

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：13701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860498

研究課題名(和文)非アルコール性脂肪肝疾患と肝レチノイドシグナルの関連性の解明

研究課題名(英文)Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and hepatic retinoid signaling

研究代表者

白上 洋平(Shirakami, Yohei)

岐阜大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：50632816

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：レチノイドX受容体(RXR)シグナルを阻害した遺伝子改変マウス(dnRXRマウス)の表現型解析では、薬剤誘発性肥満モデルにおけるグルコース負荷試験の結果から、dnRXRマウスにおいて耐糖能が低下している傾向がみられた。また、高脂肪食負荷モデルではdnRXRマウスにおいて有意な耐糖能異常がみられた。さらに、両モデルにおいて肝脂肪化および肝酵素の有意な上昇が認められた。dnRXRマウスは肥満を誘発する刺激により耐糖能異常および脂肪肝炎を呈する可能性が考えられ、RXRシグナルは糖代謝および脂肪肝形成において重要な役割を担うことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The phenotype of transgenic mice (dnRXR mice) whose retinoid X receptor (RXR) signaling is inhibited in a dominant negative manner was investigated. The mice exhibited significantly impaired glucose tolerance when they were fed high-fat diet. The mice also showed marked hepatic steatosis and liver injury in both drug- and diet-induced obesity models. These results suggest that dnRXR mice present glucose intolerance and steatohepatitis due to the stimulation to induce obesity, indicating RXR signaling may play a role in glucose metabolism and hepatic steatosis.

研究分野：消化器内科

キーワード：レチノイド 脂肪肝

1. 研究開始当初の背景

近年、食生活の変化と運動不足により肥満人口が増加し、メタボリック症候群患者が急増している。非アルコール性脂肪肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) はメタボリック症候群における肝での表現型として注目されており、また NAFLD の一部は慢性的な肝炎を引き起こし、非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) に至る。NASH は更に肝硬変へと進展し、肝細胞癌を合併する。一方、肥満の存在により、ウイルス性肝疾患の肝発癌リスクが上昇することも知られている。NAFLD の増加は社会的な問題となっているが、その発症や NASH へと進展する詳細な分子メカニズムは現在のところ解明されておらず、そのため有効な治療法の研究・開発も遅れており、早急な対策が求められている。

ビタミン A とその類縁体であるレチノイドは、生体の恒常性維持や生殖、発生、免疫など多岐にわたる重要な生理活性を有する。レチノイドは主に核内受容体であるレチノイン酸受容体 (RAR)、およびレチノイド X 受容体 (RXR) と結合し、その作用を発揮する。

肝疾患とレチノイドの関連性は以前より知られており、合成レチノイドが肝癌の再発を抑制することや、慢性肝疾患の病態が進行するに伴い、肝に貯蔵されたレチノイドが失われること、様々な薬剤との併用によりレチノイドが肝癌細胞の増殖を相乗的に抑制することなどが報告されている。また、我々の研究グループは、肥満・糖尿病マウスにおいて、レチノイド投与がその病態を改善する可能性があることを報告してきた。

2. 研究の目的

本研究では、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) とレチノイド (特にレチノイド X 受容体) シグナルの関連性を解明するため、以下について研究を遂行する。

1) 我々の研究グループにおいて作製した、肝細胞特異的にレチノイド X 受容体シグナルを阻害したマウスにおける、脂肪肝形成について解析する。

2) 種々のレチノイド受容体 agonist および antagonist で処理した培養細胞における、脂肪滴形成および脂質代謝関連遺伝子発現について解析し、動物モデルに応用する。

3. 研究の方法

1) dnRXR マウス表現型を解析する。

リン酸化 RXR α は、RXR シグナルを dominant negative に阻害する蛋白であり、dnRXR マウスはその蛋白発現をコンディショナルに調節できるトランスジェニックマウスである。我々の研究グループで作製したこのマウスは、対照群 (リン酸化蛋白非発現群) と比較して、肝化学発癌物質ジエチルニ

トロサミン (DEN) に対して高感受性を示すことが確認されているが、体重変化や飲水・摂食量等については検討されていないため、それらの解析を行う。

dnRXR マウスの対照群として、肝細胞特異的に RAR シグナルを阻害したマウス (dnRAR マウス) も用い、RXR、RAR それぞれのシグナル阻害による表現型の比較を行う。dnRAR マウスは Cre/loxP システムを利用し、RAR シグナルを dominant negative に阻害する蛋白を、肝細胞特異的に発現するトランスジェニックマウスである。我々の予備的実験において、dnRAR マウスは対照群に比べ成長が早く、過体重を示すことが確認されている。

2) レチノイド受容体 agonist および antagonist で処理した培養細胞における、脂肪滴形成および脂質代謝に関連する遺伝子発現について解析する。

培養細胞は、in vitro 肝モデルとして広く用いられている HepG2 細胞、正常肝細胞 Hc、あるいは野生型マウスの初代培養肝細胞を用いる。RAR および RXR はそれぞれ、 α 、 β 、 γ のサブタイプを有している。受容体あるいはサブタイプ各々に対する特異的な agonist/antagonist が報告されており、それらにより培養細胞の処理を行う。そして、培養細胞の脂肪滴形成につき検討するとともに、脂質生成遺伝子 (sterol-regulatory element binding protein、fatty acid synthase、acetyl-CoA carboxylase 等) および β 酸化に関わる遺伝子 (carnitine palmitoyltransferase、acetyl CoA synthetase 等) の発現につき解析を行う。

3) dnRXR マウスの病理学的解析を行う。

マウス肝臓を摘出し、脂肪肝形成の程度を調べた後、肝組織の脂肪染色により肝脂肪化につき評価を行う。また、NASH 進展の指標として、肝線維化につき Azan 染色等の特殊染色を行うほか、酸化ストレスについても 8-OHdG 免疫染色にて調べる。更に in vitro での解析結果を踏まえて、脂質生成および β 酸化に関わる蛋白の発現を肝組織標本の免疫染色にて解析する。対照群は表現型の解析と同様、リン酸化 RXR 非発現群、および dnRAR マウスとする。なお申請者の予備的実験により、dnRAR マウスは無治療で著明な脂肪肝を呈することが確認されている。

4) NAFLD/NASH モデル動物にレチノイド受容体 agonist を投与し、その効果を検討する。

前年度の in vitro での実験結果に基づき、レチノイド受容体 agonist を NAFLD/NASH モデル動物に投与し、脂肪肝形成を含めた、糖・脂質代謝異常に対する効果につき検討する。動物モデルとしては、高脂肪食やメチオニン・コリン欠乏食による食餌誘発性 NAFLD/NASH マウス、および遺伝的要因を持ち肥満・糖尿病を発症する db/db マウスを使用する。あるいは、グルタミン酸ナトリウム

Δ (monosodium glutamate, MSG) により、薬剤誘発性に肥満・糖尿病を発症する MSG マウスを用いる。MSG マウスはインスリン抵抗性を示し、メタボリック症候群の病態をよく反映していると考えられている。

4. 研究成果

レチノイド X 受容体 (RXR) シグナルを dominant negative に阻害する蛋白 (リン酸化 RXRα) を発現するトランスジェニックマウス (dnRXR マウス) の表現型解析では、対照群 (リン酸化蛋白非発現群) との比較において、短期間 (離乳後 4 週間) の観察では当初予想されていた肥満傾向や糖代謝異常、脂肪肝形成はみられなかった。そこで、薬剤および高脂肪食誘発性の肥満モデルを作製し、比較検討した。

MSG 誘発性肥満モデルにおいて、インスリン負荷試験および肝組織所見に有意な差は認めなかったが、グルコース負荷試験の結果から dnRXR マウスにおいて耐糖能が低下している傾向がみられた。また、高脂肪食負荷モデルでは dnRXR マウスにおいて有意な耐糖能異常がみられた。さらに、両モデルにおいて肝酵素の有意な上昇も認められ、このマウスは肥満を誘発する刺激により耐糖能異常および脂肪肝を呈する可能性が示唆された。

同時に行っている dnRAR マウスの解析では、比較的早期からの脂肪肝形成も認められたが、耐糖能異常はみられなかった。現在、長期間の観察および肥満誘発モデルの解析をすすめている。

これまでの研究成果より、肝レチノイドシグナルのうち糖代謝において RXR シグナルが、脂肪肝形成に関しては RAR シグナルが重要な役割を担っていることが示唆された。

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 22 件)

1. Qin XY, Tatsukawa H, Hitomi K, Shirakami Y, Ishibashi N, Shimizu M, Moriwaki H, Kojima S. Metabolome Analyses Uncovered a Novel Inhibitory Effect of Acyclic Retinoid on Aberrant Lipogenesis in a Mouse Diethylnitrosamine-Induced Hepatic Tumorigenesis Model. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016;9:205-214. doi: 10.1158/1940-6207. 査読有
2. Miyazaki T, Shirakami Y, Kubota M, Ideta T, Kochi T, Sakai H, Tanaka T, Moriwaki H, Shimizu M. Sodium alginate prevents progression of non-alcoholic steatohepatitis and liver carcinogenesis in obese and diabetic mice. *Oncotarget*. 2016;7:10448-10458. doi: 10.18632/oncotarget.7249. 査読有
3. Tanaka T, Kochi T, Shirakami Y, Mori T, Kurata A, Watanabe N, Moriwaki H, Shimizu M. Cimetidine and Clobenpropit Attenuate Inflammation-Associated Colorectal Carcinogenesis in Male ICR Mice. *Cancers (Basel)*. 2016;8: E25. doi: 10.3390/cancers8020025. 査読有
4. Shirakami Y, Shimizu M, Kubota M, Ohno T, Kochi T, Nakamura N, Sumi T, Tanaka T, Moriwaki H, Seishima M. Pentoxifylline prevents nonalcoholic steatohepatitis-related liver pre-neoplasms by inhibiting hepatic inflammation and lipogenesis. *Eur J Cancer Prev*. 2016;25:206-15. doi: 10.1097/CEJ.000000000000172. 査読有
5. Shimizu M, Shirakami Y, Sakai H, Kubota M, Kochi T, Ideta T, Miyazaki T, Moriwaki H. Chemopreventative potential of green tea catechins in hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Sci* 2015;16:6124-6139. doi:10.3390/ijms16036124. 査読有
6. Kochi T, Shimizu M, Shirakami Y, Yoshimi K, Kuramoto T, Tanaka T, Moriwaki H. Utility of Apc-mutant rats with a colitis-associated colon carcinogenesis model for chemoprevention studies. *Eur J Cancer Prev* 2015;24:180-187. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000063. 査読有
7. Sakai H, Shirakami Y, Shimizu M, Chemoprevention of obesity-related liver carcinogenesis by using pharmaceutical and nutraceutical agents. *World J Gastroenterol*. 2015; 22:394-406. doi: 10.3748/wjg.v22.i1.394. 査読有
8. Ohno T, Shimizu M, Shirakami Y, Baba A, Kochi T, Kubota M, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Metformin suppresses diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BL/KsJ+Leprdb/+Leprdb mice. *PLoS One* 2015;10: e0124081. doi: 10.1371/journal.pone.0124081. 査読有
9. Nakamura N, Hara T, Shimizu M, Mabuchi R, Nagano J, Ohno T, Kochi T, Kubota M, Shirakami Y, Goto N, Ito H, Saito K, Tanaka T, Moriwaki H, Tsurumi H. Effects of indoleamine 2,3-dioxygenase inhibitor in non-Hodgkin lymphoma model mice. *Int J Hematol* 2015;102:327-334. doi: 10.1007/s12185-015-1835-8. 査読有
10. Shirakami Y, Sakai H, Shimizu M. Retinoid roles in blocking hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2015;4:222-228. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881. 査読有
11. 石田秀和, 末次 淳, 中村真大, 田内里

- 奈, 中山純里, 片野由里子, 古田伸行, 白上洋平, 伊藤弘康, 清島 満. 新規肝線維化マーカー「Mac-2 binding protein 糖鎖修飾異性体 (M2BPGi)」のC型肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法による変化. 臨床病理 2015年; 63巻: 901-906. 査読有
12. Ohno T, Shimizu M, Shirakami Y, Miyazaki T, Ideta T, Kochi T, Kubota M, Sakai H, Tanaka T, Moriwaki H. Preventive effects of astaxanthin on diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in C57/BL/KsJ-db/db obese mice. *Hepatol Res* 2016;46:E201-209. doi: 10.1111/hepr.12550. 査読有
 13. Ideta T, Shirakami Y, Miyazaki T, Kochi T, Sakai H, Moriwaki H, Shimizu M. The Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Tenelegliptin Attenuates Hepatic Lipogenesis via AMPK Activation in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Model Mice. *Int J Mol Sci* 2015;16:29207-29218. doi: 10.3390/ijms161226156. 査読有
 14. Shimizu M, Kochi T, Shirakami Y, Genovese S, Epifano F, Fiorito S, Mori T, Tanaka T, Moriwaki H. A newly synthesized compound, 4'-geranyloxyferulic acid-N(omega)-nitro-L-arginine methyl ester suppresses inflammation-associated colorectal carcinogenesis in male mice. *Int J Cancer* 2014;135:774-784. doi: 10.1002/ijc.28718. 査読有
 15. Kubota M, Shimizu M, Baba A, Ohno T, Kochi T, Shirakami Y, Moriwaki H. Combination of Bevacizumab and Acyclic Retinoid Inhibits the Growth of Hepatocellular Carcinoma Xenografts. *J Nutr Sci Vitaminol* 2014;60:357-362. doi: 10.3177/jnsv.60.357. 査読有
 16. Kochi T, Shimizu M, Ohno T, Baba A, Sumi T, Kubota M, Shirakami Y, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Preventive effects of captopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, on the development of azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in diabetic and hypertensive rats. *Oncol Lett* 2014;8:223-229. doi:なし 査読有
 17. Kochi T, Shimizu M, Totsuka Y, Shirakami Y, Nakanishi T, Watanabe T, Tanaka T, Nakagama H, Wakabayashi K, Moriwaki H. A novel aromatic mutagen, 5-amino-6-hydroxy-8H-benzo [6,7] azepino [5,4,3-de] quinolin-7-one (ABAQ), induces colonic preneoplastic lesions in mice. *Toxicology Rep* 2014;1:69-73. doi:なし 査読有
 18. Shimizu M, Shirakami Y, Hanai T, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shiraki M, Moriwaki H. Pharmaceutical and nutraceutical approaches for preventing liver carcinogenesis: Chemoprevention of hepatocellular carcinoma using acyclic retinoid and branched-chain amino acids. *Mol Nutr Food Res* 2014;58:124-135. doi: 10.1002/mnfr.201300538. 査読有
 19. Shirakami Y, Shimizu M, Kubota M, Araki H, Tanaka T, Moriwaki H, Seishima M. Chemoprevention of colorectal cancer by targeting obesity-related metabolic abnormalities. *World J Gastroenterol* 2014;20:8939-8946. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.8939. 査読有
 20. Kochi T, Shimizu M, Sumi T, Kubota M, Shirakami Y, Tanaka T, Moriwaki H. Inhibitory effects of astaxanthin on azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in C57/BL/KsJ-db/db mice. *BMC Gastroenterol* 2014;14:212. doi: 10.1186/s12876-014-0212-z. 査読有
 21. Tanaka T, Shimizu M, Kochi T, Shirakami Y, Mori T, Watanabe N, Naiki T, Moriwaki H, Yoshimi K, Serikawa T, Kuramoto T. Apc-mutant Kyoto Apc Delta (KAD) rats are susceptible to 4-NQO-induced tongue carcinogenesis. *Cancers* 2014;6:1522-1539. doi: 10.3390/cancers6031522. 査読有
 22. 白上洋平, 清水雅仁: 哺乳類ラパマイシン標的たんぱく質経路 栄養・評価と治療 2014年 31巻: 230-233. doi:なし 査読無
- 〔学会発表〕(計 27 件)
1. 第 62 回日本臨床検査医学会学術集会 2015年11月20日 長良川国際会議場 (岐阜県・岐阜市)
非アルコール性脂肪肝炎モデルにおいて DPP4 阻害薬テネグリプチンは肝脂肪化を抑制する
白上洋平, 岩佐将充, 伊藤弘康, 清島 満
 2. The 3rd International Conference on Retinoids 2015年10月21日 岐阜グランドホテル (岐阜県・岐阜市)
Effects of a synthetic retinoid on hepatitis B virus.
Shirakami Y, Maruta A, Obara K, Ideta T, Miyazaki T, Sakai H, Shimizu M, Seishima M.
 3. The 3rd International Conference on Retinoids 2015年10月21日 岐阜グランドホテル (岐阜県・岐阜市)
The role of the phosphorylated RXR-alpha on diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in mice.
Sakai H, Yamada Y, Shirakami Y, Hara A, Shimizu M.
 4. 第74回日本癌学会学術総会(2015年10月10日 名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市)
大腸発癌モデルにおける選択的EP4受容体拮抗薬RQ-00015986の作用

- 白上洋平, 出田貴康, 宮崎恒起, 河内隆宏, 境 浩康, 清水雅仁, 清島 満
5. 第 74 回日本癌学会学術総会 2015 年 10 月 9 日 名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)
Prevention of lifestyle disease-related gastroenterological carcinogenesis through regulation of oxidative stress. (English Session)
Shirakami Y, Kochi T, Shimizu M
 6. JDDW 2015(第 57 回日本消化器病学会大会) 2015 年 10 月 9 日 グランドプリンスホテル新高輪等(東京都・品川区) 新規芳香族変異源物質 5-amino-6-hydroxy-8H-benzo[6,7]azepino[5,4,3-d]quinolin-7-one (ABAQ) の大腸発癌実験における有用性について
河内隆宏, 白上洋平, 清水雅仁
 7. JDDW 2015 (第 19 回日本肝臓学会大会) 2015 年 10 月 8 日 グランドプリンスホテル新高輪等(東京都・品川区) DPP4 阻害薬 テネリグリブチンの NAFLD モデルマウスにおける効果
出田貴康, 白上洋平, 宮崎恒起, 河内隆宏, 境 浩康, 清水雅仁
 8. 日本医療研究開発機構 感染症実用化研究事業(肝炎等克服実用化研究事業) 次世代生命基盤技術を用いた B 型肝炎抑制のための創薬研究(小嶋班), 「B 型肝炎ウイルス構造解析による薬剤応答性の評価と新規治療薬開発に関する研究」(村上班), 及び「エクソソームを介した HBV 感染及び発がんメカニズム解析と治療戦略」(落谷班) 合同班会議 2015 年 7 月 11 日 お茶の水医学会館(東京都・文京区)
非環式レチノイドによる抗 HBV 作用
白上洋平, 清水雅仁
 9. がん予防学術大会 2015(第 22 回日本がん予防学会総会) 2015 年 6 月 6 日 ラフレさいたま(埼玉県・さいたま市) ラット大腸発癌モデルにおけるペントキシフィリンの発癌抑制効果
白上洋平, 出田貴康, 宮崎恒起, 河内隆宏, 境 浩康, 清水雅仁, 清島 満
 10. がん予防学術大会 2015(第 22 回日本がん予防学会総会) 2015 年 6 月 6 日 ラフレさいたま(埼玉県・さいたま市) 肥満関連肝発癌におけるアスタキサンチンの抑制効果
出田貴康, 大野智彦, 宮崎恒起, 河内隆宏, 白上洋平, 清水雅仁
 11. 第 51 回日本肝臓学会総会 2015 年 5 月 21 日 ホテル日航熊本等(熊本県・熊本市)
NAFLD モデルマウスにおける DPP4 阻害薬 テネリグリブチンの影響
出田貴康, 白上洋平, 宮崎恒起, 河内隆宏, 境 浩康, 清水雅仁
 12. 第 101 回日本消化器病学会総会 2015 年 4 月 24 日 東北大学百周年記念会館(宮城県・仙台市)
ラット大腸発癌モデルにおける選択的 EP4 受容体拮抗薬の作用
白上洋平, 中西孝之, 河内隆宏, 出田貴康, 宮崎恒起, 清水雅仁, 清島 満
 13. 第 101 回日本消化器病学会総会 2015 年 4 月 23 日-25 日 東北大学百周年記念会館(宮城県・仙台市)
アスタキサンチンによる肥満関連肝・大腸発癌の抑制効果
河内隆宏, 白上洋平, 出田貴康, 宮崎恒起, 清水雅仁
 14. 106th American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting (2015 年 4 月 21 日 Philadelphia, USA)
Preventive effect of a prostaglandin E receptor EP4 antagonist on rat colon tumorigenesis.
Shirakami Y, Sakai H, Kochi T, Ideta T, Miyazaki T, Shimizu M, Seishima M.
 15. 106th American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting (2015 年 4 月 20 日 Philadelphia, USA)
The role of the phosphorylated RXR-alpha on cellular proliferation and liver tumorigenesis.
Sakai H, Shirakami Y, Shimizu M, Moriwaki H.
 16. 第 101 回日本消化器病学会総会 2015 年 4 月 23 日 東北大学百周年記念会館(宮城県・仙台市)
シンボジウム 12-2「ストレスと消化器疾患」
酸化ストレスの制御を介した生活習慣病関連消化器発癌の抑制
清水雅仁, 河内隆宏, 白上洋平
 17. JDDW2014(第 56 回日本消化器病学会大会) 2014 年 10 月 23 日 神戸国際展示場等(兵庫県・神戸市)
大腸発癌モデルにおけるペントキシフィリンの発癌抑制効果
白上洋平, 清水雅仁, 河内隆宏, 森脇久隆, 清島 満
 18. 日本レチノイド研究会第 25 回学術集会 2014 年 10 月 12 日 秋田大学(秋田県・秋田市)
B 型肝炎ウイルスに対する非環式レチノイドの効果
白上洋平, 出田貴康, 宮崎恒起, 境 浩康, 清水雅仁, 森脇久隆
 19. 日本レチノイド研究会第 25 回学術集会 2014 年 10 月 12 日 秋田大学(秋田県・秋田市)
アスタキサンチンによる肥満関連発癌の抑制効果
出田貴康, 大野智彦, 宮崎恒起, 河内隆宏, 境 浩康, 白上洋平, 清水雅仁, 森脇久隆
 20. 第 73 回日本癌学会総会学術総会 2014 年 9 月 27 日 パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
Wip1 prevents cellular senescence at physiological oxygen levels by regulating DNA damage response (DDR) during S-phase.
Sakai H, Shirakami Y, Shimizu M, Moriwaki H.
 21. 第 73 回日本癌学会学術総会 2014 年 9 月 26 日 パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

- Chemopreventive effects of pentoxifylline on inflammation-related rat colon tumorigenesis and endoscopic observation.
Shirakami Y, Shimizu M, Kochi T, Moriwaki H, Seishima M.
22. 第73回日本癌学会学術総会 2014年9月26日 パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
 Targeting obesity-related metabolic abnormalities for chemoprevention of hepatocellular carcinoma.
 Shimizu M, Shirakami Y, Sakai H, Kubota M, Kochi T, Tanaka T, Moriwaki H.
23. The 12th Japan-Korea Joint Symposium on Cancer and Ageing Research 2014年6月21日 埼玉がんセンター(埼玉県・北足立郡伊奈町)
 A novel mouse model of NASH-related liver cancer and preventive effects of pentoxifylline on liver tumorigenesis.
Shirakami Y, Shimizu M, Sakai H, Moriwaki H, Seishima M.
24. The 12th Japan-Korea Joint Symposium on Cancer and Ageing Research 2014年6月21日 埼玉がんセンター(埼玉県・北足立郡伊奈町)
 Wild-type p53-inducible phosphatase 1 (Wip1) forestalls cellular senescence at physiological oxygen levels by regulating DNA damage response signaling during DNA replication.
 Sakai H, Shirakami Y, Shimizu M, Moriwaki H.
25. The 2nd International Conference on Retinoids (FASEB Meeting 2014) (2014年6月3日 Itasca, Illinois, USA)
 A synthetic retinoid inhibits diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic db/db mice.
Shirakami Y, Shimizu M, Sakai H, Moriwaki H.
26. The 2nd International Conference on Retinoids (FASEB Meeting 2014) (2014年6月2日 Itasca, Illinois, USA)
 The role of the phosphorylated RXR-alpha on cellular proliferation and liver tumorigenesis.
 Sakai H, Shirakami Y, Shimizu M, Moriwaki H.
27. 第100回日本消化器病学会総会 2014年4月25日 国際フォーラム(東京都・千代田区)
 肥満関連および炎症性大腸発癌モデルにおけるペントキシフィリンの発癌抑制作用
 白上洋平, 清水雅仁, 森脇久隆, 清島 満

〔図書〕(計1件)

1. 白上洋平, 清水雅仁, 三橋知明, Medical Practice 編集員会編. 「レチノール結合蛋白」臨床検査ガイド 2015年改訂版、東京: 文光堂; 2015年 92-93.

〔産業財産権〕
 出願状況(計0件)

名称:
 発明者:
 権利者:
 種類:
 番号:
 出願年月日:
 国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
 発明者:
 権利者:
 種類:
 番号:
 取得年月日:
 国内外の別:

〔その他〕
 ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

白上 洋平 (Yohei Shirakami)
 岐阜大学・大学院医学系研究科・兼任講師
 研究者番号: 50632816

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし