

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24390092

研究課題名(和文) 肝細胞と細胆管上皮の相互可塑性 細胆管反応における意義の解明と肝疾患治療への展開

研究課題名(英文) Mutual plasticity between hepatocytes and bile ductular cells in ductular reaction - its significance and therapeutic implications

研究代表者

西川 祐司 (Nishikawa, Yuji)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：90208166

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,400,000円

研究成果の概要(和文)：慢性肝傷害に伴い高頻度に認められる胆管増加(細胆管反応)のメカニズムをin vivoにおける肝細胞追跡系を用いて検討した。その結果、傷害部において成熟肝細胞から細胆管上皮細胞への分化転換(化生)が起こることが証明された。また、小葉中心性慢性肝傷害においては、傷害部での細胆管増加は肝細胞の脱分化に加え、グリソン鞘周囲の細胆管および胆管の増殖および傷害部への移動(リモデリング)が起こることが示された。我々の結果は、細胆管反応が既存の肝細胞および胆管上皮細胞の分化・増殖異常に基づくものであることを示唆しており、慢性肝疾患の治療戦略を考える上で重要な知見を提供するものである。

研究成果の概要(英文)：We examined the cellular mechanisms of ductular reaction associated with chronic liver injuries by hepatocyte lineage tracing experiments in vivo. Our results demonstrated that hepatocytes could transdifferentiate into ductular cells within the damaged areas incited by various chronic injurious stimuli. We also showed that, in centrilobular liver injuries, duct/ductular structures in the periportal areas proliferated and migrated to the injured areas and established the connections with hepatocyte-derived ductules. Such remodeling of existing bile duct/ductular cells and transdifferentiated hepatocytes has not been described. These findings, together with various in vitro and in vivo experiments performed in this study, would provide useful information for the development of novel therapeutics for chronic liver diseases.

研究分野：病理学

キーワード：肝細胞 胆管上皮細胞 細胆管反応 分化転換 肝傷害 肝線維化

1. 研究開始当初の背景

(1) 種々の肝疾患において認められる細胆管の異常増生, すなわち細胆管反応のメカニズムおよび細胞起源については不明の点が多い. 多くの研究者は, グリソン鞘周囲には胎生期の肝芽細胞に類似した肝幹細胞が存在し, 細胆管反応はこれらが再生性に増生したものであると解釈していたが, 明確な証明はなかった.

(2) 病理学的な観察から, 細胆管反応に肝細胞の細胆管化生が関与している可能性も考えられてきた. しかし, 肝細胞は一度成熟すると細胆管を含めた他の細胞に分化することはないとみなされていた. 以前から我々を含めたいくつかの研究グループは培養系において成熟肝細胞が胆管上皮細胞に分化転換しうることを示していたが, 実際の肝において肝細胞が細胆管反応に関与していることを示す実験的な証明はなかった.

(3) Cre リポーターマウス ROSA26R が開発され, さまざまな組織において特定の細胞を β -galactosidase 標識し, *in vivo* で長期間追跡することが可能になった. 細胆管反応の細胞起源を明らかにする実験に応用する準備が整っていたが, まだどのグループからもこれに関する結果は報告されていなかった.

2. 研究の目的

細胆管反応は種々の慢性肝疾患に伴う細胆管の異常増生であり, 通常は肝幹細胞の再生性増殖によるものとされている. しかし, これまで我々はラットおよびマウス肝細胞の三次元培養系を用い, 成熟肝細胞が細胆管上皮に分化転換しうることを示すとともに, 肝細胞追跡系を用いてマウス慢性肝傷害での細胆管反応の一部は肝細胞に由来することを証明した. さらに我々は, この過程が *in vitro* において可逆的であることを明らかにし, 成熟肝において肝細胞と細胆管上皮間には相互的な可塑性が存在することを示唆した. 本研究では, 肝細胞-細胆管上皮間の分化調節メカニズムの詳細を解明し, 我々の仮説を検証するとともに, 慢性肝疾患における肝細胞分化異常の意義を明らかにする. 本研究で得られる成果は, 肝細胞分化の維持に着目した肝疾患治療法開発のための基礎付けとなると考えられる.

3. 研究の方法

(1) 肝細胞追跡系を用いた種々の肝傷害における肝細胞の細胆管化生の検討

① Alb-Cre/ROSA26R マウスから肝細胞を分離し, C57BL/6J マウス (あらかじめ肝細胞増殖を抑制する retrorsine を反復投与し, 移植直前に部分肝切除を行った) の肝に経脾的に移植するモデルおよび Mx1-Cre/ROSA26R マウスに poly (I:C) を投与するモデルを用いた.

②ゾーン1 特異的肝傷害 (DDC, DAPM, 総胆管結紮), ゾーン3 特異的肝傷害 (四塩化炭素, チオアセタミド) で細胆管反応におけ

る X-gal 陽性所見の有無を検討した.

(2) *In vivo* における肝細胞の細胆管化生の可逆性の検討: Mx1-Cre/ROSA26R マウスにおける慢性四塩化炭素傷害からの回復過程での細胆管反応の細胞起源を検討した.

(3) マウス肝細胞三次元培養系での肝上皮系細胞の分化・増殖調節メカニズムの検討: C57BL/6J マウスから肝細胞を分離し, Primaria または Ultra low attachment ディッシュでスフェロイドを形成させ, コラーゲンゲル内に包埋し, 培養を行った. 樹枝状形態形成, 管腔形成, 肝細胞や胆管上皮細胞のマーカーの発現を検討した.

(4) MKK7 ノックアウトが肝細胞細胆管化生に与える影響: MKK7(fl/fl) と Mx1-Cre または Alb-Cre マウスを掛け合わせ, MKK7 をノックアウトし, 肝細胞を分離し, 三次元培養を行った.

4. 研究成果

(1) Mx1-Cre を用いた肝細胞追跡系において種々の肝傷害を検討した結果, 成熟肝細胞が傷害部で胆管上皮細胞に分化転換することを証明した. 一方, 小葉中心性慢性肝傷害 (四塩化炭素, チオアセタミド) では, 既存細胆管が増殖し, 小葉中心に向かって移動すると同時にグリソン鞘の胆管構造が次第に消失する現象が認められた (引用文献①). 総胆管からの墨汁注入実験により, 小葉中心部の細胆管反応と既存胆管系との交通が証明された. また, 細胆管化生による新生胆管にはほとんど増殖性が認められないことが明らかになった. 肝傷害において胆管系はダイナミックに変化し, この過程には肝細胞の細胆管化生と既存細胆管の増生の両者が関与していることが示された (図1).

上記の系で, 慢性肝傷害を作製した後に, 傷害刺激を中止し, 傷害から回復させる実験を行った. その結果, 細胆管反応からの肝細胞分化を疑わせる X-gal 陰性肝細胞の出現は認められず, 傷害後に増加, 移動する細胆管

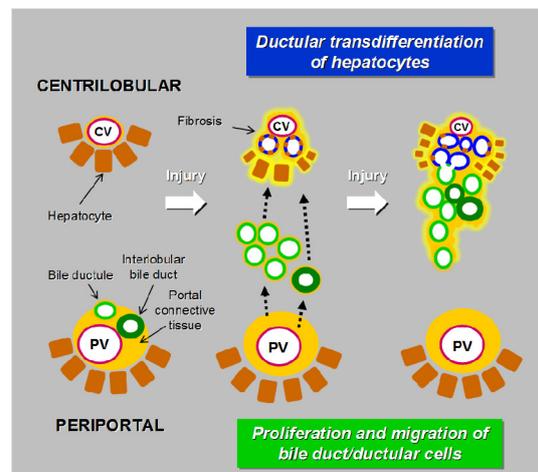


図1 小葉中心性細胆管反応の細胞起源: 傷害部での肝細胞の細胆管化生(脱分化)と既存細胆管および胆管の傷害部への移動. Nagahama et al., *Am J Pathol* 184: 3001-3012, 2014 より改編引用.

細胞は肝幹細胞の性質を持っていないことが推測された。しかし、Mx1-Cre 系では poly(I:C)を反復投与しても肝細胞を 100%ラベルすることは困難であり、細胆管から肝細胞への分化を証明するためにはより完全な実験系が必要であることも明らかになった。

また、札幌医科大学 谷水先生らとの共同研究で、門脈周囲肝傷害に伴う Sox9 陽性の増殖性の高い細胞が肝細胞に由来することを証明した(引用文献②)。

(2) アデノ随伴ウイルス (AAV8) ベクターに Cre 遺伝子を組み込み ROSA26R マウスに投与したところ、ほぼ 100%近い肝細胞に β -gal 発現を誘導することができた。また、肝細胞特異的標識をより確実にするために thyroglobulin-binding globulin (TBG)プロモーターを介して Cre を発現させる系も確立した。この系を用い、Mx1Cre/ROSA26R で得られた実験結果を検証した。その結果、実際に肝細胞に由来する細胆管反応が傷害部において出現することが証明され、肝細胞は胆管上皮細胞に分化転換することが、確認された。しかし、予想に反し、慢性四塩化炭素傷害 (25 週) では、X-gal 陰性の肝細胞コロニーが多数出現することが判明した。Mx1-Cre の系ではこのような所見は認められず、現在、この興味深い現象の意義とメカニズムについてさらに検討している。

(3) 傷害時に活性化され、ストレスシグナル系の 1 つとして重要な JNK-c-Jun 経路の肝細胞分化転換における役割を検討するため、Mx1-Cre(+/-)MKK7(fl/fl) マウスを作製し、poly(I:C)投与後に肝細胞を分離し、コラーゲンゲル内三次元培養を行った。その結果、対照肝細胞に比べ、樹枝状形態形成が弱い傾向が認められた。また、TGF- α や TGF- β による樹枝状形態形成の促進効果もノックアウト肝細胞で減弱していた。MKK7 ノックアウトマウスに対し、四塩化炭素傷害を与える実験では、対照マウスに比べ、傷害の回復が遅れる傾向が認められた。現在、大塩が中心になりこれらの表現型の出現メカニズムを in vivo および in vitro において解析している。

(4) TGF- α や TGF- β の受容体細胞外ドメイン-Fc 癒合蛋白質の in vitro 発現系を確立し、これらの癒合蛋白質が TGF- α や TGF- β の生物学的効果を抑制することを確認した。これらの癒合蛋白質遺伝子を AAV8 ベクターや Sleeping Beauty トランスポゾンベクターに組み込み、in vivo の実験を行う準備が整ったところである。

(5) 肝細胞コラーゲンゲル培養とスフェロイド培養を交互に繰り返す実験系を確立し、1 年以上にわたる細胞の維持と増殖が可能であることが明らかになった。また、グリソン鞘から採取した胆管上皮細胞も同様の方法で長期間培養することが可能であることがわかった。

(6) その他

①レーザーマイクロダイセクション法によ

る組織内 mRNA 発現解析に関しては、専用フィルムを用いた予備実験を行ったが、個々の細胞レベルでの解析は困難であった。新しい in situ hybridization 法 (Quantigene, ViewRNA probes, Affymetrix 社) を用いることでホルマリン固定パラフィン切片上で安定してシグナルを検出できることが確認され、今後、新しい方法で検討を進めていく予定である。

②ファブリー病マウスモデルは新潟大学での繁殖が軌道に乗るまで時間がかかったため、研究期間中は腎組織の組織学的検討に限定した。ファブリー病の腎病変が髄質、特にヘンレ上行脚から遠位尿細管に局在することを突き止め、今後も、新潟大学 丸山先生との共同研究を継続する予定である。

③Radical-containing nanoparticle (RNP)を筑波大学 長崎先生から分与していただき、四塩化炭素急性傷害モデルでその効果を検証したが、RNP 経口投与の有無で傷害の程度に明らかな差は認められなかった。四塩化炭素傷害が強すぎて、十分な効果が確認できなかった可能性があり、傷害の種類と程度を変え、再度試みたいと考えている。

④ 四塩化炭素や diethylnitrosamine によるマウス肝発癌モデルを用い、肝腫瘍特異的遺伝子をスクリーニングしたところ、これらのほとんどは胎児・新生児期に肝で発現することがわかり、肝細胞の腫瘍化に伴う脱分化を示していると考えられた(図 2)(引用文献③)。現在、Sleeping Beauty トランスポゾンシステムを用いた癌遺伝子導入による in vivo でのマウス肝発癌実験モデルで、肝細胞の脱分化現象と癌遺伝子の関わりについて検討を続けている。

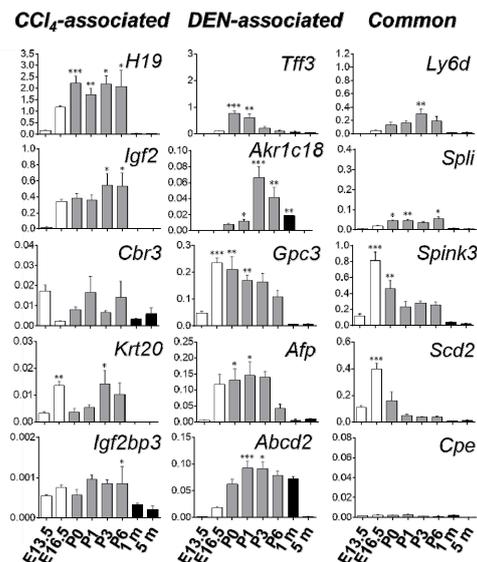


図2 マウス肝腫瘍(CCl₄および DEN モデル)における胎児・新生児期遺伝子の活性化

CCl₄ モデル(肝硬変あり)、DEN モデル(肝硬変なし)のいずれかまたは両者で増加する遺伝子 15 個のうち Cbr3 と Cpe を除くすべては、胎児期(E)・新生児期(P)の肝組織で強く発現しているが、成熟するにつれ(生後 1, 5 か月)発現が消失もしくは低下する。定量 RT-PCR(Ref.:Gapdh). Chen et al., Cancer Sci 106: 972-981, 2015 より改編引用。

<引用文献>

- ① Nagahama Y et al., Contributions of hepatocytes and bile ductular cells in ductular reactions and remodeling of the biliary system after chronic liver injuries, *Am J Pathol*, 査読有, 184 巻, 2014, 3001-3012
- ② Tanimizu N et al., Sry HMG box protein 9-positive (Sox9+) epithelial cell adhesion molecule-negative (EpCAM-) biphenotypic cells derived from hepatocytes are involved in mouse liver regeneration, *J Biol Chem*, 査読有, 289 巻, 2014, 7589-7598
- ③ Chen X et al., Differential reactivation of fetal/neonatal genes in mouse liver tumors induced in cirrhotic and non-cirrhotic conditions. *Cancer Sci*, 査読有, 106 巻, 2015, 972-981

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 13 件)

- ① Nishio M, Sugimachi K, Goto H, Wang J, Morikawa T, Miyachi Y, Takano Y, Hikasa H, Itoh T, Suzuki SO, Kurihara H, Aishima S, Leask A, Sasaki T, Nakano T, Nishina H, Nishikawa Y, Sekido Y, Nakao K, Shin-Ya K, Mimori K, Suzuki A. Dysregulated YAP1/TAZ and TGF- β signaling mediate hepatocarcinogenesis in Mob1a/1b-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 査読有, 113(1):E71-80. doi: 10.1073/pnas.1517188113. Epub 2015 Dec 22., 2016 Jan 5
- ② Chen X, Yamamoto M, Fujii K, Nagahama Y, Ooshio T, Xin B, Okada Y, Furukawa H, Nishikawa Y. Differential reactivation of fetal/neonatal genes in mouse liver tumors induced in cirrhotic and non-cirrhotic conditions. *Cancer Sci*, 査読有, 106 巻, 2015, 972-981
- ③ Tanimizu N, Nishikawa Y, Ichinohe N, Akiyama H, Mitaka T, Sry HMG box protein 9-positive (Sox9+) epithelial cell adhesion molecule-negative (EpCAM-) biphenotypic cells derived from hepatocytes are involved in mouse liver regeneration, *J Biol Chem*, 査読有, 289 巻, 2014, 7589-7598
- ④ Nakagawa H, Hikiba Y, Hirata Y, Font-Burgada J, Sakamoto K, Hayakawa Y, Taniguchi K, Umemura A, Kinoshita H, Sakitani K, Nishikawa Y, Hirano K, Ikenoue T, Ijichi H, Dhar D, Shibata W, Akanuma M, Koike K, Karin M, Maeda S, Loss of liver E-cadherin induces sclerosing cholangitis and promotes carcinogenesis, *Proc Natl Acad Sci USA*, 査読有, 111 巻, 2014, 1090-1095
- ⑤ Nagahama Y, Sone M, Chen X, Okada Y, Yamamoto M, Xin B, Matsuo Y, Komatsu M, Suzuki A, Enomoto K, Nishikawa Y, Contributions of hepatocytes and bile ductular

- cells in ductular reactions and remodeling of the biliary system after chronic liver injuries, *Am J Pathol*, 査読有, 184 巻, 2014, 3001-3012
- ⑥ 榎本克彦, 山本洋平, 鈴木麻弥, 吉岡年明, 大森泰文, 曾根正行, 西川祐司, 肝前駆細胞由来胆管上皮と肝外胆管前駆細胞由来胆管上皮の胆道系での接点, *肝胆膵*, 66 巻, 4 号, 2013, 613-621
 - ⑦ Nishikawa Y, Sone M, Nagahama Y, Kumagai E, Doi Y, Omori Y, Yoshioka T, Tokairin T, Yoshida M, Yamamoto Y, Ito A, Sugiyama T, Enomoto K, Tumor necrosis factor- α promotes bile ductular transdifferentiation of mature rat hepatocytes in vitro, *J Cell Biochem*, 査読有, 114 巻, 2013, 831-843
 - ⑧ 西川 祐司, 肝細胞と胆管上皮細胞の相互可塑性とその病態生理学的意義, *肝胆膵*, 査読なし, 66 巻, 2013, 633-643
 - ⑨ 榎本克彦, 山本洋平, 鈴木麻弥, 吉岡敏明, 大森泰文, 曾根正行, 西川祐司, 肝前駆細胞由来胆管上皮と肝外胆管前駆細胞由来胆管上皮の胆道系での接点, *肝胆膵*, 査読なし, 66 巻, 2013, 613-621
 - ⑩ 西川祐司, 肝細胞と胆管上皮細胞の相互可塑性とその病態生理学的意義, *肝胆膵*, 査読なし, 66 巻, 2013, 613-621
 - ⑪ 西川祐司, 他. 肝細胞と胆管上皮の相互可塑性, *生化学*, 査読なし, 84 巻, 2012, 649-657
 - ⑫ Sone M, Nishikawa Y, Nagahama Y, Kumagai E, Doi Y, Omori Y, Yoshioka T, Tokairin T, Yoshida M, Sugiyama T, Enomoto K. Recovery of mature hepatocytic phenotype following bile ductular transdifferentiation of rat hepatocytes in vitro. *Am J Pathol*, 査読有, 181 巻, 2012, 2094-2104
 - ⑬ Nishikawa Y. Transdifferentiation of mature hepatocytes into bile ductular cells within a collagen gel matrix. *Methods in Mol Biol*, 査読なし, 826 巻, 2012, 153-160

[学会発表] (計 39 件)

- ① 西川祐司, 山本雅大, 辛氷, 陳錫, 永濱康晴, 藤井清永, 大塩貴子, 渡邊賢二, 岡田陽子, 傷害肝および肝腫瘍における肝細胞の分化転換と脱分化, 琵琶湖シンポジウム, 2016 年 2 月 4 日, 大津市
- ② 西川祐司, 肝上皮系細胞の分化転換: 慢性肝傷害と肝腫瘍における病態生理学的意義, 第 5 回北海道探索病理学研究シンポジウム, 2015 年 10 月 24 日, 札幌市
- ③ 山本雅大, 辛氷, 陳錫, 藤井清永, 大塩貴子, 岡田陽子, 西川祐司, c-Myc と Hippo-Yap 経路の肝癌形質決定における作用, 第 74 回日本癌学会学術総会, 2015 年 10 月 8-10 日, 名古屋市
- ④ 西尾美希, 西川祐司, 杉町圭史, 三森功士, 新家一男, 鈴木聡, がん抑制遺伝子 Mob1a/1b の機能解析, 第 74 回日本癌学会学術総会, 2015 年 10 月 8-10 日, 名古屋市
- ⑤ 藤井清永, 三上紗弥香, 陳錫, 山本雅大,

辛氷, 大塩貴子, 岡田陽子, 碓井史彦, 西川祐司 マウス肝腫瘍における代謝状態の変化: 肝硬変および非肝硬変モデルのプロテオーム解析, 第74回日本癌学会学術総会, 2015年10月8-10日, 名古屋市

⑥辛氷, 山本雅大, 陳錫, 藤井清永, 大塩貴子, 渡邊賢二, 岡田陽子, 西川祐司 c-Myc 過剰発現の Maus 肝発癌および腫瘍細胞の脂質代謝に対する影響, 第74回日本癌学会学術総会, 2015年10月8-10日, 名古屋市

⑦陳錫, 渡邊賢二, 山本雅大, 辛氷, 藤井清永, 大塩貴子, 岡田陽子, 西川祐司 マウス肝腫瘍での胎児期・新生児期遺伝子の再活性化における癌遺伝子の役割, 第74回日本癌学会学術総会, 2015年10月8-10日, 名古屋市

⑧山本雅大, 辛氷, 陳錫, 藤井清永, 大塩貴子, 岡田陽子, 西川祐司 肝発癌において c-Myc は Hippo-Yap 経路による肝細胞-胆管細胞分化に対して拮抗する役割をもつ, 第22回肝細胞研究会, 2015年6月4-5日, 米子市

⑨西川祐司, 陳錫, 山本雅大, 藤井清永, 永濱康晴, 大塩貴子, 辛氷, 岡田陽子 マウス肝腫瘍における胎児・新生児期遺伝子の再活性化: 肝硬変・非肝硬変モデルの比較検討, 第22回肝細胞研究会, 2015年6月4-5日, 米子市

⑩山本雅大, 辛氷, 陳錫, 藤井清永, 大塩貴子, 岡田陽子, 西川祐司 Hippo-Yap 経路と c-Myc の活性化が Maus 肝細胞性腫瘍の表現型に与える影響, 第104回日本病理学会総会, 2015年4月30日-5月2日, 名古屋市

⑪辛氷, 山本雅大, 陳錫, 藤井清永, 大塩貴子, 岡田陽子, 西川祐司 マウス肝腫瘍の進展および脂質代謝に対する c-Myc 過剰発現の影響, 第104回日本病理学会総会, 2015年4月30日-5月2日, 名古屋市

⑫陳錫, 山本雅大, 藤井清永, 永濱康晴, 辛氷, 大塩貴子, 岡田陽子, 西川祐司 Differential reactivation of fetal/neonatal genes in mouse liver tumors induced in cirrhotic and non-cirrhotic conditions, Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, 2015年4月18-22日, Philadelphia, PA, USA

⑬辛氷, 山本雅大, 陳錫, 藤井清永, 大塩貴子, 西川祐司 Overexpression of c-Myc facilitates hepatocarcinogenesis with altering lipid metabolism in tumors induced by activated Akt and mutant Hras, Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, 2015年4月18-22日, Philadelphia, PA, USA

⑭山本雅大, 辛氷, 陳錫, 藤井清永, 大塩貴子, 西川祐司 Opposing effects of the Hippo-Yap pathway and c-Myc in phenotypic determination of mouse hepatocytic tumors induced by myrAkt, Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, 2015年4月18-22日, Philadelphia, PA, USA

⑮陳錫, 山本雅大, 藤井清永, 永濱康晴, 大塩貴子, 岡田陽子, 辛氷, 西川祐司, マウス

肝硬変-肝腫瘍モデルにおける insulin-like growth factor 2 関連遺伝子の選択的発現亢進, 第73回日本癌学会学術総会, 2014年9月25-27日, 横浜市

⑯山本雅大, 辛氷, 陳錫, 藤井清永, 大塩貴子, 西川祐司, マウス肝腫瘍モデルによる肝癌・胆管癌形質を決定する発癌経路の検討, 第73回日本癌学会学術総会, 2014年9月25-27日, 横浜市

⑰西尾美希, 王嘉, 西川祐司, 三森功士, 鈴木聡, MOB1A/1B による肝・胆管細胞制御, 第73回日本癌学会学術総会, 2014年9月25-27日, 横浜市

⑱辛氷, 山本雅大, 陳錫, 藤井清永, 大塩貴子, 西川祐司, 活性化型 Akt 導入による Maus 肝発癌: 変異型 Hras 同時導入の前癌細胞増殖促進効果, 第73回日本癌学会学術総会, 2014年9月25-27日, 横浜市

⑲藤井清永, 陳錫, 大塩貴子, 辛氷, 岡田陽子, 山本雅大, 西川祐司, マウス肝腫瘍モデルにおける代謝状態の変化: プロテオーム解析による肝硬変モデルと非硬変モデルの比較, 第73回日本癌学会学術総会, 2014年9月25-27日, 横浜市

⑳大塩貴子, 山本雅大, 藤井清永, 陳錫, 辛氷, 岡田陽子, 西川祐司, 肝傷害後の組織修復における肝細胞 MKK7 の意義, 第73回日本癌学会学術総会, 2014年9月25-27日, 横浜市

㉑西川祐司, 永濱康晴, 曾根正行, 陳錫, 岡田陽子, 山本雅大, 辛氷, 松尾康博, 小松美貴子, 鈴木聡, 榎本克彦, "Reversed lobulation fo the liver" following chronic centrilobular liver injuries: contributions of hepatocytes and bile ductular cells in ductular reactions and remodeling of the biliary system, FASEB Science Research Conference, 2014年7月6-11日, Keystone, CO, USA

㉒大塩貴子, 山本雅大, 藤井清永, 陳錫, 辛氷, 岡田陽子, 西川祐司, 肝細胞増殖および傷害における MKK7 の機能解析, 第21回肝細胞研究会, 2014年6月27-28日, 東京都

㉓藤井清永, 三上紗弥香, 大塩貴子, 陳錫, 辛氷, 岡田陽子, 碓井史彦, 山本雅大, 西川祐司, マウス初代培養肝細胞のタンパク質発現変動の解析, 第21回肝細胞研究会, 2014年6月27-28日, 東京都

㉔西川祐司, 永濱康晴, 曾根正行, 陳錫, 岡田陽子, 山本雅大, 辛氷, 榎本克彦, 慢性肝傷害に伴う細胆管反応の細胞起源, 第103回日本病理学会総会, 2014年4月24-26日, 広島市

㉕阿部洋章, 山本雅大, 小松美貴子, 陳錫, 辛氷, 北野洋平, 羽田勝計, 三代川齊之, 西川祐司, 肝内胆管癌を合併した IgG4 関連自己免疫性膵炎・硬化性胆管炎の剖検例, 第103回日本病理学会総会, 2014年4月24-26日, 広島市

㉖辛氷, 山本雅大, 陳錫, 藤井清永, 大塩貴子, 西川祐司, 活性化型 Akt と活性変異型

Hras による肝発癌過程の検討, 第 103 回日本病理学会総会, 2014 年 4 月 24-26 日, 広島市

⑲山本雅大, 辛氷, 藤井清永, 陳錫, 大塩貴子, 西川祐司, ジェチルニトロサミン誘発マウス肝腫瘍の四塩化炭素によるプロモーション作用のマイクロアレイを用いた解析, 第 103 回日本病理学会総会, 2014 年 4 月 24-26 日, 広島市

⑳山本雅大, 田中宏樹, 辛氷, 西川祐司, 清水恵子, 小川勝洋 エクソーム解析による DEN 誘発マウス肝発癌における BrafV637E 変異の発見第 72 回日本癌学会学術総会 2013 年 10 月 3-5 日, 横浜市

㉑西川祐司, 曾根正行, 永濱康晴, 陳錫, 辛氷, 山本雅大, 榎本克彦 肝細胞と胆管上皮細胞の相互可塑性: 混合型肝癌の病態との関連, 第 72 回日本癌学会学術総会 2013 年 10 月 3-5 日, 横浜市

㉒西川祐司, 永濱康晴, 曾根正行, 陳錫, 岡田陽子, 山本雅大, 辛氷, 榎本克彦 Cellular origins of increased ductular structures in chronic liver injury, 第 20 回肝細胞研究会, 2013 年 9 月 26-27 日, 大阪市

㉓西川祐司, 小松美貴子, 松尾康博, 陳錫, 岡田陽子, 辛氷, 山本雅大 鉄による肝細胞特異的傷害とその胆管上皮細胞分離への応用, 第 102 回日本病理学会総会, 2013 年 6 月 6-8 日, 札幌市

㉔小松美貴子, 松尾康博, 岡田陽子, 陳錫, 辛氷, 山本雅大, 西川祐司 ラット胆管上皮細胞を in vitro で肝細胞に分化させる試み, 第 102 回日本病理学会総会, 2013 年 6 月 6-8 日, 札幌市

㉕陳錫, 山本雅大, 永濱康晴, 岡田陽子, 辛氷, 西川祐司 マウス肝傷害および肝細胞分化・成熟に伴う trefoil factor3 の発現変化第 102 回日本病理学会総会, 2013 年 6 月 6-8 日, 札幌市

㉖山本雅大, 田中宏樹, 辛氷, 西川祐司, 清水恵子, 小川勝洋, 次世代シーケンサー解析による DEN 誘発マウス肝発癌の初期変化としての BrafV637E 変異の発見第 102 回日本病理学会総会, 2013 年 6 月 6-8 日, 札幌市

㉗西川祐司, 永濱康晴, 陳錫, 山本雅大, 榎本克彦, マウス成熟肝細胞の細胆管上皮への分化転換の in vivo における証明 第 71 回日本癌学会学術総会, 2012 年 9 月 19-21 日, 札幌市

㉘永濱康晴, 陳錫, 山本雅大, 辛氷, 岡田陽子, 西川祐司 Mx1-Cre マウスを用いた肝細胞追跡系による成熟肝細胞の細胆管化生の証明, 第 19 回肝細胞研究会, 2012 年 6 月 29-30 日, 札幌市

㉙永濱康晴, 陳錫, 山本雅大, 辛氷, 岡田陽子, 西川祐司 マウス成熟肝細胞は in vitro および in vivo において細胆管上皮へと分化転換しうる, 第 19 回肝細胞研究会, 2012 年 6 月 29-30 日, 札幌市

㊀陳錫, 山本雅大, 永濱康晴, 岡田陽子, 辛氷, 西川祐司 マウス肝発癌および肝細胞増

殖に伴う trefoil factor 3(TFF3)の発現変化, 第 101 回日本病理学会総会, 2012 年 4 月 26-28 日

㊁松尾康博, 永濱康晴, 岡田陽子, 陳錫, 辛氷, 山本雅大, 藤田智, 西川祐司 急性鉄中毒による劇症肝炎: 剖検例の解析および実験病理学的検討, 第 101 回日本病理学会総会, 2012 年 4 月 26-28 日

[図書] (計 3 件)

①西川祐司, 響文社, がんの分子メカニズム, 『医学生のための腫瘍学』(高後裕監修, 西川祐司・鳥本悦宏・藤谷幹浩編集), 2016 年, 255 ページ

②西川祐司, 南江堂, 肝内胆管, 肝外胆管, 腸管の接点の解剖学, 『胆道疾患を診る医師のための胆道病理テキスト』(中沼安二編著), 2015 年, 230 ページ

③西川祐司, 中山書店, 腫瘍類似病変, 『癌診療指針のための病理診断プラクティス 肝・胆・膵腫瘍』(青笹克之, 坂元亨宇編), 2014 年, 372 ページ

[その他]

ホームページ等

<http://www.asahikawa-med.ac.jp/dept/mc/patholl1/index.htm>

6. 研究組織

(1)研究代表者

西川 祐司 (NISHIKAWA, Yuji)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号: 90208166

(2)研究分担者

山本 雅大 (YAMAMOTO, Masahiro)

旭川医科大学・医学部・助教

研究者番号: 30431399

藤井 清永 (FUJII, Kiyonaga)

旭川医科大学・医学部・助教

研究者番号: 10278327

大塩 貴子 (OOSHIO, Takako)

旭川医科大学・医学部・助教

研究者番号: 80723238

(3)連携研究者

丸山 弘樹 (MARUYAMA, Hiroki)

新潟大学・大学院医歯薬総合研究科・教授

研究者番号: 10293218