

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25430142

研究課題名(和文) ミクログenomクスとマイクロプロテオミクスから、癌前駆細胞マーカーを見つけ出す

研究課題名(英文) Precancerous signatures explored through micro-genomics and micro-proteomics

研究代表者

江角 真理子 (ESUMI, Mariko)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号：10147019

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：がんの発生と進展過程を分子レベルで捉えるため、顕微鏡下で各段階の細胞や組織を採取し、その超微量検体から包括的にタンパク質や遺伝子の異常を見つけ比較した。その結果は次のとおりである。(1)肝がんの発生や転移のしやすさは、がん化する細胞の周囲＝微小環境が関与する。(2)癌とも正常ともいえない病変部(異形成)は、がんと共通する遺伝子変異があり、がん発生の起源といえる。そこからがんは、異なる遺伝子変異で複数か所に発生し、起源は異なることがある。(3)2cm以下の早期がんでも場所により遺伝子変異が異なり、がん多様性の開始は早い。(4)肝発がんモデルでは、がん化を決める遺伝子変異の数は少なかった。

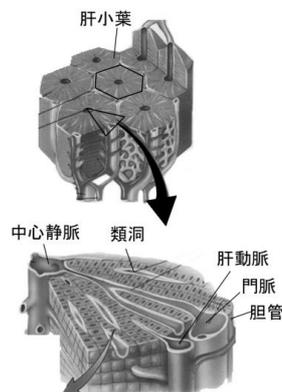
研究成果の概要(英文)：We investigated comprehensive profiles of genome and proteome in precancerous, cancerous lesions and stroma cells from early and late recurrence groups to identify the molecular difference among them, and finally to elucidate the molecular genesis and progression of cancer. In conclusion, (1) microenvironment of parenchyma such as fibrosis and inflammation was related to hepatocarcinogenesis and intra-hepatic metastasis. (2) Abnormal lesions but not cancer (dysplasia) shared mutation with cancerous lesion, indicating that dysplasia is molecularly precancerous. Multi-centric carcinogenesis occurred from a single clonal dysplasia by different gene mutations. (3) Early cancer less than 2 cm in diameter contained different cancer clones originated from a single clone, indicating that branched evolution of cancer begins from the early stage of cancer. (4) Relatively small number of driver gene mutation was involved in hepatocarcinogenesis of rat.

研究分野：実験病理学 病態医化学 ウイルス学 腫瘍生物学 ゲノム医科学 腫瘍診断学

キーワード：レーザーマイクロダイセクション プロテオミクス 微小環境 再発肝癌 ゲノミクス 次世代シーケンサー ホルマリン固定パラフィン包埋切片

### 1. 研究開始当初の背景

日本人の肝細胞癌の8割はC型慢性肝炎を母地に発生している。C型肝炎ウイルス感染のほとんどは持続感染し、20~30年をかけて慢性肝炎、肝硬変から肝細胞癌が生じる。肝細胞癌は早期に外科切除を行っても、その再発率は高い。2年以内に約半分の症例は再発をみる。その9割以上が残肝再発である。しかし中には5年以内無再発の症例もある。これが一体何によるのかわかれば、再発機構だけでなく、再発マーカーをも明らかにできる。この再発には、2つの機構が考えられる。1つは初発癌の肝内転移であり、もう1つは残肝非癌部からの多中心性発癌である。前者は初発癌の転移性の素質が、後者は非癌部の発癌性の素質が再発しやすさに関係する。特に後者は再発に限らず、初発の発癌とも共通する。すなわち初発癌も再発癌も、慢性肝炎・肝硬変という正常肝ではないところから生じる。そこには癌前駆細胞ともいえる肝細胞のクロナル増殖が、多中心性に始まっていることを以前明らかにしてきた。そのクロナルな増殖のマーカーや、さらには発癌にスイッチする因子が再発・発癌マーカーと期待され、残肝組織からの再発難易の比較で見出すことができる。このような考えから非癌部組織の比較トランスクリプトーム解析、比較プロテオーム解析を行ってきた。初発の早期肝細胞癌切除術例の非癌部について、その後2年以内に再発した症例と4年以内(多くて8年以上)無再発症例にわけ、網羅的 mRNA 発現解析および網羅的タンパク質発現解析から比較検討した。その結果、再発遅延群肝組織に発現亢進する mRNA や、再発早期群肝組織に発現亢進するタンパク質を複数見つけることができた。そこで重要な問題点が見いだされた。それは肝臓組織の不均一性である。肝組織は肝小葉構造をとり、実質と間質とからなる(図)。また特徴的な血流支配から、肝小葉内実質でも門脈域から中心静脈にかけて微小環境が異なり zonal difference を示す。代謝能はまさに zonal difference を示し、病態へも大きく関わる。このことが、凍結組織のプロテオミクスから実証された。早期再発群肝組織に発現亢進するサイトケラチン CK19 は、細胆管の増生を意味し、この間質の特徴こそが、それに隣接する肝実質細胞にも EpCAM 陽性となる影響を与えていた。このように肝組織微小環境を考慮に入れた、肝組織 heterogeneity に基づく癌前駆細胞の探索が必要と考えられた。一方、近年次世代シーケンサー技術が向上し、



癌ゲノミクスの研究が躍進的に進んだ。癌の遺伝子異常が網羅的にわかると同時に、癌もまた不均一であることがわかってきた。単一細胞レベルのゲノムシーケンスも可能となり、一症例内での癌細胞の進化もたどることができる。既に非癌部の前癌病態にあると思われる領域では、癌化につながる遺伝子異常は起こっている。組織学的にも degenerative な大小不同の肝実質細胞や、再生と思われる小型肝細胞の集団がまだらにみられる。これらがどのような遺伝子異常をもつかは未知である。このように非癌部組織の不均一性をもとにゲノムシーケンス解析を行えば、癌前駆細胞なるものを直接捉えることができると考える。

以上の経緯から、本研究では癌前駆細胞なるものを非癌部の領域別ゲノミクスより見だし、さらに領域別プロテオミクスから癌前駆細胞マーカーを見つけ出すことを目的とする。そのためには、多中心性発癌で早期に再発と予想される症例を選び、その病理標本からレーザーマイクロダイセクション・ゲノミクス(ミクロゲノミクス)およびレーザーマイクロダイセクション・プロテオミクス(ミクロプロテオミクス)を実施する。

### 2. 研究の目的

本研究では、主に肝細胞癌を例に、癌前駆細胞マーカーを見出し、癌の早期発見に役立てる。具体的には以下の項目に分けて、癌前駆細胞の特徴を明らかにする。

(1) 初発の癌切除組織の非癌部は患者残肝組織と同じ情報をもち、既に正常ではない。そこからの再発難易に着目し、早期再発症例非癌部に特徴的なゲノム変化とタンパク質発現変化を捉える。肝実質の不均一性からレーザーマイクロダイセクションを使用し、領域別ゲノムシーケンスから癌前駆細胞を見出す。さらに比較プロテオーム解析から、その前駆細胞や再発しやすさに特徴的なタンパク質を見出す。

(2) 経時変化が追える発がんモデルラットを用いれば、がん化を決めるドライバー変異を直接見いだすことができる。転移腫瘍を用いれば、がんの浸潤性や転移のドライバー変異を明らかにすることができる。全ゲノム解析から比較ゲノミクスを実施し、各ステージに特徴的な変異を明らかにする。

(3) 他臓器腫瘍を例に、前癌病変や境界病変と言われている異形成病変、増殖性病変をとりあげ、癌との相違、特に遺伝子変異の獲得の有無とその異同を明らかにする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 組織サンプル

C型肝炎ウイルス陽性肝細胞癌初発癌が stage I の切除症例を 41 症例収集し、2年以

内再発 15 例、4 年以内無再発 12 例を抽出した。病理診断に用いたホルマリン固定パラフィン包埋組織について、各症例の初発癌部およびその非癌部組織から、複数の検索部位をレーザーマイクロダイセクションし、材料を採取した。一部の非癌部組織については、ホルマリンパラフィン組織とペアとなる新鮮凍結組織も準備した。

他の癌症例も同様に、病理診断組織片から無病変組織、非癌部組織、境界病変組織、癌の進展度別組織を、レーザーマイクロダイセクションにて採取した。

肝発がんモデルラットについては、経時的に肝臓を採取し、新鮮凍結組織およびホルマリンパラフィン組織を準備した。後者からは、組織学的病変に基づき、レーザーマイクロダイセクションにて材料を採取した。

## (2) ミクロプロテオミクス

レーザーマイクロダイセクションサンプルを Liquid Tissue を用いて溶解し、トリプシン消化した。ペプチドを LC-MS/MS により分離し、質量分析し、タンパク質を同定した。Progenesis-LC/MS 解析ソフトにて、サンプル間で発現量が異なるタンパク質を同定した。

同定タンパク質について、免疫染色やウェスタンブロットにより検証した。

## (3) ミクロゲノミクス

レーザーマイクロダイセクションサンプルから、RecoverAll DNA 抽出キット改変法にて DNA を抽出した。DNA の質評価は、独自の qPCR 系を確立し、凍結組織 DNA を 1 とする相対値で評価した。

Ion アンプリコンシーケンシングを行った。Comprehensive Cancer Panel を用いてライブラリーを作成し、Ion Proton もしくは Ion PGM システムで塩基配列を解読した。

Ion Reporter を用いて、Tumor-Normal pair analysis で変異解析を行った。

変異の検証は、allele-specific qPCR 系を確立して行った。その定量値から変異頻度を算出した。また一部の変異については、digital PCR にて変異頻度を含め検証を行った。

ラットゲノム解析は、凍結組織 DNA を用いて、500 塩基対断片化後、ライブラリーを作成しイルミナ HiSeq2000 で塩基配列を決定した。変異の検証は、サンガーシーケンスと allele-specific qPCR で行った。

## 4. 研究成果

### (1) ホルマリンパラフィン組織 DNA

病理診断に使用したパラフィン組織から DNA をできるだ良質にうるため、既存の抽出方法を改良し、さらに質評価法を確立した。

ホルマリン固定は、濃度に依存して DNA の質は低下し、20%よりは 10%の方が有意によかった、固定日数も、1 日を超えるごと

に DNA の質は低下した。10%ホルマリン、1 日固定のパラフィン包埋組織 DNA でも、新鮮凍結組織 DNA に比べ、qPCR 比は 0.1 - 0.2 であった。

DNA 抽出方法は、市販キット RecoverAll が良好であった。しかし添付マニュアルにはない、改変を加えると、DNA の質を表す qPCR 値に改善がみられた(2.5 倍)。その改善点は、組織溶解後、95°C 30 分処理を追加することである。

ホルマリンパラフィン組織 DNA の解析では人工変異が起こりうるか、調べた。ラット肝臓組織及びヒト肝臓組織について、ホルマリンパラフィン組織 DNA : 新鮮凍結組織 DNA のペア解析をそれぞれ 3 例と 4 例で行った。KRAS のホットスポット変異は、いずれにもなかった。409 がん関連遺伝子のアンプリコンを次世代シーケンサーで読んでみた。約 200 万塩基配列を約 500 回カバーするように読んだが、検証できる変異は見つからなかった。

以上より、ホルマリンパラフィン組織 DNA は、明らかに質の低下をおこすことがわかった。断片化や化学修飾による変化が、その原因と考えられる。一方で、そのような DNA を鋳型にしても、次世代シーケンシングが実施できることがわかった。

### (2) 肝臓癌と前癌病変

ヒト肝細胞癌早期再発症例の非癌部前癌病変様組織と癌組織における変異比較

C 型肝炎ウイルス陽性の早期肝細胞癌で早期再発例では、初発癌切除時の非癌部および癌部周囲に CK19 陽性細胞の増生がみられる。これは前癌病変様領域と思われる部位で、これらの領域および癌部領域を、レーザーマイクロダイセクションにて採取し、変異解析を行った。対象症例は 3 例である。

症例 1 : 12mm の腫瘍結節から 4 ケ所の腫瘍内結節を比較したところ、PIK3CA 変異は 4 ケ所に共通であったが、TP53 変異は 3 ケ所に陽性で 1 ケ所は陰性であった。

症例 2 : 18mm の腫瘍結節を 2 分割して解析したところ、TP53 フレームシフト変異と片側欠失の 2 ヒットがん細胞、及び TP53 両側欠失がん細胞とが観察された。両者の混在比が 2 領域で著しく異なっていた。

症例 3 : 17mm の境界不明瞭な異型結節内に高分化型肝細胞癌が散見される症例で、4 ケ所を比較した。どこも 2 つの遺伝子変異が同じ頻度で観察された。

以上より、腫瘍径 2cm 以下の早期肝細胞癌でも、腫瘍結節内部でがん細胞クローンの進化が見られた。また、肝細胞癌とは言えない境界不明瞭な異型結節においても遺伝子変異が明らかとなり、前癌病変であることが遺伝子レベルで示された。いずれの症例も、前述した癌近傍の前癌病変様組織に、癌に見つかった変異は認められなかった。

ミクロプロテオミクスによる再発マ

## カータンパク質

再発しやすい肝細胞癌およびその非癌部に、発現亢進する再発マーカータンパク質を見つけた。前者は癌巣辺縁、特に線維形成部位に接して強発現する特徴があった。後者は門脈域の浸潤炎症細胞に強発現することがわかった。線維化や炎症の質や強さといった微小環境が、がんの転移や発生しやすさに関連することが示唆された。C型肝炎ウイルス陽性肝細胞癌の非癌部ウイルス量と関連するプロテオミクスも実施し、ウイルス産生と分泌を制御するタンパク質を見出した。

## ラット肝がんモデルにおける前癌病変と肝細胞癌と胆管癌の全ゲノム比較

ラットの様々な病態の新鮮凍結肝組織からDNAを抽出し、全ゲノムシーケンス解析により遺伝子変異候補を明らかにした。5検体(正常肺、肝炎のない肝組織、慢性肝炎のある非癌部肝組織、肝細胞癌、肝内胆管癌)の比較ゲノミクスを行った。5検体に共通した変異が、既知の癌関連遺伝子3つに見つかった。この系統ラットは、生殖細胞系列で複数の遺伝子変異をもち、易発がん性の背景をもつ可能性が示された。

肝細胞癌に特異的な変異として、4つの遺伝子変異が見つかった。さらにこれらの変異は、癌の場所によっては2つや3つにとどまることが示された。肺転移では、2つの変異にとどまる肝内の癌と一致した。肝内胆管癌においては特異的な遺伝子変異は見つっていない。

このように、ラット肝細胞癌のドライバー変異と思われる変異が見つかった。さらに多中心性発がんではなく、起源は1つのがんが播種し、その間に一部は新たな遺伝子変異を獲得し、micro-heterogeneityが生じると考えられた。肝内胆管癌には、この4遺伝子の変異は認められなかったので、別のドライバー変異があると考えられる。

## (3) 多様な乳癌組織像と増殖性病変

乳管癌と小葉癌が同時発生した乳癌の乳房全摘症例から、メインの腫瘍の4つの癌(DCIS-1, IDC, LCIS, ILC)と8cm離れていた癌(DCIS-2)について、無病変組織(LN)を対象として変異解析を行った。2か所の増殖性病変(FEA-1, FEA-2)も対象とした。全体で5個の遺伝子変異と4か所のコピー数変化が見つかった。DCIS-1には、これらの変異のいずれも見つからなかった。IDCに1個の変異と一か所の増幅があり、LCISにはさらに一か所の欠失が付加されていた。ILCには、LCISからさらに1遺伝子の変異と2か所の欠失が付加されていた。DCIS-2にはLCISと同じ一か所の増幅と1か所の欠失があるが、遺伝子変異は共有せず、別の3個の遺伝子変異が見つかった。FEA2か所には、これらの変異は見つからなかった。以上より癌の分子進化を予測することができる。メインの腫瘍の起源には独立変異のDCIS1と、初期の癌

クローンIDCが混在する。そのIDCから1か所の欠失が起こり、片やLCISへ、片やDCIS-2と進化する。LCISからごく一部がILCへと進化する。DCIS-2は独自に3つの変異を獲得し住処を変える。このように多彩な癌組織像を示すが、起源は1つとも考えられた。また癌の進化の様子から、この乳癌のドライバー変異が示された。

## (4) 口腔内扁平上皮癌と異形成病変

浸潤度分類が異なる癌組織像が混在する舌扁平上皮癌症例について、4か所の癌1癌2、癌3、癌4と、癌3、癌4に隣接するDP異形成病変3か所、NE健全上皮4か所を対象に、C健全結合組織とのペア解析で、変異を解析した。8個の変異が見つかった。癌1、癌2、癌3には5個、癌4には2個、DP3か所にも2個、変異を見つけた。2個の変異は、すべてに共通していた。癌1、癌2にはさらに3個の変異が追加され、癌3には別の3個の変異が追加されていた。以上より、各部位の細胞クローンの分子進化を予測することができる。舌の広範囲に広がるDPはすでに変異を獲得し、モノクローナルに増殖したと考えられる。1.5cm離れて発生した癌は、それぞれ独自の変異の蓄積でがん化した。このように、DPは明らかに前癌病変といえる。しかし遺伝子変異の内容は、癌のドライバー変異で知られるものである。形態学上癌ではないだけで、生物学的には癌の可能性がある。いずれにせよ、浸潤癌が発生しやすい母地であり、癌発生のドライバー変異が明らかとなった。

## 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7件)

Nakayama Y, Yamaguchi H, Einaga N, Esumi M, Pitfalls of DNA quantification using DNA-binding fluorescent dyes and suggested solutions, PLoS One, 査読有、Vol. 11, No. 3, 2016, e0150528, DOI:10.1371/journal.pone.0150528

江角真理子、杉谷 雅彦、高山 忠利、「ミクロゲノミクス」から、がん heterogeneity の分子基盤を解明する。日本大学医学部総合医学研究所紀要, 査読無、3巻、2015, 1-6

Esumi M, Ishibashi M, Yamaguchi H, Nakajima S, Tai Y, Kikuta S, Sugitani M, Takayama T, Tahara M, Takeda M, Wakita T, Transmembrane serine protease TMPRSS2 activates hepatitis C virus infection, Hepatology, 査読有、Vol. 61, No. 2, 2015, 437-449,

DOI:10.1002/hep.27426

Ishibashi M, Morita N, Nomura-Kawaguchi C, Shimizu Y, Wakita T, Esumi M, CLEC4M-positive and CD81-negative Huh7 cells are not susceptible to JFH-1 HCVcc infection but mediate transinfection, Archives of Virology, 査読有, Vol. 159, No. 11, 2014, 2949-2955, DOI:10.1007/s00705-014-2150-z

Yamaguchi H, Hasegawa K, Esumi M, Protein from the fraction remaining after RNA extraction is useful for proteomics but care must be exercised in its application, Experimental and Molecular Pathology, 査読有, Vol. 95, No. 1, 2013, 46-50, DOI:10.1010/j.yexmp.2013.05.002

Yamaguchi H, Matsumoto S, Ishibashi M, Hasegawa K, Sugitani M, Takayama T, Esumi M, -Glucuronidase is a suitable internal control gene for mRNA quantitation in pathophysiological and non-pathological livers, Experimental and Molecular Pathology, 査読有, Vol. 95, No. 2, 2013, 131-135, DOI:10.1016/j.yexmp.2013.06.005

Abe M, Tahara M, Sakai K, Yamaguchi H, Kanou K, Shirato K, Kawase M, Noda M, Kimura H, Matsuyama S, Fukuhara H, Mizuta K, Maenaka K, Ami Y, Esumi M, Kato A, Takeda M, TMPRSS2 is an activating protease for respiratory parainfluenza viruses, Journal of Virology, 査読有, Vol. 87, No. 21, 2013, 11930-11935, DOI:10.1128/JVI.01490-13

[学会発表](計 18 件)

櫻田明久、遠藤聖英、栄永直樹、鈴木穰、緑川泰、高山忠利、杉谷雅彦、江角真理子、前癌病変を含めた早期肝細胞癌症例のゲノム変異解析から、がんの発生進展を探る、平成 28 年度日本生化学会関東支部例会、2016 年 06 月 11 日、栃木県・下野市・自治医科大学医学部教育研究棟

野田博子、江角真理子、中井登紀子、増田しのぶ、ミトコンドリア DNA 多型と癌関連遺伝子体細胞突然変異解析を併用した乳管癌小葉癌併存症例の分子系統樹解析、第 105 回日本病理学会総会、

2016 年 05 月 12 日、宮城県・仙台市・仙台国際センター

末光正昌、山本泰、飯塚普子、山口桜子、小宮正道、野田博子、山口裕美、江角真理子、久山佳代、口腔癌の遺伝子変異解析による intratumoral heterogeneity と形態学的特徴、第 70 回日本口腔科学会学会学術集会、2016 年 04 月 16 日、福岡県・福岡市・福岡県歯科医師会館

中山裕貴、山口裕美、栄永直樹、江角真理子、様々な条件のゲノム DNA が示す quality control 値の落とし穴、第 38 回日本分子生物学会年会、2015 年 12 月 03 日、兵庫県・神戸市・神戸ポートアイランド

山口裕美、黒田和道、廣谷ゆかり、杉谷雅彦、長谷川潔、高山忠利、江角真理子、早期再発肝癌に亢進していた Transglutaminase 2 (TGM2) と上皮間葉転換(EMT)とは関連するか? 第 38 回日本分子生物学会年会、2015 年 12 月 03 日、兵庫県・神戸市・神戸ポートアイランド

石橋真理子、山口裕美、廣谷ゆかり、杉谷雅彦、高山忠利、江角真理子、肝臓 HCV 量の違いでみられる、肝組織免疫応答系の違いとは? 第 63 回日本ウイルス学会学術集会、2015 年 11 月 24 日、福岡県・福岡市・福岡国際会議場

野田博子、江角真理子、山口裕美、増田しのぶ、乳管乳管癌と小葉癌併存症例の分子系統樹解析:FFPE/レーザーマイクロダイセクションサンプルのミトコンドリア DNA 多型から、第 74 回日本癌学会学術総会、2015 年 10 月 09 日、愛知県・名古屋市・名古屋国際会議場

江角真理子、野田博子、末光正昌、久山佳代、増田しのぶ、がんおよびがん関連組織の分子進化:FFPE/レーザーマイクロダイセクションサンプルのゲノム比較解析から、第 74 回日本癌学会学術総会、2015 年 10 月 08 日、愛知県・名古屋市・名古屋国際会議場

山口裕美、栄永直樹、中山裕貴、川路美子、江角真理子、Long Evans Cinnamon (LEC) rat の肝臓癌ゲノム解析、第 74 回日本癌学会学術総会、2015 年 10 月 08 日、愛知県・名古屋市・名古屋国際会議場

栄永直樹、山口裕美、中山裕貴、川路美子、佐々木泰史、時野隆至、江角真理子、ホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)

組織 DNA のゲノム解析に問題はないか？ 第 74 回日本癌学会学術総会、2015 年 10 月 08 日、愛知県・名古屋市・名古屋国際会議場

栄永直樹、山口裕美、吉田明生、末光正昌、野田博子、川路美子、廣谷ゆかり、江角真理子、ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 組織 DNA の変異解析について、第 37 回日本分子生物学会年会、2014 年 11 月 27 日、神奈川県・横浜市・パシフィコ横浜

山口裕美、黒田和道、脇田隆字、江角真理子、Golgi membrane protein 1 (GOLM1) は C 型肝炎ウイルス感染に關与するか？ 第 62 回日本ウイルス学会学術集会、2014 年 11 月 11 日、神奈川県・横浜市・パシフィコ横浜

吉田明生、尾花ゆかり、長岡正宏、徳橋泰明、江角真理子、多臓器に転移した肺小細胞がんのゲノム比較解析：レーザーマイクロダイセクション/FFPE サンプルを用いて、第 73 回日本癌学会学術総会、2014 年 09 月 26 日、神奈川県・横浜市・パシフィコ横浜

Yamaguchi H, Kuroda K, Wakita T, Esumi M, Role of Golgi Membrane Protein 1 in Hepatitis C Virus Replication, 21th International Symposium in Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2014 年 09 月 08 日、Canada・Banff

江角真理子、吉田明生、遠藤美智子、山口裕美、栄永直樹、尾花ゆかり、増田しのぶ、徳橋泰明、様々な条件のホルマリン固定パラフィン包埋組織から抽出された DNA の質的量的評価について、第 36 回日本分子生物学会年会、2013 年 12 月 04 日、兵庫県・神戸市・神戸国際会議場

江角真理子、山口裕美、黒田和道、尾花ゆかり、杉谷雅彦、高山忠利、C 型肝炎ウイルス感染量と關連するヒト肝組織微小環境と肝実質の heterogeneity：レーザーマイクロダイセクション・プロテオミクスから、第 61 回日本ウイルス学会学術集会、2013 年 11 月 12 日、兵庫県・神戸市・神戸国際会議場

Esumi M, Yamaguchi H, Kuroda K, Obana Y, Sugitani M, Takayama T, Liver microenvironment related to hepatitis C virus loads examined by proteomics of laser-microdissected tissue samples, 20th International

Symposium in Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2013 年 10 月 08 日、Australia・Melbourne

江角真理子、山口裕美、黒田和道、尾花ゆかり、淵之上史、杉谷雅彦、藤原恭子、高山忠利、レーザーマイクロダイセクションとプロテオミクスの融合解析から肝細胞癌再発 (発癌) に關連する微小環境因子を探る、第 72 回日本癌学会学術総会、2013 年 10 月 03 日、神奈川県・横浜市・パシフィコ横浜

〔図書〕(計 1 件)

江角真理子、日本臨床社、E 型肝炎の疫学・新ウイルス性肝炎学 - 最新の基礎・臨床研究情報 - 日本臨床 73 巻 (増刊号) 2015、614 ~ 619

〔その他〕

ホームページ

[http://www.med.nihon-u.ac.jp/department/pathol\\_m/](http://www.med.nihon-u.ac.jp/department/pathol_m/)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

江角 真理子 (ESUMI, Mariko)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号：10147019

(2) 研究分担者

杉谷 雅彦 (SUGITANI, Masahiko)

日本大学・医学部・教授

研究者番号：40187654

(3) 連携研究者

高山 忠利 (TAKAYAMA, Tadatoshi)

日本大学・医学部・教授

研究者番号：30280994

黒田 和道 (KURODA, Kazumichi)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号：5021509

山口 裕美 (YAMAGUCHI, Hiromi)

日本大学・医学部・研究員

研究者番号：90547118