

令和 5 年 6 月 29 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03448

研究課題名(和文)肝細胞性腫瘍の多様な表現型の決定機構の解明

研究課題名(英文)Mechanisms determining the wide spectrum of hepatocytic tumors

研究代表者

西川 祐司(Nishikawa, Yuji)

旭川医科大学・その他・学長

研究者番号：90208166

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：原発性肝癌には肝細胞癌、胆管細胞癌の他、混合型肝癌、肝芽腫などの多様な表現型が含まれる。肝細胞の表現型は成熟した後も可塑的であることが明らかになっており、微小環境変化や遺伝子発現変化により胆管上皮細胞への分化転換、肝芽細胞への脱分化、上皮間葉転換などをきたす。本研究では、マウス肝細胞ゲノムへの種々の癌遺伝子導入やp53ノックアウトを組み合わせた腫瘍モデルやin vitroマウス肝細胞形質転換モデルを用い、肝細胞性腫瘍は幅広いスペクトラムの腫瘍を形成しうることを証明するとともに、表現型多様性を規定する細胞内シグナル系とそれらの相互作用を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

原発性肝癌は現在も予後の悪い悪性腫瘍であり、その病態解明が強く望まれている。原発性肝癌の主要なタイプは肝細胞癌と胆管細胞癌であり、それぞれ肝細胞および胆管上皮細胞由来と考えられてきたが、肝細胞の表現型の可塑性が明らかになり、胆管細胞癌やその他の肝癌の細胞起源について活発な議論が行われている。我々は本研究で肝細胞由来腫瘍が肝細胞癌だけでなく、幅広いスペクトラムの組織型を示しうることを証明し、その分子メカニズムの一端を明らかにした。我々が得た知見は、原発性肝癌の病態の理解を深めるとともに、新たな治療戦略の基礎となりうると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Primary liver cancers include various types of histological types: hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, hepatoblastoma, et al. Hepatocytes retain phenotypic plasticity even after being fully matured and could undergo ductular transdifferentiation, dedifferentiation, and epithelial-mesenchymal transition in response to the changes in microenvironment or gene expression. In this study, using a transposon-mediated oncogene integration system in vivo and in vitro with combination with p53 knockout in mouse hepatocytes, we demonstrated that hepatocytes could demonstrate a wide spectrum of tumor phenotypes and revealed several intracellular signaling pathways involved in the phenotypic plasticity of hepatocytic tumors.

研究分野：Pathology

キーワード：肝腫瘍 肝細胞癌 胆管細胞癌 混合型肝癌 分化転換 脱分化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

原発性肝癌には肝細胞癌、胆管細胞癌の他、混合型肝癌、肝芽腫などの多様な表現型が含まれる。我々は、肝細胞は一旦成熟した後も表現型の可塑性を保ち、線維化などの微小環境の変化に伴い胆管上皮細胞方向へ分化転換しうることを実験病理学的に示してきた。一方で、成体肝には種々の肝前駆細胞・幹細胞が存在する可能性が提唱されている。これらは肝芽細胞に類似し、肝細胞と胆管上皮細胞の両方に分化できる両能性を維持しているものだけでなく、成熟肝細胞の脱分化により生ずる hybrid hepatocytes も含まれているが、これらの実態については十分に理解されていない。また、肝細胞の分化転換や脱分化などにより幅広いスペクトラムの腫瘍が形成される可能性が指摘されているが、詳細は不明であり、肝細胞性腫瘍の表現型決定に関する分子メカニズムについてはほとんど調べられていない。本研究では、マウス肝細胞ゲノムへの種々の癌遺伝子導入や p53 ノックアウトを組み合わせた腫瘍モデルを用い、表現型多様性を規定する細胞内シグナル系とそれらの相互作用を解明する。

2. 研究の目的

本研究の目的は、肝細胞性腫瘍がどの程度まで多彩な表現型を示しうるか、これらがどのような細胞内シグナル伝達経路とそれらの相互作用により規定されているのか、さらに肝微小環境が肝細胞性腫瘍の表現型にどの程度影響するのか、を明らかにすることである。トランスポゾンシステムによりマウス肝細胞ゲノムにさまざまな癌遺伝子を導入し、肝腫瘍を短期間で誘発できるモデルを主に用い、p53 ノックアウトマウスも組み合わせることで、主要な癌遺伝子による細胞内シグナル伝達と p53 の相互作用が肝腫瘍の表現型に与える影響を系統的に明らかにする。また、in vitro 肝細胞形質転換系を用い、同系マウス肝への生着・腫瘍形成が可能な腫瘍細胞株を樹立し、形成された腫瘍の表現型を検討する。さらに、肝微小環境の影響も検討し、肝細胞性腫瘍の表現型を規定する因子を総合的に理解することを目指す。本研究により、肝細胞の分化転換や脱分化の分子メカニズムを解明し、成熟肝細胞から幅広いスペクトラムの肝腫瘍が発生するメカニズムを明らかにすることで肝臓病学に貢献することである。

3. 研究の方法

(1) 肝細胞ゲノムへの癌遺伝子導入によるマウス肝細胞性腫瘍の誘導

Sleeping Beauty (SB) トランスポゾンシステムと尾静脈からの hydrodynamic injection により、癌遺伝子を肝細胞ゲノムに導入した。トランスポゾンカセットベクターに組み込む癌遺伝子として Myc、活性変異型 HRAS、活性型 AKT、活性型 YAP、Notch intracellular domain (NICD) などを用い、癌遺伝子の組み合わせを系統的に調べ、組織像とともに各種細胞 (肝細胞、胆管上皮細胞、肝芽細胞、間葉系細胞など) の分化マーカー発現やシグナル分子の発現・リン酸化を定量 RT-PCR や免疫組織化学で検討した。同様の実験を肝細胞特異的 p53KO マウスを用いて行い、野生型の腫瘍表現型との違い、分化転換や脱分化の程度を調べた。p53KO は p53(f1/f1) マウスに Cre 発現アデノ随伴ウイルス 8 (AAV8-Tbg-Cre) を感染させて作製した。

(2) トランスポゾンシステムによる癌遺伝子導入を用いた初代培養マウス肝細胞形質転換株の作製と同系マウス肝への移植

上記のトランスポゾンシステムによる in vivo 形質転換を初代培養マウス肝細胞の形質転換に応用し、肝移植可能なマウス肝腫瘍細胞株を得た。分離後 1 日のマウス肝細胞にトランスポゾンシステムとリポフェクション法を組み合わせ、複数の癌遺伝子を同時に導入し、形質転換肝細胞を誘導し、多数のクローンを分離した。その後、これらのクローンの同系マウスへの経脾的肝移植実験を行った。また、p53KO マウス肝細胞を形質転換させ、同様の実験を行った。

(3) マウス肝硬変-肝腫瘍モデルの検討

四塩化炭素モデルで誘発した肝腫瘍のゲノム変化を全エクソーム解析で調べ、肝硬変 - 肝癌シークエンスに関わる遺伝子変異の同定を試みた。また、肝腫瘍のエピゲノム変化を検討するため、5-methyl cytosine (5mC) または 5-hydroxymethyl cytosine (5hmC) 修飾を受ける遺伝子の網羅的検索を行った。

(4) 肝細胞の Myc 抑制が肝再生に与える影響の検討

本研究の過程で肝細胞性腫瘍の増殖に Myc が重要であることが明らかになったため、部分肝切除後の急激な肝細胞増殖における Myc の役割を検討する実験を行った。肝再生における Myc の役割についてはこれまで多くのグループが研究してきたが、コンセンサスは得られていなかった。Myc の機能を抑制するキメラ蛋白質 MadMyc を発現する AAV8 ベクターを作製し、マウス肝細胞で MadMyc を発現させ (対照は Cluc)、3 分の 2 部分肝切除を行い、肝細胞増殖および癌遺伝子発現への影響を検討した。

4. 研究成果

(1) HRAS および Myc により誘導される肝腫瘍に対する p53 ノックアウトの影響

肝細胞特異的 p53 欠損マウスと対照 (正常) マウスに HRAS、Myc を組み込んだ SB トランスゾンベクターをトランスポゼース発現ベクターとともに尾静脈から急速静注する実験を行った。その結果、p53 欠損が HRAS 腫瘍において肝細胞から胆管上皮細胞への分化転換を促進すること、HRAS/Myc 腫瘍の Myc 蛋白発現が p53 欠損により亢進し、脱分化型形質が出現することが明らかになった。p53 遺伝子の欠損は肝細胞の分化転換と脱分化を介して、肝細胞性腫瘍に胆管癌もしくは混合型肝癌の表現型を付与すると考えられる (図 1)。また、脱分化の過程で、YAP の活性化と Myc との相互作用、ERK の脱リン酸化が起こっていた。さらに、脱分化、分化転換いずれにおいてもエピゲノム調節に関連する因子の遺伝子発現の変化が認められた。我々は上記の結果を Cancer Science 誌に原著論文として発表した。また最近、慈恵医科大学消化器内科及川先生との共同研究で、p53 などをリン酸化する Dyrk2 の過剰発現が Myc と HRAS の分解促進を介して腫瘍形成を抑制することを見出した。

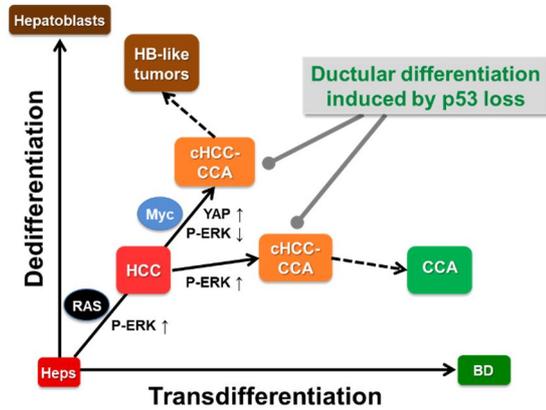


図 1 RAS(HRAS)と Myc により誘導された肝腫瘍の表現型に対する p53 ノックアウトの影響

肝細胞の分化転換 (transdifferentiation) と脱分化 (dedifferentiation) により混合型肝癌 (cHCC-CCA) が形成され、その過程で ERK リン酸化や YAP の発現レベルに変化が認められる。Heps:肝細胞; BD:胆管上皮細胞; HCC:肝細胞癌; CCA:胆管細胞癌

(2) In vitro マウス肝細胞形質転換による腫瘍細胞株樹立および同系マウス肝への移植

単層培養したマウス肝細胞にトランスゾンベクターを用いて種々の癌遺伝子 (HRAS、Myc、AKT、NICD) を導入し、多くの形質転換細胞株を樹立することができた。これらを同系マウスの脾臓に注入したところ、AKT/HRAS/Myc を同時に導入した場合以外は肝内腫瘍の形成は認められなかった。一方、肝細胞特異的 p53 欠損マウスで同様の実験を行ったところ、多くの形質転換細胞株は肝内に生着し、多数の腫瘍を形成した。興味深いことに、HRAS、HRAS/Myc により形質転換した腫瘍株は in vivo で胆管癌もしくは混合型肝癌の組織像を示した (図 2)。免疫組織化学、RT-PCR により種々の分化マーカーの発現を検討し、分化転換と脱分化の二次元配置で各腫瘍細胞株の表現型を分類できることが示唆された。また、部分的上皮・間葉転換が肝細胞癌の一部で起こっていた。さらに、脱分化をきたした癌の一部において軟骨分化の所見が得られ、肝細胞性腫瘍表現型の多彩性が明らかになった。

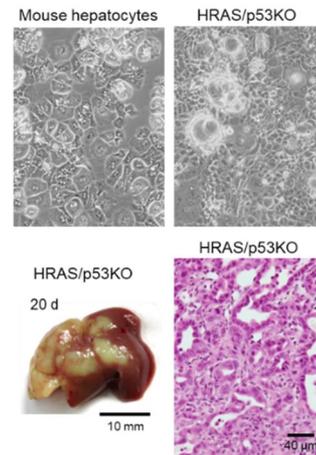


図 2 p53 ノックアウトマウス肝細胞の HRAS による in vitro での形質転換

形質転換した肝細胞は培養下で管腔様の円形構造を形成する (右上パネル)。同系マウスの脾内移植により肝内に多数の腫瘍結節が形成される。組織学的に典型的な胆管癌の像を示す。

(3) 肝細胞からの肉腫様肝癌の発生

HRAS と Notch1 細胞内ドメイン (NICD) の肝細胞への導入により肉腫様肝癌が発生することが判明し (図 3)、その発生過程を詳細に検討した。形質転換細胞は初期から間葉系細胞様の形態をとっていたが、一部に不完全な胆管様管腔構造が観察された。また、肉腫様肝癌では Notch 経路のエフェクターである HES1 が核に強く発現していたが、ヒト肉腫様肝癌の 2 症例でも HES1 の核内発現が確認された。

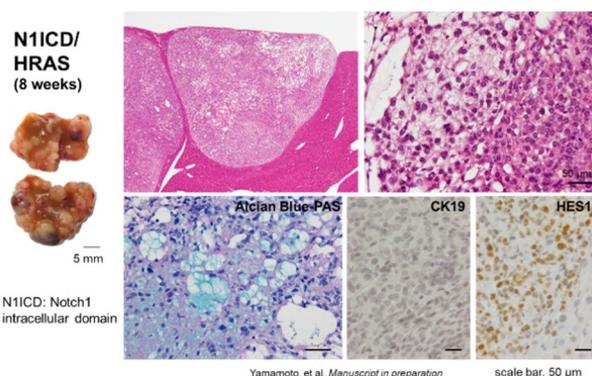


図 3 Notch1 intracellular domain (N1ICD) と HRAS で誘導された肉腫様肝癌

N1ICD と HRAS を肝細胞に同時に導入すると、多発性肝腫瘍が形成され、これらは組織学的に紡錘形腫瘍細胞の増殖からなる肉腫様肝癌の像を呈する。腫瘍は Alcian blue 陽性、胆管上皮マーカー (CK19) 陰性、HES1 陽性である。

(4) 慢性肝傷害により誘導したマウス肝細胞癌の全エクソーム解析およびエピゲノム解析

マウス慢性四塩化炭素傷害により誘導した肝腫瘍(高分化型肝細胞癌)のサンプル(n=5)からDNAを採取し、全エクソーム解析を行い、正常肝組織と比較した。その結果、腫瘍形成に関連すると思われる共通のドライバー遺伝子の変異は見出されず、慢性肝傷害後の肝腫瘍発生過程においてはエピゲノム変化がより重要であることが示唆された。引き続き、腫瘍DNAサンプルの5mCおよび5hmC修飾状態を網羅的に調べ、肝腫瘍において主として脱メチル化が起きていることが判明した(図4)。5hmC免疫組織化学で、腫瘍において脱メチルが行っていることを確認した。これまで報告されているドライバー遺伝子の異常は認められないが、パスウェイ解析ではRasとMAPK経路の活性化が起きていることが明らかになった。腫瘍において脱メチル化し、発現が亢進する遺伝子としてRac2が同定され、現在その意義についてさらに検討を進めている。

(5) マウス肝硬変再生結節のクローン性についての解析

マウス肝硬変再生結節のクローン性について肝細胞標識系(Rainbowマウス)により検討し、結節の多くがクローン性を持つことの実験的証拠が得られた。肝細胞標識系を用いた肝細胞の三次元培養で、長期間培養後に非標識細胞が増加する現象が明らかになった。AAV8-Cre感染ROSA26Rマウスにおける再生結節の多くが非標識肝細胞からなっていることも判明している。我々はこれらが非肝細胞(たとえば胆管上皮細胞)由来ではなく、非標識肝細胞の一部が反復性の増殖をきたした結果と考えている。今後、これらの現象の生物学的な意義を解明することは肝前駆細胞・幹細胞の本態を理解するためにも重要である。

(6) マウス肝腫瘍におけるNestin発現の検討

Nestinは肝細胞の脱分化に関連し、混合型肝癌の発生に関与すると考えられているが、マウス肝腫瘍の免疫組織化学的検討の結果、nestin発現は胆管方向への分化に伴うものであり、必ずしも脱分化と関連していないことが示唆された。Nestin発現は、腫瘍壊死に伴う線維化が起きている部位にみられる腫瘍細胞の胆管上皮方向への分化に伴って観察され、肝細胞性腫瘍の表現型は微小環境により影響を受けることが確認された。また、nestinは培養肝細胞の胆管上皮方向への分化転換に伴い発現するが、その発現レベルはMKK7ノックアウト肝細胞で抑制されることが判明し、nestin発現はJNK-c-Jun経路により制御される可能性が示唆された。

(7) 肝細胞の再生性増殖におけるMycの意義の検討

本研究における我々の一連の検討の中で、癌遺伝子Mycが肝細胞性腫瘍の増殖および脱分化にきわめて重要であることが判明した。しかし、肝再生におけるMycの意義については不明の点が多い。AAV8ベクターを用い、肝細胞特異的にMyc阻害蛋白MadMycを発現させ、急性肝傷害(部分肝切除、急性四塩化炭素傷害)を加えると、急激で旺盛な肝細胞の再生性増殖が完全に抑制されることが明らかになった(図6)。しかし、MadMycが発現していても、その後に緩徐で弱い肝細胞増殖が起こり、再生は最終的に完了することも判明した(図6)。我々の結果は、肝細胞増殖にはMyc依存性、Myc非依存性の2つのモードがあることを示している。さらに、後者においては肝細胞の増殖と関連することが知られているプロリンを分解する酵素であるproline dehydrogenase (PRODH)の発現が長期間にわたり抑制され、肝再生の制御におけるプ

Epigenetically altered genes (5mC/5hmC)



図4 慢性四塩化炭素傷害肝に発生したマウス肝細胞癌における5mC、5hmCで修飾された遺伝子の網羅的解析

エピゲノム変化をきたした遺伝子のほとんどは5mC減少、5hmC増加を示しており、脱メチルが広範に起きていることが分かる。

Hepatocyte proliferation in chronic liver injury

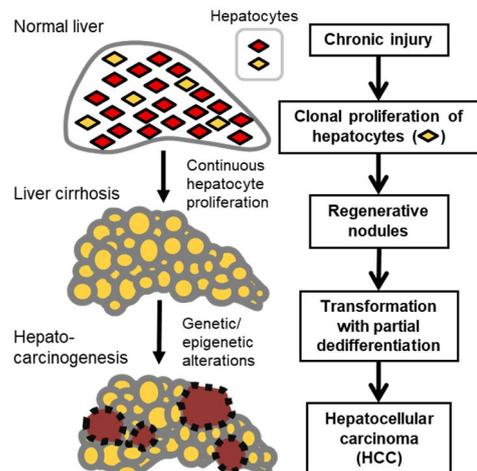


図5 慢性肝傷害に伴うマウス肝細胞のクローン性増殖と肝細胞癌の発生

慢性肝傷害後には肝線維化と再生結節形成がみられるが、肝細胞標識系を用いた検討により再生結節の多くはクローン性であることが判明した。肝細胞の一部がクローン性に増殖することが肝細胞癌の発生の基盤にあると考えられる。我々の研究で、少なくとも腫瘍発生の初期において特定のドライバー遺伝子の変異は見出されず、エピゲノム変化が重要であることが示唆される。

ロリン代謝の重要性についての知見を得た。また、慢性肝傷害における肝細胞の再生性増殖は Myc の活性化を伴わず、PRODH の発現が抑制されていることがわかった。さらに、Myc の高発現を伴う増殖性の高いマウス肝細胞性腫瘍においては PRODH の発現が顕著に抑制され、ヒト肝細胞癌においても Myc 発現と PRODH 発現に同様の関係があることが証明された。我々は以上の結果を *Biochem. Biophys. Acta-Molecular Basis of Disease* 誌に報告した。

Two distinctive modes of hepatocyte proliferation

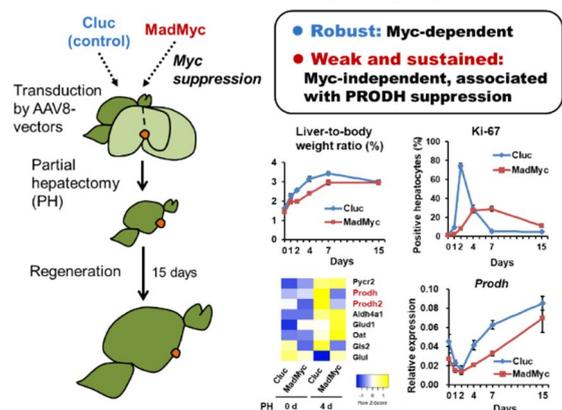


図 6 Myc 抑制キメラ蛋白質 (MadMyc) 発現が肝細胞の再生性増殖に与える影響

Cluc (対照) または MadMyc をマウス肝細胞に発現させ、部分肝切除を行い、肝再生への影響を調べた。その結果、MadMyc により Myc の働きを抑えた場合には、切除後 2 日で起こる急激な肝細胞増殖が完全に抑制された。しかし、MadMyc を発現させても遅発性の肝細胞増殖が起こり、肝再生は達成されることも明らかになった。肝細胞の再生性増殖には Myc 依存性の急速で旺盛な増殖と Myc 非依存性の遅発性の緩徐な増殖の 2 つのモードがあることが明らかになった。また、プロリンは肝細胞増殖に重要であることが示されているが、Myc 非依存性増殖はプロリンを分解する proline dehydrogenase (PRODH) の長期間にわたる発現低下を伴っていた。

< 引用文献 >

Liu Y, Xin B, Yamamoto M, Goto M, Ooshio T, Kamikokura Y, Tanaka H, Meng L, Okada Y, Mizukami Y, Nishikawa Y. Generation of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma through transdifferentiation and dedifferentiation in p53-knockout mice. *Cancer Sci.* 2021 Aug;112(8):3111-3124.

Kamioka H, Yogosawa S, Oikawa T, Aizawa D, Ueda K, Saeki C, Haruki K, Shimoda M, Ikegami T, Nishikawa Y, Saruta M, Yoshida K. Dyrk2 gene transfer suppresses hepatocarcinogenesis by promoting the degradation of Myc and Hras. *JHEP Rep.* 2023 Apr 6;5(7):100759.

Goto M, Ooshio T, Yamamoto M, Tanaka H, Fujii Y, Meng L, Kamikokura Y, Okada Y, Nishikawa Y. High levels of Myc expression are required for the robust proliferation of hepatocytes, but not for the sustained weak proliferation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2023 Apr;1869(4):166644.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kamioka Hiroshi, Yogosawa Satomi, Oikawa Tsunekazu, Aizawa Daisuke, Ueda Kaoru, Saeki Chisato, Haruki Koichiro, Shimoda Masayuki, Ikegami Toru, Nishikawa Yuji, Saruta Masayuki, Yoshida Kiyotsugu	4. 巻 5
2. 論文標題 Dyrk2 gene transfer suppresses hepatocarcinogenesis by promoting the degradation of Myc and Hras	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JHEP Reports	6. 最初と最後の頁 100759 ~ 100759
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhepr.2023.100759	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishikawa Yuji, Matsuo Yasuhiro, Watanabe Ryosuke, Miyazato Mitsuyuki, Matsuo Mikiko, Nagahama Yasuharu, Tanaka Hiroki, Ooshio Takako, Goto Masanori, Okada Yoko, Fujita Satoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Hepatocyte-specific damage in acute toxicity of sodium ferrous citrate: Presentation of a human autopsy case and experimental results in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Toxicology Reports	6. 最初と最後の頁 669 ~ 679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.toxrep.2023.05.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shashni Babita, Tajika Yuya, Ikeda Yutaka, Nishikawa Yuji, Nagasaki Yukio	4. 巻 295
2. 論文標題 Self-assembling polymer-based short chain fatty acid prodrugs ameliorate non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 122047 ~ 122047
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2023.122047	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iwata Hiroyoshi, Matsuno Naoto, Ishii Daisuke, Toriumi Asuka, Otani Masahide, Ohara Mizuho, Obara Hiromichi, Nishikawa Yuji, Yokoo Hideki	4. 巻 38
2. 論文標題 Applicability of the histidine?tryptophan?ketoglutarate solution as a machine perfusion solution for marginal liver grafts	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 783 ~ 790
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.16140	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Goto Masanori, Ooshio Takako, Yamamoto Masahiro, Tanaka Hiroki, Fujii Yumiko, Meng Lingtong, Kamikokura Yuki, Okada Yoko, Nishikawa Yuji	4. 巻 1869
2. 論文標題 High levels of Myc expression are required for the robust proliferation of hepatocytes, but not for the sustained weak proliferation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease	6. 最初と最後の頁 166644 ~ 166644
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbadis.2023.166644	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takiyama Takao, Sera Toshihiro, Nakamura Masanori, Hoshino Masato, Uesugi Kentaro, Horike Shin-ichi, Meguro-Horike Makiko, Bessho Ryoichi, Takiyama Yuri, Kitsunai Hiroya, Takeda Yasutaka, Sawamoto Kazuki, Yagi Naoto, Nishikawa Yuji, Takiyama Yumi	4. 巻 12
2. 論文標題 A maternal high-fat diet induces fetal origins of NASH-HCC in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-17501-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tran Hao Thi, Vong Long Binh, Nishikawa Yuji, Nagasaki Yukio	4. 巻 345
2. 論文標題 Sorafenib-loaded silica-containing redox nanoparticles for oral anti-liver fibrosis therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 880 ~ 891
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2022.04.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawabata H, Ono Y, Tamamura N, Oyama K, Ueda J, Sato H, Takahashi K, Taniue K, Okada T, Fujibayashi S, Hayashi A, Goto T, Enomoto Katsuro, Konishi Hiroaki, Fujiya Mikihiro, Miyakawa Keita, Tanino Mishie, Nishikawa Yuji, Koga Daisuke, Watanabe T, Maeda C, Karasaki H, Liss Andrew S., Mizukami Y, Okumura T	4. 巻 57
2. 論文標題 Mutant GNAS limits tumor aggressiveness in established pancreatic cancer via antagonizing the KRAS-pathway	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 208 ~ 220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-021-01846-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Hiroki, Horioka Kie, Hasebe Takumu, Sawada Koji, Nakajima Shunsuke, Konishi Hiroaki, Isozaki Shotaro, Goto Masanori, Fujii Yumiko, Kamikokura Yuki, Ogawa Katsuhiro, Nishikawa Yuji	4. 巻 150
2. 論文標題 Treatment of hepatocellular carcinoma with autologous platelets encapsulating sorafenib or lenvatinib: A novel therapy exploiting tumor platelet interactions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1640 ~ 1653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.33915	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shashni Babita, Nishikawa Yuji, Nagasaki Yukio	4. 巻 269
2. 論文標題 Management of tumor growth and angiogenesis in triple-negative breast cancer by using redox nanoparticles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 120645 ~ 120645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2020.120645	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishii Daisuke, Matsuno Naoto, Gochi Mikako, Iwata Hiroyoshi, Shonaka Tatsuya, Nishikawa Yuji, Obara Hiromichi, Yokoo Hideki, Furukawa Hiroyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Beneficial effects of end-ischemic oxygenated machine perfusion preservation for split-liver transplantation in recovering graft function and reducing ischemia?reperfusion injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-01467-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Meng Lingtong, Goto Masanori, Tanaka Hiroki, Kamikokura Yuki, Fujii Yumiko, Okada Yoko, Furukawa Hiroyuki, Nishikawa Yuji	4. 巻 191
2. 論文標題 Decreased Portal Circulation Augments Fibrosis and Ductular Reaction in Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 1580 ~ 1591
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2021.06.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Liu Yang, Xin Bing, Yamamoto Masahiro, Goto Masanori, Ooshio Takako, Kamikokura Yuki, Tanaka Hiroki, Meng Lingtong, Okada Yoko, Mizukami Yusuke, Nishikawa Yuji	4. 巻 112
2. 論文標題 Generation of combined hepatocellular cholangiocarcinoma through transdifferentiation and dedifferentiation in p53 knockout mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3111 ~ 3124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14996	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ooshio Takako, Yamamoto Masahiro, Fujii Kiyonaga, Xin Bing, Watanabe Kenji, Goto Masanori, Okada Yoko, Suzuki Akira, Penninger Josef M., Nishina Hiroshi, Nishikawa Yuji	4. 巻 73
2. 論文標題 Hepatocyte Mitogen Activated Protein Kinase Kinase 7 Contributes to Restoration of the Liver Parenchyma Following Injury in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 2510 ~ 2526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.31565	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanazawa Hiroyuki, Obara Hiromichi, Yoshikawa Ryo, Meng Lingtong, Hirano Toshihiko, Okada Yoko, Nishikawa Yuji, Matsuno Naoto	4. 巻 245
2. 論文標題 Impact of Machine Perfusion on Sinusoid Microcirculation of Liver Graft Donated After Cardiac Death	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Surgical Research	6. 最初と最後の頁 410 ~ 419
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jss.2019.07.058	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishii Daisuke, Matsuno Naoto, Gochi Mikako, Otani Masahide, Shonaka Tatsuya, Takahashi Hiroyuki, Nishikawa Yuji, Yoshikawa Ryo, Obara Hiromichi, Miyamoto Kazutoshi, Furukawa Hiroyuki	4. 巻 25
2. 論文標題 Applicability of Hypothermic Oxygenate Machine Perfusion Preservation for Split-Liver Transplantation in a Porcine Model: An Experimental Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Transplantation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12659/AOT.919920	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Chikada Hiromi, Ida Kinuyo, Nishikawa Yuji, Inagaki Yutaka, Kamiya Akihide	4. 巻 10
2. 論文標題 Liver-specific knockout of B cell lymphoma 6 suppresses progression of non-alcoholic steatohepatitis in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-66539-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Maruyama Hiroki, Taguchi Atsumi, Mikame Mariko, Lu Hongmei, Tada Norihiro, Ishijima Muneaki, Kaneko Haruka, Kawai Mariko, Goto Sawako, Saito Akihiko, Ohashi Riuko, Nishikawa Yuji, Ishii Satoshi	4. 巻 2
2. 論文標題 Low bone mineral density due to secondary hyperparathyroidism in theGlatmTg(CAG A4GALT)mouse model of Fabry disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FASEB BioAdvances	6. 最初と最後の頁 365 ~ 381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fba.2019-00080	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ooshio Takako, Yamamoto Masahiro, Fujii Kiyonaga, Xin Bing, Watanabe Kenji, Goto Masanori, Okada Yoko, Suzuki Akira, Penninger Josef M., Nishina Hiroshi, Nishikawa Yuji	4. 巻 -
2. 論文標題 Hepatocyte MKK7 Contributes to Restoration of the Liver Parenchyma Following Injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.31565	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 西川祐司	4. 巻 80
2. 論文標題 混合型肝癌の成り立ち	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 肝胆膵	6. 最初と最後の頁 637-646
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shonaka T, Matsuno N, Obara H, Yoshikawa R, Nishikawa Y, Ishihara Y, Bochimoto H, Gochi M, Otani M, Kanazawa H, Azuma H, Sakai H, Furukawa H.	4. 巻 14
2. 論文標題 Impact of human-derived hemoglobin based oxygen vesicles as a machine perfusion solution for liver donation after cardiac death in a pig model.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0226183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0226183	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kanazawa H, Obara H, Yoshikawa R, Meng L, Hirano T, Okada Y, Nishikawa Y, Matsuno N.	4. 巻 245
2. 論文標題 Impact of Machine Perfusion on Sinusoid Microcirculation of Liver Graft Donated After Cardiac Death.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Surg Res	6. 最初と最後の頁 410-419
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jss.2019.07.058	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Vong LB, Ibayashi Y, Lee Y, Ngo DN, Nishikawa Y, Nagasaki Y.	4. 巻 310
2. 論文標題 Poly(ornithine)-based self-assembling drug for recovery of hyperammonemia and damage in acute liver injury.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Control Release	6. 最初と最後の頁 74-81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2019.08.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe K, Yamamoto M, Xin B, Ooshio T, Goto M, Fujii K, Liu Y, Okada Y, Furukawa H, Nishikawa Y	4. 巻 3
2. 論文標題 Emergence of the Dedifferentiated Phenotype in Hepatocyte-Derived Tumors in Mice: Roles of Oncogene-Induced Epigenetic Alterations.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatol Commun	6. 最初と最後の頁 697-715
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1327	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sawada K, Shonaka T, Nishikawa Y, Hasegawa K, Hayashi H, Hasebe T, Nakajima S, Ikuta K, Fujiya M, Furukawa H, Okumura T	4. 巻 58
2. 論文標題 Successful Treatment of Nivolumab- related Cholangitis with Prednisolone: A Case Report and Review of the Literature.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 1747-1752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2330-18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto M, Xin B, Nishikawa Y	4. 巻 1905
2. 論文標題 Mouse Model for Hepatocellular Carcinoma and Cholangiocarcinoma Originated from Mature Hepatocytes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol	6. 最初と最後の頁 221-236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-8961-4_20	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計40件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 藤井 裕美子、上小倉 佑機、後藤 正憲、人見 淳一、田中 宏樹、岡田 陽子、西川 祐司
2. 発表標題 肝内胆管細胞における脂質ホスファターゼ SHIP2 の細胞核への集積
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 後藤 正憲、田中 宏樹、藤井 裕美子、上小倉 佑機、岡田 陽子、西川 祐司
2. 発表標題 活性化型 AKT と YAP で誘導したマウス胆管癌表現型に対する Myc または Mycn の影響
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上小倉 佑機、青木 直子、林 真奈実、永田 真莉乃、湯澤 明夏、西川 祐司、谷野美智枝
2. 発表標題 腺筋上皮腫から発生したと考えられる乳腺の低異型度腺扁平上皮癌の一例
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 秋田谷 悠佑、名取 俊介、荒井 俊夫、澤田 潤、西川 祐司
2. 発表標題 両側基底核に浮腫性の病変を認め、自己免疫性脳炎が疑われた一剖検例
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中 宏樹、堀岡 希衣、後藤 正憲、上小倉 佑機、西川 祐司
2. 発表標題 血小板 - 肝細胞相互作用：ラット肝細胞による血小板由来微小胞の取り込み
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 後藤 正憲、田中 宏樹、藤井 裕美子、上小倉 佑機、岡田 陽子、西川 祐司
2. 発表標題 肝細胞がんにおけるがん遺伝子Mycとプロリン代謝酵素PRODHの関連
3. 学会等名 第29回肝細胞研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中 宏樹、上小倉 佑機、後藤 正憲、藤井 裕美子、西川 祐司
2. 発表標題 血小板由来微小胞による肝腫瘍細胞の生存能促進
3. 学会等名 第29回肝細胞研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masanori Goto, Hiroki Tanaka, Yumiko Fujii, Yuki Kamikokura, Yoko Okada, and Yuji Nishikawa
2. 発表標題 マウス肝腫瘍のNotch経路の活性化と胆管癌表現型に対するMycとMycnの影響
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroki Tanaka, Masanori Goto, Yumiko Fujii, Yuki Kamikokura, Yuji Nishikawa
2. 発表標題 慢性肝障害から発生する肝発癌におけるエピゲノム異常
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masanori Goto, Takako Ooshio, Masahiro Yamamoto, Yuki Kamikokura, Yoko Okada, Yuji Nishikawa
2. 発表標題 Myc-independent hepatocyte proliferation in chronic liver injury: possible involvement of altered proline metabolism
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroki Tanaka , Kie Horioka , Masanori Goto , Junichi Hitomi , Yumiko Fujii , Yuki Kamikokura , Lingtong Meng , Katsuhiro Ogawa , Yuji Nishikawa
2. 発表標題 Targeting effect of the autologous platelet-based drug delivery system on hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西川 祐司、孟 玲童、後藤 正憲、田中 宏樹、上小倉 佑機、 藤井 裕美子、岡田 陽子、古川 博之
2. 発表標題 非アルコール性脂肪肝炎の進展における門脈循環障害の意義
3. 学会等名 第28回肝細胞研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長崎 幸夫、田鹿 裕也、Shashni Babita 、西川 祐司
2. 発表標題 酪酸放出型ナノ粒子 (NanoBA) は非アルコール性脂肪肝炎を抑制する
3. 学会等名 第28回肝細胞研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tran Thi Hao 、Vong Binh Long 、西川 祐司、長崎 幸夫
2. 発表標題 ソラフェニブ内封抗酸化ナノ粒子 (sora@siRNP) は副作用を低減し、肝線維症を改善する
3. 学会等名 第28回肝細胞研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤 正憲、大塩 貴子、山本 雅大、藤井 裕美子、田中 宏樹、上小倉 佑機、孟 玲童、岡田 陽子、西川 祐司
2. 発表標題 マウス肝再生における Myc 依存性、Myc 非依存性の肝細胞増殖機構
3. 学会等名 第28回肝細胞研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤正憲、大塩貴子、山本雅大、藤井裕美子、上小倉佑機、孟玲童、岡田陽子、西川祐司
2. 発表標題 マウス慢性肝傷害に伴う Myc に依存しない肝細胞増殖メカニズム
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中 宏樹、堀岡 希衣、後藤 正憲、人見 淳一、藤井 裕美子、上小倉 佑機、孟 玲童、小川 勝洋、西川 祐司
2. 発表標題 自己血小板によるドラッグデリバリーシステム 肝癌・血小板相互作用を利用した新たな治療戦略
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西川祐司、劉洋、辛氷、山本雅大、大塩貴子、後藤正憲、上小倉佑機、田中宏樹、孟玲童、岡田陽子、水上祐輔
2. 発表標題 分化転換および脱分化による混合型肝癌の発生：肝細胞特異的p53ノックアウトマウスを用いた検討
3. 学会等名 第57回日本肝癌研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤正憲、大塩貴子、山本雅大、人見淳一、藤井裕美子、上小倉佑機、孟玲童、岡田陽子、西川祐司
2. 発表標題 マウス肝再生におけるMyc依存性および非依存性肝細胞増殖メカニズム
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上小倉佑機、後藤正憲、人見淳一、藤井裕美子、田中宏樹、渡邊賢二、大塩貴子、山本雅大、孟玲童、岡田陽子、西川祐司
2. 発表標題 p53ノックアウトマウス肝細胞のin vitro形質転換による胆管癌および混合型肝癌細胞株の樹立
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 孟玲童、後藤正憲、上小倉佑機、藤井裕美子、人見淳一、岡田陽子、西川祐司
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝疾患の進展に対する門脈循環障害の影響
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西川 祐司
2. 発表標題 宿題報告2 慢性肝疾患および肝腫瘍における肝上皮系細胞の分化・増殖異常の研究
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 後藤 正憲, 大塩 貴子, 山本 雅大, 人見 淳一, 藤井裕美子, 上小倉佑機, 孟 玲童, 岡田 陽子, 西川 祐司
2. 発表標題 マウス肝再生におけるMyc依存性および非依存性肝細胞増殖メカニズムの検討
3. 学会等名 第53回北海道病理談話会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 孟 玲童, 後藤 正憲, 上小倉佑機, 田中 宏樹, 藤井裕美子, 人見 淳一, 岡田 陽子, 西川 祐司
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝疾患の進展に対する門脈循環障害の影響
3. 学会等名 第53回北海道病理談話会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中 宏樹, 堀岡 希衣, 山崎 弘資, 西川 祐司, 小川 勝洋
2. 発表標題 肝特異的ヒトBRAFV600E変異発現トランスジェニックマウスに見られた異常血小板増多症
3. 学会等名 第53回北海道病理談話会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中 宏樹, 堀岡 希衣, 後藤 正憲, 人見 淳一, 藤井裕美子, 上小倉佑機, 孟 玲童, 小川 勝洋, 西川 祐司
2. 発表標題 腫瘍・血小板相互作用を利用した肝癌に対する新規治療法
3. 学会等名 第122回北海道癌談話会例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上小倉佑機, 後藤 正憲, 人見 淳一, 藤井裕美子, 田中 宏樹, 渡邊 賢二, 大塩 貴子, 山本 雅大, 孟 玲童, 岡田 陽子, 西川 祐司
2. 発表標題 p53欠損マウス肝細胞のin vitro形質転換: 肝内移植で形成される腫瘍の表現型と間質の状態変化の関連
3. 学会等名 第122回北海道癌談話会例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中 宏樹、堀岡 希衣、長谷部 拓夢、中嶋 駿介、澤田 康司、小川 勝洋、西川 祐司
2. 発表標題 腫瘍・血小板相互作用を利用した肝癌に対する新規治療法
3. 学会等名 第27回肝細胞研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西川 祐司、大塩 貴子、山本 雅大、藤井 清永、辛 氷、渡邊 賢二、後藤 正憲、岡田 陽子、鈴木 聡、Penninger Josef、仁科 博史
2. 発表標題 ストレスキナーゼ MKK7の肝傷害後の修復における役割: ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクティベーター活性化の関与
3. 学会等名 第27回肝細胞研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大塩 貴子, 山本雅大, 後藤正憲, 上小倉佑機, 孟玲童, 岡田陽子, 西川祐司
2. 発表標題 肝細胞から胆管細胞への分化転換におけるNotch経路と上皮間葉転換の関与
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤正憲, 大塩貴子, 山本雅大, 上小倉祐機, 孟玲童, 岡田陽子, 西川祐司
2. 発表標題 肝再生における癌遺伝子Mycの役割: in vivoにおけるMyc抑制系を用いた検討
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上小倉 祐機, 後藤 正憲, 渡邊 賢二, 大塩貴子, 山本 雅大, 孟 玲童, 岡田 陽子, 西川 祐司
2. 発表標題 成熟マウス肝細胞のin vitro形質転換による移植可能な胆管癌モデルの開発
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤正憲, 大塩貴子, 上小倉祐機, 孟玲童, 岡田陽子, 西川祐司
2. 発表標題 Myc阻害蛋白発現による部分肝切除後の肝細胞増殖抑制
3. 学会等名 第26回肝細胞研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西川祐司, 渡邊賢二, 山本雅大, 辛氷, 大塩貴子, 後藤正憲, 藤井清永, 劉洋, 岡田陽子, 川博之
2. 発表標題 マウス肝腫瘍における胎児期・新生児期遺伝子の発現: 癌遺伝子活性に伴うエピゲノム変化
3. 学会等名 第26回肝細胞研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西川祐司, 山本雅大, 大塩貴子, 辛氷, 後藤正憲, 上小倉佑機, 孟玲童, 岡田陽子
2. 発表標題 NotchおよびRAS経路活性化による肝細胞からの肉腫様肝癌の誘導
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masanori Goto, Takako Ooshio, Masahiro Yamamoto, Yuji Nishikawa
2. 発表標題 Myc contributes to hepatocyte proliferation following a partial hepatectomy in mice
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上小倉佑機, 後藤正憲, 渡邊賢二, 大塩貴子, 山本雅大, 人見淳一, 藤井裕美子, 孟玲童, 岡田陽子, 西川祐司
2. 発表標題 成熟マウス肝細胞のin vitro形質転換による同所移植可能な胆管癌モデルの開発
3. 学会等名 第16回日本病理学会カンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西川祐司
2. 発表標題 混合型肝癌の発生：実験病理学的観点から
3. 学会等名 第55回日本肝癌研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西川祐司
2. 発表標題 肝癌表現型の多様化：肝細胞の分化異常を通じた理解の試み
3. 学会等名 第99回北海道医学大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nishikawa, Yuji
2. 発表標題 Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma with hepatoblastic features induced by Myc and mutant HRAS in p53 knockout mice
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Asia, Liver, Biology, Diseases & Cancer 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

旭川医科大学病理学講座腫瘍病理分野 https://www.asahikawa-med.ac.jp/dept/mc/pathol1/
--

6. 研究組織			
	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	後藤 正憲 (Goto Masanori) (00432203)	旭川医科大学・医学部・助教 (10107)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	藤井 裕美子 (Yumiko Fujii) (30722334)	旭川医科大学・医学部・助教 (10107)	
研究分担者	田中 宏樹 (Hiroki Tanaka) (70596155)	旭川医科大学・医学部・助教 (10107)	
研究分担者	人見 淳一 (Junichi Hitomi) (40568664)	旭川医科大学・医学部・助教 (10107)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関