

令和 4 年 12 月 3 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H04699

研究課題名(和文) がん微小環境のサイトカインクロストークに着目した肥満誘導性肝がんの進展機構の解明

研究課題名(英文) The mechanism of obesity-associated liver cancer progression through cytokine cross-talk in tumor microenvironment.

研究代表者

大谷 直子(Ohtani, Naoko)

大阪市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：50275195

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：申請者らはマウスモデルにおける高脂肪食誘導性肝がんにおいて、肝星細胞が細胞老化とSASPを起し、肝がん促進的な微小環境が形成されることを明らかにした。しかし、その分子メカニズムの詳細は十分には解明されていなかった。申請者らはこのがん微小環境における肝星細胞で著しく高発現しているサイトカインIL-33に注目し、まず、これまで未知であった肝星細胞からIL-33が放出される分子機構を明らかにした。さらに、肝がん微小環境におけるIL-33の標的細胞として、IL-33レセプター陽性の制御性T細胞を同定した。この制御性T細胞が抗腫瘍免疫を抑制し、肥満関連肝がんの進展を促進する可能性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

IL-33をプロセッシングし、活性化型にするプロテアーゼもIL-33の発現細胞で同時にSASP因子として発現していることがわかり、SASP因子同士の協調作用という興味深い新規知見を得ることができた。また、IL-33を含むSASP因子が老化肝星細胞から放出される分子機構を明らかにし、SASP因子の放出抑制が癌抑制につながる可能性を見出した。本研究により腸炎やアレルギーだけでなく、がん進展にIL-33-ST2経路が関与することが明らかになり、この経路が抗腫瘍免疫を標的とした新規がん治療法の開発につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, we found that IL-33 is highly expressed in the obesity-associated liver tumor region particularly in the senescent hepatic stellate cells. The released IL-33 stimulates its receptor-positive Treg cells, thereby contributing the suppression of antitumor immunity and the progression of the obesity-associated HCC. We discovered a novel mechanism of the export of senescence-associated secretory proteins from senescent hepatic stellate cells to suppress anti-tumor immunity in the liver tumor microenvironment.

研究分野：がん微小環境

キーワード：がん微小環境 細胞老化随伴分泌現象 IL-33

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肥満は糖尿病や心血管性疾患を増悪させるだけでなく、大腸がん、前立腺がんなど、様々ながんのリスクファクターであることが疫学的に示されている。特に脂肪肝肝炎を素地として発症する肝がんは肥満が重要なリスクファクターであることが示されている。しかし、なぜ肥満が肝がんを促進するのかについての分子メカニズムの詳細は十分には明らかになっていない。

申請者らはマウスにおいて全身で発癌シグナルを活性化し、高脂肪食を与え肥満させると、肝臓がんの発症が著しく促進されることを見出した。そして、その発症機構のひとつとして、肥満で増加したグラム陽性腸内細菌の代謝物、デオキシコール酸が腸肝循環を介して肝臓に到達し、肝臓の間質に存在する肝星細胞の細胞老化を誘導し、細胞老化を起こした肝星細胞から様々な炎症性サイトカインやプロテアーゼなどが分泌され(「細胞老化随伴分泌現象」 Senescence-associated secretory phenotype, SASP) 肝がんを促進的ながん微小環境を形成することが、肝がん進展の原因のひとつであることを明らかにした (Yoshimoto et al. Nature 2013)。この肝星細胞における SASP 現象は、ヒトの脂肪肝肝炎にともない発症する肝がん、いわゆるヒトの NASH(non-alcoholic steatohepatitis)にともなう肝がん組織においても認められ、ヒトにおいても、SASP が肥満誘導性肝がんの発症に関与すると考えられた。しかし、SASP 因子のうち、実際にどのようなサイトカインやプロテアーゼが作用し、肝がんを促進・進展するのか、その分子メカニズムの詳細は十分には解明されていない。

申請者らはその解明に取り組み、マイクロアレイや組織染色の結果、サイトカインの 1 つ IL-33 が、肥満誘導性肝がん部の肝星細胞において著しく高発現していることを見出した。そこで、申請者らは IL-33 の高発現が、肝がんの促進に関係するかどうかについて調べるため、IL-33 ノックアウトマウスを用いて、同様の肥満誘導性肝がん実験を行ったところ、野生型と比較して、IL-33 ノックアウトマウスでは腫瘍形成が有意に減少しており、IL-33 が肥満誘導性肝がんの促進因子である可能性が明らかになった。さらに今回申請者らの肥満誘導性肝がんモデルで野生型マウスの癌部を用いてウエスタンブロットを行った結果、肝腫瘍部 IL-33 の発現が顕著に増加しており、しかも、そのサイズからフルサイズの IL-33 だけでなく、IL-33 の核局在シグナルの部分が切断され、細胞外でも活性を持つ small size の活性化型 IL-33 が癌部で存在することが確認された。また、IL-33 は ST2 という IL-33 のレセプターに結合し、ST2 陽性細胞を活性化することが知られている。そこで肥満誘導性肝癌モデルの腫瘍部で、ST2 陽性細胞が存在するかどうかをフローサイトメトリーの手法を用いて調べたところ、非常に興味深いことに、ST2 陽性の制御性 T 細胞 (ST2⁺Treg) が、肥満マウスの脂肪肝 (非腫瘍部・腫瘍部とも) で有意に増加していることを見出した。一方 IL-33 の発現は癌部で著しく上昇しており、癌部では IL-33 が ST2 陽性 Treg に作用している可能性が考えられた。Treg は転写因子 Foxp3 により誘導され、過度な免疫反応を抑制する機能を持つ T 細胞であるが、がん微小環境においてはがん細胞を攻撃する生体防御機構としての抗腫瘍免疫を抑制し、かえってがんの進展を促してしまうということが知られている。申請者が得た上記の知見から、肥満誘導性肝癌発症モデルで発症した肝癌部では、IL-33 により ST2 陽性 Treg が活性化し、抗腫瘍免疫を抑制し、肝癌の進展に働いている可能性があると考えた。

2. 研究の目的

上記の研究背景と予備的知見を基に、本研究では以下の点を明らかにすることを目的とする。

(1) SASP 因子を介した IL-33 のプロセッシングによる活性化を検証

通常 IL-33 は核に存在しており、組織傷害にともなうネクローシスにより放出されると考えられている。その一方で核局在シグナルが、プロテアーゼにより切断され活性化することも示唆されているが、さまざまな病態におけるプロセッシングによる IL-33 の活性化は十分に解析されていない。本研究では肝星細胞の SASP 現象で分泌される様々なプロテアーゼが SASP 因子のひとつ IL-33 を活性化する切断に関与するかどうかを検証する。

(2) IL-33-ST2 経路を介した ST2⁺Treg の活性化が抗腫瘍免疫機構を抑制するかどうか検証

本研究における肥満誘導性肝癌の肝臓には ST2 陽性の Treg の数が普通食の肝臓に比べて有意に増加していることがわかった。さらに IL-33 は腫瘍部に著しく多く存在することを確認している。また ST2 陽性 Treg は、他の研究において、腸炎や脂肪組織では IL-33 に反応して活性化し、免疫反応を抑制する作用が報告されている (Schiering et al. Nature 2014)。そこで、肥満誘導性肝癌において IL-33 による ST2 陽性 Treg の活性化が抗腫瘍免疫機構を抑制するかどうかを in vitro および in vivo で検証する。

(3) Treg 特異的 ST2 コンディショナルノックアウトマウスで腫瘍が抑制されるかどうか検証

IL-33 のレセプター ST2 は Treg のみに発現しているわけではない。そこで Treg 特異的に ST2 を欠損させたマウスにおいて、肥満誘導性肝がんの発症が減少するかどうか検証する。

(4) 肝星細胞から IL-33 が放出される分子メカニズムの解明

老化細胞から IL-33 のような SASP 因子がどのように放出されるかは解明されていなかった。そこで、肝腫瘍部から肝星細胞を単離し、そのメカニズムの解明を目指す。

3. 研究の方法

(1) SASP 因子を介した IL-33 のプロセッシングによる活性化を検証

リコンビナント・タンパクを用いた IL-33 のプロセッシング解析

フルサイズ IL-33 を大腸菌を用いて作製・精製し、候補プロテアーゼとともにインキュベートし、活性化型サイズに切断されるかどうか、ウエスタンブロッティングにて検証する。

細胞老化を誘導した培養肝星細胞における IL-33 のプロセッシング解析

マウスの肝臓から採取した初代培養肝星細胞を用いて、デオキシコール酸を細胞に投与して細胞老化を起こさせ、候補プロテアーゼの発現をウエスタンブロッティングで確認する。さらにプロテアーゼの発現により、IL-33 がプロセッシングを受けているか、また培養上清に分泌されているかどうか、ウエスタンブロッティングで確認する。また、候補プロテアーゼの阻害剤投与や、遺伝子発現ノックダウンにより、IL-33 のプロセッシングがなくなるかどうかも検討する。

(2) IL-33-ST2 経路を介した ST2⁺Treg の活性化による抗腫瘍免疫の抑制機構を検証

本研究における肥満誘導性肝がんの肝臓には ST2 陽性の Treg の数が普通食の肝臓に比べて有意に増加している。さらに IL-33 は腫瘍部に著しく多く存在することを確認している。そこで、肥満誘導性肝がんの本モデルにおいては IL-33 による ST2 陽性 Treg の活性化が抗腫瘍免疫機構を抑制し、がんを促進する可能性を調べる。手法として、免疫細胞をマウス個体から採取して培養し、IL-33 を添加して Treg の抑制活性を解析する in vitro の実験、および IL-33 をマウス個体に投与してマウス肝臓の Treg の活性を検討する in vivo の実験で検証する。

(3) Treg 特異的 ST2 のコンディショナル KO マウスで腫瘍形成抑制を検証

IL-33 のレセプター ST2 は Treg のみに発現しているわけではなく、自然リンパ球の ILC2 ほかマスト細胞等にも発現する。そこで Treg 特異的に ST2 を欠損させたマウスを入手し、肥満誘導性肝がん誘発実験を実施し、肝がん発症が減少するかどうか検証する。

(4) 肝星細胞から IL-33 が放出される分子メカニズムの解明

長期にわたる高脂肪食摂取により、肝臓にグラム陽性腸内細菌由来のリポタイコ酸が蓄積していた。単離した老化肝星細胞において、そのリポタイコ酸がトリガーとなる経路を解析する。

4. 研究成果

(1) IL-33 のプロセッシング解析

本モデルでは肝星細胞の細胞老化にともなう SASP 現象が生じ、その結果、多くのサイトカインやプロテアーゼなどのいわゆる SASP 因子が腫瘍部の肝星細胞で高発現していることを確認しており、IL-33 も SASP 因子のひとつとして高発現していると考えられる。肥満誘導性肝がんの腫瘍部で IL-33 と同時に高発現するプロテアーゼとして、あるエラスターゼが検出された。そこで、それが IL-33 のプロセッシングに関与するかどうか、リコンビナント蛋白を用いて検討したところ、IL-33 を活性化型にプロセッシングすることがわかった。

(2) IL-33-ST2 経路を介した ST2⁺Treg の活性化による抗腫瘍免疫抑制機構

マウスに IL-33 を数週間投与し、肝腫瘍数を解析したところ、優位に肝腫瘍数が増えており、IL-33 を投与した肝組織では、ST2 陽性 Treg が有意に増えていた。この結果から、IL-33 は ST2 陽性 Treg を活性化し抗腫瘍免疫が抑制されたと考えられた。

(3) Treg 特異的 ST2 ノックアウトマウスの解析

Treg 特異的に ST2 を欠損させたマウスにおいて、肝腫瘍形成数が有意に減少していた。この結果から、高脂肪食摂取による肥満関連肝がんの微小環境では、IL-33-ST2 経路を介した抗腫瘍免疫抑制ががんの進展を促すことが示唆された。

(4) 肝星細胞から IL-33 が放出される分子メカニズムの解明

長期にわたる高脂肪食摂取により、肝臓に蓄積したグラム陽性腸内細菌由来のリポタイコ酸がトリガーとなり、ガスダーミン D の N 末端切断体が細胞膜上に小孔を形成し、そこから IL-33 が放出されることを見出した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 10 件)

英文原著論文

1. Yamagishi R, Kamachi F, Nakamura M, Yamazaki S, Kamiya T, Takasugi M, Cheng Y, Nonaka Y, Yukawa-Muto Y, Thuy LTT, Harada Y, Arai T, Loo TM, Yoshimoto S, Ando T, Nakajima M, Taguchi H, Ishikawa T, Akiba H, Miyake S, Kubo M, Iwakura Y, Fukuda S, Chen WY, Kawada N, Rudensky A, Nakae S, Hara E, *Ohtani N. Gasdermin D-mediated release of IL-33 from senescent

- hepatic stellate cells promotes obesity-associated hepatocellular carcinoma. *Science Immunology* 2022, 7(72):eabl7209.
2. Cheng Y, Yamagishi R, Nonaka Y, Sato-Matsubara M, Kawada N, *Ohtani N. Non-heat-stressed method to isolate hepatic stellate cells from highly steatotic tumor-bearing liver using CD49a. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2022, 14(4):964-966.e9.
 3. Iwamoto M, Saso W, Sugiyama R, Ishii K, Ohki M, Nagamori S, Suzuki R, Aizaki H, Ryo A, Yun JH, Park SY, Ohtani N, Muramatsu M, Iwami S, Tanaka Y, Sureau C, Wakita T, *Watashi K. Epidermal growth factor receptor is a host-entry cofactor triggering hepatitis B virus internalization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019; 116:8487-8492. doi: 10.1073/pnas.1811064116.
 4. *Ohtani N, *Kawada N. Role of the Gut-Liver Axis in Liver Inflammation, Fibrosis, and Cancer: A Special Focus on the Gut Microbiota Relationship. *Hepatology Commun.* 2019; 3:456-470. doi: 10.1002/hep4.1331.
 5. Ohashi H, Nishioka K, Nakajima S, Kim S, Suzuki R, Aizaki H, Fukasawa M, Kamisuki S, Sugawara F, Ohtani N, Muramatsu M, Wakita T, *Watashi K. The aryl hydrocarbon receptor-cytochrome P450 1A1 pathway controls lipid accumulation and enhances the permissiveness for hepatitis C virus assembly. *J Biol Chem.* 2018;293:19559-19571. doi: 10.1074/jbc.RA118.005033.
 6. Takahashi A, Loo TM, Okada R, Kamachi F, Watanabe Y, Wakita M, Watanabe S, Kawamoto S, Miyata K, Barber GN, Ohtani N, *Hara E. Downregulation of cytoplasmic DNases is implicated in cytoplasmic DNA accumulation and SASP in senescent cells. *Nat Commun.* 2018;9:1249. doi: 10.1038/s41467-018-03555-8.
 7. Kaneko M, Futamura Y, Tsukuda S, Kondoh Y, Sekine T, Hirano H, Fukano K, Ohashi H, Saso W, Morishita R, Matsunaga S, Kawai F, Ryo A, Park SY, Suzuki R, Aizaki H, Ohtani N, Sureau C, Wakita T, Osada H, *Watashi K. Chemical array system, a platform to identify novel hepatitis B virus entry inhibitors targeting sodium taurocholate cotransporting polypeptide. *Sci Rep.* 2018;8:2769. doi: 10.1038/s41598-018-20987-w.
 8. Iwamoto M, Cai D, Sugiyama M, Suzuki R, Aizaki H, Ryo A, Ohtani N, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T, Guo H, *Watashi K. Functional association of cellular microtubules with viral capsid assembly supports efficient hepatitis B virus replication. *Sci Rep.* 2017;7:10620. doi: 10.1038/s41598-017-11015-4.
 9. Loo TM, Kamachi F, Watanabe Y, Yoshimoto S, Kanda H, Arai Y, Nakajima-Takagi Y, Iwama A, Koga T, Sugimoto Y, Ozawa T, Nakamura M, Kumagai M, Watashi K, Taketo MM, Aoki T, Narumiya S, Oshima M, Arita M, Hara E, *Ohtani N. Gut Microbiota Promotes Obesity-Associated Liver Cancer through PGE2-Mediated Suppression of Antitumor Immunity. *Cancer Discov.* 2017;7:522-538.
 10. *Watanabe S, Kawamoto S, Ohtani N, Hara E. Impact of senescence-associated secretory phenotype and its potential as a therapeutic target for senescence-associated diseases. *Cancer Sci.* 2017;108:563-569. doi: 10.1111/cas.13184. Review

その他、日本語総説（査読なし）18件（記載省略）

〔学会発表〕（計47件）

招待講演（国際）

1. Naoko Ohtani Obesity-induced gut microbiome and liver cancer ~ The suppression mechanism of anti-tumor immunity ~ Cancer Panel Meeting (U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program) 2019.2.28.(Hanoi, Vietnam)
2. Naoko Ohtani Obesity-induced gut microbiome and liver cancer. U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP) 21st International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim (EID) 2019. 2. 27. (Hanoi, Vietnam)
3. Naoko Ohtani The Role of SASP and Anti-tumor Immunity in Tumor-microenvironment of Obesity-associated liver cancer. Australia Japan Medical Research Symposium 2018. 9. 11 (Osaka, Japan)
4. Naoko Ohtani The role and the mechanism of SASP in tumor micro-environment of obesity-associated liver cancer. The 37th Sapporo International Cancer Symposium - Deciphering the complexity of cancer microenvironment - 2018. 7.19. (Sapporo, Japan)
5. Naoko Ohtani The Role of SASP and Anti-tumor Immunity in Tumor-microenvironment of Obesity-associated liver cancer. The 45th Naito Conference Immunological and Molecular Bases for Cancer Immunotherapy 2018. 6.27. (Sapporo, Japan)
6. Naoko Ohtani The Role of SASP in Tumor Microenvironment of Obesity-associated Liver Cancer. The 48th International Symposium of The Princess Takamatsu Cancer Research Fund 2017.11. 9. (Tokyo, Japan)

7. Naoko Ohtani Gut Microbiota Promotes Obesity-associated Liver Cancer through PGE2 mediated Suppression of Antitumor Immunity. International Symposium on Imaging Frontier (ISIF2017) 2017.7.9. (Tokyo, Japan)
8. Naoko Ohtani Gut Microbiota Promotes Obesity-associated Liver Cancer Development: a collaborative role of lipoteichoic acid and deoxycholic acid. The 4th JSGE International Topic Conference 2017. 4.21. (Tokyo, Japan)
9. Naoko Ohtani The role of gut microbiota for obesity-associated liver cancer progression. International Symposium of the Center for Animal Disease Models 2016 -Metabolic disease and Aging- 2016.7.16 (Tokyo, Japan)
10. Naoko Ohtani The role of gut microbiota for obesity-induced liver cancer development. RIKEN IMS-JSI International Symposium on Immunology 2016 Immune homeostasis and diseases 2016.6.16 (Yokohama, Japan)
11. Naoko Ohtani The mechanism of obesity-induced liver cancer development through gut microbial components and metabolites. Bridging Biomedical Worlds meeting, Frontiers in Human Microbiota Symbiotic Interactions, 2016.05.24 (Hong Kong, China)
12. Naoko Ohtani The Mechanism of Obesity-associated Liver Carcinogenesis: a co-operation between gut microbial metabolites and lipid. The International Liver Congress, EASL 2016.04.14 (Barcelona Spain)

招待講演 (国内)

1. Naoko Ohtani, Tze Mun Loo, Fumitaka Kamachi. The role of gut microbial metabolites in obesity-associated liver cancer development via gut liver axis 第41回 日本分子生物学会 シンポジウム がん悪性化におけるステムネスと代謝 (横浜) 2018.11.29.
2. 大谷直子 腸肝軸を介した腸内細菌由来デオキシコール酸による肝がん進展機構 第12回メタボロームシンポジウム Session 2 エピメタボライツ・オンコメタボライツ 2018.10.17
3. 大谷直子 細胞老化とSASP その誘導機構と生体における役割 第29回フォーラム・イン・ドージン 細胞と個体の老化生物学 ~科学は不老長寿に迫れるか~ 2018.11.22.
4. 大谷直子 腸肝軸と肝疾患: 腸内細菌関連因子による肝がんの進展機構 第25回日本脈圧亢進症学会総会 第20回肝不全治療研究会 合同シンポジウム 分子病態解明に基づく肝不全の治療: 脳腸肝などの臓器相関を中心に 2018.9.20.
5. 大谷直子 The yin and yang role of cellular senescence in cancer development) 第77回日本癌学会総会 Women scientists in cancer research (WSCR symposia) 2018.09.28
6. 大谷直子, 蒲池史卓 Senescence-associated secretory phenotype(SASP) in tumor microenvironment promotes liver cancer 第77回日本癌学会総会 Symposium Cancer and cellular senescence signaling 2018.9.28
7. 大谷直子 肥満関連腸内細菌代謝物による肝がんの促進 第39回日本炎症・再生医学会シンポジウム 7 腸内微生物を用いた治療戦略の新展開 2018.7.12.
8. 大谷直子 肥満による肝がん促進機構 ~腸内細菌代謝物によるがん微小環境の変化~ 平成30年度 文部科学省 科学研究費 新学術領域研究「学術研究支援基盤形成」 生命科学4プラットフォーム 成果シンポジウム 2018.6.5.
9. 大谷直子 肥満関連腸内細菌による肝がんの進展機構 ~がん微小環境の変化に着目して~ 千葉大学リーディング研究育成プログラム 第3回免疫希少・難治性疾患に対する革新的治療創生研究シンポジウム 2018.3.10.
10. 大谷直子 腸内細菌由来リガンドとTLR シグナルによる PGE2 の生成と肝癌の進展 第11回メタボロームシンポジウム セッション: 医薬分野 2017.11.14.
11. 大谷直子 腸肝軸と肝がん ~腸内細菌代謝物デオキシコール酸による肝がんの進展機構~ 第39回胆汁酸研究会 シンポジウム 胆汁酸代謝と腸内細菌 2017.11.11.
12. Naoko Ohtani, Tze Mun Loo, Fumitaka Kamachi Obesity-associated gut microbiota and cancer development The 76th Annual meeting of JCA (Japanese Cancer Association) Symposium 8 Environmental carcinogenesis and cancer risk assessment 2017.9.28
13. 大谷直子 Gut-Liver axis ~腸内細菌代謝物による肝癌の進展機構~ 第27回日本病態生理学会大会 シンポジウム 2017.8.19
14. 大谷直子 がん微小環境の細胞老化随伴分泌現象による肥満誘導性肝がんの促進機構 第38回日本炎症・再生医学会 シンポジウム3 炎症と老化 2017.7.18
15. 大谷直子 TLR シグナルによる脂質代謝物の生成と肝がんの促進 第5回がん代謝研究会 in 札幌 2017. 7.13
16. 大谷直子 細胞老化・SASP: その誘導機構と生体における役割 第44回日本毒性学会 学術年会 シンポジウム7 ストレスバイオロジーから分子毒性学への展開 2017. 7.10
17. 大谷直子 腸内細菌メタボライトによる細胞老化・SASP の誘導と病態 第17回抗加齢学会 シンポジウム 老化の多様性とその代謝特性 2017. 6. 2.

18. 大谷直子 細胞老化・SASP とその生体における役割 日本放射線影響学会 第 59 回大会シンポジウム 低線量(率)放射線生物影響の課題への分子生物学的アプローチ 2016.10.28
19. Tze Mun Loo and Naoko Ohtani Cooperative role of gut microbial components and metabolites in obesity-associated liver cancer development The 75th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (日本癌学会総会) Symposium 10 Therapeutic vulnerability in infection/inflammation-associated cancer 2016.10.7
20. 羅 智文、蒲池史卓、渡辺喜洋、大谷直子 肥満誘導性の腸内細菌代謝物による肝星細胞の細胞老化・SASP と肝がんの促進 第 39 回日本分子生物学会年会 シンポジウム 臓器老化による臓器間ネットワークの破綻を探る 2016.12. 2
21. 大谷直子 肥満により増加する腸内細菌による肝がん進展メカニズム 第 16 回日本抗加齢医学会総会シンポジウム 腸内フローラの臨床への展開 2016.6.12.
22. 大谷直子 細胞老化の誘導メカニズムとその生体内における役割 日本生化学会東北支部 第 82 回例会・シンポジウム(弘前) 2016.5.21.
23. 大谷直子 肥満による肝がん促進機構 ~腸内細菌代謝物の関与~ 第 11 回日本実験動物学会総会、シンポジウム 腸内細菌による生体恒常性維持 ~腸内細菌が引き起こす疾患~ (川崎) 2016.5.18.
24. Naoko Ohtani Cellular Senescence and Tissue regeneration. 3rd ICRS Summit - Kyoto, Japan 2016, 2016.4.10 Kyoto Japan, 2016.04.10

その他の学会発表(招待講演以外)

国際学会 2 件 国内学会 9 件

〔図書〕(計 1 件)

1. 消化器疾患の最新医療

編集主幹 編集主幹: 井廻道夫、幕内雅敏、下瀬川徹、荒川哲男 編集顧問 田尻久雄

分担執筆 大谷直子(トピックス:「腸内細菌と消化器がん」p.31-34)

出版社 寺田国際事務所/先端医療技術研究所 2018.8.31 出版 総ページ数 485 頁

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: Use of EP4 receptor antagonists for the treatment of NASH-associated liver cancer

発明者: Naoko OHTANI, Fumitaka KAMACHI, Tze Mun LOO, Shinichi KOIZUMI, Takako OKUMURA

権利者: 出願人 AskAt Inc 4-37-2 Hirojihonmachi, Showa-ku, Nagoya, Aichi 466-0842 Japan

種類: 特許権

番号: 出願番号 New U.S. Patent Application No. 15/343,999

出願日: 2016 年 11 月 4 日

国内外の別: 国外

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 蒲池 史卓

ローマ字氏名: KAMACHI Fumitaka

所属研究機関名: 大阪市立大学

部局名: 大学院医学研究科

職名: 講師

研究者番号(8 桁): 00747800