-Hata, H., Nakagawa, T., Lanjakornsiripan, D., Nakayama, K. I., Fukada, Y. 2013.
FBXL21 regulates oscillation of the circadian clock through ubiquitination and stabilization of cryptochromes.
Cell, 152, 1106-1118.

19. Furutachi, S., Matsumoto, A., Nakayama, K. I., Gotoh, Y. 2013.
p57 controls adult neural stem cell quiescence and modulates the pace of lifelong neurogenesis.
EMBO J., in press.

20. Reavie, L., Buckley, S. M., Loizou, E., Takeishi, S., Abdel-Wahab, O., Aranda-Orgilles, B., Ndiaye-Lobry, D., Ibrahim, S., Nakayama, K. I., Aifantis, I. 2013.
Regulation of c-Myc ubiquitination controls chronic myelogenous leukemia initiation and progression.
Cancer Cell, in press.

21. Takeishi, S., Matsumoto, A., Onoyama, I., Naka, K., Hirao, A., Nakayama, K. I. 2013.
Ablation of Fbxw7 eliminates leukemia-initiating cells by preventing quiescence.
Cancer Cell, in press.

総説

1. Okita, Y., Nakayama, K. I. 2012.
UPS delivers pluripotency.
Cell Stem Cell, 11, 728-730.

2. Matsumoto, A., Nakayama, K. I. 2013.
Role of key regulators of the cell cycle in maintenance of hematopoietic stem cells.
Biochim. Biophys. Acta, 1830, 2335-2344.

3. 中津海洋一, 松本雅記, 中山敬一. 2012.
mTOR ターゲットのリン酸化プロテオミクス.
細胞工学, 31, 1360-1367.

4. 武石昭一郎, 中山敬一. 2013.

がん幹細胞における静止期維持機構の解明とがん治療への応用.
実験医学（増刊）「ヒトと医学のステージへ拡大する細胞周期 2013」 (中山敬一 編, 羊土社, 東京) 284-289.

5. 松本有樹修, 中山敬一. 2013.
細胞周期抑制因子 CDK インヒビターによる造血幹細胞の維持機構.
実験医学（増刊）「ヒトと医学のステージへ拡大する細胞周期 2013」 (中山敬一 編, 羊土社, 東京) 224-228.

6. 松本雅記, 中山敬一. 2013.
次世代定量プロテオミクスによる細胞周期研究.
実験医学（増刊）「ヒトと医学のステージへ拡大する細胞周期 2013」 (中山敬一 編, 羊土社, 東京) 336-342.

学会発表

1. 中山敬一. (2012, 5/14).
ヒトプロテオーム絶対定量プロジェクト：網羅的ターゲットプロテオミクスの開発と応用. (招待講演)
基生研研究会「モデル生物・非モデル生物のプロテオミクスが拓く生物学」, 岡崎.

2. Nakayama, K. I. (2012, 5/31).
Comprehensive profiling of cancer metabolism by the next generation proteomics. (Invited speaker)
10th Stem Cell Research Symposium, Awaji.

3. 中山敬一. (2012, 6/1).
次世代プロテオミクスが拓く医学研究の新地平：もうウェスタンブロッティングは要らない？！. (招待講演)
第 55 回日本腎臓学会学術総会, 横浜.

4. 中山敬一. (2012, 6/21).
次世代プロテオミクスが拓く生命科学研究の新地平：もうウェスタンブロッティングは要らない？！. (招待講演)
疾患関連創薬バイオマーカー探索研究, 東京.

5. 中山敬一. (2012, 6/29).
次世代プロテオミクスが拓く生命科学研究の新地平：もうウェスタンブロッティングは要らない？！. (招聘講演)
第 22 回日本サイトメトリー学会学術集会, 豊中.

6. 幡野敦, 松本雅記, 中山敬一. (2012, 7/26).
定量的リン酸化プロテオミクスによる Calcineurin の網羅的基質探索.
第 10 回日本プロテオーム学会, 東京.

7. 中山敬一, 松本雅記, 押川清孝, 松崎芙美子. (2012, 7/26).
ヒトプロテオーム絶対定量プロジェクト：網羅的ターゲットプロテオミクスの開発と応用. (シンポジウム)
第 10 回日本プロテオーム学会, 東京.

8. 中山敬一. (2012, 7/28).
プロテオームと疾患研究. (シンポジウム)
ヒトプロテオゲノミクスの現状とロードマップによる推進：エピゲノムとプロテオームの統合によるヒトの生命と病気の解明, 東京.
9. Nakayama, K. I. (2012, 9/12).
Comprehensive and unbiased identification of substrates for ubiquitin ligases by differential proteomics analysis. (Invited speaker)
HUPO 2012 11th World Congress, Boston, MA.
10. 中山敬一. (2012, 9/19).
G0 期維持機構の解明：癌幹細胞を撲滅できるか？. (シンポジウム)
第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌.
11. 松本雅記, 松崎芙美子, 高見知代, 小山田浩二, 中山敬一. (2012, 11/24).
情報基盤プロテオミクスによるヒトプロテオームの絶対定量.
第 5 回定量生物学の会年会, 東京.
12. 喜多泰之, 西山正章, 中山敬一. (2012, 12/11).
クロマチンリモデリングタンパク質 CHD7 の新規スプライシングバリアントの発見とその機能解析.
第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡.
13. 渡邉心也, 杉本のぞみ, 松本雅記, 中山敬一, 藤田雅俊. (2012, 12/11).
プロテオミクスアプローチを用いた新規 GRWD1 結合タンパク質の網羅的同定による GRWD1 の機能解明.
第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡.
14. 中山敬一. (2012, 12/11).
正常幹細胞と癌幹細胞における G0 期維持機構："G0 期追出し療法"による癌根治の可能性. (ワークショップ)
第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡.
15. 橋本寛, 松崎芙美子, 細田將太郎, 大西隆史, 中山敬一, 白根道子. (2012, 12/12).
Protrudin が関与する遺伝性痙性対麻痺の病態メカニズム.
第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡.
16. 細田將太郎, 清水誠之, 石谷太, 中山敬一, 白根道子. (2012, 12/13).
新規 FKBP38 結合タンパク質 ANKMY2 はソニックヘッジホッグシグナル伝達を制御する. (ワークショップ)
第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡.
17. 磯下理恵子, 小野山一郎, 鈴木淳史, 松本有樹修, 冨田謙吾, 片桐秀樹, 尾池雄一, 中山啓子, 中山敬一. (2012, 12/13).
Fbxw7 はマウスの肝臓において脂質代謝及び細胞分化決定を制御する.
第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡.
18. 諸石寿朗, 西山正章, 岩井一宏, 中山敬一. (2012, 12/13).
ユビキチンリガーゼ FBXL5 による鉄代謝制御と肝がん.
第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡.

19. 中津海洋一, 松本雅記, 小山田浩二, 中山敬一. (2012, 12/13).
mTOR と転写をつなぐ新規分子 FOXK1 の発見とがん進展における促進作用. (ワークショップ)
第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡.
20. 足達俊吾, 穂本真佐江, 田中利好, 日置雄策, 村上裕, 菅裕明, 松本雅記, 中山敬一, 堀本勝久, 家村俊一郎, 夏目徹. (2012, 12/13).
質量分析計による RNA 制御因子の同定法の開発とその応用. (ワークショップ)
第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡.
21. 大西隆史, 橋本寛, 細田將太郎, 中山敬一, 白根道子. (2012, 12/14).
神経特異的な protrudin 新規アイソフォームの発現機能解析.
第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡.
22. 平野有沙, 恒松良佑, 松本雅記, 尾山大明, 秦裕子, ランジャコーンシリパンダーリン, 中山敬一, 深田吉孝. (2012, 12/14).
F-box タンパク質によるユビキチン化を介した CRY タンパク質の安定性制御. (ワークショップ)
第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡.
23. 沖田康孝, 松本有樹修, 弓本佳苗, 磯下理恵子, 中山敬一. (2012, 12/14).
Fbxw7 の発現抑制は iPS 細胞形成を促進する.
第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡.
24. 山内隆好, 西山正章, 諸石寿朗, 弓本佳苗, 押川清孝, 中山敬一. (2012, 12/14).
MDM2 による RNA ヘリカーゼ DDX24 の非分解的制御機構の解明.
第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡.
25. 弓本佳苗, 秋吉清百合, 小野山一郎, 森正樹, 三森功士, 中山敬一. (2012, 12/14).
宿主 Fbxw7 が癌転移を抑制する. (ワークショップ)
第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡.
26. 武石昭一郎, 松本有樹修, 小野山一郎, 仲一仁, 平尾敦, 中山敬一. (2012, 12/14).
Fbxw7 阻害は静止期を破綻させることにより白血病幹細胞を根絶する.
第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡.
27. 諸石寿朗, 西山正章, 山内隆好, 武田有紀子, 岩井一宏, 中山敬一. (2012, 12/15).
生体における鉄代謝制御の中心をなす FBXL5-IRP2 系の発見. (シンポジウム)
第 85 回日本生化学会大会, 福岡.
28. Matsumoto, M., Matsuzaki, F., Oshikawa, K., Oyamada, K., Goshima, N., Natsume, T., Nakayama, K. I. (2012, 12/15).
Accurate and absolute quantification of human proteome by large-scale targeted proteomics. (シンポジウム)
第 85 回日本生化学会大会, 福岡.
29. Kuroda, S., Yugi, K., Kubota, H., Soga, T., Matsumoto, M., Nakayama, K. I. (2012, 12/15).
Unbiased identification of global network for signaling and metabolism from trans-omic data. (シンポジウム)
第 85 回日本生化学会大会, 福岡.
30. 平野有沙, 恒松良佑, 松本雅記, 尾山大明, 秦裕子, ランジャコーンシリパンダーリン, 中山敬一, 深田吉孝. (2012, 12/16).
時計タンパク質 CRY の安定化を担う新規ユビキチンリガーゼの同定. (口頭発表)

第 85 回日本生化学会大会, 福岡.

31. 中山敬一, 西山正章, 諸石寿朗. (2012, 12/16).
ユビキチン化による鉄代謝制御機構とその破綻. (シンポジウム)
第 85 回日本生化学会大会, 福岡.

32. 中山敬一. (2013, 2/25).
ユビキチンシステムの網羅的解析基盤の創出. (シンポジウム)
戦略的創造研究推進事業（CREST）「生命システムの動作原理と基盤技術」研究領域・平成 24 年度公開シンポジウム, 東京.

33. Yamauchi, T., Nishiyama, M., Moroishi, T., Yumimoto, K., Nakayama, K. I. (2013, 3/4).
MDM2 mediates nonproteolytic polyubiquitylation of the DEAD-box RNA helicase DDX24 to regulate pre-rRNA processing. (Oral)
Post-GCOE Symposium & Retreat on Cell-fate decision: Function and dysfunction in homeostasis, Singapore.

34. Takeishi, S., Matsumoto, A., Onoyama, I., Naka, K., Hirao, A., Nakayama, K. I. (2013, 3/4).
Ablation of Fbxw7 eliminates leukemia-initiating cells by preventing quiesence. (Oral)
Post-GCOE Symposium & Retreat on Cell-fate decision: Function and dysfunction in homeostasis, Singapore.

35. Yamamura, S., Yumimoto, K., Nakayama, K. I. (2013, 3/5).
Fbxw7-dependent ubiquitylation mediates the degradation of SOX9. (Oral)
Post-GCOE Symposium & Retreat on Cell-fate decision: Function and dysfunction in homeostasis, Singapore.

器官発生再生学分野

Division of Organogenesis and Regeneration

准　教　授：鈴木　淳史

Associate Professor：Atsushi Suzuki, Ph.D.

器官発生再生学分野では、哺乳動物の「発生」や「再生」と「疾患」について、幹細胞の性状理解と機能制御を中心に研究を展開している。特に、代謝や解毒の中枢器官である肝臓の発生メカニズムや損傷後の再生メカニズム、幹細胞の機能破綻による疾患の発症メカニズムの解明に向け、遺伝子、細胞、組織、器官、個体レベルの実験を通じて多角的に研究を行っている。そして、得られる知見から「肝臓」という器官を統合的に理解し、肝疾患に対する革新的な治療法の開発へとつなげていく。

2012 年度においては、鈴木淳史（准教授）、高島康郎（非常勤研究員）、寺田茉衣子（大学院生・博士 1 年）、三浦静（大学院生・修士 2 年）、関谷明香（テクニカルスタッフ）、鵜殿美弥子（同）、川畑万寿代（同）、濱野桃子（同）、海江田千晶（同）の 9 名で研究を開始し、6 月に関谷明香が論文博士号を取得して学術研究員になり、10 月に岩森督子（学術研究員）が加わった。

A．肝内胆管がんが Notch シグナルを介した肝細胞の分化転換から生じることを発見

肝内胆管がんは、肝臓に発生する悪性腫瘍の中で 2 番目に多く、その発症率や死亡率は近年世界的に増加している。ウイルス性肝炎に起因する肝細胞がんとは異なり、その発症原因は不明で、放射線療法や化学療法による治療効果は低く、肝切除が唯一の治療法ともいえる。肝内胆管がんとは、肝臓内で胆管を形成する胆管上皮細胞から発生する悪性腫瘍と定義されているが、ウイルス性肝炎の患者にも肝内胆管がんの発生がしばしば見られることから、肝細胞の形質転換に由来する可能性も排除できない。そこで我々は、肝内胆管がんが従来の考え通りに胆管上皮細胞から生じるのか、それとも実際は肝細胞から生じる腫瘍なのかを検証すべく、それぞれの細胞を特異的に標識し、それらの子孫を正確に追跡できる遺伝子改変マウスを作製した。そして、作製したマウスに肝内胆管がんを発症させ、形成された肝内胆管がんが肝細胞と胆管上皮細胞のどちらを起源としているのかを調べた。その結果、これまでの常識を覆し、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。さらに、肝内胆管がんの形成過程において、肝細胞が胆管上皮細胞に似た細胞へと変化するためには、肝細胞に

おける Notch シグナルの活性化が重要なことも明らかにした（Sekiya and Suzuki, *J. Clin. Invest.*, 2012)。今回、肝内胆管がんの起源となる細胞を同定できたことで、これまで不明確であった肝内胆管がんの発症機構を解き明かす土台を作ることができた。そこで今後は、肝細胞においてNotchシグナルの活性化が誘導される機序やNotchシグナルの活性化がもたらす肝細胞の遺伝子発現変化などに注目し、肝内胆管がんの発症を制御する分子機構を明らかにしたいと考えている。また、マウスを使った研究の結果を基盤としてヒトの臨床サンプルを解析することで、肝内胆管がんという難治性疾患に対する革新的な治療法の開発に貢献したいと考えている。

B．特定因子による皮膚細胞から肝細胞への直接変換

肝細胞は多くの転写因子の働きによって胎生期に肝前駆細胞から分化するのが普通だが、稀に、障害を受けた膵臓の外分泌細胞や骨髄などに含まれる間葉系幹細胞から肝細胞が分化することがある。また、骨髄移植後に血液細胞が肝細胞と融合し、肝細胞として肝臓組織を構築することもある。これらの事象は、肝細胞以外の細胞を肝細胞に変化させる因子の存在を示唆しており、ある環境下ではそれらの因子が活性化して肝細胞以外の細胞を肝細胞に変化させていると考えられる。したがって、もし、このような肝細胞の運命決定因子を同定することができれば、それらを使って皮膚の線維芽細胞を肝細胞へと直接変化させることが可能になるかもしれない。そこで本研究では、肝細胞の運命決定を担う特定因子を同定し、マウスの線維芽細胞から肝細胞を直接作り出すことを試みた。その結果、線維芽細胞にHnf4αとFoxa（Foxa1、Foxa2、Foxa3のいずれかひとつ）という肝細胞分化に関連した2種類の転写因子を導入することで、線維芽細胞を肝細胞の性質をもった細胞（iHep細胞）へと直接変化させることに成功し、肝細胞の運命決定因子を同定した（Sekiya and Suzuki, *Nature*, 2011；特許出願済み)。作製したiHep細胞は肝細胞の形態的特徴や遺伝子・タンパク質発現を有し、肝細胞特有の機能をもったまま培養下での増殖や維持、凍結保存が可能であった。また、肝機能不全で死に至る高チロシン血症モデルマウスの肝臓へiHep細胞を移植すると、肝細胞として障害を受けた肝臓組織を機能的に再構築し、マウスの致死率を大幅に減少させることが可能であった。本法では、わずか2種類の転写因子を線維芽細胞に発現させるだけで、人工多能性幹細胞（iPS細胞）を経由することなく、線維芽細胞から直接肝細胞を作製可能なことから、移植医療や創薬研究、バイオ人工肝臓の開発などへの応用が期待される。

C．肝臓の再生に必要な肝細胞の増殖活性化機構の解明

アポロドーロスが著わしたギリシャ神話にも登場するように、肝臓は我々哺乳類で唯一の「再生する器官」であり、その再生の様子は小さい頃に見たトカゲ尾の再生を彷彿とさせるエレガントでダイナミックなものである。一般的な肝再生は、幹細胞や前駆細胞の増殖を伴わない成熟肝細胞の増殖再活性化による代償性肥大であるが、そのメカニズムには未だ謎の部分が多い。そこで我々は、肝細胞の増殖再活性化や再生終了時の増殖停止など、肝再生を司る重要なステップを制御する分子メカニズムを明らかにすべく研究を行っている。最近の研究では、細胞の運動や分化、増殖、生存などにおいて重要な機能を有する転写因子のひとつ、Snail に着目し、肝再生における Snail の役割について解析を行った。その結果、肝再生シグナルに応じて誘導される Glycogen synthase kinase (GSK)-3β依存的な Snail の分解が、肝細胞の増殖活性化のトリガーになっていることを見出した(Sekiya and Suzuki, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011)。

本研究成果やそこから導きだされる新しい概念は、今後の肝再生療法や肝硬変・肝がんの原因究明や治療法の開発に貢献することが期待される。また、肝臓はなぜ再生できるのか、他の臓器はなぜ再生できないのかといった疑問に対する生物学的理解を深めることもできる。複雑な肝臓の再生には Snail の他にも多くの分子が関与するはずであり、今後は肝臓における Snail の機能的役割の解析をさらに進めながら、他の分子の関与も積極的に解析することで、肝再生の分子メカニズムの全体像を明らかにしていきたい。また、肝再生の研究を行いながら肝再生の異常も視野に入れ、肝再生不全から生じる肝硬変や肝がんの発症に関しても研究を進めていきたい。

D．マウス胎仔肝幹細胞の分離・回収と機能解析

肝臓の発生は、心臓に近接した前腸内胚葉が心臓や間質組織からの刺激によって肝臓に特化することで始まる。肝臓を構成する細胞には肝上皮細胞(肝細胞と胆管上皮細胞)や血液細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞など複数あるが、そのうちの肝細胞と胆管上皮細胞だけが前腸内胚葉由来であり、それらの起源は同一の細胞であると考えられている。この細胞は、数十年前から肝芽細胞（hepatoblast）と呼ばれ、肝芽細胞こそ肝臓の幹細胞（肝幹細胞）であると考えられてきた。ところが、肝芽細胞が肝幹細胞の性質を満たす細胞か否かを実験的に証明するには、従来の実験技術では不十分であった。それは、肝臓が肝上皮細胞以外にも多くの種類の細胞を含む複雑な構造体であるがために、数が少なく、形態的に他の細胞と見分けがつかない肝芽細胞だけを肝芽細胞以外の細胞から完全に切り離して解析することが難しかったためである。そこで我々は、肝芽細胞を他

の細胞から選別する手法として、細胞表面抗原を抗体で染色した細胞を生きたまま回収可能な装置であるフローサイトメトリー(fluorescence activated cell sorting: FACS)を利用した。そして、回収された細胞の性状をクローナルな解析系（1つ1つの細胞を個別に解析する手法）にて調べ、結果として、高い増殖能、多分化能、自己複製能、肝組織再構築能といった肝幹細胞の特性をすべて満たし、マウス胎仔肝臓細胞の10万個にわずか6個しか存在しない肝芽細胞が $c\text{-}Met^{+}CD49f^{+/low}c\text{-}Kit^{-}CD45^{-}TER119^{-}$ 細胞画分中に極めて限定して含まれることを突き止め、その同定と特異的分離・回収に成功した（Suzuki et al., *Hepatology*, 2000; Suzuki et al., *J. Cell Biol.*, 2002; 特許登録済み)。

このように、独自の手法を確立してマウス胎仔肝臓から肝芽細胞（＝肝幹細胞）を分離できることから、肝発生において肝芽細胞の増殖や分化を司る分子メカニズムにアプローチすることが可能になった。実際に、これまで行った研究では、肝芽細胞の自己複製や肝細胞分化が、肝細胞増殖因子（HGF）やオンコスタチン M（OSM）などの液性因子、C/EBPαやTbx3などの転写因子、コラーゲンやラミニンなどの細胞外マトリックスによって制御されていることを明らかにした（Suzuki et al., *Development*, 2003; Suzuki et al., *Development*, 2008)。現在では、これまでに我々が同定した転写因子やマイクロRNAによる肝芽細胞の制御機構について新たな知見が得られており、今後の研究展開が楽しみな状況である。

E．成体マウス肝幹細胞の分離・回収と機能解析

成熟肝細胞の増殖が阻害された特殊な状況では幹/前駆細胞の増殖が活性化して肝臓を再生すると考えられており、我々は肝臓の幹細胞システムの全体像を理解する目的で成体マウス肝臓に存在する肝幹細胞の分離・回収とその機能解析も行っている。これまでの研究では、慢性肝炎を誘導した成体マウスの肝臓から $CD133^{+}CD45^{-}TER119^{-}$ 細胞を分離し、クローナルな解析系を用いて機能解析を行った結果、それらが高い増殖能、多分化能、自己複製能といった肝幹細胞の特性を有することを明らかにした。また、高チロシン血症モデルマウスであるFAH欠損マウスの肝臓に $CD133^{+}CD45^{-}TER119^{-}$ 細胞を移植したところ、ドナー細胞は肝臓内に生着して増殖し、2ヶ月後には肝臓の大部分を再構築していた。以上から、マウス胎仔肝臓と同様に、成体マウス肝臓からも肝幹細胞を分離することが可能になった（Suzuki et al., *Hepatology*, 2008)。また、これら特殊状況下で出現する肝幹細胞の形態的特徴は、人の肝炎や肝がんなどで観察される細胞に似ていることから、成体マウスの肝幹細胞研究は、肝炎や肝がんに対する肝幹細胞の役

割を検証するための基盤科学になりうる。そこで、慢性肝炎を誘導した p53 欠損マウスから $CD133^+CD45^-TER119^-$ 細胞を分離し、$CD133^+CD45^-TER119^-$ 細胞画分以外の細胞画分に含まれる細胞と腫瘍形成能について比較した。その結果、p53 を欠損した $CD133^+CD45^-TER119^-$ 細胞のみが免疫不全マウスの皮下で腫瘍を形成し、腫瘍の内部には肝細胞がんと胆管上皮細胞がんの両者が混在していた（Suzuki et al., *Hepatology*, 2008）。このことから、慢性肝炎で出現する $CD133^+CD45^-TER119^-$ 細胞は肝がんに含まれる「がん幹細胞」のもとになる細胞である可能性が高い。そこで現在では、肝がんのがん幹細胞についても研究を進めている。

業績目録

原著論文

1. Sekiya, S., Suzuki, A. 2012.
   Intrahepatic cholangiocarcinoma can arise from Notch-mediated conversion of hepatocytes.
   J Clin Invest 122, 3914–3918.

総説等

1. 鈴木淳史. 2012
   特定因子による細胞運命の直接転換
   実験医学増刊「幹細胞のメディカルサイエンス」、Vol. 30, No. 10.
2. 鈴木淳史. 2012
   肝細胞分化を誘導するマスター因子の同定
   生化学、Vol. 84, No. 8.
3. 鈴木淳史. 2013
   肝内胆管癌が Notch シグナルを介した肝細胞の分化転換から生じることを発見
   分子消化器病、印刷中.

学会発表等

1. 鈴木淳史（2012, 4/5）
   肝臓の発生再生研究から肝細胞をつくる技術への展開（招待講演）
   Intercalary regeneration, Dedifferentiation and Evolution Workshop series 1 (IDE-WS1) at

Okayama University、岡山

2. Suzuki, A., Miura, S. (2012, 4/19)

Induction of functional hepatocytes from mouse fibroblasts (Invited Speaker)

47th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver (The International Liver Congress™ by EASL), Barcelona, Spain

3. 鈴木淳史（2012, 5/30）

Directed cell fate reprogramming of fibroblasts to hepatocytes by defined factors（招待講演）

第 45 回日本発生生物学会・第 64 回日本細胞生物学会合同大会シンポジウム「Intrinsic and extrinsic control of stem cell systems」、神戸

4. 鈴木淳史（2012, 6/13）

特定因子による皮膚細胞から肝細胞への直接転換（招待講演）

第 11 回日本再生医療学会総会プレナリーセッション「幹細胞 reprogramming の現状と展望」、横浜

5. 鈴木淳史（2012, 6/16）

肝臓における幹細胞研究の進展と次世代医療への挑戦（特別講演）

第 4 回福北肝臓癌研究会、福岡

6. 鈴木淳史（2012, 6/29）

肝臓の再生と疾患に関わる肝細胞の運命転換（招待講演）

第19回肝細胞研究会（シンポジウム）、札幌

7. 高島康郎、鈴木淳史（2012, 6/29）

肝芽細胞におけるRNA結合タンパク質とマイクロRNAによる細胞増殖の制御（一般口演）

第19回肝細胞研究会、札幌

8. 三浦静、関谷明香、大城戸絵理、鈴木淳史（2012, 6/29）

肝細胞誘導におけるリプログラミング過程の観察と解析（一般口演）

第19回肝細胞研究会、札幌

9. 鈴木淳史（2012, 7/5）

Directed cell fate reprogramming of mouse fibroblasts to hepatocyte-like cells（招待講演、座長、モジュレーター）

第33回日本炎症・再生医学会（International Symposium）、福岡

10. Suzuki, A. (2012, 10/7)

Directed cell fate reprogramming of mouse fibroblasts to hepatocyte-like cells (Invited Speaker)

Asia-Pacific Developmental Biology Conference 2012, Taipei, Taiwan

11. Suzuki, A. (2012, 10/25)
Directed cell fate reprogramming of mouse fibroblasts to hepatocyte-like cells (Invited Speaker)
ISSCR-Roddenberry International Symposium on Cellular Reprogramming, San Francisco, CA
12. 鈴木淳史（2012, 11/26）
肝細胞分化の人為的な誘導と疾患による破綻（招待講演）
幹細胞を制御する微小環境の解明を目指した異分野交流研究会、つくば
13. 鈴木淳史（2012, 11/27）
肝臓の幹細胞生物学と再生医療・癌研究への展開（特別講義）
筑波大学「応用生命化学特別講義II」、つくば
14. 鈴木淳史（2012, 11/28）
細胞運命の直接転換 ～皮膚から肝臓をつくる～（招待講演）
第13回Wakoつくばフォーラム「細胞運命の制御メカニズム」、つくば
15. 鈴木淳史（2012, 11/29）
特定因子による皮膚細胞から肝細胞への直接転換（基調講演）
ヒト多能性幹細胞：臨床応用最前線 細胞材料及び細胞培養技術の標準化、東京
16. 鈴木淳史（2012, 12/12）
気軽にアレイ解析 ～細胞の分化転換をマイクロアレイでとらえる～（招待講演）
第35回日本分子生物学会年会ランチョンセミナー、福岡
17. 三浦静、関谷明香、鈴木淳史（2012, 12/12）
肝細胞誘導におけるリプログラミング過程の観察と解析（ポスター）
第35回日本分子生物学会年会、福岡
18. 寺田茉衣子、関谷明香、高島康郎、鈴木淳史（2012, 12/12）
Nanog-RFP1マウスの作製と解析（ポスター）
第35回日本分子生物学会年会、福岡
19. 高島康郎、鈴木淳史（2012, 12/12）
ヘテロクロニック遺伝子群による肝芽細胞の増殖の制御（ポスター）
第35回日本分子生物学会年会、福岡
20. 鈴木淳史（2012, 12/13）
肝臓における細胞分化と増殖のメカニズム（第10回日本分子生物学会三菱化学奨励賞受賞講演）
第35回日本分子生物学会年会、福岡
21. 鈴木淳史（2012, 12/13）

特定因子による皮膚細胞から肝細胞への直接転換（招待講演、座長、モジュレーター）
第35回日本分子生物学会年会ワークショップ「転写因子による細胞運命の直接転換」、福岡

22. 磯下理恵子、小野山一郎、鈴木淳史、松本有樹修、冨田謙吾、片桐秀樹、尾池雄一、中山啓子、中山敬一（2012, 12/13）
Fbxw7はマウスの肝臓において脂質代謝及び細胞分化決定を制御する（ポスター）
第35回日本分子生物学会年会、福岡

23. 鈴木淳史（2013, 2/5）
肝臓における幹細胞研究の進展と次世代医療への挑戦（招待講演）
宮崎大学「肝炎対策医療従事者向け講演会」、宮崎

24. 鈴木淳史（2013, 2/7）
肝臓における幹細胞研究の進展と次世代医療への挑戦（招待講演）
久留米大学セミナー、久留米

25. 鈴木淳史（2013, 2/15）
肝臓の幹細胞生物学と再生医療・癌研究への展開（招待講演）
大阪大学「微研ブリッジセミナー」、大阪

26. 鈴木淳史（2013, 2/21）
肝臓における幹細胞研究の進展と次世代医療への挑戦（招待講演）
東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター「第56回幹細胞治療研究フォーラム」、東京