

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2012

課題番号：21390230

研究課題名（和文）プロテオミクスによるタンパク質翻訳後修飾解析を用いた肝癌の治療抵抗性の解明

 研究課題名（英文）Analysis of mechanisms underlying treatment-resistance of
hepatocellular carcinoma in the point view of post-translational
modification evaluated by proteomics

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・教授

研究者番号：70235282

研究成果の概要（和文）：

肝細胞癌（HCC、以下、肝癌）は、たとえ肝切除や RFA などの根治的治療を行っても、年率 15-20% と高率に再発し、依然として予後不良の癌腫である。そこで肝癌細胞の治療抵抗性に焦点を当て責任分子群を同定し、新たな治療戦略を構築することを目的とした。具体的には、ヒト肝癌細胞株を用いて遺伝子・蛋白質発現解析に加え、翻訳後修飾の評価による蛋白質機能解析を行い、細胞骨格や分子シャペロンに分類される蛋白質群が治療抵抗性を担う可能性を示した。その中でも核小体に豊富に存在するリン酸化蛋白質である Nucleophosmin (NPM) がリン酸化を介して治療抵抗性に関与する可能性を、肝癌細胞株やヒト肝癌組織を用いた解析から明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

Although curative treatment, including surgical resection and radio frequency ablation (RFA), is performed against hepatocellular carcinoma (HCC) in the clinical setting, annual recurrence rate has been reported to be 15-10%, indicating that HCC might be categorized into cancers with worst prognosis. To overcome this issue, this study is aimed to identify key-molecules responsible for treatment resistance and develop a new therapeutic strategy for HCC. In this context, we have performed comprehensive analysis of gene and protein expression in hepatoma cells under apoptosis stimulation. In addition, post-translational modification is analyzed comprehensively. Consequently, around thirty proteins are narrowed down, because phosphorylation status, one of the post-translational modifications, of these proteins is significantly changed under apoptosis stimulation. These proteins are including chaperon proteins, cytoskeleton-related molecules. Functional analysis is currently being performed on these proteins in order to identify key-molecules which are responsible for treatment resistance of HCCs.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	7,200,000	2,160,000	9,360,000
2010 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2011 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2012 年度	2,300,000	690,000	2,990,000
年度			
総計	13,700,000	4,110,000	17,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：消化器内科学

キーワード：プロテオミクス、翻訳後修飾、肝癌、治療抵抗性、

1. 研究開始当初の背景

1) 本邦では、2010 年の厚生労働省の人口動態調査によると、原発性肝癌の年間死亡数は、

肺、胃、大腸に次いで 4 番目に多く約 3.3 万人にも上っている。原発性肝癌の中で 94% と大半を占めている肝細胞癌(HCC)は、世界的

にも主要な悪性疾患の1つであり、約4分の3がアジアに発生していることより、肝炎ウイルス感染の関与が示されている。

2) HCCの治療法について、肝切除、ラジオ波熱焼灼療法(RFA)などの局所療法、抗癌剤を使用した肝動脈化学塞栓療法(TACE)や肝動注化学療法、放射線療法、肝移植などを選択できる時代となった。しかしながらHCCは既に進行した状態で見つかる場合も多く、仮に肝切除やRFAなどの根治的治療を行っても年率15-20%と高率に再発を認めるため、依然として予後不良の癌腫である。

3) 一方、癌細胞の有する「治療抵抗性」を担う分子基盤として、①細胞死抵抗性、②無制限な細胞増殖能、③転移浸潤能、④血管新生能があげられる。加えて、肝癌に特徴的な点として、非癌部組織の慢性炎症が挙げられる。即ち、炎症が肝癌細胞の「治療抵抗性」の獲得と維持に関与している。

2) 我々はこれまでに、①細胞死抵抗性には抗原提示関連分子の発現低下や細胞死調節シグナルのアンバランスが (Hepatology 1997, *ibid* 1999, *Frontiers in Hepatology* 2001, *Cancer* 2003, *Cancer Res.* 2003, *Int. J. Cancer* 2003)、②無制限な細胞増殖能には増殖シグナル系の恒常的活性化が(Mol. Cell. Biol. 1996, *Hepatology* 1994, *ibid* 1998)、③転移浸潤能には増殖因子シグナル伝達の活性化(Clin. Exp. Metastas. 1999)、癌遺伝子活性化による接着分子の発現低下 (Gastroenterol. 2002)、COX-2による接着分子の糖鎖構造の変化などが(Cancer Res. 2002)、④血管新生能には血管新生因子やその受容体の過剰発現が(Cancer Res. 1996)、それぞれ関与すると報告してきた。このような解析から、「治療抵抗性」に関与する責任分子の多くは、タンパク質の発現量の多寡のみならず、磷酸化や糖鎖付加などの翻訳後修飾を介した機能制御により、「治療抵抗性」の分子基盤をさまざまな比重で担っていることを見出した。

3) しかしながら、これまでは特定の分子に焦点を当てた解析であり、「治療抵抗性」の責任分子群について、翻訳後修飾制御を含めた機能面からの網羅的な解析は未だ行われていない。翻訳後修飾は磷酸化、糖鎖修飾、ヒスチン化、アセチル化、メチル化などを包括し、タンパク質の機能、安定性(発現量)、細胞内局在を厳密に制御している。例えば、癌抑制遺伝子 p53 タンパク質はDNA障害時に磷酸化とアセチル化を受けてはじめて機能する(Current Opinion in Cell Biology 2003, 15:164-171)。

一方、慢性炎症に伴い発生する酸化ストレスやNOストレスが、エピジェネティックな変化をもたらし、翻訳後修飾にも影響してタンパク質機能を変化させることが明らかになった。

5) 我々はこれまでに、酸化ストレス刺激による肝細胞障害の分子基盤をプロテオミクスにて解析する中で(基盤研究B、課題番号1830219、平成18年度~20年度、研究代表者 佐々木裕、分担研究者 荒木令江)、複数のタンパク質が、質量分析では同一のアミノ酸配列を持つタンパク質と同定された分子でありながら、二次元電気泳動上では近接する複数の変動スポットとして観察されることを見出した。このような多様な移動度と分子

量のシフトは、細胞外刺激によりタンパク質が、磷酸化や分解などの複雑な翻訳後修飾を受けていることを表している。これらの責任酵素や構造変化のメカニズムを解明することで、治療ターゲットや創薬への基本情報が得られる可能性が示唆されている(Biochem. Biophys. Res. Commun. 2007, J. Biol. Chem. 2008)。

2. 研究の目的

1) 肝癌の「治療抵抗性」を担う分子基盤を、細胞死抵抗性、無制限な細胞増殖能、血管新生能、転移浸潤能の4つに分類する。その上で、ヒト肝癌細胞株の中で、それぞれの形質を有する細胞株と有さない細胞株の間、あるいはヒト肝癌組織と非癌部組織の間で、プロテオームならびにトランスクリプトーム解析両技術による定量的分子発現差異解析(differential display)と、翻訳後修飾の定量的差異解析を組み合わせて行い、分子基盤の責任分子群を同定する。

2) 次に機能面からの責任分子群を中心とした機能的分子ネットワーク解析を行い、責任分子群の機能制御機構を明らかにする。

3) さらに多数の肝癌症例を対象にして、「治療抵抗性」を担うさまざまな分子基盤の責任分子群の共通性と特異性を明らかにした上で、治療成績や予後との関連を解析する。

3. 研究の方法

1) ヒト肝癌細胞株での検討

複数の肝細胞癌株を用い、細胞死刺激として働く酸化ストレス(H₂O₂)にて刺激し、FACSを用いて細胞死を評価した。コントロールとしてヒト肝細胞株(Hc細胞)を用いた。プロテオーム解析のために刺激前後でcell lysateを調整し、多重蛍光色素標識法(Cy3/5)を用いた2次元ゲル電気泳動を行った。さらに蛋白質検出を高感度に行うためにSYPRO Rubyを、磷酸化を検討するためにProQ Diamondを使用した特殊染色を施行し、刺激前後での蛋白質発現あるいは磷酸化の変化を評価した。引き続き蛋白質スポットを切り出し質量分析器(MS/MS)にて磷酸化蛋白質を同定した。

一方、遺伝子発現解析として刺激前後でRNAを抽出した上でcDNAを作製し、Gene Chip (Human genome U133 Plus 2.0 Array)を用いて遺伝子発現の網羅的解析を行った。

最終的には情報統合プラットフォームを用いて、蛋白質発現・磷酸化解析と遺伝子発現解析との結果を統合するネットワーク解析を行い、細胞死抵抗性を担う分子群の絞込みを行った。

2) ヒト肝癌組織を用いた蛋白質発現・磷酸化の解析

兵庫医科大学第一外科にて肝切除術を施行された原発性肝癌組織とその非癌部組織を対象に、肝癌細胞株を用いた解析で抽出された候補責任分子群の発現を確認すると共に、腫瘍径、病期、予後との関連を検討した。また患者血清を用いて候補責任分子がバイオマーカーとしての可能性があるかを解析した。

なお、ヒト肝癌組織・血清を用いた解析に関しては、患者様に十分な説明を行い、インフォームドコンセントを得た。またすべての症例は匿名化し、患者情報とプライバシーの管理を厳重に行った。

本研究内容については、熊本大学大学院生命科学研究部ならびに兵庫医科大学のそれぞれの倫理委員会より承認を受けている。

4. 研究成果

1) 酸化ストレスに対する翻訳後修飾の変動についての網羅的解析

肝癌細胞株である HepG2 細胞、Huh7 細胞、ならびに肝細胞株 Hc 細胞では、酸化ストレスの誘導する細胞死に対する感受性（細胞死抵抗性）が異なっており、HepG2 が最も抵抗性を示した。蛋白質機能の制御に重要な翻訳後修飾である磷酸化の変化については、刺激後 1 時間で有意に変化する磷酸化スポットは約 30 個認められ、これらスポットに該当する蛋白質発現量の変化は 40-180%であった。さらに刺激により磷酸化が有意に変動する蛋白質は、質量分析の結果、細胞骨格や分子シャペロンに関連する蛋白質であった。一方、トランスクリプトーム解析から、刺激後 1 時間、3 時間で 1.5 倍以上の発現亢進を認めた細胞死関連遺伝子数は各々 8 遺伝子、14 遺伝子であった。さらにネットワーク解析から、細胞死刺激による磷酸化の変化が、細胞死関連遺伝子の発現を誘導する可能性が示唆された。

2) 細胞死抵抗性を担う責任分子群の絞り込み

上述の結果を元に、細胞死抵抗性の異なる肝癌細胞株を比較検討することで、責任分子群の絞り込みを行った。その中で今回は Nucleophosmin (NPM) に注目した。NPM は核小体に豊富に存在する 37kDa の磷酸化蛋白質で、①細胞周期関連分子(p21, p53)の抑制を介する細胞増殖の亢進する、②p53 の活性化を抑えアポトーシスを抑制する、③癌細胞には高発現で癌遺伝子としての働きが示唆されている。

NPM を起点としたネットワーク解析を行ったところ、NPM が細胞死誘導遺伝子の発現を抑制していることが示唆された。

そこで HepG2 細胞に siRNA を導入して NPM の発現を抑制すると、細胞死刺激に対する感受性が亢進し、細胞死が増強することが確認された。しかしながらこの結果からは、NPM 発現そのものか、あるいは NPM の磷酸化が細胞死抵抗性を担うかが明らかではない。そこで内因性の NPM の発現が低い肝癌細胞株 Hep3B 細胞に、ヒト NPM 発現ベクターを導入することで NPM 強制発現 Hep3B 細胞株（以下 Hep3B-NPM）を作成し、細胞内の磷酸化の抑制に働く分子標的治療薬 sorafenib にて刺激したところ、Hep3B-NPM 細胞では NPM の磷酸化は抑制され、生細胞は減少した。このことから、NPM の磷酸化の重要性が窺われた。さらに NPM の磷酸化が細胞死抵抗性を担うかを”より直接的に”解析するために、NPM の磷酸化部位を変異させた非磷酸化型 NPM ベクターを作成し、非磷酸化型 NPM を恒常的に発現する Hep3B 細胞株の樹立を目指している。

一方、Hep3B-NPM 細胞は in vitro の系では、親株細胞に比べて増殖が早く、NPM が細胞増殖にも関与していることが確認された。そこで Hep3B 細胞と Hep3B-NPM 細胞を NOD/SKID マスの皮下に注射すると、40 日後、親株に比べて、Hep3B-NPM 細胞は有意に大きな腫瘍塊を形成した。このように NPM が

細胞死抵抗性のみならず、細胞増殖にも関連している可能性が示されたが、どのような条件下でそれぞれの特性を担うかは不明である。今後、NPM の発現、磷酸化の制御機構を解析し、癌細胞の生物学的特性における重要性を明らかにし、治療標的になりうるか否かを検討する。

3) ヒト肝癌組織での検討

ヒト肝癌組織 23 症例（B 型肝炎ウイルス陽性 5 例、C 型肝炎ウイルス陽性 13 例、非 B 非 C 5 例）で NPM の発現を検討した。NPM ならびに p-NPM（磷酸化 NPM）は、癌部において非癌部より発現が有意に増強しており、なかでも p-NPM は、腫瘍径の大きい例、多結節例、単結節周囲増殖型/多結節癒合型で癌部での発現が高い傾向にあった。加えて NPM は、非癌部肝組織の活動性の高い例において有意に高値であり、さらに p-NPM 高値例は、再発までの期間が有意に短縮されていた。このように NPM、とりわけ p-NPM はヒト肝癌組織の形質と密接な関連があることが示唆された。今後 Laser Capture Microdissection を用いて、NPM が肝癌細胞そのものに特異的に発現しているか、それとも間葉系細胞が担うかを解析していく。

最後に、高分離能で再現性よく行うことが可能な全自動 2 次元電気泳動装置(Auto 2D)を開発し、微量サンプルの翻訳後修飾解析を行ったところ、NPM には磷酸化の程度の異なる複数の form が存在することを明らかにした。現在、磷酸化の異なるスポットを質量分析器にて同定し、磷酸化の変化の生理学的な意義を検討している。

一方、患者血清を用いた ELISA では、NPM 濃度は肝癌において慢性肝炎よりも高く、肝癌切除後に前値に比べ血清 NPM 値は低下していることから、新たなバイオマーカーとしての可能性も示された。前述のように磷酸化の異なる NPM の存在が明らかになっているため、今後、蛋白質の機能的変化を反映するバイオマーカーの確立を目指していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 40 件）

1. Endoscopic diagnosis and treatment of superficial colorectal neoplasm. Shono T, Sasaki Y et al. (他 9 名、10 番目) Current Research in Cancer (in press) 査読有
2. Possible involvement of Cyclophilin; A processing in fumagillin-induced suppression of cholangiocarcinoma cell proliferation. Sawanyawisuthi K, Araki N, et al. (他 3 名、5 番目) Asian. Pac. J. Cancer Prev. (in press) 査読有
3. Contribution of RIZ1 in proliferation and migration of liver fluke-related cholangiocarcinoma cell line. Khaenam P, Araki N, et al. (他 4 名、5 番目) Asian. Pac. J Cancer Prev. in press 査読有
4. Phosphorylation by PKD2 at Ser171 of SET reduced its inhibitory effect on PP2A phosphatase in T cells. Irie A, Araki N, et al.

- (他 4 名、5 番目) ProsOne (in press) 査読有
5. Epiplakin modifies the motility of the HeLa cells and accumulates at the outer surfaces of three-dimensional cell clusters. Shimada H, Araki N, et al. (他 8 名、5 番目) J. Dermatol. (in press) 査読有
 6. Serial Analysis of Gene Expression Reveals Promising Therapeutic Targets for Liver Fluke-associated Cholangiocarcinoma. Sawanyawisuth K, Araki N, et al. (他 4 名、3 番目) Asian. Pac. J. Cancer Prev. (in press) 査読有
 7. Angiogenesis is crucial for liver regeneration after partial hepatectomy. Uda Y, Fujimoto J. (他 7 名、9 番目) Surgery (in press) 査読有
 8. Interferon-gamma-mediated tissue factor expression contributes to T-cell-mediated hepatitis through induction of hypercoagulation in mice. Kato J, Fujimoto J, et al. (他 9 名、10 番目) Hepatology (in press) 査読有
 9. Efficacy and safety of eltrombopag in Japanese patients with chronic liver disease and thrombocytopenia: a randomized, open-label, phase II study. Kawaguchi T, Sasaki Y, et al. (他 11 名、9 番目) J Gastroenterology DOI10.1007/s00535-012-0600-5 Epub 2012 Jun.8 査読有
 10. Endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms. Nonaka K, Sasaki Y, et al. (他 3 名、5 番目) J Anal. Oncol.1:67-73, 2012. 査読有
 11. Fascin, a novel marker of human hepatic stellate cells, may regulate their proliferation, migration, and collagen gene expression through the FAK-PI3K-Akt pathway. Uyama N, Fujimoto J, et al. (他 6 名、8 番目) Lab. Invest. 92:57-71, 2012. 査読有
 12. Higher-order chromatin regulation and differential gene expression in human TNF/LT locus in hepatocellular carcinoma cells. Watanabe T, Sasaki Y, Nakao M, et al. (他 6 名、8 番目) Mol. Cell. Biol. 32:1529-1541, 2012. 査読有
 13. Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. Tateyama M, Sasaki Y, et al. (他 12 名、12 番目) J. Gastroenterol. 46:92-100, 2011. 査読有
 14. Lifestyle change influences on GERD in Japan: A study of participants in a health examination program. Murao T, Sasaki Y, et al. (他 4 名、6 番目) Dig. Dis. Sci.56: 2857-2864, 2011. 査読有
 15. Proportion of flat- and depressed- type and laterally spreading tumor among advanced colorectal neoplasia. Kaku E, Sasaki Y, et al. (他 10 名、12 番目) Clin. Gastroenterol. Hepatol. 9: 503-508, 2011. 査読有
 16. Feasibility of endoscopic submucosal dissection: A new technique for en bloc resection of a large superficial tumor in the colon and rectum. Shono T, Sasaki Y, et al. (他 8 名、9 番目) Int. J. Surg. Oncol. Volume 2011, Article ID 948293, 6 pages Doi:10.1155/2011/948293 査読有
 17. A novel serum carbohydrate marker for cholangiocarcinoma: values for diagnostic and prognostic indicators. Silsirivanit A, Araki N, et al. (他 6 名、2 番目) Cancer 117:3393-403, 2011. 査読有
 18. Expression and purification of human FROUNT, a common cytosolic regulator of CCR2 and CCR5. Esaki K, Araki N, et al. (他 5 名、4 番目) Protein Expr. Purif. 77:86-91, 2011. 査読有
 19. C-JunN-terminal kinase activation by oxidative stress suppresses retinoid signaling through proteasomal degradation of retinoic acid receptor α protein in hepatic cells. Hoshikawa Y, Fujimoto J, et al. (他 15 名、13 番目) Cancer Sci. 102: 934-41, 2011. 査読有
 20. Transcatheter arterial infusion chemotherapy with cisplatin-lipiodol suspension in patients with hepatocellular carcinoma. Ikeda K, Sasaki Y, et al. (他 4 名、6 番目) J. Gastroenterol. 45:60-67, 2010. 査読有
 21. Chronic hepatitis C viral infection reduced NK cell frequency and suppresses cytokine secretion: Reversion by anti-viral treatment. Dessouki O, Sasaki Y, et al. (他 5 名、6 番目) Biochem. Biophys. Res. Commun. 393:331-337, 2010. 査読有
 22. The anaphase-promoting complex/cyclosome activator cdh1 modulates Rho GTPase by targeting p190 RhoGAP for degradation. Naoe H, Sasaki Y, et al. (他 5 名、9 番目) Mol. Cell. Biol. 30: 3994-4005, 2010. 査読有
 23. Insulin resistance and hepatocarcinogenesis. Sasaki Y. Clin. J. Gastroenterol. 3:271-278, 2010. (invited review) 査読有
 24. Short term results of endoscopic submucosal dissection in superficial esophageal squamous cell neoplasms. Nonaka K, Sasaki Y, et al. (他 8 名、9 番目) World J. Gastro- intest. Endosc. 2: 69-74, 2010. 査読有
 25. Magnifying endoscopic observation of mantle cell lymphoma in the stomach using the narrow-band imaging system. Nonaka K, Sasaki Y, et al. (他 7 名、8 番目) Endoscopy 42: E94-95, 2010. 査読有
 26. The Contribution of CR-ABL-independent Activation of ERK1/2 to Acquired Imatinib Resistance in K562 Chronic Myeloid Leukemia Cells. Nambu T, Araki N; et al. (他 5 名、2 番目) Cancer Sci. 101:137-42, 2010. 査読有
 27. Preoperative estimation of asialo- glycoprotein receptor expression in the remnant liver from CT/ 99m Tc-GSA SPECT fusion images correlates well with post- operative liver function parameters. Iimuro Y, Fujimoto J, et al. (他 10 名、12 番目) J Hepatobiliary Pancreat. Sci. 17:673-681, 2010 査読有
 28. TLRs, NF- κ B, JNK, and liver regeneration.

- Imuro Y, Fujimoto J: Gastroenterol. Res. Pract., Volume2010, Article ID 598109, 2010. 査読有
29. Identification of the H2-K^d-restricted CTL epitopes of a tumor-associated antigen, SPARC, which can stimulate antitumor immunity without causing autoimmune disease in mice. Ikuta Y, Sasaki Y, et al. (他 8 名、8 番目) Cancer Sci. 100:132-137, 2009. 査読有
 30. Effects of oral administered S-1 on the pharmacokinetics of SN-38, irinotecan active metabolite, in patients with advanced colorectal cancer. Yokoo K., Sasaki Y, et al. (他 3 名、4 番目) Ther. Drug. Monit. 31:400-403, 2009. 査読有
 31. The Forkhead Box M1 transcriptional factor as a possible immunotherapeutic tumor-associated antigen. Yokomine K, Sasaki Y, et al. (他 15 名、16 番目) Int. J. Cancer 126: 2153-2163, 2009. 査読有
 32. Silver Ion Unusually Stabilizes the Structure of Parallel-motif DNA Triplex Ihara T, Araki N, et al. (他 3 名、3 番目) J. Am. Chem. Soc. 131:3826-7 2009. 査読有
 33. An integrated approach of differential Mass Spectrometry and gene ontology analysis identified novel proteins regulating neuronal differentiation and survival. Kobayashi D, Araki N, et al. (他 5 名、7 番目) Mol. Cell. Proteomics 8:2350-67, 2009. 査読有
 34. Involvement of PI3K-Akt-Bad pathway in apoptosis induced by 2,6-di-O-methyl-cyclodextrin, not 2,6-di-O-methyl-cyclodextrin, through cholesterol depletion from lipid rafts on plasma membranes in cells. Motoyama K, Araki N, et al. (他 5 名、4 番目) Eur. J. Pharm. Sci. 38:249-61, 2009. 査読有
 35. Suppression of galectin-3 expression enhances apoptosis and chemosensitivity in liver fluke associated cholangiocarcinoma. Wongkham S, Araki N, et al. (他 4 名、6 番目) Cancer Sci. 100: 2077-84, 2009. 査読有
 36. Treating liver cirrhosis in dogs with hepatocyte growth factor gene therapy via the hepatic artery. Horiguchi K, Fujimoto J, et al. (他 3 名、5 番目) J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. 16:171-177, 2009. 査読有
 37. Comparison between mucinous cystic neoplasm and intraductal papillary mucinous neoplasm of the branch duct type of the pancreas with respect to expression of CD10 and cytokeratin 20. Nishigami T, Fujimoto J, et al. (他 14 名、15 番目) Pancreas, 38:558-564, 2009. 査読有
 38. Contribution of TIR domain-containing adapter inducing IFN- β -mediated IL-18 release to LPS-induced liver injury in mice. Imamura M, Fujimoto J, et al. (他 12 名、13 番目) J. Hepatol. 51: 333-341, 2009. 査読有
 39. In vivo effect of imatinib on progression of cecal GIST-like tumors in exon 17-type c-kit knock-in mice. Ishikawa T, Fujimoto J, et al. (他 9 名、8 番目) Lab. Invest. 89:161-1168, 2009. 査読有
 40. Minimally invasive laparoscopic liver resection: 3D MDCT simulation for preoperative planning. Yamanaka J, Fujimoto J, et al. (他 7 名、9 番目) J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. 16:808-815, 2009. 査読有
- 〔学会発表〕 (計 18 件)
- 1) Setoyama H, Sasaki Y, et al. Oral branched-chain amino acid administration improves the structure and function of human serum albumin in patients with chronic liver diseases AASLD annual meeting, 2012.11.13, Boston, USA
 - 2) Naoe H, Sasaki Y, et al. An integrated approach of differential mass spectrometry and gene ontology analysis can identify key molecules regulating apoptosis resistance in human hepatoma cells. AASLD annual meeting 2012.11.12, Boston, USA
 - 3) Yamazoe T, Sasaki Y, et al. Nanofiber scaffold promotes hepatic differentiation from ES cells through Rac1 pathway. AASLD annual meeting 2012.11.12, Boston, USA
 - 4) 直江 秀昭, 佐々木 裕, 他. パネルディスカッション「消化器癌と酸化ストレス」酸化ストレスに対する肝細胞癌の細胞死抵抗性の検討 JDDW2012 第 54 回日本消化器病学会大会、2012.10.10. ポートピアホテル神戸、神戸
 - 5) 瀬戸山 博子, 佐々木 裕, 他. ワークショップ「病態栄養からみた肝・胆・膵疾患—治療への応用—」アルブミンの構造的・機能的変化からみた C 型肝硬変における分岐鎖アミノ酸治療の意義 JDDW2012 第 16 回日本肝臓学会大会、2012.10.10. 神戸ポートピアホテル、神戸
 - 6) 佐々木 裕 教育セミナー「脾臓摘出後ならびに PSE における肺炎球菌ワクチンの有用性」第 19 回日本門脈圧亢進症学会総会 2012.9.7. フォーシーズンズホテル椿山荘、東京
 - 7) 渡邊 丈久, 佐々木 裕, 他. ワークショップ「最新の遺伝子研究からみた肝臓病の現状と個別化医療への展望」肝炎・肝細胞癌誘導因子である LT β の時空間的な発現制御メカニズムの解析 第 48 回日本肝臓学会総会、2012.6.7. ホテル金沢、金沢
 - 8) 山添 太士, 佐々木 裕, 他. ワークショップ「肝再生医療への展望」胚性幹細胞から肝細胞への分化誘導における細胞外基質の役割 第 98 回日本消化器病学会総会、2012.4.19. 京王プラザホテル、東京
 - 9) 瀬戸山 博子, 佐々木 裕, 他. シンポジウム「肝硬変患者の栄養マネジメント、治療」アルブミンの構造的・機能的変化から見た分岐鎖アミノ酸治療の意義 JDDW2011 第 15 回日本肝臓学会大会、2011.10.21. 福岡国際会議場、福岡
 - 10) 永濱 裕康, 佐々木 裕, 他. ワークショップ「我が国の肝移植の現状と将来」生体肝移植後の抗ウイルス療法の現状と問題点 JDDW2011 第 15 回日本肝臓学会大会 2011.10.21. 福岡国際会議場、福岡
 - 11) 瀬戸山 博子, 佐々木 裕, 他. ワークショップ「代謝・酸化ストレスの場としての肝臓」慢性肝疾患におけるアルブミンの構造的・機能的変

化の検討—特に抗酸化機能について。第47回日本肝臓学会総会、2011.6.2. ホテルグランパシフィック LE DIABA、東京

12)直江 秀昭、佐々木 裕、他。ワークショップ「DNA・マイクロRNA解析からの消化器疾患の診断・治療・病態解明」遺伝子解析と蛋白質機能解析による肝臓の細胞死抵抗性の解明 第97回日本消化器病学会総会 2011.5.13. 京王プラザホテル、東京

13) 佐々木 裕。シンポジウム「肝細胞癌治療のこれからの展開」基調講演 JDDW2010 第52回日本消化器病学会大会・第14回日本肝臓学会大会(合同) 2010.10.13. パシフィコ横浜国立大ホール、横浜

14) 田中 基彦、佐々木 裕、他。シンポジウム「肝臓のメカニズムと治療戦略」蛋白質翻訳後修飾解析による肝臓の治療抵抗性の解明 JDDW 2010 第52回日本消化器病学会大会・第14回日本肝臓学会大会(合同)、2010.10.13. パシフィコ横浜会議センター、横浜

15) 田中 基彦、佐々木 裕、他。パネリストセッション「肝細胞癌の集学的治療の現状と近未来的治療」肝細胞癌に対する癌ワクチン療法を用いた治療戦略 第13回日本肝臓学会大会、2009.10.15. 国立京都国際会議場、京都

16)佐々木 裕、向坂 彰太郎、坪内 博仁。シンポジウム「肝炎ウイルス治療がトランクリン」持続 ALT 低値の C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α -2b/Ribavirin 併用療法の有効性および安全性に関する検討 (CPLAT 第2報) 第13回日本肝臓学会大会 2009.10.14. 国立京都国際会議場、京都

17) 永濱 裕康、佐々木 裕、他。ワークショップ「肝硬変症例に対する抗ウイルス治療を含む包括的マネジメント」C 型肝硬変症例に対する生体肝移植後のインターフェロン治療の有用性ならびに問題点の検討 第45回日本肝臓学会総会 2009.6.5. ポートピアホテル神戸、神戸

18)永濱 裕康、佐々木 裕、他。ワークショップ「肝移植後のウイルス肝炎、肝臓再発予防」生体肝移植後の C 型慢性肝炎症例におけるインターフェロン長期投与の有用性ならびに問題点の検討 第95回日本消化器病学会総会 2009.5.8. ロイトン札幌、札幌

〔図書〕(計6件)

1)佐々木 裕: 今日の治療指針 私はこう治療している 山口徹、北原光夫、福井次矢 総編集 原発性・転移性肝腫瘍(内科) pp486-488、医学書院、東京、2012

2)荒木令江: 融合プロテオミクスによる病態メカニズムの解析 『創薬のためのタンパク質・プロテオミクス解析』小田吉哉・長野光司編集、pp182-190、羊土社、東京、2010

3)永濱裕康、佐々木 裕: 「今日の消化器疾患治療指針 第3版」幕内雅敏、菅野健太郎、工藤正俊 編 HIV 感染症と肝障害、pp718-720、医学書院、東京、2010

4)葦原浩、佐々木 裕: 「現場の疑問に答える肝臓病診療 Q&A」河田純男、佐々木裕 編 酸化ストレスと肝炎・肝臓はどのように関連しているか? pp93-97、中外医学社、東京、2009

5)田中基彦、佐々木 裕: 「現場の疑問に答え

る肝臓病診療 Q&A」河田純男、佐々木裕 編 肝臓の早期発見のスクリーニングはどのように行うべきか? pp179-184、中外医学社、東京、2009

6)永濱裕康、佐々木 裕: 「現場の疑問に答える肝臓病診療 Q&A」河田純男、佐々木裕 編 肝移植後の C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療は有用か? pp395-398、中外医学社、東京、2009

〔産業財産権〕

出願状況 (計2件)

名称: 融合プロテオミクスによる NF1 特異的タンパク質の同定方法、NF1 特異的タンパク質発現抑制方法、NF1 特異的タンパク質の腫瘍マーカー及び治療ターゲットとしての使用方法

発明者: 荒木令江、他5名

権利者: 荒木令江、他5名

種類: 特許

番号: 特願 2012-075242

国内外の別: 国内

名称: 統合プロテオミクス解析用データ群の生成方法並びに同生成方法にて生成した統合プロテオミクス解析用データ群を用いる統合プロテオミクス解析方法、およびそれを用いた原因物質同定方法

発明者: 荒木令江、他5名

権利者: 荒木令江、他5名

種類: 特許

番号: 特願 2012-509621

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www2.kumamoto-u.ac.jp/gastro>

6. 研究組織

(1) 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・教授

研究者番号: 70235283

(2) 研究分担者

● 荒木 令江 (ARAKI NORIE)

熊本大学・大学院生命科学研究部・准教授

研究者番号: 80253722

● 永濱 裕康 (NAGAHAMA HIROYASU)

熊本大学・医学部附属病院・助教

研究者番号: 60381000

● 藤元 治朗 (FUJIMOTO JIRO)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号: 90199373

(3) 研究協力者

● 直江 秀昭 (NAOE HIDEAKI)

熊本大学・医学部附属病院・助教

研究者番号: 30599246

● 渡邊 丈久 (WATANABE TAKEHISA)

熊本大学・大学院生命科学研究部・助教

研究者番号: 20634843