

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07926

研究課題名（和文）非ウイルス性肝疾患でのオートファジーならびに封入体形成の意義

研究課題名（英文）Mallory-Denk bodies-like inclusion body isolates misfolded aggregated proteins and regulates intracellular signaling pathway

研究代表者

原田 大（Harada, Masaru）

産業医科大学・医学部・教授

研究者番号：00241175

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：肝癌細胞株(Huh7)のプロテアソームを阻害すると酸化ストレスと小胞体ストレスが誘導され、p62陽性の封入体が形成された。その際オートファジーが亢進した。Histone deacetylase阻害薬であるtrichostatinもしくは微小管阻害薬であるnocodazoleを投与すると封入体形成は抑制され両ストレスが増悪した。またNrf2の核への移行が増強し、HO-1の発現が増強した。細胞内封入体は酸化ストレス及び小胞体ストレスを軽減するとともに、p62を介したNrf2経路等の細胞内シグナルを制御している可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

代謝異常関連脂肪性肝疾患(MASLD)は現在大変注目されている。これは肝不全の原因になるのみでなく肝細胞癌にも進展する。これまでMASLDによく関連する肝細胞内封入体であるMallory-Denk体の細胞障害や細胞増殖への役割を検討した仕事は我々のグループの仕事のみである。これによりMASLDの関連する肝不全や肝細胞癌の発症機序の一部が明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：Proteasome inhibition induced Mallory-Denk body like inclusions isolates harmful misfolded protein aggregates positive for ubiquitin, because disruption of inclusion body formation deteriorated oxidative stress and endoplasmic reticulum stress. It also activated autophagy. Proteasome inhibition induced accumulation of p62 accelerated Nrf2-HO-1 antioxidant pathway. Disruption of inclusion formation increased cytosolic p62 and accelerated Nrf2 regulated antioxidant pathway. These results indicate that inclusion bodies including Mallory-Denk body regulates intracellular signaling pathway as well as isolates harmful misfolded protein aggregates.

研究分野：消化器内科学

キーワード：細胞内封入体 p62/SQSTM1 酸化ストレス 商法お対ストレス オートファジー Nrf2

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ウイルス性肝炎 (B 型肝炎と C 型肝炎) の治療の進歩により肝疾患診療においてアルコール性肝障害、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) やウイルソン病のような代謝性肝疾患が注目されている。これらの疾患の重症例の病理初見に共通するものが肝細胞内封入体である Mallory-Denk 体 (MDB) である。これはコビキチン、p62、ケラチン 8 などからなる構造物であり、蛋白分解系のプロテアソームやオートファジーの異常がこの封入体の形成に関与していると考えられているが、その詳細は未だ完全には明らかでない。Idiopathic copper toxicosis (特発性銅中毒症) は原因不明の銅代謝異常であるが、小児からこの構造物が生じる。我々はこの構造物が様々なストレスに対する細胞の反応であることを示してきたが、未だ正確な意義は明らかではない。本研究ではこの封入体の形成過程とこの構造物の意義を明らかになると、様々な肝疾患での各種の肝細胞のストレスへの対応とオートファジーや封入体の形成の調節が様々な肝疾患の治療となる可能性がある。

2. 研究の目的

(1) 近年、ウイルス性肝炎の治療が非常に進歩している。B 型肝炎ウイルス感染症の治療には完全な covalently closed circular DNA (cccDNA) の排除は不可能であるが、ウイルス複製の抑制はすぐれた核酸アナログ製剤にて可能となっている。また C 型肝炎ウイルス感染症においては極めて強力な direct acting antivirals (DAAs) により良好にウイルス排除が可能となっている。我々が毎年、複数の医療機関 (18 施設) で行なっている肝癌の原因調査では 2017 年より C 型肝炎ウイルスによるものよりも nonB-nonC (ウイルス以外) の肝疾患によるものが増加している。この中にはアルコール関連肝疾患、代謝異常関連脂肪性肝疾患 (MASLD)、糖尿病に伴う肝癌や他の特殊な代謝性肝疾患 (ウイルソン病やヘモクロマトーシスなど) によるものが含まれる。最近の遺伝子変異の解析による研究によりウイルソン病の頻度は今まで考えられていた頻度より高いことも判ってきた。アルコール性肝障害、MASLD とウイルソン病等に共通する出来事は酸化ストレスであり、これらの疾患に特徴的な病理所見のひとつが肝細胞内封入体である Mallory-Denk 体 (MDB) である。しかし、様々な肝疾患の病態生理での MDB の意義は未だ明らかではない。

(2) 我々はこれまでこの構造物の形成に細胞骨格のひとつである中間系線維の構成成分であるケラチン 8/18 とこのリン酸化が MDB の形成に重要であること、蛋白代謝に重要であるプロテアソームの異常が関与することならびにオートファジーの乱れも関与する可能性を示してきた。またオートファジーは極めて多彩な細胞内での働きを担っているがそのひとつがコビキチンや p62 を介した物質の分解である (aggrephagy)。コビキチンも p62 も MDB の

構成成分である。オートファジーの基質である p62 の蓄積は nuclear factor erythroid 2 (Nrf2) と mTOR を介して tumorigenesis に関与するとの報告もあるが、p62 が細胞質にびまん性に存在する時と封入体に隔離された場合の違い等は明らかではない。また最近オートファジーを含むライソゾームの機能制御に重要な物資である transcription factor EB (TFEB) が発見され、この発現と様々な疾患の病態との関連が調べられている。近年アルコール性肝障害とオートファジーの異常の関連が指摘されている。脂質代謝異常や銅代謝異常でのオートファジーの異常を我々は明らかとした。また糖尿病に合併する肝癌で重要なものは酸化ストレスとインスリン抵抗性であるが、糖自体の毒性は明らかではない。

(3) 本研究では様々な刺激に対して細胞がオートファジーや封入体形成を含めて如何に対処するかを明らかにして、オートファジーや封入体形成の調節による様々な肝疾患の治療を考えた。

3. 研究の方法

肝由来培養細胞として不死化肝細胞 OUMS29 と肝癌細胞株の Huh7 を使用した。

典型的な酸化ストレスの刺激として glucose oxidase を使用した。過去に MDB の研究に使用したプロテアソーム阻害薬の acetyl-leucyl-leucyl-norleucinal (ALLN) と epoxomicin を使用した。オートファジーの前期段階 (autophagosome の形成) の阻害に 3-メチルアデニンと beclin 1 の siRNA を使用した。オートファジーの後期段階の阻害には bafilomycin A1 を使用した。硫酸銅の直接作用を検討した。過剰な glucose の投与も行った。

以上の負荷の状態以下の項目を検討した。

1. 酸化ストレス：HNE-J-2 と HLE の免疫染色とウエスタンブロット。
2. 抗酸化ストレス：Nrf2、Keap1、p62、phospho-p62 の免疫染色とウエスタンブロット。
3. 小胞体ストレス：X box protein 1 (XBP1)、eukaryotic initiation factor 2 α (eIF2 α)、C/EBP homologous protein (CHOP) のウエスタンブロット。
4. オートファゴゾームの形成：light chain 3 (LC3) の免疫染色と GFP-LC3 の遺伝子導入ならびに bafilomycin A1 の投与。
5. オートファジーによる物質の分解：red fluorescence protein (RFP)-green fluorescence protein (GFP) tandem fluorescently-tagged LC3 の遺伝子導入で観察した。
6. 封入体形成：ケラチン 8、p62 とユビキチンの免疫染色とウエスタンブロットでのスタンピングゲルへの残存で評価した。
7. DNA 損傷： γ H2AX と p53 binding protein 1 (p53BP1) の免疫染色とウエスタンブロット。
8. 細胞死：アポトーシス (カスパー 3、PARP とケラチン 18 のウエスタンブロット) とネクローシス (LDH リリース、細胞膜の permeabilization なしの propidium iodide 染色)。
9. 細胞増殖：Ki67 (MIB1) の免疫染色。

これらの項目に対して以下の投与の影響を検討した。

- a. 抗酸化剤である N-acetyl-cysteine (NAC) 投与の影響。
- b. 化学シャペロンである 4-phenylbutyrate (4PBA) の投与の影響。
- c. Histone deacetylase 阻害剤 (HDAC 阻害剤: トリコスタチン) (封入体形成阻害) 投与の影響。
- d. Microtubules 阻害剤 (ノコダゾール) (封入体形成阻害) 投与の影響。

c と d の検討の目的は、p62 の蓄積が細胞質にびまん性に存在する場合と封入体内に凝集された時でその Nrf2 や mTOR 経路に与える影響が異なるか否かを観察した。

4 . 研究成果

プロテアソーム阻害剤を投与によりユビキチン、ケラチン 8/18 と p62 からなる封入体が形成された。この状態にトリコスタチンとノコダゾールの影響を観察すると、プロテアソーム阻害剤とこれらの薬剤を同時に投与すると細胞内封入体の形成は抑制された。この 2 剤の投与にて封入体形成が抑制された細胞では酸化ストレスと小胞体ストレスは増悪した。

過剰な糖も酸化ストレスと小胞体ストレスを引き起こし、DNA 損傷も引き起こした。しかし、過剰な糖は細胞増殖には影響を与えなかった。過剰な糖に少量のプロテアソーム阻害剤を投与すると細胞内封入体が形成された。

p62 は細胞内で様々な作用を有している。なかでも重要な反応が Keap1-Nrf2 経路への作用である。この反応は酸化ストレスへの抗酸化作用でもあるが、発癌や癌細胞の増殖にも関与している。プロテアソーム阻害剤を投与した細胞では Nrf2 の核分画での発現が亢進して細胞内での H0-1 の発現が亢進しており、Nrf2 を介した抗酸化反応が起こっていた。トリコスタチンとノコダゾールにより封入体の形成が抑制された細胞では核での Nrf2 の発現と細胞内での H0-1 の発現が亢進していた。免疫染色にて封入体と H0-1 の発現の関連を観察すると封入体を発現した細胞では H0-1 の発現が弱く、封入体が形成されていない細胞では H0-1 の発現が強かった。このことは封入体の形成により p62 を介した Nrf2 の作用が制御されていることを示している。

細胞内封入体形成が、異常蛋白を隔離することにより酸化ストレスと小胞体ストレスを軽減するとともに、p62 を封入体内に隔離することによりその Nrf2 経路への影響を含む細胞内の様々なシグナル伝達経路を調節していると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Hoshikawa T, Okamoto N, Natsuyama T, Fujii R, Ikenouchi A, Honma Y, Harada M, Yoshimura R. | 4. 巻 18 |
| 2. 論文標題 Associations of serum cytokines, growth factors, and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with major depression with and without type 2 diabetes mellitus: An explanatory investigation. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Neuropsychiatr Dis Treat | 6. 最初と最後の頁 173-186 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/NDT.S350121 | 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 Inamasu Y, Ogawa M, Saito M, Harada M, Fukuda K. | 4. 巻 27 |
| 2. 論文標題 Helicobacter pylori results in lysis and death after exposure to water. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Helicobacter | 6. 最初と最後の頁 e12921. |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hel.12921 | 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 Inamasu Y, Nikaido Y, Miyahara S, Maruoka T, Takigawa T, Ogawa M, Nakayama T, Harada M, Saito M. | 4. 巻 165 |
| 2. 論文標題 Dissemination of Leptospira into the intestinal tract resulting in fecal excretion in a hamster model of subcutaneous infection with Leptospira interrogans. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Microb Pathog | 6. 最初と最後の頁 105481 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.micpath.2022.105481 | 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 Niizeki T, Tokunaga T, Takami Y, Wada Y, Harada M, et al | 4. 巻 17 |
| 2. 論文標題 Comparison of efficacy and safety of atezolizumab plus bevacizumab and Lenvatinib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Target Oncol | 6. 最初と最後の頁 643-653 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11523-022-00921-x. | 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 Nakano M, Yatsuhashi H, Bekki S, Takami Y, Tanaka Y, Yoshimaru Y, Honda K, Komorizono Y, Harada M, Shibata M, Sakisaka S, Shakado S, Nagata K, Yoshizumi T, Itoh S, Sohda T, Oeda S, Nakao K, Sasaki R, Yamashita T, Ido A, Mawatari S, Nakamuta M, Aratake Y, Matsumoto S, Maeshiro T, Goto T, Torimura T. | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Trends in hepatocellular carcinoma incident cases in Japan between 1996 and 2019. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Sci Rep | 6. 最初と最後の頁 1517 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-05444-z | 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 Miyagawa K, Kumamoto K, Shinohara N, Watanabe T, Kumei S, Yoneda A, Nebuya S, Koya Y, Oe S, Kume K, Yoshikawa I, Harada M. | 4. 巻 61 |
| 2. 論文標題 Autoimmune pancreatitis with gastric cancer: some IgG4-related diseases may be paraneoplastic syndrome. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Intern Med. | 6. 最初と最後の頁 2155-2160 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.8590-21. | 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 Nebuya S, Oe S, Harada Y, Takeuchi Y, Yoneda A, Koya Y, Miyagawa K, Honma Y, Shibata M, Harada M. | 4. 巻 44 |
| 2. 論文標題 A case of pancreatic neuroendocrine tumor G3 which responded remarkably to chemotherapy. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 J UOEH | 6. 最初と最後の頁 287-292 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7888/juoe.44.287. | 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 Miyagawa K, Nakano Y, Yoneda A, Kusanaga M, Oe S, Honma Y, Shibata M, Harada M. | 4. 巻 61 |
| 2. 論文標題 Hepatic cyst infection following recurrent biliary obstruction in polycystic liver disease. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 J UOEH | 6. 最初と最後の頁 2155-2160 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7888/juoe.44.353. | 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 animoto A, Shibata M, Honma Y, Morino K, Kusanaga M, Abe S, Harada M. | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Two cases with isolated splenic sarcoidosis diagnosed by an ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Intern Med | 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) 10.2169/internalmedicine.0409-22. | 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 大、本間 雄一、柴田 道彦 | 4. 巻 119 |
| 2. 論文標題 アルコールと肝疾患 up to date | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 日本消化器病学会雑誌 | 6. 最初と最後の頁 9-13 |
| 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 大、本間 雄一、熊元 啓一郎 | 4. 巻 84 |
| 2. 論文標題 ヘモクロマトーシス | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 肝・胆・膵 | 6. 最初と最後の頁 443-446 |
| 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 西尾 仁、本間 雄一、熊元 啓一郎、土岐 康通、森野 加帆里、大江 晋司、宮川 恒一郎、柴田 道彦、阿部 慎太郎、巽 康彰、生田 克哉、林 久男、原田 大 | 4. 巻 63 |
| 2. 論文標題 Tfr2ヘテロ接合型変異で発症したヘモクロマトーシスの1例 | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 肝臓 | 6. 最初と最後の頁 151-157 |
| 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 Klionsky DJ, Abdel-Aziz AK, Harada M et al. | 4. 巻 17 |
| 2. 論文標題 Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)1 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Autophagy | 6. 最初と最後の頁 1-382 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2020.1797280. | 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 Honma Y, Sato-Morita M, Katsuki Y, Mihara H, Baba R, Hino K, Kawashima A, Ariyasu T, Harada M. | 4. 巻 54 |
| 2. 論文標題 Trehalose alleviates oxidative stress-mediated liver injury and Mallor-Denk body formation via activating autophagy in mice | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Med Mol Morphol | 6. 最初と最後の頁 41-51 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00795-020-00258-2 | 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 Harada M | 4. 巻 56 |
| 2. 論文標題 Diagnosis for Wilson disease: this disease may not be a rare disease | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 J Gastroenterol | 6. 最初と最後の頁 114-115 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-020-01752-1 | 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 Ogino N, Miyagawa K, Nagaoka K, Sumida K, Kusanaga M, Oe S, Honma Y, Shibata M, Harada M, Sugauma N, Ogino K | 4. 巻 141 |
| 2. 論文標題 Airborne fine particulate matter in Japan induces lipid synthesis and inhibits autophagy in HepG2 cells. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Int J Biochem Cell Biol | 6. 最初と最後の頁 106099 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biocel.2021.106099. | 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 Ogino N, Miyagawa K, Nagaoka K, Matsuura-Harada Y, Ogino S, Kusanaga M, Oe S, Honma Y, Harada M, Eitoku M, Suganuma N, Ogino K | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Role of HO-1 against saturated fatty acid-induced oxidative stress in hepatocytes | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Nutrients | 6. 最初と最後の頁 993 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13030993. | 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 Honma Y, Miyagawa K, Hara Y, Hayashi T, Kusanaga M, Ogino N, Minami S, Oe S, Ikeda M, Hino K, Harada M | 4. 巻 54 |
| 2. 論文標題 Correlation of hepatitis C virus-mediated endoplasmic reticulum stress with autophagic flux impairment and hepatocarcinogenesis | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Med Mol Morphol | 6. 最初と最後の頁 108-121 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00795-020-00271-5. | 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 Honma Y, Karasuyama T, Kumamoto K, Shimajiri S, Toki Y, Tatsumi Y, Sumida K, Koikawa K, Morino K, Oe S, Miyagawa K, Yamasaki M, Shibata M, Abe S, Ikuta K, Hayashi H, Harada M | 4. 巻 54 |
| 2. 論文標題 Type 4B hereditary hemochromatosis due to heterozygous p.D157A mutation in SLC40A1 complicated with hypopituitarism | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Med Mol Morphol | 6. 最初と最後の頁 60-67 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00795-020-00259-1 | 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 Ogino N, Takahashi H, Nagaoka K, Harada Y, Kubo M, Miyagawa K, Kusanaga M, Oe S, Honma Y, Harada M, Eitoku M, Suganuma N, Ogino K | 4. 巻 278 |
| 2. 論文標題 Possible contribution of hepatocyte secretion to the elevation of plasma exosomal arginase-1 in high-fat diet-fed mice | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Life Sci | 6. 最初と最後の頁 119588 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2021.119588. | 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 大、大江 晋司、草永 真志、本間 雄一 | 4. 巻 82 |
| 2. 論文標題 ウイルソン病 小児期からの発症病 と長期的肝胆道合併症 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 肝胆膵 | 6. 最初と最後の頁 413-416 |
| 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 大 | 4. 巻 58 |
| 2. 論文標題 肝障害で見逃してはならない疾患 Wilson病、 1-アンチトリプシン欠損、 原発性胆汁性胆管炎、 自己免疫性肝炎 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Medicina | 6. 最初と最後の頁 432-434 |
| 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 大、草永真志、大江晋司、本間雄一 | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 ウイルソン病 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 消化器・肝臓内科 | 6. 最初と最後の頁 531-534 |
| 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 大 | 4. 巻 119 |
| 2. 論文標題 アルコールと肝疾患 | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 日本消化器病学会雑誌 | 6. 最初と最後の頁 9- |
| 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 Nakano M, Yatsuhashi H, Bekki S, Takami Y, Tanaka Y, Yoshimaru Y, Honda K, Komorizono Y, Harada M, Shibata M, Sakisaka S, Shakado S, Nagata K, Yoshizumi T, Itoh S, Sohda T, Oeda S, Nakao K, Sasaki R, Yamashita T, Ido A, Mawatari S, Nakamuta M, Aratake Y, Matsumoto S, Maeshiro T, Goto T, Torimura T | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Trends in hepatocellular carcinoma incident cases in Japan between 1996 and 2019 | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Sci Rep | 6. 最初と最後の頁 1517 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-05444-z. | 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 Nakano M, Yatsuhashi H, Bekki S, Takami Y, Tanaka Y, Yoshimaru Y, Honda K, Komorizono Y, Harada M, Shibata M, Sakisaka S, Shakado S, Nagata K, Yoshizumi T, Itoh S, Sohda T, Oeda S, Nakao K, Sasaki R, Yamashita T, Ido A, Mawatari S, Nakamuta M, Aratake Y, Matsumoto S, Maeshiro T, Goto T, Torimura T | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Trends in hepatocellular carcinoma incident cases in Japan between 1996 and 2019 | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Sci Rep | 6. 最初と最後の頁 1517 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-05444-z. | 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 大、本間雄一、熊元啓一郎 | 4. 巻 84 |
| 2. 論文標題 ヘモクロマトーシス | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 肝胆膵 | 6. 最初と最後の頁 443-446 |
| 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 - |

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 Ikeda M, Kato N, Kagawa T, Yamashita T, Moriguchi M, Nakamura S, Sawada K, Iijima H, Kamoshida T, Nakao K, Ohkawa K, Sugimoto R, Takehara T, Harada M, Yamamoto Y, Ito T, Kudo M, Kokudo N, Yamamoto K, Furuse J |
| 2. 発表標題 Safety and efficacy of atezolizumab (Atezo) + bevacizumab (Bev) in Japanese patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): a prospective, multicenter, observational study (ELIXIR) - A preliminary analysis - |
| 3. 学会等名 ESMO ASIA Congress (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 1. 柴田 道彦、本間 雄一、原田 大 |
| 2. 発表標題 肝性腹水合併の非代償性肝硬変においてtoIvab-tanは予後を改善する |
| 3. 学会等名 第26回日本肝臓学会大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 本間 雄一、原田 大 |
| 2. 発表標題 小胞体ストレス応答への作用に着目した肝癌分子標的治療 |
| 3. 学会等名 第54回日本臨床分子形態学会総会・学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 井出 達也、磯田 広史、原田 大 |
| 2. 発表標題 C型肝炎治療に関するレジストリ研究-SAKS study- |
| 3. 学会等名 第58回日本肝臓学会総会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 本間 雄一、柴田 道彦、森野 加帆里、草永 真志、大江 晋司、宮川 恒一郎、阿部 慎太郎、原田 大 |
| 2. 発表標題 C型慢性肝疾患におけるSVR後の肝外悪性腫瘍発生：インターフェロンとDAA療法に差はあるか |
| 3. 学会等名 第58回日本肝臓学会総会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大江 晋司、林 倫留、草永 真志、荻野 学芳、宮川 恒一郎、本間 雄一、原田 大. |
| 2. 発表標題 Keap1-Nrf2システムに対するMallory-Denk体の働き |
| 3. 学会等名 第54回日本臨床分子形態学会総会・学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 宮川 恒一郎、隅田 和広、草永 真志、大江 晋司、本間 雄一、原田 大 |
| 2. 発表標題 肝癌細胞株に対する6-gingerolの抗腫瘍効果の新たな側面 |
| 3. 学会等名 第54回日本臨床分子形態学会総会・学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 草永 真志、荻野 学芳、大江 晋司、宮川 恒一郎、本間 雄一、原田 大 |
| 2. 発表標題 飽和脂肪酸による肝細胞障害に対するTFEBの役割 |
| 3. 学会等名 第26回日本肝臓学会大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 原田 大 |
| 2. 発表標題 ウイルソン病 |
| 3. 学会等名 School of hepatology 2022 (招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 原田 大 |
| 2. 発表標題 アルコール性肝障害に関する研究の進歩 |
| 3. 学会等名 第107回日本消化器病学会総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 本間 雄一、大江 晋司、原田 大 |
| 2. 発表標題 遺伝性ヘモクロマトーシスとウイルソン病の課題 |
| 3. 学会等名 第57回日本肝臓学会総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名 大江 晋司、本間 雄一、原田 大 |
| 2. 発表標題 移行期におけるウイルソン病患者の問題点 |
| 3. 学会等名 第57回日本肝臓学会総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 林 倫留、大江 晋司、原田 大 |
| 2. 発表標題 Mallory-Denk体による肝細胞保護作用 |
| 3. 学会等名 57回日本肝臓学会総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 本間 雄一、柴田 道彦、原田 大 |
| 2. 発表標題 DAA治療SVR後の新規肝発癌における肥満と糖代謝の意義 |
| 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 荻野 学芳、宮川 恒一郎、草永 真志、大江 晋司、本間 雄一、柴田 道彦、荻野 景規、菅沼 成文、原田 大 |
| 2. 発表標題 PM2.5は肝細胞の脂肪滴形成を誘導し、小胞体ストレスとオートファジーの後期段階の障害を惹起する |
| 3. 学会等名 第53回日本臨床分子形態学会総会・学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 原田 大 |
| 2. 発表標題 肝細胞の各種ストレスへの対応 |
| 3. 学会等名 第17回酸化ストレスと肝研究会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大江 晋司、林 倫留、草永 真志、荻野 学芳、宮川 恒一郎、本間 雄一、原田 大 |
| 2. 発表標題 Keep1-Nrf2システムに対するMallory-Denk体の役割 |
| 3. 学会等名 第17回酸化ストレスと肝研究会 |
| 4. 発表年 2022年 |

〔図書〕 計5件

| | |
|--------------------|-----------------|
| 1. 著者名 原田 大 | 4. 発行年 2022年 |
| 2. 出版社 朝倉書店 | 5. 総ページ数 2 |
| 3. 書名 内科学（第12版） | |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 原田 大、大江 晋司、草永 真志 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 日本臨床社 | 5. 総ページ数 4 |
| 3. 書名 別冊日本臨床 肝・胆道系症候群（第3版） その他の肝・胆道系疾患を含めて- 肝臓編（下） | |

| | |
|-----------------|-----------------|
| 1. 著者名 原田 大 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 医学書院 | 5. 総ページ数 1 |
| 3. 書名 今日の治療薬 | |

| | |
|------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 原田 大 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 南江堂 | 5. 総ページ数 2 |
| 3. 書名 消化器疾患最新の治療2021-2022 | |

| | |
|----------------|-----------------|
| 1. 著者名 原田 大 | 4. 発行年 2022年 |
| 2. 出版社 朝倉書店 | 5. 総ページ数 2 |
| 3. 書名 内科学 | |

〔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 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|