

令和元年6月7日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H04810

研究課題名(和文)糖鎖修飾を標的とした新規NASH治療法および治療評価法の開発

研究課題名(英文) Development of a novel therapy and assessment method for NASH targeting glycosylation modification

研究代表者

鎌田 佳宏 (Kamada, Yoshihiro)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：30622609

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)病態進展にはフコシル化という糖鎖修飾の亢進が起こること、NAFLDバイオマーカーとしてフコシル化ハプトグロビンとフコシル化標的タンパク質である Mac-2 binding protein (Mac-2bp) が有用であることを肝生検で組織診断を行ったNAFLD患者510名、腹部エコーおよび問診、血液検査で診断した健診受診NAFLD症例2122名を対象にして明らかとした。NAFLD病態進展に伴いコアフコースによる糖鎖修飾を担うFut8の発現が肝臓で上昇する。コアフコース特異的レクチンPhoSLの投与によってマウスNAFLD進展を抑制できることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NAFLD診断はこれまで確立した方法が肝生検による組織診断しかなかった。治療効果判定のために頻回に肝生検を行うことは困難であるため、非侵襲的に病態進展を評価する方法の開発が喫緊の課題となっている。本研究によって糖鎖バイオマーカーにより、血液を用いてNAFLD病態進展を評価することが可能となった。またマウスを用いた基礎的研究によってPhoSLというキノコから抽出したタンパク質がNAFLD病態進展を抑制することがわかった。PhoSLはコアフコースという糖鎖に結合するタンパク質である。本研究の成果は糖鎖を標的とした新しいヒトNAFLD治療法の開発につながるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：We found that liver fucosylation increased during the progression of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Using biopsy-proven 510 NAFLD patients and 2122 health checkup subjects, we developed two glyco-biomarkers, fucosylated haptoglobin (Fuc-Hpt) and Mac-2 binding protein (Mac-2bp). These glyco-biomarkers were superior than other conventional biomarkers, and well-diagnosed NAFLD disease severity. We found that Fuc-Hpt is a useful for the prediction of ballooning hepatocyte presence, and Mac-2bp is useful for the diagnosis of liver fibrosis progression in NAFLD patients. Combination of these biomarkers can be used as a superior NAFLD biomarker.

Among fucosylation, core-fucosylation specially increased in NAFLD liver. We previously found core-fucose specific lectin, PhoSL, from Japanese mushroom. PhoSL administration improved NAFLD development in mouse NAFLD model. This result suggested the utility of PhoSL lectin as a “glyco-therapy” for NAFLD.

研究分野：消化器内科

キーワード：NAFLD/NASH バイオマーカー フコシル化ハプトグロビン Mac-2 binding protein Fut8

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、我が国でも肥満者が増加し、いわゆるメタボリックシンドローム患者数は増加の一途をたどっている。非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) はメタボリックシンドロームの肝臓における表現型であり、その重症型である非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) は肝硬変、肝がんへと進展しうる慢性肝疾患である。我が国では約 1000 万人の NAFLD 患者、そして約 200 万人の NASH 患者がいると推定されており、今後ますます患者数が増加することが予想されている。しかしながら NAFLD/NASH の病態は複雑で多面的であるため、未だ確立された治療法・治療評価法がないのが現状で、これらの開発が急務である。一方、糖鎖はタンパク質の翻訳後修飾を担う重要な生体分子であり、近年のライフサイエンスにおける糖鎖研究の進歩により糖鎖と疾患の関係が次々と明らかとなっている。多数の糖鎖バイオマーカーが様々な疾患バイオマーカーとなることが報告され、臨床応用されている。申請者らは基盤研究 C (2012-2014 年度) の中で、126 名の NAFLD 患者を対象とした検討により、フコシル化ハプトグロビンと Mac-2 binding protein (Mac-2bp) が既存のバイオマーカーより優れた NAFLD/NASH バイオマーカーであることを見いだした。

### 2. 研究の目的

申請者らが見いだした糖鎖バイオマーカーであるフコシル化ハプトグロビンと Mac-2bp を用いてより優れた NAFLD/NASH バイオマーカーを開発することを目的とした。また糖鎖の面から NAFLD/NASH 病態を解明し、糖鎖修飾を標的とした新たな NAFLD/NASH 治療法の開発のための基礎研究を行う。

### 3. 研究の方法

肝生検で組織診断確定をした NAFLD/NASH 患者 510 名を対象に、フコシル化ハプトグロビン、Mac-2bp を測定し、新たなバイオマーカーとしての有用性を大規模コホートで検討した。また一般化のために健診受診症例 2122 名を対象にして Mac-2bp を測定し、NAFLD/NASH バイオマーカーとしての有用性を検討した。糖鎖修飾を標的とした NAFLD/NASH 新規治療法開発のためにマウス NAFLD モデルを用いて糖鎖を認識するレクチン投与による治療効果を検討した。

### 4. 研究成果

フコシル化ハプトグロビンは NAFLD/NASH 診断に重要な風船様肝細胞診断に有用であり、Mac-2bp は NAFLD/NASH の肝線維化進展を反映するバイオマーカーであることが肝生検 NAFLD 症例 510 名の解析により明らかとなった。またフコシル化ハプトグロビンと Mac-2bp の組み合わせによる診断法は極めて正確なバイオマーカーとなることがわかった (論文業績 27、特願 2016-221813)。肝生検 NAFLD 症例の検討により、Mac-2bp のカットオフ値を決定したところ、驚くべきことに健診症例 NAFLD の約 2 割の人が肝線維化進展例の可能性があることがわかった (論文業績 10)。

全国多施設共同研究により、NAFLD 肝癌の実態について検討を行った (論文業績 25, 2)。ウイルス性肝癌と異なり、NAFLD 肝癌では AFP は腫瘍マーカーとして有用性が低く、PIVKA-II の有用性が高いことがわかった。また男性の NAFLD 肝癌症例では約 6 割の症例が肝硬変にいたる前に発癌にいたることがわかった。さらに NAFLD 肝癌では血清アルブミン値が予後規定因子として重要であることをあきらかとした (論文業績 6)。

NAFLD 病態進展に伴い、肝臓で糖転移酵素 Fut8 の発現および活性が上昇することを申請者らはすでに明らかとしている。また申請者らの基礎研究により、Fut8 が治療標的となりうるということがわかっており (未発表データ)。申請者らは新たな治療薬開発のため、Fut8 阻害剤の開発をおこなった (論文業績 14)。開発した Fut8 阻害剤はまだ細胞毒性が強いため、細胞実験、マウス実験に用いるまでに至っていないため、現在化合物の修飾方法を検討することで問題点の解決を進めている。

阻害剤に変わる NAFLD/NASH 治療法開発のため、本研究で申請者らは Fut8 が担う糖鎖修飾コアブコースを認識するレクチン *Pholiota Squarrosa Lectin* (PhoSL) に着目した。現在マウス実験で PhoSL が NAFLD 進展を改善することを確認している。PhoSL により炎症性マクロファージの細胞死を誘導することを *in vivo* および、*in vitro* の検討により明らかとしている (第 36 回日本糖質学会で発表)。Fut8 はマクロファージの TLR4 シグナル伝達に重要であることも明らかとした (論文業績 3)。マウス NAFLD/NASH 病態進展評価のためのバイオマーカーとしてマウス Mac-2bp ELISA キットを企業と共同研究により、開発した (論文業績 16)。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 37 件)

1. Fujii M, Ohno Y, Yamada M, Kamada Y, Miyoshi E. Impact of fatty pancreas and lifestyle on the development of subclinical chronic pancreatitis in healthy people undergoing a medical checkup. *Environmental Health and Preventive Medicine* 2019; 24(1):10. 査読有
2. Kodama K, Kawaguchi T, Hyogo H, Nakajima T, Ono M, Seike M, Takahashi H, Nozaki Y, Kawanaka M, Tanaka S, Imajo K, Sumida Y, Kamada Y, Fujii H, Seko Y, Takehara T, Itoh

- Y, Nakajima A, Masaki N, Torimura T, Saibara T, Karino Y, Chayama K, Tokushige K. Clinical features of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease patients without advanced fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 査読有
3. Nakayama K, Wakamatsu K, Fujii H, Shinzaki S, Takamatsu S, Kitazume S, Kamada Y, Takehara T, Taniguchi N, Miyoshi E. Core fucose is essential glycosylation for CD14-dependent Toll-like receptor 4 and Toll-like receptor 2 signaling in macrophages. *J Biochem.*: 165(3): 227-237, 2019 査読有
  4. Maekawa T, Fukaya R, Takamatsu S, Itoyama S, Fukuoka T, Yamada M, Hata T, Nagaoka S, Kawamoto K, Eguchi H, Murata K, Kumada T, Ito T, Tanemura M, Fujimoto K, Tomita Y, Tobe T, Kamada Y, Miyoshi E. Possible involvement of Enterococcus infection in the pathogenesis of chronic pancreatitis and cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 Dec 2;506(4):962-969. 査読有
  5. Morishita K, Ito N, Koda S, Maeda M, Nakayama K, Yoshida K, Takamatsu S, Yamada M, Eguchi H, Kamada Y, Miyoshi E. Haptoglobin phenotype is a critical factor in the use of fucosylated haptoglobin for pancreatic cancer diagnosis. *Clin Chim Acta*. 2018 Dec;487:84-89. 査読有
  6. Kawaguchi T, Tokushige K, Hyogo H, Aikata H, Nakajima T, Ono M, Kawanaka M, Sawada K, Imajo K, Honda K, Takahashi H, Mori K, Tanaka S, Seko Y, Nozaki Y, Kamada Y, Fujii H, Kawaguchi A, Takehara T, Yanase M, Sumida Y, Eguchi Y, Seike M, Yoneda M, Suzuki Y, Saibara T, Karino Y, Chayama K, Hashimoto E, George J, Torimura T. A Data Mining-based Prognostic Algorithm for NAFLD-related Hepatoma Patients: A Nationwide Study by the Japan Study Group of NAFLD. *Sci Rep*. 2018. Jul 11;8(1):10434. 査読有
  7. Nishino K, Koda S, Kataoka N, Takamatsu S, Nakano M, Ikeda S, Kamamatsu Y, Morishita K, Moriwaki K, Eguchi H, Yamamoto E, Kikkawa F, Tomita Y, Kamada Y, Miyoshi E. Establishment of an antibody specific for cancer-associated haptoglobin: A possible implication of clinical investigation. *Oncotarget*: 9(16): 12732-12744, 2018 査読有
  8. Hata T, Kawamoto K, Eguchi H, Kamada Y, Takamatsu S, Maekawa T, Nagaoka S, Yamada D, Iwagami Y, Asaoka T, Noda T, Wada H, Gotoh K, Masamune A, Miyoshi E, Mori M, Doki Y. Fatty Acid-Mediated Stromal Reprogramming of Pancreatic Stellate Cells Induces Inflammation and Fibrosis That Fuels Pancreatic Cancer. *Pancreas*;46(10):1259-1266, 2017 査読有
  9. Kamada Y and Miyoshi E. Mac-2 binding protein is a useful liver fibrosis biomarker for NAFLD/NASH. *TIGG (Trends in Glycoscience and Glycotechnology)*; 29: E85-E92, 2017 査読有
  10. Kamada Y, Ono M, Hyogo H, Fujii H, Sumida Y, Yamada M, Mori K, Tanaka S, Maekawa T, Ebisutani Y, Yamamoto A, Takamatsu S, Yoneda M, Kawada N, Chayama K, Saibara T, Takehara T, Miyoshi E. ; Japan Study Group of NAFLD (JSG-NAFLD), Use of Mac-2 binding protein as a biomarker for nonalcoholic fatty liver disease diagnosis. *Hepatol Commun*; 1(8): 780-791, 2017 査読有
  11. Kusama K, Okamoto Y, Saito K, Kasahara T, Murata T, Ueno Y, Kobayashi Y, Kamada Y, Miyoshi E. Reevaluation of Pholiota squarrosa lectin-reactive haptoglobin as a pancreatic cancer biomarker using an improved ELISA system. *Glycoconj J*; 34(4):537-544, 2017 査読有
  12. Ito K, Murotani K, Nakade Y, Inoue T, Nakao H, Sumida Y, Kamada Y, Yoneda M. Serum WFA+ -M2BP levels predict liver fibrosis, development of hepatocellular carcinoma, and overall survival: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* ;32(12):1922-1930, 2017 査読有
  13. Shinzaki S, Iijima H, Fujii H, Kamada Y, Naka T, Takehara T, Miyoshi E. A novel pathogenesis of inflammatory bowel disease from the perspective of glyco-immunology. *J Biochem*;161(5):409-415, 2017 査読有
  14. Manabe Y, Kasahara S, Takakura Y, Yang X, Takamatsu S, Kamada Y, Miyoshi E, Yoshidome D, Fukase K. Development of 1,6-fucosyltransferase inhibitors through the diversity-oriented syntheses of GDP-fucose mimics using the coupling between alkyne and sulfonyl azide. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*; 25(11):2844-2850, 2017 査読有
  15. Kamada Y, Kida S, Hirano KI, Yamaguchi S, Suzuki A, Hashimoto C, Kimura A, Sato M, Fujii H, Sobajima T, Yamamoto A, Ebisutani Y, Takamatsu S, Shinzaki S, Yoshida Y, Yamada M, Nagasaka H, Takehara T, Miyoshi E. Hepatic aberrant glycosylation by N-acetylglucosaminyltransferase V accelerates HDL assembly. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*; 311(5):G859-G868, 2016 査読有
  16. Iwata A\*, Kamada Y\* (equally contributed), Ebisutani Y, Yamamoto A, Ueda Y, Arai H,

- Fujii H, Takamatsu S, Maruyama N, Maeda M, Takehara T, Miyoshi E. Establishment of mouse Mac-2 binding protein enzyme-linked immunosorbent assay and its application for mouse chronic liver disease models. *Hepatol Res*; 47(9):902-909, 2017 査読有
17. Miyoshi E, Kamada Y. Application of glyco-science to the early detection of pancreatic cancer. *Cancer Sci*; 107(10):1357-1362, 2016 査読有
  18. Takamatsu S, Shimomura M, Kamada Y, Maeda H, Sobajima T, Hikita H, Iijima M, Okamoto Y, Misaki R, Fujiyama K, Nagamori S, Kanai Y, Takehara T, Ueda K, Kuroda S, Miyoshi E. Core-fucosylation plays a pivotal role in hepatitis B pseudo virus infection: a possible implication for HBV glyco-therapy. *Glycobiology*; 26(11):1180-1189, 2016 査読有
  19. Maekawa T\*, Kamada Y\* (equally contributed), Ebisutani Y, Ueda M, Hata T, Kawamoto K, Takamatsu S, Mizutani K, Shimomura M, Sobajima T, Fujii H, Nakayama K, Nishino K, Yamada M, Kumada T, Ito T, Eguchi H, Nagano H, Miyoshi E. Serum Mac-2 binding protein is a novel biomarker for chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*; 22(17):4403-10, 2016 査読有
  20. Fujii H, Shinzaki S, Iijima H, Wakamatsu K, Iwamoto C, Sobajima T, Kuwahara R, Hiyama S, Hayashi Y, Takamatsu S, Uozumi N, Kamada Y, Tsujii M, Taniguchi N, Takehara T, Miyoshi E. Core Fucosylation on T cells, Required for Activation of T-cell Receptor Signaling and Induction of Colitis in Mice, is Increased in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*; 150(7): 1620-32, 2016 査読有
  21. Kamada Y, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Takehara T, Fujita Y, Hashimoto K, Miyoshi E. Impact of plasma transaminase levels on the peripheral blood glutamate levels and memory functions in healthy subjects. *BBA Clin.*; 5:101-7, 2016 査読有
  22. Ueda M\*, Kamada Y\* (equally contributed), Takamatsu S, Shimomura M, Maekawa T, Sobajima T, Fujii H, Nakayama K, Nishino K, Yamada M, Kobayashi Y, Kumada T, Ito T, Eguchi H, Nagano H, Miyoshi E. Specific increase in serum core-fucosylated haptoglobin in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol* 16(2):238-43, 2016 査読有
  23. Furuta K, Yoshida Y, Ogura S, Kurahashi T, Kizu T, Maeda S, Egawa M, Chatani N, Nishida K, Nakaoka Y, Kiso S, Kamada Y, Takehara T. Gab1 adaptor protein acts as a gatekeeper to balance hepatocyte death and proliferation during acetaminophen-induced liver injury in mice. *Hepatology*;63(4):1340-55, 2016査読有
  24. Tanaka-Okamoto M, Yabu M, Mukai M, Takahashi H, Fujiwara Y, Ohue M, Kamada Y, Miyoshi E, and Miyamoto Y. Elevation of CA19-9 related novel marker, Core 1 Sialyl Lewis A, in sera of adenocarcinoma patients verified by a SRM based method. *J Proteome Res*; 15(1): 152-65, 2016 査読有
  25. Tokushige K, Hyogo H, Nakajima T, Ono M, Kawaguchi T, Honda K, Eguchi Y, Nozaki Y, Kawanaka M, Tanaka S, Imajo K, Sumida Y, Kamada Y, Fujii H, Suzuki Y, Kogiso T, Karino Y, Munekage K, Kuromatsu R, Oeda S, Yanase M, Mori K, Ogawa Y, Seko Y, Takehara T, Itoh Y, Nakajima A, Kanemasa K, Nishino K, Masaki N, Takahashi H, Seike M, Torimura T, Saibara T, Toyota J, Chayama K, Hashimoto E. Hepatocellular carcinoma in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease: multicenter survey. *J Gastroenterol*; 51(6): 586-96, 2016 査読有
  26. Shinzaki S, Ishii M, Fujii H, Iijima H, Wakamatsu K, Kawai S, Shiraishi E, Hiyama S, Inoue T, Hayashi Y, Kuwahara R, Takamatsu S, Kamada Y, Morii E, Tsujii M, Takehara T, Miyoshi E. N-Acetylglucosaminyltransferase V exacerbates murine colitis with macrophage dysfunction and enhances colitic tumorigenesis. *J Gastroenterol*;51(4):357-69, 2016 査読有
  27. Kamada Y, Ono M, Hyogo H, Fujii H, Sumida Y, Mori K, Tanaka S, Yamada M, Akita M, Mizutani K, Fujii H, Yamamoto A, Takamatsu S, Yoshida Y, Itoh Y, Kawada N, Chayama K, Saibara T, Takehara T, Miyoshi E. A novel noninvasive diagnostic method for nonalcoholic steatohepatitis using two glyco-biomarkers. *Hepatology*; 62(5): 1433-43, 2015 査読有
  28. Kamada Y\*, Ebisutani Y\* (equally contributed), Kida S, Mizutani K, Akita M, Yamamoto A, Fujii H, Sobajima T, Terao N, Takamatsu S, Yoshida Y, Takehara T, Miyoshi E. Ectopic expression of N-acetylglucosaminyl transferase V (GnT-V) accelerates hepatic triglyceride synthesis. *Hepatol Res*; 46(3): E118-29, 2016 査読有
  29. Shimomura M, Nakayama K, Azuma K, Terao N, Nishino K, Takamatsu S, Nakano M, Takahashi S, Kobayashi Y, Murata K, Kamada Y, Miyoshi E. Establishment of a novel lectin-antibody ELISA system to determine core-fucosylated haptoglobin. *Clin Chim Acta*; 446: 30-6, 2015 査読有
  30. Kamada Y, Miyoshi E. Value of Fetuin-A as a Predictor of Liver Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Author's reply. *Liver Int*; 35(8): 2062, 2015

査読有

31. Wang Y, Fukuda T, Isaji T, Lu J, Gu W, Lee HH, Ohkubo Y, Kamada Y, Taniguchi N, Miyoshi E, Gu J. Loss of 1,6-fucosyltransferase suppressed liver regeneration: implication of core fucose in the regulation of growth factor receptor-mediated cellular signaling. *Sci Rep*; 5: 925-35, 2015 査読有
32. Kizu T, Yoshida Y, Furuta K, Ogura S, Egawa M, Chatani N, Hamano M, Takemura T, Ezaki H, Kamada Y, Nishida K, Nakaoka Y, Kiso S, Takehara T. Loss of Gab1 adaptor protein in hepatocytes aggravates experimental liver fibrosis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* ; 308(7): G613-24, 2015 査読有
33. Terao N, Takamatsu S, Minehira T, Sobajima T, Nakayama K, Kamada Y, Miyoshi E. Fucosylation is common type of glycosylation in pancreatic cancer stem cell-like phenotypes. *World J Gastroenterol*; 21(13): 3876-87, 2015 査読有
34. Chatani N, Kamada Y, Kizu T, Ogura S, Furuta K, Egawa M, Hamano M, Ezaki H, Kiso S, Shimono A, Ouchi N, Yoshida Y, Takehara T. Secreted frizzled-related protein 5 (Sfrp5) decreases hepatic stellate cell activation and liver fibrosis. *Liver Int* ;35(8):2017-26, 2015 査読有
35. Kamada Y, Sato M, Kida S, Akita M, Mizutani K, Fujii H, Sobajima T, Yoshida Y, Shinzaki S, Takamatsu S, Takehara T, Miyoshi E. N-Acetylglucosaminyltransferase V exacerbates concanavalin A-induced mouse hepatitis. *Mol Med Rep*;11(5):3573-84, 2015 査読有
36. Asazawa H\*, Kamada Y\* (equally contributed), Takeda Y, Takamatsu S, Shinzaki S, Kim Y, Nezu R, Kuzushita N, Mita E, Kat M, Miyoshi E. Serum fucosylated haptoglobin in chronic liver diseases as a potential biomarker of hepatocellular carcinoma development. *Clin Chem Lab Med* ;53(1):95-102, 2015 査読有
37. Kamada Y\*, Sato M\* (equally contributed), Takeda Y, Kida S, Ohara Y, Fujii H, Akita M, Mizutani K, Yoshida Y, Yamada M, Hougaku H, Takehara T, Miyoshi E. Fetuin-A negatively correlates with liver and vascular fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease subjects. *Liver Int* ;35(3):925-35, 2015 査読有

〔学会発表〕(国際学会 8件、国内学会 29件(筆頭演者のみ))

紙面の都合で、掲載できず。主な学会としては、日本肝臓学会、日本消化器病学会、日本膵臓学会、日本癌学会、日本生化学会、日本臨床検査学会、アメリカ肝臓学会など

〔図書〕(計 9件)

1. 鎌田佳宏 非アルコール性脂肪肝炎(NASH)医学のあゆみ 第266巻10号 P.763-8 (2018年9月8日号) 医歯薬出版株式会社
2. 鎌田佳宏 総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G比、TTT、ZTTの異常 臨床精神医学 2018年 第47巻4号 P.417-421 アークメディア
3. 鎌田佳宏、三善英知、竹原徹郎 血清学的診断法とスコアリンシステム～肝生検を陳腐化できるか?～ 臨床雑誌「内科」2018年121巻6号 P.1295-1300 南江堂
4. 鎌田佳宏、三善英知、竹原徹郎 肥満の及ぼす人体への影響～特にアディポサイトカイン～ 消化器・肝臓内科 第3巻2号(2018年2月号) P.153-160 科学評論社
5. 鎌田佳宏、三善英知 メタボがんの高危険群囲い込みのための血液バイオマーカーによる非侵襲的診断方法開発 臨床病理 2017年7月号 p.778-785 日本臨床検査医学会
6. 鎌田佳宏、三善英知 肝疾患の糖鎖バイオマーカー BIO Clinica 特集「グライコバイオロジーの新展開」 2017年4月号 p.33-37 北隆館
7. 鎌田佳宏、三善英知、竹原徹郎 NASHの血液診断バイオマーカー 消化器・肝臓内科 特集II/NASH—基礎と臨床— 第1巻第2号 P.198-206 2017年2月 科学評論社
8. 鎌田佳宏、三善英知、竹原徹郎 NAFLD/NASHの病因 日本医事新報 特集「NAFLD/NASHの病因・病態・治療」2017年1月号
9. 鎌田佳宏、三善英知、竹原徹郎 肥満2型糖尿病の合併疾患とそのマネジメント 非アルコール性脂肪肝炎(NASH) 月刊糖尿病 特集:「肥満を伴う2型糖尿病のマネジメント」 Vol.8 No.4 P.71-82 (2016)

〔産業財産権〕

出願状況(計 4件)

名称: Gastrointestinal cancer determination method

発明者: 三善英知、鎌田佳宏、高松真二、片岡直也、西野公博、木戸脇佳代子、秋長歩、黒澤竜雄

権利者: 国立大学法人大阪大学/富士フィルム和光純薬株式会社

種類: 特許

番号: PCT/JP2018/030758

出願年: 2018年11月27日

国内外の別: 国外

名称：病理診断装置、画像処理方法及びプログラム  
発明者：三善英知、鎌田佳宏、鈴木 貴、板野景子  
権利者：国立大学法人大阪大学  
種類：特許  
番号：PCT/JP2018/030758  
出願年：2018年8月23日  
国内外の別：国内

名称：NASHの検出方法  
発明者：三善英知、鎌田佳宏、伊藤行夫、南 俊夫  
権利者：国立大学法人大阪大学/特殊免疫研究所  
種類：特許  
番号：特願 2016-221813  
出願年：2017年11月14日  
国内外の別：国内

名称：消化器癌の判定方法  
発明者：三善英知、鎌田佳宏、高松真二、片岡直也、西野公博、木戸脇佳代子、秋長歩、黒澤  
竜雄  
権利者：国立大学法人大阪大学/富士フィルム和光純薬株式会社  
種類：特許  
番号：特願 2016-106844  
出願年：2016年5月27日  
国内外の別：国内

取得状況(計 0件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：三善 英知

ローマ字氏名：Eiji Miyoshi

所属研究機関名：大阪大学大学院

部局名：医学系研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：20322183

研究分担者氏名：真鍋 良幸

ローマ字氏名：Yoshiyuki Manabe

所属研究機関名：大阪大学大学院

部局名：理学研究科

職名：助教

研究者番号(8桁)：00632093

(2)研究協力者

研究協力者氏名：小野 正文

ローマ字氏名：Masafumi Ono

研究協力者氏名：角田 圭雄

ローマ字氏名：Yoshio Sumida

研究協力者氏名：兵庫 秀幸

ローマ字氏名：Hideyuki Hyogo

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。