

Regulation of tissue regeneration and homeostasis through ON-OFF control of the Met/HGF receptor

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Matsumoto, Kunio メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00034715

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



Met / HGF受容体シグナル変換能の制御を 介した組織再生・恒常性維持機構の研究

課題番号 18570127

平成18年度～平成19年度科学研究費補助金
(基盤研究(C)) 研究成果報告書

平成20年3月

金沢大学附属図書館



1300-04687-2

表者 松本 邦夫

大学がん研究所・教授



Met/HGF 受容体シグナル変換能の制御を 介した組織再生・恒常性維持機構の研究

課題番号 18570127

平成18年度～平成19年度科学研究費補助金
(基盤研究(C)) 研究成果報告書

金沢大学附属図書館



1300-04687-2

平成20年3月

研究代表者 松本 邦夫
金沢大学がん研究所・教授

著者 寄贈

1. はしがき

再生・修復システムは広く生物に備わった固有の能力であり、組織や臓器の構造と機能を長期にわたり一定に保つ生体防御システムの1つである。組織や臓器の再生修復機構は大きく2つのシステムに分類される。その一つは、骨髄の造血系で代表されるような自己増殖能と多分化能を備える幹細胞 (stem cell) が一定の増殖後、それぞれの機能細胞に最終分化するシステムである。一方、もう一つの再生システムがすでに機能的な細胞に分化した細胞 (例えば、肝細胞、尿細管上皮細胞、肺胞上皮細胞、血管内皮細胞など) が、傷害に应答して速やかに増殖し、傷ついた組織や失われた組織が再生修復する simple duplication システムである。近年、再生医学・幹細胞生物学に関連する活発な研究によって様々な組織再生における幹細胞の関与が明らかにされ、組織再生の制御に対する理解が深まった。しかしながら、再生・修復機構の解明は、幹細胞も含め、再生過程における細胞の動員、増殖、分化が記述的に理解されているにとどまり、傷害の察知を引き金とする再生の開始機構、なぜ組織・臓器はそれぞれ固有の形態や大きさに達した時点で過剰な細胞増殖に至ることなく再生を完了するかという、無傷性の察知と連携する臓器恒常性維持機構の解明、さらには再生因子を用いた難病治療の実践、など再生・修復能の深い理解と再生医学の実践に直結する課題が依然として残されている。

各種の組織や臓器の中でも肝臓はとりわけ活発な再生能力を有している。私達は HGF (hepatocyte growth factor) が長らく不明であった肝再生因子の本体として機能することに加え、HGF が高次組織化因子というべき多才な生物活性を介して肝再生のみならず、腎臓、肺、心・血管系などを含む様々な器官の再生・保護においても内因性再生因子として機能すること、さらに、HGF が

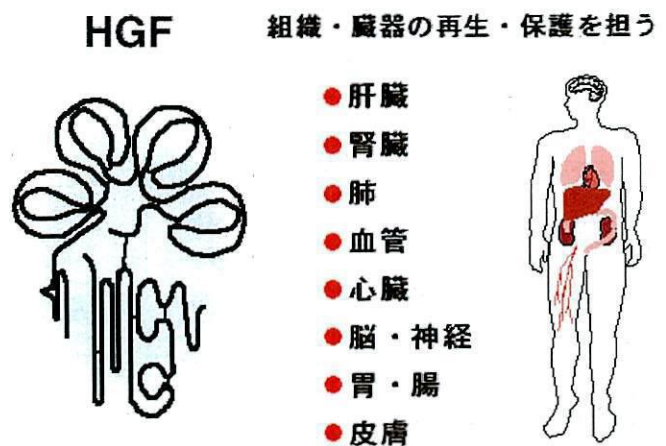


図1. HGFの構造と再生・保護を担う生理機能

複数の難治性疾患に対して強力な再生・治癒作用を示すことを明らかにしてきた（図1）。HGFは85kDaのタンパク質で、チロシンキナーゼ領域を細胞質にもつMet受容体を介して、細胞増殖、遊走、形態形成、細胞死阻止など多才な生物活性を発揮する。

ところで、HGFによる器官再生機構を解析する過程で、臓器傷害に伴い血中HGFレベルが著しく上昇するものの、HGFは傷害臓器特異的に再生を駆動すること、実験動物にHGFを投与しても、HGFは傷害臓器で再生を促すが、無傷臓器や正常の動物においてはほとんど生物活性を示さないことを見いだした。この結果は、傷害を受けた細胞・組織に特異的なMet/HGFレセプターの活性化調節機構が存在することを示している。すなわち、無傷の組織においてはたとえHGFが結合してもMet受容体の活性化あるいはMetを介したシグナル伝達系はOFFに抑制されていることが示唆される（図2）。組織や細胞の傷害、傷害による脱組織化や再生の完了にともなう細胞間接着の脱着や再形成、細胞外マトリックスとの相互作用といったシグナルがMetレセプターの活性化のON-OFF制御に関与していることが推定される（図3）。この傷害に連携したMetレセプターのON⇄OFFシグナル変換能の制御機構の解明こそ、傷害の察知と連携する再生駆動、さらには、なぜ臓器の大きさが一定に維持されるかといった、臓器恒常性維持機構の解明の突破口になるものと考えられる。

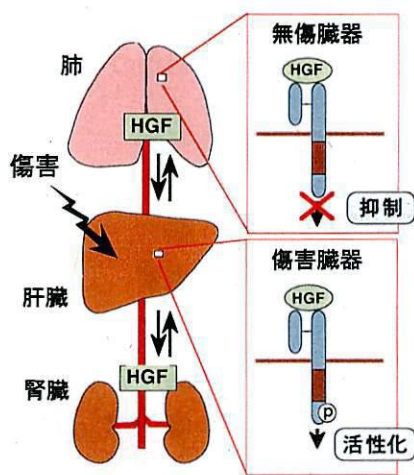


図2. 傷害臓器特異的なMet活性化の概略

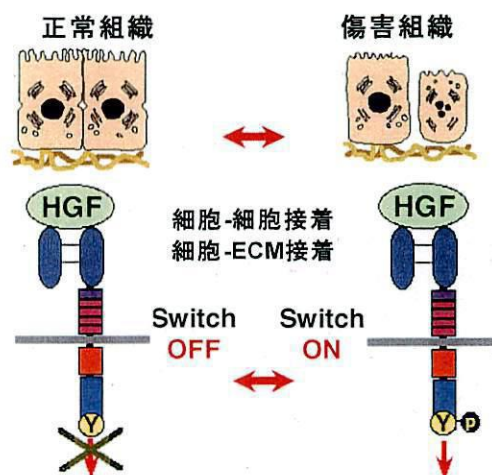


図3. 傷害・組織化にตอบสนองするMetのON-OFF制御の可能性

私達は、Met レセプターの juxtamembrane 領域 (Jxt 領域) に存在する Ser985 は PKC ならびに PP2A (protein phosphatase-2A) によって双方向にリン酸化/脱リン酸化の制御を受け、Ser985 がリン酸化された条件では、たとえ HGF が結合しても Met レセプターの活性化が抑制されること、すなわち Jxt 領域が Met レセプターのシグナル変換能の負の調節に関与することを見いだした(図 4) (J Biol Chem 279: 26445,2004)。さらに、single exon によってコードされる Jxt 領域は 47 個のアミノ酸からなるがその配列

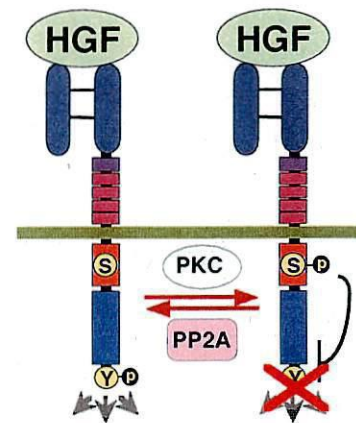


図 4. Ser985 リン酸化を介した Met 活性化制御

はヒトとマウスの間で 100%保存されていることに加え、Jxt 領域を欠失する Met レセプター (Δ Jxt-Met) は splicing variant として天然に存在する。したがって、Jxt 領域は本来重要な生理的役割を担っていることが予想される。Met/Ser985 のリン酸化を含め、Jxt 領域を介した Met の活性化制御が ON \leftrightarrow OFF シグナル変換能の制御を担う分子機構であり、本機構の解明がなぜ組織・臓器はそれぞれ固有の形態や大きさに達した時点で過剰な細胞増殖に至ることなく再生を完了するかという組織再生の根本的疑問の解明の糸口になるものと考えられる。

本研究では、組織・臓器がそれぞれ固有の形態や大きさに達した時点で過剰な細胞増殖に至ることなく組織再生を完了するメカニズムを、細胞間接着を介した Met/HGF レセプター活性化の調節機構の解析や、Jxt 領域を介した Met レセプターの活性化制御に着目して明らかにすることを目的とした。

2. 研究組織

研究代表者： 松 本 邦 夫

(大阪大学大学院医学系研究科) (平成 18 年度)

(金沢大学がん研究所) (平成 19 年度)

研究分担者： 中 村 隆 弘

(金沢大学がん研究所) (平成 19 年度)

3. 交付決定額（配分額）

（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成18年度	1,900	0	1,900
平成19年度	1,700	510	2,210
総計	3,600	510	4,110

4. 研究成果の概要

1. 細胞間接着を介したMet活性化制御：

初代培養肝細胞の増殖は細胞間接着によって厳密に制御される。細胞間接着がルーズな低細胞密度で培養した肝細胞はHGFなどの増殖因子の存在下で活発に増殖するが、強固な細胞間接着が形成される高細胞密度の条件下ではたとえ過剰量のHGFを添加してもその増殖は強く阻害されている（図5）。そこで、このときにMetレセプターにおける活性化状態をWestern blotによって調べた結果、低細胞密度ではHGF刺激後Metのチロシンリン酸化が5時間後まで持続した（図5下）。これに対して、高細胞密度においては一過的にリン酸化されたものの3時間以降では再び脱リン酸化された。また、チロシンフォスファターゼの阻害剤であるバナジン酸を添加すると、たとえ高細胞密度条件下においてもMetの活性化が5時間後まで維持されるとともに、活発なDNA合成能を示した（図5上）。この結果は、

高細胞密度では何らかのチロシンフォスファターゼがMetを脱リン酸化（不活性化）し、これにより細胞増殖が抑制される可能性を示唆している。

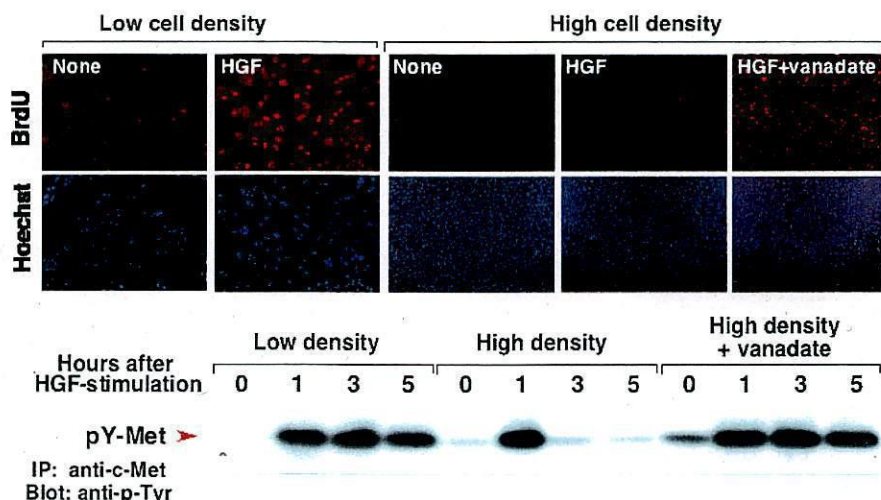


図5. 初代培養肝細胞における接触阻害（上）ならびにMetのチロシンリン酸化（下）。

次に Met の脱リン酸化に関与する酵素を検索するため、肝細胞の抽出液を用いて in-gel チロシンフォスファターゼアッセイを行ったところ、高細胞密度特異的に、HGF 添加後 80kD のフォスファターゼ活性が上昇した (図 6 上)。本分子はレセプター型チロシンフォスファターゼ LAR(leukocyte common antigen-related protein tyrosine phosphatase)である可能性を考え、Western blot によって LAR の発現を調べた結果、LAR の発現は低細胞密度下ではほとんど認められないのに対して、高細胞密度下においては HGF 刺激後 2 時間以降で強く上昇したことから (図 6 上)、LAR が Met の脱リン酸化を担うチロシンフォスファターゼであることが示唆された。そこで、LAR が Met を脱リン酸化するメカニズムとして、両者の複合体形成の可能性を免疫沈降と Western blot により調べた (図 6 下)。その結果、高細胞密度で培養した肝細胞においては HGF 刺激後 LAR と Met の複合体が増加することがわかった。これは LAR が細胞密度依存的な Met レセプターの不活性化に関与することを示唆している。

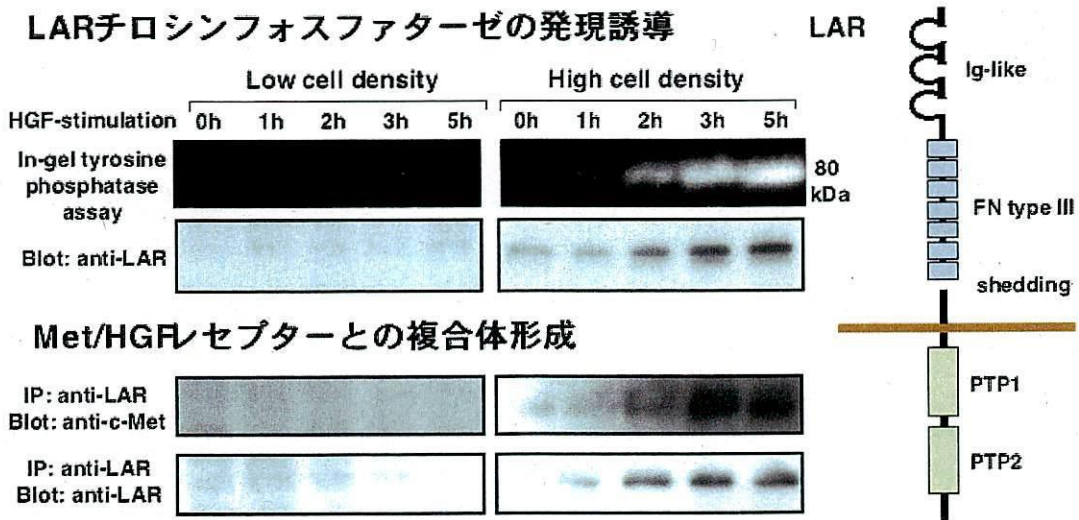


図 6. 肝細胞における細胞密度ならびに HGF に依存した LAR 発現上昇 (左上)、Met と LAR の複合体形成 (左下)、ならびに LAR の模式的構造 (右)

以上に基づき、LAR の発現をアンチセンス DNA により抑制することにより Met の不活性化ならびに肝細胞の接触阻害がキャンセルされるかを調べた (図 7)。その結果、肝細胞の高細胞密度培養系で、アンチセンス DNA によって LAR の発現が抑制された場合、Met のチロシンリン酸化は 5 時間後においても認められた (図 7 左)。また、コントロール DNA を添加しても HGF 刺激後の DNA 合成は細胞間接着によ

り阻害されたのに対して、アンチセンス DNA 存在下では活発な DNA 合成が認められ、接触阻害が失われた。

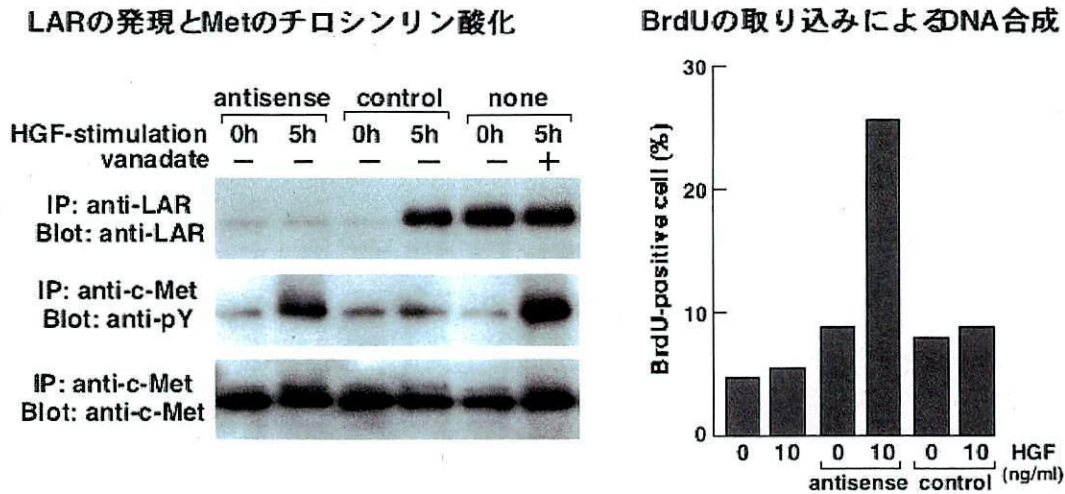


図7. アンチセンス DNA による LAR の発現抑制にともなう Met のチロシンリン酸化 (左) ならびに肝細胞の DNA 合成 (右)。肝細胞を高細胞密度で培養した。

本研究によって明らかにされた肝細胞における接触阻害機構の概略を図8に示す。細胞間接着がルーズな場合、Met は HGF 依存的に持続的に活性化され細胞増殖に至る。これに対して、細胞間接着が強固に形成されている場合、HGF はいったん Met を活性化するものの、LAR が Met と複合体を形成するとともに、LAR が Met 受容体のチロシン脱リン酸化を引き起こし、肝細胞は細胞増殖に至らない。LAR 依存的 Met 不活性化は接触阻害 (contact inhibition) の分子機構の一つであり、肝細胞間の接着が再び強固になった再生肝臓の組織化にともなう再生の停止に関与する仕組みであると推定される。

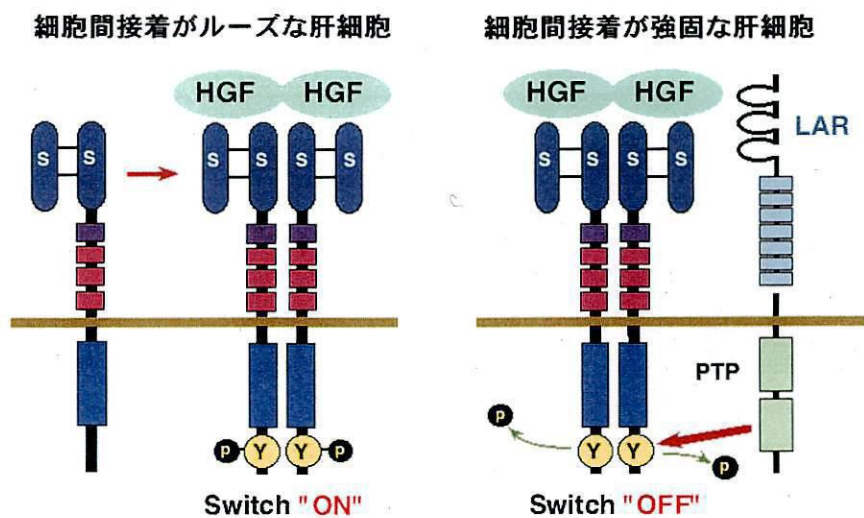


図8. LARによるMet受容体の不活性化を介して制御される肝細胞の接触阻害の分子機構の概略

2. 初代培養肝細胞におけるMet-Ser985リン酸化を介したMet活性化制御：

Met受容体juxtamembrane (jxt領域) に存在するSer985はPKCによってリン酸化される一方、PP-2Aによって脱リン酸化されること、Ser985がリン酸化された状態ではHGF刺激によるMet受容体のチロシンリン酸化は抑制されることを当初、ヒト肺癌細胞を用いて明らかにした。Ser985のリン酸化を介したMet受容体の活性化抑制が、正常細胞である初代培養肝細胞において機能しているかどうかを調べた。コントロールの初代培養肝細胞（低密度培養）においてMet-Ser985のリン酸化は認められない。この条件にHGFを加えたところMetのチロシンリン酸化が誘導されるとともに、24時間後に活発なDNA合成が認められた。一方、肝細胞の培養系にTPAを加えたところ、Ser985のリン酸化が引き起こされ、この条件でHGFを加えたところ、Met受容体のチロシンリン酸化は抑制されるとともに、DNA合成もみられなかった。したがって、正常間細胞においてもMet-Ser985のリン酸化がHGFに依存したMet受容体活性化を抑制するOFF機能の一つであることが明らかになった。

3. 傷害臓器特異的Met受容体の活性化とMet-Ser985リン酸化制御：

マウスにCCl₄投与あるいは70%部分肝切除によって肝特異的傷害を引き起こした。肝臓におけるMet受容体の活性化を調べた結果、CCl₄投与ならびに部分肝切除後24時間をピークにMetのチロシンリン酸化が認められた。これに対して、無傷組織である腎臓、肺、脾臓においてはMet受容体のチロシンリン酸化の誘導は認められなかった。さらに、肝傷害にともなうSer985のリン酸化制御を調べた結果、正常（無傷）の肝臓においてSer985はリン酸化されている一方、CCl₄投与ならびに部分肝切除後によって肝傷害を引き起こすと、処置後12 – 48時間にかけてSer985の脱リン酸化が認められ、その後、再びリン酸化されることが明らかになった。すなわち、Met受容体は傷害組織特異的に活性化され、Met受容体のチロシンリン酸化はin vivoにおいてもMet-Ser985のリン酸化と相反的な制御を受けることが明らかになった。

上記の結果から正常肝細胞においても、Met-Ser985のリン酸化がMet受容体のON-OFF機能変換を担うメカニズムの一つであること、in vivoの肝再生系において、Metレセプターの傷害組織特異的活性化とSer985のリン酸化が相反的制御を受け

ることが明らかになった。本研究成果から推定される Ser985 のリン酸化を介した Met レセプターにおけるシグナル変換能の ON⇌OFF 機能変換のメカニズムの概略を 図 9 に示す。Met Ser985 のリン酸化は、細胞・組織傷害の察知と連携して、HGF に対する Met レセプターの応答能の機能変換を介して、組織再生の開始（無傷性の破綻）と停止（無傷性の察知）の制御、組織恒常性維持に關与するメカニズムの一つと考えられる。

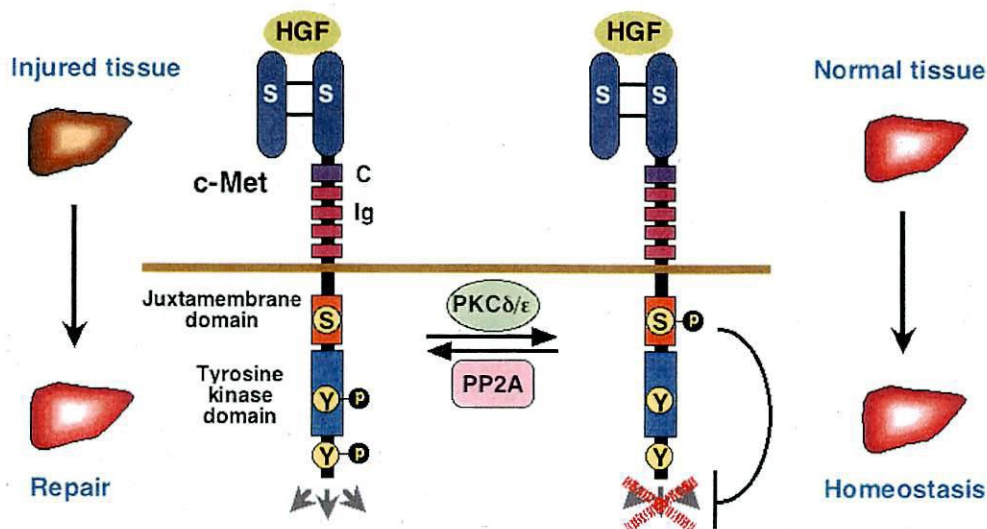


図 9. Ser985 のリン酸化を介した肝再生の開始と停止の制御の可能性

4. 遺伝子改変動物を用いた Met シグナル変換能の生理的意義の解析：

Ser985 を含む juxtamembrane (Jxt) 領域を欠く Met (Δ Jxt-Met) が天然にも存在するが、その生理的機能は不明である。Jxt 領域の機能を明らかにすべく、 Δ Jxt-Met のみを発現するノックインマウスの作成を進めた (図 10)。 Δ Jxt-Met 発現のための相対的組換えを起こした ES 細胞からキメラマウスを作成し、キメラマウスの交配により Δ Jxt-Met 発現マウスを作成するとともに、本マウスでの病理異常の詳しい解析を進めている。

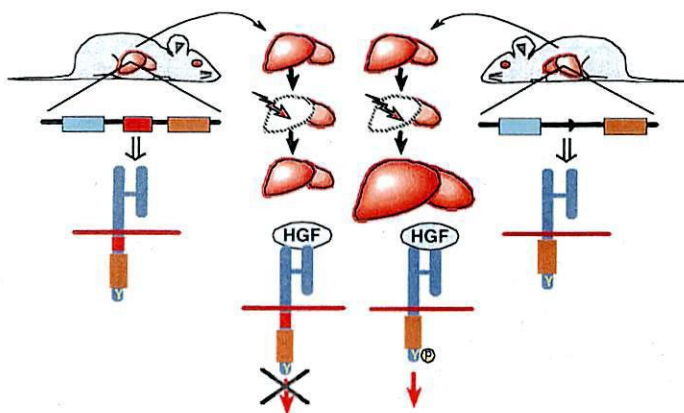


図 10. Δ Jxt-Met を発現する遺伝子改変マウス作成の概略。

5. 結論

本研究から推定される、細胞間接着やJxt領域を介したMet/HGFレセプター活性化の調節機構の概略を図11に示す。

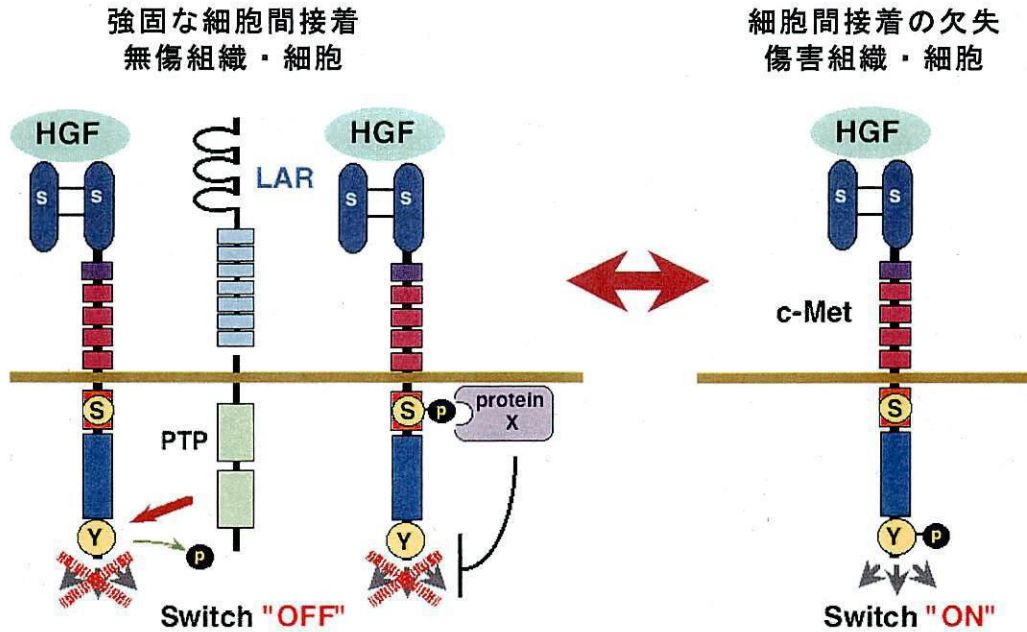


図11. HGF依存的なMet活性化を負に制御する2つの抑制機構の概略。

HGF依存的なMet活性化を負に制御する抑制機構として、1) Met-LARを介したMet不活性化、2) Ser985リン酸化を介したMet活性化抑制、2つの制御機構があることを明らかにした。正常ならびに傷害を受けた肝臓でのSer985とMet活性化の相反的制御から、Met-Ser985のリン酸化は、組織傷害と連携して、HGFに対するMetレセプターの応答能の変換を制御していると推定される。一方、Met-LARを介した制御は細胞間接着を介して制御されるもので、再生の終了にともなう細胞社会の再組織化と連携して、過剰なMet活性化を防ぐべく機能している可能性が考えられる。両者は組織再生の開始（無傷性の破綻）と停止（無傷性の察知）の制御、組織恒常性維持に関与するメカニズムと推定される。今後、これらメカニズムの詳しい生化学的解析、本研究で準備された Δ Jxt-Met発現マウスを用いた生理的意義の解析を進め、なぜ組織・臓器はそれぞれ固有の形態や大きさに達した時点で過剰な細胞増殖に至ることなく再生を完了するか、再生機構の素朴な疑問についての研究を進めたいと考えている。

5. 研究発表

(1) 英文原著

1. Namiki, Y., Namiki, T., Yoshida, H., Date, M., Yashiro, M., **Matsumoto, K.**, Nakamura, T., Yanagihara, K., Tada, N., Satoi, J., and Fujise, K.: Preclinical study of a "tailor-made" combination of NK4-expressing gene therapy and gefitinib (ZD1839, Iressa trade mark) for disseminated peritoneal scirrhous gastric cancer. *Int. J. Cancer*, 118:1545-1555, 2006.
2. Machide, M., Hashigasako, A., **Matsumoto, K.**, and Nakamura, T.: Contact inhibition of hepatocyte growth regulated by functional association of the c-Met/HGF receptor and LAR protein tyrosine phosphatase. *J. Biol. Chem.*, 281: 8765-8772, 2006.
3. Hosseinkhani, H., Kushibiki, T., **Matsumoto, K.**, Nakamura, T., and Tabata, Y.: Enhanced suppression of tumor growth using a combination of NK4 plasmid DNA-PEG engrafted cationized dextran complex and ultrasound irradiation. *Cancer Gene Therapy*, 13: 479-489, 2006.
4. Ogura, Y., Mizumoto, K., Nagai, E., Murakami, M., Inadome, N., Saimura, M., **Matsumoto, K.**, Nakamura, T., Maemondo, M., Nukiwa, T., and Tanaka, M.: Peritumoral injection of adenovirus vector expressing NK4 combined with gemcitabine treatment suppresses growth and metastasis of human pancreatic cancer cells implanted orthotopically in nude mice and prolongs survival. *Cancer Gene Ther.*, 13: 520-529, 2006.
5. Ono, K., Kamiya, S., Akatsu, T., Nakamura, C., Li, M., Amizuka, N., **Matsumoto, K.**, Nakamura, T., Kugai, N., and Wada, S.: Involvement of hepatocyte growth factor in the development of bone metastasis of a mouse mammary cancer cell line, BALB/c-MC. *Bone*, 39: 27-34, 2006.
6. Sumi, T., Hashigasako, A., **Matsumoto, K.**, and Nakamura, T.: Different activity regulation and subcellular localization of LIMK1 and LIMK2 during cell cycle transition. *Exp. Cell Res.*, 312: 1021-2030, 2006.
7. Tada, T., Zhan, H., Tanaka, Y., Hongo, K., **Matsumoto, K.**, Nakamura, T.: Intraventricular administration of hepatocyte growth factor treats mouse communicating hydrocephalus induced by transforming growth factor- β 1. *Neurobiol. Disease*, 21: 576-586, 2006.
8. Azuma, J., Taniyama, Y., Takeya, Y., Iekushi, K., Aoki, M., Dosaka, N., **Matsumoto, K.**, Nakamura, T., Ogihara, T., and Morishita, R.: Angiogenic and antifibrotic actions of hepatocyte growth factor improve cardiac dysfunction in porcine ischemic cardiomyopathy. *Gene Therapy*, 13: 1206-1213, 2006.

9. Son, G., Hirano, T., Seki, E., Iimuro, Y., Nukiwa, T., **Matsumoto, K.**, Nakamura, T., and Fujimoto, J.: Blockage of HGF/c-Met system by gene therapy (adenovirus-mediated NK4 gene) suppresses hepatocellular carcinoma in mice. *J. Hepatol.*, 45: 688-695, 2006.
10. Niimura, M., Takagi, N., Takagi, K., Mizutani, R., Ishihara, N., **Matsumoto, K.**, Funakoshi, H., Nakamura, T., and Takeo, S.: Prevention of apoptosis-inducing factor translocation is a possible mechanism for protective effects of hepatocyte growth factor against neuronal cell death in the hippocampus after transient forebrain ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 26: 1354-1365, 2006.
11. Jo, J., Yamamoto, M., **Matsumoto, K.**, Nakamura, T., and Tabata, Y.: Liver targeting of plasmid DNA with a cationized pullulan for tumor suppression. *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 6: 2853-2859, 2006.
12. Niimura, M., Takagi, N., Takagi, K., Mizutani, R., Tanonaka, K., Funakoshi, H., **Matsumoto, K.**, Nakamura, T., and Takeo, S.: The protective effect of hepatocyte growth factor against cell death in the hippocampus after transient forebrain ischemia is related to the improvement of apurinic/apyrimidinic endonuclease/redox factor-1 level and inhibition of NADPH oxidase activity. *Neurosci. Lett.*, 407: 136-140, 2006.
13. Nakagami H, Nakagawa N, Takeya Y, Kashiwagi K, Ishida C, Hayashi S, Aoki M, **Matsumoto K**, Nakamura T, Ogihara T, and Morishita R.: Model of vasculogenesis from embryonic stem cells for vascular research and regenerative medicine. *Hypertension*, 48: 112-119, 2006.
14. Date, I., Takagi, N., Takagi, K., Tanonaka, K., Funakoshi, H., **Matsumoto, K.**, Nakamura, T., and Takeo, S.: Hepatocyte growth factor attenuates cerebral ischemia-induced increase in permeability of the blood-brain barrier and decreases in expression of tight junctional proteins in cerebral vessels. *Neurosci. Lett.*, 407:141-145, 2006.
15. Choi, Y.L., Tsukasaki, K., O'Neill, M.C., Yamada, Y., Onimaru, Y., **Matsumoto, K.**, Ohashi, J., Yamashita, Y., Tsutsumi, S., Kaneda, R., Takada, S., Aburatani, H., Kamihira, S., Nakamura, T., Tomonaga, M., and Mano, H.: A genomic analysis of adult T-cell leukemia. *Oncogene*, 26: 1245-1255, 2007.
16. Du, W., Hattori, Y., Yamada, T., **Matsumoto, K.**, Nakamura, T., Sagawa, M., Otsuki, T., Niikura, T., Nukiwa, T., and Ikeda, Y.: NK4, an antagonist of hepatocyte growth factor (HGF), inhibits growth of multiple myeloma cells in vivo; molecular targeting of angiogenic growth factor. *Blood*, 109: 3042-3049, 2007.

17. Sakiyama, R., Fukuta, K., **Matsumoto, K.**, Furukawa, M., Takahashi, Y., and Nakamura, T.: Stimulation of Hepatocyte Growth Factor Production by Heparin-derived Oligosaccharides. *J. Biochem.* 141: 653-660, 2007.
18. Wen, J., **Matsumoto, K.**, Taniura, N., Tomioka, D., and Nakamura, T.: Inhibition of colon cancer growth and metastasis by NK4 gene repetitive delivery in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 358: 117-123, 2007. 2007.
19. Nakano, M., Takagi, N., Takagi, K., Funakoshi, H., **Matsumoto, K.**, Nakamura, T., and Takeo, S.: Hepatocyte growth factor promotes the number of PSD-95 clusters in young hippocampal neurons. *Exp. Neurol.*, 207: 195-202, 2007.
20. Makiuchi, A., Yamaura, K., Mizuno, S., **Matsumoto, K.**, Nakamura, T., Amano, J., Ito, K.: Hepatocyte growth factor prevents pulmonary ischemia-reperfusion injury in mice. *J. Heart Lung Transplant.* 935-943, 2007.
21. Kanehira, M., Xin, H., Hoshino, K., Maemondo, M., Mizuguchi, H., Hayakawa, T., **Matsumoto, K.**, Nakamura, T., Nukiwa, T., and Saijo, Y.: Targeted delivery of NK4 to multiple lung tumors by bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Cancer Gene Ther.*, 14 (11): 894-903, 2007.
22. Ito, W., Tanimoto, M., Ono, K., Mizuno, S., Yoshida, S., Koga, H., Fuchimoto, Y., Kondo, N., Tanimoto, Y., Kiura, K., **Matsumoto, K.**, Kataoka, M., Nakamura, T., Gelfand, E. W., Kanehiro, A.: Growth Factors Temporally Associate with Airway Responsiveness and Inflammation in Allergen-Exposed Mice. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 145(4): 324-339, 2007.
23. Hayata, D., Fukuta, K., **Matsumoto, K.**, Adachi, E., Hanada, K., Adachi, K., and Nakamura, T.: Generation of engineered recombinant hepatocyte growth factor cleaved and activated by Genenase I. *J Biotechnol.*, 133: 478-485, 2008.
24. Akita, H., Takagi, N., Ishihara, N., Takagi, K., Murotomi, K., Funakoshi, H., **Matsumoto, K.**, Nakamura, T., and Takeo, S.: Hepatocyte growth factor improves synaptic localization of the NMDA receptor and intracellular signaling after excitotoxic injury in cultured hippocampal neurons. *Exp Neurol.*, 210 (1): 83-94, 2008.
25. Kiyama, S., Yamada, T., Iwata, H., Sekino, T., Matsuo, H., Yoshida, N., Miyahara, T., Umeda, Y., Matsuno, Y., Kimura, M., **Matsumoto, K.**, Nakamura, T., Takemura, H.: Reduction of fibrosis in a rat model of non-alcoholic steatohepatitis cirrhosis by human HGF gene transfection using electroporation. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, in press.

(2) 英文総説・著書

1. **Matsumoto, K.** and Nakamura, T.: Hepatocyte growth factor and the Met system as a mediator of tumor-stromal interactions. *Int. J. Cancer*, 119: 477-483, 2006.

2. **Matsumoto, K.** and Nakamura, T.: NK4 gene therapy targeting HGF-Met and angiogenesis. In “*Gene Therapy 2007*” (eds, Ochiai, T., Shimada, H., Tagawa, M.), pp. 22-33, Medical View Co., 2007.
3. **Matsumoto, K.** and Nakamura, T. NK4 gene therapy targeting HGF-Met and angiogenesis. *Front Biosci.*, 13: 1943-1951, 2008.
4. Mizuno, S., **Matsumoto, K.**, and Nakamura, T.: Hepatocyte growth factor as a renotrophic and anti-fibrotic regulator in chronic renal disease. *Front. Biosci.*, 13: 7072-7086, 2008.
5. Nakamura, T., Nakamura, T. and **Matsumoto, K.**: The functions and possible significance of Kremen as the gatekeeper of Wnt signaling in development and pathology. *J. Cell. Mol. Med.*, 12: 391-408, 2008.
6. **Matsumoto, K.**, Nakamura, T., Sakai, K., and Nakamura, T.: Hepatocyte Growth Factor and Met in Tumor Biology and Therapeutic Approach with NK4. *Proteomics*, in press.

(3) 和文総説・著書・編著書

1. **松本邦夫**：“細胞増殖因子とは”「細胞増殖因子と再生医療」**松本邦夫**・田畑泰彦編、pp. 2-16、メディカルレビュー社、2006.
2. **松本邦夫**、中村敏一：“7. HGF 肝硬変（その1—HGF 蛋白質投与による改善）”「細胞増殖因子と再生医療」**松本邦夫**・田畑泰彦編、pp. 205-212、メディカルレビュー社、2006.
3. **松本邦夫**：“器官形成を制御する液性因子の生物学”、「再生医療のための細胞生物学」関口清俊編、pp. 100-121、コロナ社、2007.
4. **松本邦夫**、鈴木芳典：“細胞増殖・細胞死の制御異常”、「がん医学入門」谷口直之・杉山治夫・松浦成昭編、中山書店、印刷中

(4) 特許出願・取得

1. 発明の名称：HGF 前駆体蛋白質改変体及びその活性型蛋白質
出願番号：特願 2006-116498
出願日：2006年4月20日