

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：24402

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K18415

研究課題名(和文) NASH 肝細胞癌の発がんメカニズム解明及び治療標的分子の同定

研究課題名(英文) Analysis of potential molecular candidates as cancer biomarkers and molecular mechanisms of NASH carcinogenesis

研究代表者

石井 真美 (Ishii, Naomi)

大阪市立大学・大学院医学研究科・客員研究員

研究者番号：60587814

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：メタボリックシンドロームモデルマウス(TSOD (Tsumura, Suzuki, Obese Diabetes) マウス)ではヒトのnonalcoholic steatohepatitis (NASH) 様の組織変化を背景として多数の細胞巣及び肝腫瘍の発生が認められた。プロテオーム解析により、glutathione S-transferase pi 1やacyl-CoA oxidase 1の発現上昇、上流調節因子の解析でインスリン伝達経路、 β -カテニン経路、レプチン受容体経路やtranscription factor 7-like 2の活性化がNASH肝発がんに関与している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In the present study, QSTAR Elite LC-MS/MS and ingenuity Pathway Analysis were employed to search the potential biomarker candidates of non-alcoholic steatohepatitis (NASH)-associated liver cancer, and to discover the molecular mechanisms in NASH hepatocarcinogenesis. The experiments were performed with metabolic syndrome model Tsumura, Suzuki, Obese Diabetes (TSOD), and Tsumura, Suzuki, Non Obesity (TSNO) mice used as control. The incidences and multiplicities of putative preneoplastic foci and liver tumors were significantly increased in TSOD as compared with TSNO mice. Glutathione S-transferase pi 1 and acyl-CoA oxidase 1 were significantly elevated in TSOD mice. Activation of insulin, leptin, β -catenin pathways as well as transcription factor 7-like 2 are suggested to be implicated in NASH hepatocarcinogenesis.

研究分野：発がん

キーワード：非アルコール性脂肪性肝疾患 肝細胞癌 発がん プロテオーム解析

1. 研究開始当初の背景

肥満、糖尿病、脂質異常症などを伴ったいわゆるメタボリックシンドロームでみられるインスリン抵抗性が病因の一つとされている非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease) 及び非アルコール性脂肪肝炎 (NASH: nonalcoholic steatohepatitis) は、かつては病変が進行することはないと思われていた。近年、ウイルス性の慢性肝炎同様、肝硬変へと進行し肝細胞癌を発生することが明らかとなり、肝癌発症の背景疾患として注目が高まっている。しかしその発がんメカニズムは明らかとなっていない。

NAFLD の基本概念は、肝障害を惹起する程度のアアルコール摂取歴がなくウイルス性肝炎や自己免疫性肝炎などの原因の明らかなのは除外した肝臓への脂肪沈着を認める肝疾患であり、単純性脂肪肝と重症型である NASH を含む広い疾患概念である。NASH は NAFLD の約 10~20% が相当するとされ、病理組織学的には、肝細胞の脂肪化に加え肝細胞風船様腫大などの肝細胞の変性や壊死、炎症や線維化が認められる。NASH は治療介入がない場合は 5~10 年で 5~20% が肝硬変に進行するとされる。NASH 肝硬変の最も重要な生命予後のリスク因子は肝細胞癌である¹⁾。NASH 肝硬変の肝細胞癌 5 年発症率は 10-15% と高値である^{2,3,4)}。海外の報告であるが、肝移植が施行された症例の肝細胞癌合併率は C 型肝硬変 (27.8%) に次いで NASH は 17.3% と肝細胞癌合併頻度が高い⁵⁾。NAFLD/NASH の病因としてインスリン抵抗性を基盤とする肥満、糖尿病、脂質異常症などが指摘されており、メタボリックシンドロームの増加とともに医療上の大きな問題となっている。実際、死亡した糖尿病患者約 2 万人の死因のトップが肝癌 (8.6%) と報告されており (日本糖尿病学会) 肝癌発症の疾患背景として NAFLD/NASH への注目が高まっている。日本でも、NAFLD の患者数は約 1,000 万人にのぼり、今後、肝硬変や肝細胞癌へと進展する症例も増加すると考えられる。ウイルス性肝炎・肝硬変からの発癌と同様に NASH からの肝細胞癌発生も慢性炎症や肝線維化を基盤としてしていると考えられている⁶⁾。肝細胞癌の解析のみならず背景肝や前がん病変の解析が NASH を背景とした肝細胞癌発生のメカニズム解明につながると考える。NASH-肝細胞癌モデルマウスを用いた動物実験により前がん病変の解析が可能となる。

今回実験に用いた Tsumura, Suzuki, Obese Diabetes (TSOD) マウスは、ddY 系雄マウスの飼育群から確立された近交系マウスで、通常の飼育条件下、通常飼料の過食 (MF (オリエンタル酵母) の自由摂取) により、雄のみが肥満及び糖尿病を自然発症する⁷⁾。TSOD マウスは、多因子遺伝性である⁸⁾ことに加え、高血糖とともに高インスリン血症を示す⁷⁾ことより肥満を背景としてインスリン抵抗性が

みられているものと考えられる。これらは、ヒトのメタボリックシンドロームにおける NASH の発症と同様の病態を示していると考えられる。TSOD マウスでは、6 ヶ月齢で NASH、12 ヶ月齢で 60% 以上に肝結節性病変、14 ヶ月齢以上の高齢 TSOD マウスでは、78% に肝腫瘍を認め、そのうち 30% にヒトの肝細胞癌に相当する組織像が認められたという報告があり^{9,10)}、NASH 由来の肝細胞癌を自然発症するため、TSOD マウスは NASH における肝細胞癌の発がんメカニズム解析に有用と考えられる。

2. 研究の目的

近年メタボリックシンドロームの増加とともに医療上の大きな問題となっている NAFLD/NASH を背景とした肝細胞癌の発がんメカニズムを解明し治療標的となりうる分子を同定することを目的としている。

3. 研究の方法

(1) NASH モデルマウスを用いた動物実験及び病理組織学的解析

6 週齢 TSOD マウス (日本エスエルシー株式会社) 40 匹及びその対照動物として Tsumura, Suzuki, Non Obesity (TSNO) マウス 10 匹を用い、TSOD マウスは各群 20 匹、それぞれグループ 1, 3 (以下 G1, G3)、TSNO マウスは各群 5 匹、それぞれグループ 2, 4 (以下 G2, G4) とする。飼料は MF ペレット (オリエンタル酵母) の自由摂取とした。毎週、体重、飲水量、食餌量を測定した。また、21 週齢までは週に 1 回、それ以後は月に 2 回尾静脈よりグルテストセンサー (三和化学研究所) を用いて血糖測定を行った。G1 及び G2 を 12 ヶ月齢、G3 及び G4 を 14 ヶ月齢で屠殺し、肝臓を摘出し、Hematoxylin & eosin (HE) 染色を用いて病理組織学的解析を行った。また、肝臓の線維化の評価のため、アザン染色を行った。屠殺時に得られたマウス血清を用いて生化学検査 (LSI メディエンス) を行った。

(2) 肝組織のプロテオーム解析

肝臓凍結組織を、QSTAR Elite LC-MS/MS (AB Sciex) 及び Protein Pilot Software 解析を行った。さらに、Ingenuity Pathway Analysis を用いて非腫瘍部の TSOD マウスの肝組織と TSNO マウスの肝組織の比較解析を行った。

4. 研究成果

(1) 一般状態 (図 1、表 1)

G1 及び G3 は、G2 及び G4 に比較して過食傾向を示し、実験開始時より体重増加すなわち肥満が認められた。血糖値については G1 及び G3 では実験開始の 6 週齢から 14 週齢にかけて急激に増加しその後高値が持続した。これと並行して、G1 及び G3 では飲水量の増加が認められた。G1、G3 でそれぞれ 2 匹、4 匹の途中死亡があったため、それぞれ、16 匹、18 匹で解析を行った。

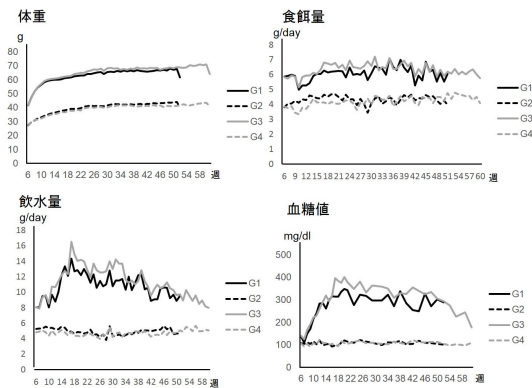


図 1. 体重、食餌量、飲水量及び血糖値

最終体重は G1、G3 とともに、それぞれ G2、G4 と比較して有意に増加していた。臓器重量については、肝臓、腎臓及び脾臓の絶対重量、肝臓及び腎臓の相対重量が、G1、G3 において、それぞれ G2、G4 と比較して有意に増加していた。

表 1. 最終体重・臓器重量

| | 12月齢 | | 14月齢 | |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | G1 (TSOD) | G2 (TSNO) | G3 (TSOD) | G4 (TSNO) |
| 開始時個体数 | 20 | 5 | 20 | 5 |
| 最終個体数 | 18 | 5 | 16 | 5 |
| 最終体重 | 61.6±3.8* | 39.9±3.7 | 64.0±2.7* | 40.6±3.7 |
| 絶対重量 (g) | | | | |
| 肝臓 | 2.6±0.3* | 1.4±0.2 | 3.0±0.6* | 1.4±0.1 |
| 腎臓 | 0.7±0.2* | 0.6±0.0 | 0.8±0.1* | 0.6±0.1 |
| 脾臓 | 0.2±0.1* | 0.1±0.0 | 0.2±0.1* | 0.1±0.0 |
| 相対重量 (g/100g体重) | | | | |
| 肝臓 | 4.2±0.4* | 3.6±0.1 | 4.6±0.8* | 3.6±0.2 |
| 腎臓 | 1.2±0.2* | 1.4±0.1 | 1.2±0.1* | 1.5±0.2 |
| 脾臓 | 0.2±0.1 | 0.2±0.0 | 0.3±0.1 | 0.2±0.0 |

平均値 ± SD, *TSOD vs. TSNO p<0.05

(2) 血液検査 (表 2)

空腹時血糖は 12 ヶ月齢では、有意差はみられなかったものの、G1 及び G3 では、G2 及び G4 に比較して空腹時血糖の上昇を認めた。中性脂肪、総コレステロール、遊離脂肪酸、AST、ALT、ALP、総ビリルビン及びアルブミンいずれも、G1、G3 において、それぞれ G2、G4 と比較して有意に増加していた。

表 2. 血液検査

| | 12月齢 | | 14月齢 | |
|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | G1 (TSOD) | G2 (TSNO) | G3 (TSOD) | G4 (TSNO) |
| 空腹時血糖 (mg/dl) | 112±35 | 91±19 | 131±46* | 98±12 |
| 中性脂肪 (mg/dl) | 177±44* | 49±13 | 184±48* | 68±30 |
| 総コレステロール (mg/dl) | 254±46* | 137±8 | 254±39* | 134±25 |
| 遊離脂肪酸 (mEq/l) | 3.2±0.5* | 2.5±0.3 | 3.0±0.6* | 2.3±0.5 |
| AST (U/l) | 210±55* | 60±7 | 226±105* | 73±18 |
| ALT (U/l) | 84±21* | 26±12 | 102±45* | 28±3 |
| ALP (U/l) | 953±356* | 285±242 | 911±384* | 174±23 |
| 総ビリルビン (mg/dl) | 0.2±0.1* | 0.1±0.0 | 0.1±0.0* | 0.1±0.0 |
| アルブミン (g/dl) | 3.7±0.3* | 3.2±0.3 | 3.4±0.4* | 3.0±0.2 |

平均値 ± SD, *TSOD vs. TSNO p<0.05

(3) 肝臓の病理組織学的解析 (図 2、図 3)

TSOD マウスでは、G1 及び G3 とともに、肝臓の線維化は目立たなかったが、肝細胞への脂

肪滴沈着、肝細胞壊死や小葉間への炎症細胞浸潤などのヒト NASH に類似した組織所見が認められた (図 2)。TSOD マウスでは、これらのヒト NASH 様の組織変化を背景として多数の細胞巣 (G1 : 72%、6.2±6.5/mouse、G3 : 81%、8.8±6.9/mouse) 及び肝腫瘍 (G1 : 67%、1.1±0.9/mouse、G3 : 81%、1.8±1.3/mouse) の発生が認められた (図 3)。一方、TSNO マウスでは、細胞巣の発生は認められず、G2 で肝腫瘍の発生が認められたのみであった (G2 : 20%、0.2±0.4/mouse、G4 : 0%、0.0±0.0/mouse)。

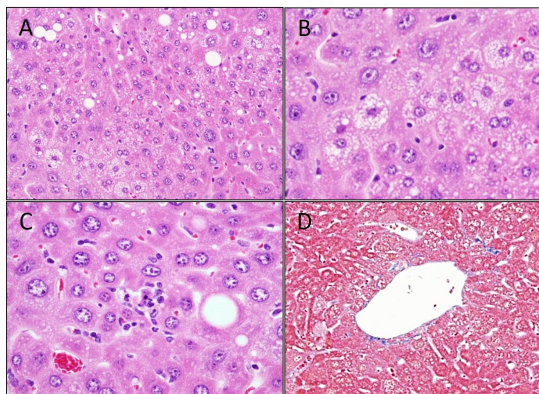


図 2. G3 (TSOD マウス) の非腫瘍部における HE 染色 (A、B、C) 及びアザン染色 (D)。大滴性及び小滴性の脂肪沈着 (A、B) 及び小葉間への炎症細胞浸潤 (C) を認める。アザン染色では中心静脈周囲の線維化は目立たない (D)。

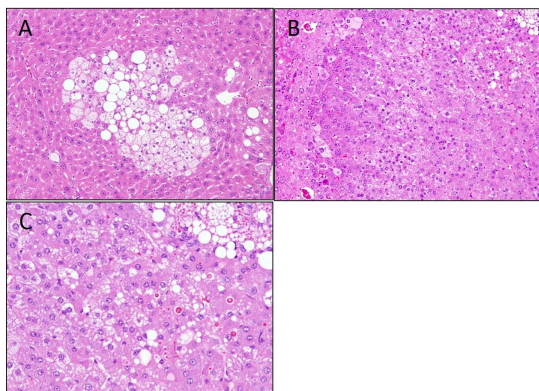


図 3. G1 (TSOD マウス) における細胞巣 (A : HE 染色)。大滴性の脂肪沈着を伴い、小胞状の明るい細胞質をもつ細胞からなる。G3 (TSOD マウス) の肝腫瘍 (B : HE 染色 (弱拡大)、C : HE 染色 (強拡大))。核異型は目立たないが、周囲組織より細胞密度が増加している。脂肪沈着が目立つ領域も認められる。

(4) プロテオーム解析 (表 3、表 4)

QSTAR-Elite LC-MS/MS 及び Ingenuity pathway 解析を用いて 12 ヶ月齢 (G1 及び G2) の非腫瘍部の肝組織のプロテオーム解析を行ったところ、Buffer 1 では 184 個、Buffer 2 では 223 個の蛋白が同定され、glutathione S-transferase, pi 1 (GSTP1) や acyl-CoA oxidase 1 (ACOX1) などの発現上昇が認められた (表 3)。

表 3. プロテオーム解析にて同定された TSOD マウスで高発現していた蛋白

| Buffer 1 | 倍率 | P値 |
|--|------|------|
| glutathione S-transferase P 1 | 15.2 | 0.00 |
| major urinary protein 2-like isoform 1 | 9.9 | 0.00 |
| major urinary protein 20 precursor | 9.8 | 0.04 |
| transthyretin precursor | 5.2 | 0.00 |
| acyl-CoA-binding protein isoform 1 | 4.2 | 0.00 |
| cytochrome c oxidase subunit 5B | 4.1 | 0.00 |
| peroxisomal carnitine O-octanoyltransferase | 3.8 | 0.00 |
| membrane-associated progesterone receptor component 1 | 3.4 | 0.00 |
| myristoylated alanine-rich C-kinase substrate | 3.4 | 0.00 |
| cytochrome c oxidase subunit 5A, mitochondrial precursor | 3.4 | 0.00 |
| alcohol dehydrogenase class-3 | 3.3 | 0.00 |
| SEC14-like protein 4 | 3.2 | 0.01 |
| myelin expression factor 2 isoform 1 | 2.9 | 0.03 |
| glutathione S-transferase omega-1 | 2.9 | 0.00 |
| Buffer 2 | 倍率 | P値 |
| 25-hydroxycholesterol 7-alpha-hydroxylase | 3.0 | 0.00 |
| 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 5 | 3.0 | 0.00 |
| cytochrome P450 4A12A | 2.9 | 0.00 |
| carboxylesterase 3A isoform 1 precursor | 2.3 | 0.00 |
| sulfotransferase-like protein 1 | 2.2 | 0.00 |
| leukotriene-B4 omega-hydroxylase 3 | 2.2 | 0.00 |
| glutathione S-transferase P 1 | 2.1 | 0.00 |
| major urinary protein 20 precursor | 2.1 | 0.02 |
| acyl-CoA dehydrogenase family member 11 | 2.1 | 0.00 |
| cytosolic 10-formyltetrahydrofolate dehydrogenase | 2.0 | 0.00 |
| major urinary protein 2-like isoform 1 | 1.9 | 0.00 |
| transmembrane protein 205 isoform 1 | 1.8 | 0.01 |
| MOSC domain-containing protein 1, mitochondrial | 1.8 | 0.02 |
| peroxisomal acyl-coenzyme A oxidase 1 isoform 2 | 1.8 | 0.00 |

Ingenuity Pathway Analysis 上流調節因子の解析では、インスリン伝達経路、レプチン受容体経路、catenin beta 1 (-カテニン) や transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) の活性化が認められた(表 4)。

表 4.Upstream regulators 解析による活性化された上流因子

| 活性化された上流因子 | Activation z-score | 標的分子 |
|--|--------------------|---|
| insulin signaling | 2.435 | ADH1C,ALB,APOA1,CYB5A,Cyp2d9, ECI1,EHHADH,GSTP1,HNRNP1, Marcks,RGN,TFUQCRC2 |
| catenin beta 1 | 2.378 | ALDH1A1,ALDH3A2,ARHGDI1,CYB5A, CYP1A2,Cyp2d9,CYP2E1,CYP4F12, CYP7B1,Hsd3b4 |
| transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) | 2.121 | ACAA1,AKR1C4,ALDH3A2,CYP2E1, EHHADH,FBP1,FB, HMGCS2,SLC27A2 |
| leptin receptor | 2.236 | ACOX1,ANXA5,APOE,Cdc42,CYP2E1, FASN,GCKR,Mup1 |

考察

TSOD マウスでは、ヒト NASH 様の組織変化を背景として多数の細胞巣と肝腫瘍の発生が認められた。肝腫瘍の発生頻度は、Nishida らの報告に概ね一致する¹⁰⁾。

TSOD マウスでは、ヒトのメタボリックシンドロームと同様に肥満や高血糖が認められ

ており、内臓脂肪の蓄積に伴ったいわゆるアディポカインの分泌異常が予想される。アディポカインは脂肪組織から産生される生理活性物質の総称であり、遊離脂肪酸、leptin、tumor necrosis factor (TNF)- などのインスリン抵抗性を惹起するものや、反対にインスリン抵抗性を改善する adiponectin などがある¹¹⁾。本研究において、TSOD マウスはコントロールマウスである TSNO マウスと比較して血清中の遊離脂肪酸は有意に高値であった。また、プロテオーム解析において leptin 経路の活性化を認めていることより leptin の分泌異常があると考えられる。さらに、Murotomi らの報告によると TSOD マウスの血漿中の TNF- は異常高値を示している¹²⁾。これらのアディポカインのバランスの異常がインスリン抵抗性を引き起こし、NASH の病態に影響を与えていると考えられる。TSOD マウスに高インスリン血症が存在することが報告されており⁷⁾、TSOD マウスにおいてもヒトと同様にインスリン抵抗性を示していると考えられる。また、本研究のプロテオーム解析においてインスリン伝達経路の活性化が認められたことは、高インスリン血症を反映したものと考えられる。

インスリン伝達経路の活性化により、sterol regulatory element-binding protein (SREBP) 1 が誘導される¹⁰⁾。SREBP1 は、脂肪酸合成過程で生じる acetyl-CoA や malonyl-CoA の代謝を触媒する酵素の発現を制御する転写因子として知られており¹¹⁾、脂肪酸合成は亢進していると考えられる。脂肪肝は脂肪酸合成亢進の表現型であり、本研究において、TSOD マウスの肝細胞には脂肪沈着が認められた。

一方、脂肪酸分解はミトコンドリアやペルオキシソームにおける 酸化にて行われる。malonyl-CoA はミトコンドリアでの 酸化の律速段階である carnitine palmitoyl transferase (CPT) -1 を阻害する。脂肪酸合成の亢進により、malonyl-CoA が上昇し CPT-1 が阻害されミトコンドリアにおける 酸化は相対的に低下している¹¹⁾。肝臓におけるもう一つの脂肪酸分解の場であるペルオキシソームにおける 酸化についてはどうだろうか。今回のプロテオーム解析で発現上昇が認められた ACOX1 は、ペルオキシソームでの 酸化すなわち acyl-CoA から acetyl-CoA へと酸化する代謝経路において重要な役割を果たしている。ACOX1 は、核内転写因子である peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) により発現レベルが調節されているが、TSOD マウスの肝臓において PPAR の発現が上昇しているという報告¹⁰⁾もあり、ACOX1 の発現上昇はこの報告に矛盾しない結果である。ACOX1 の上昇がみられることよりペルオキシソームにおける脂肪酸の 酸化は亢進していることが予想される。ペルオキシソームにおける 酸化の過程で過酸化水素、いわゆる reactive oxygen

species (ROS)が産生されるが、ROSは脂肪肝に伴う肝細胞障害の重要な原因の一つであるのみならず¹¹⁾、発がんとも強く関連していると考えられており¹³⁾、今後、さらに詳細な検討が必要と考える。

今回のIngenuity Pathway Analysisによる上流調節因子の解析において活性化が認められたβ-カテニン及びTCF7L2はともに細胞増殖や分化を制御するWntシグナリングにおける重要な因子である¹⁴⁾。Wntシグナルが活性化されるとβ-カテニンは安定化し、核内へ移行する。核内ではTCF7L2などの転写因子とともにターゲット遺伝子の転写を活性化する¹⁴⁾。また、TCF2L2の遺伝子多型が、2型糖尿病発症のリスク因子であるとの報告されている¹⁴⁾。

本研究により、GSTP1、ACOX1の発現上昇やインスリン伝達経路、β-カテニン経路、レプチン受容体経路やTCF7L2の活性化などがNASH肝発がんに関与している可能性が示唆された。

引用文献

- 1) NASH・NAFLD診療ガイド2015、日本肝臓学会編、文光堂
- 2) Ascha MS, et al., The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis, *Hepatology* 51, 2010, 1972-8
- 3) Sanyal AJ, et al., Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C, *Hepatology* 43, 2006, 682-9
- 4) Yatsuji S, et al., Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C, *J Gastroenterol Hepatol* 24, 2009, 248-254
- 5) Malik SM, et al., Liver transplantation in patients with nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma, *Clin Gastroenterol Hepatol* 7, 2009, 800-806
- 6) Tokushige K et al., Prospective study of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic steatohepatitis in comparison with hepatocellular carcinoma caused by chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 45, 2010, 960-7
- 7) 鈴木亘、メタボリックシンドロームのモデル動物とは？ 治療、86、2014、159-165
- 8) Hirayama I, et al., Genetic analysis of obese diabetes in the TSOD mouse, *Diabetes*, 48, 1999, 1183-119
- 9) 常山幸一、メタボリック症候群の諸症状を背景に発症・進展する、2種類の新規非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)一肝腫瘍モデルの開発と病態解析:MSGマウスとTSODマウスの共通点と相違点、医科学応用研究財団研

究報告、28、2011、254-260

10) Takeshi Nishida, et al., Spontaneous onset of nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma in a mouse model of metabolic syndrome, *Laboratory investigation*, 93, 2013, 230-241

11) 池嶋健一、NAFLDの複雑な病因と病態、*日本内科学会雑誌*、105、2016、15-24

12) Murotomi K, et al., Type 2 diabetes model TSOD mouse is exposed to oxidative stress at young age. *J Clin Biochem Nutr*, 55, 2014, 216-20

13) Toyokuni S, Oxidative stress as an iceberg in carcinogenesis and cancer biology. *Arch Biochem Biophys*, 595, 2016, 46-9

14) Jin T, Liu L, The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 and type 2 diabetes mellitus, *Mol Endocrinol*, 22, 2008, 2383-92

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

Takehashi A, Stefanov VE, Ishii N, Okuno T, Fujii H, Kawai K, Kawada N, Wanibuchi H, Proteome Characteristics of Non-Alcoholic Steatohepatitis Liver Tissue and Associated Hepatocellular Carcinomas, *International Journal of Molecular Sciences*, 査読有、18巻、2017、434-454、doi: 10.3390/ijms18020434

〔学会発表〕(計3件)

(1) 石井真美、梯アンナ、辰己久美子、藤岡正喜、奥野高裕、土井賢一郎、魏民、井上健、鰐淵英機、メタボリックシンドロームモデルマウス(TSODマウス)を用いたNASHにおける肝腫瘍発生メカニズムの検討、第13回日本病理学会カンファレンス、2016年7月29日、六甲山ホテル(兵庫県神戸市)

(2) 石井真美、梯アンナ、辰己久美子、藤岡正喜、土井賢一郎、魏民、鰐淵英機、メタボリックシンドロームモデルマウスにおける肝腫瘍の発生メカニズムの検討、第105回日本病理学会総会、2016年5月12日、仙台国際センター会議棟・展示棟(宮城県仙台市)

(3) 石井真美、梯アンナ、辰己久美子、藤岡正喜、土井賢一郎、魏民、鰐淵英機、メタボリックシンドロームモデルマウス(TSODマウス)における肝腫瘍の発生メカニズムの検討、第32回日本毒性病理学会総会及び学術集会、2016年1月29日、サンポートホール高松・かがわ国際会議場・展示場(香川県高松市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石井 真美 (ISHII, Naomi)

大阪市立大学・大学院医学研究科・客員研究員

研究者番号: 60587814