

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 5 月 18 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02884

研究課題名(和文) 腸内細菌叢の異常と肝癌リスクの増大 新しいINASHモデルによる生体防御機構の解明

研究課題名(英文) Intestinal dysbiosis increases the risk of hepatocellular carcinoma - the study for protective mechanism against carcinoma using new animal models

研究代表者

山本 雅一 (Yamamoto, Masakazu)

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：60220498

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：p62・Nrf2遺伝子二重欠失マウスはNASHを発症し、高齢期に肝癌を発症する。高脂肪食摂餌(HFD)のDKOマウスについて、NASHの病変進行と肝癌への影響を検討した。腸内細菌叢のゲノム解析より、HFDは腸内細菌の種多様性(alpha-diversity)を低下させた。肝癌が認められた群では肝のLPS-binding protein発現が増加していた。

p62遺伝子を発現する“組織細胞特異的p62遺伝子レスキューマウス”を作製したが、肝細胞特異的p62レスキューマウスの肝では、線維化が抑制されていた。p62は肝細胞の脂肪酸代謝の修飾を介して、NASHの進展に対して防御的な役割を果たす。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NASHは肝硬変、肝癌へ進行する慢性肝疾患である。しかし、その発症機序は未解明であり、NASH進行および肝癌発生を阻止するための薬物治療も確立していない。本研究は、DKOマウスに高脂肪食を摂餌させヒトNASHおよび肝癌に類似する新規モデルを作製したことにより、NASH-肝発癌のメカニズム解明に貢献すると考えられる。肝細胞のp62がNASHと肝癌に対して防御的な役割を果たすことを見出したことにより、p62が新しいINASHの治療標的となり得る可能性を示した点で、将来的なNASH治療開発のための研究として意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：p62 and Nrf2 double knock-out mice exhibit the development of NASH and hepatocellular carcinoma (HCC) at the senile state. Influence of a high-fat diet (HFD) on the development of liver pathology was investigated. In the genomic analysis, HFD induced the decreased alpha-diversity of intestinal bacteria. The expression levels of LPS-binding protein were higher in the mice with HCC than in those without HCC. To explore the role of p62 in human NASH and HCC, tissue and cell-specific p62 gene rescue mice were generated. p62 in hepatocytes was considered to play a protective role against the development of NASH and HCC. Activation of p62 could be a promising target for the prevention and treatment of NASH and HCC.

研究分野：消化器外科学

キーワード：NASH 肝癌 腸内細菌叢 LPS p62 Nrf2 ゲノム解析 遺伝子改変マウス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

- (1). 我が国では近年、B型肝炎・C型肝炎が病因でない非B非C肝細胞癌(以下肝癌)が増加している。その多くは非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)を背景とする肝癌であると想定されている。肥満や糖尿病がNASHのみならず、肝発癌のリスクを上昇させることが判明している。
- (2). NASHは「細菌性肝炎」と称されている。肝臓は腸管由来の門脈血流により真っ先に栄養される臓器であり、慢性肝疾患の病態は、腸内細菌、細菌菌体成分、細菌代謝産物などの種々の因子により影響を受ける。そのため、生活習慣病や肥満による細菌叢の乱れ(dysbiosis)はNASHからの肝発癌に深く関与すると想定されている。
- (3). 選択的 autophagy 調節因子である *p62* 遺伝子、および酸化ストレス応答の司令塔である転写因子 *Nrf2* 遺伝子の二重欠失(double knockout; DKO)マウス(特許第 6020791号)は、過食肥満、内臓脂肪からの炎症性サイトカイン増加、更に、腸管から吸収される lipopolysaccharide (LPS) の肝流入増加と LPS 感受性の亢進による肝炎病態の蔓延により、通常食の摂餌で脂肪性肝炎を自然発症し、高齢期に約 10%の頻度で肝癌を発症する(*Exp Anim*, 2018)。
- (4). さらに、高脂肪食の摂餌により脂肪性肝炎の硬変化は加速し、肝癌の発症率は 33%へと増加する。これらの知見から、この DKO マウスは、ヒト NASH と NASH-肝癌の臨床病型に類似した新規モデルマウスである。
- (5). DKO マウスの NASH 発症には臓器間の連関が存在する。過食による腸内細菌叢が変化(*p62* 欠失に関連)、これによる LPS の産生増大、腸管のバリア機能低下(*Nrf2* 欠失に関連)、Kupffer 細胞(肝マクロファージ)の LPS に対する貪食能の減弱と過剰な炎症応答反応(*Nrf2* 欠失に関連)が重要な因子であることが明らかになっている。さらに、余剰の LPS は肝星細胞の Toll-like receptor 4 の下流シグナルの活性化により、増殖因子(epiregulin など)の産生増大を誘導し、炎症性肝障害のもとに肝発癌を促進させることが明らかになりつつある。
- (6). 近年の肝癌ゲノム解析では、Keap1-Nrf2 pathway の遺伝子変異頻度が高いことが報告され、抗酸化ストレス性転写因子 *Nrf2* の機能障害の肝発癌への関与が示唆されている。

2. 研究の目的

- (1). DKO マウスに高カロリー食として高脂肪/ショ糖食を 24 週間摂餌させると、NASH 肝病変の進展が加速し、全例に強い肝線維化と高頻度で肝癌が認められることが判明している。DKO マウスにおける腸内細菌叢の異常からの肝発癌の分子機構ならびに *p62* と *Nrf2* による肝発癌に対する生体抑止機構について基礎と臨床医学の両面より解明する。
- (2). DKO マウスをベースに、肝細胞、Kupffer 細胞(肝臓マクロファージ)、脂肪細胞の *Nrf2* および *p62* の組織細胞特異的レスキューマウスを作製し、これらの各レスキューマウスと全身欠失マウスを通常状態、高脂肪食投与による肝発癌促進状態において肝病態の変化と肝発癌の頻度を比較解析し、臓器連関の視点から肝発癌の抑止における細胞組織別の *Nrf2* および *p62* の役割を明らかにする。

3. 研究の方法

マウスは筑波大学生命科学動物資源センターにて、室温 23℃、12 時間ごとの明暗サイクル、水は自由摂取下で飼育し、すべての解析には雄性マウスを使用した。

- (1). 6 週齢の DKO マウスに、通常食(normal chow; NC 群)または、60%高脂肪食(high fat diet; HF 群)を摂餌させ、体重を経時的に測定した。32 週齢(HFD 摂餌 26 週後)のマウスより、血液、肝臓、白色(内臓)脂肪組織(white adipose tissue: WAT)、褐色脂肪組織(brown adipose tissue: BAT)を採取した。
- (2). 肝組織の病理学的評価: 肝組織について HE 染色および sirius red 染色を行い、脂肪性肝炎の脂肪化、炎症、線維化を steatosis activity fibrosis (SAF) score によって評価した。
- (3). 糞便中の腸内細菌叢のゲノム解析
- (4). DKO マウスをベースとした、脂肪細胞特異的 *p62*、または肝細胞特異的 *p62* レスキューマウスの作製: *p62* 遺伝子のイントロンに、*LoxP* 配列で挟まれた転写終結シグナルおよび *polyA* 付加シグナル配列を挿入したノックインマウス(*p62^{KI/KI}*)を作製し、このマウスとの交配により、*p62^{KI/KI}/Nrf2^{-/-}*マウスを得た。このマウスは、全身で *p62* および *Nrf2* 遺伝子が二重欠失しており、NASH を自然発症する。

次に、全身の *p62*、*Nrf2* 遺伝子二重欠損下において、組織特異的に *p62* を発現させる(レスキューする)ために、*p62^{KI/KI}/Nrf2^{-/-}*マウスと組織特異的に *Cre* リコンビナーゼを発現するマウスを交配した。これにより生まれる仔は、*Cre* が発現する組織でのみ *LoxP* で挟まれた転写終結シグナルと *polyA* 付加シグナルが除去されるため、*p62* の発現が組織特異的にレスキューされる。本研究では、脂肪細胞、肝細胞の特異的 *p62* レスキューマウスを作製するために、それぞれ Adipoq-

Cre と Albumin-Cre マウスを用いた (最終遺伝子型は, $p62^{KI/KI:Adipoq-cre/+}/Nrf2^{-/-}$; Adip-res マウス, または, $p62^{KI/KI:Alb-cre/+}/Nrf2^{-/-}$; Hep-res マウス).

(5).これらのレスキューマウスに対しても,(1)と同様に高脂肪食を摂餌させ,(2) 肝組織の NASH 病勢評価,(3) 内臓脂肪病理評価を行い,比較解析した.

4. 研究成果

(1). DKO マウスは 60%HFD 摂餌により重症の NASH と肝癌を発症する:

DKO は NC で肥満を呈すが,HFD 摂餌により更に高度の肥満を呈した (図 1A). HFD 群を腫瘍発生群 (腫瘍群: tumor (+)) と発生しなかった群 (非腫瘍群 (-)) に分けたところ,肥満の程度は差を認めなかった. また,解剖時の体組成は,HFD 摂餌群では内臓脂肪が有意に軽く,萎縮していた.一方,肝は NC 群よりも有意に腫大していた.しかし,腫瘍群と非腫瘍群の間では,差は認められなかった (図 1B).

肝病理では,通常食でも DKO マウスは NASH を発症したが,HFD 摂餌により重症の脂肪性肝炎を発症した.特に,HFD 群では線維化が高度であり,細胞間に網目状に線維の伸び出しが認められ,肝硬変像を呈していた (図 2 下段, Sirius red 染色). また,HFD 摂餌群の 39% に腫瘍形成を認めた.腫瘍は,肝臓から突出するような大型のものが多くを占めた (図 2 右下).病理では,腫瘍内に脂肪滴を含む,大型の核を持つ腫瘍細胞を認め,高分化型肝臓癌と考えられた (図 2 右上). SAF score でも,NC 群と比較して HFD 摂餌群で,脂肪化,炎症,線維化とも有意に高値であった.

(2). 糞便中の腸内細菌叢のゲノム解析:

今回行ったゲノム解析は 16SrRNA PCR サンプル解析であり,16SrRNA の v3-v4 領域を PCR 増幅した産物のシーケンスにより得られた配列をもとに菌叢解析を実施した.解析結果に基づき,単一のサンプルにおける生物種の多様性の違い alpha-diversity 解析,複数のサンプルにおける生物種多様性の違い beta-diversity 解析を実施した.

Alpha-diversity 解析 (observed species) はサンプルに含まれる種の数にシンプルにみたものであるが,NC 群の O 群と比較して,HFD 群の S 群 (腫瘍なし) と T 群 (腫瘍あり) では有意に多様性が低下していた (図 3).NC 群および HFD 群における LPS 産生菌の比較をおこなったところ,Proohyromonadaceae, Proteobacteria, Desulfovibrionaceae,

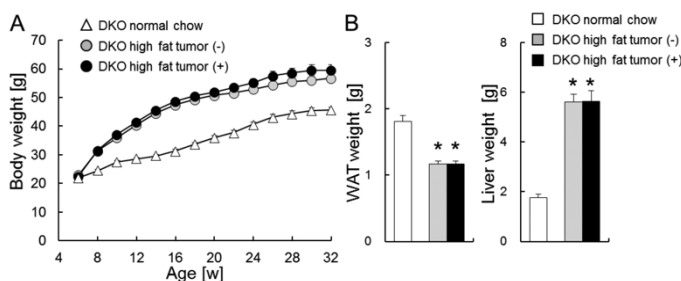


図 1 $p62$ および $Nrf2$ double knockout(DKO) マウスは肥満を来し,60%高脂肪食により増悪する.高脂肪食により内臓脂肪は萎縮し,肝は腫大する.
* $P < 0.05$, vs. normal chow

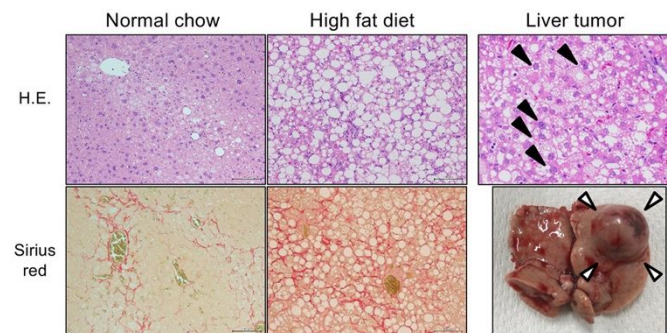


図 2 DKO マウスは,高脂肪食摂餌により高度の肝脂肪化,炎症,線維化を来し,39%に肝癌を発症する.腫瘍は,脂肪を伴い N/C 比の大きな異型細胞を伴う高分化肝癌の像を示す.

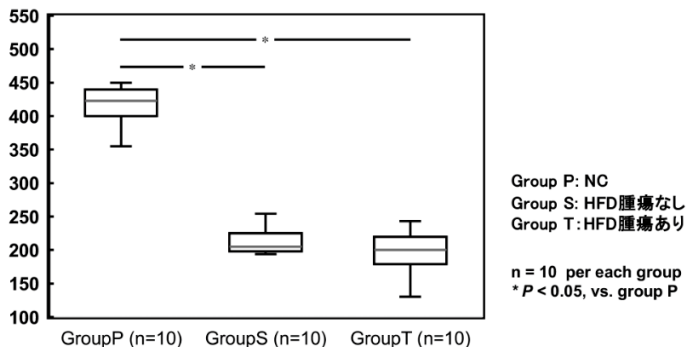


図 3 腸内細菌叢の多様性の群間比較 (alpha-diversity)

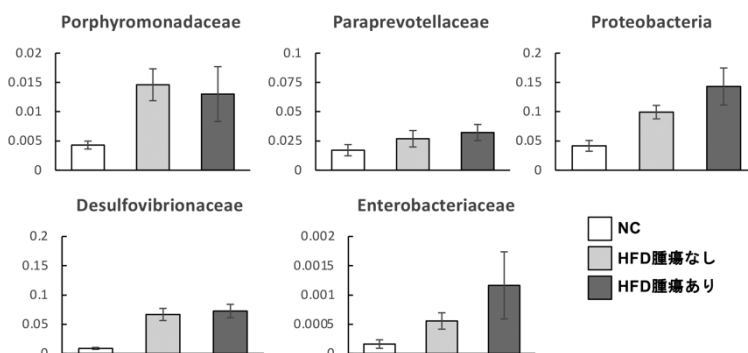


図 4 LPS 産生菌における群間比較

Enterobacteriaceae の菌種は HFD 群において増加傾向にあり，さらに Proteobacteria, Enterobacteriaceae の菌種は HFD 群の T 群 (腫瘍あり) において増加傾向にあった (図 4). これに関連して，肝における LPS-binding protein (LBP) 発現は，肝癌が認められた T 群で増加していた。

(3). 脂肪細胞特異的 *p62* (Adip-res マウス), または肝細胞特異的 *p62* レスキュー (Hep-res) マウスの作製:

DKO マウスをベースとして，脂肪細胞，または肝細胞のみに *p62* を発現する，組織細胞特異的 *p62* 遺伝子レスキューマウスを作製した。脂肪細胞と肝細胞の *p62* の発現 (レスキュー) を immunoblot にて確認した (図 5). これらのタンパク発現は，野生型 (WT) マウスと同程度であった。また，脂肪細胞特異的 *p62* レスキューマウスでは，WAT, BAT 双方で *p62* のタンパク発現が認められた (図 5).

DKO マウス，Adip-res マウス，Hep-res マウスに NC および HFD を摂餌させ，体重変化を経時的に観察した。NC と比較して HFD で高度の肥満を呈したが，レスキュー群でも DKO 群と比較して体重に差は認められなかった。体組成については，NC 摂餌 Hep-res 群で，肝腫大が抑制されていたが，HFD 摂餌群では差は認められなかった。

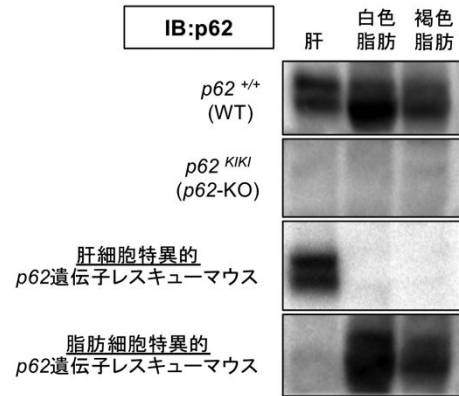


図 5 組織細胞特異的 *p62* 遺伝子レスキューマウスの作製

(4). 肝細胞特異的 *p62* レスキューは，NASH 進展と肝癌発生を抑制する:

HFD13 週間摂餌時および HFD26 週間摂餌時の病理組織を比較した。Adip-res マウスは，DKO マウスと同様の重症 NASH を発症し，SAF score でも有意な差は認められなかった (図 6.7)。一方，肝細胞の *p62* レスキュー (Hep-res) は，NASH の肝脂肪化 (DKO 2.4 ± 0.1 vs Hep-res 1.7 ± 0.1)，炎症 (DKO 2.0 ± 0.0 vs Hep-res 1.4 ± 0.2)，線維化 (DKO 4.0 ± 0.1 vs Hep-res 2.8 ± 0.2) と NASH 進展を抑制した (図 6.7)。肝癌の発生率は，Adip-res マウスと DKO マウスで 39% 程度と同等であったが，肝細胞の *p62* レスキューは肝癌の発生を 14% に低下させた。内臓脂肪の crown like structure (CLS) については，DKO マウス，Adip-res マウス，Hep-res マウスの間で大きな違いを認めなかった。

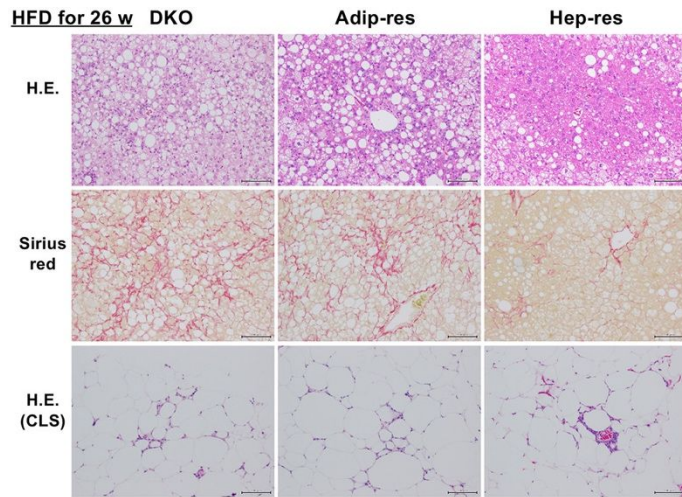


図 6 肝細胞特異的 *p62* レスキューは，NASH の進行を抑制する。

(5). 考察:

DKO マウスは，HFD 摂餌により重症 NASH と高率に肝癌を発症する，腫瘍群と非腫瘍群では，病理学的な NASH 病勢に有意な差を認めない，肝細胞特異的 *p62* 遺伝子レスキューは，NASH 病勢および肝癌発生を抑制することが明らかとなった。これらの結果から，特に肝細胞の *p62* 発現が NASH に対して防御的に機能し，肝硬変への進行を抑制することにより肝癌発生を低減させていると推測された。

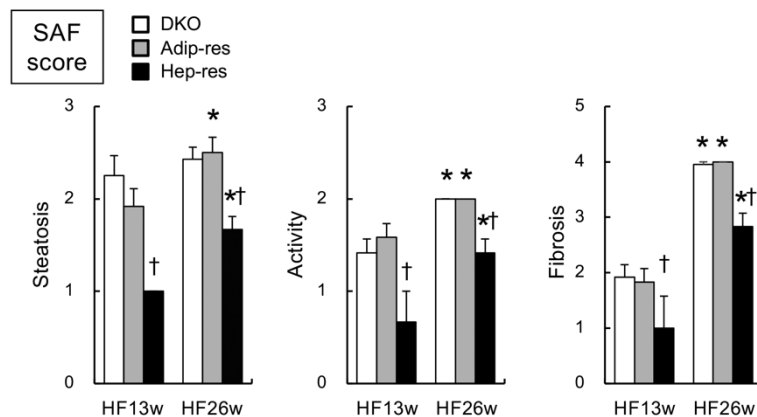


図 7 肝細胞特異的 *p62* レスキューは，NASH 進展を抑制する。

* $P < 0.05$, vs. normal chow, † $P < 0.05$, vs. DKO.

今後の展望として，肝細胞特異的 *p62* レスキューマウスと DKO マウス肝臓の，特に癌シグナル遺伝子の発現変化を比較解析 (全遺伝子検索を計画) することにより，*p62* の肝発癌における役割を解析する，組織細胞特異的 *Nrf2* 遺伝子レスキューマウスの作製を進め，*Nrf2* の NASH 進展と肝癌における役割解明を目指す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Shida T, Oshida N, Oh S, Okada K, Shoda J	4. 巻 12
2. 論文標題 Progressive reduction in skeletal muscle mass to visceral fat area ratio is associated with a worsening of the hepatic conditions of non-alcoholic fatty liver disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetes Metab Syndr Obes	6. 最初と最後の頁 495-503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/DMSO.S185705	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 Oshida N, Shida T, Oh S, Kim T, Isobe T, Okamoto Y, Kamimaki T, Okada K, Suzuki H, Ariizumi S, Yamamoto M, Shoda J	4. 巻 9
2. 論文標題 Urinary levels of Titin-N fragment, a skeletal muscle damage maker, are increased in subjects with Nonalcoholic fatty liver disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 19498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-56121-7	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 Ariizumi S, Ban D, Abe Y, Kumamoto T, Koizumi S, Tanabe M, Shinoda M, Endo I, Otsubo T, Yamamoto M	4. 巻 39
2. 論文標題 High-signal-intensity MR Image in the Hepatobiliary Phase Predicts Long-term Survival in Patients With Hepatocellular Carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4219-4225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13583	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 Liang J, Ariizumi S, Nakano M, Yamamoto M	4. 巻 39
2. 論文標題 Diabetes Mellitus and/or Nonalcoholic Steatohepatitis-related Hepatocellular Carcinoma Showed Favorable Surgical Outcomes After Hepatectomy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 5639-5643
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13760	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 Saito S, Kodama K, Kogiso T, Yamanashi Y, Taniai M, Ariizumi S, Yamamoto M, Tokushige K	4. 巻 59
2. 論文標題 A case of atypical sarcoidosis diagnosed by massive splenomegaly.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 641-648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.3646-19	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 Nanashima A, Ariizumi S, Yamamoto M	4. 巻 50
2. 論文標題 Right anatomical hepatectomy: pioneers, evolution, and the future.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 97-105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-019-01809-6	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 Kim DS, Kim BW, Hasegawa K, Kudo A, Ariizumi S, Kubo S, Kim JM, Ahn KS, Choi SB, Jeong CY, Shima Y, Nagano H, Yamasaki O, Yamamoto M, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Surgical Outcomes of Hepatocellular Carcinoma With Bile Duct Tumor Thrombus: A Korea-Japan Multicenter Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Surg.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SLA.	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 Ariizumi SI, Nanashima A, Yamamoto M	4. 巻 25
2. 論文標題 Anterior approach in right hepatectomy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Hepatobiliary Pancreat Sci	6. 最初と最後の頁 351-35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.567	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 Yamamoto M, Ariizumi S	4. 巻 2
2. 論文標題 Glissonean pedicle approach in liver surgery.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ann Gastroenterol Surg	6. 最初と最後の頁 124-128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12062	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 Ariizumi SI, Nanashima A, Yamamoto M	4. 巻 25
2. 論文標題 Anterior approach in right hepatectomy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Hepatobiliary Pancreat Sci	6. 最初と最後の頁 351-352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.567	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 Furuta M, Tanaka H, Shiraishi Y, Unida T, Imamura M, Fujimoto A, Fujita M, Sasaki-Oku A, Maejima K, Nakano K, Kawakami Y, Arihiro K, Aikata H, Ueno M, Hayami S, Ariizumi SI, Yamamoto M, et al.	4. 巻 18
2. 論文標題 Characterization of HBV integration patterns and timing in liver cancer and HBV-infected livers.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 25075-25088
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25308	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 Shida T, Oshida N, Oh S, Okada K, Shoda J	4. 巻 12
2. 論文標題 Progressive reduction in skeletal muscle mass to visceral fat area ratio is associated with a worsening of the hepatic conditions of non-alcoholic fatty liver disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetes Metab Syndr Obes	6. 最初と最後の頁 495-503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/DMSO.S185705	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 Akiyama K, Warabi E, Okada K, Yanagawa T, Tokushige K, Yamagata K, Ariizumi S, Yamamoto M, Shoda J	4. 巻 67
2. 論文標題 Deletion of both p62 and Nrf2 spontaneously leads to development of nonalcoholic steatohepatitis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Experimental Animals	6. 最初と最後の頁 201-218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1538/expanim.17-0112	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 Shida T, Akiyama K, Oh S, Sawai A, Isobe T, Okamoto Y, Ishige K, Mizokami Y, Yamagata K, Onizawa K, Tanaka H, Iijima H, Shoda J	4. 巻 53
2. 論文標題 Skeletal muscle mass to visceral fat area ratio is an important determinant affecting pathophysiology of NAFLD.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 535-47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-017-1377-3	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13件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 岡田浩介, 石毛和紀, 藤 栄治, 正田純一
2. 発表標題 脂肪酸代謝に着目したマウス脂肪性肝炎におけるp62の役割
3. 学会等名 第105回消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田浩介, 石毛和紀, 正田純一
2. 発表標題 Lipophagy制御因子p62は, 中性脂肪-脂肪酸代謝を介してマウス脂肪性肝炎を防御する
3. 学会等名 第55回肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本雅一
2. 発表標題 日本腹部救急医学会の現状と問題点（理事長講演）
3. 学会等名 第55回日本腹部救急医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本雅一, 有泉俊一
2. 発表標題 小型肝細胞癌に対する系統的肝区域・亜区域切除術の変遷と手術成績（パネルディスカッション18 系統的肝切除をめぐる諸問題 術式の選択と長期予後の観点から）
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kotera Y, Yamamoto M, Omori A, Ariizumi S
2. 発表標題 Experience of laparoscopic partial liver resection for potato liver-improvement of efficacy to insert first port-
3. 学会等名 The 2nd World Congress of the International Laparoscopic Liver Society（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ariizumi S, Kotera Y, Omori A, Nemoto S, Katagiri S, Egawa H, Yamamoto M
2. 発表標題 New Forceps for Glissonean pedicle approach in laparoscopic hepatectomy (ePoster1 Surgical Techniques).
3. 学会等名 The 2nd World Congress of the International Laparoscopic Liver Society（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小寺由人, 江川裕人, 大森亜紀子, 山下信吾, 加藤孝章, 根本 慧, 有泉俊一, 山本雅一
2. 発表標題 腫瘍性病変合併患者に対する肝移植手術の検討 (主題関連演題22【肝】肝移植ハイリスク患者への挑戦)
3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有泉俊一, 片桐 聡, 山本雅一
2. 発表標題 肝細胞癌に対する系統的肝切除後の合併症は生存率に影響している (ワークショップ24 消化器がん術後合併症と予後との関係)
3. 学会等名 JDDW2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本雅一
2. 発表標題 (会長講演) 千鍛万練
3. 学会等名 第54回日本腹部救急医学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本雅一
2. 発表標題 (会長講演) 肝切除術の温故知新
3. 学会等名 第16回日本消化器外科学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamamoto M
2. 発表標題 (Special Session) Resection of HCC in Cirrhosis
3. 学会等名 13th World Congress of the International Hepato-Pancreat-Biliary Association (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamamoto M, Ariizumi S
2. 発表標題 Rigrht Hepatectomy with Tumor Thrombectomy under Cardiopulmonary Bypass for Hepatocellular Carcinoma with Tumor Thrombus inthe Right Atrium
3. 学会等名 2nd International Advanced Liver & Pancreas Suurgery Symposium (ISLS2018) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamamoto M
2. 発表標題 Surgery for intrahepatic cholangiocarcinoma
3. 学会等名 1st ASEAN Cholangiocarcinoma Conference (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 有泉俊一, 山本雅一	4. 発行年 2019年
2. 出版社 秀潤社	5. 総ページ数 350
3. 書名 ビジュアルサージカル 消化器外科手術 肝臓・脾臓. 標準手技をイラストと動画で学ぶ	

1. 著者名 正田純一	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学図書出版	5. 総ページ数 264
3. 書名 胆と膵（コレステロール胆石とウルソデオキシコール酸）	

1. 著者名 正田純一	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 455
3. 書名 胆石の形成機序 消化器疾患診断・治療指針	

1. 著者名 正田純一	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 355
3. 書名 胆石の形成機序 膵・胆道疾患診療の最前線	

1. 著者名 正田純一	4. 発行年 2018年
2. 出版社 ライフメディコム	5. 総ページ数 105
3. 書名 カレントセラピー（NAFLD/NASHの運動療法）	

1. 著者名 正田純一	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医学図書出版	5. 総ページ数 586
3. 書名 胆と膵（性差による臨床像の差違 胆石症）	

〔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	柳川 徹 (Yanagawa Toru) (10312852)	筑波大学・医学医療系・教授 (12102)	
研究分担者	有泉 俊一 (Ariizumi Syunichi) (40277158)	東京女子医科大学・医学部・准教授 (32653)	
研究分担者	徳重 克年 (Tokushige Katsutoshi) (60188729)	東京女子医科大学・医学部・教授 (32653)	
研究分担者	蕨 栄治 (Wasabi Eiji) (70396612)	筑波大学・医学医療系・講師 (12102)	
研究分担者	正田 純一 (Shoda Junichi) (90241827)	筑波大学・医学医療系・教授 (12102)	

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