

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 29 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460416

研究課題名(和文) 原発性胆汁性肝硬変の胆管病変におけるエネルギー代謝の解析と治療戦略

研究課題名(英文) Alteration of energy metabolism in the pathogenesis of bile duct lesions in primary biliary cholangitis

研究代表者

原田 憲一 (HARADA, KENICHI)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：30283112

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：原発性胆汁性胆管炎(肝硬変)(PBC)の胆管障害および胆管細胞死の発生に、解糖系から脂肪酸分解系へのエネルギー代謝へと誘導する分子であるperoxisome proliferator-activated receptor coactivator 1 (PGC-1)/estrogen-related receptor (ERR)の発現亢進、また酸化ストレスの亢進に起因するアポトーシス調節分子の発現亢進が関与することを明らかにした。解糖系から脂肪酸分解系へのエネルギー代謝の偏位に起因する酸化ストレス誘導性アポトーシス感受性の亢進がCNSDCから胆管消失に関与していると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Primary biliary cholangitis (cirrhosis) (PBC) is characterized by chronic nonsuppurative destructive cholangitis (CNSDC). Estrogen-related receptor- (ERR) is functionally activated by inducible coactivators such as peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1 (PGC-1). Moreover, the PGC-1/ERR axis interrupts glycolytic metabolism through the upregulation of pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 4 (PDK4), which functionally inhibits PDC-E1 and stimulates fatty acid oxidation. In this study, we clarified that, in CNSDC of PBC, the activation of the ERR/PGC-1 axis was exclusively observed, suggesting the interference of PDC-related glycolytic function and the induction of the fatty acid degradation system. Moreover, upregulation of oxidative stress, proapoptotic molecules, and apoptosis are shown in CNSDC. These suggest that the switching of the cellular energy system is possibly associated with the pathogenesis of CNSDC in PBC.

研究分野：病理

キーワード：原発性胆汁性胆管炎 慢性非化膿性破壊性胆管炎 代謝

1. 研究開始当初の背景

PBC は女性に好発する原因不明の胆道系疾患で、ミトコンドリア抗体(AMA)の出現と肝内小型胆管の慢性非化膿性破壊性胆管炎(CNSDC)および消失を特徴とし、臨床病理学的に特異な病態を示す。PBC の病態発生に、胆管に対する自己免疫の関与が想定され、現在まで PBC の胆管障害には CD8 陽性 T 細胞や NK 細胞などの細胞障害性細胞による胆管細胞アポトーシスの関与が証明されており、特に胆道系自然免疫や細菌感染症に関連した分子相同性の関与が想定されている。しかし、なぜ女性に好発するのか？なぜ胆管特異的な自己免疫現象が発生するのか？ミトコンドリアに対する臓器非特異的抗体が胆管特異的な病態形成にどのように関与するのか？などの PBC を特徴付ける重要な病態が未解決のままである。近年、肝臓における性差または女性肝臓病学の研究域が注目され、クッパー細胞に対するエストロゲンの抗炎症効果や肝臓構成細胞におけるエストロゲン受容体(ER)の発現が報告されており、疾患における男女差の根拠として解析が進んでいる(1)。PBC においても我々の研究室を含め、胆管における ER の発現や PBC での発現の変化が報告されており、特に我々は胆管細胞におけるエストロゲン関連受容体(ERR)の発現が PBC 胆管におけるエストロゲン作用に関与していることを見出した(2)。

2. 研究の目的

PBC の胆管が障害・消失するまでには多彩な胆管病変が見られる。通常、慢性胆管炎から PBC に特徴的な CNSDC を介して胆管消失を来すが、PBC の慢性胆管炎では胆道系自然免疫応答や Th1 型サイトカイン環境(4,5)、胆管消失では胆管細胞アポトーシス亢進が重要である(6)。一方、CNSDC では胆管系の拡大および細胞増殖の亢進と乳頭状増生が見られ、一時的ではあるが胆管細胞の活動性の高い病変が出現する。我々は、胆管消失を来す前のこの活動性の高い胆管病変について検討した。

我々の予備的研究にて peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α (PGC-1 α)/estrogen-related receptor α (ERR α)に関連した胆管細胞におけるエネルギー代謝の変換が、PBC の障害胆管で特異的に発生していることを突きとめ、本研究では、PBC および対照疾患から作成した培養ヒト胆管細胞株を用いて、胆管細胞におけるエネルギー代謝について解析し、PBC の胆管病変および AMA の発生機序および ERR 関連したエストロゲン効果について解明し、さらにエネルギー代謝を調節することによる胆管病変の制御について解き明かすことを目的とする

3. 研究の方法

(1) 胆管細胞の樹立と肝組織の収集

外科的切除肝や肝移植時摘出肝から我々の既報による方法にてヒト胆管細胞株を樹立し、同時に免疫組織化学的検討の為の肝組織材料を収集する。従来、ヒト胆管細胞培養株の樹立は困難であったが、当教室で開発した micro-explant 培養方法(1)にて樹立する。

(2) PGC-1/ERR α および関連分子の動態解析

培養ヒト胆管細胞を用いて、血清減量にて PGC-1 α 発現を誘導後、PGC-1 α , ERR α , PDC-E1 α の発現動態を RT-PCR およびウエスタン法にて解析した。また、PDC 機能の調節因子(PDC-E1 α をリン酸化し PDC 酵素活性を阻害)である pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 2 および 4 (PDK2, PDK4)の発現、さらに PGC-1 α 発現および活性化による PDC 活性の低下と解糖系エネルギー代謝の増減を Abcam 社, MitoSciences®/Proteins にて解析した。続いて、代償性に脂肪酸代謝系への変換を確認するため、carnitine palmitoyltransferase 2 (CPT2, 脂肪酸代謝系酵素のひとつ)などの脂肪酸代謝系関連酵素の発現挙動を RT-PCR およびウエスタン法にて各々 mRNA および蛋白レベルで解析し、またミトコンドリア代謝活性を WST1 活性/細胞数(DNA 合成量)の比で評価した。

(3) 脂肪酸代謝系への変換によるアポトーシス感受性の解析

培養ヒト胆管細胞を用いて、上記の如く PGC-1 α 発現から脂肪酸代謝系への変換誘導後、アポトーシスに関する検討を行った。まず、脂肪酸代謝系へ変換によりミトコンドリア内 β 酸化によるストレスの亢進を酸化ストレスマーカー(8-OHdG)の発現で検討し、酸化ストレス関連アポトーシス関連分子(Bak, Bax)の発現動態を RT-PCR およびウエスタン法にて mRNA, 蛋白レベルで解析した。アポトーシスに対する感受性解析として、CD95 抗体, TRAIL による胆管細胞のアポトーシス誘導を細胞増殖 DNA 合成量による細胞数減少および single-stranded DNA(ssDNA)の免疫染色によるアポトーシスにて評価した。

(4) 免疫組織学的解析

PBC および対照疾患の肝針生検材料組織を用いて、PGC-1 α , ERR α , PDC-E1 α , PDK2, CPT2, 8-OHdG, Bak, Bax, ssDNA の免疫染色を行った。

(5) 抗酸化剤による胆管細胞死の抑制

正常胆管細胞が準備できず、胆管癌由来細胞(HuCC1), 肝細胞癌由来細胞(HepG2)を用いて、抗酸化剤によるストレス回避およびアポトーシス誘導抑制について解析した。通常培地, 無血清培地, 無グルコース培

地で PGC-1 α 発現亢進を誘導する系に、抗酸化剤である N-アセチルシステイン(NAC)によるストレス回避およびアポトーシス誘導抑制について検討した。NAC を 0, 3, 10 μ M の終濃度で添加し、ミトコンドリア代謝 (WST1 法) および DNA 合成量を測定した

4. 研究成果

(1) ヒト胆管細胞培養

PBC 肝移植 2 例、転移性肝癌の背景肝 2 例からヒト胆管細胞の樹立を行い、PBC 患者由来のヒト胆管細胞を本研究用に供した。

(2) ヒト胆管細胞における PGC-1 α 誘導によるエネルギー代謝の変化とアポトーシス誘導環境

血清減量にて PGC-1 α 発現を誘導すると ERR α の発現亢進とともに、PDC 酵素活性の負の調節因子 pyruvate dehydrogenase kinase(PDK)の発現亢進、さらに PDC 酵素活性の低下を来し、胆管細胞における解糖系エネルギー代謝の低下を認めた。また脂肪酸代謝系関連酵素である CPT2 の発現亢進をみとめ、解糖系エネルギー代謝減弱に対して代償性に脂肪酸代謝系への変換が起こっていると推測された。また、酸化ストレス 8-OHdG の亢進、さらにストレス関連のアポトーシス誘導分子 Bak, Bax 発現が亢進し、抗 CD95 抗体や TRAIL 刺激にてアポトーシス亢進が誘導された。

(3) PBC 障害胆管でのエネルギー代謝の変化とアポトーシス誘導

PBC 肝組織における CNSDC を含めた障害胆管では、PGC-1 α , ERR α の核発現 (活性化型を反映) を認め、また PDK4, CPT2, 8OH-dG, ssDNA の発現亢進も見られ、CNSDC における解糖系から脂肪酸代謝系へのエネルギー代謝の変換さらには酸化ストレス亢進によるアポトーシスの誘導がおこなわれていることが示唆された。

(4) 抗酸化剤による胆管障害抑制への試み

胆管癌(HuCCT1)および肝細胞癌(HepG2)を用いた検討であるが、無血清培地でミトコンドリア代謝および DNA 合成量の低下が認められた。NAC 添加による解析では、肝細胞癌ではミトコンドリア活性および DNA 合成低下は更に低下し、明らかな改善傾向はみとめなかった。胆管癌では NAC 添加にてミトコンドリア活性低下が抑制(回復)されたが、DNA 合成については有意な変化は認めなかった。肝細胞癌および胆管癌由来の癌細胞培養株を用いた検討では、PGC-1 α 介在性エネルギー代謝の変化及び抗酸化剤による反応性は、癌腫による反応性の相違が認められ、抗酸化剤による細胞障害抑制効果は解析できなかった。エネルギー代謝に関しては癌お

よび非癌細胞固有の機構が存在しているものと考えられ、PBC 胆管での病態を模倣するためには非癌性のヒト胆管細胞、肝細胞を用いた更なる検討が必要と考えられた。

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 29 件)

1. Sakamoto M, Tsujikawa H, Effendi K, Ojima H, Harada K, Zen Y, Kondo F, Nakano M, Kage M, Sumida Y, Hashimoto E, Yamada G, Okanoue T, Koike K. Pathological findings of nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease. *Pathol Int*. 査読有 2017 Jan;67(1):1-7. doi: 10.1111/pin.12485.

2. Kawashima M, Hitomi Y, Aiba Y, Nishida N, Kojima K, Kawai Y, Nakamura H, Tanaka A, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Abe M, Nakao K, Yamagiwa S, Kaneko S, Honda M, Umemura T, Ichida T, Seike M, Sakisaka S, Harada M, Yokosuka O, Ueno Y, Senju M, Kanda T, Shibata H, Himoto T, Murata K, Miyake Y, Ebinuma H, Taniai M, Joshita S, Nikami T, Ota H, Kouno H, Kouno H, Nakamura M, Fukushima N, Kohjima M, Komatsu T, Komeda T, Ohara Y, Muro T, Yamashita T, Yoshizawa K, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Sugi K, Ario K, Takesaki E, Naganuma A, Mano H, Yamashita H, Matsushita K, Yamauchi K, Makita F, Nishimura H, Furuta K, Takahashi N, Kikuchi M, Masaki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Komori A, Migita K, Ito M, Nagaoka S, Abiru S, Yatsushashi H, Yasunami M, Shimoda S, Harada K, Egawa H, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Takikawa H, Ishibashi H, Chayama K, Mizokami M, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M. Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population. *査読有 Hum Mol Genet*. 2017 doi: 10.1093/hmg/ddw406.

3. 原田 憲一. 自己免疫性肝疾患 病理と臨床 2017;35(3):218-225 査読有

4. 佐藤 保則 原田 憲一. 肝血流に由来するびまん性病変 病理と臨床 2017;35(3):242-248 査読有

5. 原田 憲一 佐藤 保則 自己免疫性肝炎の病理学的特徴 *Modern physician* 2017;37(3):247-250 査読有

6. 原田 憲一. NASH/NAFLD の病理診断 消化器・肝臓内科 2017 1(2): 190-197 査読有

7. Zoshima T, Yamada K, Hara S, Mizushima I, Yamagishi M, Harada K, Sato Y, Kawano M. Multicentric Castleman Disease With Tubulointerstitial Nephritis Mimicking IgG4-related Disease: Two Case Reports. *Am J*

- Surg Pathol. 2016 Apr;40(4):495-501. doi: 10.1097/PAS.0000000000000575. 査読有
8. Nakanuma Y, Kakuda Y, Uesaka K, Miyata T, Yamamoto Y, Fukumura Y, Sato Y, Sasaki M, Harada K, Takase M. Characterization of intraductal papillary neoplasm of bile duct with respect to histopathologic similarities to pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm. Hum Pathol. 2016 May;51:103-13. doi: 10.1016/j.humpath.2015.12.022. 査読有
9. Kumi Ozaki, Kenichi Harada, Noboru Terayama, Osamu Matsui, Satoshi Saitoh, Yoshito Tomimaru, Takeshi Fujii, Toshifumi Gabata. Hepatocyte nuclear factor 1 α -inactivated hepatocellular adenomas exhibit high ¹⁸F-fludeoxyglucose uptake associated with glucose-6-phosphate transporter inactivation. Br J Radiol 査読有 2016;89:20160265 DOI: <http://dx.doi.org/10.1259/bjr.20160265>
10. Nguyen Canh Hiep, Kenichi Harada. Adult bile duct strictures: differentiating benign biliary stenosis from cholangiocarcinoma. Medical Molecular Morphology 2016;49(4):189-202 doi:10.1007/s00795-016-0143-6 査読有
11. Yoshihiro Ikura, Dina G Tiniakos, Takeshi Tanaka, Kenichi Harada. A case of ruptured HCC in resolving NASH associated with type 2 diabetes: Is early detection of diabetes-related HCC feasible? Journal of Diabetes 2016 DOI: 10.1111/1753-0407.12493 査読有
12. 北見 智恵、河内 保之、五十嵐 俊彦、牧野 成人、西村 淳、川原 聖佳子、新国 恵也、原田 憲一. 正常肝に発生した細胆管細胞癌の1例日本消化器外科学会雑誌 2016;49(10): 1006-1015 査読有
13. Shigeto Horita, Hiroshi Fujii, Ichiro Mizushima, Yuhei Fujisawa, Satoshi Hara, Kazunori Yamada, Dai Inoue, Kenichi Nakajima, Kenichi Harada & Mitsuhiro Kawano. A case of IgG4-related tubulointerstitial nephritis and membranous glomerulonephritis during the clinical course of gastric cancer: Imaging features of IgG4-related kidney disease. Modern Rheumatology 2016 査読有 DOI: 10.1080/14397595.2016.1245238
14. Hisamoto S, Shimoda S, Harada K, Iwasaka S, Onohara S, Chong Y, Nakamura M, Bekki Y, Yoshizumi T, Ikegami T, Maehara Y, He XS, Gershwin ME, Akashi K. Hydrophobic bile acids suppress expression of AE2 in biliary epithelial cells and induce bile duct inflammation in primary biliary cholangitis. J Autoimmun. 2016 doi: 10.1016/j.jaut.2016.08.006. 査読有
15. 持田 智、田中 篤、原田 憲一、津野 あけみ. PBCの病名変更～「肝硬変」から「胆管炎」へ 肝臓 2016;57(10): 527-537 査読無
16. Effendi K, Harada K, Hashimoto E, Kage M, Koike K, Kondo F, Nakano M, Ojima H, Okanoue T, Sakamoto M, Sumida Y, Tsujikawa H, Yamada G, Zen Y. Pathological Findings of NASH and NAFLD. Hepatol Res. 2016 査読有 doi: 10.1111/hepr.12847.
17. Komura T, Sakai Y, Harada K, Kawaguchi K, Takabatake H, Kitagawa H, Wada T, Honda M, Ohta T, Nakanuma Y, Kaneko S. Inflammatory Features of Pancreatic Cancer Highlighted by Monocytes/Macrophages and CD4+ T cells with Clinical Impact. Cancer Sci. 2015 106(6):672-86 doi: 10.1111/cas.12663. 査読有
18. Inaba Y, Furutani T, Kimura K, Watanabe H, Haga S, Kido Y, Matsumoto M, Yamamoto Y, Harada K, Kaneko S, Oyadomari S, Ozaki M, Kasuga M, Inoue H. Growth arrest and DNA damage-inducible 34 regulates liver regeneration in hepatic steatosis in mice. Hepatology. 2015 61(4):1343-56. doi: 10.1002/hep.27619. 査読有
19. Nakanuma Y, Sasaki M, Harada K. Autophagy and senescence in fibrosing cholangiopathies 査読有 Journal of Hepatology 2015 62; 934-945
20. Tominaga T, Abo T, Kinoshita N, Murakami T, Sato Y, Nakanuma Y, Harada K, Masuda J, Nagayasu T, Nakashima A. A variant of multicystic biliary hamartoma presenting as an intrahepatic cystic neoplasm. Clin J Gastroenterol. 2015 doi: 10.1007/s.12328-015-0574-y 査読有
21. Sato Y, Harada K, Sasaki M, Nakanuma Y. Altered intrahepatic microcirculation of idiopathic portal hypertension in relation to glutamine synthetase expression. Hepatol Res. 2015 doi: 10.1111/hepr.12506 査読有
22. Nakamura M, Kondo H, Tanaka A, Komori A, Ito M, Yamamoto k, Ohira H, Zeniya M, Hasimoto E, Honda M, Kaneko S, Ueno Y, Kikuchi K, Shimoda S, Harada K, Arai K, Miyake Y, Abe M, Taniiai M, Saibara T, Sakisaka S, Takikawa H, Onji M, Tsubouchi H, Nakanuma Y, Ishibashi H. Autoantibody status and histological variables influence biochemical response to treatment and long-term outcomes in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. Hepatol Res. 2015 ; 45: 846-855 査読有
23. Shimoda S, Hisamoto S, Harada K, Iwasaka S, Chong Y, Nakamura M, Bekki Y, Yoshizumi T, Shirabe K, Ikegami T, Maehara Y, He XS, Gershwin ME, Akashi K. Natural killer cells regulate T cell immune responses in primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2015 doi: 10.1002/hep.28122. 査読有
24. 原田 憲一. 胆道における自然免疫 病理と臨床 2015;33(3):324-326 査読無
25. 原田 憲一. 胆道疾患の画像診断 基本から最近の進歩まで 臨床病理 画像診断 2015;35(6):637-648 査読無
26. Kakuda Y, Harada K, Nakanuma Y. Canals of Hering loss relates to the progression of the histologic stages of primary biliary cirrhosis. J Clin Pathol. 2015 68(2) 141-7 doi: 10.1136/jclinpath-2014-202417 査読有
27. Harada K, Kakuda y, Sato Y, Ikeda H, Shimoda S, Yamamoto Y, Inoue H. Alteration of energy metabolism in the pathogenesis of bile

duct lesions. J Clin Pathol. 2014 67(5): 396-402 doi: 10.1136/jclinpath-2013-201815. 査読有

28. Mio Kobayashi, Yuko Kakuda, Kenichi Harada, Yasunori Sato, Motoko Sasaki, Hiroko Ikeda, Mitsuhiro terada, Munenori Mukai, Shuichi Kaneko, Yasuni Nakanuma. Clinicopathological study of primary biliary cirrhosis with interface hepatitis compared to autoimmune hepatitis. World J Gastroenterol. 2014 ;20(13):3597-3608 査読有 doi: 10.3748/wjg.v20.i13.3597

29. Kenichi Harada, Kakuda Yuko, Yasunori Sato, Hiroko Ikeda, Yasuni Nakanuma. Significance of oestrogen-related receptor on biliary epithelial cells in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis. J Clin Pathol. 2014 ;67:566-572 Doi:10.1136/jclinpath-2013-201735 査読有

〔学会発表〕(計 13 件)

1. 原田憲一. 初学者のための病理 School of AutoImmune Liver Disease(SAIL) 平成 29 年 1 月 7 日 セミナーハウス クロス・ウェーブ 幕張 千葉県千葉市

2. 原田憲一. 肝胆道系疾患の新潮流 「肝胆道系疾患の多様性」 2016 年 IAP 日本支部病理学教育セミナー 病理診断講習会 2016 年 11 月 12 日 金沢大学十全講堂 石川県金沢市

3. 原田憲一. 肝臓フォーラム「名医のおはなし-肝臓-」: 肝臓のはたらき 平成 28 年度公益財団法人ウイルス肝炎研究財団 市民公開講座 2016 年 10 月 23 日 福井県県民ホール 福井県福井市

4. 原田憲一. 原発性胆汁性胆管炎の病態 慶應大学医学部 病理学教室セミナー 2016 年 10 月 14 日 慶應大学医学部 孝養舎 東京都新宿区

5. 原田憲一. 教育講演: 肝臓の病理 平成 28 年度日本肝臓学会教育講演会(単独開催) 2016 年 8 月 7 日 グランキューブ大阪 大阪国際会議場 大阪府大阪市

6. 原田憲一. 特別講演: 原発性胆汁性胆管炎の最近の知見 第 43 回臨床医のための神奈川肝臓病理研究会 2016 年 3 月 19 日 ローズホテル横浜 神奈川県横浜市

7. 原田憲一. 特別講演 「原発性胆汁性肝硬変の病態および診断に関する最近の話題」第 7 回福島県自己免疫性肝疾患研究会 2015 年 11 月 7 日 ホテルサンルートプラザ福島 福島県福島市

8. 原田憲一. 教育講演 「肝胆道系疾患の病態生理とその治療戦略」金沢医科大学大学院医学研究科主催第 17 回大学院医学研究セミナー 2015 年 10 月 27 日 金沢医科大学医学教育棟 石川県河北郡

9. Y Ikura, K Harada, T Okanoue. Cahges in the histopathologic criteria for diagnosis of

nonalcoholic steatohepatitis: Historical perspective and future directions. 第 19 回日本肝臓学会大会 JDDW2015 平成 27 年 10 月 8 日 グランドプリンスホテル新高輪 東京都港区

10. 下田 慎治、久本 仁美、原田 憲一. 原発性胆汁性肝硬変(PBC)における標的細胞と攻撃細胞の階層的關係性 第 11 回広島肝臓プロジェクト研究センター シンポジウム 平成 27 年 7 月 4 日 ホテルグランヴィア 広島 広島県広島市

11. 原田憲一. 自己免疫性肝疾患からの発癌-疫学的調査結果からの発癌機序に関する考察- 第 46 回日本臨床分子形態学会総会・学術集会 平成 26 年 10 月 17 日 TKP 市ヶ谷カンファレンスセンター 東京都新宿区

12. 原田憲一. 特別講演: PBC の病態および診断に関する最近の知見 第 10 回新潟 PBC 研究会 2014 年 6 月 26 日 新潟グランドホテル 新潟県新潟市

13. 原田 憲一、中沼 安二 原発性胆汁性肝硬変の障害胆管における自然免疫応答とエネルギー代謝の変化 第 50 回日本肝臓学会総会 平成 26 年 5 月 29 日 ホテルニューオータニ 東京都千代田区

〔図書〕(計 4 件)

1. Kenichi Harada. IgG4-Related Diseases and the liver, The Liver in Systemic Diseases (Hiromasa Ohira Editor) Springer 2016 年 総ページ 512 頁 P307-326

2. Kenichi Harada, Yoshifumi Ubara. IgG4-Related Kidney Diseases and conditions: Renal Pelvic and Ureteral Diseases. IgG4-Related Kidney Diseases (Takao Saito, John h.Stone, Hitoshi Nakashima, Takako Saeki, Mitsuhiro Kawano ,Editors) Springer 2016 年 総ページ 512 頁 P145-157

3. 原田憲一 ほか日本肝臓学会 NASH 診断 WG 病理医協議会 NASH・NAFLD の診療ガイド 2015 文光堂 2015 年、総ページ数: 54 頁

4. 原田憲一、佐々木素子、佐藤保則、齊川邦和. 胆道疾患を診る医師のための胆道病理テキスト (中沼安二 編) 南江堂 2015 年、総ページ数: 384 頁

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等:

<http://humpathol.w3.kanazawa-u.ac.jp/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

原田 憲一 (HARADA Kenichi)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：1330179227

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

佐藤 保則 (SATO Yasunori)