

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H04002

研究課題名(和文) 規則的な運動による臓器連関を介した肝癌抑制効果の分子メカニズム解明と予防への応用

研究課題名(英文) The molecular mechanism of the inhibitory effect of liver cancer development via inter-organ relationship by regular exercise: its application to cancer prevention

研究代表者

大谷 直子(Ohtani, Naoko)

大阪市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：50275195

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究においてはメタボライトの変化に着目し研究を実施した。まずBAIBA (beta-aminoisobutyric acid、アミノイソ酪酸)の変化を捉えるべく、運動群、非運動群の血清、骨格筋を用いてメタボローム解析を実施した。残念ながら、BAIBAは検出以下であった。しかし、この解析でトリプトファン代謝物のキヌレニンが、運動で減少していることを捉えることができた。一方、マイオカイン・アイリシンについても有意な増加は認めなかった。予定した実験を実施したが、今後は運動によるトリプトファン・キヌレニンの変化に着目し、臓器における代謝酵素の変化や、がん微小環境の変化に関する検証を行う予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

申請者らは先行研究で高脂肪食による肥満により、脂肪肝を素地とする肝がんが進展する機構を明らかにした。次なる課題はいかにして肝がん発症を予防できるかである。その着眼点として、本研究では「適度な運動」が肝がんの進展に及ぼす影響に着目した。運動はがん予防に役立つと言われているが、その分子メカニズムの詳細は十分にはわかっていない。本研究では、毎日の規則正しいランニングが、肝がんの進行を遅らせることを証明し、運動により変化するメタボライトを同定した。今後、そのメタボライトの代謝経路をマニピュレートすることで、肝がんの進行を予防できる薬剤の開発につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, we focused on changes in metabolites. First, metabolome analysis was performed using serum and skeletal muscle of the exercise group and non-exercise group in order to investigate the changes in BAIBA (beta-aminoisobutyric acid). Unfortunately, BAIBA was under detectable level. However, this analysis revealed that the tryptophan metabolite, kynurenin, decreased in the serum of exercise group. On the other hand, no significant increase was also observed for myocaine irisin. The planned experiment has been performed. In the future, we will focus on changes in kynurenin by exercise, and will verify the changes in metabolic enzymes in specific organs and subsequent changes in the liver tumor microenvironment.

研究分野：腫瘍生物学、病態生理学

キーワード：運動 臓器連関

### 1. 研究開始当初の背景

近年、規則的な適度な運動が、がんの予防やがんの進展抑制に有効であることが示唆されている。しかし、その分子メカニズムは十分にはわかっていない。申請者らは DMBA (7,12-dimethylbenz[a]-anthracene)を用いた全身性の発癌モデルマウスを用いて、高脂肪食摂取によりマウスを肥満させると、30 週後には肝癌の発症が著しく促進されることを見出した (Yoshimoto et al. Nature 2013)。この高脂肪食による肝がん形成促進のメカニズムとして、肥満で増えた腸内細菌が産生する二次胆汁酸であるデオキシコール酸が腸肝循環を介して肝臓に到達し、肝臓の間質に存在する肝星細胞に作用して性質を変化させ、がん促進的なサイトカイン等の産生を促し、がん進展につながるがん微小環境を形成することを明らかにした (Yoshimoto et al. Nature 2013)。さらにこの肝がん微小環境の構成細胞の変化を詳細に調べたところ、肝星細胞で炎症シグナルが亢進しており、複数の炎症性サイトカインやシクロオキシゲナーゼ 2 の発現が増強しており、プロスタグランジン E<sub>2</sub> の過剰産生により、抗腫瘍免疫が抑制され、そのため、がん進展が促進されていることを明らかにした (Loo et al. Cancer Discovery, 2017)。また、この機構はヒトの非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH, non-alcoholic steatohepatitis) 関連肝がんの一種で、腫瘍部に脂質の蓄積量が著しく多い、steatohepatic HCC においても認められ、ヒトにおいても同様のメカニズムが働いていることを明らかにした (Loo et al. Cancer Discovery, 2017)。

このように申請者らは高脂肪食による肥満により、脂肪肝を素地とする肝がんが進展する機構を明らかにしたが、この知見を活かし、次なる課題はいかにして肝癌発症を予防できるかである。その着眼点として、本研究では「適度な運動」が肝癌の進展に及ぼす影響に着目した。近年、運動が大腸がんや前立腺がんの進展を予防することが示唆されているが、申請者らも、高脂肪食誘導性の肝がんモデルマウスに、マウス用トレッドミルを使って、発がん期間の 30 週のうち後半の 15 週間、18m/min で毎日 20 分間規則的なランニングをさせると、肝腫瘍形成が有意に減少することを見出した (図 1)。この実験系では、運動群、非運動群とも高脂肪食を摂取させ続けているため、運動群においても、体重減少は認めず、両群で体重の差はなかった。したがって、この肝がんの進展抑制は、純粋に運動の効果と考えられるが、どのような分子メカニズムで肝がんの進展を抑制するのかは明らかになっていなかった。

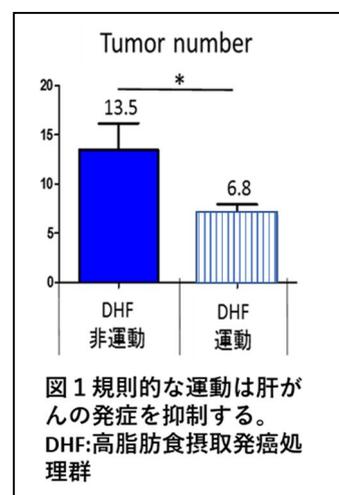


図 1 規則的な運動は肝がんの発症を抑制する。  
DHF:高脂肪食摂取発癌処理群

### 2. 研究の目的

近年、規則的な適度な運動が様々ながんの進展を抑制することが示唆されている。申請者らは、上記のように、高脂肪食誘導性肝がんの進展を規則的な運動が有意に抑制することを見出した。運動群、非運動群とも、高脂肪食を摂取させているため、運動による体重減少は認めず、この肝がんの進展抑制は、純粋に運動の効果と考えられた。そこで、本研究では、規則的な運動が、どのような機構で肝がんの進展を抑制したのか、その分子メカニズムを明らかにすることを目的とする。研究を進める上での着眼点を以下に述べる。

近年、様々な臓器で臓器連関が影響する病態が明らかになりつつある。その機構として、自律神経による制御、ホルモンやサイトカイン、様々な代謝物など、血中を流れるメディエーター分子の標的細胞への作用などが考えられるが、臓器連関が関わる病態の詳細は未だ十分には明らかになっていない。特に臓器連関に着目したがん抑制という観点では、ほとんど報告がない。そこで本研究では特に、規則的な運動が遠隔臓器にもたらす効果として申請者らが見出した、肝がん抑制効果が生じる分子機構の詳細を明らかにすることを目的とする。その可能性として、骨格筋から分泌されるマイオカインの変化が、肝がん形成を抑制する可能性、運動による腸内細菌の変化により腸内細菌が産生する二次胆汁酸などのメタボライトの変化が肝がん形成を抑制する可能性について検討していく。併せて、運動による全身のエネルギー代謝による肝臓組織の微小環境の変化も着目していく。

### 3. 研究の方法

#### 【具体的な研究方法】

##### [高脂肪食誘導性肝がん実験の手法]

生後 5 日目の雄マウスの背中に DMBA を塗布し、その時点から普通食または高脂肪食 (離乳前は母マウスに高脂肪食) を与え続け 30 週齢時に解析する。これは申請者らが Nature に発表した論文 (Yoshimoto et al. Nature 2013) で使用したプロトコールで、この手法で 30 週齢の解剖時にはほぼ 100% のマウスに脂肪肝肝炎にともなう肝がんが発生する。

##### [運動負荷の方法]

運動負荷は、15 週齢から毎日 20 分間、トレッドミルにて運動を負荷する。運動の程度はマウスを実際に走らせ、乳酸閾値を超えない程度で 15 週間持続できるスピード (18m/min) で運動負荷

を与える。30 週齢時に肝癌の発症の程度を解析し、その肝臓組織、ならびに運動に關する骨格筋や脂肪組織を解析する。

[体重測定]

体重測定を毎日行う。トレッドミルによる運動負荷は体重を減らさない程度の運動とする。実際に現在運動負荷を行っている高脂肪食摂取マウスの体重減少は認めていない。

#### 4. 研究成果

本研究においては上記に着目し研究を実施した。まず、BAIBA ( $\beta$ -aminoisobutyric acid、 $\beta$ アミノイソ酪酸) の変化を捉えるべく、運動群、非運動群の血清、骨格筋を用いてメタボローム解析を実施した。しかし、残念ながら、BAIBA は検出以下であった。しかし、この解析でトリプトファン代謝物のキヌレニンが、運動で減少していることを捉えることができた(図2)。一方、PGC-1-alpha 依存性に骨格筋から分泌されることで知られるマイオカイン・アイリシンについて、血液サンプルを用いてエライザで測定したものの、有意な増加は認めなかった。また、運動による腸内細菌の変化に着目した解析も行った。先行研究で腸内細菌代謝物である二次胆汁酸のデオキシコール酸が、肥満誘導性肝がんに重要であることを見出していたが、運動群で血中デオキシコール酸が減少することを確認した。以上、予定した実験を実施した。

続いてメタボローム解析で明らかとなった血中キヌレニンの低下に着目し研究を進めた。キヌレニンはがんを促進するオンコメタボライトとして知られている (Opitz et al. Nature 2011, Seton-Rogers et al. Nature rev. Cancer 2011, Li et al. Nature Med. 2019)。キヌレニンを分解する酵素は KAT1~4 や KYNU、KMO など複数のパスイ

上に存在する(図3)。そこで、運動による血中キヌレニンの低下に着目し、研究を進めることとした。

キヌレニンは、AhR (芳香族炭化水素受容体) のリガンドとして知られる。本研究で、確かにキヌレニンは AhR のリガンドとなり、ヒト肝細胞株やヒト肝癌細胞株において、レポーター活性を上昇させることを確認した。次に、運動によるキヌレニンの肝臓及び骨格筋における代謝の変化を検証し、肥満誘導性肝癌モデルマウスに対するキヌレニンまたはキヌレニン阻害薬の効果を検証した。

研究を進める過程で、肥満マウスのトレッドミルランニングで高速 (18m/min、20 分) で走らせるプロトコルでは脱落マウスが多く認められたため、より低速で長時間のランニングプロトコル (10m/min、60 分) を検証した所、脱落は認められず、この低速プロトコルにおいても、運動によって発現が増加する転写共役因子である PGC1- $\alpha$  の有意な発現上昇を認め、肝重量、脂肪滴は減少傾向であることを確認した。キヌレニンの産生に關する肝臓におけるトリプトファン代謝酵素 (IDOs TDOs) に関しては、運動群と非運動群で発現に有意差を見出せなかったが、骨格筋におけるキヌレニン代謝酵素 (KATs) に関しては、KAT3 が運動群で上昇傾向にあることを見出した (図3)。

雄マウスに高脂肪食を摂取させ、高脂肪食摂取と同時に間欠的にキヌレニンまたはその阻害薬である CH223191 を投与したところ、キヌレニンの投与では肝重量の増加は認めなかったが CH223191 の投与では肝重量の有意な減少を認めた。この結果からキヌレニンの抑制は脂肪肝の抑制に有効である可能性があり、キヌレニンの減少は運動による骨格筋での代謝が亢進することによると推測されるが、サンプル数が少なかったこともあり、明らかな有意な変化を見出すことができなかった。今後はこの低速で長時間のランニングプロトコルを用いて、サンプル数を確保し、運動によるトリプトファン・キヌレニン代謝酵素の肝臓や骨格筋における変化、がん微小環境の変化に関するさらなる検証を行う。また、腸内細菌にもトリプトファンの代謝経路を有する菌種が知られており、運動群で腸内細菌叢にも変化があったことから、今後、継続研究でこの視点においても解析を行っていく予定である。

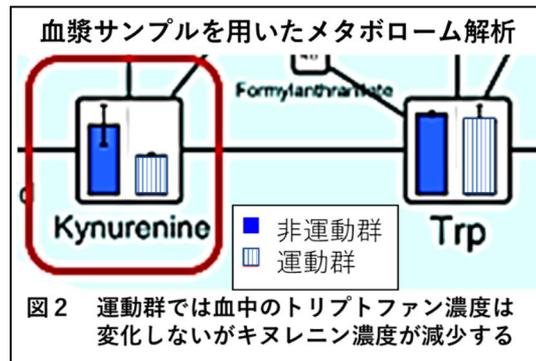


図2 運動群では血中のトリプトファン濃度は変化しないがキヌレニン濃度が減少する

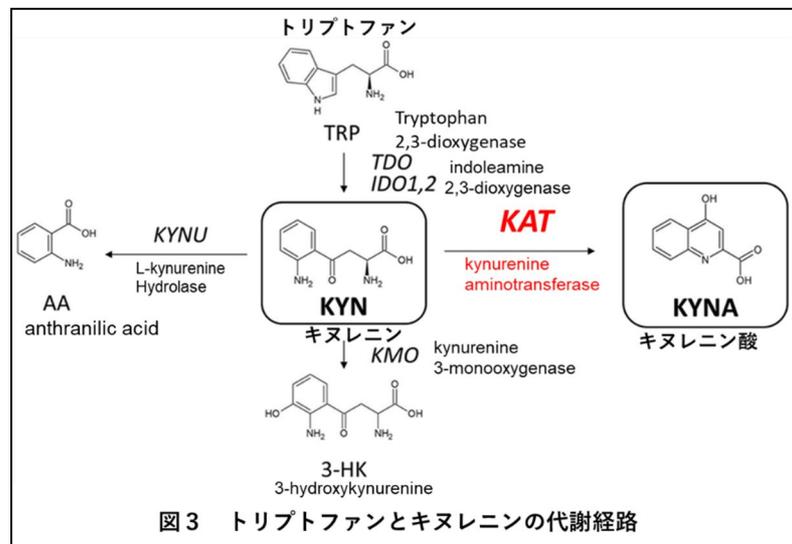


図3 トリプトファンとキヌレニンの代謝経路

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Kyohai Okubo, Yuichi Kitagawa, Naoki Hosokawa, Masakazu Umezawa, Masao Kamimura, Tomonori Kamiya, Naoko Ohtani, Kohei Soga	4. 巻 12
2. 論文標題 Visualization of quantitative lipid distribution in mouse liver through near-infrared hyperspectral imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedical Optics Express	6. 最初と最後の頁 823 ~ 823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1364/BOE.413712	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 Naoko Ohtani	4. 巻 166
2. 論文標題 Deciphering the mechanism for induction of senescence-associated secretory phenotype (SASP) and its role in ageing and cancer development	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Biochemical Society	6. 最初と最後の頁 289-295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvz055.	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 Ohtani Naoko, Kawada Norifumi	4. 巻 3
2. 論文標題 Role of the Gut-Liver Axis in Liver Inflammation, Fibrosis, and Cancer: A Special Focus on the Gut Microbiota Relationship	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 HEPATOLOGY COMMUNICATIONS	6. 最初と最後の頁 456-470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1331.	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 Iwamoto M, Saso W, Sugiyama R, Ishii K, Ohki M, Nagamori S, Suzuki R, Aizaki H, Ryo A, Yun JH, Park SY, Ohtani N, Muramatsu M, Iwami S, Tanaka Y, Sureau C, Wakita T, Watashi K	4. 巻 116
2. 論文標題 Epidermal growth factor receptor is a host-entry cofactor triggering hepatitis B virus internalization.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	6. 最初と最後の頁 8487-8492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1811064116.	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 1. Wakita M, Takahashi A, Sano O, Loo TM, Imai Y, Narukawa M, Iwata H, Matsudaira T, Kawamoto S, Ohtani N, Yoshimori, Hara E.	4. 巻 in press
2. 論文標題 A BET family protein degrader provokes senolysis by targeting NHEJ and autophagy in senescent cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1935
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-15719-6 Free PMC article	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 Okumura S, Konishi Y, Narukawa M, Sugiura Y, Yoshimoto S, Arai Y, Sato S, Yoshida Y, Tsuji S, Uemura K, Wakita M, Matsudaira T, Matsumoto T, Kawamoto S, Takahashi A, Itatani Y, Miki H, Takamatsu M, Obama K, Takeuchi K, Suematsu M, Ohtani N, Fukunaga Y, Ueno M, Sakai Y, Nagayama S, Hara E	4. 巻 12
2. 論文標題 Gut bacteria identified in colorectal cancer patients promote tumorigenesis via butyrate secretion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-25965-x	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 Ohtani Naoko, Hara Eiji	4. 巻 112
2. 論文標題 Gut liver axis mediated mechanism of liver cancer: A special focus on the role of gut microbiota	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4433 ~ 4443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15142	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 Fudaba Megumi, Kamiya Tomonori, Tachibana Daisuke, Koyama Masayasu, Ohtani Naoko	4. 巻 9
2. 論文標題 Bioinformatics Analysis of Oral, Vaginal, and Rectal Microbial Profiles during Pregnancy: A Pilot Study on the Bacterial Co-Residence in Pregnant Women	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 1027 ~ 1027
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms9051027	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 Takasugi Masaki, Yoshida Yuya, Hara Eiji, Ohtani Naoko	4. 巻 February 2
2. 論文標題 The role of cellular senescence and SASP in tumour microenvironment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.16381	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 Ohtani Naoko	4. 巻 42
2. 論文標題 The roles and mechanisms of senescence-associated secretory phenotype (SASP): can it be controlled by senolysis?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Inflammation and Regeneration	6. 最初と最後の頁 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41232-022-00197-8	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 Takada Naoki, Takasugi Masaki, Nonaka Yoshiki, Kamiya Tomonori, Takemura Kazuaki, Satoh Junko, Ito Shinji, Fujimoto Kosuke, Uematsu Satoshi, Yoshida Kayo, Morita Takashi, Nakamura Hiroaki, Uezumi Akiyoshi, Ohtani Naoko	4. 巻 149
2. 論文標題 Galectin-3 promotes the adipogenic differentiation of PDGFR + cells and ectopic fat formation in regenerating muscle	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 199443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.199443	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 Konishi Yusuke, Okumura Shintaro, Matsumoto Tomonori, Itatani Yoshiro, Nishiyama Tsuyoshi, Okazaki Yuki, Shibutani Masatsune, Ohtani Naoko, Nagahara Hisashi, Obama Kazutaka, Ohira Masaichi, Sakai Yoshiharu, Nagayama Satoshi, Hara Eiji	4. 巻 March 22
2. 論文標題 Development and evaluation of a colorectal cancer screening method using machine learning based gut microbiota analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.4671	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 Wang Boshi, Varela Eirin Marta, Brandenburg Simone M, Hernandez Segura Alejandra, van Vliet Thijmen, Jongbloed Elisabeth M, Wilting Saskia M, Ohtani Naoko, Jager Agnes, Demaria Marco	4. 巻 41
2. 論文標題 Pharmacological CDK4/6 inhibition reveals a p53 dependent senescent state with restricted toxicity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e108946
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2021108946	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

〔学会発表〕 計29件 (うち招待講演 25件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 大谷直子
2. 発表標題 細胞老化とSASP : その誘導機構と生体における役割
3. 学会等名 第41回 日本炎症・再生医学会年次集会 シンポジウム 1 : 炎症と発癌・転移の最前線 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Naoko Ohtani, Tomonori Kamiya, Fumitaka Kamachi, Ryota Yamagishi
2. 発表標題 Gut microbial metabolite and obesity-associated liver cancer
3. 学会等名 The 79th Annual meeting of JCA Symposium 18 Metabolism in Cancer (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ryota Yamagishi, Fumitaka Kamachi, Yi Cheng, Eiji Hara, Naoko Ohtani
2. 発表標題 The mechanism of SASP in obesity-associated liver tumor microenvironment
3. 学会等名 The 79th Annual meeting of JCA
4. 発表年 2020年

1. 発表者名	Masahiro Wakita, Akiko Takahashi, Osamu Sano, Tze Mun Loo, Yoshinori Imai, Megumi Narukawa, Hidehisa Iwata, Tatsuyuki Matsudaira, Shimpei Kawamoto, Naoko Ohtani, Tamotsu Yoshimori, Eiji Hara
2. 発表標題	A BET family protein degrader provokes senolysis by targeting NHEJ and autophagy in senescent cells
3. 学会等名	The 79th Annual meeting of JCA
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	新家 早絵, 高浦 彩那, 谷本 佳彦, 小谷 篤幸, 高山 夏行, 神谷 知恵, 大谷 直子, 中台 枝里子[鹿毛], 西川 禎一
2. 発表標題	健康者由来分散接着性大腸菌SK1144株はDSS腸炎誘導マウスの腸炎を改善する
3. 学会等名	日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Naoko Ohtani
2. 発表標題	Gut microbial metabolite and Obesity-associated Liver Cancer
3. 学会等名	The 43th Annual meeting of MBSJ 2020 Small molecules at work! (招待講演)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	大谷直子
2. 発表標題	腸肝軸と肥満誘導性肝癌
3. 学会等名	第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 / 第98回日本生理学会大会 合同大会 Meeting Symposium14: 臓器連関による生体恒常性維持機構 (招待講演)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名 Fumitaka Kamachi <sup>1</sup> , Ryota Yamagishi <sup>1</sup> , Masaru Nakamura <sup>3</sup> , Shota Yamazaki <sup>3</sup> , Yoshiki Nonaka <sup>1</sup> , Wei-Yu Chen <sup>4</sup> , Yoshimi Yukawa <sup>1,2</sup> , Norifumi Kawada <sup>1,2</sup> , Susumu Nakae <sup>5</sup> , Eiji Hara <sup>6</sup> and Naoko Ohtani <sup>1</sup>
2. 発表標題 Gut-Liver axis-mediated mechanism of obesity-associated hepatocellular carcinoma development
3. 学会等名 2019 Cold Spring Harbor Asia Conference LIVER, BIOLOGY, DISEASES & CANCER (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大谷直子
2. 発表標題 肥満と肝がん～腸内細菌関連物質によるがん進展機構とその予防～
3. 学会等名 第42回分子生物学会年会 ワークショップ：代謝が連携・駆動する細胞・組織ネットワーク（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大谷直子
2. 発表標題 腸内細菌関連物質による肝がんの進展メカニズム
3. 学会等名 第33回肝類洞壁細胞研究会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大谷直子
2. 発表標題 腸内細菌叢と疾患
3. 学会等名 第39回日本マグネシウム学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoko Ohtani
2. 発表標題 The Mechanism of Obesity-associated Liver Cancer Progression
3. 学会等名 The 50th Commemorial International Symposium of The Princess Takamatsu Cancer Research Fund New Horizons for Cancer Research and Precision Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大谷 直子
2. 発表標題 肥満と肝がん 腸内細菌関連物質が関わるがん進展機構
3. 学会等名 第40回日本肥満学会・第37回日本肥満症治療学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoko Ohtani
2. 発表標題 The Role of Gut Microbiota in Anti-tumor Immunity in Liver Tumor Microenvironment
3. 学会等名 JSH International Liver Conference 2019 “Liver Cirrhosis and Portal Hypertension: Modern Pathophysiology and Emerging Therapies” Session V : Gut-Liver Axis in Cirrhosis and Portal Hypertension (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大谷 直子
2. 発表標題 マウスモデルを用いた発がん研究を再考する 肥満関連がんの発症メカニズム(Carcinogenesis experiments revisited The mechanism of obesity-associated liver cancer development)
3. 学会等名 The 78th Annual meeting of JCA Symposium 7 Carcinogenesis experiment revisited (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大谷直子
2. 発表標題 腸内細菌叢による生体恒常性維持機構
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会 第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会 高次生命体の恒常性維持と破綻 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoko Ohtani
2. 発表標題 The role of cellular senescence and SASP in tumor microenvironment of obesity-associated liver cancer
3. 学会等名 The 19th Scientific meeting of the Japanese Society of Anti-Aging Medicine International Joint Symposium (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoko Ohtani
2. 発表標題 The suppression mechanism of antitumor immunity in the tumor microenvironment of obesity-associated liver cancer
3. 学会等名 Nature conference Grand Challenges in Immunology: Immunotherapy for Cancer and Beyond Session 2: The microbiota and immunotherapy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大谷 直子
2. 発表標題 老化シグナルとがん 細胞老化とSASP その誘導機構と生体における役割
3. 学会等名 第42回日本基礎老化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大谷 直子
2. 発表標題 肥満と腸内細菌とがん
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会・第47回市民講座（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大谷 直子
2. 発表標題 腸内細菌叢と肝がん
3. 学会等名 第21回日本抗加齢医学会総会・シンポジウム9「腸内細菌と腫瘍」（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naoko Ohtani
2. 発表標題 Gut microbial metabolites and liver cancer
3. 学会等名 EASL International Liver Congress; 2021, Fusion session “Metabolism and cancer”（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大谷 直子
2. 発表標題 腸肝軸を介した腸内細菌成分による肝がん促進的微小環境の形成
3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会・シンポジウム「がん免疫療法における腸内細菌の意義」（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naoko Ohtani
2. 発表標題 The role of gut microbiota in obesity-associated liver cancer development
3. 学会等名 日本免疫学会シンポジウム、The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, SY-1 Systemic organ interactions in health and disease (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大谷 直子
2. 発表標題 細胞老化とSASP：その誘導機構と生体における役割
3. 学会等名 第53回日本動脈硬化学術集会・総会.シンポジウム3：老化と代謝(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naoko Ohtani
2. 発表標題 The Role of Gut Microbiota in Obesity-associated Liver Cancer development
3. 学会等名 日本癌学会The 80th Annual meeting of JCA Symposium 12, Metabolism in Cancer (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naoko Ohtani
2. 発表標題 The role and mechanism of SASP in tumor microenvironment of obesity-associated liver cancer
3. 学会等名 The 6th International Cell Senescence Association Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naoko Ohtani
2. 発表標題 Gut-liver axis-mediated mechanism of SASP in tumor microenvironment of obesity-associated liver cancer
3. 学会等名 Keystone Symposia, Cancer: Aging on the Drivber's seat (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大谷 直子
2. 発表標題 肥満と肝がん～腸内細菌関連物質の肝移行とがん微小環境形成～
3. 学会等名 第42回日本肥満学会・第39回日本肥満症治療学会学術集会 シンポジウム6：肥満とがん 分子メカニズムから疫学まで (招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 高アンモニア血症の治療又は予防用医薬組成物	発明者 大谷直子、神谷知 憲、武藤芳美、福田 真嗣、佐藤郁也	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、07962020JP	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 固形がんの予防及び/又は治療薬	発明者 大谷 直子、山岸良 多	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-018760	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

近赤外線ハイパースペクトルイメージングでマウス肝臓中の脂質濃度可視化に成功 <a href="https://www.osaka-cu.ac.jp/ja/news/2020/210324">https://www.osaka-cu.ac.jp/ja/news/2020/210324</a>
--

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------