

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590962

研究課題名(和文) 肝がん治療の分子標的としてのヒストンメチル化制御機構

研究課題名(英文) Identification of a histone modifier regulating hepatocarcinogenesis

研究代表者

椎名 秀一郎 (SHIINA, Shuichiro)

東京大学・医学部附属病院・臨床登録医

研究者番号：70251238

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：肝腫瘍発生マウスモデルとして肝特異的PIK3CA TGマウスを樹立した。このマウスは生後12週から脂肪肝、52週令では炎症所見は呈さないが肝腫瘍、一部肝細胞がんを発症する。腫瘍部での脂肪酸含有量の増加、PI3K活性の亢進とPTEN、ARID3B、XPO4、DLC1などの腫瘍抑制遺伝子群の発現低下を認めた。腫瘍でのオレイン酸の蓄積も見出し、オレイン酸が不死化正常肝細胞のin vitroコロニー形成能を増強し、上記の腫瘍抑制遺伝子群の発現を抑制することを明らかにした。さらにこの研究において肝特異的PIK3CA TGマウスの腫瘍発生を制御するヒストンメチル化修飾因子を見出し、分子機構を検討している。

研究成果の概要(英文)：We established the Alb-Cre/PIK3CA-TG mice that showed hepatic fat deposition at 12 w after birth and developed liver tumors including hepatocellular carcinoma by 52w. The PI3K activity was enhanced and tumor suppressor genes including PTEN, ARID3B, XPO4 and DLC1 were downregulated in the tumors. The tumors included a high amount of fatty acids, especially oleic acids. We showed that oleic acids exacerbate the colony formation of immortalized liver cells and reduce the expression of tumor suppressors described above. Furthermore, we have found a chromatin regulator that regulates the tumor formation of Alb-Cre/PIK3CA-TG mice.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：肝がん

1. 研究開始当初の背景

慢性障害肝における癌化が肝細胞の脱分化を伴うことは、胎児性タンパクである AFP が肝がんの腫瘍マーカーであり、かつ慢性障害肝でも上昇していることから示唆される。最近では肝細胞癌の組織の中に、胆管細胞系譜の性質をもつがん細胞が混在している、さらには経過中に胆管細胞のマーカーが二次的に出現すると同時にがんの悪性度が増加する、などの臨床上の知見が得られている。このことは肝発がんが分化系譜的に肝細胞よりも上流に存在する細胞集団から生じうる、あるいは脱分極すると考察される根拠となっている。しかしながら、それらの現象がいかにして生じ、またそれに寄与する分子機構はいかなるものかという点に関しては殆ど不明である。

一般に発生段階におけるさまざまな系譜への分化決定は genetic ではなく epigenetic な遺伝子発現機序によって決定されることはよく知られている。epigenetic による遺伝子発現調節は DNA とヒストンによって形成されるヌクレオソーム、さらにはクロマチンの単位で制御される。そのヒストンの N 末端側は、メチル化、アセチル化、ユビキチン化、リン酸化といった翻訳後修飾を受ける。ヌクレオソームの動的な構造変化はこのヒストン修飾の変化によっても影響を受け、言い換えればヒストン修飾の変化がクロマチン構造を通して遺伝子発現に影響を及ぼす。こうした多様なヒストン修飾による遺伝子発現の変化は、細胞分化のみならず生物学的特性を変化させる。

最近では、抗がん剤抵抗性クローンの維持にヒストン脱メチル化酵素 RBP2 が重要と報告 (Cell 2010;141(1):69) され、また JARID1b の発現の不均一性がメラノーマの腫瘍形成能に関与するとも報告された。さらにはこの数年間にヒストン修飾因子群のがんにおける変異・染色体レベルのコピーナンバーの異常などが次々に報告されている (Nat.Rev.Cancer 2010;10:457)。

興味深い例として、レチノイン酸は、急性前骨髄性白血病の治療でも知られる分化制御因子であり、一方その誘導体である非環式レチノイドは、慢性障害肝からの発癌を予防することが報告されている。レチノイド受容体の活性調節にヒストン修飾因子群が重要であることはよく知られており、つまりは上記のレチノイドの作用機序にヒストン修飾も関与しているのかもしれない。

がん細胞においてヒストン修飾制御の異常の意義が注目され始めている。分担者の立石はヒストン H3 の 27 番目リジンのメチル化に結合するポリコム複合体の Bmi1 が、消化器前がん病変の悪性度に比例して発現量を

増すことを報告した (Tateishi et al. Clin.Cancer.Res. 2006;12(23):6960-6.)。また JARID1b が H3 の 4 番目リジンの脱メチル化酵素であることを明らかにし、乳がんの増殖との関連を報告した (Yamane, et al. Mol Cell 2007;25(6):801-12.)。さらに H3 の 9 番目リジンの脱メチル化酵素 Jhd2a のノックアウトマウスがメタボリック症候群類似の表現型を示すことを報告し (Tateishi et al. Nature 2009;458(7239):757-61) 代謝系も含めた様々な細胞系譜におけるヒストン可逆性の意義についても発表してきた。

一方、最近ではウイルス感染のない非アルコール性脂肪肝からの肝発がんの重要性が臨床疫学的に明らかとなっている。この脂肪肝からの発現については炎症や酸化ストレスの関与が疑われているが、その発がんの分子学的機序については不明な点が多い。明らかな遺伝子異常の関与の報告もないことから、エピジェネティックな遺伝子発現制御の異常がこの発がんに関与している可能性も否定できない。

2. 研究の目的

当研究室ではこれまでに肝細胞特異的 *PIK3CA* トランスジェニック (TG) マウスを樹立したが、このマウスにおいては肝臓への著明な脂肪蓄積とともに肝腫瘍を発生する表現型が認められた。

よって本研究では肝細胞特異的 *PIK3CA* TG マウスの腫瘍発生に寄与するエピジェネティック制御機構を明らかにするとともに、肝がん発生とヒストン修飾制御の関係について研究を行う。

3. 研究の方法

具体的な実験系として肝細胞特異的 *PIK3CA* TG マウスを用いる。本マウスは通常食でも生後 4 か月から脂肪肝を発症し、生後一年で 90% 以上のマウスに肝腫瘍が発生、肝細胞癌に至るモデルマウスである。TG 群と対照群との間で週齢毎に脂肪沈着の程度および脂肪酸のプロファイルについて検討する。また TG マウスの脂肪沈着のステージ毎に肝における遺伝子発現のパターンの違いをマイクロアレイなどを用いて網羅的に比較する。とくに脂肪代謝、炎症関連遺伝子群に着目し、影響を受けたものを抽出する。そして両群においてそれら発現の異なる遺伝子のプロモーター領域におけるヒストン修飾のパターン、あるいは DNA メチル化の程度を ChIP アッセイ、Bisulfate sequencing などで検討する。同様に様々なエピジェネティック制御因子の発現についても検討する。この実験データをもとに、病態に関与する遺伝子群を明らかにし、その背景のエピジェネティック制御の関与を解析する。

4. 研究成果

TGマウスは4週令から脂肪肝を呈し肝トリグリセライドの高値を示した。TG 肝で脂肪合成に関わる *Pparg* とその下流分子の発現上昇を認めた。52 週令では炎症所見は目立たないものの肝腫瘍が発生し、一部(10%)は肝細胞がんの病理像を呈した。腫瘍部では脂肪酸含有量の増加、PI3K 活性の亢進と *PTEN*、*ARID3B*、*XPO4*、*Dlc1* などの腫瘍抑制遺伝子群の発現低下を認めた。

面白いことに *in vitro* 条件での肝細胞への *PIK3CA* の過剰発現ではこれら腫瘍抑制遺伝子の発現低下や腫瘍形成能はみられず、一方で脂肪酸添加により誘導されることを見出した。さらに腫瘍部と非腫瘍部では脂肪酸組成プロファイルに明らかな構成比率の差がみられ、腫瘍で一価不飽和脂肪酸の蓄積が目立つことを見出した。中でもオレイン酸は不死化正常肝細胞の *in vitro* コロニー形成能を明らかに増強し、正常肝細胞を用いた *in vitro* のアッセイ系においてオレイン酸の添加が上記の腫瘍抑制遺伝子群の発現を抑制した(Kudo Y. et. al. J Hepatol. 2011;55(6):1400-8)。さらに興味深いことに、このオレイン酸による発現抑制は、一部のヒストン修飾酵素の阻害剤にてリバースされた。これらの結果は組織内脂肪酸が単なる脂質代謝物ではなく、細胞内シグナルにかかわるといふ報告にも合致するが、そのひとつとしてヒストン修飾の作用を介したがん抑制遺伝子の発現抑制も含まれることを示唆していた。

上記の結果を踏まえて、ヒストン修飾酵素の阻害剤のがん抑制遺伝子発現回復効果が *in vitro* での不死化肝細胞の腫瘍形成能に効果を有するかどうか、さらには *PIK3CA* TGマウスに投与することで肝腫瘍発生の時期や個数、大きさ、進行度などに影響を与えるかどうかの検討を開始している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計27件)

1: Sato M, Kato N, Tateishi R, Muroyama R, Kowatari N, Li W, Goto K, Otsuka M, Shiina S, Yoshida H, Omata M, Koike K. Impact of PNPLA3 polymorphisms on the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. Hepatol Res. 2013 Oct 11. doi: 10.1111/hepr.12258.

2: Fujiwara N, Tateishi R, Akahane M, Taguri M, Minami T, Mikami S, Sato M, Uchino K, Enooku K, Kondo Y, Asaoka Y, Yamashiki N, Goto T, Shiina S, Yoshida H, Ohtomo K, Koike K. Changes in risk of immediate adverse reactions to iodinated contrast media by repeated administrations in patients with hepatocellular carcinoma. PLoS One. 2013 Oct 2;8(10):e76018. doi: 10.1371/journal.pone.0076018.

3: Minami T, Tateishi R, Shiina S, Fujiwara N,

Mikami S, Sato M, Uchino K, Enooku K, Asaoka Y, Kondo Y, Yoshida H, Koike K. Spontaneous clearance of serum hepatitis C virus RNA during the clinical course of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. Hepatol Res. 2013 Jul 11. doi:10.1111/hepr.12203.

4: Sato M, Kato N, Tateishi R, Muroyama R, Kowatari N, Li W, Goto K, Otsuka M, Shiina S, Yoshida H, Omata M, Koike K. IL28B minor allele is associated with a younger age of onset of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. J Gastroenterol. 2014 Apr;49(4):748-54. doi:10.1007/s00535-013-0826-x.

5: Ohki T, Tateishi R, Akahane M, Mikami S, Sato M, Uchino K, Arano T, Enooku K, Kondo Y, Yamashiki N, Goto T, Shiina S, Yoshida H, Matsuyama Y, Omata M, Ohtomo K, Koike K. CT with hepatic arteriography as a pretreatment examination for hepatocellular carcinoma patients: a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol. 2013 Aug;108(8):1305-13. doi: 10.1038/ajg.2013.109.

6: Shiina S, Sato T, Kondo Y, Asaoka Y, Tateishi R, Koike K. [Radiofrequency ablation for colorectal liver metastasis: 10-year outcome and future perspective]. Nihon Geka Gakkai Zasshi. 2013 Mar;114(2):107-11.

7: Tateishi R, Shiina S, Akahane M, Sato J, Kondo Y, Masuzaki R, Nakagawa H, Asaoka Y, Goto T, Ohtomo K, Omata M, Yoshida H, Koike K. Frequency, risk factors and survival associated with an intrasubsegmental recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. PLoS One. 2013 Apr 12;8(4):e59040. doi: 10.1371/journal.pone.0059040.

8: Okushin K, Asaoka Y, Fukuda I, Fujiwara N, Minami T, Sato M, Mikami S, Uchino K, Enooku K, Kondo Y, Tateishi R, Goto T, Shiina S, Yoshida H, Koike K. IGF-II Producing Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib: Metabolic Complications and a Foresight to Molecular Targeting Therapy to the IGF Signal. Case Rep Gastroenterol. 2012 Sep;6(3):784-9. doi: 10.1159/000346462.

9: Mikami S, Tateishi R, Akahane M, Asaoka Y, Kondo Y, Goto T, Shiina S, Yoshida H, Koike K. Computed tomography follow-up for the detection of hepatocellular carcinoma recurrence after initial radiofrequency ablation: a single-center experience. J Vasc Interv Radiol. 2012 Oct;23(10):1269-75. doi: 10.1016/j.jvir.2012.06.032.

10: Shiina S, Tateishi R, Imamura M, Teratani T, Koike Y, Sato S, Obi S, Kanai F, Kato N, Yoshida H, Omata M, Koike K. Percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: 20-year outcome and prognostic factors. Liver Int. 2012 Oct;32(9):1434-42. doi: 10.1111/j.1478-3231.2012.02838.x.

11: Tateishi R, Enooku K, Shiina S, Koike K. [Tumor markers for hepatocellular carcinoma]. Nihon Rinsho. 2012 May;70(5):821-7. Review.

- 12: Soroida Y, Ohkawa R, Nakagawa H, Satoh Y, Yoshida H, Kinoshita H, Tateishi R, Masuzaki R, Enooku K, Shiina S, Sato T, Obi S, Hoshino T, Nagatomo R, Okubo S, Yokota H, Koike K, Yatomi Y, Ikeda H. Increased activity of serum mitochondrial isoenzyme of creatine kinase in hepatocellular carcinoma patients predominantly with recurrence. *J Hepatol.* 2012 Aug;57(2):330-6. doi: 10.1016/j.jhep.2012.03.012.
- 13: Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Arano T, Uchino K, Enooku K, Goto E, Nakagawa H, Asaoka Y, Kondo Y, Goto T, Ikeda H, Shiina S, Omata M, Koike K. Assessment of disease progression in patients with transfusion-associated chronic hepatitis C using transient elastography. *World J Gastroenterol.* 2012 Mar 28;18(12):1385-90. doi: 10.3748/wjg.v18.i12.1385.
- 14: Uchino K, Obi S, Tateishi R, Sato S, Kanda M, Sato T, Arano T, Enooku K, Goto E, Masuzaki R, Nakagawa H, Asaoka Y, Kondo Y, Yamashiki N, Goto T, Shiina S, Omata M, Yoshida H, Koike K. Systemic combination therapy of intravenous continuous 5-fluorouracil and subcutaneous pegylated interferon alfa-2a for advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 2012 Oct;47(10):1152-9. doi: 10.1007/s00535-012-0574-3.
- 15: Goto E, Masuzaki R, Tateishi R, Kondo Y, Imamura J, Goto T, Ikeda H, Akahane M, Shiina S, Omata M, Yoshida H, Koike K. Value of post-vascular phase (Kupffer imaging) by contrast-enhanced ultrasonography using Sonazoid in the detection of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 2012 Apr;47(4):477-85. doi:10.1007/s00535-011-0512-9.
- 16: Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, Asaoka Y, Sato T, Masuzaki R, Kondo Y, Goto T, Yoshida H, Omata M, Koike K. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol.* 2012 Apr;107(4):569-77; quiz 578. doi: 10.1038/ajg.2011.425.
- 17: Ohki T, Tateishi R, Akahane M, Shiina S, Yamashiki N, Mikami S, Enooku K, Goto E, Masuzaki R, Kondo Y, Goto T, Inoo S, Ohtomo K, Omata M, Yoshida H, Koike K. Characteristics of hepatocellular carcinoma nodules newly detected by computed tomography during arteriography and arterial portography: preliminary report of a randomized controlled trial. *Hepatol Int.* 2011 Aug 31.
- 18: Enooku K, Tateishi R, Kanai F, Kondo Y, Masuzaki R, Goto T, Shiina S, Yoshida H, Omata M, Koike K. Evaluation of molecular targeted cancer drug by changes in tumor marker doubling times. *J Gastroenterol.* 2012 Jan;47(1):71-8. doi: 10.1007/s00535-011-0462-2.
- 19: Ikeda H, Tateishi R, Enooku K, Yoshida H, Nakagawa H, Masuzaki R, Kondo Y, Goto T, Shiina S, Kume Y, Tomiya T, Inoue Y, Nishikawa T, Ohtomo N, Tanoue Y, Ono T, Koike K, Yatomi Y. Prediction of hepatocellular carcinoma development by plasma ADAMTS13 in chronic hepatitis B and C. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 Oct;20(10):2204-11. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0464.
- 20: Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto M, Nakashima O, Kojiro M, Makuuchi M; HCC Expert Panel of Japan Society of Hepatology. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. *Dig Dis.* 2011;29(3):339-64. doi: 10.1159/000327577.
- 21: Kudo Y, Tanaka Y, Tateishi K, Yamamoto K, Yamamoto S, Mohri D, Isomura Y, Seto M, Nakagawa H, Asaoka Y, Tada M, Ohta M, Ijichi H, Hirata Y, Otsuka M, Ikenoue T, Maeda S, Shiina S, Yoshida H, Nakajima O, Kanai F, Omata M, Koike K. Altered composition of fatty acids exacerbates hepatotumorigenesis during activation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *J Hepatol.* 2011Dec;55(6):1400-8. doi: 10.1016/j.jhep.2011.03.025.
- 22: Takata A, Otsuka M, Kogiso T, Kojima K, Yoshikawa T, Tateishi R, Kato N, Shiina S, Yoshida H, Omata M, Koike K. Direct differentiation of hepatic cells from human induced pluripotent stem cells using a limited number of cytokines. *Hepatol Int.* 2011 Feb 6.
- 23: Goto T, Yoshida H, Tateishi R, Enooku K, Goto E, Sato T, Ohki T, Masuzaki R, Imamura J, Shiina S, Koike K, Omata M. Influence of serum HBV DNA load on recurrence of hepatocellular carcinoma after treatment with percutaneous radiofrequency ablation. *Hepatol Int.* 2011 Sep;5(3):767-73. doi: 10.1007/s12072-011-9255-1.
- 24: Uchino K, Tateishi R, Shiina S, Kanda M, Masuzaki R, Kondo Y, Goto T, Omata M, Yoshida H, Koike K. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: clinical features and prognostic factors. *Cancer.* 2011 Oct 1;117(19):4475-83. doi: 10.1002/cncr.25960.
- 25: Arano T, Nakagawa H, Tateishi R, Ikeda H, Uchino K, Enooku K, Goto E, Masuzaki R, Asaoka Y, Kondo Y, Goto T, Shiina S, Omata M, Yoshida H, Koike K. Serum level of adiponectin and the risk of liver cancer development in chronic hepatitis C patients. *Int J Cancer.* 2011 Nov 1;129(9):2226-35. doi:10.1002/ijc.25861.
- 26: Kondo Y, Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, Goto E, Nakagawa H, Masuzaki R, Asaoka Y, Fujie H, Goto T, Omata M, Yoshida H, Koike K. Intrahepatic bile duct dilatation after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: impact on patient's prognosis. *Liver Int.* 2011 Feb;31(2):197-205. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02415.x.
- 27: Masuzaki R, Shiina S, Tateishi R, Yoshida H,

Goto E, Sugioka Y, Kondo Y, Goto T, Ikeda H, Omata M, Koike K. Utility of contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid in radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Apr;26(4):759-64. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06559.x.

〔学会発表〕

椎名秀一朗、建石良介、小池和彦 肝細胞癌(HCC)に対するラジオ波焼灼術(RFA)10年間の成績 2011 第47回日本肝臓学会(静岡)
椎名秀一朗、建石良介、小池和彦 大腸癌肝転移に対するラジオ波焼灼術(RFA)10年間の治療成績と今後の展望 2011 第47回日本肝臓学会総会(東京)

椎名秀一朗、建石良介、小池和彦 大腸癌肝転移に対するラジオ波焼灼術(RFA)10年の成績 2011 第19回日本消化器病関連学会週間(東京)

椎名秀一朗 大腸癌肝転移に対するラジオ波焼灼術(RFA)10年間の成績と今後の展開 2012 第67回日本大腸肛門病学会学術総会(福岡)

椎名秀一朗、金井弓美子、南達也、佐藤雅哉、三神信太郎、内野康志、新野徹、榎健一郎、近藤祐嗣、浅岡良成、建石良介、後藤忠、吉田晴彦、佐藤隆久、小池和彦 Multimodality fusing imaging を用いた経皮的ラジオ波焼灼術(RFA) 2012 第48回日本肝臓学会(金沢)
椎名秀一朗 大腸癌肝転移に対するラジオ波焼灼術(RFA)10年間の成績と今後の展開 2012 第48回日本肝臓学会総会(福岡)

山本信三、立石敬介、工藤洋太郎、山本恵介、砂河孝行、永江玄太、中塚拓馬、浅岡良成、伊地知秀明、小俣政男、油谷浩幸、小池和彦 ヒストン修飾酵素 JHDM3C は Wnt-Notch シグナルのメディエーターとして大腸腫瘍形成能を制御する 第72回日本癌学会学術総会横浜 2013年10月4日

山本信三、立石敬介、工藤洋太郎、山本恵介、砂河孝行、永江玄太、油谷浩幸、小池和彦 KDM4C regulates sphere formation by mediating the crosstalk between Wnt and Notch pathways in colonic cancer cells. Cell symposia. Spain. 2013年10月6-8日

工藤洋太郎、立石敬介、池上恒雄、山本恵介、永江玄太、米澤理人、関元昭、白井、油谷浩幸、小池和彦 Contribution of TET1 to malignant characteristics in digestive cancer cells. Cell symposia. Spain. 2013年10月6-8日

伊地知秀明、宮林功至、多田素久、浅岡良成、池上恒雄、立石敬介、小俣政男、小池和彦 Pancreatic ductal adenocarcinoma can arise from Nestin-positive progenitor cells in the adult pancreas. 第71回日本癌学会学術総会 2012 札幌

工藤洋太郎、立石敬介、山本恵介、山本信三、浅岡良成、伊地知秀明、永江玄太、油谷浩幸、

小池和彦 Loss of 5-hydroxymethylcytosine is accompanied with malignant cellular transformation. 第71回日本癌学会学術総会 2012 札幌

工藤洋太郎、立石敬介、山本恵介、山本信三、浅岡良成、伊地知秀明、永江玄太、油谷浩幸、小池和彦 悪性形質転換におけるヒドロキシメチル化シトシンの低下 ポスター討論 第6回日本エピジェネティクス研究会年会 2012/05/15 東京

宮林弘至、伊地知秀明、毛利大、多田素久、山本恵介、浅岡良成、池上恒雄、立石敬介、中井陽介、伊佐山浩通、多田稔、小池和彦 膵発癌モデルマウスを用いたゲムシタピンとエルロチニブの効果・メカニズムの検討 膵癌：基礎研究 第43回日本膵臓学会大会 2012/06/29 山形

山本恵介、立石敬介、宮林弘至、山本信三、工藤洋太郎、浅岡良成、伊地知秀明、小俣政男、小池和彦 ヒストン脱メチル化酵素 JMJD3 の発現低下は膵癌の進展を促進する エピジェネティクスと消化器癌 2011 第19回 JDDW 福岡

浅岡良成、池上恒雄、多田素久、後藤絵理子、建石良介、伊地知秀明、立石敬介、金井文彦、椎名秀一朗、吉田晴彦、小俣政男、小池和彦 肝細胞癌における Hippo シグナルの異常に関する検討 肝発癌研究の新展開 第47回日本肝臓学会総会 2011/06/03 東京

浅岡良成、池上恒雄、多田素久、建石良介、伊地知秀明、立石敬介、金井文彦、椎名秀一朗、吉田晴彦、小俣政男、小池和彦 Hippo シグナル異常を伴う肝細胞癌における受容体型チロシンキナーゼに関する検討 第19回 JDDW/ 第15回日本肝臓学会大会 2011/10/20 福岡

伊地知秀明、多田素久、宮林弘至、浅岡良成、立石敬介、池上恒雄、小俣政男、小池和彦 膵癌微小環境における CXC ケモカイン/CXCR2 Axis 阻害の重要性 Intercellular Interaction and Tumor Microenvironment 第70回日本癌学会学術総会 2011/10/03 名古屋

6. 研究組織

(1) 研究代表者

椎名 秀一朗 (SHIINA Shuichiro)

東京大学・医学部附属病院・臨床登録医

研究者番号：70251238

(2) 研究分担者

立石 敬介 (TATEISHI Keisuke)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20396948

浅岡 良成 (ASAOKA Yoshinari)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90431858