

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：10107

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K15107

研究課題名(和文)肝上皮系細胞の分化を規定するマスタースイッチの探索

研究課題名(英文)Critical mechanisms for the determination of hepatocytic and bile ductular differentiation

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) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：肝細胞から胆管上皮細胞の分化転換に伴い、転写因子HNF-4のP1アイソフォームからP2アイソフォームへの切り替えが認められるが、その詳細な機構は不明である。P1プロモーターは上流転写因子のCOUP-TF、CTIPなどに制御されていることが報告されているが、これらの発現増加は弱く、P1アイソフォームの発現減少にやや遅れて生じるため、アイソフォーム切り替えの原因ではないことが示唆された。一方、Notch阻害剤DAPTやNotch intracellular domain発現ベクター導入により、NotchシグナリングがP2プロモーター活性化と肝細胞の分化転換に重要であることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：Transdifferentiation of hepatocytes into bile duct cells is associated with the switching of the expression of P1-dependent isoforms to P2-dependent isoforms of HNF-4. Although the P1 promoter has been suggested to be regulated by COUP-TF and CTIP, the expression of these transcription factors was increased only slightly and at a later time point of transdifferentiation and thereby their expression was not likely to be the mechanism of the switching of the promoter usage. Our experiments using a Notch inhibitor (DAPT) and a transposon-mediated introduction of a Notch intracellular domain suggested that the Notch signaling was involved in the activation of the P2 promoter as well as hepatocytic transdifferentiation.

研究分野：実験病理学

キーワード：肝細胞 胆管上皮細胞 分化転換 HNF-4 転写因子 転写調節

1. 研究開始当初の背景

(1) Hepatocyte nuclear factor (HNF)-4 α は核内受容体スーパーファミリーの1つで、転写因子として働き、肝細胞特異的遺伝子の発現の多くに関与する重要な転写因子である。HNF-4 α 遺伝子の上流には2つのプロモーター (P1, P2) が存在し、種々の転写因子により遺伝子発現が調節されているが、詳細は不明である (図1) ^①。

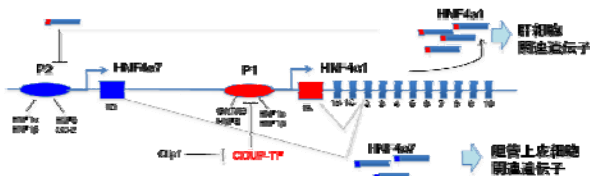


図1 HNF-4 α 遺伝子の構造および P1, P2 プロモーターによる異なったアイソフォームの発現

(2) HNF-4 α は発生過程における肝細胞の分化と機能の維持に重要な役割を担っており、成熟肝では P1 アイソフォームが優位であるが、胎生期の幼若肝では P2 アイソフォームの発現が認められる^②。免疫組織化学的検討により、P1 アイソフォームは肝細胞に、P2 アイソフォームは胆管上皮に特異的に発現することが明らかになっている^③。我々が行ったラット成熟肝細胞を用いた三次元コラーゲンゲル内培養による胆管上皮細胞への分化転換^④においても、P1 アイソフォームの低下に伴い P2 アイソフォームの発現が観察されることから (Sone et al., manuscript in preparation), P1, P2 の発現変化が肝細胞から胆管上皮への分化転換に関与していることが疑われる。

2. 研究の目的

P1, P2 プロモーターの発現切り替えの機構は不明であるが、これまでに HNF4 α P1 アイソフォームを過剰発現させると P2 プロモーターが抑制されることが知られている^①。我々は P1 プロモーター抑制が P2 プロモーター活性化に関わると考え、そのメカニズムの解明を試みた。

HNF4 α 遺伝子上の P1 プロモーターには核内オーファンレセプターである chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor (COUP-TF) 結合モチーフが存在することから^①、この分子群が P1, P2 スwitchングに何からの関わりがある可能性がある^⑤。COUP-TF に対しては、アンタゴニストとして働くと考えられている chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor-interacting proteins (Ctip) 1 (Bcl11a) も存在することが知られており^⑥、本研究では肝細胞から胆管上皮細胞への分化転換系におけるこれらの遺伝子発現レベルを調べた。特に COUP-TF1 遺伝子に着目し、肝細胞への in vitro 遺伝子導入およびハイドロダイナミクス法による in vivo での肝細胞遺伝子導入を行った。

さらに、肝細胞から胆管上皮細胞への分化に重要な役割を担うことが知られている Notch の活性化の P1, P2 プロモーターへの直接的影響を検討した。

3. 研究の方法

(1) 分離肝細胞, 門脈域組織, スフェロイド, コラーゲンゲル内三次元培養サンプルの調製: マウスの肝をコラーゲナーゼで灌流し、肝細胞を採取した。門脈域組織は PBS 中でピンセットを用いて残存する肝細胞を除いた。得られた肝細胞をプライマリアディッシュ上で5日間 Williams' E 培地を用いた無血清培養を行ない、スフェロイドを形成させ、コラーゲンゲル内で三次元培養を行った。Williams' E 培地に 10%血清, EGF (10 ng/ml), インスリン(10⁻⁷M)添加した。

(2) Quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, (RT-q-PCR): 培養マウス肝細胞の分化転換に伴う P1, P2 アイソフォームや肝細胞, 胆管上皮細胞の各種分化マーカーの遺伝子発現変化を検討した。セパゾール RNA I Super G (ナカライテスク)を用いて生成した RNA から Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit (Roche)を用いて cDNA を合成した。イントロンを挟む配列を増幅させるプライマーを設計し、SYBR グリーン法で行った。

(3) 分離肝細胞への COUP-TF1 遺伝子導入: pCMV6.1mNr2F1 vector の mCOUP-TF1 遺伝子をコードする EcoRI から XhoI の 1885 bp 断片を pIRES2AcGFP vector のマルチクローニングサイトの EcoRI と SalI にサブクローニングすることで AcGFP1 と mCOUP-TF1 を発現するバイシストロニックベクターを構築した。発現の確認は Lipofectamine LTX reagent を用いて pIRES2-mCOUP-TF1-AcGFP1 vector を 293T 細胞に導入し、抗 COUP-TF1 抗体 (PP-H8132-00, ペルセウス・プロテオミクス) を用いたウエスタンブロットを行った。24 時間培養した肝細胞に遺伝子ベクターを Lipofectamine 3000 を用いて導入した。

(4) マウス肝細胞内での COUP-TF1 遺伝子の一過性発現: マウス肝臓への遺伝子の導入はハイドロダイナミクス法を用いた。成熟マウスの尾静脈にリンゲル溶液で希釈した pIRES2-mCOUP-TF1-AcGFP1 vector (20 μ g/2.5 mL) を 8 秒以内で急速注入した。3 日後に 4% パラホルムアルデヒド溶液で灌流固定したマウス肝臓を摘出し、凍結切片を作製して蛍光顕微鏡下で観察した。

(5) Notch 経路活性化の影響の検討: 培養肝細胞に Notch 活性を抑制する DAPT を添加し、P1, P2 アイソフォームの発現変化を検討した。また、pT3-EF1 α plasmid に Notch1 intracellular domain (N1ICD) を組み込み、SB13 transposase ベクター (pT2/C-Luc/PGK-SB13) とともにハイドロダイナミクス法で肝細胞に導入した。

4. 研究成果

(1) 培養マウス肝細胞における P1, P2 アイソ

フォームの mRNA 発現変化

分離肝細胞で発現する P1 アイソフォーム (HNF4 α 1) はスフェロイド, コラーゲンゲル内三次元培養細胞, 門脈域組織で急激に低下した (図 2 A). 一方, P2 アイソフォーム (HNF4 α 7) は分離肝細胞で検出限界以下であるが, スフェロイドおよびコラーゲンゲル内三次元培養細胞で発現が認められた (図 2 B). 門脈域組織では予想と異なり, 発現はほとんど認められなかった. 免疫組織化学的に P2 アイソフォームを染色しても, 胆管上皮細胞には明らかな陽性所見はみられず, P2 アイソフォームは胆管上皮細胞が成熟すると発現がほぼ消失することが明らかになった.

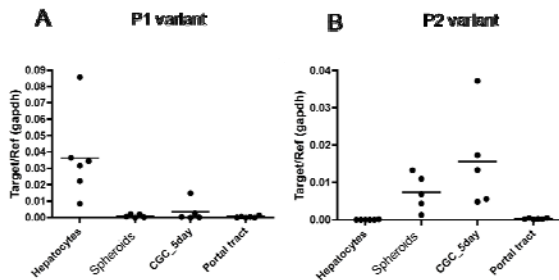


図 2 分離肝細胞(Hepatocytes), スフェロイド(Spheroids), コラーゲンゲル内三次元培養細胞(CGC)および門脈域組織(Portal Tract)での P1 バリエント (アイソフォーム) (HNF4 α 1) および P2 バリエント (アイソフォーム) (HNF4 α 7) の発現.

(2) P1 プロモーターを調節するとされる上流転写因子 COUP-TF および Ctip1 の mRNA 発現変化

COUP-TFI は分離肝細胞で発現していないが, スフェロイド培養で発現上昇が始まり, コラーゲンゲル内三次元培養細胞, 門脈域組織と発現量が増加する (図 3 A). COUP-TFII V1 (図 3 B) および COUP-TFII V2 (図 3 C) では分離肝細胞, スフェロイド, コラーゲンゲル内三次元培養細胞でほぼ同レベルの発現であり, 門脈域組織で最も高い遺伝子発現を示した. Ctip1 は分離肝細胞で発現していないが, スフェロイド培養, コラーゲンゲル内三次元培養細胞, 門脈域組織順で発現が認められる (図 3 D). このうちコラーゲンゲル内三次元培養細胞で最も高い発現を示した.

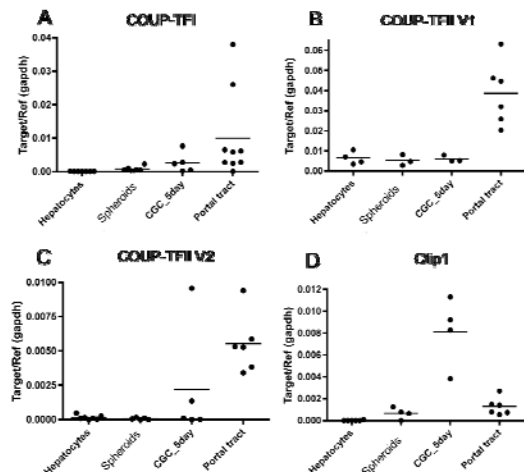


図 3 分離肝細胞(Hepatocytes), スフェロイド(Spheroids), コラーゲンゲル内三次元培養細胞(CGC)および門脈域組織(Portal Tract)での COUP-TFI, COUP-TFII V1 および COUP-TFII V2 の発現.

(3) COUP-TFI 遺伝子発現ベクターの in vitro および in vivo でのマウス肝細胞への導入

pIRES2-mCOUP-TFI-AcGFP1vector を導入した分離肝細胞では, COUP-TFI の発現が核で確認された (図 4 A). 抗 COUP-TFI 抗体を用いたウエスタンブロットで COUP-TFI (420 aa, 45.8kDa) のバンドを検出した (図 4 B).

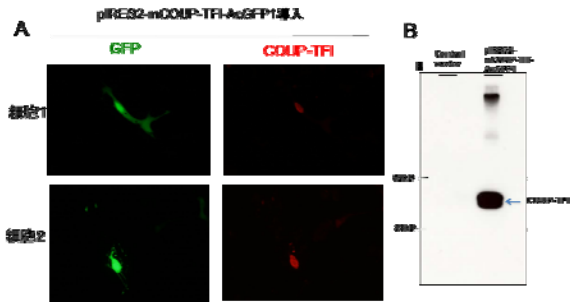


図 4 pIRES2-mCOUP-TFI-AcGFP1vector による COUP-TFI の核内発現.

マウス肝臓からコラーゲン灌流法で分離した肝細胞に pIRES-mCOUP-TFI-AcGFP1vector (COUP-TFI) および, pIRES-AcGFP1vector (control) を導入したところ, GFP 蛍光が 1 日後から観察された. 遺伝子導入 3 日後では, control の細胞が扁平な肝細胞の形態を示すのに対し, COUP-TFI 導入細胞では多数の突起や足を伸ばした形態を示す細胞が多数観察された (図 5).

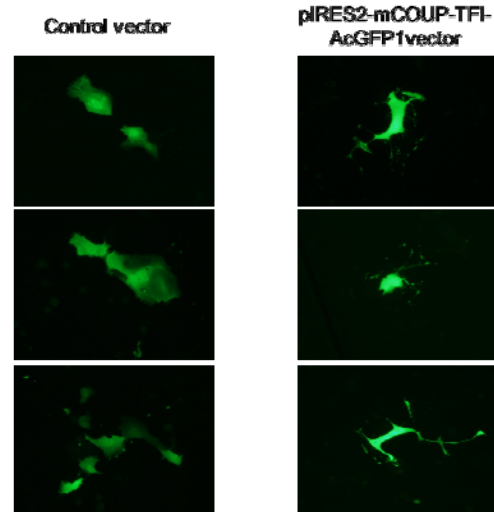


図 5 mCOUP-TFI 発現による分離肝細胞の形態変化

成熟マウスにコントロールベクター (pIRES2-AcGFP1) をハイドロダイナミクス法で肝臓に導入すると 3 日後に遺伝子が導入された細胞に緑色蛍光が確認された (図 6). 一方, COUP-TFI 発現ベクター (pIRES2-mCOUP-TFI-AcGFP1) を導入した場合には緑色蛍光を発する細胞がまったく

確認できず、COUP-TF1 を発現した肝細胞は早期に肝組織から排除される可能性が示唆された (図6). どのようなメカニズムにより排除されるかは現在のところ不明であり、今後、導入後より早期の段階で、アポトーシスもしくは細胞競合が起こっている可能性を検討する必要がある。

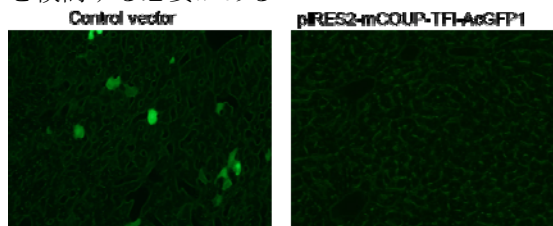


図6 ハイドロダイナミクス法で COUP-TF1 を導入し、3 日経過した肝組織の蛍光顕微鏡像

(4) Notch シグナリング経路抑制による P2 アイソフォームの発現抑制

Notch シグナリング経路は胆管上皮細胞の分化に重要であることが知られている。また、我々は以前の研究で、肝細胞から胆管上皮細胞への分化転換に伴い Notch シグナリング経路が活性化されることを見出している^④。DAPT は Notch の intracellular domain 切断に関わる γ -secretase を抑制することで Notch シグナリング経路を阻害する。我々はマウス肝細胞の単層培養系を用い、DAPT の効果を検討した。単層培養系でも P2 アイソフォームの mRNA 発現は一過性であり、培養後 12 時間でほぼ消失した。P2 アイソフォームの一過性発現は DAPT を 20 μ M 濃度で添加した場合に抑制されることが明らかになった (図7)。P1 アイソフォームの mRNA 発現に関しては 10 μ M で軽度の発現低下抑制が認められた (図7)。以上の結果は、Notch シグナリング経路が P1, P2 アイソフォームの切り替えおよび肝細胞の分化転換に関与していることを示唆している。

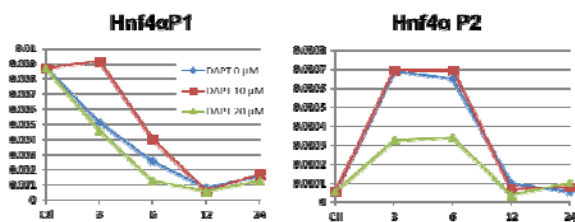


図7 マウス肝細胞単層培養系における P1, P2 アイソフォーム mRNA の経時的発現 (単位: 時間) と Notch シグナリング経路抑制剤 DAPT の影響

(5) SB トランスポゾンシステムを用いた Notch 1 intracellular domain (N1ICD) 発現ベクターの肝細胞への導入

次に我々は Notch 活性化が *in vivo* における肝細胞の分化状態にどのような影響を与えるかを直接的に調べるため、N1ICD および EGFP を組み込んだ SB トランスポゾンカセットベクターと SB トランスポゼース発現ベクターを同時にハイドロダイナミクス法でマウス肝細胞に導入する実験を行った。導入

後 1 週間で観察したところ、胆管上皮細胞のマーカーである Sox9 が陽性の肝細胞が肝小葉内に多数認められ、それらの多くは EGFP 陽性であることが明らかになった (図8)。これらには CK19 の発現は確認できなかったが、Notch 活性化は正常肝の微小環境内で肝細胞を胆管上皮細胞方向に分化転換させる作用を持つことが示唆された。

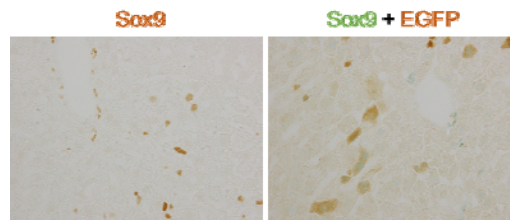


図8 ハイドロダイナミクス法で SB トランスポゾンカセットに組み込んだ N1ICD, EGFP および SB トランスポゼースを導入した肝組織。導入後 1 週間。左は Sox9 (茶色) 免疫組織化学、右は Sox9 (緑色) と EGFP (茶色) の二重免疫組織化学。

N1ICD, EGFP を導入し、約 1 年経過した肝臓では、拡張した管腔構造を示す病変が散在性に認められた (図9)。これらは CK19, EGFP 陽性であり、ハイドロダイナミクス法で遺伝子が導入され、組換えが起こった肝細胞由来の胆管構造であると考えられた (図9)。この結果から、Notch シグナリング活性化が *in vivo* において肝細胞から胆管上皮細胞への分化転換に必要十分であることが示唆された。今後、Notch シグナリングが P1, P2 アイソフォームの発現にどのように関わるかをより明確にしていく必要がある。本研究は、P1, P2 アイソフォーム切り替えを含む分化転換機構に Notch シグナリング活性化が直接的に関連することを示し、これが肝細胞の分化転換のマスタースイッチの本質に近いものであることを示唆している。

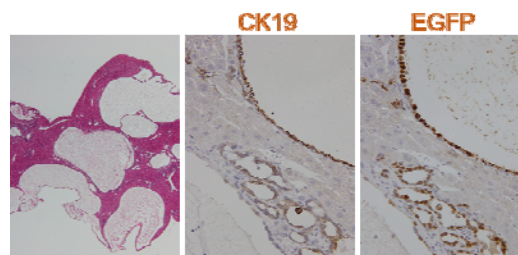


図9 ハイドロダイナミクス法で SB トランスポゾンカセットに組み込んだ N1ICD, EGFP および SB トランスポゼースを導入した肝組織。導入後 1 年間。左から HE 染色, CK19 免疫組織化学, EGFP 免疫組織化学。

<引用文献>

- ① Briançon et al., J. Biol. Chem. 279:33398-33408, 2004
- ② Dean et al., Gene Expr. 14:337-344, 2010.
- ③ Tanaka et al., J. Pathol. 208:662-672, 2006.
- ④ Nishikawa et al., Am. J. Pathol. 166:1077-1088, 2005
- ⑤ Boudot et al., BMC Cancer 14: 407, 2014.
- ⑥ Avram et al., J. Biol. Chem. 275:10315-10322, 2000

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 10 件)

- ①Chen 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, doi: 10.1074/jbc.M113.517243
- ②Nishio 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 巻, 2015, E71-80. doi: 10.1073/pnas.1517188113.
- ③西川祐司, 永濱康晴. 肝細胞の細胆管化生と肝内胆管系のリモデリング, 肝胆膵, 査読無, 70 巻, 2015, 405-416
- ④Yamamoto M, Tanaka H, Xin B, Nishikawa Y, Yamazaki K, Shimizu K, Ogawa K. Role of the *BrafV637E* mutation in hepatocarcinogenesis induced by treatment with diethylnitrosamine in neonatal *B6C3F1* mice. *Mol Carcinog*, 査読有, 2016, Jun 2. doi: 10.1002/mc.22510.
- ⑤Ikeda Y, Hisano H, Nishikawa Y, Nagasaki Y. Targeting and treatment of tumor hypoxia by newly designed prodrug possessing high permeability in solid tumors. *Mol Pharm*, 査読有, 13 巻, 2016, 2283-2289, doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00011.
- ⑥Furukori M, Matsuno N, Meng LT, Shonaka T, Nishikawa Y, Imai K, Obara H, Furukawa H. Subnormothermic Machine Perfusion Preservation With Rewarming for Donation After Cardiac Death Liver Grafts in Pigs. *Transplant Proc*, 査読有, 48 巻, 2016 1239-1243, doi: 10.1016/j.transproceed.2015.12.076. 27320595.
- ⑦Hagiwara M, Matsuno N, Meng LT, Furukori M, Watanabe K, Shonaka T, Imai K, Obara H, Nishikawa Y, Furukawa H. Applicability of Combined Use of Extracorporeal Support and Temperature-Controlled Machine Perfusion Preservation for Liver Procurement of Donors After Cardiac Death in Pigs. *Transplant Proc*, 査読有, 48 巻, 2016, 1234-1238. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.12.087.
- ⑧Tanimizu N, Ichinohe N, Yamamoto M, Akiyama H, Nishikawa Y, Mitaka T. Progressive induction of hepatocyte progenitor cells in chronically injured liver. *Sci Rep*, 査読有, 2017 Jan 4;7:39990. doi: 10.1038/srep39990.

- ⑨Nakagawa H, Suzuki N, Hirata Y, Hikiba Y, Hayakawa Y, Kinoshita H, Ihara S, Uchino K, Nishikawa Y, Ijichi H, Otsuka M, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N, Tateishi K, Koike K. Biliary epithelial injury-induced regenerative response by IL-33 promotes cholangiocarcinogenesis from peribiliary glands. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 査読有, 2017 Apr 24. pii: 201619416. doi: 10.1073/pnas.1619416114.
- ⑩Xin B, Yamamoto M, Fujii K, Ooshio T, Chen X, Okada Y, Watanabe K, Miyokawa N, Furukawa H, Nishikawa Y. Critical role of Myc activation in mouse hepatocarcinogenesis induced by the activation of AKT and RAS pathways. *Oncogene*, advance online publication 8 May 2017; doi: 10.1038/onc.2017.114

[学会発表] (計 22 件)

- ①西川祐司, 肝細胞の分化転換と脱分化: 慢性肝傷害と肝腫瘍における役割, 第 105 回日本病理学会総会, 2016 年 5 月 12-14 日, 宮城県
- ②藤井清永, 辛氷, 山本雅大, 大塩貴子, 渡邊賢二, 岡田陽子, 西川祐司, 肝細胞の増殖および三次元形態形成におけるストレスキナーゼ MKK7 の役割, 第 105 回日本病理学会総会, 2016 年 5 月 12-14 日, 宮城県
- ③渡邊賢二, 陳錫, 山本雅大, 辛氷, 藤井清永, 大塩貴子, 岡田陽子, 西川祐司, c-Myc による代謝リプログラミングの検討: 癌遺伝子誘発マウス肝腫瘍のプロテオーム解析, 第 105 回日本病理学会総会, 2016 年 5 月 12-14 日, 宮城県
- ④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, マウス肝腫瘍における胎児・新生児期遺伝子の活性化: 癌遺伝子の相互作用による発現調節, 第 105 回日本病理学会総会, 2016 年 5 月 12-14 日, 宮城県
- ⑤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, 肝腫瘍形成および脂質代謝における c-Myc の影響, 第 105 回日本病理学会総会, 2016 年 5 月 12-14 日, 宮城県
- ⑥山本雅大, 辛氷, 陳錫, 藤井清永, 大塩貴子, 岡田陽子, 西川祐司, マウス肝腫瘍における PI3 kinase 経路, Hippo-Yap 経路, c-Myc の相互作用: 肝腫瘍表現型に対する影響, 第 105 回日本病理学会総会, 2016 年 5 月 12-14 日, 宮城県
- ⑦西川祐司, 山本雅大, 辛氷, 陳錫, 藤井清永, 大塩貴子, 渡邊賢二, 岡田陽子, 癌遺伝子活性化による肝細胞性腫瘍の表現型決定: マウス肝腫瘍モデルからの考察, 105 回日本病理学会総会, 2016 年 5 月 12-14 日, 宮城県
- 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, 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, 愛知県

⑨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, 愛知県

⑩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, 愛知県

⑪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, 愛知県

⑫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, 愛知県

⑬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, 愛知県

⑭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変化のプロテオーム解析, 第104回日本病理学会総会, 2015年4月30日-5月2日, 愛知県

⑮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ストレス関連キナーゼ MKK7 の役割, 第104回日本病理学会総会, 2015年4月30日-5月2日, 愛知県

⑯西川祐司, 山本雅大, 陳錫, 辛氷, 三代川齊之, 風林佳大, 佐々木高明, 大崎能伸, 移植片対宿主病(GVHD)様症候群を伴った浸潤性胸腺腫の剖検例, 第104回日本病理学会総会, 2015年4月30日-5月2日, 愛知県

⑰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, 愛知県

⑱田口佳光, 陳錫, 藤井清永, 山本雅大, 永濱康晴, 辛氷, 大塩貴子, 岡田陽子, 西川祐司, マウス肝細胞における HNF-4 α 遺伝子プロモーター切替機構の検討: COUP-TFs の関与について, 第104回日本病理学会総会, 2015年4月30日-5月2日, 愛知県

⑲Masahiro Yamamoto, Hiroki Tanaka, Xin Bing, Yuji Nishikawa, Kohsuke Yamazaki, Keiko Shimizu, Katsuhiko Ogawa, BrafV637E mutation as an early change in hepatocarcinogenesis induced by neonatal treatment with diethylnitrosamine in B6C3F1 mice, AACR (American Association for Cancer Research)

Annual Meeting 2015, 2015年4月18-22日, Philadelphia(USA)

⑳Xi Chen, Masahiro Yamamoto, Kiyonaga Fujii, Yasuharu Nagahama, Bing Xin, Takako Ooshio, Yoko Okada, Yuji Nishikawa, Differential reactivation of fetal/neonatal genes in mouse liver tumors induced in cirrhotic and non-cirrhotic conditions, AACR Annual Meeting 2015, 2015年4月18-22日, Philadelphia(USA)

㉑Bing Xin, Masahiro Yamamoto, Xi Chen, Kiyonaga Fujii, Takako Ooshio, Yuji Nishikawa, Overexpression of c-Myc facilitates hepatocarcinogenesis with altering lipid metabolism in tumors induced by activated Akt and mutant Hras, AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2015, 2015年4月18-22日, Philadelphia(USA)

㉒Masahiro Yamamoto, Bing Xin, Xi Chen, Kiyonaga Fujii, Takako Ooshio, Yuji Nishikawa, Opposing effects of the Hippo-Yap pathway and c-Myc in phenotypic determination of mouse hepatocytic tumors induced by myrAkt, AACR Annual Meeting 2015, 2015年4月18-22日, Philadelphia(USA)

[図書] (計2件)

①西川祐司, 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), 南江堂, 2015, 287ページ

②西川祐司, 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), 響文社, 2016, 255ページ

[産業財産権]

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

[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

大塩 貴子 (OOSHIO, Takako)

旭川医科大学・医学部・助教

研究者番号: 80723238

山本 雅大 (YAMAMOTO, Masahiro)

旭川医科大学・医学部・講師

研究者番号: 30431399