

令和 2 年 5 月 21 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04058

研究課題名(和文) 包括的1細胞遺伝子解析法を用いた自己免疫性肝疾患の病理学的解析

研究課題名(英文) Single cell analysis of autoimmune liver diseases

研究代表者

原田 憲一 (Harada, Kenichi)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：30283112

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：肝組織からの分離された細胞を包括的1細胞遺伝子解析することにより、肝臓を構成する細胞種の同定と機能解析、さらには疾患肝からの解析により病態を形成する細胞集団の特徴を明らかにした。その結果、肝細胞、胆管細胞の上皮細胞のみならず、免疫担当細胞や間葉系細胞の多様性がみられ、肝疾患の病態を形成する細胞種は疾患毎に多彩であり、また疾患を特徴付けるものであった。さらに、従来から肝病理組織でみられる組織所見について細胞集団データから解析し、肝病態を形成する各組織所見の意義について解明することができた。今回の先駆的な解析法により、正常肝および疾患肝における細胞社会の詳細を明らかにすることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

病理診断学は細胞から組織、臓器さらには病態へと形態学的に認識・診断する学問であり、長年の組織学および免疫組織化学的知見の蓄積を基盤とするが、疾患を構成する個々の細胞種の機能や動的評価は不可能である。今回の新規解析法による肝臓病の研究にて、肝組織に出現する組織学的所見と各所見を構成するクローの細胞社会を解析することができ、さらには各肝疾患の病態形成における個々の細胞種の同定及びそれらの意義を明らかにすることができ、各肝疾患に対する新規の治療戦略への一端を担うことができた。

研究成果の概要(英文)：The novel analysis of single cell analysis using human liver tissues revealed the identification and function of each cells composing normal and diseased livers and characterized the cell populations organizing various pathological conditions. Immune cells and mesenchymal cells as well as liver resident epithelial cells (hepatocytes and cholangiocytes) consist of varied cell populations and its heterogeneity could characterize each liver diseases. Moreover, the pathological significance of histological findings found in various hepatobiliary diseases could be clarified from the aspect of the comprehensive gene expression in each constituent cells.

研究分野：病理学 肝臓

キーワード：病理 原発性胆汁性胆管炎 1細胞遺伝子解析 肝疾患

1. 研究開始当初の背景

病因または病態形成に自己免疫や免疫異常の関与が想定されている肝疾患として自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎(PBC)、原発性硬化性胆管炎がある。これら疾患の臨床病理学的鑑別は治療方針の決定に必須であり、さらに非定型例や悪性腫瘍の除外のためにも肝生検が必要不可欠である。しかし、いずれの疾患も壊死炎症性変化や線維化などの非特異的な病変が主体であり、また非定型例、同時性または異時性のオーバーラップも存在することから、病理診断に難渋する症例が多い。その主な原因として、疾患の病因はもとより肝炎(肝細胞炎)、胆管炎などの実質炎に起因する病態が疾患ごとに異なっているにも関わらず、肝炎、胆管炎で出現する細胞障害 細胞変性(または細胞老化) 細胞死にいたる組織学的スペクトラムが疾患ごとで特徴付けられていないこと、また免疫学的標的細胞としての肝細胞や胆管細胞の反応性、特にサイトカインやケモカイン等の液性因子産生による肝内微小環境形成への加担について詳細な研究がなされていないことが挙げられる。現在まで、我々を含めた国内外の肝臓研究者は、アポトーシス、オートファジー、自然免疫などの現象に着目した免疫組織化学的解析や全肝組織を用いた網羅的解析を行ってきたが、疾患を真に特徴付ける分子や組織所見の発見にはいたっておらず、非定型例や治療不応例等に対する臨床病理学的診断および病態の解釈は不明のままである。このような問題を打破すべく、1細胞レベルでの包括的遺伝子解析にて、各種肝胆道系疾患の肝組織内に存在する免疫担当細胞および免疫の標的となる肝細胞、胆管細胞の表現型、機能、免疫に関わる分子の異同を明らかにし、肝組織内の細胞社会について新たな観点から解析する。従来の病理学的研究対象は、全身 臓器連関 各臓器 組織内小器官 細胞 細胞内小器官レベルへと変遷を遂げてきたが、今回の細胞レベルでの包括的 1細胞遺伝子解析は胆管等の組織内小器官レベル~細胞レベルでの網羅的病態解析を可能とするものであり、さらには組織内小器官から全身レベルに反映する血液内バイオマーカーへの発見へと繋がる可能性がある。

2. 研究の目的

自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎等の自己免疫性肝胆道系疾患の病態および非アルコール性脂肪性肝炎、薬物性肝障害で出現する自己免疫現象を攻撃細胞、標的細胞および免疫担当細胞を中心とした肝内微小環境の観点から解析する。具体的には、「1細胞遺伝子解析」と称する画期的な包括的解析と肝臓病理学解析を融合した独自の肝内細胞社会の解析を行う。本法により肝内の構成細胞および発現遺伝子を特性化し、肝胆道系疾患の自己免疫現象の病態解析に加え、診断、予後予測、病勢(活動度)に関する分子病理学的所見や新規バイオマーカーを明らかにし、細胞標的-攻撃因子軸を基盤とした新たな臨床的治療戦略へ展開していくことを目的とする。

3. 研究の方法

原発性胆汁性胆管炎等の肝疾患患者から診断用に採取された肝組織の一部を対象に、細胞分解処理後、生細胞のみを分離し、生存率が80%以上の検体のみをシングルセル解析に供した。シングルセル解析の手法はナノウェルをベースにした橋本らの Nx1-seq の手法¹⁾を使用。シーケンズデータは bowtie2 と Perl custom scripts を用いてマッピング及びアノテーションを行った。マッピングデータに mRNA 配列とペアになったバーコード配列を結合して細胞毎の発現遺伝子をカウントし、シングルセル遺伝子発現データを得た。

データ解析には自施設で生成した肝疾患データに加えてオープンデータを利用した(表1)。疾患間における性状の違いを比較するために、正常肝以外にも胎児肝や肝硬変、肝細胞癌、肝内胆管癌を含むシングルセルデータを解析に用いた。シングルセルデータの解析には R と Rstudio ソフトを使用した。クラスタリング解析後、正規細胞マーカーを用いて、特定の細胞型のクラスターのみを抽出し解析した。

表1：使用したシングルセルデータ一覧

データセット名	データソース	データソースの由来	シングルセル手法	[文献]
PBC_1	自験	原発性胆汁性胆管炎症例1、針生検材料	Nanowell 法, Nx1-seq	—
PBC_2	自験	原発性胆汁性胆管炎症例2、針生検材料	Nanowell法, Nx1-seq	—
NL_1	GSE115469	正常肝：脳死ドナー方形葉（5例）	Droplet法, Chromium single cell platform	[2]
NL_2	GSE124395	正常肝：大腸癌または胆管癌肝内転移（9例）	Nanowell 法, mCEL-Seq2	[3]
NL_3	GSE136103	正常肝：大腸癌転移（5例）	Droplet法, Chromium single cell platform	[4]
NL_4	GSE130473	正常肝：肝移植ドナー（5例）	FACS + Smartseq2	[5]
CH	GSE136103	肝硬変：肝移植レシピエント（5例）	Droplet法, Chromium single cell platform	[4]
FL	GSE130473	胎児肝（5例）	FACS + Smartseq2	[5]
HCC	GSE125449	肝細胞癌（9例）	Droplet 法, Chromium single cell platform	[6]
ICC	GSE125449	肝内胆管癌（10例）	Droplet 法, Chromium single cell platform	[6]

4．研究成果

使用した統合データの内訳

自験例の PBC 症例を含めて解析に使用したシングルセルデータの細胞数は合計 123597 個(内訳：PBC_1 症例 2133 個、PBC_2：1774 個、NL_1:8439 個、NL_2:12601、NL_3:49241 個、CH: 38214 個、NL_4: 451 個、FL：798 個、HCC: 5703 個、ICC:4243 個)。解析データとして得られた細胞種はおよび細胞数は、肝細胞/胆管細胞（15220 個）、NKT 細胞(44626 個)、単球・マクロファージ系細胞(13964 個)、血管内皮細胞(12059 個)、間葉系細胞(4901)となった。

肝細胞/胆管細胞集団の性状

肝細胞・胆管細胞集団には肝細胞集団(Hep)と胆管細胞集団(BEC)以外に、胆管マーカーと Progenitor マーカーと同時に肝細胞マーカーを弱発現する HHyP(Hepatobiliary-hybrid-progenitor population)に相当する集団¹⁾が多くを占めていた。HHyP 内には IGF や MAPFK シグナルを発現するプロジェニターよりの細胞、上皮結合分子や炎症関連の遺伝子を発現する胆管のよりの細胞、TCA サイクルや糖新生等の遺伝子を発現する肝細胞よりの細胞に分けられた。PBC ではプロジェニターよりの HHyP の頻度が高く、BEC の頻度が低い傾向にあった。また、PBC の BEC では CXCL12, CCL2, CXCL8, CXCL2 の強発現が見られ、PBC における胆管減少や炎症動員傾向が示唆された。

非実質細胞集団（NKT 細胞、MP 細胞、血管内皮細胞、間葉系細胞）の性状

免疫担当細胞は T 細胞が Naive like_T cell, Cytotoxic T cell, Dysfunctional T cell, Regulatory T cell(Treg)、NK 細胞が circulating NK と liver resident NK、MP 細胞が Monocyte, Dendritic cells (DC), Scar Associated Macrophage(SAM), Kupffer cell に分類され、データセットを超えて共通する肝の免疫細胞型が同定された。PBC では CH や HCC, ICC と同様に Treg の頻度が高く、Cytotoxic T cell の頻度が低い傾向あり既報の結果とやや相違があったが、IL-1B や Th1 型サイトカイン（IL18、IL12B）の強発現や Treg における抗炎症サイトカインの(IL10)の発現減少を認めた。また、PBC の DC や Monocyte において CCL5, CCL8, CXCL10, CXCL14 等のケモカインの高発現を認めた。免疫調節に重要な免疫チェックポイントに関しては、PBC の Naive_like T cell において共刺激マーカーである CD28 や ICOS(CD278)、TNFRSF(CD134)

の高発現を認めた。要約すると PBC における炎症細胞の刺激および動員環境が示唆された。

血管内皮細胞、間葉系細胞の比較では HCC, ICC における類洞内皮細胞の減少、筋線維芽細胞の増加があったが、PBC では正常肝と同様の細胞構成比や機能を示し、疾患の進行していない状態を反映しているものと考えられた。

対象マーカー（ゾーネーション、KRT7 陽性肝細胞、VIM 陽性胆管細胞）の解析

小葉内の肝細胞の機能の違い（ゾーネーション）や、慢性胆汁うっ滞や肝線維化との関与が示唆されているが意義が不明であった KRT7(ケラチン 7)陽性肝細胞および VIM(ビメンチン)陽性胆管細胞を解析した。ゾーネーションの解析では、既報の zone 1/zone 3 マーカー⁷⁾の発現度スコアを比較することで CH や FL の肝細胞における zone1 への偏りを明らかにした。また、zone1 と zone3 スコアと相関する遺伝子はそれぞれ zone1,zone3 機能に関連する遺伝子であり、単細胞レベルでの肝細胞の機能制御が示された。KRT7 を強発現する肝細胞は PBC や CH で多く見られ、CD24, TACSTD2 などの胆管マーカーや NOTCH や TGFB1 シグナル遺伝子の発現増加を示し、疾患による胆管細胞への形質転換の誘導が示唆された。VIM 陽性胆管細胞の解析では、VIM と相関して発現する遺伝子として MYL12 や TAGLN2, TPM1 などの筋収縮関連遺伝子やマトリックスプロテアーゼである MMP7 などの細胞動態に関与する遺伝子が認められた。EMT 関連遺伝子との相関は明らかではなかったが、VIM 陽性胆管細胞の動的変化の性質が示唆された。

正常胆管・肝細胞における癌細胞集団の性状

癌細胞は由来する正常細胞の形質や機能を保持するという仮説のもとで、肝細胞癌および胆管癌に由来する細胞データを正常細胞データと同時に解析をして正常細胞との比較をした結果、癌細胞においても各正常細胞型の分類を反映することが示された。HCC 肝細胞癌内に胆管細胞型に分類される細胞がある一方で ICC の中に肝細胞型に分類される細胞を認めた。さらに癌の症例によって細胞型の構成比に違いがあり、肝癌における腫瘍内および症例間の不均一性が示された。

5. 参考文献

- 1) Hashimoto S, Tabuchi Y, Yurino H et al. Comprehensive single-cell transcriptome analysis reveals heterogeneity in endometrioid adenocarcinoma tissues. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 14225.
- 2) MacParland SA, Liu JC, Ma XZ et al. Single cell RNA sequencing of human liver reveals distinct intrahepatic macrophage populations. *Nat Commun.* 2018; 9(1):4383.
- 3) Aizarani N, Saviano A, Sagar et al. A human liver cell atlas reveals heterogeneity and epithelial progenitors. *Nature*; 2019; 572(7768): 199–204.
- 4) Ramachandran P, Dobie R, Wilson-Kanamori JR et al. Resolving the fibrotic niche of human liver cirrhosis at single-cell level. *Nature.* 2019; 575(7783): 512–518.
- 5) Segal JM, Kent D, Wesche DJ et al. Single cell analysis of human foetal liver captures the transcriptional profile of hepatobiliary hybrid progenitors. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 3350.
- 6) Ma L, Hernandez MO, Zhao Y et al. Tumor Cell Biodiversity Drives Microenvironmental Reprogramming in Liver Cancer. *Cancer Cell.* 2019; 36(4): 418-430.
- 7) McEnerney L, Duncan K, Bang BR et al. Dual modulation of human hepatic zonation via canonical and non-canonical Wnt pathways. *Exp Mol Med.* 2017; 49(12): e413.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 原田 憲一	4. 巻 76(4)
2. 論文標題 NASH/NAFLDの病理診断の問題点	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 肝胆脾	6. 最初と最後の頁 587-593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 原田 憲一	4. 巻 36(6)
2. 論文標題 肝病変	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 病理と臨床	6. 最初と最後の頁 574-579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 The Japan Autoimmune Hepatitis Study Group (JAIHSG), Kenichi Harada et al.	4. 巻 53(8)
2. 論文標題 Clinical features of autoimmune hepatitis with acute presentation: a Japanese nationwide survey	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 978-988
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Satoshi Matsui, Kenichi Harada, et al.	4. 巻 188(9)
2. 論文標題 Characterization of Peribiliary Gland Constituting Cells Based on Differential Expression of Trophoblast Cell Surface Protein 2 in Biliary Tract	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The American Journal of pathology	6. 最初と最後の頁 2059-2073
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 原田 憲一	4. 巻 76(6)
2. 論文標題 組織学的に慢性経過（非硬変例）を示すAIHの急性憎悪 誘因と病態を含めてー	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 肝胆膵	6. 最初と最後の頁 1071-1077
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 自己免疫性肝炎分科会・原発性胆汁性胆管炎分科会	4. 巻 59(4)
2. 論文標題 改訂自己免疫性肝炎・原発性胆汁性胆管炎診療ガイドライン	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 肝臓	6. 最初と最後の頁 211-216
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 原田 憲一	4. 巻 59(9)
2. 論文標題 急性肝炎期自己免疫性肝炎の病理	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 肝臓	6. 最初と最後の頁 455-465
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 Kazutoshi Yamada, Kenichi Harada et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Serum C16:1n7/C16:0 ratio as a diagnostic marker for nonalcoholic steatohepatitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gastroenterol 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） doi:10.1111/jgh.14654	査読の有無 無
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 Wendi Yan, Kenichi Harada, et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 Expression of endoplasmic reticulum oxidoreductase 1- in cholangiocarcinoma tissues and its effects on the proliferation and migration of cholangiocarcinoma cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Management and Research	6. 最初と最後の頁 6727-6739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Benedetta Terziroli, Kenichi Harada, Shinji Shimoda, Atsushi Tanaka, et al.	4. 巻 105
2. 論文標題 The Challenges of Primary Biliary Cholangitis: What is new and what needs to be done.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Autoimmunity	6. 最初と最後の頁 102328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Atsushi Nanashima, Kenichi Harada, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Planned limited resection of the extrahepatic bile duct in a case of intraductal papillary neoplasm of the bile duct based on preoperative examinations.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin 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) https://doi.org/10.1007	査読の有無 無
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 Nishida N, Harada K, et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 NELFCD and CTSZ loci are associated with jaundice-stage progression in primary biliary cholangitis in the Japanese population.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8071
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038 /s41598-018-26369-6 2018	査読の有無 無
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 原田憲一	4. 巻 35(3)
2. 論文標題 肝腫瘍：病理	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床画像	6. 最初と最後の頁 264-274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 原田憲一、吉村かおり	4. 巻 36(9)
2. 論文標題 脂肪肝・NASHの肝組織診断	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical Practice	6. 最初と最後の頁 1361-1366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 尾崎公美、原田憲一ら	4. 巻 64
2. 論文標題 糖尿病の若年女性に生じた炎症性肝細胞腺腫の1例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床放射線	6. 最初と最後の頁 183-189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 原田憲一	4. 巻 34(5)
2. 論文標題 Lymphoid organとしての肝臓	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床消化器内科	6. 最初と最後の頁 471-480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 原田憲一、吉村かおり	4. 巻 -
2. 論文標題 自己免疫性肝疾患からの肝細胞癌	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 消化器・肝臓内科	6. 最初と最後の頁 537-545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 A, Harada K, et al.,	4. 巻 35(6)
2. 論文標題 Clinicopathological Study of Autoimmune Hepatitis Cases That Were Difficult to Differentiate from Drug-Induced Liver Injury.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Dig Dis.	6. 最初と最後の頁 506-514
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 2017;35(6):506-514.	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 Harada K.	4. 巻 33(12)
2. 論文標題 Sclerosing and obstructive cholangiopathy in biliary atresia: mechanisms and association with biliary innate immunity.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pediatr Surg Int	6. 最初と最後の頁 1243-1248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI 10.1007/ s00383-017-4154-8	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 Harada K, Hiep NC, Ohira H.	4. 巻 47(10)
2. 論文標題 Challenges and difficulties in pathological diagnosis of autoimmune hepatitis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hepatol Res.	6. 最初と最後の頁 963-971.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1111/hepr.12931	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 Kawashima M, Hitomi Y, Aiba Y, Nishida N, Kojima K, Kawai Y, Nakamura H, Tanaka A, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Abe M, Nakao K, Yamagiwa S, Kaneko S, Harada K, et al.	4. 巻 26(3)
2. 論文標題 Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hum Mol Genet.	6. 最初と最後の頁 650-659.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1093/hmg/ddw406.	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 Hiep NC, Harada K, et al.	4. 巻 70(11)
2. 論文標題 Acute presentation of autoimmune hepatitis: a multicentre study with detailed histological evaluation in a large cohort of patients.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Clin Pathol.	6. 最初と最後の頁 961-969
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1136/jclinpath-2016-204271.	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 原田憲一、大内啓史	4. 巻 1(6)
2. 論文標題 原発性胆汁性胆管炎の病理学的特徴	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 消化器・肝臓内科	6. 最初と最後の頁 628-634
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 原田憲一	4. 巻 74(6)
2. 論文標題 AIHの病理	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 肝胆膵	6. 最初と最後の頁 899-906
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 原田憲一	4. 巻 35(3)
2. 論文標題 自己免疫性肝疾患	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 病理と臨床	6. 最初と最後の頁 218-225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 原田憲一 佐藤保則	4. 巻 37(3)
2. 論文標題 自己免疫性肝炎の病理学的特徴	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Modern physician	6. 最初と最後の頁 247-250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

〔学会発表〕 計47件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 原田 憲一
2. 発表標題 特別講演「自己免疫性肝炎: Pathological update」
3. 学会等名 第30回肝臓フォーラム(西部)(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kenichi Harada
2. 発表標題 Autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis: Pathological update
3. 学会等名 Universite Grenoble Alpes hepatology department (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原田 憲一
2. 発表標題 基調講演 「 Lymphoid organとしての肝臓 」
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原田 憲一
2. 発表標題 特別講演 「NASH/NAFLDの病理」
3. 学会等名 第72回千駄木肝カンファレンス（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原田 憲一
2. 発表標題 教育講演 「腫瘍性・非腫瘍性肝胆道疾患の病理 最近の話題」
3. 学会等名 日本病理学会九州沖縄支部学術講演（教育セミナー）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原田 憲一
2. 発表標題 教育講演 「自己免疫性肝炎の病理」
3. 学会等名 久留米大学医学部 大学院特別講義（招待講演）
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Nguyen Canh Hiep, Kenichi Harada, et al.
2 . 発表標題 Classification of intrahepatic cholangio- carcinoma microenvironment based on immune cell and tumor stromal features.
3 . 学会等名 EASL (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Atsushi Tanaka, Kenichi Harada, et al.
2 . 発表標題 Efficacy and safety of E6011, anti-human fractalkine monoclonal antibody, in patients with primary biliary cholangitis with an incomplete response to Ursodeoxycholic acid: a placebo-controlled double-blind comparison phase 2 study.
3 . 学会等名 AASLD The Liver Meeting 2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Shinji Shimoda, Kenichi Harada, et al.
2 . 発表標題 Identification of novel biliary epithelial cells biomarkers in primary biliary cholangitis.
3 . 学会等名 AASLD The Liver Meeting 2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kenichi Harada
2 . 発表標題 An updated view of histopathology
3 . 学会等名 IAN MACKAY MEETING (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 原田憲一
2. 発表標題 2019年度病理診断講習会 系統的：胆道の病理 「Pathology of biliary diseases」
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nguyen Canh Hiep、原田憲一ら.
2. 発表標題 胆管癌の鑑別診断および分類におけるCD239の有用性の検討
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原田憲一
2. 発表標題 自己免疫性肝炎 -最近の知見-
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山村美奈子、原田憲一ら.
2. 発表標題 胆管癌における選択的CDK阻害薬の抗腫瘍効果の検討
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 筒井朱美, 原田憲一ら
2. 発表標題 当院における胆管癌発生危険因子についての検討
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下田慎治, 原田憲一, 中村稔.
2. 発表標題 新たなPBC治療標的分子の同定と治療へのアプローチ
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川田一仁, 城下智, 原田憲一.
2. 発表標題 日本人の原発性胆汁性胆管炎における the UDCA response scoreの有効性の検討
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥村健一朗, 原田憲一ら.
2. 発表標題 構造異型に注目した肝細胞癌のEOB-MRI所見の検討
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北尾梓、原田憲一ら.
2. 発表標題 異型結節、早期肝細胞癌、小型高分化型肝細胞癌の画像所見の検討
3. 学会等名 第55回日本肝癌研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 グエンカーヒエブ、原田憲一ら
2. 発表標題 免疫細胞と腫瘍間質の特徴に基づく肝内胆管癌微小環境の分類
3. 学会等名 第55回日本肝癌研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高村博之、原田憲一ら.
2. 発表標題 混合型肝癌の術式選択において血管造影下CTが有用である
3. 学会等名 第55回日本肝癌研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下田慎治、原田憲一、中村稔.
2. 発表標題 疾患模倣培養系を用いた網羅的遺伝子発現解析とゲノムワイド関連解析 (GWAS) を統合したPBC病態分子メカニズムの解明
3. 学会等名 第56回日本消化器免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋健太、原田憲一ら.
2. 発表標題 シングルセル解析による原発性胆汁性胆管炎の解析
3. 学会等名 第56回日本消化器免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山村美奈子、原田憲一ら.
2. 発表標題 胆管癌におけるCDK発現の意義と選択的CDK阻害薬の抗腫瘍効果についての検討
3. 学会等名 第51回日本臨床分子形態学会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小坂康夫、原田憲一ら.
2. 発表標題 分子病理学的分類に基づいた脂肪を内包する肝細胞癌の画像、臨床病理学的特徴の検討
3. 学会等名 第51回日本臨床分子形態学会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 筒井朱美、原田憲一ら.
2. 発表標題 当院での薬物性肝障害に対する臨床病理学的検討-免疫チェックポイント阻害剤による肝障害に着目して
3. 学会等名 第51回日本臨床分子形態学会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 筒井朱美、高口浩一、原田憲一.
2. 発表標題 急性発症自己免疫性肝炎の臨床病理学的検討 肝細胞型薬物性肝障害との鑑別に注目して
3. 学会等名 JDDW2019 第27回日本消化器関連学会週間
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野上麻子、原田憲一ら.
2. 発表標題 慢性B型肝炎の経過中に古典型HCC様の腫瘤をみとめたが、腫瘍生検結果より Lymphoepithelioma-like cholangiocarcinoma (LEL-CC)と診断した1例
3. 学会等名 第43回日本肝臓学会西部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木戸秀典、原田憲一ら.
2. 発表標題 特徴的な形態変化を呈した若年男性自己免疫性肝炎の一例
3. 学会等名 第43回日本肝臓学会西部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下田慎治、原田憲一、中村稔
2. 発表標題 胆管細胞・免疫細胞から明らかにする原発性胆汁性胆管炎の病態
3. 学会等名 第55回日本消化器免疫学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋健太、原田憲一
2. 発表標題 シングルセル解析による炎症性肝疾患の解析
3. 学会等名 第42回日本肝臓学会東部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 筒井朱美、原田憲一、高口浩一
2. 発表標題 薬物性肝障害に対する臨床病理学的検討 自己免疫性肝炎との鑑別に注目して
3. 学会等名 第22回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大内啓史、原田憲一
2. 発表標題 原発性胆汁性胆管炎の障害胆管における非古典的MHCクラスI発現
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 下田慎治, 河野聡, 原田憲一
2. 発表標題 PBCで鍵となるIFN- γ 産生とUDCA有効性の疾患模倣培養系を用いたメカニズム解析
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 相葉佳洋、原田憲一、伊東正博、他
2. 発表標題 日本人原発性胆汁性胆管炎の疾患感受性遺伝子POU2AF1, PRKCBの役割の検討
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiiep Nguyen Canh , Kenichi Harada.
2. 発表標題 Centrilobular necrosis in acute presentation of autoimmune hepatitis: an involvement of platelets in its mechanism
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiiep NC, Ouchi H, Sato Y, Tsutsui A, Harada K.
2. 発表標題 A cute presentation of autoimmune hepatitis in adults and children: histological Spectrum and features distinguishing it from drug-induced liver injury and acute Viral hepatitis.
3. 学会等名 AASLD The Liver Meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Aiba Y, Ito M, Nakamura H, Komori A , Abiru S, Nagaoka S. Yatsunashi H, Nakamura M, Harada K, et al.
2. 発表標題 Increased expression and altered localization of cathepsin Z is associated with progression to jaundice-stage in primary biliary cholangitis.
3. 学会等名 AASLD The Liver Meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 筒井朱美、常山幸一、原田憲一
2. 発表標題 自己免疫性肝炎と薬物性肝障害に対する臨床病理学的検討
3. 学会等名 第42回日本肝臓学会西部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 原田憲一
2. 発表標題 教育講演 「自己免疫性肝炎の病理」
3. 学会等名 第45回「Liver Disease Working Group(基臨の会)」
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 原田憲一
2. 発表標題 教育講演 「自己免疫性肝疾患のトピック」
3. 学会等名 第125回日本消化器病学会北陸支部例会 第38回教育講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大内啓史、原田憲一
2. 発表標題 原発性胆汁性胆管炎の障害胆管における非古典的HLA発現
3. 学会等名 第49回日本臨床分子形態学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高橋健太、原田憲一
2. 発表標題 原発性胆汁性胆管炎におけるCD68/IgM共陽性細胞の意義
3. 学会等名 第49回日本臨床分子形態学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 原田憲一、佐藤保則
2. 発表標題 急性肝炎様発症を呈した自己免疫性肝炎の病理像
3. 学会等名 第53回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 原田憲一、下田慎治
2. 発表標題 原発性胆汁性胆管炎における胆管細胞の老化と病態形成
3. 学会等名 第17回日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Harada K.
2. 発表標題 Mechanisms of the sclerosing and obstructive cholangiopathy in biliary atresia: Association with biliary innate immunity.
3. 学会等名 第7回胆道閉鎖症仙台国際シンポジウム ISSBAシンポジウム(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 原田憲一
2. 発表標題 硬化性胆管炎の病態と診断
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 赤木忠厚ほか	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 728
3. 書名 カラーアトラス 病理組織の見方と鑑別診断 第6版	

1. 著者名 Nakanuma Y, Harada K, Enomoto K, Nishikawa Y, Shimoda S, Komori A, Miyata N, Baba H, Sugitani A, Takahashi R, Kai K, Moritoki Y, Kikuchi K, Koichi T, Kozaka K, Matsui O, Kondo F, Fukusato T, Kokairin T, Saito K, Soejima Y, Aishima S, et al.	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 212
3. 書名 Pathology of the Bile Duct	

〔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	橋本 真一 (Hashimoto Shinichi)	和歌山県立医科大学・先端医学研究所・教授 (24701)	変更：2020年1月1日（150,000円）金沢大学（0円）和歌山県立医科大学
	(00313099)		