

平成 30 年 6 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08997

研究課題名(和文)重症肝不全におけるGab1蛋白による肝前駆細胞の制御機構と新規肝再生療法の開発

研究課題名(英文)The role of Gab1 adaptor protein during stem/progenitor cell-mediated liver regeneration in acute liver failure

研究代表者

木曾 真一 (KISO, SHINICHI)

大阪大学・医学系研究科・特任准教授

研究者番号：40335352

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：肝幹/前駆細胞を介した肝再生過程におけるGab1の役割について検討した。WT及び肝細胞特異的Gab1欠損マウス(CKO)に3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine (DDC)含有食餌を投与したところ、WTの肝臓は著しく肥大したが、CKOでは肝委縮が著明に低下し、6週までの生存率は、WTに比し約15%と著明に低下した。DDC投与後2週後のCKOの障害肝組織においてCK19陽性の肝幹/前駆細胞は著明に減少し、幹細胞マーカーの遺伝子発現は有意に低下した。アダプター蛋白Gab1は、肝幹/前駆細胞を介した肝再生過程において重要な役割を果たす可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we assessed the role of Gab1 in stem/progenitor cell-mediated liver regeneration using chemically induced model. To induce the adult hepatic stem/progenitor cells, the wild type (WT) and hepatocyte specific Gab1 conditional knockout (CKO) mice were treated with 0.1% of 3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine (DDC) diet for 2-6 weeks. Liver to body weight ratio of CKO mice was significantly lower than that of WT mice at 2, 4 and 6 week after DDC exposure. CKO mice also had a significant higher mortality compared to WT mice due to severe cholestasis. The induction of the CK19 positive adult hepatic stem/progenitor cells was reduced in CKO livers compared with WT livers. Consistently, the gene expression of hepatic stem cell markers, such as EpCAM and CD133/Prominin1 was significantly reduced in CKO livers compared with WT livers. These data showed that Gab1 might play a crucial role in stem/progenitor cell-mediated liver regeneration.

研究分野：肝再生

キーワード：Gab1 重症肝不全 肝再生 幹細胞

1. 研究開始当初の背景

- (1) 肝疾患は本邦における国民病のひとつで、肝疾患関連死は年々増加傾向にある。中でも、急性肝不全(劇症肝炎)や、進行した慢性肝不全(非代償性肝硬変症)などの重度肝不全は、急激な肝細胞壊死と肝再生障害を特徴とし最終的に多臓器不全から死に至らしめる。従って、これら重症肝不全に対する有効な治療法の開発が急務である。一方で、重症肝不全に対する究極の治療法は、肝移植療法である。しかし、本邦では、米国と比較して脳死臓器提供者が少なく、2010年の改正臓器移植法施行後も、脳死肝移植は進まず、そのほとんどが生体肝移植に頼らないといけないのが現状である。また、慢性的なドナー不足や、高額な医療費、さらには移植後の拒絶反応など多くの問題を抱えている。さらに、肝移植療法に代わる治療法としてES細胞やiPS細胞さらには骨髄幹細胞などを利用した幹細胞療法が考案されているが、未だ実臨床導入には至っていない。
- (2) 肝臓は自己複製能に富んだ臓器であり、肝再生現象は外科的肝切除後に見られるような残存肝細胞が分裂して欠損部分を修復するという単純な細胞分裂と従来考えられていた。しかし、近年になり、成熟肝内にわずかに存在するいわゆる“肝幹/前駆細胞(以下、肝前駆細胞)”の関与も報告されている。実際には、二つの“再生”現象が複雑に交錯して、肝臓の組織修復や再生に寄与しており、本分子機構の解明は、真の“肝再生治療法”の開発につながることを期待される。
- (3) 申請者は、これまで heparin binding EGF-like growth factor(以下HB-EGF)に着目し、HB-EGFが様々な肝障害時や肝再生過程において発現誘導され肝再生因子として機能することを同分子のトランスジェニックマウスや遺伝子欠損マウス作成を通して明らかにしてきた (Gastroenterology,124(3):701-7,2003, Hepatol Res,43(4):384-93.2013, Biochem Biophys Res Commun.437(2):185-91, 2013)。
- (4) さらに、HB-EGFを始めとした肝再生因子の下流で共通に機能するドッキング蛋白 Grb2-associated binder 1(以下Gab1)に着目するに至った。すなわち、Gab1を介したERK/AKTシグナル伝達経路が生体内においてマウス初期発生過程に必須であることなどを報告してきた(Mol.Cell.Biol,20:3695-3704,2000, J.Immunol,168.5110-5116,2002,Oncogene,13:1546-56,2003, American journal of physiology, revised 2014)。
- さらに、Gab1が神経幹細胞を制御していることから (Stem Cells,

25(6):1410-22,2007) 本分子の制御が、下流シグナル及び肝前駆細胞の制御を通じて重症肝不全の治療につながると考えるに至った。

- (5) そこで、本研究では、肝臓特異的にGab1を欠損させたマウスを作成し、様々な重症肝不全モデルを用いて実験に用いる。既に、予備的に、肝細胞Gab1欠損が、ヒト劇症肝炎の原因になり得るアセトアミノフェン投与後の肝壊死を増大、生存率を低下させることを見出している。
- (6) また、マウス肝前駆細胞誘導法として知られるDDC食餌負荷において、Gab1欠損によりCK19陽性肝前駆細胞誘導が抑制され、肝再生不全を惹起させるという予備的結果を得ている。
- (7) 以上より、Gab1を中心としたシグナル経路が、肝前駆細胞“ニッチ”からの活性化シグナルを通して肝前駆細胞誘導・増殖・分化にも促進的に働くという仮説を立てることができ、Gab1が重症肝不全の新規治療標的となり得る可能性が示唆された。
- (8) 今回の研究では、これらの予備的検討をもとに、Gab1に着目して、重症肝不全の分子機構を解明し、同分子を標的とした重症肝不全に対する“肝再生治療”の開発することを目的とする。

2. 研究の目的

急性肝不全(劇症肝炎)や進行した慢性肝不全(非代償性肝硬変症)などの重度肝不全は、最終的に高度の肝機能障害から肝性脳症をはじめとした全身症状を呈する極めて予後不良の疾患である。これら末期の重症肝不全を救う究極の医療は肝移植であるが、ドナー不足や高額な医療費など多くの問題を抱えている。また、それに代わる幹細胞移植療法も考案されているが、未だ実臨床には用いられていない。一方、肝臓は優れた再生能力を有したユニークな臓器であり、近年、肝再生過程における肝幹/前駆細胞(以下、肝前駆細胞)の関与も議論されている。本研究では、申請者が肝再生制御蛋白として着目しているドッキング蛋白Gab1に焦点をあて、同分子の肝前駆細胞の制御機構の解明を通して重症肝不全の病態解明ならびに同分子を標的とした新たな“肝再生療法”の開発を目指す。

3. 研究の方法

方法1:肝特異的Gab1欠損マウス(KOマウス)及び対照(WTマウス)に対し、肝幹/前駆細胞誘導法として3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine (DDC)含有食餌を投与し、投与後2-4週後における肝重量/体重比及びPCNA蛋白発現により肝再生を評価した。また、同時に投与後6週までの生存率も検討した。2)DDC食餌投与2週後及び4週後の障害肝組織にお

る肝幹/前駆細胞を HE 染色及び CK19 免疫染色にて検討した。また、幹細胞関連分子 (CD133/Prominin1 及び EpCAM) の遺伝子発現を 定量的 real time RT-PCR 法にて検討した。

方法 2 : DDC 障害肝より分離された EpCAM 陽性肝幹/前駆細胞 (東京大学分子細胞生物学研究所 宮島 篤先生よりご供与) を用い、Gab1 に対する siRNA を用いたノックダウン法及びアデノウイルスを用いた過剰発現系により、Gab1 の肝幹/前駆細胞の増殖に対する影響を WST 法により検討した。

4 . 研究成果

結果 1 : 1) DDC 食投与により、WT マウス肝では、投与前に比し投与 4 週後において約 4 5 % 肥大したが、KO マウス肝では、肥大は投与 4 週後において約 3 % と有意に抑制された。また、KO マウスにおける PCNA 蛋白発現は、WT マウスに比し投与後 2 週、4 週ともに抑制されていた。さらに、6 週までの KO マウスの生存率は、WT マウスに比し約 15% と有意に低下した。2) DDC 食投与後 KO マウスの障害肝組織においては、WT マウスに比し CK19 陽性の肝幹/前駆細胞の誘導は有意に抑制され、CD133/Prominin1 及び EpCAM の遺伝子発現も有意に低下していた。

結果 2 : Gab1 ノックダウンを施した肝幹/前駆細胞の増殖は、対照に比し有意に抑制された。逆に、アデノウイルス Gab1 過剰発現は、対照に比し、有意にその増殖を促進させた。以上より、肝細胞 Gab1 が、肝幹/前駆細胞を介した肝再生過程を正に制御している可能性がある。以上より、肝細胞 Gab1 を標的とした重症肝不全の新規治療法の開発の可能性が示唆された。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 16 件)

- (1) Ogura S, Yoshida Y, Kurahashi T, Egawa M, Furuta K, Kiso S, Kamada Y, Hikita H, Eguchi H, Ogita H, Doki Y, Mori M, Tatsumi T, Takehara T. Targeting the mevalonate pathway is a novel therapeutic approach to inhibit oncogenic FoxM1 transcription factor in human hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2018 Apr 20;9(30):21022-21035. doi: 10.18632/oncotarget.24781. eCollection 2018 Apr 20. PubMed PMID: 29765517; PubMed Central PMCID: PMC5940385.
- (2) Egawa M, Yoshida Y, Ogura S, Kurahashi T, Kizu T, Furuta K, Kamada Y, Chatani N, Hamano M, Kiso S, Hikita H, Tatsumi T, Eguchi H, Nagano H, Doki Y, Mori M, Takehara T. Increased expression of Forkhead box M1 transcription factor is associated with

clinicopathological features and confers a poor prognosis in human hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2017 Oct;47(11):1196-1205. doi: 10.1111/hepr.12854. Epub 2017 Feb 3. PubMed PMID: 28002884.

- (3) Morishita N, Hiramatsu N, Oze T, Urabe A, Tahata Y, Yamada R, Yakushijin T, Hosui A, Iio S, Yamada A, Hagiwara H, Mita E, Yamada Y, Ito T, Inada M, Katayama K, Yabuuchi I, Imai Y, Hikita H, Sakamori R, Yoshida Y, Tatsumi T, Hayashi N, Takehara T. Ultra-deep sequencing analysis of resistance-associated variants during retreatment with simeprevir-based triple therapy after failure of telaprevir-based triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection. *Hepatol Res*. 2017 Jul;47(8):773-782. doi: 10.1111/hepr.12817. Epub 2016 Oct 26. PubMed PMID: 27593967.
- (4) Kamada Y, Ebisutani Y, Kida S, Mizutani K, Akita M, Yamamoto A, Fujii H, Sobajima T, Terao N, Takamatsu S, Yoshida Y, Takehara T, Miyoshi E. Ectopic expression of N-acetylglucosaminyltransferase V accelerates hepatic triglyceride synthesis. *Hepatol Res*. 2016 Mar;46(3):E118-29. doi: 10.1111/hepr.12541. Epub 2015 Jul 14. PubMed PMID: 26041473.
- (5) Kamada Y, Kida S, Hirano KI, Yamaguchi S, Suzuki A, Hashimoto C, Kimura A, Sato M, Fujii H, Sobajima T, Yamamoto A, Ebisutani Y, Takamatsu S, Shinzaki S, Yoshida Y, Yamada M, Nagasaka H, Takehara T, Miyoshi E. Hepatic aberrant glycosylation by N-acetylglucosaminyltransferase V accelerates HDL assembly. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016 Nov 1;311(5):G859-G868. doi: 10.1152/ajpgi.00231.2016. Epub 2016 Sep 22. PubMed PMID: 27659420.
- (6) Tahata Y, Hiramatsu N, Oze T, Urabe A, Morishita N, Yamada R, Yakushijin T, Hosui A, Oshita M, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Yamada Y, Inada M, Katayama K, Tamura S, Imai Y, Hikita H, Sakamori R, Yoshida Y, Tatsumi T, Hayashi N, Takehara T. Impact of ribavirin dosage in chronic hepatitis C patients treated with simeprevir, pegylated interferon plus ribavirin combination therapy. *J Med Virol*. 2016

- Oct;88(10):1776-84. doi: 10.1002/jmv.24528. Epub 2016 Mar 29. PubMed PMID: 26991414.
- (7) Furuta K, Yoshida Y, Ogura S, Kurahashi T, Kizu T, Maeda S, Egawa M, Chatani N, Nishida K, Nakaoka Y, Kiso S, Kamada Y, Takehara T. Gab1 adaptor protein acts as a gatekeeper to balance hepatocyte death and proliferation during acetaminophen-induced liver injury in mice. *Hepatology*. 2016 Apr;63(4):1340-55. doi: 10.1002/hep.28410. Epub 2016 Jan 22. PubMed PMID: 26680679.
- (8) Tahata Y, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Harada N, Yamada R, Yakushijin T, Mita E, Hagiwara H, Yamada Y, Ito T, Hijioka T, Inada M, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Irishio K, Kato M, Hikita H, Sakamori R, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T. The impact of an inosine triphosphate pyrophosphatase genotype on bilirubin increase in chronic hepatitis C patients treated with simeprevir, pegylated interferon plus ribavirin. *J Gastroenterol*. 2016 Mar;51(3):252-9. doi: 10.1007/s00535-015-1105-9. Epub 2015 Jul 30. PubMed PMID: 26223482.
- (9) Kamada Y, Ono M, Hyogo H, Fujii H, Sumida Y, Mori K, Tanaka S, Yamada M, Akita M, Mizutani K, Fujii H, Yamamoto A, Takamatsu S, Yoshida Y, Itoh Y, Kawada N, Chayama K, Saibara T, Takehara T, Miyoshi E. A novel noninvasive diagnostic method for nonalcoholic steatohepatitis using two glyco-biomarkers. *Hepatology*. 2015 Nov;62(5):1433-43. doi: 10.1002/hep.28002. Epub 2015 Aug 25. PubMed PMID: 26199205.
- (10) Sato M, Kamada Y, Takeda Y, Kida S, Ohara Y, Fujii H, Akita M, Mizutani K, Yoshida Y, Yamada M, Hougaku H, Takehara T, Miyoshi E. Fetuin-A negatively correlates with liver and vascular fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease subjects. *Liver Int*. 2015 Mar;35(3):925-35. doi: 10.1111/liv.12478. Epub 2014 Feb 26. PubMed PMID: 25627311.
- (11) Kizu T, Yoshida Y, Furuta K, Ogura S, Egawa M, Chatani N, Hamano M, Takemura T, Ezaki H, Kamada Y, Nishida K, Nakaoka Y, Kiso S, Takehara T. Loss of Gab1 adaptor protein in hepatocytes aggravates experimental liver fibrosis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015 Apr 1;308(7):G613-24. doi: 10.1152/ajpgi.00289.2014. Epub 2015 Jan 23. PubMed PMID: 25617348.
- (12) Kamada Y, Sato M, Kida S, Akita M, Mizutani K, Fujii H, Sobajima T, Yoshida Y, Shinzaki S, Takamatsu S, Takehara T, Miyoshi E. N-acetylglucosaminyltransferase V exacerbates concanavalin A-induced hepatitis in mice. *Mol Med Rep*. 2015 May;11(5):3573-84. doi: 10.3892/mmr.2015.3168. Epub 2015 Jan 8. PubMed PMID: 25572342.
- (13) Chatani N, Kamada Y, Kizu T, Ogura S, Furuta K, Egawa M, Hamano M, Ezaki H, Kiso S, Shimono A, Ouchi N, Yoshida Y, Takehara T. Secreted frizzled-related protein 5 (Sfrp5) decreases hepatic stellate cell activation and liver fibrosis. *Liver Int*. 2015 Aug;35(8):2017-26. doi: 10.1111/liv.12757. Epub 2015 Jan 20. PubMed PMID: 25488180.
- (14) Yamada R, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Harada N, Yakushijin T, Iio S, Doi Y, Yamada A, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Oshita M, Itoh T, Fukui H, Hijioka T, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T; Osaka Liver Forum. Impact of alpha-fetoprotein on hepatocellular carcinoma development during entecavir treatment of chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol*. 2015 Jul;50(7):785-94. doi: 10.1007/s00535-014-1010-7. Epub 2014 Nov 11. PubMed PMID: 25384794.
- (15) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Yamada R, Harada N, Morishita N, Oshita M, Mita E, Ito T, Inui Y, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. The real impact of telaprevir dosage on the antiviral and side effects of telaprevir, pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C patients with HCV genotype 1. *J Viral Hepat*. 2015 Mar;22(3):254-62. doi: 10.1111/jvh.12289. Epub 2014 Jul 31. PubMed PMID: 25081140.

(16) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Yamada R, Harada N, Morishita N, Yamada A, Oshita M, Kaneko A, Suzuki K, Inui Y, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. The prospective randomized study on telaprevir at 1500 or 2250 mg with pegylated interferon plus ribavirin in Japanese patients with HCV genotype 1. *J Gastroenterol.* 2015 Mar;50(3):313-22. doi: 10.1007/s00535-014-0965-8. Epub 2014 May 8. PubMed PMID:

24806033.

〔学会発表〕(計 2 1 件)

- (1) 小倉智志、吉田雄一、柄川真弓、古田訓丸、木津 崇、木曾真一、鎌田佳宏、竹原徹郎 肝細胞癌におけるメバロン酸経路を介した FoxM1 転写因子の制御と臨床応用の可能性について (第 51 回日本肝臓学会総会 平成 27 年 5 月 22 日 ホテル日航熊本(熊本) 口頭発表)
- (2) 古田訓丸、吉田雄一、木津 崇、小倉智志、柄川真弓、茶谷徳啓、鎌田佳宏、木曾真一、竹原徹郎 重症肝不全病態におけるストレス応答制御分子としての肝細胞 Gab1 の意義と治療標的としての可能性 (第 51 回日本肝臓学会総会 平成 27 年 5 月 22 日 ホテル日航熊本(熊本) 口頭発表)
- (3) 小倉智志、吉田雄一、柄川真弓、古田訓丸、木津 崇、木曾真一、鎌田佳宏、竹原徹郎 肝細胞癌における HMG-CoA 還元酵素阻害剤による FoxM1 転写因子の発現制御 (第 19 回日本肝臓学会大会 平成 27 年 10 月 8 日 グラントプリンスホテル新高輪(東京) 口頭発表)
- (4) 小倉智志、吉田雄一、竹原徹郎 肝癌脂質代謝における FoxM1 転写因子を介したシグナル経路の意義 (第 41 回日本肝臓学会西部会 平成 27 年 12 月 3 日 名古屋国際会議場(名古屋) 口頭発表)
- (5) 小倉智志、吉田雄一、柄川真弓、倉橋 知英、古田訓丸、木曾真一、鎌田佳宏、竹原徹郎 FoxM1 転写因子を介した新たな肝癌脂質代謝制御: 治療標的としての可能性について (第 102 回日本消化器病学会総会 平成 28 年 4 月 23 日 京王プラザホテル(東京) プレナリーセッション、口頭発表)
- (6) 小倉智志、吉田雄一、竹原徹郎 癌脂質代謝からみた肝癌制御の可能性: Rho/YAP/FoxM1 経路の意義 (第 52 回日本肝臓学会総会 平成 28 年 5 月 19 日 ホテルニューオータニ幕張(千葉) ワークショップ、口頭発表)
- (7) 小倉智志、吉田雄一、竹原徹郎 肝癌における癌脂質代謝経路の意義と FoxM1 の

関与について (第 20 日本肝臓学会大会 平成 28 年 11 月 3 日神戸コンベンションセンター(神戸) W2(ワークショップ)、口頭発表)

- (8) 倉橋知英、吉田雄一、小倉智志、柄川真弓、古田訓丸、鎌田佳宏、木曾真一、疋田隼人、巽智秀、竹原徹郎 FoxM1 転写因子による慢性肝疾患の制御機構: 新規マウスモデルを用いた検討 (第 41 回日本肝臓学会東部会 京王プラザホテル(東京) 平成 28 年 12 月 8 日 一般演題、口頭発表)
- (9) Yuichi Yoshida, Kunimaro Furuta, Satoshi Ogura, Tomohide Kurahashi, Mayumi Egawa, Shinichi Kiso, Yoshihiro Kamada, and Tetsuo Takehara Gab1 adaptor protein is an essential gatekeeper to balance hepatocyte death and proliferation during acetaminophen-induced liver injury in mice (The 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases San Francisco, CA, USA - Moscone West Convention Center November, 平成 27 年 11 月 17 日、口頭発表)
- (10) 小倉智志、吉田雄一、柄川真弓、倉橋 知英、古田訓丸、木曾真一、鎌田佳宏、竹原徹郎 FoxM1 転写因子を介した新たな肝癌脂質代謝制御: 治療標的としての可能性について (第 102 回日本消化器病学会総会 京王プラザホテル(東京) 2016 年 4 月 23 日 プレナリーセッション 口頭発表)
- (11) 小倉智志、吉田雄一、竹原徹郎 癌脂質代謝からみた肝癌制御の可能性: Rho/YAP/FoxM1 経路の意義 (第 52 回日本肝臓学会総会 ホテルニューオータニ幕張(千葉) 2016 年 5 月 19 日 ワークショップ 口頭発表)
- (12) 古田訓丸、吉田雄一、倉橋知英、小倉智志、柄川真弓、木曾真一、鎌田佳宏、竹原徹郎 急性肝不全病態において Gab1 は肝細胞運命の決定を担う (第 52 回日本肝臓学会総会 ホテルニューオータニ幕張(千葉) 2016 年 5 月 20 日 口頭発表)
- (13) 吉田雄一、小倉智志、柄川真弓、倉橋 知英、古田訓丸、木曾真一、鎌田佳宏、竹原徹郎 肝癌におけるメバロン酸経路依存性 FoxM1 転写因子発現制御の意義 (第 3 回 肝臓と糖尿病・代謝研究会 石川県立音楽堂邦楽ホール・交流ホール(金沢) 2016 年 7 月 16 日 一般演題、口頭発表)
- (14) 小倉智志、吉田雄一、竹原徹郎 肝癌における癌脂質代謝経路の意義と FoxM1 の関与について (JDDW2016 第 24 回日本消化器関連学会週間 (JDDW2016 KOBE) 2016 年 11 月 3 日 神戸コンベンション

- センター(神戸) 一般演題、口頭発表)
- (15) 倉橋知英、吉田雄一、小倉智志、柄川真弓、古田訓丸、鎌田佳宏、木曾真一、疋田隼人、巽智秀、竹原徹郎 FoxM1 転写因子による慢性肝疾患の制御機構：新規マウスモデルを用いた検討(第41回日本肝臓学会東部会 京王プラザホテル(東京) 2016年12月8日 一般演題、口頭発表)
- (16) 小倉智志、吉田雄一、倉橋知英、柄川真弓、古田訓丸、木曾真一、鎌田佳宏、疋田隼人、巽智秀、竹原徹郎 FoxM1 転写因子を介した癌脂質代謝プログラムに基づく新たな肝癌治療戦略(第41回日本肝臓学会東部会 京王プラザホテル(東京) 2016年12月8日 一般演題、口頭発表)
- (17) Satoshi Ogura, Yuichi Yoshida, Tomohide Kurahashi, Mayumi Egawa, Kunimaro Furuta, Shinichi Kiso, Yoshihiro Kamada, Hayato Hikita, Tomohide Tatsumi and Tetsuo Takehara Metabolic regulation of FoxM1 transcription factor by mevalonate-Rho pathways in human hepatocarcinoma (The 67th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases HYNES CONVENTION CENTER, BOSTON, MA, USA AASLD2016 Nov 11, 2016 ポスター発表)
- (18) Tomohide Kurahashi, Yuichi Yoshida, Satoshi Ogura, Mayumi Egawa, Kunimaro Furuta, Yoshihiro Kamada, Shinichi Kiso, Hayato Hikita, Tomohide Tatsumi, Tetsuo Takehara. Hepatic overexpression of oncogenic FoxM1 transcription factor promotes hepatocyte death and hepatic inflammation in mice. (The 67th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases HYNES CONVENTION CENTER, BOSTON, MA, USA AASLD2016 Nov 12, 2016 ポスター発表)
- (19) 吉田雄一、小倉智志、竹原徹郎 脂質代謝経路を介した新たな肝癌分子制御分子機構：FoxM1 の関与とその臨床的意義(第53回日本肝臓学会総会 平成29年6月8日、ワークショップ、口頭発表)
- (20) Yuichi Yoshida, Satoshi Ogura, Tomohide Kurahashi, Mayumi Egawa, Kunimaro Furuta, Shinichi Kiso, Yoshihiro Kamada, Hayato Hikita, Tomohide Tatsumi and Tetsuo Takehara Lipid metabolism regulates oncogenic FoxM1 transcription factor in human hepatocellular carcinoma via the mevalonate-Rho pathway (The 68th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver

Diseases Oct 23, 2017; Washington DC, USA ポスター発表)

- (21) Tomohide Kurahashi, Yuichi Yoshida, Satoshi Ogura, Mayumi Egawa, Kunimaro Furuta, Yoshihiro Kamada, Shinichi Kiso, Hayato Hikita, Tomohide Tatsumi, Tetsuo Takehara. Overexpression of FoxM1 transcription factor in murine hepatocytes results in hepatocyte death and liver inflammation. (The 68th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases Oct 20, 2017; Washington DC, USA ポスター発表)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/gh/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木曾 真一 (KISO SHINICHI)

大阪大学・医学系研究科・特任准教授

研究者番号：40335352

(2) 研究分担者

吉田 雄一 (YOSHIDA YUICHI)

大阪大学・医学系研究科・特任助教

研究者番号：30457014