

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2011～2013

課題番号：23249043

研究課題名(和文) プロテオミクスを用いた難治性消化器疾患の病態解明と新規診断・治療法の確立

研究課題名(英文) Using proteomics to elucidate pathogenesis and establish new diagnostic or treatment evaluation methods in refractory gastrointestinal diseases

研究代表者

坪内 博仁 (Tsubouchi, Hirohito)

鹿児島大学・医歯(薬)学総合研究科・客員研究員

研究者番号：60145480

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 36,800,000円、(間接経費) 11,040,000円

研究成果の概要(和文)：プロテオミクスを用いて肝疾患や炎症性腸疾患患者血清中に多く存在する蛋白として、補体C4断片(C4-F)、キニノーゲン断片(Kini-F)、アポトーシス抑制因子(AIM)、ヒト好中球ペプチド(HNP)-1を同定した。血清C4-FはC型慢性肝炎の抗ウイルス効果と関連し、Kini-Fは非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)の新しい診断マーカー候補であることを明らかにした。また、血清AIM値は慢性肝疾患の肝線維化と関連し、NAFLDの病態形成に寄与する可能性が示唆された。さらに、マウスモデルの検討で、HNP-1は潰瘍性大腸炎に加えて、NAFLDやアルコール性肝障害の病態進展因子であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We identified several serum proteins present at high levels in patients with liver disease or inflammatory bowel disease, including complement component C4 fragment (C4-F), kininogen fragment (Kini-F), apoptosis inhibitor (AIM), and human neutrophil peptide (HNP)-1. Serum C4-F and Kini-F are potentially biomarkers for antiviral effects in patients with chronic hepatitis C or diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), respectively. In patients with chronic liver disease, serum AIM levels were associated with liver fibrosis. AIM also appeared to contribute to the pathogenesis of NAFLD. Furthermore, HNP-1 worsened pathological condition in the mouse model of NAFLD and alcoholic liver disease, in addition to ulcerative colitis. Thus, proteomics is a useful tool for identifying proteins that might serve as candidate biomarkers in refractory gastrointestinal diseases, and the identified proteins may be involved in the pathological conditions associated with those diseases.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：消化器内科学

キーワード：プロテオミクス C型慢性肝炎 HCV AIM 補体C4断片 ヒト好中球ペプチド 炎症性腸疾患 NAFLD

## 1. 研究開始当初の背景

社会環境の変化、食生活の欧米化、治療法の進歩などにより、疾病構造の変化や新しい疾患概念、治療上解決すべき点など新しい問題が起こってきている。肝疾患においては、48週間のインターフェロンとリバビリン併用治療を基本とした治療法はC型慢性肝炎に有効で、その効果は5割以上期待できるものの、治療効果の予測は難しく、治療に抵抗性の難治例も少なくないため、早期の治療効果予測法や新しい治療法の創出が期待されている。また、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)は、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)の一つの病型であり、肥満や糖尿病などの生活習慣病と関連し、肝硬変や肝細胞癌へ進展する予後不良な疾患である。本邦でも肥満人口の増加にともないNASHやNAFLD患者が増加することが危惧されているが、簡便な診断法がなく、確定診断には肝生検が必要である。膵疾患においては、発症に自己免疫機序の関与が疑われる自己免疫性膵炎は、ステロイドが奏効するが、簡便な診断マーカーがないため、侵襲性の高い内視鏡下の造影検査などが必要であり、新しい診断法の確立が必要である。さらに、潰瘍性大腸炎やクローン病は若年者に多く、患者数は年々増加しているものの、診断法や治療法はまだ十分確立されているとは言えない。

消化器癌の画像診断法や治療法の進歩は目覚ましいものがあるが、ほとんどの消化器癌は増加してきている。5年生存率で見ると、胃癌や大腸癌は約70%であるのに対して、肝細胞癌は50%以下、膵臓癌は約10%とかなり低率である。膵臓癌は早期発見が困難で、進行してから発見されることが多いことが原因のひとつであり、早期発見は生存率改善に貢献できる。また、肝細胞癌の約70%はC型肝炎ウイルス感染を背景に発症することから、高リスク群の厳重な経過観察により、早期発見率は向上してきているが、再発率が高く、再発時の早期発見は必ずしも容易ではない。このようなことから、膵癌や肝癌には新しいスクリーニング法の確立が望まれている。

新しい診断マーカーの開発には、血液や尿中に特異的に出現する成分を同定することが、臨床応用を視野に入れた場合はもっとも期待できる手法である。また、疾患の原因遺伝子から翻訳される蛋白質と、それに関連して変動する蛋白質群を解析し、さらに翻訳後修飾情報を含めて詳細に解析するという観点から、系統的に整理するプロテオミクスを利用した網羅的蛋白解析が必要である。現在、プロテオミクスを用いたバイオマーカー探索が、悪性疾患を中心に行われているが、解析装置、微量検体の前処理、データ解析には問題点も多く、必ずしも十分な結果は得られておらず、プロテオミクスを用いた消化器癌や難治性消化器疾患患者血清の解析は少なく、更なる研究の発展が期待されている。

## 2. 研究の目的

本研究では、消化器癌として肝細胞癌、膵癌、癌以外の難治性消化器疾患としてC型慢性肝炎インターフェロン難治例、NAFLD、自己免疫性膵炎、炎症性腸疾患などの消化器疾患患者の血清を用いて、プロテオーム解析により新しいバイオマーカー候補となる蛋白を同定する。さらに、同定した蛋白の病態への関与を明らかにするとともに、難治性消化器疾患の診断マーカーとしての臨床的有用性を明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

患者と比較対象となる疾患もしくは健康者の血清もしくは組織を用いて、網羅的に蛋白発現解析を行う。対象となる疾患は、肝癌、C型慢性肝炎難治例、NASH、アルコール性肝障害、膵癌、自己免疫性膵炎、潰瘍性大腸炎、クローン病である。蛋白標識などの前処置にはNBS試薬、ICAT試薬、DIGE法やクリンプロットシステムを利用し、蛋白発現比較解析および蛋白同定にはSELDI-TOF/MS、MALDI-TOF/MS、2次元電気泳動を用いる。さらに、同定した蛋白・ペプチドの簡便な測定法を確立し、多数の臨床検体を用いて、診断や治療における臨床的有用性を明らかにするとともに、実験動物や遺伝子改変動物を用いて、同定した蛋白・ペプチドの疾患・病態との関連を検討する。なお、具体的な研究の方法は研究成果欄にも記載した。

## 4. 研究成果

SELDIプロテインチップおよびクリンプロットシステムなどによるピーク蛋白同定システムを確立し、C型慢性肝疾患に対するインターフェロン治療、慢性肝疾患肝線維化進行例、NAFLDや潰瘍性大腸炎に関連する可能性のある蛋白としてそれぞれ補体C4断片、アポトーシス抑制因子(AIM)、Kininogen断片やヒト好中球ペプチドなどを同定した。一方、膵癌と自己免疫性膵炎に関連する可能性が高い蛋白は同定できなかった。本研究では、同定した蛋白であるC4断片、キニノーゲン断片、AIM、およびヒト好中球ペプチドに着目して、病態との関連や、診断マーカーとしての有用性について、さらに検討した。

**(1) HCV感染者血清中に出現する補体C4断片は抗ウイルス治療効果の分子マーカー候補である**

補体C4とNS3/4Aプロテアーゼを混合すると、C4単独やNS3/4Aプロテアーゼ単独群には見られない約17kDaと15kDaの蛋白断片がSDS-PAGEで検出され、この断片はHCVコア蛋白やHCV NS5A蛋白の混合では出現しなかった。また、NS3/4AプロテアーゼによるC4断片出現は、セリンプロテアーゼ阻害剤(VX-950)により抑制された。

感作羊赤血球を用いた溶血試験にて、NS3/4Aプロテアーゼは濃度依存的にC4活性

を低下させた。また、この活性低下は VX-950 により阻害された。

血清をアセトン沈降後、C4 ポリクローナル抗体を用いて western blot を行うと、約 17kDa のペプチドが HCV 感染者血清中に多く存在し、HBV 感染者や健常者血清中にはほとんど検出しなかった。

ペグインターフェロン+リバビリン併用療法を施行した C 型慢性肝炎患者の治療経過中の血清を、上記と同様の方法で解析すると、約 17kDa の C4 断片は著効患者では治療経過中に有意に減少するのに対し、無効患者では治療前と治療中で有意差はなかった。また、約 17kDa の C4 断片は HCV-RNA が陰性化する時期に遅れて消失する傾向で、再燃例では消失しない症例が存在した。

以上のことから、HCV NS3/4A プロテアーゼは C4 を切断することにより、補体の活性化を阻害し、宿主免疫応答を減弱させることで持続感染を維持する可能性があると考えられた。また、HCV 感染患者血清中に認められた約 17kDa の C4 断片は、インターフェロン治療効果と関連し、抗ウイルス治療時の新しい分子マーカーとなる可能性が示唆された。

## (2) プロテオミクスから同定した非アルコール性脂肪性肝疾患の分子マーカーの臨床的意義と新しい診断法の確立

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 患者と健常者の血清を用いて比較した。陽イオン交換ビーズ、陰イオン交換ビーズ、Cu ビーズを用いて、健常者と NAFLD 患者で発現ピーク値に有意差 ( $P < 0.001$ ) のある蛋白ピークをそれぞれ 10 種類以上検出した。その中で、特に差が顕著で、分子量が小さい 1942 m/z (陽イオン交換ビーズで検出) のピーク値は、2079 m/z、2207 m/z のピーク値と相関した。また、この 3 本のピークは高分子量キニノーゲンの断片で、それぞれ N 末端のアミノ酸の長さが異なり、C 末端は同じであった。

抗高分子量キニノーゲン抗体を用いた Western Blot 解析により、NAFLD 患者では、全長高分子量キニノーゲンの濃度が低下しており、高分子量キニノーゲンの分解が亢進している可能性が示唆された。しかし、キニノーゲン断片を含めて、NAFLD と健常者で有意差を認めた 30 種類以上の蛋白ピーク値は非アルコール性脂肪肝 (NAFL) と NASH では有意差はなかった。

ELISA で検討した全長キニノーゲン濃度は、NAFLD 患者では健常者より低値で、ELISA で測定したキニノーゲン断片濃度は健常者より NAFLD 患者で高値であったが、NASH は NAFL よりむしろ低い傾向であった。

キニノーゲン断片、CK-18 断片、アポ E の 3 つのマーカーを組み合わせたマルチマーカー解析による NASH の正診率は 77% で、NAFL の正診率は 80% であった。

以上のことから、NAFL と NASH の有意差はなかったが、高分子量キニノーゲンやその断片は NAFLD の病態と関連する可能性があり、マルチマーカー解析の診断能の有用性が示唆された。今後、NAFLD における高分子量キニノーゲンの分解機序やキニノーゲン断片の病態への関与をさらに検討する必要がある。

## (3) マクロファージのアポトーシス抑制因子 (AIM) は C 型慢性肝炎患者の肝線維化と関連する

肝生検を行った C 型慢性肝炎患者を対象に解析した。肝硬変患者は除外した。血清 AIM およびアディポサイトカイン (レプチン、アディポネクチン、レジスチン) 値は保存血清を用いて ELISA 法で測定し、これらが血液生化学検査値、HbA1c (JDS 値)、HCV セロタイプや HCV-RNA などの検査値と関連するかを検討した。また、新犬山分類に基づき肝病理組織所見を肝線維化の程度 (F0-4) と肝炎の活動性の程度 (A0-3) で評価し、肝脂肪化の有無 (HE 染色で肝組織中の肝脂肪化が 5% 以上を有とする) を確認し、血清 AIM やアディポサイトカイン値と肝病理組織所見との関連を検討した。さらに、糖尿病が明らかではない患者で 75 g ブドウ糖負荷試験が施行されており、これらのデータをもとにインスリン抵抗性指数 (HOMA-IR) やインスリン感受性指数 (WBISI) を算出し、血清 AIM やアディポサイトカイン値との関連を検討した。

血清 AIM 値は ALT、ヒアルロン酸と正の相関、血小板数、総コレステロール、アルブミンと負の相関があり、血清 AIM 値は肝線維化や肝線維化と関連する肝予備能と関連すると考えられた。一方、AIM はアディポサイトカインとは関連しなかった。

単変量解析では、肝線維化進行例 (F2 以上) は非進行例 (F1 以下) と比較して、血小板数、アルブミン値は低く、ALT、GTP、ヒアルロン酸、AIM は有意に高値であった。また、多変量解析では、ALT 高値、ヒアルロン酸高値、AIM 高値が肝線維化進行 (F2 以上) に関連する独立した因子であった。

血清 AIM 値は肝脂肪化の有無とは関連せず、レプチン高値が肝脂肪化の存在に独立して関連した。

単変量解析では、血清 AIM 高値、血小板数低値、アルブミン低値、ALT 高値、GTP 高値、ヒアルロン酸高値は肝炎の活動性の高い症例 (A2-3) に有意に多かったが、多変量解析では肝炎の活動性に関連する独立因子はなかった。

レプチン、アディポネクチン、レジスチンはいずれも HOMA-IR および WBISI に有意に相関したが、AIM は HOMA-IR および WBISI とは相関しなかった。

今までに、健常者との比較で HCV 感染による肝硬変では AIM が高値となり、HCV 感染が AIM 高値と関連する可能性が報告されている。

また、非アルコール性脂肪肝炎による肝硬変でも血清 AIM 値は高値になるという報告もある。しかし、AIM と C 型慢性肝炎の病態との関連を詳細に検討した報告はなく、本研究では、血清 AIM 値は C 型慢性肝炎の肝線維化に独立して関連することを明らかにした。

AIM はマクロファージによって産生される分泌型蛋白質で、マクロファージのアポトーシスを抑制する。肝のマクロファージであるクッパ - 細胞は C 型慢性肝炎の病態に関連し、肝線維化を促進すると考えられている。肝組織内ではクッパ - 細胞が AIM を発現していると推測され、AIM が肝線維化と関連したことから、肝線維化進展例では増加したクッパ - 細胞からの AIM 発現が増加している可能性、もしくは AIM を介してクッパ - 細胞が肝線維化に影響している可能性が考えられた。

一方、アディポサイトカインである leptin、アディポネクチン、レジスチンも肥満やインスリン抵抗性と関連することが報告されている。本研究では 75gOGTT を施行した症例数が少なく、インスリン抵抗性やインスリン感受性についての詳細な検討は行わなかったが、アディポサイトカインは C 型慢性肝炎のインスリン抵抗性やインスリン感受性に関連すると考えられ、これらのアディポサイトカインの発現制御が C 型慢性肝炎の病態進展予防や治療に結びつく可能性があると考えられた。

以上のことから、AIM とアディポサイトカインは C 型慢性肝炎の病態に異なるメカニズムで関連していることが示唆された。

#### (4) 非アルコール性脂肪性肝疾患における血清 Apoptosis Inhibitor of Macrophage (AIM) の臨床的意義

肝生検で NAFLD と診断した患者を対象とし、自己免疫性肝疾患群、健常コントロール群と比較検討した。血清 AIM 濃度は hAIM 測定用 ELISA キット (TransGenic Inc.) を用いて測定した。

血清 AIM 値は健常コントロール群と比較して、NAFLD 群、AIH 群、PBC 群で有意に高値であり、NASH 群は NAFL 群より有意に高値であった。

NAFLD 群において、血清 AIM 値は、HOMA-R や肝線維化マーカー (血小板、ヒアルロン酸、IV 型コラーゲン 7S) と有意に相関し、肝線維化の進展とともに増加した。

血清 AIM 値は血清 IgM 値や抗核抗体力価とも有意に関連したが、CK18 断片や NAS スコアとの明らかな関連はなかった。AIH 群や PBC 群では血清 AIM 値は血小板数と負相関したが、IgM 値とは関連しなかった。

以上のことから、血清 AIM 値は肝線維化と関連し、その関連は肝疾患の原因には依存しないと考えられた。一方、AIH や PBC とは異なり、NAFLD においては AIM が IgM や抗核抗体と関連したことから、肥満などのメタボリック症候群の病態において、AIM は免疫学的

機序を介して NAFLD の病態形成に關与する候補分子と考えられ、AIM の制御が NAFLD の新しい治療法の創出に貢献できる可能性があると考えられた。

#### (5) ヒト好中球ペプチド 1 は脂肪肝炎モデルマウスの肝細胞アポトーシスと肝線維化を促進する

好中球浸潤を伴う肝細胞壊死は NASH やアルコール性脂肪肝炎 (ASH) の組織学的特徴の一つである。ヒト好中球ペプチド (HNP) -1 は好中球から分泌される抗菌ペプチドであるが、HNP-1 が脂肪肝炎の病態に及ぼす影響は十分明らかになっていない。そこで、HNP-1 が脂肪肝炎の病態に及ぼす影響を検討した。

CAG プロモーターで HNP-1 cDNA を発現制御する TG マウスを作製した。TG 及び野生型マウス (WT) に CDAA 食を 26 週、もしくは 10% エタノール水を 24 週間経口自由投与した。肝組織中の遺伝子発現は RT-PCR 法、蛋白発現は Western blot 法で解析した。脂肪肝の程度は Oil-Red O 染色陽性面積と肝中性脂肪含量、肝線維化は Sirius-Red 染色と AZAN 染色の陽性面積で比較し、肝星細胞活性化は SMA 染色、Kupffer 細胞は F4/80 染色、アポトーシスは TUNEL 法で評価した。

CDAA 食もしくはエタノール投与後の脂肪肝の程度は、いずれも TG マウスと WT マウスで有意差はなかった。

CDAA 食もしくはエタノール投与後の肝線維化は TG マウスが WT マウスより有意に高度であった。活性化肝星細胞数は TG マウスが有意に多く、Kupffer 細胞数も TG マウスの方が有意に増加していた。CDAA 食投与の検討では肝組織中ヒドロキシプロリン含量、血清ヒアルロン酸濃度、collagen 1A1 mRNA 発現が TG マウスで有意に高かった。

エタノール投与の検討では、肝組織の TUNEL 陽性細胞数、Fas mRNA 発現、caspase3 および Bax の蛋白発現は WT マウスと比較して TG マウスで有意に高かった。

以上のことから、HNP-1 はコリン欠乏アミノ酸置換食もしくはエタノール投与により誘導される脂肪肝の程度には影響しなかったが、肝線維化を増悪させ肝細胞アポトーシスを促進した。好中球から分泌される HNP-1 は NASH 及び ASH において、肝線維化及び肝細胞アポトーシスの増悪因子である可能性が示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 14 件)

(1) Mera K, Uto H, Mawatari S, Ido A, Yoshimine Y, Nosaki T, Oda K, Tabu K, Kumagai K, Tamai T, Moriuchi A, Oketani M, Shimada Y, Hidaka M, Eguchi S, Tsubouchi H. Serum levels of apoptosis inhibitor of

macrophage are associated with hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *BMC Gastroenterol.* 2014 Feb 13;14:27. doi: 10.1186/1471-230X-14-27. 「査読有」

(2) Mawatari S, Uto H, Ido A, Nakashima K, Suzuki T, Kanmura S, Kumagai K, Oda K, Tabu K, Tamai T, Moriuchi A, Oketani M, Shimada Y, Sudoh M, Shoji I, Tsubouchi H. Hepatitis C virus NS3/4A protease inhibits complement activation by cleaving complement component 4. *PLoS One.* 2013 Dec 12;8(12):e82094. doi:10.1371/journal.pone.0082094. 「査読有」

(3) Ibusuki R, Uto H, Arima S, Mawatari S, Setoguchi Y, Iwashita Y, Hashimoto S, Maeda T, Tanoue S, Kanmura S, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Transgenic expression of human neutrophil peptide-1 enhances hepatic fibrosis in mice fed a choline-deficient, L-amino acid-defined diet. *Liver Int.* 2013 Nov;33(10):1549-56. doi: 10.1111/liv.12203. 「査読有」

(4) Sogabe A, Uto H, Kanmura S, Nosaki T, Oyamada M, Tokunaga K, Nishida C, Fukumoto M, Oku M, Nishimoto K, Takenouchi S, Ido A, Shimada Y, Tsubouchi H. Correlation of serum levels of complement C4a desArg with pathologically estimated severity of glomerular lesions and mesangial hypercellularity scores in patients with IgA nephropathy. *Int J Mol Med.* 2013 Aug;32(2):307-14. doi:10.3892/ijmm.2013.1390. 「査読有」

(5) Haraguchi K, Uto H, Ohnou N, Tokunaga M, Tokunaga M, Utsunomiya A, Hanada S, Tsubouchi H. Serum prohepcidin levels are potential prognostic markers in patients with multiple myeloma. *Exp Ther Med.* 2012 Oct;4(4):581-588. doi:10.3892/etm.2012.663. 「査読有」

(6) Samukawa T, Hamada T, Uto H, Yanagi M, Tsukuya G, Nosaki T, Maeda M, Hirano T, Tsubouchi H, Inoue H. The elevation of serum napsin A in idiopathic pulmonary fibrosis, compared with KL-6, surfactant protein-A and surfactant protein-D. *BMC Pulm Med.* 2012 Sep 11;12:55. doi:10.1186/1471-2466-12-55. 「査読有」

(7) Imakiire K, Uto H, Sato Y, Sasaki F, Mawatari S, Ido A, Shimoda K, Hayashi K, Stuver SO, Ito Y, Okanoue T, Tsubouchi H. Difference in serum complement component C4a levels between hepatitis C virus carriers with persistently normal alanine aminotransferase levels or chronic hepatitis C. *Mol Med Rep.* 2012 Aug;6(2):259-64. doi:10.3892/mmr.2012.924. 「査読有」

(8) Oketani M, Ido A, Uto H, Tsubouchi H.

Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy. *Hepatol Res.* 2012 Jul;42(7):627-36. doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.00998.x. 「査読有」

(9) Nosaki T, Uto H, Takami Y, Oku M, Fukumoto M, Mera K, Nishida C, Tokunaga K, Sogabe A, Oketani M, Ido A, Kurono Y, Tsubouchi H. High serum thioredoxin levels are reduced after tonsillectomy in patients with IgA nephropathy. *Intern Med.* 2012;51(6):559-65. doi:10.2169/inter-nalmedicine.51.6021. 「査読有」

(10) Hashimoto S, Uto H, Kanmura S, Sakiyama T, Oku M, Iwashita Y, Ibusuki R, Sasaki F, Ibusuki K, Takami Y, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Human neutrophil peptide-1 aggravates dextran sulfate sodium-induced colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Apr;18(4):667-75. doi: 10.1002/ibd.21855. 「査読有」

(11) Uto H, Mawatari S, Kumagai K, Ido A, Tsubouchi H. Clinical features of hepatitis C virus carriers with persistently normal alanine aminotransferase levels. *Hepat Mon.* 2012 Feb;12(2):77-84. doi:10.5812/hepatmon.829. 「査読有」

(12) Oda K, Ido A, Tamai T, Matsushita M, Kumagai K, Mawatari S, Saishoji A, Kure T, Ohno K, Toyokura E, Imanaka D, Moriuchi A, Uto H, Oketani M, Hashiguchi T, Tsubouchi H. Highly sensitive lens culinaris agglutinin-reactive -fetoprotein is useful for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Oncol Rep.* 2011 Nov;26(5):1227-33. doi:10.3892/or.2011.1425. 「査読有」

(13) Tamai T, Uto H, Takami Y, Oda K, Saishoji A, Hashiguchi M, Kumagai K, Kure T, Mawatari S, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Serum manganese superoxide dismutase and thioredoxin are potential prognostic markers for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2011 Nov 28;17(44):4890-8. doi:10.3748/wjg.v17.i44.4890. 「査読有」

(14) Hiramane Y, Uto H, Imamura Y, Tabu K, Baba Y, Hiwaki T, Sho Y, Tahara K, Higashi H, Tamai T, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy for unresectable advanced hepatocellular carcinoma: A comparative study. *Exp Ther Med.* 2011 May;2(3):433-441. doi:10.3892/etm.2011.237. 「査読有」

〔学会発表〕(計10件)

(1) Ibusuki R, Uto H, Kozono M, Oda K,

Ohshige A, Kumagai K, Mawatari S, Tamai T, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Hepatic fibrosis and apoptosis induced by ethanol administration are exacerbated in human neutrophil peptide-1 transgenic mice. 49th the international liver congress 2014 of the European Association for the Study of Liver Diseases (EASL), 2014年4月10日、London (UK).

(2) Oda K, Uto H, Mawatari S, Tabu K, Ohno K, Toyokura E, Oshige A, Imanaka D, Kumagai K, Tamai T, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Sumida Y, Tsubouchi H. The association between serum levels of apoptosis inhibitor of macrophage and the clinical features of nonalcoholic fatty liver disease. The 64th annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 2013年11月2日、Washington DC (USA).

(3) 馬渡誠一、宇都浩文、坪内博仁：HCV 感染者血清中に出現する補体 C4 断片は抗ウイルス治療効果の分子マーカー候補である。第99回日本消化器病学会総会、2013年3月21日、鹿児島市。

(4) 宇都浩文、岡上 武、坪内博仁：プロテオミクスから同定した非アルコール性脂肪性肝疾患の分子マーカーの臨床的意義と新しい診断法の確立。第99回日本消化器病学会総会、2013年3月21日、鹿児島市。

(5) Mawatari S, Uto H, Kumagai K, Oda K, Tabu K, Ohno K, Oshige A, Imanaka D, Tamai T, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H, Sato Y, Suzuki T: Hepatitis C virus NS3/4A protease inhibits complement activation through cleavage of complement component C4. The 63th annual meeting of the AASLD, 2012年11月11日 Boston(USA).

(6) Mera K, Uto H, Sato Y, Yoshimine Y, Oda K, Imanaka D, Saishoji A, Tamai T, Nosaki T, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Serum levels of apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) are associated with hepatic fibrosis and insulin resistance in patients with hepatitis C virus-associated liver disease. Digestive Disease Week (DDW), 2012年5月19日、San Diego (USA).

(7) 宇都浩文、米良久美子、坪内博仁：肝癌患者血清を用いたプロテオミクスで同定した Apoptosis Inhibitor of Macrophage (AIM) の病態への関与。第39回日本肝臓学会西部会、2011年12月9日、岡山市。

(8) Ibusuki R, Uto H, Arima S, Mawatari S, Iwashita Y, Hashimoto S, Maeda T, Tamai T, Moriuchi A, Setoguchi Y, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H: Human neutrophil peptide-1 aggravates hepatic fibrosis in a nonalcoholic steatohepatitis mouse model. The 62th annual meeting of the AASLD, 2011

年11月5日、San Francisco (USA).

(9) 橋元慎一、宇都浩文、坪内博仁：Human neutrophil peptide-1 は T リンパ球非依存的に DSS 腸炎を悪化させる。第53回日本消化器病学会大会、2011年10月21日、福岡市。  
(10) 宇都浩文、指宿りえ、坪内博仁：ヒト好中球ペプチド - 1 は NASH 動物モデルの肝線維化を促進する。第15回日本肝臓学会大会、2011年10月20日、福岡市。

〔図書〕(計 1 件)

(1) Uto H, Takami Y, Kanmura S, Tsubouchi H. Quantitative Proteome Analysis: Methods and Applications (Liver disease-related proteomics), p121-142, Pan Stanford Publishing Pte.Ltd, 2013.

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称：血中 HCV 検出方法および抗 HCV 治療の効果判定方法

発明者：宇都浩文、坪内博仁、馬渡誠一。

権利者：国立大学法人 鹿児島大学

種類：特許

番号：特願 2012-204395

出願年月日：平成 24 年 9 月 18 日

国内外の別：国内

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

坪内 博仁 (TSUBOUCHI HIROHITO)

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

・客員研究員

研究者番号：60145480

(2) 研究分担者

井戸 章雄 (IDO AKIO)

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：30291545

桶谷 眞 (OKETANI MAKOTO)

鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・講師

研究者番号：50274816

宇都 浩文 (UTO HIROFUMI)

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・講師

研究者番号：20347058

(3) 連携研究者

なし。