

令和元年5月31日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05813

研究課題名(和文) 多民族国家ミャンマー国での環境鉄とヒ素による肝癌若年発症の地域性に関する調査研究

研究課題名(英文) Local differences in juvenile development of hepatocellular carcinoma in multi-racial Myanmar; focusing on the effect of iron and arsenic

研究代表者

小路 武彦 (KOJI, Takehiko)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授

研究者番号：30170179

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 10,800,000円

研究成果の概要(和文)：ミャンマー国の若年性肝癌発症の原因究明の一環として、これまで鉄過剰摂取の可能性を検討してきた。本研究では更に、環境中のヒ素による局地的な発癌リスクの増大を鑑み、若年性発症の頻度や鉄及びヒ素への暴露に関し地域的・民族的な差異の有無を検討した。様々な居住区のビルマ族や他民族からの肝癌等検体計107例を入手し、その内56例を解析した結果、鉄及びヒ素暴露の指標となる肝組織への鉄の沈着とDNAの5-ヒドロキシメチルシトシン低下がそれぞれ認められた。更に若年性肝癌特異的な、 $\beta$ -カテニン制御タンパクBcl9の細胞質貯留の低下を見出し、今後の研究対象分子を明確化した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、今後更に民族間での若年性肝癌発症の差異を病理検体にに基づき解析することにより、地域的な鉄及びヒ素の影響を明らかにでき、ひいてはその除去による発症リスクの除去を可能とすることを示している。また民族間での生活環境の違いによるこれら毒性物質の無毒化につながる伝統食の発掘への期待も膨らむ。特に今後の検討に於いて、若年性肝癌発症に関連する具体的な解析対象分子Bcl9を同定できたこともこれら毒性物質の作用機構を解明する上で大きな貢献と思われる。

研究成果の概要(英文)：We have attempted to clarify the cause of juvenile development of hepatocellular carcinoma (HCC) in Myanmar. Our previous study revealed that iron overload could be one possible reason. Since now arsenic contaminated to water is known to be a big risk for cancers in South-Asian countries, we examined HCC specimens from various races living in different locations for the exposure to iron and arsenic. When 56 HCC tissues were analyzed for the markers of iron deposition and arsenic exposure, we found a significant variation in Prussian blue staining and 5-hydroxymethylcytosine level in DNA, indicating those specimens were more or less exposed to these toxic metals. Moreover, we found that Bcl9, which regulates the function of  $\beta$ -catenin, was lost in the cytoplasm of juvenile HCC. These results indicate that our future approach focusing on Bcl9 as a target of iron and arsenic toxicity will be useful to clarify the influences of these toxic metals on the juvenile development of HCC.

研究分野：分子解剖学

キーワード：肝癌 若年発症 鉄過剰摂取 ヒ素 組織化学的解析 Bcl9 居住地域性 ミャンマー

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) ミャンマー国では、肝癌発症は 30 代前から見られ、日本に比べ 10-15 才低年齢での肝癌死亡例が多数経験されている。実際、B 型肝炎ウイルス(HBV)のキャリアー率は 25% を超え、また C 型肝炎ウイルス(HCV)感染者の割合も輸血等を介して急激に上昇してきているが、肝癌の若年齢発症との直接的因果関係は明らかでなかった。我々は、この若年齢化の原因の一つとしてミャンマー国土に高濃度で含まれる鉄の過剰摂取の関与を疑い、平成 13 年からこれまで肝癌組織をミャンマー国医学研究局との共同研究として収集し、鉄沈着程度と肝細胞並びに肝癌細胞動態の比較検討を行ってきた。その結果、ミャンマー人肝癌試料には、日本人肝癌試料と比較して顕著な鉄貯留の増大が見られ、鉄沈着と鉄反応エレメント結合蛋白の発現促進並びに増殖活性の増大との有意な相関を認め、更にラット肝再生モデルで鉄過剰摂取が肝細胞増殖への G0/G1 期間を短縮し、肝細胞ターンオーバーの促進が発癌及び癌の進展に関与していることを示した。また、他の東南アジア地域と同様ミャンマーでも、井戸水に含まれるヒ素の発癌毒性が注目されており、実際 JICA 等の支援でその水質調査が行われつつあった。ヒ素は DNA のメチル化等のエピジェネティック因子に影響を与えることが知られ、特に肝癌発症でも重要視されている *p15<sup>NK4b</sup>* 遺伝子の不活性化を引き起こすことから、鉄とは全く異なる作用機構で肝癌を誘発している可能性があった。

(2) 一方、ミャンマー国はビルマ族を中心としてシャン、ラカイン、モン、チン、カチン、カレン、カヤの 8 部族からなり、それが 135 民族に分類される多民族国家である。それぞれが固有の居住地域と習慣を持っており、環境毒性物質である鉄及びヒ素の肝癌発症への影響も民族的な差異を示すことが予想される。しかし、ミャンマーでのこれら毒性金属の肝癌発症への影響に関する疫学調査は、ビルマ族が多数を占めるヤンゴン、マンガレー地域の極一部に限られ、地域的・民族的な広範な比較検討は見られない。今回、我々はここ 30 年に及ぶミャンマー医療機関との共同研究実績により、肝癌若年発症への環境鉄及びヒ素の影響リスクに関し、異なる地域に住む民族間での比較が可能となっている。特にある種の食材が鉄過剰摂取による障害を中和すると報告もあり、民族間の発症率の差異が伝統的な食習慣と関係する可能性もある。

(3) 鉄の過剰摂取による有害性は、 $Fe^{2+}$  から  $Fe^{3+}$  へ酸化する際の活性酸素の発生により脂質が酸化され、4-hydroxynonenal (HNE) が生じ、DNA と付加物を形成させ、最終的に癌抑制遺伝子 p53 の 249 番目の G/C を T/A に変換させることが一因として知られる。そこで、HNE 及び p53 遺伝子異常を指標とすれば鉄毒性を組織切片上で定量的に評価可能と思われる。またヒ素の影響に関しても、肝癌試料切片上でのゲノムワイドな DNA メチル化増大や *p15<sup>NK4b</sup>* 遺伝子の発現消失の検討により解析可能と考えられた。

### 2. 研究の目的

(1) 本研究では南部及び北部の 2 つの地域の医学研究局 (DMR) (LM(ヤンゴン)、UM(メイミョー))の研究者を中心とし、第一及び第二医科大学、マンガレー医科大学、マグウェー医科大学の病理研究者の支援を得て、少なくとも主要 4 部族を網羅出来るよう肝癌組織の病理標本と飲料水試料の全国的な収集を試みる。得られた検体は、我々が研究拠点としているヤンゴンの DMR-LM 病理部で組織切片とし基本的な病理学的検討を行う。また必要な居住地域や民族的情報を収集する。DMR-LM 毒性学研究部では原子吸光分析器による水質検査が可能となっており、我々が全国的に入手した飲料水等での鉄とヒ素混入に関するデータを得る。

(2) 収集された検体は、DMR-LM で病的検査後、パラフィンブロック或いは DNA 試料として長崎大学に持ち帰り、種々の組織細胞化学的な検討を加える。具体的には、Ki-67 免疫染色により増殖活性を、また terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick labeling (TUNEL) 法によって細胞死頻度を検討し細胞動態を明らかにする。鉄依存障害の有無は、HNE 或いは変異 p53 に対する免疫組織化学を行い、その染色強度を画像処理システムにより定量的に解析する。特に肝癌組織への鉄沈着も Prussian blue にて評価する。ヒ素の影響に関しては、ゲノムワイドな DNA のメチル化に関して我々が開発した HELMET 法にて組織化学的に解析し、また *p15<sup>NK4b</sup>* 遺伝子産物に関する免疫組織化学にて発現レベルを上記同様定量的に検討する。

(3) これらの検討により、鉄過剰摂取並びにヒ素への暴露による肝癌発症への影響程度とその若年化への関与を各地域或いは部族に関して明らかにすると共に、飲料水への鉄及びヒ素の混入状態から地域的或いは部族間での差異の原因を明らかにする。

### 3. 研究の方法

(1) 検体収集: 前首都ヤンゴンに位置するミャンマー国保健省最大の研究所である医学研究局 (DMR-LM) を活動拠点として活動する。検体収集は、ミャンマー医学研究者と共に現地へ赴き行う。年度によって対象地区を分けながら、ビルマ族を中心にヤンゴン地区、イラワジ地区、バゴ

一地区、マグウェー地区、マンガレー地区、サガイン地区のそれぞれの地域出身患者から非癌部を含む肝癌の剖検試料のパラフィンブロックを可能な限り収集する。また同時に飲料水の収集を行う。同様の活動をモン州、カヤ州、シャン州でも行う。

(2) 収集検体の現地解析: DMR-LM の病理部に於いて、集積したパラフィン検体の切片作製と病理診断評価及び居住地区及び部族的な情報、居住地区の疫学情報との照合を行う。また組織切片を用いて、鉄沈着の程度を Prussian blue 染色により評価すると共に、一部試料について  $p15^{INK4b}$  タンパクの免疫組織化学を行う。その染色程度を定性評価し、その後の解析可能な適切なパラフィンブロックは長崎での検討のため日本に持ち帰る。採取した飲料水等は、毒性学研究部に設置済みの元素分析機器により鉄及びヒ素の含量測定に用いられる。

(3) 収集検体の長崎大での解析: パラフィンブロックは、薄切後、癌部及び非癌部それぞれに於ける肝癌細胞動態を Ki-67 の免疫染色による陽性率と TUNEL 法により得られた細胞死率により評価する。鉄過剰摂取による細胞障害の評価として、HNE 或いは p53 異常蛋白の免疫組織化学を行い、発現量を癌部及び非癌部でそれぞれ定量的に解析する。また、ヒ素の影響評価として DNA のメチル化レベルを抗 5-メチルシトシン抗体及び 5-ハイドロキシメチルシトシン抗体を用いた免疫組織化学と特異的配列のメチル化を同定する HELMET 法により検討し、更に  $p15^{INK4b}$  タンパク発現は免疫組織化学により同定する。

(4) 収集 DNA 検体の解析: 鉄過剰摂取障害として p53 遺伝子変異が 249 番目のコドンで生じることが知られているので、組織から抽出した DNA を PCR で増幅後、塩基配列解析機器にて直接的に塩基置換の有無と変異に関して解析する。

#### 4. 研究成果

(1) 平成28年度は、12月17日-23日にヤンゴン及びネピドーを訪問し保健大臣 Dr. Myint Htwe との会談を始め関係機関との調整を行った。また、ビルマ族を中心に正常及び肝癌の剖検試料、それぞれ11例と10例のパラフィンブロックを入手し解析した。また同時に飲料水の収集解析も行った。パラフィンブロックの薄切後、病理形態や Ki-67 の免疫染色 及び TUNEL 法により評価した。飲料水では特にヤンゴン近郊のパゴー及びイラワジ地区の検体を中心としてヒ素の解析がなされ、200 ppb 以上のケースも含めその含有量に村毎で大きな差があることが判明した。また、ヤンゴンの保健省医学研究局病理部で第12回組織化学実習会を開催し、エビゲノム解析方法を紹介した。47名のミャンマー人医師・医学研究者の参加を得た。平成29年度は、平成30年1月7日-12日にヤンゴン及びマンガレーを訪問した。ヤンゴンでは 46th Myanmar Health Research Congress に参加して関連研究報告を行った。マンガレーでは、マンガレー医科大学外科 Prof. Shein Mynint グループと検体収集に関する調整を行った。この年度は、居住地域が判明している肝癌の剖検試料を新たに47例収集し、地域別ではヤンゴン地区(22)、パゴー地区(6)、モン州(5)、カイン州(3)、ラカイン州(2)、マグウェイ地区(3)、イラワジ地区(4)、ネピドー地区(2)であった。平成30年度は、平成31年1月6日-11日にヤンゴンを訪問し、肝癌の剖検試料を新たに39例収集(地域別情報は現在精査中)した。

(2) 上記収集検体の内、試料状態の良い56症例について様々な組織化学的検討を行った(表)。病理学的分化度では、正常11例と共に高分化、中分化そして低分化それぞれに十分な症例数を確保した。その内訳は、高分化型が15例、中分化型が17例、低分化型が13例であった。正常組織と比べ、癌組織に於いて明らかな Prussian blue 染色の増大が認められ、鉄沈着が確認された。また DNA メチル化レベルは、分化度では大きな変化は見られなかったが、5-ハイドロキシメチルシトシンは分化度の低下に従って減少していた。p53 異常タンパクや  $p15^{INK4b}$  タンパクの発現の免疫組織化学的検討では、得られたパラフィン切片では抗原性の賦活化条件に関わらず安定した染色が得られず、凍結切片での解析を現地で開始した。一方、長崎大学ではこれらタンパク発現を in situ hybridization 法にて mRNA レベルで解析を始め、条件の設定を行っている。また各地域からの検体は集まっているものの、まだ相互の結果を統計的な有意性の下で比較するには数量が不足していて、今後の継続的な検討が必要である。特に、飲料水ではパゴー地区及びイラワジ地区で最も高頻度にヒ素汚染(200 ppb 以上)村が検出され、また症例数が少なく統計的処理は難しいが両地域では高頻度で若年性肝癌が見い出されており、今後この地域の検体を中心に解析したい。(表: HCC 症例の居住地域と病理組織学的検討結果)

(3) 一方、これらの検体の増殖制御機構を検討する中で、肝癌発症で重要なマーカーとなっている転写調節因子 - カテニンの発現が、ミャンマー検体では特異なパターンを示したので、- カテニンの機能調節タンパクである Bcl9 の発現を検討したところ、その細胞質貯留が 40 才以下の低年齢発症例で有意に低下していることを見出した。現在、この若年発症肝癌検体の環境毒性因子暴露との関連を検討しつつある。尚、この新たな知見の確認と論文発表を長崎では優先し、DNA 検体の解析はヤンゴン第一医科大学で現在も進行中である。

(表) ミャンマー人肝(正常及び肝細胞癌)検体の解析結果

Clinicohistopathological features of the patients (Normal parts)										
No.	Address	Age	Sex	Histological classification	HBV	HCV	Anti-Bcl9 <sup>B10</sup>	Anti-Bcl9 <sup>ABC</sup>	β-catenin	Prussian Blue
1	NA	46	F	Normal	-	+	++	-	++	+
2	NA	47	M	Normal	+	-	+++	+++	+++	-
3	NA	49	F	Normal	NA	NA	++	+++	+++	-
4	NA	50	M	Normal	NA	NA	+++	+++	+++	-
5	NA	50	F	Normal	+	-	+++	+	++	+
6	NA	52	M	Normal	NA	NA	++	+	++	-
7	NA	54	F	Normal	-	-	+++	+++	+++	-
8	NA	55	F	Normal	+	-	+++	+++	+++	-
9	NA	58	F	Normal	-	-	++	++	+++	-
10	NA	58	M	Normal	-	+	+	+++	++	-
11	NA	62	M	Normal	NA	NA	++	-	-	+

Clinicohistopathological features of the patients (Cancer parts)										
No.	Address	Age	Sex	Histological classification	HBV	HCV	Anti-Bcl9 <sup>B10</sup>	Anti-Bcl9 <sup>ABC</sup>	β-catenin	Prussian Blue
1	Yangon	20	F	Moderate	+	-	-	++	+++	-
2	Ayeyarwaddy	26	M	Moderate	+	-	-	++	++	-
3	Bago	32	M	Moderate	NA	NA	+	++	NA	NA
4	NA	34	M	Moderate	NA	NA	-	-	-	-
5	Ayeyarwaddy	36	M	Well	NA	NA	+	+++	NA	NA
6	Kayin	37	F	Well	-	+	+	++	+	+
7	Rakhine	37	M	Poor	-	+	-	+++	+	+
8	Mon	37	M	Well	NA	NA	+	+++	NA	NA
9	Bago	38	M	Poor	+	-	-	-	+	+
10	Mon	39	M	Moderate	+	-	+	++	++	+
11	Magway	40	M	Moderate	+	-	-	+	+	+
12	Rakhine	41	F	Well	+	-	+	-	-	+
13	Bago	42	M	Poor	+	-	-	+++	++	+
14	NA	43	M	Poor	+	+	+	++	-	+
15	NA	46	M	Well	-	+	-	++	+++	+
16	Yangon	47	M	Moderate	-	+	++	++	+	+
17	NA	48	M	Well	+	-	++	++	+++	+
18	Yangon	48	F	Well	+	-	++	+	-	+
19	Mon	48	F	Moderate	-	+	+	-	+	-
20	Magway	50	M	Poor	NA	NA	-	+	-	+
21	NA	51	M	Well	+	-	+	+	-	+
22	NA	51	M	Well	NA	NA	++	++	+	-
23	Yangon	51	M	Poor	+	+	-	-	+	-
24	Naypyidaw	51	M	Poor	+	NA	-	-	+	+
25	Bago	53	F	Moderate	-	+	-	++	++	-
26	Yangon	53	F	Moderate	NA	NA	++	+	-	+
27	NA	55	F	Well	+	-	++	+++	+++	-
28	NA	56	M	Moderate	+	-	+	+++	+++	+
29	Yangon	58	F	Well	-	-	+	+	+	+
30	Naypyidaw	58	M	Poor	-	+	-	++	+++	+
31	NA	59	F	Poor	+	-	++	++	++	-
32	NA	62	F	Moderate	+	-	+	++	++	-
33	Kayin	62	F	Poor	+	-	-	++	+++	+
34	Yangon	62	M	Poor	-	+	++	++	+	+
35	NA	63	F	Moderate	-	+	-	+	-	+
36	Mon	64	M	Well	-	+	+	+	+++	+
37	Yangon	64	M	Well	+	-	++	+++	+++	+
38	Yangon	64	M	Moderate	-	+	-	-	+++	+
39	Yangon	64	M	Poor	+	-	+	++	+	+
40	Bago	65	F	Well	+	-	-	+	-	+
41	Bago	65	M	Poor	+	-	+	++	-	+
42	NA	71	M	Well	-	-	+	-	++	-
43	Yangon	76	M	Moderate	-	-	-	++	-	+
44	Yangon	77	F	Moderate	NA	NA	++	+	+	+
45	NA	82	M	Moderate	NA	NA	+	++	++	-

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 11 件)

1. Nandar Tun, Shibata Y, Myat Thu Soe, Myo Win Htun, Koji T (2019) Histone deacetylase inhibitors suppress transdifferentiation of gonadotrophs to prolactin cells and proliferation of prolactin cells induced by diethylstilbestrol in male mouse pituitary. *Histochem Cell Biol*, 151(4); 291-303. 査読有  
DOI: 10.1007/s00418-018-1760-z
2. Myat Thu Soe, Shibata Y, Myo Win Htun, Abe K, Kyaw Soe, Nay Win Than, Thann Lwin, Myat Phone Kyaw, Koji T (2019) Immunohistochemical mapping of Bcl9 using two antibodies that recognize different epitopes is useful to characterize juvenile development of hepatocellular carcinoma in Myanmar. *Acta Histochem Cytochem*, 52(1); 9-17. 査読有  
DOI: 10.1267/ahc.18045
3. Zhu K, Deng Y, Weng G, Hu D, Huang C, Matsumoto K, Nagayasu T, Koji T, Zheng X, Jiang W, Lin G, Cai Y, Weng G, Chen X (2018) Analysis of H3K27me3 expression and DNA methylation at CCGG sites in smoking and non-smoking patients with non-small cell lung cancer and their clinical significance. *Oncol Lett*, 15(5); 6179-6188. 査読有  
DOI: 10.3892/ol.2018.8100

4. Liu J, Zhang W, Wu Z, Dai L, Koji T (2018) Changes in DNA methylation of oocytes and granulosa cells assessed by HELMET during folliculogenesis in mouse ovary. *Acta Histochem Cytochem*, 51(2); 93-100. 査読有  
DOI: 10.1267/ahc.17039
5. Sasabe R, Sakamoto J, Goto K, Honda Y, Kataoka H, Nakano J, Origuchi T, Endo D, Koji T, Okita M (2017) Effects of joint immobilization on changes in myofibroblasts and collagen in the rat knee contracture model. *J Orthop Res*, 35(9); 1998-2006. 査読有  
DOI: 10.1002/jor.23498
6. Song N, Endo D, Song B, Shibata Y, Koji T (2016) 5-aza-2'-deoxycytidine impairs mouse spermatogenesis at multiple stages through different usage of DNA methyltransferases. *Toxicology*, 361-362; 62-72. 査読有  
DOI: 10.1016/j.tox.2016.07.005
7. Ahmed GJ, Tatsukawa E, Morishita K, Shibata Y, Suehiro F, Kamitakahira M, Yokoi T, Koji T, Umeda M, Nishimura M, Ikeda T (2016) Regulation and biological significance of formation of osteoclasts and foreign body giant cells in an extraskeletal implantation model. *Acta Histochem Cytochem*, 49(3); 97-107. 査読有  
DOI: 10.1267/ahc.16007
8. Hashimoto T, Tsuruta D, Yasukochi A, Imanishi H, Sekine H, Fujita T, Wanibuchi H, Gi M, Kárpáti S, Sitaru C, Zone JJ, Endo D, Abe S, Nishino T, Koji T, Ishii N (2016) Granular C3 Dermatitis. *Acta Derm Venereol*, 96(6); 748-753. 査読有  
DOI: 10.2340/00015555-2379
9. Abe S, Obata Y, Oka S, Koji T, Nishino T, Izumikawa K (2016) Chondroitin sulfate prevents peritoneal fibrosis in mice by suppressing NF- $\kappa$ B activation. *Med Mol Morphol*, 49(3); 144-153. 査読有  
DOI: 10.1007/s00795-016-0133-8
10. Muta K, Obata Y, Oka S, Abe S, Minami K, Kitamura M, Endo D, Koji T, Nishino T (2016) Curcumin ameliorates nephrosclerosis via suppression of histone acetylation independent of hypertension. *Nephrol Dial Transplant*, 31(10); 1615-1623. 査読有  
DOI: 10.1093/ndt/gfw036
11. 小路武彦 (2016) 分子局在解析の歴史と展望。[脳の見える化-分子・機能局在編], *Clinical Neuroscience 別冊*, 34(6); 620-624. (総説) 査読無  
URL: <http://www.chugaiigaku.jp/item/detail.php?id=1856>

[学会発表](計 13 件)

1. 柴田恭明、Myat Thu Soe、Myo Win Htun、小路武彦: ミャンマー国肝細胞がん症例における Bcl9 発現の病理学的意義。第 124 回日本解剖学会総会・全国学術集会。2019 年
2. Myat Thu Soe, Shibata Y, Koji T: Influence of iron-overload on Sox9-positive liver progenitor cells after partial hepatectomy in rat. 第 59 回日本組織細胞化学学会総会・学術集会。2018 年
3. 柴田恭明、小路武彦: マウス雄性生殖細胞における核内 *pgk-1*, *pgk-2* 遺伝子座の位置変化と遺伝子発現の相関解析。第 59 回日本組織細胞化学学会総会・学術集会。2018 年
4. Nandar Tun, Shibata Y, Myat Thu Soe, Koji T: Involvement of histone H3 acetylation in DES-induced transdifferentiation of LH to PRL cells in male mouse pituitary. 第 59 回日本組織細胞化学学会総会・学術集会。2018 年
5. 柴田恭明、Myat Thu Soe、Myo Win Htun、小路武彦: ミャンマー国の幹細胞がん症例における Bcl9 の発現。第 50 回日本臨床分子形態学会総会・学術集会。2018 年
6. Myat Thu Soe, Shibata Y, Nandar Tun, Endo D, Koji T: Population kinetics of Sox9 positive liver progenitor cells in normal and iron-overloaded rat liver: Effects of partial hepatectomy. 第 123 回日本解剖学会総会・全国学術集会。2018 年
7. Myat Thu Soe, Shibata Y, Kyaw Soe, Nandar Tun, Endo D, Koji T: Population kinetics of Sox9 positive liver progenitor cells in normal and iron-overloaded rat liver: Effects of partial hepatectomy. 46<sup>th</sup> Myanmar Health Research Congress. 2018 年
8. 小路武彦: 組織細胞化学的シグナルの適正評価 - 免疫組織化学からエピゲノム組織化学まで -。Kanagawa CytoPathology Seminar. 2017 年
9. 小路武彦: 分子組織細胞化学の最新の進歩と形態学の未来。神奈川歯科大学学会第 52 回総会。2017 年
10. Torigoe K, Obata Y, Torigoe M, Koji T, Ueda H, Nishino T: Prothymosin alpha-derived peptide prevents cisplatin-induced AKI. 51rd Annual Meeting of ASN. 2017 年
11. 鳥越健太、小畑陽子、鳥越未来、岡哲、小路武彦、植田弘師、西野友哉: プロサイモシン由来ペプチドによるシスプラチン誘発急性腎障害の抑制効果。第 60 回日本腎臓学会学術総会。2017 年
12. 小路武彦: エピジェネティック因子: 細胞動態の新たな組織細胞化学的パラメーター。第 36 回分子病理学研究会。2017 年

13. Myat Thu Soe, Nandar Tun, Endo D, Shibata Y, Koji T: Changes in DNA methylation level during liver regeneration after partial hepatectomy in normal and iron-overloaded rats. 第 122 回日本解剖学会総会・全国学術集会。2017 年

〔図書〕(計 3 件)

1. 柴田恭明 (2018) in situ Hybridization の実践。[組織細胞化学 2018] 日本組織細胞化学会編、学際企画株式会社、pp. 147-157
2. 小路武彦 (2018) in situ ハイブリダイゼーション法とその応用。[ライフサイエンス 顕微鏡学ハンドブック] 山科正平、高田邦昭責任編集/牛木辰男、臼倉治郎、岡部繁男、高松哲郎、寺川進、藤本豊土編、朝倉書店、pp. 101-106
3. 小路武彦 (2016) In situ hybridization の原理と実際。[組織細胞化学 2016] 日本組織細胞化学会編、学際企画株式会社、pp. 67-78

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/anatomy3/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：柴田 恭明

ローマ字氏名：SHIBATA, Yasuaki

所属研究機関名：長崎大学

部局名：医歯薬学総合研究科（医学系）

職名：准教授

研究者番号（8桁）：80253673

研究分担者氏名：遠藤 大輔

ローマ字氏名：ENDO, Daisuke

所属研究機関名：長崎大学

部局名：医歯薬学総合研究科（医学系）

職名：助教

研究者番号（8桁）：90516288

（2019年2月6日 研究分担者より削除）

研究分担者氏名：稚山 直太郎

ローマ字氏名：AKIYAMA, Naotaro

所属研究機関名：東京慈恵会医科大学

部局名：医学部

職名：助教

研究者番号（8桁）：90554238

（2016年10月4日 研究分担者より削除）

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：チョーソー

ローマ字氏名：Kyaw Soe

研究協力者氏名：ミヤッポンチャー

ローマ字氏名：Myat Phone Kyaw

研究協力者氏名：チョージンタン

ローマ字氏名：Kyaw Zin Thant

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。