

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07904

研究課題名（和文）栄養環境がもたらすエピゲノム制御変化の解明に基づく肝発癌増殖進展の制御

研究課題名（英文）Elucidation of nutrition-induced epigenetic changes in hepatocytes and their application to the regulation of hepatocellular carcinoma development and progression.

研究代表者

佐々木 裕（SASAKI, Yutaka）

熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・名誉教授

研究者番号：70235282

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：ヒストン脱メチル化酵素LSD2が脂肪代謝のエピゲノム制御因子であるという先行研究をもとに、肝癌細胞のChIP-seq解析より複数の転写因子を見出し、シグナル伝達分子の解析と合わせて、NASHに発生する酸化ストレスがLSD2の発現を制御することを明らかにした。次に、NOD-SCIDマウスのNASH肝に肝癌細胞を注入し作製した腫瘍の遺伝子発現を解析し、レドックス制御遺伝子、フェロトシス関連遺伝子、STC2の発現上昇と、SREBP2は発現低下を明らかにした。KO株の検討も加えた*in vitro*の解析から、NASH肝に発生するERストレスによる肝癌の細胞死をSTC2が抑制することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

異常な栄養・代謝環境は、エピゲノム制御（DNAの塩基配列は変化せず、科学的な修飾により遺伝子発現が制御される）による遺伝子発現の変化を介して、疾患の発症に関連する。そこで我々は、脂肪肝に発生する酸化ストレスが、エピゲノム制御遺伝子の発現を変化させ、脂肪毒性による肝細胞障害を軽減することを示した。一方、マウス脂肪肝に作成した肝腫瘍では、酸化ストレスを軽減する遺伝子が発現すると共に、STC2遺伝子の発現により、小胞体ストレスによる肝癌細胞の細胞死を回避する事も明らかにした。このような細胞応答を明らかにすることは、栄養・代謝環境の改善による肝疾患進展や発癌の予防につながるものと期待される。

研究成果の概要（英文）：Based on our previous study that histone demethylase LSD2 is an epigenomic regulator of fat metabolism (doi: 10.1128 /MCB. 01404-14.), we investigated trophic factors involved in LSD2 expression. ChIP-seq analysis of HepG2 cells, together with analysis of signaling molecules, has revealed that oxidative stress in NASH liver regulates LSD2 expression. Next, we examined gene expression by nutritional environment *in vivo*. Ontology enrichment analysis on the liver tumors which were created in NASH liver of NOD-SCID mice, demonstrated that redox-regulated genes, ferotosis-related gene, and STC2 were up-regulated, while SREBP2 was down-regulated. *In vitro* study, oxidative stress stimuli up-regulated redox-regulated genes, whereas ER stress inducers increased STC2 gene expression and decreased SREBP2 expression. Furthermore, ER stress suppressed cell proliferation of STC2KO line, indicating that STC2 would suppress ER stress-induced cell death of liver cancer developed in NASH liver.

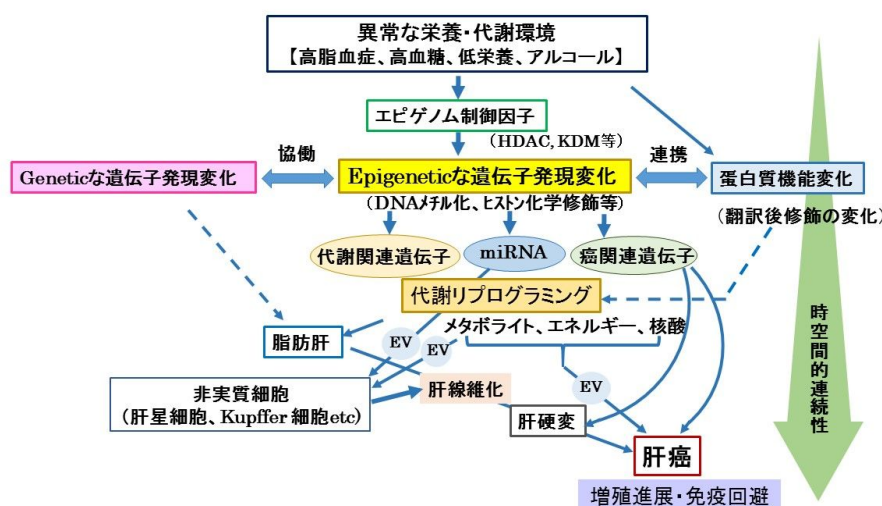
研究分野：消化器内科学

キーワード：エピゲノム制御 栄養・代謝環境 酸化ストレス 小胞体ストレス 脂肪肝 STC2 LSD2

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(以下、肝癌)の発癌増殖進展には、30 個のドライバー遺伝子をはじめとした genetic な遺伝子変異に加え、後天的因子による epigenetic な遺伝子変化が関与している。とりわけ肥満、糖尿病、飲酒を背景とした非 B 非 C 型肝硬変・肝癌では、異常な栄養・代謝環境が後天的因子としてエピゲノム制御を変化させ、肝発癌・増殖進展に時空間的に関与する可能性がある(図)。



- 一方、癌細胞がその生物学的特性を發揮し増殖進展するためには、十分なエネルギーと蛋白質、脂質、核酸など高分子化合物の確保が必須である。それを支えるために癌細胞では細胞環境に適応しつつ、糖代謝、脂質代謝、アミノ酸代謝、エネルギー代謝で代謝リプログラミングが行われている (Cell Death & Disease 2012, Frontiers in Immunology 2016)。
- 最近注目されているニュートリゲノミクスでは、栄養・代謝物と遺伝子発現との相互作用が示されている。実際に異常な栄養・代謝環境は DNA メチル化、ヒストンのメチル化、アセチル化等のエピゲノム制御による遺伝子発現の変化を介して、メタボリック症候群や発癌進展に関係する。このようなクロマチンを修飾する酵素は栄養由来の代謝物を基質と補酵素として利用するため、エピゲノム制御は、生来、栄養状態や代謝状況に大きな影響を受けることが予想される。
- 先行研究では、高脂肪食投与マウスにて発現が亢進するエピゲノム制御因子ヒストン脱メチル化酵素である LSD2(Lysine-specific demethylase 2) が、脂肪代謝関連遺伝子の発現を制御して肝細胞への脂肪酸の取り込みを抑え、脂肪毒性による肝細胞障害の回避に働くことを報告した (doi: 10.1128 /MCB. 01404-14.)。

## 2. 研究の目的

異常な栄養・代謝環境が、いかなるエピゲノム制御を介して代謝プログラミングを誘導し肝発癌や増殖進展に寄与するかを、肝細胞株や肝癌細胞を対象に、遺伝子発現の網羅的解析、翻訳後修飾による蛋白質機能解析ならびに代謝産物メタローム解析を融合的に行い、最先端バイオインフォマティクスを導入したマルチオミクス解析を用いて明らかにする。

## 3. 研究の方法

まず、脂肪代謝関連遺伝子の発現を制御するエピゲノム制御因子の1つであるヒストン脱メチル化酵素 LSD2 の発現について、高血糖下での制御機構を解析した。肝癌細胞である HepG2 細胞を対象とした ChIP-seq 解析から、LSD2 遺伝子プロモーターにインスリン抵抗性や酸化ストレスに関連する複数の転写因子が結合し、LSD2 の発現を制御する可能性を見出した。加えて、既に公開されているマイクロアレイのデータから、糖尿病患者の肝組織では LSD2 の発現が高い傾向にあることが明らかである ( $p=0.07$ )。そこでインスリン抵抗性に関する転写因子をノックダウンしたところ、LSD2 の発現は抑制されなかった。一方、酸化ストレスにより活性化される JNK の阻害剤の存在下、あるいは JNK の標的である転写因子 Jun のノックダウンでは、ともに LSD2 の発現が有意に抑制された。このように、高血糖下(あるいはインスリン抵抗性下)においては、酸化ストレスとその下流の転写因子がエピゲノム制御因子 LSD2 の発現を変化させ、肝癌細胞内の脂質代謝を修飾する可能性が示された。

一方、異常な脂質環境が肝癌細胞にいかなる代謝プログラミングをもたらすかを検討するために、通常食ならびに NASH 誘導食にて飼育した NOD-SCID マウスの肝臓に、ヒト肝癌細胞株である HepG2 を移植する Xenograft モデルを作製した。具体的には、4週齢の NOD-SCID マウス( $n=5$ )を用い NASH 誘導食(40% palm oil, 20% fructose, 2% cholesterol 含有)にて給餌し、6週間目の時点(10週齢)でヒト肝癌細胞株 HepG2  $2 \times 10^6$  個をマウス肝臓に直接注入するものであり(以下、NASH群)、その後17週齢の時点で sacrifice した。5週目に ipGTT(腹腔内グルコース負荷試験)を施行したところ、普通食にて食餌したコントロール群( $n=5$ )に比べ NASH 群では明らかに血糖上昇パターンを呈し耐糖能異常が確認された。

ヒト肝癌細胞は両群共に約半数例で注入部位に腫瘍塊を形成していた。両群の腫瘍の比較で変動する遺伝子について遺伝子オンロジー(GO)エンリッチメント解析を行ったところ、NASH 肝に生着した肝癌細胞では、Nrf2 によって誘導されるレドックス制御遺伝子やフェロトーシス関連遺伝子 AKR1C1 の発現が上昇すると共に、スタニオカルシン2(STC2)も増強したが、コレステロール代謝のマスター遺伝子 SREBP2 は低下した。

次にこれら遺伝子の発現制御を *in vitro* で解析した。具体的にはパルミチン酸や Nrf2 誘導剤を添加して HepG2 を培養すると、Nrf2 の下流遺伝子の発現は上昇するものの、STC2 の発現上昇はわずかであった。そこで、種々の酸化ストレス刺激を行ったが、いずれの刺激も STC2 の発現を誘導できなかった。次に小胞体(ER)ストレス誘導剤や ER ストレスの下流にある eIF2 をリン酸化する化合物を添加すると、STC2 遺伝子の発現上昇と SREBP2 の発現低下もたらされ、ER ストレスはコレステロール代謝も変化させることが示された。

STC2 は細胞死抵抗性や化学療法・放射線治療に対する抵抗性を担うことが報告されている。そこで STC2 の肝癌細胞における役割を明らかにするために、HepG2 細胞で STC2 KO 株を作製した。ER ストレス誘導剤添加では STC2 KO 株の細胞増殖が抑制され、STC2 の発現は ER ストレスによる細胞死を抑制することが明らかとなった。

加えて抗癌剤、分子標的治療薬の効果に対する ER ストレスの影響を、HepG2 野生株にて検討したところ、IC50 が上昇し ER ストレスにより治療抵抗性が増強する可能性が示された。

#### **4. 研究成果**

肝臓の異常な栄養・代謝環境は、酸化ストレス、ER ストレスを介して、エピゲノム制御因子による脂質代謝のリプログラミングをもたらすと共に、生体防御系遺伝子やフェロトーシス関連遺伝子、STC2 の発現増強を誘導し、肝発癌・増殖進展の分子基盤の一翼を担うことが明らかになった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 30件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Yoshimaru Y, Nagaoka K, Watanabe T, Sasaki Y, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Randomized phase I/II study of vascular endothelial growth factor receptor peptide vaccines for patients with hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hepatol Res	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） 10.1111/hepr.13995	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 Qin XY, Nagaoka K, Sasaki Y, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Serum MYCN as a predictive biomarker of prognosis and therapeutic response in the prevention of hepatocellular carcinoma recurrence	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Int J cancer	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/ijc.34893	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 Suzuki T, Watanabe T, Tanaka Y, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Serum angiopoietin-2 levels predict the development of hepatocellular carcinoma following hepatitis C virus eradication using direct-acting antiviral agents.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Oncology	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） 10.1159/000536154.	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 T, Hayashi S, Tanaka Y, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 A novel, small anti-HBV compound reduces HBsAg and HBV DNA by destabilizing HBV RNA.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 J Gastroenterol.	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） 10.1007/s00535-023-02070-y	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 Kugiyama N, Watanabe T, Tanaka Y, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinical usefulness of inside stents in anastomotic biliary strictures after liver transplantation.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 DEN Open.	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/deo2.305.	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 Nagura Y, Watanabe T, Tanaka Y, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Serum inducible protein 10 kDa/C-X-C motif chemokine 10 levels predict regression of M2BPGi-based liver fibrosis after hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral agents.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hepato Res	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) 10.1111/hepr.13962	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 Inoue T, Watanabe T, Tanaka Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 Hepatitis B core-related antigen: a novel and promising surrogate biomarker to guide anti-HBV therapy.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clin Mol Hepatol	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) 10.3350/cmh.2022.0434	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 Tokunaga T, Nagaoka K, Watanabe T, Tanaka Y, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Therapeutic Modifications without Discontinuation of Atezolizumab Plus Bevacizumab Therapy Are Associated with Favorable Overall Survival and Time to Progression in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancers	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) 10.3390/cancers15051568.	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 Tsutsui Y, Yamazoe T, Kanto T, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Exercise changes the intrahepatic immune cell profile and inhibits the progression of nonalcoholic steatohepatitis in a mouse model.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hepatol Commun.	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) 10.1097/HC9.0000000000000236.	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 Setoyama H, Yamazoe T, Kanto T et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Dried blood spot-based host genome analysis technique targeting pathological associations with hepatitis B: Development and clinical application in the Cambodian population.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hepatol Res	6. 最初と最後の頁 1147,1155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13949	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 Mori T, Yamazoe T, Kanto T, et al.	4. 巻 6
2. 論文標題 Toll-like receptor 7 agonist, GS-986, is an immune-stimulant inducing follicular helper T cells and expanding HBs antigen-specific B cells in vitro.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Liver Int.	6. 最初と最後の頁 1213,1224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/liv.15568.	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 Yamauchi R, Yamazoe T, Kanto T, et al.	4. 巻 6
2. 論文標題 Serum osteopontin predicts the response to atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J. Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 565,574
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-023-01985-w	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 Mino M, Yamazoe T, Kanto T, et al.	4. 巻 7
2. 論文標題 Effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and pioglitazone on FIB-4 index in metabolic-associated fatty liver disease.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hepatol Res	6. 最初と最後の頁 618,628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13898.	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 Kawai H, Yamazoe T, Kanto T, et al.	4. 巻 4
2. 論文標題 Peripheral-dominant liver fibrosis and tumor distribution in a mouse model of congestive hepatopathy.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hepatol Res.	6. 最初と最後の頁 370,376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13866.	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 Nagaoka K, Wands JR, Huang CK, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Elevated 2-oxoglutarate antagonizes DNA damage responses in cholangiocarcinoma chemotherapy through regulating aspartate beta-hydroxylase.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Lett	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) 10.1016/j.canlet.2023.216493.	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 Narahara S, Watanabe T, Nagaoka K, Sasaki Y, et al.	4. 巻 6
2. 論文標題 Clusterin and Related Scoring Index as Potential Early Predictors of Response to Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hepatology Communications	6. 最初と最後の頁 1198, 1212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1872,	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 Maeda H, Sasaki Y, Maruyama T, et al.	4. 巻 341
2. 論文標題 Nitric oxide facilitates the targeting Kupffer cells of a nano-antioxidant for the treatment of NASH	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Control Release	6. 最初と最後の頁 457, 474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2021.11.039	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 Hino Y, Nagaoka K, Nakao M, et al.	4. 巻 50
2. 論文標題 Mitochondrial stress induces AREG expression and epigenomic remodeling through c-JUN and YAP-mediated enhancer activation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Res.	6. 最初と最後の頁 9765, 9779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkac735	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 T, Hayashi S, Tanaka Y.	4. 巻 14
2. 論文標題 Drug Discovery Study Aimed at a Functional Cure for HBV.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 1393, 1393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v14071393.	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 Suzuki T, Watanabe T, Tanaka Y, et al.	4. 巻 52
2. 論文標題 Serum angiopoietin-2 levels predict regression of Mac-2 binding protein glycosylation isomer-based liver fibrosis after hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral agents.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hepatol Res.	6. 最初と最後の頁 919, 927
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13823.	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 Suzuki T, Watanabe T, Tanaka Y, et al.	4. 巻 57
2. 論文標題 Clinical usefulness of a novel high-sensitivity hepatitis B core-related antigen assay to determine the initiation of treatment for HBV reactivation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 486, 494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-022-01872-w.	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 Hayashi S, Watanabe T, Tanaka Y, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Droplet digital PCR assay provides intrahepatic HBV cccDNA quantification tool for clinical application.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2133,2133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-05882-9	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 Maddipati R, Yamazoe T, Lowe SW, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 MYC levels regulate metastatic heterogeneity in pancreatic adenocarcinoma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Discov.	6. 最初と最後の頁 542, 561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2159-8290.CD-20-1826	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 Tokunaga T, Nagaoka K, Watanabe T, Tanaka M, Tanaka Y, et al.	4. 巻 52
2. 論文標題 Optimal management of lenvatinib therapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma by balancing the therapeutic effect with the relative dose intensity.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hepatol Res	6. 最初と最後の頁 105, 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13720	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 Tokunaga T, Tanaka M, Nagaoka K, Watanabe T, Sasaki Y, et al.	4. 巻 26
2. 論文標題 Modified albumin-bilirubin grade to predict eligibility for second line therapies at progression on sorafenib therapy in hepatocellular carcinoma patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 922,932
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-020-01835-2	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 Arima Y, Nakao M, Watanabe T, Nagaoka K, Yamagata K, Tsujita K, et al.	4. 巻 3
2. 論文標題 Murine neonatal ketogenesis preserves mitochondrial energetics by preventing protein hyperacetylation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nat Metab	6. 最初と最後の頁 196,210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42255-021-00342-6	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 Bai X, Nagaoka K, Wands JR, et al.	4. 巻 73
2. 論文標題 Ten-Eleven Translocation 1 Promotes Malignant Progression of Cholangiocarcinoma With Wild-Type Isocitrate Dehydrogenase 1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 1747,1763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.31486.	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 該当する

1. 著者名 Kawai H, Osawa Y, Yamazoe T, Kanto T, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Sphingosine-1-phosphate promotes tumor development and liver fibrosis in mouse model of congestive hepatopathy	5. 発行年 2021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.32256	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 Osawa Y, Kawai H, Yamazoe T, Kanto T, et al.	4. 巻 5
2. 論文標題 Cluster of Differentiation 44 Promotes Liver Fibrosis and Serves as a Biomarker in Congestive Hepatopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology Communications	6. 最初と最後の頁 1437, 1447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1721	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 NorgardJason RJ, Yamazoe T, Stranger BZ, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Calcium signaling induces a partial EMT	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EMBO 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) 10.15252/embr.202051872	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19件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Nagaoka K, Huang C K., Tanaka Y.
2. 発表標題 TET1-mediated 5-hydroxymethylcytosine is involved in hepatocyte apoptosis in alcoholic liver disease progression.
3. 学会等名 JSH International Liver Conference (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nagaoka K, Watanabe T, Tanaka Y, et al.
2. 発表標題 A Possible diagnostic marker of mitochondrial dysfunction, AREG, is associated with tumor size in hepatocellular carcinoma.
3. 学会等名 APASL Single Topic Conference (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nagaoka K, Watanabe T, Tanaka Y, et al.
2. 発表標題 INTERFERON-RELATED GENE EXPRESSION CHANGES MEDIATED BY ALPHAFETOPROTEIN IN PATIENTS WHO DEVELOPED HEPATOCELLULAR CARCINOMA AFTER HEPATITIS C VIRUS ERADICATION
3. 学会等名 American Association for the Study of Liver Disease, Liver meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長岡克弥、渡邊丈久、田中靖人
2. 発表標題 ミトコンドリア機能不全がもたらすNAFLD肝組織におけるアンフィレグリン発現増加
3. 学会等名 第109回日本消化器病学会総会 シンポジウム13
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長岡克弥、渡邊丈久、田中靖人
2. 発表標題 転写因子・エピゲノム統合解析を用いた肝細胞癌ミトコンドリア機能不全の診断マーカーの同定
3. 学会等名 第59回日本肝臓学会総会パネルディスカッション4
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐々木裕
2. 発表標題 シンポジウム3「栄養代謝性肝疾患のマネジメント-栄養・運動・新規治療・発がんリスク-」特別発言
3. 学会等名 第58回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長岡克弥、ファンチュンクエイ、田中靖人
2. 発表標題 ワークショップ14 「切除不能膵癌・胆道癌の病態解明と治療戦略」 エネルギー代謝補酵素に着目した胆道癌化学療法抵抗性機序の検討
3. 学会等名 第108回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長岡克弥、渡邊丈久、田中靖人、他
2. 発表標題 メタボローム・トランスクリプトーム解析による肝癌分子標的治療薬の耐性獲得機構の研究
3. 学会等名 第58回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長岡克弥、渡邊丈久、田中靖人、他
2. 発表標題 ソラフェニブ耐性肝癌細胞におけるエピゲノム薬による耐性克服
3. 学会等名 第26回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊 丈久、長岡克弥、田中 靖人
2. 発表標題 ワークショップ9 「ウイルス肝炎基礎研究の新たな展開」 網羅的エピゲノム解析を用いたHBV-cccDNAの新規制御配列の同定
3. 学会等名 第108回 日本消化器病学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊 丈久、立山雅邦、田中 靖人
2. 発表標題 シンポジウム1 「ウイルス性肝疾患の完全克服とマネジメント/ HBV-RNAを標的とした新規低分子化合物の開発」
3. 学会等名 第58回 日本肝臓学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊 丈久、林佐奈衣、田中 靖人
2. 発表標題 シンポジウム4 「B型肝炎診療の現状と今後の展開」 HBV-RNA 結合蛋白を介した新規HBV 経口治療薬SAG化合物の作用点
3. 学会等名 第26回 日本肝臓学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊 丈久、猿渡淳二、田中 靖人
2. 発表標題 プロスタグランジン受容体EP4塩基多型のNAFLDリスク評価における有用性
3. 学会等名 第26回 日本肝臓学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山添太土、由雄祥代、考藤達哉
2. 発表標題 ワークショップ1 「ウイルス肝炎研究- ウイルスゲノム・ホストゲノム・免疫」 HBV持続感染者の肝炎増悪期の末梢血単核細胞を用いたシングルセル解析
3. 学会等名 第58回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nagaoka K, Chengcheng Ji, Wands JR, et al.
2. 発表標題 Elevated 2-oxoglutarate antagonizes chemotherapeutic effects in cholangiocarcinoma by targeting DNA damage response signaling pathways.
3. 学会等名 The 72nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長岡克弥、HuangChiung-Kuei、田中靖人
2. 発表標題 肝内胆管癌におけるAspartate -hydroxylase阻害剤とDNA合成阻害剤による相乗的なDNA損傷と抗腫瘍効果の検討
3. 学会等名 第57回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長岡克弥、渡邊丈久、榎原哲史、田中健太郎、徳永堯之、川崎剛、吉丸洋子、瀬戸山博子、立山雅邦、田中基彦、佐々木裕、田中靖人
2. 発表標題 ヒストン修飾酵素LSD2による肝脂質代謝制御と栄養環境対応性の発現変化～NAFLDの病態解明を目指して～
3. 学会等名 第25回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 榎原哲史、渡邊丈久、田中靖人
2. 発表標題 肝細胞癌に対するソラフェニブ・レンパチニブの薬剤選択に有用な血清バイオマーカーの解析
3. 学会等名 第57回 日本肝臓学会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 Narahara S, Watanabe T, Tanaka Y, et al.,
2. 発表標題 Novel serum biomarkers useful for drug selection of sorafenib and lenvatinib for hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 The 72nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	長岡 克弥 (Nagaoka Katsuya)  (00759524)	熊本大学・病院・助教  (17401)	
研究分担者	渡邊 丈久 (Watanabe Takehisa)  (20634843)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・助教  (17401)	
研究分担者	吉村 亮二 (Yoshimura Ryouji)  (20782569)	長崎国際大学・公私立大学の部局等・講師  (37303)	
研究分担者	山添 太士 (Yamazoe Taishi)  (20736219)	国立研究開発法人国立国際医療研究センター・肝炎・免疫研究センター・肝疾患研究部 上級研究員  (82610)	

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