

- 研究課題：1. ヒト肝癌における新たなバイオマーカーの探索的研究
2. 細胆管細胞癌の新たな特性の解析と診断・治療への応用
  3. 非アルコール性脂肪肝炎（NASH）の治療を目指した臨床病理学のおよび実験的研究

所属研究室・研究代表者：医学部病理診断科 病院病理部 笹島ゆう子教授

研究参加者：笹島ゆう子（帝京大学医学部病理診断科、病院病理部）、福里利夫（帝京大学医療共通教育研究センター）、近藤福雄（帝京大学医療技術学部）、高橋芳久（国際医療福祉大学医学部病理学教室）、副島友莉恵（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子病理検査学）が共同研究を行っている。

研究の概要：

#### 1. ヒト肝癌における新たなバイオマーカーの探索的研究

ヒト肝癌における新たなバイオマーカーを見出し、その臨床病理的意義の解析、分子病理的評価、腫瘍の発生・進展における意義を解析する。とりわけ integrin 分子の肝腫瘍における役割に注目している。本年度は、integrin  $\beta$  高発現胆管癌株細胞において、ITGB6 遺伝子ノックアウトが胆管癌細胞の浸潤能を高度に抑制することを示し、さらに RNA-sequencing と RT-PCR 解析により ITGB6 と関連する新たな分子が PODXL2 であることを同定し、IF の高い英文誌に受理された。この分子の肝癌の発生・進展における役割を更に解析中である。

#### 2. 細胆管細胞癌の新たな特性の解析と診断・治療への応用

細胆管細胞癌の新たな特性を見出し、新たな分類の確立と診断・治療への応用を目指す。本年度は、細胆管反応に見られる胆管と細胆管細胞癌を形態計測的および免疫組織化学的に比較・解析し、細胆管細胞癌の前癌病変としての細胆管反応の可能性を検討した。

#### 3. 非アルコール性脂肪肝炎（NASH）の治療を目指した臨床病理学のおよび実験的研究

metabolic syndrome と関連した非アルコール性脂肪肝炎（NASH）の治療に有用な因子を見出す目的で新たな動物モデルを用いて、これまで漢方薬、飲酒、コーヒー成分の影響を解析している。これまでに、アルコールの少量飲酒が NASH に改善効果をもたらす可能性を指摘し、英文誌に報告した。また、コーヒー成分が NASH を増悪させるとの結果が得られ、英文誌に報告した。本年度は、NASH の動物モデルにおける性差の影響とポリアミンの影響を解析している。

2021 年度発表論文

- 1) ITGB6-Knockout Suppresses Cholangiocarcinoma Cell Migration and Invasion with Declining PODXL2 Expression  
Yurie Soejima, Miho Takeuchi, Nao Miyamoto, Motoji Sawabe, Toshio Fukusato  
Int. J. Mol. Sci. 22(12):6303, 2021.
- 2) Application of Immunohistochemistry in the Pathological Diagnosis of Liver Tumors  
Yoshihisa Takahashi, Erdenetsogt Dungubat, Hiroyuki Kusano, Dariimaa Ganbat, Yasuhiko Tomita, Sarandelger Odgerel, Toshio Fukusato  
Int. J. Mol. Sci. 2021, 22(11), 5780
- 3) Steatohepatic hepatocellular carcinoma: imaging findings with clinicopathological correlation  
S. Inui, H. Kondo, Y. Tanahashi, Y. Fukukura, K. Sano, H. Morisaka, K. Saito, F. Kondo, T. Fukusato, S. Furui, H. Oba  
Clin Radiol. 2021 Feb;76(2):160. e15-160. e25.
- 4) Clinicopathological assessment of steatohepatic hepatocellular carcinoma.  
Yamaoka K, Saitoh S, Kinowaki K, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Fukusato T, Kumada H.  
Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2021 Sep 6:101799.
- 5) Current Advanced Studies on Adenomyoma of the Small Intestine.  
Yoshihisa Takahashi, Toshio Fukusato  
Highlights on Medicine and Medical Science Vol. 8, 6 July 2021, Page 121-132
- 6) Advanced Studies on Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist II-Producing Gastric Cancer.  
Highlights on Medicine and Medical Science Vol. 8, 6 July 2021, Page 133-147
- 7) Overview of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease with a Focus on Histology.  
Yoshihisa Takahashi, Toshio Fukusato.  
Highlights on Medicine and Medical Science Vol. 9, 9 July 2021, Page 135-146
- 8) The Importance of Liver Fatty Acid-Binding Protein Downregulation in Hepatocellular Carcinoma.  
Masafumi Inoue, Yoshihisa Takahashi, Takeshi Fujii, Masanobu Kitagawa, Toshio Fukusato.  
Highlights on Medicine and Medical Science Vol. 9, 9 July 2021, Page 116-134
- 9) Histopathological evaluation of steatohepatitis in animal experiments.

Takahashi Y, Dungubat E, Kusano H, Fukusato T

In: Cazarin CBB, ed. Basic Protocols in Foods and Nutrition. New York, NY: Springer Science + Business Media, 2021.

- 10) Application of Immunohistochemistry in the Pathological Diagnosis of Liver Tumors. Yoshihisa Takahashi, Erdenetsogt Dungubat, Hiroyuki Kusano, Dariimaa Ganbat, Yasuhiko Tomita, Sarandelger Odgerel, Toshio Fukusato. Prime Archives in Molecular Sciences: 3rd Edition. Hyderabad, India: Vide Leaf. 2021. Edited by Saeed Tarighi.
- 11) Effects of caffeine and chlorogenic acid on nonalcoholic steatohepatitis in mice induced by choline-deficient, L- amino acid-defined, high-fat diet. Dungubat E, Watabe S, Togashi-Kumagai A, Watanabe M, Kobayashi Y, Harada N, Yamaji R, Fukusato T, Lodon G, Sevjid B, Takahashi Y. In: Zepeda-Carrillo EA, ed. Prime Archives in Nutrition. Hyderabad: Vide Leaf, 2021.

#### 2020 年度発表論文

- 12) Effects of low-ethanol consumption on nonalcoholic steatohepatitis in mice. Yoshihisa Takahashi, Shiori Watabe, Arisa Togashi-Kumagai, Masato Watanabe, Erdenetsogt Dungubat, Hiroyuki Kusano, Yasuyuki Kobayashi, Naoki Harada, Ryoichi Yamaji, Keiichiro Sugimoto, Toshio Fukusato. Alcohol 87: 51-61, 2020
- 13) Effects of Caffeine and Chlorogenic Acid on Nonalcoholic Steatohepatitis in Mice Induced by Choline-Deficient, L-Amino Acid-Defined, High-Fat Diet. Erdenetsogt Dungubat, Shiori Watabe, Arisa Togashi-Kumagai, Masato Watanabe, Yasuyuki Kobayashi, Naoki Harada, Ryoichi Yamaji, Toshio Fukusato, Galtsog Lodon, Badamjav Sevjid and Yoshihisa Takahashi. Nutrients 12(12): 3886, 2020. doi:10.3390/nu12123886