

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09021

研究課題名(和文) 肝臓におけるヒストン修飾を介したエピゲノム変化の解析と新規治療の探索

研究課題名(英文) Analysis of epigenetic changes via histone modification in liver cancer and development of new therapeutic strategy

研究代表者

齋藤 英胤 (SAITO, Hidetsugu)

慶應義塾大学・薬学部(芝共立)・教授

研究者番号：80186949

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：わが国における肝細胞癌の原因が、ウイルス感染から脂肪性肝炎に大きくシフトしている。脂肪性肝疾患からの肝発癌は、食事という環境変化により肝細胞が悪性変化を起こしていることからエピゲノム変化が重要な原因と考えられた。HCVキメラ遺伝子導入HCV産生株HPI細胞、肝発癌マウスモデルSTAMなどを用いた検討からNrf2、EZH2、microRNA-122の発現変化が重要であることが明らかとなった。さらに化学発癌物質を使わずに高脂肪食のみで発癌するマウスモデルを検討した結果、腸内細菌による胆汁酸成分の変化とmTORの活性化が重要な病態因子であることが判明した。

研究成果の概要(英文)：The main cause of hepatocarcinogenesis in Japan has been changing from viral infection to fatty liver diseases. The hepatic pathogenesis in fatty liver diseases is considered to be induced by dietary environmental change and this fact indicated that epigenetic change is an important factor in this disease entity. We refined Nrf-2, EZH2 and microRNA-122 as pathogenetic factors from the analyses of HCV particle producing cell line HPI and a murine model STAM. Moreover, we focused on a C57BL/6 model which develops hepatoma with only a high fat diet without giving any chemical carcinogens, and obtained an important result from this murine model that a component change of bile acids metabolized by intestinal microbiota and a consequent activation of mTOR pathway were most notable pathogenetic factors. Nrf-2, EZH2 and microRNA were also changed in this model, and these results reflected in vitro aspects.

研究分野：消化器内科

キーワード：脂肪性肝炎 肝発癌 エピジェネティック変化 mTOR Nrf-2 EZH2 microRNA-122 高脂肪食摂餌

1. 研究開始当初の背景

わが国における肝細胞癌は、原因がウイルス感染から脂肪性肝炎にシフトしているが、高齢者に多く予後は決して良くない。超高齢社会において癌との共存による延命も考慮する中で、肝癌に対するエピゲノム制御は大きな福音となる一つの方法である。しかし、いまだエピゲノム作用薬は少なく、また癌に対する作用に加えて肝癌に付随するウイルス増殖、インスリン抵抗性、脂肪化に対する作用を含め多くが解明されていない。

2. 研究の目的

本研究では、各種要因による肝癌に対するエピゲノム制御の可能性を探索するために、エピゲノム作用薬の癌細胞やウイルス増殖、肝脂肪化に対する作用を多角的・包括的に検討し新たな治療法の開発を目指すことを目的とする。

3. 研究の方法

我々の作成した HCV 産生細胞 HPI 細胞を対象にして、(1) この細胞で親株に比較して発現亢進している Nrf2 をノックダウンあるいは阻害薬を用いて Nrf2 発現を変化させる。(2) この細胞で親株に比較して発現低下している miR122 をレンチウイルスにて導入し、肝特異的 microRNA である miR122 発現を亢進させる。これらの操作により生ずる変化を解析し、Nrf2-EZH2-miR122 の関連を明らかにする。また、(3) 肝脂肪化-発癌モデルマウスを作成し、腸内細菌・胆汁酸の変化、トランスポーター発現の変化と *in vivo* 肝における遺伝子発現と Nrf2-EZH2-miR122 の相互関連を明らかにする。

4. 研究成果

(1) 特に肝癌細胞の増殖と HCV 複製の両面から Nrf-2 の関与を検討した。in vitro のみならず C 型肝細胞癌組織においても Nrf2 の活性化が亢進していることが認められた。

(2) HCV 持続感染細胞 HPI 細胞では、細胞内脂質ラフトの増生と HCV RNA 及び HCV 蛋白 (コア蛋白) の増加が認められる。この際 Nrf2 の著明な増加がアレインの解析により明らかとなったため、Nrf2 の阻害薬 brusatol を使用した。HPI に Nrf2 の阻害薬である brusatol を加えることにより、HCV 蛋白質と RNA、脂質関連遺伝子発現が著明に減少すること、及び、細胞増殖が著明に抑制されることを明らかにした。一方、マイトマイシン、CDDP など従来の抗癌剤は HPI に対して細胞増殖抑制効果を示したものの HCV 抑制作用が僅かであったことから、brusatol による HCV 抑制作用は単なる細胞増殖抑制によるものではなく、代謝抑制、蛋白合成阻害等を介した brusatol に特異的なものと考えられた。以上から、brusatol は肝癌細胞増殖抑制作用とともに、抗 HCV 感染作用を有すると考えられた。

これは報告した SAHA と同様の効果と考えられた。

HPI 細胞では、brusatol あるいは siRNA にて Nrf2 の発現を抑制したところ、表のような様々な遺伝子発現が変化した。

Category of genes down-regulated and up-regulated in the HPI cell commonly by brusatol and by the treatment with siRNA for Nrf2

Category of gene function	Corresponding GO number a)	Number of genes commonly down-regulated (less than 0.5 fold)	Number of genes commonly up-regulated (more than 2 fold)
Lipid metabolism	GO:0006629,GO:0016042,GO:0030497	10	2
Cholesterol metabolism	GO:0006695,GO:0008203,GO:0016125	6	1
Glutamine/ glutamate metabolism	GO:0006536,GO:0006542,GO:0006749	5	0
Other metabolisms	GO:0008152,GO:0005975	12	4
Oxidation reduction	GO:0055114,GO:0045454,GO:0006979	11	6
Inflammatory/immune response	GO:0006954,GO:0006955	3	4
Transcription	GO:0006810,GO:0015031	5	30
Signal transduction	GO:0007165,	6	10
Translation	GO:0006412	4	2
Protein/amino acids modification	GO:0006468,GO:0006470,GO:0006486,GO:0006493,GO:0006464	6	11
Transport	GO:0006810,GO:0015031	7	4
Biological process	GO:0008150	2	5
Cell proliferation/growth	GO:0008285,GO:0008283,GO:0007049,GO:0001558	5	14
Apoptosis	GO:0006917,GO:0042981,GO:0006917,GO:0043065	3	7
Cell adhesion	GO:0007155	3	6
Multicellular organismal development	GO:0007275	3	9
Other functions		12	25
Unknown functions		21	54
Total b)		97	163

a) gene ontology (GO) number based on Gene Ontology Consortium (<http://www.geneontology.org/>)

b) some genes were overlapped as to category.

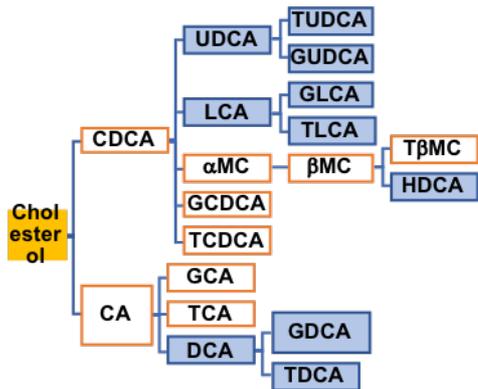
これにより、Nrf2 遺伝子発現と、脂質代謝、コレステロール代謝、グルタミン代謝、酸化反応と正の相関があり、逆に細胞増殖などの細胞の活性化に負の相関があることが明らかとなった。

特に HPI 細胞に brusatol を作用させた際に顕著に低下した脂質関連遺伝子の発現が、高脂肪食負荷マウスにて著明に亢進していることが認められ、in vitro と in vivo に相関性があることが示唆された。

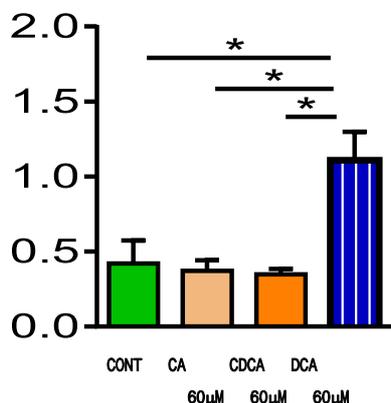
(3) 培養肝癌細胞を用い HDAC 阻害薬や DNA メチル化阻害薬のテロメアあるいはテロメラーゼ活性に対する効果を検討した。その結果、培養細胞の種類によりテロメアの動向に違いがあることがわかり、HDAC 阻害薬に共通の効果を見出すことはできなかった。

(4) マウス NASH に伴う肝発癌モデル作成を目指した。味の素製薬 (株) の開発した STHD-01 食にて飼育することにより、飼育約 10 週目にはヒトの NASH に相当する肝組織が認められ、さらに長期 (40 週) に飼育することにより発癌イニシエーターを用いることなしに肝発癌が認められた。また、同時に抗生物質を投与することにより NASH や肝発癌が抑制されることが明らかとなった。このことは、腸内細菌の制御による肝脂肪化、炎症

惹起、発癌の制御が可能であることを示唆している。マウスの系ではSTHD-01食により、腸内の *Bacteroides*, *Clostridium cluster XVIII* が増加し、*Streptococcus*, *Bifidobacterium*, *Prevotella* が減少した。抗生物質投与群では、総菌数が1/100程度に減少し、ほとんど *Enterococcus* にて占められていた。STHD-01食飼育では、脂肪酸延伸反応が進み肝内長鎖飽和脂肪酸の増加による核内受容体の刺激により肝内に炎症が惹起された。一方、抗菌剤によりomega-3系脂肪酸が増加し炎症を鎮めた。



胆汁酸は、コレステロールよりまず1次胆汁酸に合成されるが、腸内に入ると一部の腸内細菌により2次胆汁酸に代謝される(上図)。肝内の胆汁酸解析によりSTHD-01食では、deoxycholic acid (DCA)など有害種二次胆汁酸が極めて多かったのに対し、抗菌剤投与により2次胆汁酸の占める割合が有意に少なかったことに加えて、2次胆汁酸の成分も ursodeoxycholic acid (UDCA)やtauro-UDCA (TUDCA)など無害種二次胆汁酸がほとんどを占めた。抗菌剤投与で残った *Enterococcus* の中2 strainには、DCAをUDCAやTUDCAに代謝する能力があった。おそらくこれらの *Enterococcus* strainには、DCA>UDCAへ触媒する酵素を保持していることが推定された。また、胆汁酸トランスポーターの発現量も変化し、生体に負担のかからないような方向へシフトする変化がみられた。



肝内タンパク質発現を解析するとmTORの

リン酸化が亢進しており、cholesterol, chano-DCA, DCAの中ではDCAにmTOR活性が有意に高かった(前図)。また、抗生物質によりNrf2, NAD+, NADP+の発現、GSH/GSSG比が有意に高く抗酸化活性が亢進していた。

<総括>

全体を通じて、HCV産生肝細胞HPIにおけるApoA転写亢進/脂肪蓄積、Nrf2の発現亢進、miR-122の転写低下、EZH2転写亢進から、脂肪化、Nrf2, miR-122, EZH2の発現間に相関があり、NASHを介した肝発癌でも同様の病態機序が働いていることが想定されin vivoにおけるNASH発癌モデルでの検証を試みた。ApoA亢進/脂肪化に伴うNrf2発現の刺激、そして脂肪代謝の亢進でepigeneticに悪性回路が形成されると考えられた。腸内細菌の変化による胆汁酸成分の変化がこの悪性回路を断ち切る一つの方法であることが考えられた。

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16件)

1. Yamada S, Kimura M, Saito Y, Saito H. Nrf2-mediated anti-oxidant effects contribute to suppression of non-alcoholic steatohepatitis associated hepatocellular carcinoma in murine model. *J Clin Biochem Nutr* 2018 in press. 査読有
2. Yamada S, Takashina Y, Watanabe M, Nagamine R, Saito Y, Kamada N, Saito H. Bile acid metabolism regulated by the gut microbiota promotes non-alcoholic steatohepatitis associated hepatocellular carcinoma in mice. *Oncotarget* 9(11), 9925-9939, 2018. 査読有
3. Saito Y, Nakaoka T, Muramatsu T, Ojima H, Sukeda A, Sugiyama Y, Uchida R, Furukawa R, Kitahara A, Sato T, Kanai Y, Saito H. Induction of differentiation of intrahepatic cholangiocarcinoma cells to functional hepatocytes using an organoid culture system. *Sci Rep* 8(1), 1821, 2018. 査読有
4. Yamada S, Kamada N, Amiya T, Nakamoto N, Nakaoka T, Kimura M, Saito Y, Ejima C, Kanai T, Saito H. Gut microbiota-mediated generation of saturated fatty acids elicits inflammation in the liver in murine high-fat diet-induced steatohepatitis. *BMC Gastroenterol* 17(1), 136, 2017. 査読有
5. Nakamoto N, Amiya T, Aoki R, Taniki N, Koda Y, Miyamoto K, Teratani T, Suzuki T, Chiba S, Chu P-S, Hayashi A, Yamaguchi A, Shiba S,

- Miyake R, Katayama T, Suda W, Mikami Y, Kamada N, Ebinuma H, [Saito H](#), Hattori M, Kanai T. Commensal Lactobacillus Controls Immune Tolerance during Acute Liver Injury in Mice. *Cell Rep* 21(5), 1215-1226, 2017. **査読有**
6. Usui S, Ebinuma H, Chu P-S, Nakamoto N, Yamagishi Y, [Saito H](#), Kanai T. Detection of bacterial DNA by in situ hybridization in patients with decompensated liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol* 17(1), 106, 2017. **査読有**
7. Chu P-S, Nakamoto N, Taniki N, Ojio K, Amiya T, Makita Y, Murata H, Yamaguchi A, Shiba S, Miyake R, Katayama T, Ugamura A, Ikura A, Takeda K, Ebinuma H, [Saito H](#), Kanai T. On-treatment decrease of NKG2D correlates to early emergence of clinically evident hepatocellular carcinoma after interferon-free therapy for chronic hepatitis C. *PLoS One* 12(6), e0179096, 2017. **査読有**
8. Teratani T, Tomita K, Suzuki T, Furuhashi H, Irie R, Hida S, Okada Y, Kurihara C, Ebinuma H, Nakamoto N, [Saito H](#), Hibi T, Miura S, Hokari R, Kanai T. Free cholesterol accumulation in liver sinusoidal endothelial cells exacerbates acetaminophen hepatotoxicity via TLR9 signaling. *J Hepatol* 67(4), 780-790, 2017. **査読有**
9. Nakaoka T, Saito Y, [Saito H](#). Aberrant DNA methylation as a biomarker and a therapeutic target of cholangiocarcinoma. *Int J Mol Sci* 18(6), pii: 1111, 2017. **査読有**
10. Nakaoka T, Saito Y, Shimamoto Y, Muramatsu T, Kimura M, Kanai Y, [Saito H](#). The cluster microRNAs miR-194 and miR-215 suppress the tumorigenicity of intestinal tumor organoids. *Cancer Sci* 108(4), 678-684, 2017. **査読有**
11. Saito Y, Nakaoka T, Sakai K, Muramatsu T, Toshimitsu K, Kimura M, Kanai T, Sato T, [Saito H](#). Inhibition of DNA methylation suppresses intestinal Tumor Organoids by inducing an Anti-Viral response. *Sci Rep* 6, 25311, 2016. **査読有**
12. Takeda A, Sanuki N, Tsurugai Y, Iwabuchi S, Matsunaga K, Ebinuma H, Imajo K, Aoki Y, [Saito H](#), Kunieda E. Phase 2 study of stereotactic body radiotherapy and optional transarterial chemoembolization for solitary hepatocellular carcinoma not amenable to resection and radiofrequency ablation. *Cancer* 122(13), 2041-2049, 2016. **査読有**
13. Fukui H, [Saito H](#), Ueno Y, Uto H, Obara K, Sakaida I, Shibuya A, Seike M, Nagoshi S, Segawa M, Tsubouchi H, Moriwaki H, Kato A, Hashimoto E, Michitaka K, Murawaki T, Sugano K, Watanabe M, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. *J Gastroenterol* 51(7), 629-650, 2016. **査読有**
14. Tomita H, Ohkuma K, Masugi Y, Hosoe N, Hoshino K, Fuchimoto Y, Fujino A, Shimizu T, Kato M, Fujimura T, Ishihama H, Takahashi N, Tanami Y, Ebinuma H, [Saito H](#), Sakamoto M, Nakano M, Kuroda T. Diagnosing native liver fibrosis and esophageal varices using liver and spleen stiffness measurements in biliary atresia: a pilot study. *Pediatr Radiol* 46(10), 1409-1417, 2016. **査読有**
15. Ueki S, Murakami Y, Yamada S, Kimura M, Saito Y, [Saito H](#). microRNA-mediated resistance to hypoglycemia in the HepG2 human hepatoma cell line. *BMC Cancer* 16(1), 732-744, 2016. **査読有**
16. 中本伸宏、楮柏松、海老沼浩利、齋藤英胤、金井隆典. 急性肝障害・肝線維化病態における CCR9/CCL25 の役割. 特集 免疫寛容と免疫抑制. *臨床免疫・アレルギー科* 65(4), 304-309, 2016. **査読なし**
- 〔学会発表〕(計 3 2 件)
1. Miyake R, Chu P-S, Ikura A, Takeda K, Ugamura A, Shiba S, Yamaguchi A, Taniki N, Nakamoto N, [Saito H](#), Kanai T. Decrease of platelet count predicts de novo hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients who achieved sustained virological effect under long-term nucleos(t)ide analogues. *AASLD The Liver Meeting* 2017.
2. Ugamura A, Chu P-S, Nakamoto N, Taniki N, Takeda K, Ebinuma H, [Saito H](#), Kanai T. Modification of the MELD score with serological fibrosis markers reflecting extracellular matrix remodeling improves prediction of outcomes in non-acetaminophen-associated acute liver failure. *AASLD The Liver Meeting* 2017.
3. Yamaguchi A, Chu P-S, Nakamoto N, Ugamura A, Shiba S, Miyake R, Taniki N, Ebinuma H, [Saito H](#), Kanai T. Ferritin as a biomarker for detecting early recurrence of HCC after IFN-free DAAs: an observational study. *AASLD The Liver Meeting* 2017.
4. Taniki N, Nakamoto N, Mikami Y, Chu P-S, Ugamura A, Shiba S, Miyake R, Yamaguchi A, Amiya T, Ebinuma H, [Saito H](#), Kanai T. Nicotinamide N-methyltransferase regulates

hepatic immunity via gut-liver axis. AASLD The Liver Meeting 2017.

5. Yamada S, Watanabe M, Saito H. Gut microbiota-mediated changes in liver bile acids composition elicit mTOR signaling. AASLD The Liver Meeting 2017.

6. Nakamoto N, Aoki R, Sasaki N, Taniki N, Chu P-S, Yamaguchi A, Shiba S, Saito H, Sato T, Kanai T. Integrated collaboration of intestinal microbiota induces bacterial translocation and Th17 immune response in primary sclerosis cholangitis. AASLD The Liver Meeting 2017.

7. 木村真規、井出晴香、白井栄里奈、内田諒英、齋藤義正、Whitehead JP、齋藤英胤。肥満細胞における老化関連遺伝子の発現変化とDNAメチル化阻害薬投与の影響。日本肥満学会 2017。

8. 三宅麗、中本伸宏、網谷猛、武田果林、伊倉顕彦、瀧本洋一、宇賀村文、片山正、志波俊輔、山口晃弘、谷木信仁、Chu P-S、齋藤英胤、金井隆典。NASHを背景とした肝発癌におけるケモカイン受容体CCR9の治療標的としての可能性。日本消化器免疫学会総会 2017。

9. 吉川直、齋藤義正、齋藤英胤。胆管がんオルガノイドにおける糖欠乏下での幹細胞性の増強。日本癌学会学術総会 2017。

10. 古川遼、齋藤義正、齋藤英胤。DNAメチル化阻害による抗ウイルス免疫応答の活性化を介した胆管がんオルガノイドの増殖抑制。日本癌学会学術総会 2017。

11. 山田翔士、長峯僚吾、木村真規、齋藤義正、齋藤英胤。高脂肪食負荷NASH-HCCモデルにおける腸内細菌叢代謝物と肝内免疫細胞の検討。日本薬学会関東支部大会 2017。

12. 山口晃弘、Chu P-S、武田果林、宇賀村文、三宅麗、志波俊輔、谷木信仁、尾城啓輔、中本伸宏、海老沼浩利、齋藤英胤、金井隆典。HCV関連肝細胞癌既往のある症例におけるDAA治療後早期再発因子の検討。日本肝臓学会総会 2017。

13. 尾城啓輔、中本伸宏、Chu P-S、宇賀村文、武田果林、三宅麗、志波俊輔、山口晃弘、谷木信仁、海老沼浩利、齋藤英胤、金井隆典。急性肝不全を呈する急性肝炎様自己免疫性肝炎の予後予測因子についての解析。日本肝臓学会総会 2017。

14. 齋藤英胤。かん(肝)細胞とかん(幹)細胞。日本抗加齢医学会総会 2017。

15. 木村真規、井出晴香、白井栄里奈、内田

諒英、齋藤義正、齋藤英胤。脂肪細胞における老化関連遺伝子の発現変化と高脂肪食摂取およびDNAメチル化阻害薬の影響。日本抗加齢医学会総会 2017。

16. 齋藤義正、内田諒英、村松俊英、木村真規、齋藤英胤。腸管上皮オルガノイドにおけるエピゲノム変化に着目したステムセルエイジングの解明。日本抗加齢医学会総会 2017。

17. 谷木信仁、中本伸宏、宇賀村文、志波俊輔、三宅麗、山口晃弘、楮柏松、海老沼浩利、齋藤英胤、金井隆典。SVR時代のRFA治療成績向上のためのorder-made strategy。第20回日本肝臓学会大会、2016。

18. 楮柏松、海老沼浩利、中本伸宏、齋藤英胤、金井隆典。DAA治療前後の血清フェリチン変化からみたC型慢性肝炎における鉄代謝異常の臨床意義。第20回日本肝臓学会大会、2016。

19. Ugamura A, Chu P S, Ojira K, Nakamoto N, Ebinuma H, Saito H, Kanai T. Serum levels of 7S domain of type collagen Predict Survival in Patients of Acute Liver Failure: Implications for the Pathophysiological Roles of the Peri-sinusoidal Microenvironment. AASLD The Liver Meeting 2016.

20. Chu P S, Nakamoto N, Ugamura A, Ebinuma H, Saito H, Kanai T. Degree of Normalization of Hyperferritinemia by the End of IFN-free DAA for Chronic Hepatitis C Patients Is Predictive of Early Post-treatment Emergence of HCC. AASLD The Liver Meeting 2016.

21. Chu P S, Nakamoto N, Ugamura A, Ebinuma H, Saito H, Kanai T. Decreased NKG2D on Natural Killer Cells After IFN-free DAAs Correlates to Early HCC Emergence in Chronic Hepatitis C. AASLD The Liver Meeting 2016.

22. 吉川直、齋藤義正、齋藤英胤。糖欠乏下の胆管癌オルガノイドにおける肝細胞性の増強。第75回日本癌学会学術総会、2016。

23. 中岡哉彰、齋藤義正、齋藤英胤。オルガノイド培養を用いた肝内胆管がん細胞から肝細胞への分化誘導に関する検討。第75回日本癌学会学術総会、2016。

24. 小島実早、齋藤義正、齋藤英胤。CRISPR/Cas9システムを用いた胆管癌オルガノイドにおけるKRAS遺伝子変異修正。第75回日本癌学会学術総会、2016。

25. 内田諒英、齋藤義正、中岡哉彰、村松俊英、木村真規、齋藤英胤。オルガノイド培養法により樹立した腸管上皮幹細胞における

stem cell aging の検討. 第16回 日本抗加齢医学会総会, 2016.

26. 木村真規、井手晴香、白井栄里奈、内田諒英、齋藤義正、齋藤英胤. 高脂肪食摂取時の脂肪組織における老化マーカー遺伝子の発現変化とDNAメチル化阻害薬の効果. 第16回 日本抗加齢医学会総会, 2016.

27. 山田翔士、齋藤英胤. 高脂肪食マウス肝病態と胆汁酸・腸内細菌動態. 「胆汁酸研究の最前線」. 第3回胆汁酸フォーラム, 2016

28. 中本伸宏、谷木信仁、網谷猛、青木亮、海老沼浩利、楮柏松、山口晃弘、志波俊輔、三宅麗、片山正、齋藤英胤、金井隆典. 肝臓内免疫応答・免疫寛容病態への腸管相関を介した疾患特異的腸内細菌の関与. シンポジウム「消化器疾患とマイクロバイオータ ~腸内細菌を学び、消化器疾患を知る~」. 第53回日本消化器免疫学会総会, 2016.

29. 山田翔士、中本伸宏、金井隆典、齋藤英胤. 高脂肪食・抗生物質によるマウス脂肪性肝疾患の病態変化に伴う肝内免疫細胞の検討. シンポジウム「NASH/NAFLD の基礎と臨床 ~病態解明に向けた新たな展開~」. 第53回日本消化器免疫学会総会, 2016.

30. 齋藤義正、中岡哉彰、村松俊英、木村真規、齋藤英胤. オルガノイド培養技術を用いたがんエピゲノム研究の進展. 第53回日本臨床分子医学会学術集会, 2016.

31. Yamada S, Watanabe M, Saito H. Relationship between changing of gut microbiota and the pathogenesis of bile and fatty acids in a mouse model of non alcoholic steatohepatitis. EASL International Liver Congress, 2016.

32. Saito Y, Sakai K, Toshimitsu K, Muramatsu T, Nakaoka T, Kimura M, Saito H. Inhibition of DNA Methylation Suppresses Intestinal Tumor Organoids by Inducing an Anti-Viral Response. Annual Meeting of American Association for Cancer Research (AACR), 2016.

〔図書〕(計 5 件)

1. 星恵子、青山峰芳、齋藤英胤、増子佳世、三木知博、水谷顕洋、武藤章弘、山下直美 編集. やさしい臨床医学テキスト 第4版. 薬事日報社, pp210-221, pp242-245, 総ページ数 540 ページ, 2018.

2. 井関 治和、小澤秀樹、柿崎徹、加行淳子、鋸持功、齋藤英胤、佐藤まゆみ、高島尚美、高橋正光、中村 威、成毛聖夫、西尾和三、橋本千佳、南川雅子、宮澤光男、棟久恭子、森田南美恵、山口千恵子. 成人看護 [1] 第14

版. 医学書院, pp290-307, pp317-324, pp327-331, pp339-360, 総ページ数427ページ, 2018.

3. 齋藤英胤. アルコール代謝 肝臓専門医テキスト 日本肝臓学会編, 南江堂, pp22-25, 総ページ数513ページ, 2016.

4. 齋藤英胤. アルコール性肝障害 肝臓専門医テキスト 日本肝臓学会編, 南江堂, pp247-251, 総ページ数513ページ, 2016.

5 齋藤英胤. 分担執筆 疾病と病態生理 改訂第4版 市田公美、辻勉、秋葉聡編, 南江堂, pp67-90, pp444-448, 総ページ数508ページ, 2016.

〔その他〕

ホームページ等

慶應義塾大学薬学部薬物治療学講座

<http://www.pha.keio.ac.jp/reserach/pt/index.html>

がん幹細胞におけるエピゲノム異常を標的とした革新的な創薬研究

https://www.youtube.com/watch?v=QgmysbH_6_A&t=82s

6 . 研究組織

(1)研究代表者

齋藤 英胤 (SAITO, Hidetsugu)

慶應義塾大学・薬学部・教授

研究者番号 : 80186949

(4)研究協力者

Nobuhiko Kamada (KAMADA, Nobuhiko)

Center for Microbial Systems, University of Michigan, USA.

齋藤 義正 (SAITO, Yoshimasa)

増野 匡彦 (MASHINO, Tadahiko)

木村 真規 (KIMURA, Masaki)

山田 翔士 (YAMADA, Shoji)

中岡 哉彰 (NAKAOKA, Toshiaki)