

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03010

研究課題名(和文) NASH発症・進展と肝発癌におけるp62の役割 - 基礎と臨床からのアプローチ

研究課題名(英文) The role of p62 in the development of NASH and hepatocellular carcinoma &#8211; approach from both basic and clinical medicine

研究代表者

有泉 俊一 (Ariizumi, Shun-ichi)

東京女子医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40277158

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)：臓器連関の視点から、全身p62遺伝子欠失マウスをベースに肝細胞、脂肪細胞、マクロファージにのみp62を発現させた組織細胞特異的p62遺伝子レスキューマウスに高脂肪食を摂餌し、NASHを誘導してその病態を比較解析した。肝細胞のp62発現はNASHの進展を抑制し、肝細胞のp62がNASHの進展に防御的に機能することが明らかとなった。外科手術によって得られたヒト肝組織の臨床標本を用いたp62免疫組織学的解析では、p62の発現や染色様式がNASHおよび慢性C型肝炎の進展と関連していた。本研究結果により、p62がNASH、更には肝癌発生の防御に重要であることを、基礎および臨床研究の双方より示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の進行および肝癌発生を阻止するための薬物治療は確立していない。本研究は、肝細胞のp62がNASHの防御に重要であること、ヒトでもNASH進展に関連することを示した。これらの結果は、特に肝細胞のp62の発現が肝脂肪化のみならず肝炎線維化をもコントロールし得る可能性と、p62が新しいNASHの治療標的と成り得る可能性を示した。NASHの今後の薬物治療開発のうえで、本研究の意義は大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)： The aim of this research is to elucidate the mechanisms of development of NASH and hepatocellular carcinoma from both basic and clinical medicine. The hepatocytes, adipocytes, or macrophages specific conditional p62 knock-in (rescued) mice were produced and analyzed in NASH development. The hepatocyte specific p62 knock-in mice suppressed the development of NASH with severe hepatic inflammation and fibrosis compared with other p62 gene modified-mice despite their similar obese. Moreover, p62 immunohistochemical analyses using clinical liver specimens from 50 hepatocellular carcinoma developed from NASH, 49 HCCs developed from chronic viral hepatitis C, and 48 liver metastases of colorectal cancer from both tumorous and non-tumorous areas which were collected by hepatic resection surgery showed that p62 immunohistochemical expression and pattern was correlated with liver inflammation and fibrosis. p62 of hepatocytes could be a new target for NASH treatment.

研究分野：消化器外科学

キーワード：p62/Sqstm1 NASH 肝癌 autophagy

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦でも約 2000 万人が罹患し、今後更に増加すると予測されている非アルコール性脂肪性肝疾患 (Non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) は、最も一般的な慢性肝障害のひとつであり、その 10-20%には non-alcoholic steatohepatitis (NASH) が含まれ、肝硬変、肝癌へ進行する。しかし、単純性脂肪肝を基に炎症、線維化を来す NASH への進展機序は完全には解明されておらず、現在のところ運動および食餌療法による生活習慣改善以外に有効な治療法は乏しい。

p62/Sqstm1 (p62) は、タンパクの分解系である autophagy に選択性を与えるアダプタータンパクであり (Komatsu M, et al. *Cell* 2007)、細胞中の中性脂肪を遊離脂肪酸に分解代謝する新たな経路である lipophagy へも関与する (Singh R, et al. *Nat Med* 2009)。加えて、p62 が褐色脂肪組織において全身の脂肪酸エネルギー代謝と熱産生の制御を行うことが報告され (Muller TD, et al. *J Clin Invest* 2013)、p62 が autophagy/lipophagy を介して全身の脂肪酸代謝に関わることが示唆された。

p62 遺伝子欠失マウス (p62-KO) は、過食による肥満、高血圧、耐糖能異常、単純性脂肪肝などヒトメタボリック症候群に類似した表現型を示し (Harada H, et al. *J Neurosci* 2013)、更にこの p62-KO マウスに 60%高脂肪食を摂餌させると、野生型マウス (WT) ではわずかな炎症のみで線維化は来さないのに比して、p62-KO は肝脂肪化のみならず、高度の肝炎・線維化を伴う NASH を発症する。この結果は、p62 が NASH において防御的な役割を演じるとともに、p62 の欠損が autophagy/lipophagy 障害を引き起こし、中性脂肪-脂肪酸-Acyl-CoA の代謝の異常を介して、NASH の進展に影響を与えた可能性が示唆された。

2. 研究の目的

当研究課題の核心をなす学術的な「問い」は、「p62 欠損が惹起する autophagy および lipophagy の障害が、中性脂肪-脂肪酸-Acyl-CoA から脂肪酸代謝へ至る一連の代謝をどう変化させ、どのように NASH の発症進展に関与するか」である。一方、野生型マウスでは、高脂肪食摂餌により、肝組織、白色 (内臓) 脂肪、褐色脂肪組織の p62 発現が増加していた。また、p62-KO の褐色脂肪組織では脂肪滴が WT と比較して肥満前から大きく、更に、白色 (内臓) 脂肪では、p62-KO マウスにおいて HFD 摂餌によって大量の炎症細胞浸潤と crown-like structure の形成が認められ、これらの褐色脂肪組織や内臓脂肪組織における p62 欠失による変化が、NASH の進展に影響を与えている可能性が示唆された。しかし、全身 p62 遺伝子欠失マウスを用いた解析では、各々の臓器組織での p62 の機能、NASH および脂肪酸代謝に果たす役割を解析するには限界がある。そこで、組織別の p62 の役割を明らかにするため、全身の p62 遺伝子欠失マウスをベースに、肝細胞、脂肪細胞、更にマクロファージにのみ p62 を発現する“組織細胞特異的 p62 遺伝子ノックイン (レスキュー) マウス”を作製して全身 p62 遺伝子欠失マウスと NASH 肝病態の表現型を比較し、臓器連関の視点から NASH の発症進展における p62 の役割を明らかにすることが本研究の目的である。

3. 研究の方法

< 動物実験 >

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}) を作製した (p62^{-/-}と同様全身で p62 遺伝子が欠失)。次に、全身の p62 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、上記 p62^{KI/KI} 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 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 の発現が組織細胞特異的にレスキューされる。本研究では、Albumin-Cre、Adipoq-Cre、Lysozyme2-Cre マウスを用いて、肝細胞、脂肪細胞、肝臓 Kupffer 細胞を含むマクロファージ特異的 p62 遺伝子レスキューマウスを作製した。これらのマウスに、60%高脂肪食 (オリエンタル酵母) を 16 週間摂餌させ、NASH の表現型を比較した。

< 細胞実験 >

p62 を CRISPR/Cas9 system を用いてノックアウトした培養肝細胞 (Hepa1-6) を作製した。野生型と p62-KO 細胞の定常状態および脂肪酸 (palmitic acid; PL, oleic acid; OL) 負荷時の、p62 発現の差による autophagy/lipophagy に関わる因子 (LC3, riubicon など) および apoptosis signal (p-JNK) の発現変化を immunoblot で解析した。

< 臨床研究 >

東京女子医科大学にて外科手術 (肝切除術) により収集された、NASH 患者 50 症例、慢性 C 型肝炎 (CHc) 肝癌 49 症例、大腸癌肝転移 47 症例の非癌部臨床標本について、HE

染色, Masson trichrome, p62 について免疫組織学的解析を行った(東京女子医科大学臨床研究倫理審査承認番号 4932). 解析は, 大腸癌肝転移の非癌部を正常コントロールとして, steatosis activity fibrosis (SAF) score および新犬山分類による肝脂肪化・炎症・線維化の解析と, p62 の免疫組織学的強度, 更に, p62 の発現様式(斑状発現)に着目し病勢との比較を行った. 更に, これらの結果と, 既に得られている患者情報(血液検査結果)との関係性を比較解析した.

4. 研究成果

(1) 細胞, 脂肪細胞, およびマクロファージの p62 発現の体重への影響

全身 p62 遺伝子欠失マウス (*p62*-KO), 肝細胞特異的 p62 レスキューマウス (*p62*-H res), 脂肪細胞特異的 p62 レスキューマウス (*p62*-A res), マク

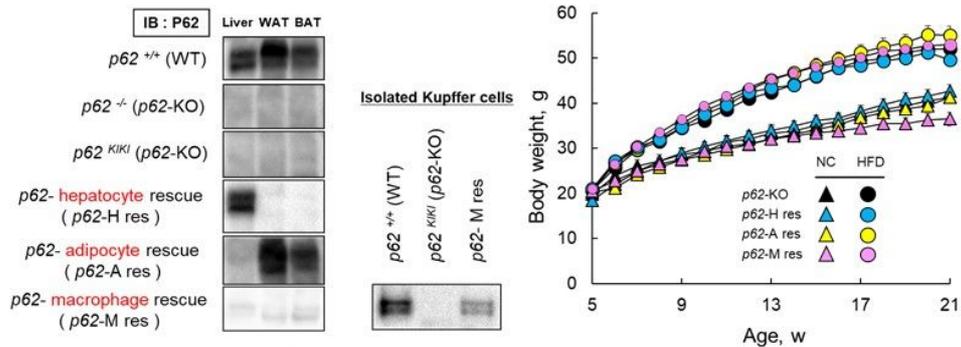


図1 肝細胞, 脂肪細胞, およびマクロファージのp62発現(レスキュー)は, 体重に影響を及ぼさない.

ロファージ特異的 p62 レスキューマウス (*p62*-M res) に, 通常食または高脂肪食を摂餌させ, 体重を比較した(図1). 野生型(WT)と比較すると4系統の p62 遺伝子改変マウスはいずれも肥満を呈したが4群間では差がなく, 肝細胞, 脂肪細胞, およびマクロファージの p62 遺伝子発現は体重に影響を与えなかった.

(2) 肝細胞の p62 は NASH の進行を防御・軽減する

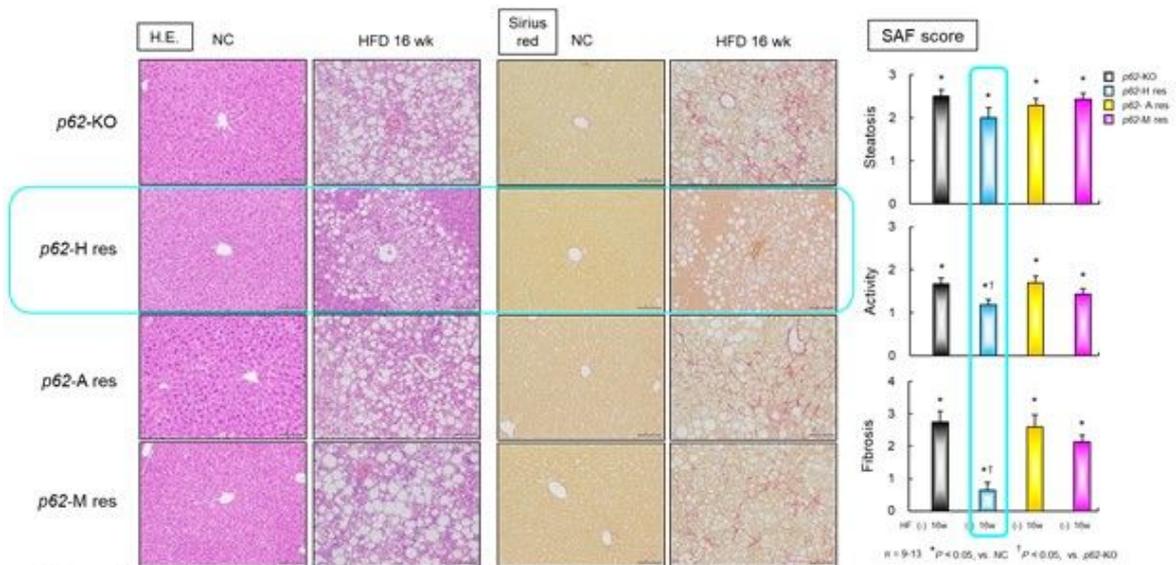


図2 肝細胞のp62発現(レスキュー)は, NASHを進展を抑制する.

4群のマウスのNASH進行度を病的に解析した. 肝脂肪化と炎症をH.E.染色によって(図2左パネル), 肝線維化をsirius red染色によって評価した(図2中央パネル). また, NASHの病理学的重症度をsteatosis activity fibrosis (SAF) scoreによってスコアリングした(図2右パネル). *p62*-KO, *p62*-A res, *p62*-M resでは, 高度の脂肪沈着と炎症細胞浸潤が認められたが, *p62*-H resではこれらの変化が軽度であった(図2). 更に, *p62*-KO, *p62*-A res, *p62*-M resでは, 肝線維化(sirius red染色の赤部分)が高度であったが, *p62*-H resでは線維化が抑制されていた. SAF scoreによる重症度判定でも同様の結果であったが, 特に, *p62*-H resでは肝線維化が顕著に抑制されていた(図2青枠). 血液生化学検査でも同様に, *p62*-H resではASTおよびALTの上昇が軽度であり, 肝障害が抑制されていた.

これらの結果から, 肝細胞の p62 の遺伝子発現, すなわちレスキューは高脂肪食によって惹起されるNASHを抑制することが明らかとなった.

(3) 脂肪酸は、肝細胞の p62, LC3, rubicon の発現を変化させ、apoptosis signal を活性化する。

野生型 (WT) と p62-KO 培養肝細胞に、脂肪酸 PL と OL を暴露し、p62, LC3 (autophagosome 形成), rubicon (autophagy 抑制因子), JNK の変化を immunoblot にて解析した。

WT 細胞では、脂肪酸の暴露によって p62 のタンパク発現は増加し、LC3 の発現も WT, p62-KO でともに増加したが、LC3 の基礎発現は p62-KO で顕著に増加しており、p62-KO 細胞では、autophagy/lipophagy の障害が惹起・増悪しやすい状態であると考えられた。また、rubicon の発現は脂肪酸の暴露によって軽度増加したが、WT と p62-KO 細胞の間で差はなく、p62 とは非依存的な変化と考えられた。更に、p-JNK は OL 暴露 24 時間後に p62-KO 細胞でのみ発現が増加しており、apoptosis signal が活性化していた。この結果は、p62 の遺伝子欠失が脂肪酸負荷に対して脆弱であり apoptosis に至り易いこと、また、その機序に autophagy の障害が関与していることを示唆しているものと推測された (図 3)。

更に、野生型 (WT) と p62-KO 培養肝細胞に OL を暴露し、細胞内の中性脂肪と脂肪酸の変化を解析した。p62-KO では WT と比較して中性脂肪が蓄積していた (図 4)。一方、脂肪酸については両群で差は認められなかった。この結果から、p62 の欠失は、細胞内の中性脂肪蓄積を招くことが示唆された。

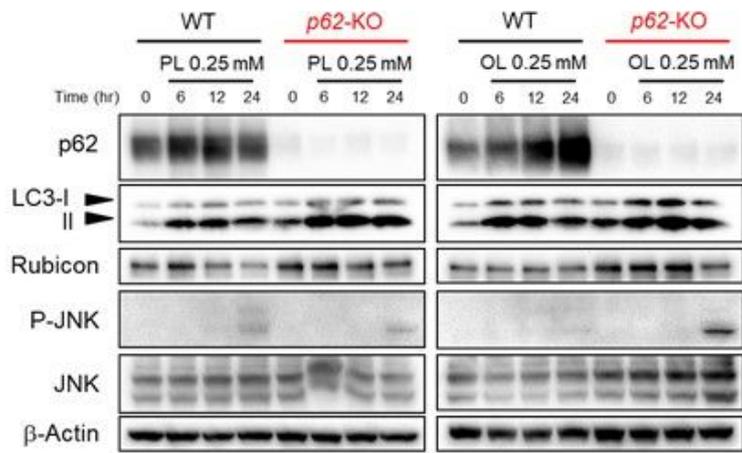


図 3 肝細胞のp62の欠失は、脂肪酸への反応を変化させる。

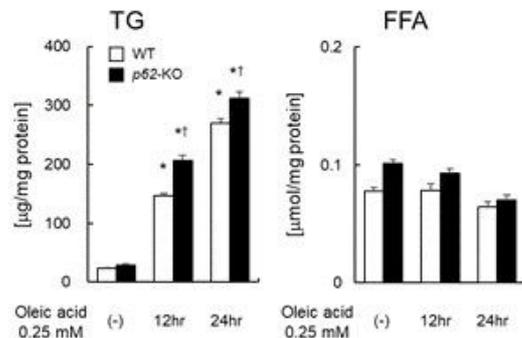


図 4 肝細胞のp62欠失は、中性脂肪の蓄積を助長する。

(4) p62 の免疫組織学的発現は、ヒト慢性肝疾患 (NASH, CHc) の進行と関連した。

ヒト肝組織臨床標本の非癌部において、p62 は基本的には肝細胞の細胞質に一樣に染色され、症例によってその免疫組織学的発現には差が認められた。また、一部の症例では p62 の斑状発現が認められ、この斑状発現部位と Mallory 小体との発現が一致していた (図 5)。

p62 の発現強度に着目すると、p62 の染色強度が弱い症例は病理学的に NASH の脂肪化・炎症・線維化が進行している症例を多く含み (SAF score), CHc についても炎症・線維化が進行している症例を多く含んでいた (新犬山分類)。しかし、血液生化学検査では、肝予備能 (血小板数, PT%, Alb), 肝障害 (AST, ALT), 線維化 (FIB4 index) と p62 の染色強度に有意な相関は認められなかった (表 1)。

p62 の発現様式 (斑状発現) に着目した解析では p62 の斑状発現が認められる症例では、NASH の脂肪化・炎症・線維化が進行している症例を多く含み、CHc についても炎症・線維化が進行している症例を多く含んでいた。更に、斑状発現が認められる症例では、血小板数、プロトロンビン時間 (PT), ICG15 分値、アルブミンなどの肝予備能が低下し、FIB-4 index が高値であった。これらの結果から、p62 の発現がヒトにおいても慢性肝疾患の進展と関連することが明らかとなった。

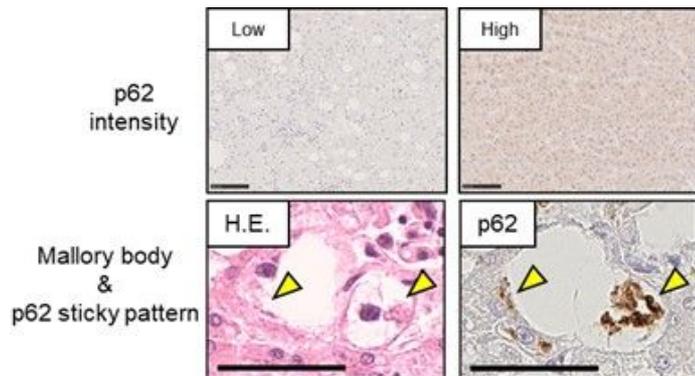


図 5 p62の斑状発現は、Mallory小体と一致する。

表 1 p62の発現が低下している症例では、肝炎症線維化が進行している。

A (CRC & NASH)	Low (n = 45)	High (n = 53)	P-value
Steatosis activity fibrosis (SAF) score			
Steatosis (0-3)	0.9 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.004
Activity (perilobular inflammation, 0-2)	1.2 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.002
Activity (ballooning, 0-2)	1.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	< 0.001
Activity (total, 0-4)	2.8 ± 0.2	1.3 ± 0.2	< 0.001
Fibrosis (0-4)	2.5 ± 0.2	1.0 ± 0.2	< 0.001
B (CRC & CHc)	Low (n = 44)	High (n = 53)	P-value
New Inuyama classification			
Activity (0-3)	1.6 ± 0.1	0.7 ± 0.1	< 0.001
Fibrosis (0-4)	2.9 ± 0.2	1.1 ± 0.2	< 0.001

表 2 p62の斑状発現を呈する症例では、肝炎症線維化が進行している症例が多い。

A (CRC & NASH & CHc)	None (n = 96)	Sticky (n = 51)	P-value
Age, years	67.3 ± 1.1	69.9 ± 1.4	0.169
Sex, male/female (n)	71 / 25	40 / 11	0.548
BMI	22.6 ± 0.4	24.0 ± 0.6	0.030
Hepatic abnormalities			
Platelets, ×10 ¹⁰ /L	18.4 ± 0.6	14.8 ± 0.7	< 0.001
PT, %	89.7 ± 1.4	85.0 ± 1.7	0.046
ICG15, %	11.1 ± 0.6	15.4 ± 1.3	0.004
Albumin, g/dL	4.2 ± 0.1	3.9 ± 0.1	0.010
AST, U/L	34.9 ± 2.6	49.9 ± 4.9	0.008
ALT, U/L	37.3 ± 6.0	54.3 ± 9.4	0.113
γ-GT, U/L	76.9 ± 8.3	98.2 ± 14.4	0.170
ALP, U/L	294.3 ± 11.2	343.3 ± 26.0	0.088
FIB-4 index	3.8 ± 0.4	7.6 ± 0.9	< 0.001
B (CRC & NASH)	None (n = 66)	Sticky (n = 32)	P-value
Steatosis activity fibrosis (SAF) score			
Steatosis (0-3)	0.5 ± 0.1	1.0 ± 0.1	< 0.001
Activity (perilobular inflammation, 0-2)	0.7 ± 0.1	1.4 ± 0.1	< 0.001
Activity (ballooning, 0-2)	0.8 ± 0.1	1.6 ± 0.1	< 0.001
Activity (total, 0-4)	1.5 ± 0.2	2.9 ± 0.2	< 0.001
Fibrosis (0-4)	1.1 ± 0.2	2.9 ± 0.3	< 0.001
C (CRC & CHc)	None (n = 67)	Sticky (n = 30)	P-value
New Inuyama classification			
Activity (0-3)	0.9 ± 0.1	1.7 ± 0.2	0.001
Fibrosis (0-4)	1.5 ± 0.2	2.9 ± 0.3	0.001

< 考察 >

(1) 動物実験の結果により、肝細胞特異的 p62 遺伝子レスキューマウスは、高脂肪食によって誘導される全身 p62 遺伝子欠失による NASH 進展を抑制することが明らかとなり、この結果は、脂肪細胞でもマクロファージでもなく、肝細胞の p62 が NASH に対して防御を行っていることを示した。

(2) 細胞実験の結果から、p62 の欠失が脂肪酸による autophagy/lipophagy 障害を修飾・増悪させ、細胞死を招くことが示唆された。

(3) ヒト肝切除標本を

用いた臨床研究の結果から、ヒト NASH においても免疫組織学的な p62 発現強度および発現様式がその進行と関連していることが示唆された。

< 将来の展望 >

ヒト肝組織臨床標本を用いた解析については、p62 に加えて LC3A, LC3B, multi-ubiquitin など、autophagy に関わる因子の免疫組織学的解析を進め、基礎と臨床の間を埋める研究を志向している。また、基礎研究においては治療的な観点から、p62 の過剰発現がマウスの NASH を防御、もしくは、治療し得るかの検討 (p62 は賦活化剤が知られていないため、ウイルスによる過剰発現を検討)、autophagy/lipophagy の阻害剤あるいは賦活化剤を用いて、細胞の挙動や脂肪酸代謝の検討、を行うことを計画している。

最終的には、p62 を介した NASH に対する治療薬の臨床応用を目指したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 ARIIZUMI Shunichi, YAMAMOTO Masakazu, KOTERA Yoshihito, HIGUCHI Ryota, YAMASHITA Shingo, KATO Takaaki, HIRATA YoYoshihiro, KATAGIRI SATOSHI, HONDA Goro, EGAWA Hiroto	4. 巻 2
2. 論文標題 Intrahepatic Cholangiocarcinoma With Neither Intrahepatic Metastasis Nor Lymph Node Metastasis Is the Optimal Indication for Hepatectomy With Adjuvant Therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer diagnosis & prognosis	6. 最初と最後の頁 160-166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/cdp.10090	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 Shunichi, KATAGIRI SATOSHI, KOTERA Yoshihito, YAMASHITA Shingo, OMORI Akiko, KATO Takaaki, SHIBUYA Go, EGAWA Hiroto, TAKASAKI Ken, YAMAMOTO Masakazu	4. 巻 275
2. 論文標題 Improved Mortality, Morbidity, and Long-Term Outcome After Anatomical Hepatectomy With the Glissonean Pedicle Approach in Patients With Hepatocellular Carcinoma: 30 Years' Experience at a Single Institute	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of surgery	6. 最初と最後の頁 947-954
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SLA.0000000000004311	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 Shunichi Ariizumi, Masakazu Yamamoto, Azumi Hamasaki, Yoshihito Kotera, Takaaki Kato, Hiroto Egawa, Hiroshi Niinami, Goro Honda	4. 巻 28
2. 論文標題 Left hepatectomy with suprahepatic inferior vena cava resection and reconstruction under venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for intrahepatic cholangiocarcinoma: a case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Surg Case Rep	6. 最初と最後の頁 185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40792-022-01468-9	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 Watahiki T, Okada K, Miura I, To K, Tanaka S, Warabi E, Kanno N, Yamagata K, Gotoh N, Suzuki H, Ariizumi S, Tsuchiya K, Nagasaki Y, Shoda J	4. 巻 11
2. 論文標題 Antioxidative Self-Assembling Nanoparticles Attenuate the Development of Steatohepatitis and Inhibit Hepatocarcinogenesis in Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 1939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox11101939	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 Komine S, Miura I, Shoda J, Tokinoya K, Oh S, Miyashita N, Omori H	4. 巻 9
2. 論文標題 Effect of a sulforaphane supplement on muscle soreness and damage induced by eccentric exercise in young adults: A pilot study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physiol Reps	6. 最初と最後の頁 15130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.15130	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 Yabe Y, Kim T, Oh S, Oshida N, Hasegawa N, Kamimaki T, Someya N, Shoda J	4. 巻 18
2. 論文標題 Association of dietary habits and physical activity levels with non-alcoholic fatty liver disease with advanced liver fibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Environ Res & Public Health	6. 最初と最後の頁 8918
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph18178918	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 Okada K, Watahiki T, Horie M, Takayama T, Aida Y, To K, Shida T, Ishige K, Suzuki H, Nishiyama H, Shoda J	4. 巻 100
2. 論文標題 The prevalence and clinical implications of pancreatic fat accumulation identified during a medical check-up	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicine in Drug Delivery	6. 最初と最後の頁 e27487
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000027487	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 Miura I, Komine S, Okada K, Wada S, Warabi E, Uchida F, Oh S, Suzuki H, Mizokami Y, Shoda J	4. 巻 9
2. 論文標題 Prevention of non-alcoholic steatohepatitis by long-term exercise via the induction of phenotypic changes in Kupffer cells of hyperphagic obese mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physiol Reps	6. 最初と最後の頁 e14859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.14859	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 Oh S, Tsujimoto T, Kim B, Uchida F, Iizumi S, Isobe T, Sakae T, Tanaka K, Shoda J	4. 巻 3
2. 論文標題 Weight loss-independent benefits of exercise on liver steatosis and stiffness in Japanese men with NAFLD	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JHEP Reports	6. 最初と最後の頁 100253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhepr.2021.100253	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 Uchida F, Oh S, Shida T, Suzuki H, Yamagata K, Mizokami Y, Bukawa H, Shoda J	4. 巻 11
2. 論文標題 Exercise practice induces beneficial effects on periodontal disease conditions-Oral microbiota and saliva analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Environ Res & Public Health	6. 最初と最後の頁 20054
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph18073470	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 Morimoto N, Monden K, Ariizumi S, et al.	4. 巻 29
2. 論文標題 Minimally invasive anatomic liver resection: Results of a survey of world experts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	6. 最初と最後の頁 33-40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.1094	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 To Keii, Okada Kosuke, Watahiki Takahisa, Suzuki Hideo, Tsuchiya Kiichiro, Tokushige Katsutoshi, Yamamoto Masakazu, Ariizumi Shun ichi, Shoda Junichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Immunohistochemical expression of NRF2 is correlated with the magnitude of inflammation and fibrosis in chronic liver disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 19423 ~ 19437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.6538	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 Chihara Kanako, Okada Kosuke, Uchida Fumihiko, Miura Ikuru, Komine Shoichi, Warabi Eiji, Takayama Takako, Suzuki Hideo, Matsuzaka Takashi, Ishibashi-Kanno Naomi, Yamagata Kenji, Yanagawa Toru, Bukawa Hiroki, Shoda Junichi	4. 巻 18
2. 論文標題 Macrophage specific restoration of the Nrf2 gene in whole-body knockout mice ameliorates steatohepatitis induced by lipopolysaccharide from Porphyromonas gingivalis through enhanced hepatic clearance	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0291880
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0291880	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 Otsubo Takehito, Kobayashi Shinjiro, Sano Keiji, Misawa Takeyuki, Katagiri Satoshi, Nakayama Hisashi, Suzuki Shuji, Watanabe Manabu, Ariizumi Shunichi, et, al.	4. 巻 30
2. 論文標題 A nationwide certification system to increase the safety of highly advanced hepatobiliary pancreatic surgery	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	6. 最初と最後の頁 60 ~ 71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.1186	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 Kang Woo Hyoung, Hwang Shin, Kaibori Masaki, Kim Jong Man, Kim Kyung Sik, Kobayashi Tsuyoshi, Kayashima Hiroto, Koh Yang Seok, Kubota Keiichi, Mori Akira, Takeda Yutaka, Yun Sung Su, Matsui Kousuke, Toriguchi Kan, Nagano Hiroaki, Yoon Myung Hee, Soejima Yuji, Ariizumi Shunichi, et, al.	4. 巻 30
2. 論文標題 Validation of quantitative prognostic prediction using ADV score for resection of hepatocellular carcinoma: A Korea-Japan collaborative study with 9200 patients	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	6. 最初と最後の頁 993 ~ 1005
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.1319	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 Kawamoto Yusuke, Honda Goro, Ome Yusuke, Matsunaga Yutaro, Uemura Shuichiro, Yoshida Naoki, Kotera Yoshihito, Ariizumi Shunichi	4. 巻 37
2. 論文標題 Laparoscopic left hepatectomy in a goat as a training model for laparoscopic anatomic liver resection: results of training courses with a total of 70 goats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Surgical Endoscopy	6. 最初と最後の頁 3634 ~ 3641
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00464-023-09864-4	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 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 ARIIZUMI Shunichi, YAMAMOTO Masakazu, KOTERA Yoshihito, YAMASHITA Shingo, KATO Takaaki, HIRATA Yoshihiro, HIGUCHI Ryota, UEMURA Shuichiro, OME Yusuke, MATSUNAGA Yutaro, KAWAMOTO Yusuke, KATAGIRI SATOSHI, HONDA Goro, EGAWA Hiroto
2. 発表標題 Resection and reconstruction of major blood vessels in surgery for hepatobiliary pancreatic cancer: indications based on the difficulty of surgery and long-term prognosis) Recent long-term outcomes after hepatectomy for advanced HCC with PVTT and/or IVCTT
3. 学会等名 第34回日本肝胆膵外科学会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ARIIZUMI Shunichi, YAMAMOTO Masakazu, KOTERA Yoshihito, YAMASHITA Shingo, KATO Takaaki, HIRATA Yoshihiro, HIGUCHI Ryota, UEMURA Shuichiro, OME Yusuke, MATSUNAGA Yutaro, KAWAMOTO Yusuke, KATAGIRI SATOSHI, HONDA Goro, EGAWA Hiroto
2. 発表標題 Tradition and ingenuity in HBP surgery for the next generation Glissonean pedicle approach anatomical hepatectomy for hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 第34回日本肝胆膵外科学会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 有泉俊一, 山本雅一, 小寺由人, 山下信吾, 加藤孝章, 平田義弘, 樋口亮太, 片桐 聡, 本田五郎, 徳重克年, 江川裕人
2. 発表標題 新たなFontan関連肝細胞癌の治療
3. 学会等名 第20回日本消化器外科学会大会 (JDDW2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 陶 経緯, 岡田浩介, 綿引隆久, 鈴木英雄, 有泉俊一, 正田純一
2. 発表標題 ヒト慢性肝疾患と肝癌の進行における KEAP1-NRF2 システムの役割
3. 学会等名 第44回日本肝臓学会東部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 有泉俊一,小寺由人,山下信吾,大森亜紀子,加藤孝章,渋谷 豪,平田義弘,片桐 聡,江川裕人,山本雅一
2. 発表標題 高度脈管腫瘍性肝細胞癌に対する手術と分子標的薬による集学的治療
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 ARIIZUMI Shunichi,YAMAMOTO Masakazu,KUBO Shoji
2. 発表標題 Novel clinical guidelines for hepatectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma
3. 学会等名 第33回日本肝胆膵外科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 有泉俊一,小寺由人,山下信吾,大森亜紀子,加藤孝章,渋谷 豪,本田五郎,片桐 聡,江川裕人,山本雅一
2. 発表標題 肝細胞癌に対するグリゾン鞘一括解剖学的肝切除後の合併症の減少は長期切除成績を改善させる
3. 学会等名 第76回日本消化会外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Okada K, Watahiki T, Shoda J
2. 発表標題 p62/SQSTM1 in hepatocytes plays a protective role against the development of steatohepatitis in mice
3. 学会等名 第25回日本肝臓学会大会(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三浦 征, 岡田 浩介, 藤 栄治, 正田 純一
2. 発表標題 運動実践はKupffer細胞機能の改善と関連してNASHモデルp62遺伝子欠失マウスにおける脂肪性肝炎を改善する
3. 学会等名 第11回肥満と消化器疾患研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 陶 経緯, 綿引 隆久, 岡田 浩介, 石毛 和紀, 鈴木 英雄, 有泉 俊一, 山本 雅一, 正田 純一
2. 発表標題 NASH進行とNASH肝癌におけるautophagy調節因子p62の役割
3. 学会等名 第25回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三浦 征, 岡田 浩介, 石井 亜紀子, 正田 純一
2. 発表標題 骨格筋のp62は骨格筋機能を改善させ脂肪性肝炎の炎症・線維化を減弱する
3. 学会等名 第7回日本筋学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田浩介, 有泉俊一, 正田純一
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝疾患の進展における酸化ストレス防御因子NRF2の役割 - 臨床標本を用いた免疫組織学的解析
3. 学会等名 第109回消化器病学会総会, 長崎
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 陶 経緯, 岡田浩介, 綿引隆久, 鈴木英雄, 有泉俊一, 正田純一
2. 発表標題 NRF2の免疫組織学的な発現強度と核移行は慢性肝疾患の線維化進展と関連する
3. 学会等名 第109回消化器病学会総会, 長崎
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 陶 経緯, 岡田浩介, 綿引隆久, 鈴木英雄, 有泉俊一, 正田純一
2. 発表標題 慢性肝疾患におけるNRF2の免疫組織学的発現は肝炎・線維化進展と関連する
3. 学会等名 第59回肝臓学会総会, 奈良
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔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	徳重 克年 (Tokushige Katsutoshi) (60188729)	東京女子医科大学・医学部・教授 (32653)	免疫組織学的解析、研究指導
研究分担者	岡田 浩介 (Okada Kosuke) (80757526)	筑波大学・附属病院・病院講師 (12102)	動物実験、細胞実験施行
研究分担者	正田 純一 (Shoda Junichi) (90241827)	筑波大学・医学医療系・客員教授 (12102)	研究計画立案補佐、実験指導

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