

令和 6 年 5 月 12 日現在

機関番号：12601

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B)）

研究期間：2020～2023

課題番号：20KK0172

研究課題名（和文）生物情報学、発生医学の活用による原因不明小児肝臓難病の病態発症分子基盤の解明

研究課題名（英文）Analysis of molecular mechanisms in the development of pediatric cholestatic liver disease

研究代表者

林 久允（Hayashi, Hisamitsu）

東京大学・大学院薬学系研究科（薬学部）・准教授

研究者番号：10451858

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,400,000 円

研究成果の概要（和文）：小児期発症の肝内胆汁うっ滞症には、多数の遺伝性稀少肝疾患が含まれるが、未同定変異が多数存在するため、確定診断率は30%に満たない。また病態分子基盤が不明なため治療法が未確立である。本疾患の新規原因遺伝子の同定、及び当該遺伝子の破綻が病態発症を来す分子基盤の解明を目的とし、本研究を実施した。

肝内胆汁うっ滞を呈する患児の診療情報、生体試料を解析し、原因遺伝子候補を探索した。次に本遺伝子候補について肝内胆汁うっ滞の発症との関係性を実験科学的に検証した。その結果、肝内胆汁うっ滞発症の原因となる遺伝子の同定、及び本遺伝子異常が病態発症を来す機序について示唆を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児期発症の肝内胆汁うっ滞症には、多数の遺伝性稀少肝疾患が含まれるが、未同定変異が多数存在するため、確定診断率は30%に満たない。また病態分子基盤が不明なため治療法が未確立である。本研究では、肝内胆汁うっ滞を呈する患児の臨床情報、生体試料の活用、及び実験科学的な検証により、本疾患の新規原因遺伝子の同定、及び当該遺伝子の破綻が病態発症を来す分子基盤について示唆を得るに至った。

研究成果の概要（英文）：Childhood-onset intrahepatic cholestasis includes many inherited rare liver diseases, but the definitive diagnosis rate is less than 30% because the causative gene is unknown in many cases.

Treatment for this disease has not yet been established because the molecular mechanism underlying cholestasis development has not been elucidated. This study aimed to identify a novel causative gene for this disease and elucidate the molecular mechanism of cholestasis caused by the gene abnormality.

We analyzed clinical information and biological samples from patients with intrahepatic cholestasis to search for candidate causative genes. We then experimentally evaluated the candidate genes and verified their involvement in the development of intrahepatic cholestasis. As a result, we identified the genes responsible for the development of intrahepatic cholestasis and the mechanism by which abnormality of these genes causes it.

研究分野：分子病態学、肝臓学

キーワード：小児肝疾患 肝内胆汁うっ滞 胆汁酸

1. 研究開始当初の背景

小児肝内胆汁うっ滞症(推定発症率:1/3,000)は、小児期に発症する肝内胆汁うっ滞症の総称であり、多数の遺伝性稀少肝疾患を包含する。生後間もなく遷延性黄疸として顕在化し、血清ALT/AST、ビリルビン、総胆汁酸が高値であることが、小児肝内胆汁うっ滞症の臨床的特徴である。臨床診断後、各遺伝性肝疾患の既知原因遺伝子を対象とした遺伝学的検査を行い、病因変異が確認された場合に確定診断に至る。小児肝内胆汁うっ滞症に関する臨床課題は以下に集約される。

(1) 臨床診断後、遺伝子診断で確定診断に至る患者は30%に満たない。

未診断患者は、原因不明として扱われ適切な治療機会を逸してしまう。当該患者の臨床経過が多彩なため、未同定原因遺伝子が多数存在すると推察されており、その同定が急務である。

(2) 治療法が確立していない。

肝内胆汁うっ滞性肝障害の重症化により、肝硬変・肝不全へと致死性の経過を辿る。現在、肝移植が唯一の治療法であるが、肝移植後にグラフト不全を来す症例が散見される。また肝移植は身体的、経済的な負担が多かつ、ドナー不足の問題を抱える治療法である。病態分子基盤に根差した、新たな医薬品開発が切望されている。

2. 研究の目的

本研究では、小児肝内胆汁うっ滞症の新規原因遺伝子の同定、及び当該遺伝子の破綻が病態発症を来す分子基盤の解明を目的とする。

3. 研究の方法

本研究では以下方法により、原因不明小児肝内胆汁うっ滞症の患者コホートから原因遺伝子を新たに確立し、その病態分子基盤の解明に取り組んだ。

(1) Omics 解析による原因不明小児肝内胆汁うっ滞症患者コホートの層別化

原因不明小児肝内胆汁うっ滞症患者コホートは多数の亜集団から構成されると推察される。候補原因遺伝子の探索に先立ち、本コホートの亜集団への層別化が不可欠である。本研究では、患者生体試料の利活用により本コホートを複数の亜集団に層別化し、集団毎に統計解析を行うことで候補原因遺伝子の同定率向上を図った。具体的には、研究代表者が保有する原因不明小児肝内胆汁うっ滞症患者の生体試料を各種 Omics 解析に供し、研究分担者の水野が開発した独自数理解析手法 OLSA、クラスタリング等によって当該患者を複数の亜集団に層別化した(Mizuno T et al., *Sci Rep*, 2019;9(1):1824)。すなわち生体試料が有する生物学的情報を数値情報に変換し、恣意性のない数理解析から対象患者の層別化を図った。

(2) エクソーム解析による原因遺伝子候補の絞り込み

(1)で層別化に成功した患者を対象に、エクソーム解析を実施し、各亜集団内の患者において共通して変異保有が認められる遺伝子を統計学的に探索した。(1)では複数の数理解析手法での層別化を実施するため、各層別化手法に基づいた原因遺伝子候補を取得できる。これら原因遺伝子候補について積集合をとることで、頑健な原因遺伝子候補を見出した。得られた遺伝子を、既存の生物学的知見、並びにネットワーク解析による媒介中心性に基づいてさらに絞り込んだ。

(3) 原因遺伝子候補と肝内胆汁うっ滞症との関係性の実験科学的検証

ゲノム編集技術を用い、(2)で同定した原因遺伝子候補を欠失した、あるいは患者が保有する遺伝子変異を導入したヒト iPS 細胞、及びマウスを作出した。作出したヒト iPS 細胞の分化誘導により hiPSC 由来肝細胞を樹立し、疾患モデル細胞とした (Hayashi H et al., *Stem Cell Reports*. 2021;16(2):309-323)。またマウスに関しては、当研究室が保有する肝臓特異的 Cas9 発現マウスに肝臓指向型アデノ随伴ウイルス (AAV) にて標的遺伝子 sgRNA を導入することで、肝臓特異的遺伝子ノックダウン(KD)マウスを迅速に作出し、疾患モデル動物とした (Wakasa K et al., *Hepatol Commun*. 2024;8(4):e0382)。

肝内胆汁うっ滞症は、肝細胞の胆汁酸恒常性維持機構(生合成・代謝・排泄)の破綻により、胆汁酸が肝細胞内に蓄積する病態である。樹立した細胞株において、胆汁酸の細胞内濃度の測定、胆汁酸の恒常性維持に関わる各工程(生合成・代謝・排泄)の機能評価を行い、原因遺伝子候補と肝内胆汁うっ滞症との関係性を検証した。いずれかの工程に異常を来し、細胞内に胆汁酸蓄積が認められた場合に、新規原因遺伝子と判定し、当該遺伝子を対象とした下記(4)(5)を実施した。

(4) hiPSC 由来肝細胞を活用した病態発症分子基盤の解析

(3)で樹立した疾患モデル細胞、及び疾患モデル動物の肝臓からトランスクリプトームデータを取得し、対照群と比較することで、新規原因遺伝子に起因する肝内胆汁うっ滞症の発症分子基盤を推定した。病態の結果ではなく、当該遺伝子の異常が病態発症を来す分子基盤を明らかにするため、高い粒度の経時データを取得し、病態発症分子基盤を推定した。見出した分子基盤に対しては、疾患モデル細胞、疾患モデル動物において化学的あるいは遺伝学的介入を行い、肝内胆汁うっ滞症所見の校正を指標とした実験科学的な検証を行った。

(5) 新規原因遺伝子による病態発症の頻度、及び遺伝形式の検討

(3)で得られた小児肝内胆汁うっ滞症の新規原因遺伝子を対象にサンガー法にて病変変異を確認した。患者並びに両親、同胞の解析を行い、小児肝内胆汁うっ滞症の発症に対する本遺伝子の頻度、遺伝形式を明らかにした。

4. 研究成果

「3. 研究の方法」に記載の手順で解析を進め、確度の高い原因遺伝子候補として 15 遺伝子をリストアップした。ゲノム編集効率の問題、及びリソースの問題からこれら候補遺伝子のうち、5 遺伝子を対象に肝内胆汁うっ滞の発症との関係性を検証した。その結果、遺伝子欠損により肝内胆汁うっ滞の発症(胆汁酸の胆汁排泄に異常)を来す遺伝子を 2 つ同定することに成功した。また本遺伝子を肝臓特異的に KD したマウスからトランスクリプトームデータを取得し、病態発症機序について示唆を得た。

本研究では、ゲノム編集効率の問題から検証可能な遺伝子数に制約が生じたため、sgRNA の導入方法について種々の検討を重ね、効率改善に努めた。今後、本研究内で検証試験を実施できなかった遺伝子候補を対象とした研究を行うことで、小児肝内胆汁うっ滞症の原因遺伝子が更に同定されるものと期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Wakasa Kihiro, Tamura Ryutaro, Osaka Shuhei, Takei Hajime, Asai Akihiro, Nittono Hiroshi, Kusahara Hiroyuki, Hayashi Hisamitsu	4. 巻 8
2. 論文標題 Rapid in vivo evaluation system for cholestasis-related genes in mice with humanized bile acid profiles	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Hepatology Communications	6. 最初と最後の頁 e0382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HC9.0000000000000382	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
1. 著者名 Kondou Hiroki, Nakano Satoshi, Mizuno Tadahaya, Bessho Kazuhiko, Hasegawa Yasuhiro, Nakazawa Atsuko, Tanikawa Ken, Azuma Yoshihiro, Okamoto Tatsuya, Inui Ayano, Imagawa Kazuo, Kasahara Mureo, Zen Yoh, Suzuki Mitsuyoshi, Hayashi Hisamitsu	4. 巻 19
2. 論文標題 Clinical symptoms, biochemistry, and liver histology during the native liver period of progressive familial intrahepatic cholestasis type 2	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Orphanet Journal of Rare Diseases	6. 最初と最後の頁 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13023-024-03080-6	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 Kimura Akihiko, Mori Jun, Pham Anh-Hoa Nguyen, Thi Kim-Oanh Bui, Takei Hajime, Murai Tsuyoshi, Hayashi Hisamitsu, Nittono Hiroshi	4. 巻 4
2. 論文標題 Healthy Patients With AKR1D1 Mutation Not Requiring Primary Bile Acid Therapy: A Case Series	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JPGN Reports	6. 最初と最後の頁 e372 ~ e372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PG9.0000000000000372	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
1. 著者名 Tamura Ryutaro, Sabu Yusuke, Mizuno Tadahaya, Mizuno Seiya, Nakano Satoshi, Suzuki Mitsuyoshi, Abukawa Daiki, Kaji Shunsaku, Azuma Yoshihiro, Inui Ayano, Okamoto Tatsuya, Shimizu Seiichi, Fukuda Akinari, Sakamoto Seisuke, Kasahara Mureo, Takahashi Satoru, Kusahara Hiroyuki, Zen Yoh, Ando Tomohiro, Hayashi Hisamitsu	4. 巻 14
2. 論文標題 Intestinal Atp8b1 dysfunction causes hepatic choline deficiency and steatohepatitis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 6763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-42424-x	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

1. 著者名 Muto Yamato, Suzuki Mitsuyoshi, Takei Hajime, Saito Nobutomo, Mori Jun, Sugimoto Satoru, Imagawa Kazuo, Nambu Ryusuke, Oguri Saori, Itonaga Tomoyo, Ihara Kenji, Hayashi Hisamitsu, Murayama Kei, Kakiyama Genta, Nittono Hiroshi, Shimizu Toshiaki	4. 巻 140
2. 論文標題 Dried blood spot-based newborn screening for bile acid synthesis disorders, Zellweger spectrum disorder, and Niemann-Pick type C1 by detection of bile acid metabolites	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Genetics and Metabolism	6. 最初と最後の頁 107703 ~ 107703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymgme.2023.107703	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 Kato Ken, Umetsu Shuichiro, Togawa Takao, Ito Koichi, Kawabata Takayoshi, Arinaga-Hino Teruko, Tsumura Naoya, Yasuda Ryosuke, Mihara Yutaro, Kusano Hironori, Ito Shogo, Imagawa Kazuo, Hayashi Hisamitsu, Inui Ayano, Yamashita Yushiro, Mizuochi Tatsuki	4. 巻 12
2. 論文標題 Clinicopathologic Features, Genetics, Treatment, and Long-Term Outcomes in Japanese Children and Young Adults with Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis: A Multicenter Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 5979 ~ 5979
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm12185979	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 Pham AN, Thi KB, Thi MN, Ngo DN, Naritaka N, Nittono H, Hayashi H, Dao TT, Nguyen KT, Nguyen HN, Giang H, Tang HS, Nguyen TT, Truong DK, Tran MD.	4. 巻 101
2. 論文標題 Clinical and genetic features of congenital bile acid synthesis defect with a novel mutation in AKR1D1 gene sequencing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e29476 ~ e29476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000029476	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 Li CZ, Ogawa H, Ng SS, Chen X, Kishimoto E, Sakabe K, Fukami A, Hu YC, Mayhew CN, Hellmann J, Miethke A, Tasnova NL, Blackford SJI, Tang ZM, Syanda AM, Ma L, Xiao F, Sambrotta M, Tavabie O, Soares F, Baker O, Danovi D, Hayashi H, Thompson RJ, Rashid ST, Asai A.	4. 巻 4
2. 論文標題 Human iPSC-derived hepatocyte system models cholestasis with tight junction protein 2 deficiency	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JHEP Reports	6. 最初と最後の頁 100446 ~ 100446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhepr.2022.100446	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

1. 著者名 Nakajima Yoko, Osaka Shuhei, Mizuno Tadahaya, Yokoi Katsuyuki, Nakano Satoshi, Hirai Saeko, Hiraoka Yuka, Miura Yoshiki, Suzuki Mitsuyoshi, Kusuhara Hiroyuki, Hayashi Hisamitsu	4. 巻 29
2. 論文標題 Influence of food on pharmacokinetics and pharmacodynamics of 4-phenylbutyrate in patients with urea cycle disorders	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Genetics and Metabolism Reports	6. 最初と最後の頁 100799 ~ 100799
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygmgr.2021.100799	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 Osaka Shuhei, Nakano Satoshi, Mizuno Tadahaya, Hiraoka Yuka, Minowa Kei, Hirai Saeko, Mizutani Ayumu, Sabu Yusuke, Miura Yoshiki, Shimizu Toshiaki, Kusuhara Hiroyuki, Suzuki Mitsuyoshi, Hayashi Hisamitsu	4. 巻 132
2. 論文標題 A randomized trial to examine the impact of food on pharmacokinetics of 4-phenylbutyrate and change in amino acid availability after a single oral administration of sodium 4-phenylbutyrate in healthy volunteers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Genetics and Metabolism	6. 最初と最後の頁 220 ~ 226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymgme.2021.02.002	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 Hisamitsu, Osaka Shuhei, Sakabe Kokoro, Fukami Aiko, Kishimoto Eriko, Aihara Eitaro, Sabu Yusuke, Mizutani Ayumu, Kusuhara Hiroyuki, Naritaka Nakayuki, Zhang Wujuan, Huppert Stacey S., Sakabe Masahide, Nakamura Takahisa, Hu Yueh-Chiang, Mayhew Christopher, Setchell Kenneth, Takebe Takanori, Asai Akihiro	4. 巻 16
2. 論文標題 Modeling Human Bile Acid Transport and Synthesis in Stem Cell-Derived Hepatocytes with a Patient-Specific Mutation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 309 ~ 323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2020.12.008	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32件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 林久允
2. 発表標題 小児遺伝性肝疾患の病態機序解明と治療法創出
3. 学会等名 第59回日本肝臓学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中野聡, 入戸野博, 鈴木光幸, 乾あやの, 林久允
2. 発表標題 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC) における肝逸脱酵素値による病型鑑別
3. 学会等名 第38回 神奈川県小児肝・消化器疾患研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中野聡, 今川和生, 伊藤彰悟, 戸川貴夫, 三原勇太郎, 草野弘宣, 入戸野博, 林久允
2. 発表標題 小児期発症胆汁うっ滞疾患レジストリCIRCLe報告1: 現在までの進捗状況
3. 学会等名 第50回 日本小児栄養消化器肝臓学会 学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 今川和生, 鈴木寿人, 伊藤彰悟, 戸川貴夫, 中野聡, 小崎健次郎, 林久允
2. 発表標題 小児期発症胆汁うっ滞疾患レジストリCIRCLe報告2: 遺伝子パネルの改良と未診断症例に対する全エクソーム解析
3. 学会等名 第50回 日本小児栄養消化器肝臓学会 学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤彰悟, 伊藤孝一, 谷村知繁, 戸川貴夫, 今川和生, 林久允
2. 発表標題 小児期発症胆汁うっ滞疾患レジストリCIRCLe報告3: 全エクソーム解析が診断の一助となったミオチューブラーミオパチー肝紫斑病の1例
3. 学会等名 第50回 日本小児栄養消化器肝臓学会 学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 林久允
2. 発表標題 小児胆汁うっ滞性肝疾患の病態分子基盤の理解に基づく治療法の創出
3. 学会等名 第39回日本小児肝臓研究会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 林久允
2. 発表標題 小児期発症の胆汁うっ滞性肝疾患を対象としたレジストリ（CIRLe）～構築の経緯、運用の現況、今後の活用を見据えた取り組みについて～
3. 学会等名 第50回 日本小児栄養消化器肝臓学会 学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 近藤宏樹、中野聡、水野忠快、別所一彦、長谷川泰浩、中澤温子、谷川健、東良紘、岡本竜弥、乾あやの、今川和生、笠原群生、全陽、鈴木光幸、林久允
2. 発表標題 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型の自己肝自然歴についての疫学研究
3. 学会等名 第39回日本小児肝臓研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 齋藤博大、今川和生、須磨崎亮、伊藤彰悟、戸川貴夫、林久允
2. 発表標題 成人期に遺伝子診断された進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型の 1 例
3. 学会等名 第39回日本小児肝臓研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 今川和生、伊藤彰悟、戸川貴夫、鈴木寿人、東良紘、谷川健、林久允
2. 発表標題 未診断の小児期発症胆汁うっ滞性疾患における全エクソーム解析及びRNAseqの有用性
3. 学会等名 第39回日本小児肝臓研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤彰悟、伊藤孝一、谷村知繁、戸川貴夫、今川和生、林久允
2. 発表標題 MYO5Bに複合ヘテロ変異を認めた GTP正常胆汁うっ滞の1例
3. 学会等名 第39回日本小児肝臓研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 齋藤寛貴、中野聡、武藤大和、平井沙依子、箕輪圭、谷川健、阪本靖介、福田晃也、笠原群生、林久允、鈴木光幸、清水俊明
2. 発表標題 生体肝移植後に脂肪肝を来したPFIC5の1例
3. 学会等名 第39回日本小児肝臓研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加藤健、梅津守一郎、乾あやの、伊藤孝一、河畑孝佳、坂本理恵子、別所一彦、安田亮輔、今川和生、戸川貴夫、林久允、水落建輝
2. 発表標題 本邦における良性反復性肝内胆汁うっ滞症の臨床像：多施設共同研究
3. 学会等名 第49回日本小児栄養消化器肝臓学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 若狭希洋、田村隆太郎、林久允
2. 発表標題 肝胆道系輸送の分子基盤解明を加速化する肝特異的遺伝子編集マウスの迅速作出法の確立
3. 学会等名 第49回日本小児栄養消化器肝臓学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hisamitsu Hayashi
2. 発表標題 Drug development of cholestatic liver diseases in children
3. 学会等名 The Korean Society of Applied Pharmacology (KSAP) 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 林久允
2. 発表標題 小児胆汁うっ滞性肝疾患を対象とした創薬研究
3. 学会等名 京都小児外科研究会セミナー2022年冬(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小西健一郎、中野聡、戸川貴夫、今川和生、伊藤彰悟、三原勇太郎、草野弘宣、鹿毛政義、入戸野博、林久允
2. 発表標題 小児期発症の胆汁うっ滞性肝疾患を対象とした多施設前向きレジストリ研究(CIRCLe)
3. 学会等名 第49回日本胆道閉鎖症研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 林久允
2. 発表標題 小児胆汁うっ滞性肝疾患の病態分子基盤の理解に向けて
3. 学会等名 第54回武蔵野小児肝臓病懇話会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 若狭 希洋、田村 隆太郎、大坂 周平、林 久允
2. 発表標題 肝胆道系輸送の分子基盤解明を加速化する肝特異的遺伝子編集マウスの迅速作出法の確立
3. 学会等名 第43回胆汁酸研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 若狭 希洋、田村 隆太郎、大坂 周平、林 久允
2. 発表標題 胆汁うっ滞性肝疾患の病態解明・診断支援に資する肝特異的遺伝子編集マウスの迅速作出法の確立
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 今川和生、戸川貴夫、伊藤彰悟、伊藤孝一、林久允、高田英俊、斎藤伸治
2. 発表標題 胆汁うっ滞を伴う早産児・低出生体重児における遺伝学的解析
3. 学会等名 第124回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武藤 大和、鈴木 光幸、中野 聡、今川 和生、田川 学、戸川 貴夫、三原 勇太郎、草野 弘宣、林 久允、清水 俊明
2. 発表標題 PFIC type2に対するフェニル酪酸Na初回導入時の治療戦略
3. 学会等名 第37回 日本小児肝臓研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水谷 歩、佐分 雄祐、楠原 洋之、林 久允
2. 発表標題 Atp11c 欠損は肝臓を起因とする TG 代謝異常を呈する
3. 学会等名 第37回 日本小児肝臓研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林久允
2. 発表標題 小児遺伝性肝疾患の病態解明と治療戦略の創出
3. 学会等名 第48回 日本小児栄養消化器肝臓学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林久允
2. 発表標題 小児期発症の胆汁うっ滞性肝疾患を対象とした多施設前向きレジストリ研究（CIRCLe）の立案の経緯、進捗状況、今後の展望
3. 学会等名 第48回 日本小児栄養消化器肝臓学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今川和生、伊藤彰悟、戸川貴夫、伊藤孝一、林久允
2. 発表標題 東南アジア地域における原因不明胆汁うっ滞小児に対する次世代シークエンサー解析
3. 学会等名 第48回 日本小児栄養消化器肝臓学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武藤大和、鈴木光幸、中野 聡、箕輪 圭、今川和生、戸川貴夫、三原勇太郎、草野弘宣、林 久允、清水俊明
2. 発表標題 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症2型に合併する掻痒症に対する薬物療法
3. 学会等名 第48回 日本小児栄養消化器肝臓学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木光幸、武井一、林 久允、田村隆太郎、武藤大和、平井沙依子、今川和生、戸川貴夫、村井 毅、木村昭彦、入戸野 博、清水俊明
2. 発表標題 リファンピシン投与におけるグルクロン酸抱合型胆汁酸の体内動態
3. 学会等名 第48回 日本小児栄養消化器肝臓学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田村 隆太郎、武井一、鈴木 光幸、成高 中之、佐々木 隆浩、村井 毅、木村 昭彦、清水 俊明、楠原 洋之、入戸野 博、林 久允
2. 発表標題 OATP1B1、OATP1B3は胆汁酸3位グルクロン酸抱合体の肝取り込みに働く
3. 学会等名 第48回 日本小児栄養消化器肝臓学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水谷 歩、佐分 雄祐、楠原 洋之、林 久允
2. 発表標題 Atp11c欠損により生じるTG代謝異常の機序解析
3. 学会等名 第48回 日本小児栄養消化器肝臓学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木 光幸、武井 一、中野 聡、田村 隆太郎、林 久允、村井 毅、木村 昭彦、入戸野 博、清水 俊明
2. 発表標題 乳児胆汁うっ滞症に対するリファンピシン治療中のグルクロン酸抱合型胆汁酸の体内動態
3. 学会等名 第42回胆汁酸研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田村 隆太郎、武井一、鈴木 光幸、成高 中之、佐々木 隆浩、村井 毅、木村 昭彦、清水 俊明、楠原 洋之、入戸野 博、林 久允
2. 発表標題 胆汁酸3位グルクロン酸抱合体の肝取り込みにはOATP1B1, OATP1B3が寄与する
3. 学会等名 第42回胆汁酸研究会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

小児期発症の胆汁うっ滞性肝疾患を対象とした多施設前向きレジストリ研究
<https://www.circle-registry.org/>

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	戸川 貴夫 (Togawa Takao) (10792814)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・講師 (23903)	
研究分担者	今川 和生 (Imagawa Kazuo) (40708509)	筑波大学・医学医療系・講師 (12102)	
研究分担者	水野 忠快 (Mizuno Tadahaya) (90736050)	東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・助教 (12601)	

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			
ベトナム	Vietnam National Children's Hospital			
パキスタン	Gambat Institute of Medical Sciences			
米国	Cincinnati Children's Hospital			