

令和 3 年 8 月 18 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02798

研究課題名(和文)細胞環境がもたらす代謝リプログラミングの解明に基づく肝発癌増殖進展の制御

研究課題名(英文) Analysis of metabolic reprogramming induced by cellular environment and its application to control hepato-carcinogenesis

研究代表者

佐々木 裕 (SASAKI, YUTAKA)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・名誉教授

研究者番号：70235282

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：肝癌細胞は外部環境としての分子標的治療薬ソラフェニブ(SFN)刺激に対応して、転写因子SREBP1Cの発現を増強し脂肪合成の促進とコレステロールの蓄積を行う共に、標的分子の1つであるClusterin(CLU)の発現を上昇させることでSFN薬剤耐性を獲得することを明らかにした。さらに血清CLU値の治療開始前後の変化率からSFN治療効果の早期予測が可能であった。

一方、高脂肪環境、あるいはSFN治療や肝癌組織の増大によりもたらされる低酸素状況に対応してヒストン脱メチル化酵素LSD1ならびにLSD2は活性化し、糖代謝や脂質代謝を変化させることで肝癌細胞の増殖進展に関与することが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

低酸素環境、分子標的治療薬存在下などの細胞環境に肝癌細胞は適応し、代謝リプログラミングとして細胞内の代謝を変化させ、さらに治療抵抗性を獲得して増殖進展を続ける。そこで本研究では、さまざまな細胞環境下で誘導されるエピゲノム制御分子(遺伝子発現を調節する分子)とそれによりもたらされる代謝変化を明らかにしたことで、代謝リプログラミングの制御を介した新たな治療法に発展することが期待される。さらに分子標的治療薬が代謝リプログラミングを介して誘導する治療抵抗性分子を同定し、治療効果の早期予測血清マーカーとしての有用性を証明したため、今後、肝癌の治療法選択に応用される可能性がある。

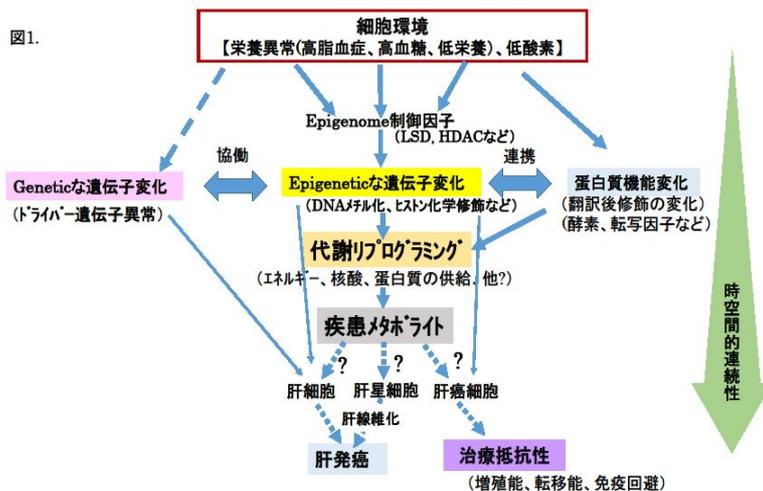
研究成果の概要(英文)：When gene expression in response to Sorafenib (SFN), a molecular target agent for HCCs, was compared between HepG2 cells and HepG2-SFN resistant cells (HepG2-SR), genes in the metabolism of lipids were significantly enriched in both cell lines, whereas gene expressions by SREBP1C were significantly enhanced in HepG2-SR cells. Clusterin (CLU), one of the target genes of SREBP1C, was up-regulated in HepG2-SR cells and knock-down with siRNA enhanced SFN treatment response, suggesting that CLU might play a role in SFN resistance. In addition, an increase in serum CLU level one month after SFN treatment initiation was significantly associated with shorter PFS in the HCC patients, indicating that serum CLU might be a potential biomarker for early prediction of SFN response. On the other hand, hypoxia or high fat microenvironment enhanced expression of LSD1 and LSD2, histone demethylase, in hepatoma cell lines, leading to lipid and carbohydrate reprogramming required for cancer cell growth.

研究分野：消化器内科学

キーワード：肝癌 細胞環境 代謝リプログラミング 治療抵抗性 分子標的治療薬 効果予測マーカー エピジェネティクス オミクス解析

1. 研究開始当初の背景

- 近年、高血糖や高脂血症を基礎疾患にした非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)が本邦の非B非C肝癌の原因としても注目されており、その分子機構では異常な栄養環境が肝細胞の代謝を変化させ、代謝産物などの作用と相まって肝発癌に関与することが想定される。
- 一方、癌細胞がその生物学的特性を發揮し増殖進展するためには、十分なエネルギーと蛋白質、脂質、核酸など高分子化合物の確保が必須である。それを支えるために癌細胞では細胞環境に適応しつつ、糖代謝、脂質代謝、アミノ酸代謝、エネルギー代謝で代謝リプログラミングが行われている (Cell Death & Disease 2012, Frontiers in Immunology 2016)。
- 我々の先行実験として、オレイン酸負荷肝癌細胞株の cell lysate を 2 次元電気泳動後に転写因子 HNF4 抗体でウイスタンブロットを行うと、負荷前に認められたスポットに加え、負荷により分子量、移動度の異なるスポットが新たに検出され、脂肪負荷で HNF4 の翻訳後修飾が変化することが明らかになった。翻訳後修飾の変化は蛋白質機能を修飾することから、栄養環境が翻訳後修飾を介して代謝系に変化を与える可能性が示された。
- 一方、連携研究者中尾光善教授との共同研究から、高脂肪食投与マウスにて発現が亢進するエピゲノム制御因子ヒストン脱メチル化酵素 LSD2 (Lysine-specific demethylase 2) が、脂肪代謝関連遺伝子の発現を制御して肝細胞への脂肪酸の取り込みを抑え、脂肪毒性による細胞障害の回避に働くことを報告した (Nagaoka, Sasaki, Nakao, et al. Mol Cell Biol 2015)。もとよりクロマチンを修飾する酵素は栄養由来の代謝物を基質や補酵素として利用することから、異常な栄養環境はエピゲノム制御機構を変化させる可能性がある。
- 以上の先行結果から、異常な栄養環境は翻訳後修飾による蛋白質機能制御とエピゲノム制御因子の発現変化の両面から、代謝リプログラミングを誘導することが示唆された。



2. 研究の目的

異常な栄養環境、低酸素環境、分子標的治療薬

存在下などの細胞環境が、いかなる代謝リプログラミングをもたらす肝発癌や増殖進展に寄与するかを、肝細胞株や肝癌細胞を対象に、遺伝子・蛋白質発現の網羅的解析、翻訳後修飾による蛋白質機能解析ならびに代謝産物メタボローム解析を融合的に行い、最先端ハイオンフォメイクスを導入したマルチオミクス解析を用いて明らかにする。最終的に代謝リプログラミングの制御を包括した肝発癌予防や治療成績の向上を目指す (図1)。

3. 研究の方法

ヒト肝癌細胞株を様々な細胞環境 (分子標的治療薬存在下、低酸素環境、高脂肪環境) で培養した後回収し、RNA を抽出後トランスクリプトーム解析に供する。また質量分析法にて細胞内代謝産物 (メタボライト) を網羅的に定量する (メタボローム解析)。コントロールと比較し有意に細胞内含量が増加するメタボライトを、細胞環境応答性メタボライトとして絞り込み、代謝リプログラミングの表現型として、細胞内 ATP 濃度、酸素消

費速度(OCR)、細胞増殖速度、細胞死を確認する。さらにハイオインフォマティクス手法の1つである Gene Set Enrichment Analysis (GSEA)を用いて、トランスクリプトーム解析とメタボローム解析と統合することで代謝リプログラミングに関連する遺伝子群を同定したうえで、siRNA (small interfering RNA)を用いた knock down 実験により代謝リプログラミングの責任分子を同定する。

一方、各種分子標的治療薬の効果予測のために、治療前と開始後早期のヒト pair 血清をプロテオーム解析ならびに ELISA に供し、有意に発現が変動する血清蛋白質群の中から、統計学的手法で治療効果予測に有用な血清蛋白質を抽出する。さらに分子標的治療薬抵抗性肝癌細胞株を作成し、分子標的治療薬刺激下での細胞内の蛋白質発現・遺伝子発現を網羅的に解析し、治療効果予測に有用な血清蛋白質との対比を行うことで、分子標的治療薬によりもたらされる「代謝リプログラミング」と治療抵抗性の関連を解明し、治療抵抗性を克服するための新たな治療標的分子を同定する。

さらに細胞環境による epigenetic な遺伝子変化が代謝リプログラミングに関与する事を明らかにするために、先行研究で栄養環境により変動したエピゲノム制御因子ヒストン脱メチル化酵素 LSD2 (Lysine-specific demethylase 2) に焦点を当て、肝癌細胞株 HepG2 細胞において siRNA でヒト LSD2 の発現をノックダウン (KD) し、トランスクリプトーム解析を行う。さらに LSD2-KD による代謝特性の変化の特徴をとらえるために、キャピラリー電気泳動飛行時間質量分析と液体クロマトグラフィー飛行時間質量分析の2種類の移動相と質量分析法を組み合わせ、細胞内の多種類の代謝物を網羅的に定量することで、バイアスを軽減した代謝物プロファイリングを実施する。最終的には、LSD2 をはじめとしたエピゲノム制御分子が、様々な細胞環境による代謝リプログラミングをどのように担うかを解明する。

4. 研究成果

I. 細胞環境としての分子標的治療薬による代謝リプログラミングとその制御

分子標的治療薬ソラフェニブ (SFN) がもたらす肝癌細胞の代謝リプログラミング

低濃度 SFN 培養により作成した SFN 耐性ヒト肝癌細胞株 (以下、SFN 耐性株) を用い、SFN 刺激による遺伝子発現の変化をトランスクリプトーム解析にて親株 (感受性株) と比較検討した。さらにハイオインフォマティクス手法の1つである Gene Set Enrichment Analysis (GSEA)を用いて、細胞内代謝物のメタボローム解析と統合した結果、メチオン回路とリ脂質合成の鍵遺伝子の発現上昇ならびに関連代謝物サルコシンの増加を明らかにした。サルコシンは前立腺癌の進行に関与するという報告もあり (Sreekumar A, Nature, 2009)、肝癌細胞の治療抵抗性機構の一翼を担う可能性が示された。

加えて、SFN 耐性株においては転写因子 SREBP1c の標的遺伝子群の有意な発現変化が認められた。そこで標的遺伝子の1つである Clusterin (CLU) に焦点を当てた。その理由としては、下記のごとく、並行研究で CLU が SFN 治療の早期効果予測マーカーとして有用であることを見出したためである。

SFN 治療効果の早期予測を可能とする血清バイオマーカーとしての CLU の有用性

2008年6月から2015年2月までに熊本大学医学部附属病院消化器内科でSFNを投与した進行肝細胞癌患者(106例)を対象に、治療効果を投与開始3ヶ月後のmRECISTにより判定し、Responder群(R群:CR/PR/SD)、Non responder群(NR群:PD)に分類した。その後、両群より無作為に抽出したそれぞれ5症例のpair血清(治療前、開始後1か月)を用いてproteome解析を行い、治療前と開始後1か月での蛋白質濃度の変化が両群間で有意差がある20種類の候補蛋白質を抽出した。さらに各群より18症例(derivation cohort)を無作為に抽出してELISAを用いて蛋白質量の変化を解析し、候補蛋白質として最終的にClusterin (CLU)、VCAM1、CRELD2の3種類に絞り込んだ。次に臨床検査値、患者背景因子を加えて多変量解析を行ったところ、CLU、VCAM1、AFPがNRの寄与因子として抽出された。それぞれの寄与因子について線形回帰分析を行い、ROC曲線を用いて設定したカットオフ値を寄

与因子が超えた場合、それぞれ+1点として計算し合計点を NR-index と定義し、0-1点を低リスク群、2-3点を高リスク群に分類した。その結果、NR のオッズ比は 40.0 ($P < 0.001$) となり、全生存率 (OS)、PFS についても高リスク群が有意に短かった ($HR=1.694, P=0.004$ / $HR=1.990, P < 0.001$)。さらに validation cohort として肝細胞癌患者 24 例を対象に NR-index を算出したところ、NR のオッズ比は 45.0 ($P=0.001$) で PFS も有意に短く ($HR=3.784, P=0.006$)、NR-index の妥当性が確認された。

一方、CLU の単独の変化量に焦点を当てると、治療開始後に NR 群では CLU 血中濃度が上昇し、R 群では低下していた。また CLU 上昇群は低下群より有意に無増悪生存率 (PFS) が短かった (ハザード比 (HR)=2.97, $P=0.002$)。

このように、血清中の CLU 濃度の変化、ならびに CLU に関連した NR-index を用いて、SFN の治療効果を早期に予測できることが示唆された。

細胞環境である SFN に対する治療抵抗性の一翼を担う CLU

血清に存在する分泌型 CLU は抗アポトーシス作用のあるシヤペロン蛋白の 1 つである。体内に広く分布し、癌や神経変性疾患を含む多くの疾患との関わりが明らかになっている。

上述の SFN 耐性株では、親株(感受性株)と比して SFN 刺激により有意に CLU の発現が上昇した。一方、siRNA にて CLU の発現を抑制すると SFN に対する感受性が回復したことより、CLU が SFN 耐性の一翼を担うことが示された。次に CLU 発現上昇のメカニズムを解析した。これまでの報告では PI3K/AKT 経路や mTOR/SREBP1c 系による発現制御が報告されている。SFN は腫瘍細胞の増殖に関与する MAP キナーゼ経路の Raf キナーゼを阻害するが、その一方で生存シグナルである PI3K/AKT 経路が代償的に活性化することが言われており、SFN 耐性株では SFN 刺激下では AKT の活性化が確認された。さらに細胞内エネルギーが生存シグナル PI3K-Akt-mTOR 経路を介して調節する遺伝子発現が、SFN 耐性株においては SFN 感受性株に比して変化していることを見出した。即ち、SFN 刺激により細胞内エネルギー (ADP/ATP, AMP/ATP) 比が低下しエネルギーセンサーでもある mTOR 系が不活性化されることが予想されたが、SFN 耐性株ではむしろ mTOR は活性化されており、そのような細胞情報伝達の変化がその下流の sREBP1c の発現を介して CLU の発現を増強していることが明らかになった。さらに PI3K と mTOR の両者の阻害剤である BEZ235 を投与すると、SFN 耐性株における CLU の発現は低下すると共に細胞増殖が抑制され、SFN の治療効果は増強した。最後に siRNA を用いて SREBP1c を knock-down すると、CLU の発現が低下し、SFN による細胞増殖抑制と細胞死の増強が確認された。

以上の結果を統合すると、分子標的治療薬 SFN に対応した肝癌細胞代謝リプログラミングとして、脂肪酸・中性脂肪合成系遺伝子群の発現を調節する転写因子 SREBP1c が lipogenesis の促進とそれに伴うエネルギーの蓄積に働くと共に、標的遺伝子の 1 つである Clusterin (CLU) の発現を介して、SFN 薬剤耐性獲得の一翼を担うことが示された。

II. 異常な細胞環境における代謝リプログラミング

低酸素環境での代謝リプログラミング

SFN の有する血管新生抑制効果は癌組織に低酸素を惹起すること、また一般に腫瘍が増大すると腫瘍内部が低酸素環境になることから、低酸素環境における肝癌細胞の代謝リプログラミングを解析した。具体的には、三次元培養により作成したヒト肝癌細胞スフェロイドを低酸素下で培養すると、糖代謝や脂質代謝に関与するヒストン脱メチル化酵素である LSD1 ならびに LSD2 の mRNA 発現増加を認められた。一方、前述の SFN 耐性肝癌細胞株を用いると低酸素負荷による LSD1/LSD2 の発現上昇を認めず、SFN 耐性獲得に伴い代謝リプログラミングが変化することが示唆された。

高脂肪環境での代謝リプログラミング

高脂肪食投与マウスでは前述の LSD2 の発現が亢進していることから、HepG2 細胞にて LSD2 をノックダウン(KD)させてハイオンフォメテイクな解析を行った。その結果、コントロールに比し LSD2-KD で 1.5 倍以上変化した 1,362 フローブを見出し、有意差をもって発現が上昇した遺伝子の多くは、“脂質およびリタンパク質の代謝”に関連する遺伝子群に属することが示された。実際に定量的リアルタイム PCR では、脂肪酸輸送体 CD36 をはじめとした脂質代謝に関連する重要な調節因子は LSD2-KD にて有意に転写が上昇することが確認された。

さらに脂肪酸に蛍光色素を結合させた試薬を用いて脂肪酸の取り込み量を調べると、LSD2-KD により細胞内の脂肪酸の取り込みが有意に増加していたことより、LSD2 は脂肪酸の取り込みを抑制していることが示唆された。これらの結果を合わせると、LSD2 は脂肪酸の細胞内への流入を抑え、脂質代謝を抑制していることが示された。

加えて肝癌細胞における LSD1/2 の役割を調べるために、ノックアウト(KO)マウスを準備した。LSD1 KO マウスは胎生致死のため、LSD2 KO マウスを準備し高脂肪食負荷にて体重の推移を調べたところ、野生型マウスに比べて体重増加は抑制された。加えて LSD2 KO マウス肝の cDNA マイクロアレイを行い、脂肪酸・脂質代謝に関わる遺伝子群の発現上昇を確認した。

LSD2 の制御には生存シグナル PI3K-Akt-mTOR 経路の下流に存在する転写因子 SREBP-1c が関与するという preliminary なデータを我々は得ており、また低酸素環境で活性化する転写因子 HIF-1 が SREBP1c を制御するとの報告も合わせると、細胞環境に対応して肝癌細胞ではさまざまな転写制御が時空間的に変動し、代謝プログラミングをもたらしている可能性が考えられた。

まとめ

低酸素環境、高脂肪環境、分子標的治療薬等の様々な細胞環境は、代謝プログラミングを介して肝癌組織の増殖進展に関与することが示され、本研究の成果はエピゲノム制御機構を介した新しい肝癌の治療法の開発につながる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計38件（うち査読付論文 38件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Takayuki Tokunaga, Katsuya Nagaoka, Takehisa Watanabe, Yutaka Sasaki, et al.	4. 巻 26
2. 論文標題 Modified albumin; bilirubin grade to predict eligibility for second line therapies at progression on sorafenib therapy in hepatocellular carcinoma patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 922, 932
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-020-01835-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 2. Yuichiro Arima, Takehisa Watanabe, Katsuya Nagaoka, Kenichi Tsujita, et al.	4. 巻 3
2. 論文標題 Murine neonatal ketogenesis preserves mitochondrial energetics by preventing protein hyperacetylation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Metabolism	6. 最初と最後の頁 196, 210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42255-021-00342-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tomoaki Inazumi, Takehisa Watanabe, Yutaka Sasaki, Yukihiro Sugimoto, et al.	4. 巻 33
2. 論文標題 Prostaglandin E2-EP4 Axis Promotes Lipolysis and Fibrosis in Adipose Tissue Leading to Ectopic Fat Deposition and Insulin Resistance.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1, 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.108265	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nagaoka K, Wands JR, Huang CK, et al.	4. 巻 66
2. 論文標題 Targeting Aspartate Beta-Hydroxylase with the Small Molecule Inhibitor MO-I-1182 Suppresses Cholangiocarcinoma Metastasis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Dig Dis Sci	6. 最初と最後の頁 1000, 1089
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10620-020-06330-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kentaro Oniki, Takehisa Watanabe, Hirofumi Kai, and Tsuyoshi Shuto, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Melinjo seed extract increases adiponectin multimerization in physiological and pathological conditions.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Report	6. 最初と最後の頁 4313, 4313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-61148-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takase R, Nagaoka K, Nakao M, et al.	4. 巻 33
2. 論文標題 Lysine-specific demethylase-2 is distinctively involved in brown and beige adipogenic differentiation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 5300, 5311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201801422rr	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ji C, Nagaoka K, Wands JR, et al.	4. 巻 32
2. 論文標題 Chronic ethanol-mediated hepatocyte apoptosis links to decreased TET1 and 5-hydroxymethylcytosine formation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 1824, 1835
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201800736r	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Anan K, Nagaoka K, Nakao M, et al.	4. 巻 7
2. 論文標題 LSD1 mediates metabolic reprogramming by glucocorticoids during myogenic differentiation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Res.	6. 最初と最後の頁 384, 393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gky234	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oniki K, Watanabe T, Nagaoka K, Saruwatari J, et al.	4. 巻 7
2. 論文標題 Modeling of the weight status and risk of non-alcoholic fatty liver disease in elderly individuals: The potential impact of the DsbA-L polymorphism on the weight status.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol	6. 最初と最後の頁 384, 393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/psp4.12292.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi D, Araki N.	4. 巻 1
2. 論文標題 Data for quantitative proteome analyses of tumor suppressor gene NF1-deficient PC12 cells during NGF induced neural differentiation using iTRAQ.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Proteome Data and Methods	6. 最初と最後の頁 2, 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14889/jpdm.2020.0002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Atit Silsirivanit, Araki N, et al.	4. 巻 510
2. 論文標題 Multi-serum glycomarkers improves the diagnosis and prognostic prediction of cholangiocarcinoma .	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 142, 149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2020.07.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mayumi Hirayama, Araki N, et al.	4. 巻 31
2. 論文標題 FTO Demethylates Cyclin D1 mRNA and Controls Cell-Cycle Progression.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell reports	6. 最初と最後の頁 10764,10764
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.03.02	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Datarya M, Araki N, et al.	4. 巻 30
2. 論文標題 The O-GalNAcylating enzyme GALNT5 mediates carcinogenesis and progression of cholangiocarcinoma via activation of AKT/ERK signaling.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Glycobiology	6. 最初と最後の頁 312, 324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/glycob/cwz098	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawabata Y, Iijima H, Fujimoto J, et al.	4. 巻 49
2. 論文標題 Intraoperative ultrasound elastography is useful for determining the pancreatic texture and predicting pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pancreas	6. 最初と最後の頁 799, 805
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/mpa.0000000000001576	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sudo M, Hatano E, Fujimoto J, et al.	4. 巻 54
2. 論文標題 Blocked of tumor necrosis factor by etanercept prevents postoperative adhesion formation in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Physiol Biochem	6. 最初と最後の頁 1041, 1053
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.33594/000000286 PMID: 33053302	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shono T, Naoe H, Sasaki Y et al.	4. 巻 32
2. 論文標題 Risk stratification of advanced colorectal neoplasia after baseline colonoscopy: a cohort study of 17 Japanese community practices.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Digestive Endoscopy	6. 最初と最後の頁 106, 113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/den.13516	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamasaki A, Sasaki Y, Fujisaki J, et al.	4. 巻 35
2. 論文標題 Endoscopic and clinicopathological features of superficial Barrett's esophageal adenocarcinoma - With special reference to difference derived from Short-segment versus Long-segment Barrett's esophagus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gastro Hepatol	6. 最初と最後の頁 211, 217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14827	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tateyama M, Naoe H, Nagaoka K, Watanabe T, Sasaki Y, Tanaka Y, et al.	4. 巻 20
2. 論文標題 Loss of skeletal muscle mass affects the incidence of minimal hepatic encephalopathy: A case control study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1, 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12876-020-01501-x.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Bai X, Nagaoka K, Huang CK, et al.	4. 巻 73
2. 論文標題 TET1 promotes malignant progression of cholangiocarcinoma with IDH1 wild type	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 1747, 1763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.31486.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nagaoka K, Mulla J, Huang, CK, et al.	4. 巻 4
2. 論文標題 The metabolite, alpha-ketoglutarate inhibits non-alcoholic fatty liver disease progression by targeting lipid metabolism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Liver Research	6. 最初と最後の頁 94, 100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.livers.2020.04.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Arima Y, Watanabe T, Nagaoka K, Tsujita K, et al.	4. 巻 3
2. 論文標題 Murine neonatal ketogenesis preserves mitochondrial energetics by preventing protein hyperacetylation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Metabolism	6. 最初と最後の頁 196, 210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42255-021-00342-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kudo Masatoshi, Sasaki Yutaka, Arai Yasuaki, et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 Objective Response by mRECIST Is an Independent Prognostic Factor for Overall Survival in Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib in the SILIUS Trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Liver Cancer	6. 最初と最後の頁 505, 519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000503032	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakano Masahito, Koga Hironori, Sasaki Yutaka, Torimura Takuji, et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 Predictors of hepatocellular carcinoma recurrence associated with the use of direct acting antiviral agent therapy for hepatitis C virus after curative treatment: A prospective multicenter cohort study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 2646, 2653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.2061	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ide Tatsuya, Koga Hironori, Sasaki Yutaka, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Direct-acting antiviral agents do not increase the incidence of hepatocellular carcinoma development: a prospective, multicenter study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatology International	6. 最初と最後の頁 293,301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12072-019-09939-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tateishi Ryosuke, Sasaki Yutaka, Koike Kazuhiko, et al.	4. 巻 54
2. 論文標題 A nationwide survey on non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: 2011?2015 update	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 367, 376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-018-1532-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Minayoshi Yuki, Sasaki Yutaka, Maruyama Toru, et al.	4. 巻 25
2. 論文標題 Development of Kupffer cell targeting type-I interferon for the treatment of hepatitis via inducing anti-inflammatory and immunomodulatory actions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Drug Delivery	6. 最初と最後の頁 1067, 1077
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10717544.2018.1464083	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kudo Masatoshi, Ueshima Kazuomi, Sasaki Yutaka, et al.	4. 巻 3
2. 論文標題 Sorafenib plus low-dose cisplatin and fluorouracil hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma (SILIUS): a randomised, open label, phase 3 trial	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Lancet Gastroenterology & Hepatology	6. 最初と最後の頁 424, 432
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2468-1253(18)30078-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kobayashi D, Araki N, et al.	4. 巻 18
2. 論文標題 Identification of a Specific Translational Machinery via TCTP-EF1A2 Interaction Regulating NF1-associated Tumor Growth by Affinity Purification and Data-independent Mass Spectrometry Acquisition (AP-DIA).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular & cellular proteomics	6. 最初と最後の頁 245, 262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/mcp.RA118.001014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Moriya Y, Araki N, Ishihama Y, et al.	4. 巻 47
2. 論文標題 The jPOST environment: an integrated proteomics data repository and database.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nucl Acids Res	6. 最初と最後の頁 D1218, D1224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gky899.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hasegawa K, Iijima H, Fujimoto J, et al.	4. 巻 49
2. 論文標題 Proposed model for the prediction of intrahepatic covalently closed circular DNA level in patients with chronic hepatitis B.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatol Res	6. 最初と最後の頁 271, 283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13280	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoh T. Hatano E, Fujimoto J, et al.	4. 巻 25
2. 論文標題 Serum nardilysin, a surrogate marker for epithelial-mesenchymal transition, predicts prognosis of intrahepatic cholangiocarcinoma after surgical resection.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Cancer Res	6. 最初と最後の頁 619, 628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-18-0124	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uyama N, Tsutsui H, Fujimoto J, et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 Anti-interleukin-6 receptor antibody treatment ameliorates postoperative adhesion formation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Reports	6. 最初と最後の頁 17558, 17558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-54175-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukuda M, Araki N, Yamagata K, et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 SIRT7 has a critical role in bone formation by regulating lysine acylation of SP7/Osterix. Nature Communications	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2833,2847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-05187-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito N, Araki N, Ohta K, et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 Ribosome Incorporation into Somatic Cells Promotes Reprogramming towards Multipotency.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1634,1634
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-20057-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saentaweek W, Araki N, et al.	4. 巻 477
2. 論文標題 Clinical significance of GaINAcylated glycans in cholangiocarcinoma: Values for diagnosis and prognosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 66,71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2017.12.005.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura I, Hatano E, Fujimoto J, et al.	4. 巻 59
2. 論文標題 Impaired value in 99m Tc-GSA scintigraphy is an independent risk factor for post-hepatectomy liver failure in patients with hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Surgical Research	6. 最初と最後の頁 12,22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000484044	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi N, Iijima H, Fujimoto J, et al.	4. 巻 30
2. 論文標題 Changes in liver stiffness and steatosis among patients with hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Gastroenterol Hepatol	6. 最初と最後の頁 546,551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MEG.0000000000001106	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kondo R, Iijima H, Fujimoto J, et al.	4. 巻 48
2. 論文標題 Pathological findings that contribute to tissue stiffness in the spleen of liver cirrhosis patients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hepatol Res	6. 最初と最後の頁 1000,1007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13195	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計15件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Hideaki Naoe, Takehisa Watanabe, Katsuya Nagaoka, Nahoko Fujimoto, Norie Araki, Jiro Fujimoto, Motohiko Tanaka and Yutaka Sasaki
2. 発表標題 MULTI-OMICS ANALYSES IDENTIFY NUCLEOPHOSMIN AS A KEY REGULATOR OF APOPTOSIS RESISTANCE IN HUMAN HEPATOCELLULAR CARCINOMA
3. 学会等名 The Liver Meeting 2019 - AASLD (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takayuki Tokunaga, Motohiko Tanaka, Kentaro Tanaka, Satoshi Narahara, Yoko Yoshimaru, Tekeshi Kawasaki, Katsuya Nagaoka, Takehisa Watanabe, Masakuni Tateyama and Yutaka Sasaki
2. 発表標題 OPTIMAL STRATEGY OF SWITCHING FROM TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION TO MOLECULAR TARGETED THERAPY FOR PATIENTS WITH UNRESECTABLE HEPATOCELLULAR CARCINOMA
3. 学会等名 The Liver Meeting 2019 - AASLD (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	Satoshi Narahara, Takehisa Watanabe, Katsuya Nagaoka, Nahoko Fujimoto, Kentaro Tanaka, Takeshi Kawasaki, Yoko Yoshimaru, Masakuni Tateyama, Hideaki Naoe, Motohiko Tanaka and Yutaka Sasaki
2. 発表標題	UPREGULATION OF SECRETORY CLUSTERIN IN RESPONSE TO SORAFENIB LINKS TO ACQUIRED TREATMENT RESISTANCE OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA.
3. 学会等名	The Liver Meeting 2019 - AASLD (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	立山雅邦、田中基彦、佐々木裕
2. 発表標題	C型慢性肝疾患,初発肝癌における高齢者に対する治療後の現状
3. 学会等名	第105回日本消化器病学会総会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	徳永堯之、田中健太郎、榎原哲史、長岡克弥、吉丸洋子、渡邊丈久、立山雅邦、田中基彦、佐々木裕
2. 発表標題	切除不能進行肝細胞癌に対するソラフェニブを基軸とした集学的治療戦略
3. 学会等名	第105回日本消化器病学会総会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	榎原哲史、渡邊丈久、長岡克弥、田中健太郎、徳永堯之、川崎剛、吉丸洋子、瀬戸山博子、立山雅邦、直江秀昭、田中基彦、佐々木裕
2. 発表標題	肝細胞癌に対するソラフェニブの治療効果を早期に予測する新規血清バイオマーカーの解析
3. 学会等名	第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 徳永堯之、田中健太郎、榎原哲史、吉丸洋子、川崎剛、長岡克弥、渡邊丈久、立山雅邦、田中基彦、佐々木裕
2. 発表標題 肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓術から分子標的治療への適切な切り替えタイミングの検討
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 28. 徳永堯之、田中基彦、田中健太郎、榎原哲史、吉丸洋子、川崎剛、長岡克弥、渡邊丈久、立山雅邦、佐々木裕
2. 発表標題 進行肝細胞癌に対する集学的なソラフェニブ治療戦略
3. 学会等名 JDDW 2019 (第27回 日本消化器関連学会週間)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motohiko Tanaka, Takayuki Tokunaga, Kentaro Tanaka, Satoshi Narahara, Takeshi Kawasaki, Yoko Yoshimaru, Takehisa Watanabe, Masakuni Tateyama, Hideaki Naoe, Yutaka Sasaki
2. 発表標題 Prognostic Factors in Patients with Advanced HCC Receiving Sorafenib or Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy
3. 学会等名 The Asian Pacific Association for the Study of the Liver (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takayuki Tokunaga, Motohiko Tanaka, Kentaro Tanaka, Satoshi Narahara, Youko Yoshimaru, Katsuya Nagaoka, Takeshi Kawasaki, Hiroko Setoyama, Takehisa Watanabe, Masakuni Tateyama and Yutaka Sasaki
2. 発表標題 Treatment Strategy Based on Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma
3. 学会等名 The Liver Meeting 2018 - AASLD (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名	Satoshi Narahara, Takehisa Watanabe, Katsuya Nagaoka, Nahoko Fujimoto, Kentaro Tanaka, Takayuki Tokunaga, Takeshi Kawasaki, Youko Yoshimaru, Hiroko Setoyama, Masakuni Tateyama, Hideaki Naoe, Motohiko Tanaka and Yutaka Sasaki
2. 発表標題	Early Prediction of Sorafenib Response in Patients with Hepatocellular Carcinoma: The Possible Role of Secretory Clusterin in Acquired Sorafenib Resistance.
3. 学会等名	The Liver Meeting 2018 - AASLD (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	徳永堯之、田中基彦、佐々木裕
2. 発表標題	進行肝細胞癌に対するソラフェニブ治療と肝動注化学療法の効果解析から検討する治療戦略
3. 学会等名	第104回日本消化器病学会総会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	榎原哲史、渡邊丈久、田中健太郎、徳永堯之、川崎剛、吉丸洋子、立山雅邦、田中基彦、佐々木裕
2. 発表標題	肝細胞癌に対するソラフェニブの治療効果を早期に予測する新規血清バイオマーカーの解析
3. 学会等名	第54回日本肝臓学会総会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Satoshi Narahara, Takehisa Watanabe, Katsuya Nagaoka, Nahoko Fujimoto, Kentaro Tanaka, Takayuki Tokunaga, Takeshi Kawasaki, Yoko Yoshimaru, Masakuni Tateyama, Hideaki Naoe, Motohiko Tanaka, Yutaka Sasaki, Yasuhito Tanaka
2. 発表標題	A NOVEL SERUM BIOMARKER, CLUSTERIN, AND RELATED PREDICTIVE INDEX SCORING COULD BE AN EARLY PREDICTOR OF RESPONSE TO SORAFENIB IN PATIENTS WITH ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA.
3. 学会等名	The Liver Meeting 2020 - AASLD (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名 Takayuki Tokunaga, Motohiko Tanaka, Kentaro Tanaka, Satoshi Narahara, Takeshi Kawasaki, Yoko Yoshimaru, Katsuya Nagaoka, Takehisa Watanabe, Masakuni Tateyama, Yasuhiro Tanaka
2. 発表標題 PROGNOSTIC FACTORS ASSOCIATED WITH SURVIVAL IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENTS PROGRESSED ON LENVATINIB THERAPY, PREMISING SUBSEQUENT CHEMOTHERAPY
3. 学会等名 The Liver Meeting 2020 - AASLD (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 佐々木裕、木下芳一、下瀬川徹、渡辺 守	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 480
3. 書名 最新ガイドライン準拠消化器疾患 診断・治療指針	

1. 著者名 吉丸洋子, 田中基彦, 佐々木裕	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医学図書出版	5. 総ページ数 165
3. 書名 肝硬変の成因別実態	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	長岡 克弥 (Nagaoka Katsuya) (00759524)	熊本大学・病院・助教 (17401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	渡邊 丈久 (Watanabe Takehisa) (20634843)	熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・助教 (17401)	
研究分担者	直江 秀昭 (Naoe Hideaki) (30599246)	熊本大学・病院・講師 (17401)	
研究分担者	荒木 令江 (Araki Norie) (80253722)	熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・准教授 (17401)	
研究分担者	藤元 治朗 (Fujimoto Jiro) (90199373)	兵庫医科大学・医学部・特別招聘教授 (34519)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	中尾 光善 (Nakao Mitsuyoshi) (00217663)	熊本大学・発生学研究所・教授 (17401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関