

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 18 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590838

研究課題名（和文） 核内受容体 RXR を分子標的とした合成レチノイド併用肝発癌化学予防に関する研究

研究課題名（英文） Combination chemoprevention of hepatocellular carcinoma with acyclic retinoid by targeting RXR α phosphorylation

研究代表者

森脇 久隆 (MORIWAKI HISATAKA)

岐阜大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50174470

研究成果の概要（和文）：

我々は本研究で、レチノイド核内受容体 RXR α を分子標的とする合成レチノイド（非環式レチノイド）が、マウスの肥満関連肝腫瘍形成を抑制するとともに、バルプロ酸、核内受容体 FXR agonist、および分岐鎖アミノ酸と併用されることで、肝癌細胞の増殖を相乗的に抑制すること、また第 II/III 相臨床試験において、同剤が初発肝癌根治術後の再発を有意に抑制することを明らかにした。これらの研究結果は、非環式レチノイドを key drug とした肝発癌化学予防の有用性を強く示唆するものである。

研究成果の概要（英文）：

Acyclic retinoid, a synthetic retinoid targeting RXR α , prevented the recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) in hepatitis C virus-positive patients in a phase II/III clinical trial. This agent also inhibits obesity-related liver tumorigenesis and acts synergistically with valproic acid, GW4064, a FXR ligand, and branched-chain amino acids in suppressing growth in human HCC cells, indicating that "combination chemoprevention" with acyclic retinoid as the key drug has great potential to become an effective strategy for the prevention of liver carcinogenesis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：(1)非環式レチノイド (2)核内受容体異常 (3)併用化学発癌予防 (4)肝細胞癌

1. 研究開始当初の背景

肝癌は、慢性肝疾患を発生母地とし高率かつ一定の割合（年率約 3~7%）で発症する。また、肝癌の予後を不良としている要因として、より高率（年率約 10~25%）に認められる再発や二次発癌が挙げられる。従って、肝硬変や肝癌治療後残存肝といった明らかな高危険群に対して積極的に介入し、肝癌の発癌・再発予防を実践できれば、肝癌患者の予後は大幅に改善するものと期待される。

有効な肝発癌予防法・治療法の開発のためには、肝発癌のメカニズムの解明が重要であるが、我々は今までに、細胞の分化・増殖・死といった幅広い領域に影響をおよぼすレチノイド核内受容体 RXR α がリン酸化修飾を受け機能不全に陥ることが、ヒト肝発癌に深く関与していることを明らかにしてきた。さらに、RXR α を標的分子とする新規合成レチノイド（非環式レチノイド：Acyclic retinoid）が、Ras/MAPK の活性化を阻害し RXR α のリン酸化を解除することで肝癌細胞の増殖を抑制すること、また臨床試験において、同剤の経口投与が初発肝癌根治治療後の再発を抑制し生存率を改善することを報告してきた。従って、非環式レチノイドは肝発癌予防の中心的役割を果たす薬剤として、現在、大きな期待と関心を集めている。

2. 研究の目的

より効果的な肝発癌抑制を目指す上で、薬剤相互間の相乗効果を期待した併用肝発癌化学予防（combination chemoprevention）の開発は、非常に重要な研究課題である。本研究は、非環式レチノイドに作用機序の異なる様々な薬剤を併用することで、非環式レチノイドの作用を増強し、相乗的な発癌予防、腫瘍細胞増殖抑制効果を誘導する新しい肝発癌予防法を開発することを目的とする。

本邦のみならず世界の慢性肝疾患患者の現状を見渡せば、有効な肝発癌予防法（薬）の開発および臨床への応用は、緊急の課題である。非環式レチノイドは安全性の高い合成レチノイドであり、高齢者や肝予備能の低下した患者、あるいは長期投与の適応も含め、慢性肝疾患全体に対して幅広く使用が可能である。また、癌細胞に対して複数の薬剤を併用して用いることは、薬剤投与量や期間の短縮、腫瘍細胞の薬剤耐性能獲得の防止、さらには相乗的な抗腫瘍効果の誘導等、多数の利点が期待できる。本研究を通じて、非環式レチノイドと他剤の併用による相乗効果のメカニズムを分子生物学的考察に基づいて解明し、「予防」を含めた包括的な肝癌治療戦略に役立てることが、本研究の最終目的である。

3. 研究の方法

① 非環式レチノイドと他剤の併用による相乗的な肝癌細胞増殖抑制に関する検討

肝癌細胞株を、非環式レチノイドおよび同剤と異なる作用機序を有する薬剤で併用処理することで、肝癌細胞に対し相乗的な増殖抑制や apoptosis の誘導効果が認められるか検討した。特にそれらの相乗作用の機序として、RXR α のリン酸化修飾の阻害や、レチノイド応答領域の転写活性の回復（レチノイド不応状態の回復）が関係しているか検討した。非環式レチノイドと併用する薬剤として、ヒストン修飾を制御する薬剤（HDAC 阻害剤：バルプロ酸）、核内受容体を標的とする薬剤（核内受容体 FXR 合成 agonist：GW4064）、および肝硬変患者の蛋白・栄養障害改善薬として臨床で用いられている分岐鎖アミノ酸製剤を用いた。また、RXR α の異常リン酸化修飾を解除することで、非環式レチノイドを用いた併用療法が肝癌以外の他の腫瘍細胞の増殖を抑制するか、膝癌細胞および白血病細胞株を用いて検討した。

② 非環式レチノイドによる肥満関連肝腫瘍形成抑制に関する検討

肥満や糖尿病（インスリン抵抗性・高インスリン血症）、脂肪肝炎の合併が、肝癌の発癌・進展に深く関与していることが報告されている。そこで、非環式レチノイドが肥満・糖尿病に関連した肝発癌を抑制するか、2 型糖尿病のモデルマウスである *db/db* mice に肝発癌物質の diethylnitrosamine を投与し作製した肥満関連肝発癌モデルを用いて検討した。

③ 非環式レチノイドによる肝癌根治術後再発抑制に関する第 II/III 相臨床試験

非環式レチノイドによる C 型肝炎ウイルス陽性肝癌根治患者を対象にした肝癌再発に対する有効性に関する第 II/III 相臨床試験に参加し、その（部分集団）解析を行った。

4. 研究成果

まず基礎研究の成果であるが、非環式レチノイドとバルプロ酸を併用すると、p21 および RAR β の発現誘導、Acetylated-H4 および H3 の増加、RXR α 、ERK、Akt および GSK3 β のリン酸化抑制、RARE/RXRE promoter 活性の亢進、細胞周期の制御（G₀/G₁ arrest）を介して、ヒト肝癌細胞に相乗的な apoptosis の誘導と増殖抑制が起きることが明らかになった。また非環式レチノイドと GW4064 の併用においても、p21 および SHP の発現誘導、*c-myc* および cyclin D1 の発現抑制、RXR α 、ERK および Stat3 のリン酸化抑制、FXRE promoter 活性の亢進、細胞周期の制御（G₀/G₁ arrest）、apoptosis の誘導によって、ヒト肝癌細胞の増殖は相乗的に抑制された。また非環式レチ

ノイドと分岐鎖アミノ酸の併用療法は、p21 および RARβ の発現を誘導し、IGF-1 受容体、RXRα、ERK および Akt のリン酸化を抑制することで、ヒト肝癌細胞移植片 (nude mice モデル) の増殖を有意に抑制した。さらに非環式レチノイドは、gemcitabine および Vitamin K₂ とそれぞれ併用処理すると、Ras/MAPK の亢進に伴う RXRα のリン酸化を抑制することで、腫瘍細胞および白血病細胞の増殖を抑制することが明らかになった。

次に動物実験において、非環式レチノイドが Ras の活性化抑制、ERK、Stat3 および RXRα のリン酸化抑制、p21 および RARβ の発現誘導、c-fos、c-jun および cyclin D1 の発現抑制、肝脂肪化と高インスリン血症の改善、肝 AMPK の活性化、肝および全身の慢性炎症状態の改善 (血清 TNF-α および肝 TNF-α、IL-6、IL-1β mRNA の低下) を介して、マウスの肥満関連肝腫瘍形成を抑制することを明らかにした。

最後に第 II/III 相臨床試験 (多施設共同試験) の結果として、非環式レチノイドが初発肝癌根治術後の再発を有意に抑制 (相対リスク比 0.267) すること、さらにその部分集団解析結果として、同剤が Child-Pugh A かつ根治治療前主腫瘍径が 20mm 未満の肝癌治療後肝硬変患者の再発または死亡のリスクを有意に抑制 (ハザード比 0.38) することを、アメリカ臨床腫瘍学会において報告した。特に後者に関しては、多中心性肝発癌に対する非環式レチノイドの有効性をより明確に示したものであり、注目すべき研究結果であると考えられる。

これらの研究結果は、RXRα の異常リン酸化を解除する非環式レチノイドを key drug とした、併用肝発癌化学予防の有効性を強く示唆するものである。RXRα を分子標的とする非環式レチノイドと、作用機序 (標的分子) の異なる薬剤を併用することで、相乗的な肝発癌の抑制効果や肝癌細胞の増殖抑制効果を誘導することは、臨床的に有益な新規発癌予防法 (薬) の開発に繋がる。また、今回の研究で、非環式レチノイドとの併用によって相乗効果が認められた薬剤の一つに分岐鎖アミノ酸製剤があるが、同剤については、肥満を合併した肝硬変患者の肝発癌を抑制することが明らかになっている (LOTUS 試験)。今日の社会的背景を考えれば、肥満に関連した肝発癌の更なる増加が危惧されるが、本研究によって非環式レチノイドによる肥満関連肝腫瘍形成の抑制効果と、同剤と分岐鎖アミノ酸製剤の併用効果が明らかになったことは、今後の肥満合併患者も含めた慢性肝疾患患者に対する包括的な肝発癌予防対策を考える上で、大変重要な研究成果であると考えられる。

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 39 件)

1. Shimizu M, Shirakami Y, Sakai H, Iwasa J, Shiraki M, Takai K, Naiki T, Moriwaki H. Combination of acyclic retinoid with branched-chain amino acids inhibits xenograft growth of human hepatoma cells in nude mice. *Hepatol Res* 2012, in press
2. Ohno T, Shirakami Y, Shimizu M, Kubota M, Sakai H, Yasuda Y, Kochi T, Tsurumi H, Moriwaki H. Synergistic growth inhibition of human hepatocellular carcinoma cells by acyclic retinoid and GW4064, a farnesoid X receptor ligand. *Cancer Lett* 2012, in press.
3. Tanaka T, Shimizu M, Moriwaki H. Cancer chemoprevention by carotenoids. *Molecules* 2012; 14; 17(3):3202-3242.
4. Shimizu M, Kubota M, Tanaka T, Moriwaki H. Nutraceutical approach for preventing obesity-related colorectal and liver carcinogenesis. *Int J Mol Sci* 2012; 13:579-595.
5. Ogawa K, Hara T, Shimizu M, Ninomiya S, Nagano J, Sakai H, Hoshi M, Ito H, Tsurumi H, Saito K, Seishima M, Tanaka T, Moriwaki H. Suppression of azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in rats by 1-methyltryptophan, an inhibitor of indoleamine 2,3-dioxygenase. *Cancer Sci* 2012; 103:951-958. doi:10.1111/j.1349-7006.2012.02237.x.
6. Hata K, Kubota M, Shimizu M, Moriwaki H, Kuno T, Tanaka T, Hara A, Hirose Y. Monosodium glutamate-induced diabetic mice are susceptible to azoxymethane-induced colon tumorigenesis. *Carcinogenesis* 2012;33: 702-707.
7. Kubota M, Shimizu M, Sakai H, Yasuda Y, Terakura D, Baba A, Ohno T, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Preventive effects of curcumin on the development of azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in male C57BL/KsJ-db/db obese mice. *Nutr Cancer* 2012;64: 72-79.
8. Shimizu M, Sakai H, Shirakami Y, Iwasa J, Yasuda Y, Kubota M, Takai K, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Acyclic retinoid inhibits diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BLKS/J-+(db)/+Lepr(db) mice. *Cancer Prev Res* 2011; 4: 128-136.
9. Shimizu M, Sakai H, Shirakami Y, Yasuda Y, Kubota M, Terakura D, Baba A, Ohno T, Hara Y, Tanaka T, Moriwaki H. Preventive effects of (-)-epigallocatechin gallate on diethylnitrosamine-induced liver

- tumorigenesis in obese and diabetic C57BL/KsJ-*db/db* Mice. *Cancer Prev Res* 2011; 4: 396-403.
10. Shimizu M, Yasuda Y, Sakai H, Kubota M, Terakura D, Baba A, Ohno T, Kochi T, Tsurumi H, Tanaka T, **Moriwaki H**. Pitavastatin suppresses diethylnitrosamine-induced liver preneoplasms in male C57BL/KsJ-*db/db* obese mice. *BMC Cancer* 2011; 11: 281.
 11. Shimizu M, Adachi S, Masuda M, Kozawa O, **Moriwaki H**. Cancer chemoprevention with green tea catechins by targeting receptor tyrosine kinases. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55: 832-843.
 12. Shimizu M, Sakai H, **Moriwaki H**. Chemoprevention of hepatocellular carcinoma by acyclic retinoid. *Front Biosci* 2011; 16: 759-769.
 13. Adachi S, Yasuda I, Nakashima M, Yamauchi T, Yoshioka T, Okano Y, **Moriwaki H**, Kozawa O. Rho-kinase inhibitor upregulates migration by altering focal adhesion formation via the Akt pathway in colon cancer cells. *Eur J Pharmacol* 2011;650:145- 150.
 14. Adachi S, Yasuda I, Nakashima M, Yamauchi T, Kawaguchi J, Shimizu M, Itani M, Nakamura M, Nishii Y, Yoshioka T, Hirose Y, Okano Y, **Moriwaki H**, Kozawa O. Ultraviolet irradiation can induce evasion of colon cancer cells from stimulation of epidermal growth factor. *J Biol Chem* 2011;286:26178-26187.
 15. Adachi S, Yasuda I, Kawaguchi J, Yamauchi T, Nakashima M, Itani M, Nakamura M, Yoshioka T, **Moriwaki H**, Kozawa O. Ultraviolet enhances the sensitivity of pancreatic cancer cells to gemcitabine by activation of 5' AMP-activated protein kinase. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;414:53-59.
 16. Osawa Y, Kanamori H, Seki E, Hoshi M, Ohtani H, Yasuda Y, Ito H, Suetsugu A, Nagaki M, **Moriwaki H**, Saito K, Seishima M. L-tryptophan-mediated enhancement of susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease is dependent on the mammalian target of rapamycin. *J Biol Chem* 2011;286:34800-34808.
 17. Osawa Y, Seki E, Kodama Y, Suetsugu A, Miura K, Adachi M, Ito H, Shiratori Y, Banno Y, Olefsky JM, Nagaki M, **Moriwaki H**, Brenner DA, Seishima M. Acid sphingomyelinase regulates glucose and lipid metabolism in hepatocytes through AKT activation and AMP-activated protein kinase suppression. *FASEB J* 2011;25:1133-1144.
 18. Kitagawa J, Hara T, Tsurumi H, Ninomiya S, Ogawa K, Adachi S, Kanemura N, Kasahara S, Shimizu M, **Moriwaki H**. Synergistic growth inhibition in HL-60 cells by the combination of acyclic retinoid and vitamin K2. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011;137(5):779-787.
 19. Kubota M, Shimizu M, Sakai H, Yasuda Y, Ohno T, Kochi T, Tsurumi H, Tanaka T, **Moriwaki H**. Renin-angiotensin system inhibitors suppress azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in C57BL/KsJ-*db/db* obese mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 410: 108-113.
 20. Nakashima M, Adachi S, Yasuda I, Yamauchi T, Kawaguchi J, Hanamatsu T, Yoshioka T, Okano Y, Hirose Y, Kozawa O, **Moriwaki H**. Inhibition of Rho-associated coiled-coil containing protein kinase enhances the activation of epidermal growth factor receptor in pancreatic cancer cells. *Mol Cancer* 2011;10:79.
 21. Nakashima M, Adachi S, Yasuda I, Yamauchi T, Kawaguchi J, Itani M, Yoshioka T, Matsushima-Nishiwaki R, Hirose Y, Kozawa O, **Moriwaki H**. Phosphorylation status of heat shock protein 27 plays a key role in gemcitabine-induced apoptosis of pancreatic cancer cells. *Cancer Lett* 2011;313:218-225.
 22. Watanabe N, Takai K, Imai K, Shimizu M, Naiki T, Nagaki M, **Moriwaki H**. Increased levels of serum leptin are a risk factor for the recurrence of stage I/II hepatocellular carcinoma after curative treatment. *J Clin Biochem Nutr* 2011 ;49(3):153-158.
 23. Ninomiya S, Shimizu M, Imai K, Takai K, Shiraki M, Hara T, Tsurumi H, Ishizaki S, **Moriwaki H**. Possible role of visfatin in hepatoma progression and the effects of branched-chain amino acids on visfatin-induced proliferation in human hepatoma cells. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(12):2092-2100.
 24. Hata K, Kubota M, Shimizu M, **Moriwaki H**, Kuno T, Tanaka T, Hara A, Hirose Y. C57BL/KsJ-*db/db*- Apc Mice Exhibit an Increased Incidence of Intestinal Neoplasms. *Int J Mol Sci* 2011;12(11):8133-8145.
 25. Tatsukawa H, Sano T, Fukaya Y, Ishibashi N, Watanabe M, Okuno M, **Moriwaki H**, Kojima S. Dual induction of caspase 3- and transglutaminase-dependent apoptosis by acyclic retinoid in hepatocellular carcinoma cells. *Mol Cancer* 2011;10:4.
 26. Chayama K, Hayes CN, Yoshioka K, **Moriwaki H**, Okanoue T, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Toyota J, Izumi N, Hiasa Y, Matsumoto A, Nomura H, Seike M, Ueno Y, Yotsuyanagi H, Kumada H. Accumulation of refractory factors for pegylated interferon plus ribavirin therapy

- in older female patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2010;40:1155-1167.
27. Terakura Y, Shiraki M, Nishimura K, Iwasa J, Nagaki M, **Moriwaki H**. Indirect calorimetry and anthropometry to estimate energy metabolism in patients with liver cirrhosis. *J Nutr Sci Vitaminol* 2010;56:372-379.
 28. **Moriwaki H**, Shiraki M, Iwasa J, Terakura Y. Hepatic encephalopathy as a complication of liver cirrhosis: an Asian perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:858-863.
 29. Ito H, Hoshi M, Ohtaki H, Taguchi A, Ando K, Ishikawa T, Osawa Y, Hara A, **Moriwaki H**, Saito K, Seishima M. Ability of IDO to attenuate liver injury in alpha-galactosylceramide-induced hepatitis model. *J Immunol* 2010;185:4554-4560.
 30. Osawa Y, Seki E, Adachi M, Suetsugu A, Ito H, **Moriwaki H**, Seishima M, Nagaki M. Role of acid sphingomyelinase of Kupffer cells in cholestatic liver injury in mice. *Hepatology* 2010;51:237-245.
 31. Shiraki M, Terakura Y, Iwasa J, **Shimizu M**, Miwa Y, Murakami N, Nagaki M, **Moriwaki H**. Elevated serum tumor necrosis factor-alpha and soluble tumor necrosis factor receptors correlate with aberrant energy metabolism in liver cirrhosis. *Nutrition* 2010;26:269-275.
 32. Iwasa J, **Shimizu M**, Shiraki M, Shirakami Y, Sakai H, Terakura Y, Takai K, Tsurumi H, Tanaka T, **Moriwaki H**. Dietary supplementation with branched-chain amino acids suppresses diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BL/KsJ-db/db mice. *Cancer Sci* 2010;101:460-467.
 33. Imai K, Takai K, Nishigaki Y, Shimizu S, Naiki T, Hayashi H, Uematsu T, Sugihara J, Tomita E, **Shimizu M**, Nagaki M, **Moriwaki H**. Insulin resistance raises the risk for recurrence of stage I hepatocellular carcinoma after curative radiofrequency ablation in HCV-positive patients: A prospective, case-series study. *Hepatol Res* 2010;40:376-382.
 34. Kumada H, Okanoue T, Onji M, **Moriwaki H**, Izumi N, Tanaka E, Chayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y; The Study Group for the Standardization of Treatment of Viral Hepatitis Including Cirrhosis, Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res* 2010;40:1-7.
 35. Kumada H, Okanoue T, Onji M, **Moriwaki H**, Izumi N, Tanaka E, Chayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y; The Study Group for the Standardization of Treatment of Viral Hepatitis Including Cirrhosis, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res* 2010;40:8-13.
 36. Komi Y, Sogabe Y, Ishibashi N, Sato Y, **Moriwaki H**, Shimokado K, Kojima S. Acyclic retinoid inhibits angiogenesis by suppressing the MAPK pathway. *Lab Invest* 2010; 90:52-60.
 37. Tatebe H, **Shimizu M**, Shirakami Y, Sakai H, Yasuda Y, Tsurumi H, **Moriwaki H**. Acyclic retinoid synergises with valproic acid to inhibit growth in human hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Lett* 2009;285:210-217.
 38. Nakagawa T, **Shimizu M**, Shirakami Y, Tatebe H, Yasuda I, Tsurumi H, **Moriwaki H**. Synergistic effects of acyclic retinoid and gemcitabine on growth inhibition in pancreatic cancer cells. *Cancer Lett* 2009;273:250-256.
 39. **Shimizu M**, Takai K, **Moriwaki H**. Strategy and mechanism for the prevention of hepatocellular carcinoma: phosphorylated retinoid X receptor alpha is a critical target for hepatocellular carcinoma chemoprevention. *Cancer Sci* 2009; 100:369-374.
- [学会発表] (計 10 件)
1. JDDW2011 (第 53 回日本消化器病学会大会)
2011 年 10 月 20 日～23 日、福岡
ワークショップ 18「消化器疾患における probiotics と機能性食品の有用性」
緑茶カテキンを用いた肥満関連大腸および肝発癌予防
清水雅仁、久保田全哉、**森脇久隆**
 2. がん予防大会 2011 京都
2011 年 6 月 20 日～21 日、京都
シンポジウム「がん予防戦略の最前線」
肥満関連分子異常を標的とした肝発癌
化学予防
清水雅仁、**森脇久隆**
 3. 第 97 回日本消化器病学会総会
2011 年 5 月 13 日～15 日、新潟
ワークショップ 7「Steatohepatitis の
病態～その多様性と相同性～」
非環式レチノイドによる肥満関連肝腫
瘍形成の抑制
清水雅仁、**森脇久隆**
 4. 第 46 回日本肝臓学会総会
2010 年 5 月 27-28 日 山形

- ワークショップ5「肝発癌・進展とインスリン抵抗性」
 インスリン抵抗性と IGF/IGF-1 受容体シグナルを標的とした肥満関連肝発癌予防
清水雅仁、岩砂淳平、森脇久隆
5. 第96回日本消化器病学会総会
 2010年4月22-24日 新潟
 シンポジウム2「消化器癌と栄養療法」
 分枝鎖アミノ酸製剤 (BCAA)を用いた肥満関連肝および大腸発癌の予防
清水雅仁、白木 亮、森脇久隆
6. JDDW2009
 2009年10月14日～17日、京都
 パネルディスカッション14「肝細胞癌の集学的治療の現状と近未来的治療(分子標的治療を含めて)」
 RXR α を標的分子とする非環式レチノイドを用いた併用肝発癌化学予防
清水雅仁、久保田全哉、森脇久隆
7. 第68回日本癌学会学術総会
 2009年10月1日～3日、横浜
 ワークショップ23-1「Cancer prevention/chemoprevention」
 Supplementation with branched-chain amino acids suppresses diethylnitrosamine-induced liver carcinogenesis in obese mice
Shimizu M, Iwasa J, Tanaka T, Moriwaki H
8. 第95回日本消化器病学会総会
 2009年5月7日～9日、札幌
 ワークショップ3「大腸癌の予防」
 緑茶カテキンによる大腸発癌予防-基礎および臨床的予備実験-
清水雅仁、森脇久隆
9. 第95回日本消化器病学会総会
 2009年5月7日～9日、札幌
 ワークショップ4「肝細胞癌の予防」
 核内受容体 RXR α を分子標的とする非環式レチノイドをkey drugとした併用肝発癌化学予防
清水雅仁、森脇久隆
10. 第95回日本消化器病学会総会
 2009年5月7日～9日、札幌
 シンポジウム5「メタボリック症候群と消化器癌」
 分枝鎖アミノ酸製剤 (BCAA)による肥満関連肝発癌の抑制
岩砂淳平、清水雅仁、森脇久隆

〔図書〕 (計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：

番号：
 出願年月日：
 国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 取得年月日：
 国内外の別：

〔その他〕
 ホームページ等

6. 研究組織
 (1)研究代表者
森脇久隆 (HISATAKA MORIWAKI)
 岐阜大学・大学院医学系研究科・教授
 研究者番号：50174470
- (2)研究分担者
清水雅仁 (MASAHITO SHIMIZU)
 岐阜大学・医学部附属病院・助教
 研究者番号：90402198
- (3)連携研究者
 なし