

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 肝炎等克服緊急対策研究事業
(英語) Program for Basic and Clinical Research on Hepatitis

研究開発課題名：(日本語) 非炎症性肝がんに関与する微小環境の解明に基づく病態関連マーカーと治療法の開発

(英語) Exploration and development of diagnostic and therapeutic targets for non-inflammatory liver cancer through focused analyses on tumor microenvironment

研究開発担当者 (日本語) 考藤 達哉

所属 役職 氏名：(英語) Tatsuya Kanto, National Center for Global Health and Medicine, The Research Center for Hepatitis and Immunology, Director General

実施期間：平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) がん関連線維芽細胞と免疫細胞の相互作用の解析

開発課題名：(英語) Investigation on the interaction between cancer-associated fibroblasts and immune cells in the liver

研究開発分担者 (日本語) 考藤 達哉

所属 役職 氏名：(英語) The Research Center for Hepatitis and Immunology, National Center for Global Health and Medicine, Director General, Tatsuya Kanto

分担研究 (日本語) 肝再生、肝線維化機構における非実質細胞の解析

開発課題名：(英語) Investigation on non-parenchymal cells in the regulation of hepatic regeneration and fibrosis in the liver

研究開発分担者 (日本語) 吉住 朋晴

所属 役職 氏名：(英語) Department of Surgery and Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Associate Professor, Tomoharu Yoshizumi

分担研究 (日本語) ヒト切除肝組織を用いた肝癌関連遺伝子および微小環境細胞の役割の解明

開 発 課 題 名 : (英 語) Elucidation of the association between HCC-related genes and micro environmental cells

研究開発分担者 (日本語) 武富 紹信

所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Surgery I, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Professor and Chairman, Akinobu Taketomi

分 担 研 究 (日本語) 癌星細胞をターゲットとした新たな肝臓の治療開発

開 発 課 題 名 : (英 語) Development of new therapy for liver cancer targeted to cancer associated fibroblasts

研究開発分担者 (日本語) 調 憲

所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Gunma University Graduate School of Medicine, Professor, Ken Shirabe

分 担 研 究 (日本語) 非炎症性肝がん発症における免疫抑制性アミノ酸（トリプトファン）代謝関与の検討

開 発 課 題 名 : (英 語) Investigation of participation in metabolism of immunoregulatory amino acid in non-inflammatory liver cancer

研究開発分担者 (日本語) 奥野 海良人

所属 役職 氏名 : (英 語) Faculty of Medical and Health Sciences, Tsukuba International University, Assistant Professor, Alato Okuno

分 担 研 究 (日本語) アミノ酸及び miRNA 測定用半導体センサの開発

開 発 課 題 名 : (英 語) Development of diagnostic CMOS sensor for micro RNA and amino acid

研究開発分担者 (日本語) 吉見 立也

所属 役職 氏名 : (英 語) National Center for Geriatrics and Gerontology, Laboratory for Radiation Safety, Visiting Researcher, Tatsuya Yoshimi

分 担 研 究 (日本語) 腸管免疫と肝免疫、プロバイオティクスによる制御法の開発

開 発 課 題 名 : (英 語) Regulation of liver disease by probiotics and intestinal immunity

研究開発分担者 (日本語) 辻 典子

所属 役職 氏名 : (英 語) Biomedical Research Institute, Immune Homeostasis Lab, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Chief Senior Researcher, Noriko M Tsuji

分 担 研 究 (日本語) 線維芽細胞、免疫細胞のエピジェネティックス解析、オミクス解析

開 発 課 題 名 : (英 語) Omics analysis, centered on epigenome analysis, in fibroblasts and immune cells

研究開発分担者 (日本語) 金井 弥栄

所属 役職 氏名 : (英 語) Division of Molecular Pathology, National Cancer Center Research Institute, Chief, Yae Kanai

分 担 研 究 (日本語) 非炎症性肝がん患者を対象とした網羅的免疫プロファイルの解析

開 発 課 題 名 : (英 語) Immuno-profiling of non-inflammatory liver cancer patient

研究開発分担者 (日本語) 河上 裕

所属 役職 氏名 : (英 語) Keio University School of Medicine, Professor, Yutaka Kawakami

分 担 研 究 (日本語) 単一細胞ゲノム解析技術の開発、バイオバンク検体の運用

開 発 課 題 名 : (英 語) Analysis of tumor microenvironment through single-cell RNA-seq using Bio-Bank samples

研究開発分担者 (日本語) 杉山 真也

所属 役職 氏名 : (英 語) Genome Medical Science Project, National Center for Global Health and Medicine, Senior Researcher, Masaya Sugiyama

分 担 研 究 (日本語) 肝細胞アポトーシスとオートファジー、DAMP と肝がん発症機序の解析

開 発 課 題 名 : (英 語) Analysis of effect of hepatocyte apoptosis, autophagy and DAMPs on mechanisms of liver carcinogenesis

研究開発分担者 (日本語) 竹原 徹郎

所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka University Graduate School of Medicine, Professor, Tetsuo Takehara

分 担 研 究 (日本語) 肝疾患における脱ユビキチン化酵素の関与の検討

開 発 課 題 名 : (英 語) Involvement of de-ubiquitinating enzymes in development of liver diseases

研究開発分担者 (日本語) 岡本 徹

所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Molecular Virology, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Toru Okamoto

分 担 研 究 (日本語) 線維化モデルマウスでの微小環境関連細胞と発がん機構の解明

開 発 課 題 名 : (英 語) Investigation on the mechanism of hepatocarcinogenesis in microenvironment in the liver of fibrogenesis mice

II. 成果の概要 (総括研究報告)

近年、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH)、アルコール性肝硬変、糖尿病患者からの肝がんは増加している。これらの「非炎症性 (微小炎症性) 肝がん」は、リスク因子や病態進展因子が明らかではないため、有効な対策が存在しないのが現状である。がん細胞の近傍に存在する線維芽細胞 (CAF) や、血管前駆細胞、免疫細胞などは、微小環境を形成し、がん細胞の増殖に重要な役割を果たしている。本研究班では、今後の肝がんの主因となる「非炎症性肝がん」の病態を、がん微小環境と腸管免疫の観点から解明し、それを通して発がんリスク因子の同定、診断マーカー・治療標的の探索と制御方法の開発を目標とする。

今年度本研究班は、①肝がん微小環境解析技術基盤の確立と癌関連線維芽細胞 (CAF) 関連遺伝子の探索、②肝微小環境における肝線維化・肝発がん機序の解析、③ハイスループット miRNA 検出系の開発、を柱に研究を展開した。

肝がん微小環境解析技術基盤の確立と CAF 関連遺伝子の探索

- ヒト肝切除組織から CAF を効率良く分離培養する技術基盤を確立し、CAF 機能関連遺伝子候補を同定した (考藤)。初代培養肝細胞の樹立法を開発した (武富)。
- CAF と免疫細胞、がん細胞との共培養系を用いて、肝臓 CAF の生物活性を評価する系を確立した (考藤、吉住)。CAF 活性を制御する化合物等のスクリーニングを実施した (調)。
- 単一細胞分離技術を確立し、肝がん CAF 単一細胞網羅的遺伝子発現解析 (scRNA-seq) を実施し、CAF 関連遺伝子群を同定した (杉山)。
- がん細胞のエピゲノム解析技術基盤 (網羅的メチル化 DNA 解析) を確立した。NASH 特異的 DNA メチル化異常が発現に関与するヒストン H3K36 メチルトランスフェラーゼ *WHSC1* 等が、NASH 由来肝細胞がんの治療標的候補であることを示した (金井)。

肝微小環境における肝線維化・肝発がん機序の解析

- 肝がん切除組織を用いて、微小環境に存在する免疫細胞の profile を解析し、肝がん病態と免疫環境との関連性を検討した (河上)。
- NASH モデルマウス (高脂肪食/STAM)、肝細胞アポトーシス誘導マウス、転移性肝癌マウス等を用いて、アミノ酸代謝酵素 (IDO)、Probiotics による腸管免疫制御、腸内細菌叢 (16SrRNA)、肝細胞ミトコンドリア障害、 β カテニン制御などが肝炎、肝線維化、癌治療に与える影響を解析した (奥野、辻、竹原、木村)。
- 特定の脱ユビキチン化酵素が高脂肪食によって誘導される脂肪肝発症に関与することを明らかにした (岡本)

ハイスループット miRNA 検出系の開発

- 患者血清中に存在する Exosome 内包 miRNA を遺伝子増幅なしで検出する系の開発を進めて

いる（吉見）。

本研究班の成果により、非炎症性（微小炎症性）肝がんの高リスク群の絞り込みと、その対策が可能となれば、効果的かつ医療経済的にも効率的な診療体系の確立に繋がる。

In Japan, increasing trend is obvious in non-viral hepatocellular carcinoma (HCC), including non-alcoholic steatohepatitis (NASH), alcoholic or diabetic liver cirrhosis. Such non-viral HCC are characterized as liver cancer accompanied with lessor degree of liver inflammation compared to viral HCC. Risk factors or driving force in such “minimal inflammatory HCC” has yet to be clarified, thus hampering effective strategies for the prevention and treatment against such entity. Tumor microenvironment (TME), consisting of cancer-associated fibroblasts (CAF), precursors of angiogenesis or immune cells, has been drawing much research attention for the understanding of pathogenesis of various cancers. In this research project, we aim to clarify the interaction of various cellular components in TME and sought to determine the therapeutic targets or diagnostic biomarkers for the prevention or control of non-viral HCC.

In this fiscal year 2016, we performed research projects according to the following pillar purposes.

1) Establishment of primary cells from TME and exploration of CAF-related genes

- We established methods of harvesting primary cells from the resected liver and maintaining CAF ex vivo. Using this system, we identified various CAF-related genes by comprehensive gene analysis (Dr. Kanto). We established methods of maintaining primary hepatocytes (Dr. Taketomi).
- We established a co-culture system consisting of CAF, immune cells and hepatoma cells for the functional analysis of CAF (Drs. Kanto and Yoshizumi). By using this system, we screened inhibitors against CAF from chemical and biomaterial compound libraries (Dr. Shirabe).
- We established a single cell picking system for RNA sequencing (scRNA-seq). We identified CAF-related genes from the diseased liver on a scRNA-seq platform (Dr. Sugiyama).
- We performed genome-wide DNA methylation analysis on liver tissue samples, and showed that DNA methylation alterations are already present even at the precancerous NASH stage. Among the genes showing the NASH-specific DNA methylation alterations, candidate therapeutic targets for NASH-related HCC are histone H3 lysine 36 (K36) methyl-transferase *WHSC*, which reportedly participates in carcinogenesis via activation of Wnt oncogenic pathway (Dr. Kanai).

2) Investigation of the mechanisms in fibrogenesis and carcinogenesis in the liver TME

- We examined the expression of 11 immune-related genes on 10 samples each of HBV-, HCV- or Non-B, Non-C-HCC (kindly provided from Dr. Taketomi). By clustering analysis, we revealed a specific expression pattern of immune-related genes in HCC with regard to their etiology (Dr. Kawakami).
- We examined pathogenesis of liver fibrosis and hepato-carcinogenesis in various mice models, such as STAM/NASH, hepatocyte-specific apoptosis and metastatic cancer. We examined whether tryptophan-catabolizing enzyme (IDO), probiotics, microbiota, mitochondria damage or beta-catenin are involved or not in the expressed phenotypes of mice (Drs. Okuno, Tsuji, Takehara and Kimura).
- We showed that DUB1 could be a target proteins not only to HCV induced liver diseases but also non-viral liver diseases such as NASH. To evaluate DUB1 as a therapeutic target against liver diseases, we designed anti-sense oligos (ASO) to suppress DUB1 expression (Dr. Okamoto).

3) Development of high-throughput assay system for circulating miRNA

- We have been developing miRNA detection system using a ultrasensitive semiconductor sensor. We tried to bind the cDNA on the sensor using a silane coupling reagent for the miRNA detection. Renovated approach is underway (Dr. Yoshimi).

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）

1. Kumagai E, Mano Y, Yoshio S, Shoji H, Sugiyama M, Korenaga M, Ishida T, Arai T, Itokawa N, Atsukawa M, Hyogo H, Chayama K, Ohashi T, Ito K, Yoneda M, Kawaguchi T, Torimura T, Nozaki Y, Watanabe S, Mizokami M, **Kanto T***. Serum YKL-40 as a marker of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*. 2016 Oct 14;6:35282. doi: 10.1038/srep35282.
2. Sugiyama M, **Kanto T***. Dual blockade of hepatitis C virus entry at a gatekeeper of hepatocytes: Not only a preventive, but also therapeutic target of claudin 1. *Hepatology*. 2016 Sep;64(3):979-82.
3. Shoji H, Yoshio S, Mano Y, Kumagai E, Sugiyama M, Korenaga M, Arai T, Itokawa N, Atsukawa M, Aikata H, Hyogo H, Chayama K, Ohashi T, Ito K, Yoneda M, Nozaki Y, Kawaguchi T, Torimura T, Abe M, Hiasa Y, Kamiyama T, Fukai M, Taketomi A, Mizokami M, **Kanto T***. Interleukin-34 as a fibroblast-derived marker of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*. 2016 Jul 1;6:28814. doi: 10.1038/srep28814.
4. Ueyama, M., Nishida, N., Korenaga, M., Korenaga, K., Kumagai, E., Yanai, H., Adachi, H., Katsuyama, H., Moriyama, S., Hamasaki, H., Sako, A., Sugiyama, M., Aoki, Y., Imamura, M., Murata, K., Masaki, N., Kawaguchi, T., Torimura, T., Hyogo, H., Aikata, H., Ito, K., Sumida, Y., Kanazawa, A., Watada, H., Okamoto, K., Honda, K., Kon, K., **Kanto, T.**, Mizokami, M., and Watanabe, S. The impact of PNPLA3 and JAZF1 on hepatocellular carcinoma in non-viral hepatitis patients with type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol* 51, 370-379, 2016
5. Bekki Y, Yoshizumi T, Shimoda S, Itoh S, Harimoto N, Ikegami T, Kuno A, Narimatsu H, Shirabe K, Maehara Y. *J Gastroenterol and Hepatology*. 2016, Epub ahead of print
6. **Taketomi A**. Development and future directions of antiangiogenic therapy in hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2016 Apr;21(2):205.
7. **Taketomi A**. Clinical trials of antiangiogenic therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2016 Apr;21(2):213-8.
8. Nishida N, Ohashi J, Khor SS, Sugiyama M, Tsuchiura T, Sawai H, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsushashi H, Yokosuka O, Koike K, Kurosaki M, Izumi N, Korenaga M, Kang JH, Tanaka E, **Taketomi A**, Eguchi Y, Sakamoto N, Yamamoto K, Tamori A, Sakaida I, Hige S, Itoh Y, Mochida S, Mita E, Takikawa Y, Ide T, Hiasa Y, Kojima H, Yamamoto K, Nakamura M, Saji H, Sasazuki T, Kanto T, Tokunaga K, Mizokami M. Understanding of HLA-conferred susceptibility to chronic hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis. *Sci Rep*. 2016 Apr 19;6:24767.
9. Fukai M, Kobayashi N, Ishikawa T, Wakayama K, Shimada S, Umemoto K, Ohtani S, Fujiyoshi

- M, Yamashita K, Shimamura T, **Taketomi A**. 14-3-3 ζ -mediated stimulation of oxidative phosphorylation exacerbates oxidative damage under hypothermic oxygenated conditions in human renal tubular cells (HK-2). *Transplant Proc*. 2016 May;48(4):1288-91.
10. Tsunematsu S, Suda G, Yamasaki K, Kimura M, Takaaki I, Umemura M, Ito J, Sato F, Nakai M, Sho T, Morikawa K, Ogawa K, Kamiyama T, **Taketomi A**, Sakamoto N. Combination of neutrophil-to-lymphocyte ratio and early des- γ -carboxyprothrombin change ratio as a useful predictor of treatment response for hepatic arterial infusion chemotherapy against advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2016 Jul 16.
 11. Orimo T, Kamiyama T, Yokoo H, Wakayama K, Shimada S, Tsuruga Y, Kamachi H, **Taketomi A**. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus, including cases with obstructive jaundice. *Ann Surg Oncol*. 2016 Aug;23(8):2627-34.
 12. Yokoo H, Miyata H, Konno H, **Taketomi A**, Kakisaka T, Hirahara N, Wakabayashi G, Gotoh M, Mori M. Models predicting the risks of six life-threatening morbidities and bile leakage in 14,970 hepatectomy patients registered in the National Clinical Database of Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Dec;95(49):e5466.
 13. Shimada S, Wakayama K, Fukai M, Shimamura T, Ishikawa T, Fukumori D, Shibata M, Yamashita K, Kimura T, Todo S, Ohsawa I, **Taketomi A**. Hydrogen gas ameliorates hepatic reperfusion injury after prolonged cold preservation in isolated perfused rat liver. *Artif Organs*. 2016 Dec;40(12):1128-1136.
 14. Takada Y, Kaido T, Shirabe K, Nagano H, Egawa H, Sugawara Y, **Taketomi A**, Takahara T, Wakabayashi G, Nakanishi C, Kawagishi N, Kenjo A, Gotoh M, Toyoki Y, Hakamada K, Ohtsuka M, Akamatsu N, Kokudo N, Takeda K, Endo I, Takamura H, Okajima H, Wada H, Kubo S, Kuramitsu K, Ku Y, Ishiyama K, Ohdan H, Ito E, Maehara Y, Honda M, Inomata Y, Furukawa H, Uemoto S, Yamaue H, Miyazaki M, Takada T; LTx-PET study group of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery and the Japanese Liver Transplantation Society. Significance of preoperative fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in prediction of tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma patients: a Japanese multicenter study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2017 Jan;24(1):49-57
 15. Wakayama K, Kamiyama T, Yokoo H, Orimo T, Shimada S, Einama T, Kamachi H, **Taketomi A**. Huge hepatocellular carcinoma greater than 10 cm in diameter worsens prognosis by causing distant recurrence after curative resection. *J Surg Oncol*. 2017 Feb 13.
 16. Shimada S, Kamiyama T, Yokoo H, Orimo T, Wakayama K, Einama T, Kakisaka T, Kamachi H, **Taketomi A**. Clinicopathological Characteristics of Hepatocellular Carcinoma with Microscopic Portal Venous Invasion and the Role of Anatomical Liver Resection in These Cases. *World J Surg*. 2017 Mar 7. [Epub ahead of print]
 17. 辻 典子 腸内細菌による炎症制御機構. アレルギーの臨床. 2016, 36, 27-31
 18. Adachi T, Kakuta S, Aihara Y, Kamiya T, Osakabe N, Hasato N, Miyawaki A, Yoshikawa S, Usami T, Karasuyama H, Kimoto H, Hirayama K, Watanabe Y, **Tsuji NM**. Visualization of Probiotic-Mediated Ca²⁺ Signaling in Intestinal Epithelial Cells In Vivo. *Frontiers in Immunology*. 2016, 7, article 601. doi: 10.3389/fimmu.2016.00601

19. 辻 典子, 平山和宏, 安達貴弘. 乳酸菌と免疫恒常性に関する研究. 炎症と免疫. 2017, 25 1, 34-41.
20. **Tsuji NM**, Watanabe Y, Kamiya T, Makino S, Kano H. Improvement of intestinal immune cell function by Lactic Acid Bacteria for dairy products. **Microorganisms**. 2016 Dec 23(1). pii: E1. doi: 10.3390/microorganisms5010001.
21. Kuramoto J, Arai E, Tian Y, Funahashi N, Hiramoto M, Nammo T, Nozaki Y, Takahashi Y, Ito N, Shibuya A, Ojima H, Sukeda A, Seki Y, Kasama K, Yasuda K, **Kanai Y**. Genome-wide DNA methylation analysis during non-alcoholic steatohepatitis-related multistage hepatocarcinogenesis: comparison with hepatitis virus-related carcinogenesis. **Carcinogenesis** 38: 261–270, 2017.
22. Ohara K, Arai E, Takahashi Y, Ito N, Shibuya A, Tsuta K, Kushima R, Tsuda H, Ojima H, Fujimoto H, Watanabe SI, Katai H, Kinoshita T, Shibata T, Kohno T, **Kanai Y**. Genes involved in development and differentiation are commonly methylated in cancers derived from multiple organs: A single-institutional methylome analysis using 1007 tissue specimens. **Carcinogenesis** 38: 241–251, 2017.
23. Yanagita T, Murata Y, Tanaka D, Motegi SI, Arai E, Daniwijaya EW, Hazama D, Washio K, Saito Y, Kotani T, Ohnishi H, Oldenborg PA, Garcia NV, Miyasaka M, Ishikawa O, **Kanai Y**, Komori T, Matozaki T. Anti-SIRP α antibodies as a potential new tool for cancer immunotherapy. **JCI Insight** 2: e89140, 2017.
24. Nakaoka T, Saito Y, Shimamoto Y, Muramatsu T, Kimura M, **Kanai Y**, Saito H. Cluster microRNAs miR-194 and miR-215 suppress the tumorigenicity of intestinal tumor organoids. **Cancer Sci**, 2017.
25. Shimoda M, Yoshida H, Mizuno S, Hirozane T, Horiuchi K, Yoshino Y, Hara H, **Kanai Y**, Inoue S, Ishijima M, Okada Y. Hyaluronan-binding protein involved in hyaluronan depolymerization controls endochondral ossification through hyaluronan metabolism. **Am J Pathol**, 2017.
26. Shirasawa H, Matsumura N, Shimoda M, Oki S, Yoda M, Tohmonda T, **Kanai Y**, Matsumoto M, Nakamura M, Horiuchi K. Inhibition of PDGFR signaling prevents muscular fatty infiltration after rotator cuff tear in mice. **Sci Rep**, 2017.
27. Saito K, Arai E, Maekawa K, Ishikawa M, Fujimoto H, Taguchi R, Matsumoto K, **Kanai Y**, Saito Y. Lipidomic Signatures and Associated Transcriptomic Profiles of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. **Sci Rep** 6: 28932, 2016.
28. Hori S, Shimada K, Ino Y, Oguro S, Esaki M, Nara S, Kishi Y, Kosuge T, Hattori Y, Sukeda A, Kitagawa Y, **Kanai Y**, Hiraoka N. Macroscopic features predict outcome in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. **Virchows Arch** 469: 621-634, 2016.
29. Kamino H, Nakamura Y, Tsuneki M, Sano H, Miyamoto Y, Kitamura N, Futamura M, **Kanai Y**, Taniguchi H, Shida D, Kanemitsu Y, Moriya Y, Yoshida K, Arakawa H. Mieap-regulated mitochondrial quality control is frequently inactivated in human colorectal cancer. **Oncogenesis** 4: e181, 2016.
30. Kanemoto K, Fukuta K, Kawai N, Tozawa K, Ochiai M, Okamoto K, Ohnami S, Sakamoto H, Yoshida T, **Kanai Y**, Katoh M, Yasui T, Kohri K, Kakizoe T, Nakagama H. Genomic landscape of

experimental bladder cancer in rodents and its application to human bladder cancer: Gene amplification and potential overexpression of Cyp2a5/CYP2A6 are associated with the invasive phenotype. **PLoS One** 11: e0167374, 2016.

31. Ohtomo-Oda R, Komatsu S, Mori T, Sekine S, Hirajima S, Yoshimoto S, **Kanai Y**, Otsuji E, Ikeda E, Tsuda H. SMYD2 overexpression is associated with tumor cell proliferation and a worse outcome in human papillomavirus-unrelated nonmultiple head and neck carcinomas. **Hum Pathol** 49: 145-155, 2016.
32. Hirozane T, Tohmonda T, Yoda M, Shimoda M, **Kanai Y**, Matsumoto M, Morioka H, Nakamura M, Horiuchi K. Conditional abrogation of Atm in osteoclasts extends osteoclast lifespan and results in reduced bone mass. **Sci Rep** 6: 34426, 2016.
33. Hayashi T, Kawano M, Ichimura T, Ida K, Ando H, Zharhary D, **Kanai Y**, Aburatani H, Tonegawa S, Shiozawa T, Yaegashi N, Konishi I. Molecular Pathology and Novel Clinical Therapy for Uterine Leiomyosarcoma. **Anticancer Res** 36: 4997-5007, 2016.
34. Aizawa S, **Okamoto T (Co-first)**, Sugiyama Y, Kouwaki T, Ito A, Suzuki T, Ono C, Fukuhara T, Yamamoto M, Okochi M, Hiraga, M, Imamura M, Chayama K, Suzuki R, Shoji I, Moriishi K, Moriya K, Koike K, Matsuura Y. TRC8-dependent degradation of hepatitis C virus immature core protein regulates viral propagation and pathogenesis. **Nat Commun.** 7: 11379 (2016)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Activated fibroblasts recovered from the cirrhotic liver provides malignancy-prone phenotypes to cancer cells and macrophages: comparable capacity with cancer-associated fibroblasts in hepatocellular carcinoma. Mano Y, Yoshio S, Shoji H, Sugiyama M, Osawa Y, Kimura K, Shirabe K, Maehara Y, Mizokami M and **Kanto T**. (oral) EASL The International Liver Congress 2016. Barcelona, Spain. 2016.04.14-19. (国外)
2. Activated fibroblasts recovered from cancer tissue and cirrhotic liver are primed to exert malignancy prone functions. Mano Y, Yoshio S, Shoji H, Sugiyama M, Doi H, Osawa Y, Kimura K, Yoshizumi T, Shirabe K, Maehara Y, Mizokami M, **Kanto T**. (oral, Young Investigator Award) JSH 23th Single Topic Conference. Kanazawa, Japan. 2016.09.22-23. (国内)
3. Pro-angiogenic Tie2-expressing monocytes/TEMs as a biomarker of the response to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Shoji H, Yoshio S, Mano Y, Kumagai E, Doi H, Sugiyama M, Osawa Y, Kimura K, Arai T, Itokawa N, Atsukawa M, Fukai M, Taketomi A, Mizokami M and **Kanto T**. (Poster) Japan Society of Hepatology, Single Topic Conference, Hepatocellular carcinoma. September, 2016, Kanazawa, Japan. (国内)
4. Critical roles of bone morphogenetic protein 4 in cirrhotic and cancer-associated fibroblasts that regulates cellular senescence and cancer-supportive phenotype in the human liver. Mano Y, Yoshio S, Shoji H, Sugiyama M, Doi H, Okamoto T, Osawa Y, Kimura K, Yoshizumi T, Shirabe K, Maehara Y, Mizokami M, **Kanto T**. (oral) AASLD The Liver Meeting 2016. Boston, USA. 2016.11.11-15. (国外)
5. Serum YKL-40 as a marker of liver fibrosis and hepatocellular carcinoma in patients with non-

- alcoholic fatty liver disease. Mano Y, Kumagai E, Yoshio S, Shoji H, Sugiyama M, Korenaga M, Arai T, Itokawa N, Atsukawa M, Hyogo H, Chayama K, Ohash Ti, Ito K, Yoneda M, Kawaguchi T, Torimura T, Nozaki Y, Mizokami M, and **Kanto T**. (poster) AASLD The Liver Meeting 2016. Boston, USA. 2016.11.11-15. (国外)
6. Interleukin-34 as a fibroblast-derived marker of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Shoji H, Yoshio S, Mano Y, Kumagai E, Doi H, Sugiyama M, Korenaga M, Arai T, Itokawa N, Atsukawa M, Aikata H, Hyogo H, Chayama K, Ohashi T, Ito K, Yoneda M, Nozaki Y, Kawaguchi T, Torimura T, Abe M, Hiasa Y, Fukai M, Kamiyama T, Taketomi A, Mizokami M and **Kanto T**. (poster) The Liver Meeting 2016: The 67th Annual Meeting of AASLD. Boston, U.S.A, November, 2016. (国外)
 7. 新たな肝星細胞のバイオマーカーWFA(+)-M2BPの肝線維化進展における役割の解明. 別城悠樹、王欽林、本村貴志、伊藤心二、原田昇、播本憲史、池上徹、副島雄二、**吉住朋晴**、前原喜彦(口頭) 肝細胞研究会、2016/7/8 (国内)
 8. 脾臓マクロファージ由来 MMP-12 による肝星細胞の活性化の制御. 別城悠樹、下田慎治、今井大祐、木村光一、伊藤心二、播本憲史、池上徹、内山秀昭、**吉住朋晴**、前原喜彦(ポスター) 消化器外科学会総会、2016/7/15 (国内)
 9. Operative planning for major hepatectomy to prevent liver failure. **Taketomi A**, Tsuruga Y, Shimada S, Wakayama K, Orimo T, Kakisaka T, Yokoo H, Kamachi H, Kamiyama T. (oral) The 28th Meeting of Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery July 2nd, 2016. Osaka, Japan. (国内)
 10. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in Japan. **Taketomi A**.(oral) 7th Japanese-Mongolian International Joint Symposium on Surgical Treatment of Digestive Tract Cancers. August 27th, 2016. Ulaanbaatar, Mongolia. (国外)
 11. Current surgical treatment for hepatocellular carcinoma in Japan. **Taketomi A**. (oral) 4th International Conference of Federation of Asian Clinical Oncology (FACO). September 22th, 2016. Xiamen, China. (国外)
 12. Oral administration of Lactic acid bacteria prevents inflammation and steatosis in a murine model of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and hepatocellular carcinoma (HCC) **辻 典子**, Saiki P, 渡邊要平, 神谷知憲, 木元広実, **考藤達哉** (口頭) 第 16 回国際免疫学会, 2016/8/22 (国外).
 13. "管として生きる"個体の腸内環境と免疫機能について **辻 典子**, 平山和宏, 渡邊要平, 神谷知憲, 藍原祥子, 角田茂, 安達貴弘 (口頭) 第 47 回 消化吸収学会, 2016/11/26 (国内).
 14. プロバイオティクスによる消化管免疫の活性化 **辻 典子** (口頭) 第 7 回 難治疾患共同研究拠点シンポジウム, 2016/11/29 (国内).
 15. 自然免疫シグナルによる腸管からの身体恒常性維持機構 **辻 典子** (口頭) 第 29 回バイオベンチャーフォーラム, 2016/6/23 (国内).
 16. NASH 由来肝発がん過程におけるゲノム網羅的 DNA メチル化解析. 藏本純子, 新井恵吏, 田迎, 平本正樹, 南茂隆生, 高橋順子, 尾島英知, 安田和基, **金井弥栄**. (口頭) 第 75 回日本癌学会学術総会、横浜、2016.10.6 (国内)
 17. 慢性肝疾患の病態進展における肝細胞 DNase II の役割 齋藤義修, 疋田隼人, **竹原徹郎** (口頭)、第 52 回日本肝臓学会総会、2016 年 5 月 (国内)

18. ミトコンドリア DNA の分解異常により引き起こされる慢性肝疾患の進展について 齋藤義修, 疋田隼人, 甲斐優吾, 野崎泰俊, 牧野祐紀, 中堀 輔, 田中聡司, 阪森亮太郎, 平松直樹, 巽 智秀, 竹原徹郎 (ポスター)、第 20 回日本肝臓学会大会 (JDDW2016)、2016 年 11 月 (国内)
19. Deficiency of DNase II in hepatocytes with mitochondrial dysfunction exacerbates hepatocyte necrotic cell death through TLR9-IFN pathway. Saitoh Y, Hikita H, Nozaki Y, Kai Y, Makino Y, Nakabori T, Tanaka S, Shigekawa M, Kodama T, Sakamori R, Tatsumi T, Takehara T. (ポスター) AASLD The Liver Meeting 2016、2016 年 11 月 11 日 (国外)
20. 臨床応用を見据えた肝再生医学・線維化研究の新展開 マウス肝線維化における Wnt/ β -catenin シグナルの関与, 大澤陽介、今村潤、木村公則 (口頭) 第 102 回日本消化器病学会総会、ワークショップ 2 東京、2016 年 4 月 (国内)
21. 肝線維化の分子機構 マウス肝線維化における Wnt/ β -catenin シグナルの関与 大澤陽介、今村潤、木村公則 (口頭) 第 52 回日本肝臓学会総会、ワークショップ 4 東京、2016 年 5 月 (国内)

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. プロバイオティクスによる消化管免疫の活性化と生体恒常性, 辻 典子, 富山大学和漢薬研究所 セミナー, 2017/1/24, 国内.
2. フード・メディシンに基づく腸内分子認識機構と生体恒常性の構築 について 辻 典子, 「健康サポート研究会」・「EBN 研究会」合同勉強会, 2017/1/25, 国内.
3. 小腸からの抗炎症メカニズム, 辻 典子, つくばサイエンスネットワーク第 13 回交流会, 2016/4/9, 国内.

(4) 特許出願