

令和 3 年 5 月 11 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07988

研究課題名(和文) 脂肪性肝疾患での小胞体ストレス、Mallory-Denk体とオートファジーの意義

研究課題名(英文) Endoplasmic reticulum stress, Mallory-Denk body and autophagy in fatty liver disease

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) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：肝細胞由来の培養細胞への遊離脂肪酸を含む小胞体ストレス誘導剤の影響を検討した。飽和脂肪酸、プロテアソーム阻害剤、銅ならびにC型肝炎ウイルスは酸化ストレスと小胞体ストレスを引き起こした。また、これらの刺激はオートファゴソームの形成は阻害しないが、オートファジーによる物質分解を阻害した。そのことが細胞障害、Mallory-Denk体様の細胞内封入体形成とDNA損傷に関与していると考えられた。不飽和脂肪酸と亜鉛はこれらの刺激による酸化ストレス、小胞体ストレスとオートファジーを改善して細胞保護に働いた。不飽和脂肪酸と亜鉛は小胞体ストレスの関連する肝疾患の治療に有用と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、脂肪性肝疾患、アルコール関連肝疾患や2型糖尿病等による肝細胞癌が増加している。C型肝炎の治療も進歩したが、肝炎ウイルス排除後の肝細胞癌も多く存在する。これらの疾患に関連する重要なことは小胞体ストレスである。本研究ではこれらの病態にオートファジーの後期段階の障害や肝細胞内封入体の形成が関与していることを明らかとした。さらに小胞体ストレス、オートファジー障害と封入体形成の改善に不飽和脂肪酸や亜鉛の投与が利用可能なことを明らかとした。このことは多くの肝疾患の進展防止に不飽和脂肪酸と亜鉛が有用であることを明らかにしたと考える。

研究成果の概要(英文)：I examined the effects of endoplasmic reticulum (ER) stress inducers including free fatty acids on hepatocyte-derived cell lines. Saturated fatty acid, proteasome inhibitors, copper and hepatitis C virus induced oxidative stress and ER stress. They also inhibited autophagic flux. Inhibition of autophagic flux seemed to be associated with cell injury, Mallory-Denk body-like intracellular inclusion formation and DNA injury. Unsaturated fatty acids and zinc improved oxidative stress, ER stress, autophagic derangement, Mallory-Denk body-like inclusion formation, DNA injury and cell damage. Therefore, unsaturated fatty acids and zinc must be useful for the treatment of oxidative stress and ER stress associated liver diseases, such as fatty liver diseases, diabetes-related liver disease, alcohol-associated/related disease, Wilson diseases and hepatitis C virus infection.

研究分野：消化器内科学

キーワード：脂肪性肝疾患 銅 C型肝炎 ウイルソン病 小胞体ストレス Mallory-Denk体 オートファジー

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

肝臓は全身の代謝の中心臓器であり、そのなかでも肝細胞は、蛋白、糖、脂質、金属(銅や鉄など)や薬物の代謝の中心の細胞である。近年、B型肝炎ウイルスやC型肝炎ウイルスの治療の進歩により肝炎ウイルスによる肝臓は減少しているが、肝炎ウイルスの関与しない肝臓が増加している。その原因は脂肪性肝疾患(非アルコール性とアルコール性を含む)や糖尿病などが主なものであるが、脂肪性肝疾患のみでなくウイルス性肝疾患や金属代謝異常等すべての慢性肝疾患において肝臓の危険は存在する。それらに共通する原因は酸化ストレスと小胞体(ER)ストレスと考えられる。もちろんウイルス性肝疾患においてもこれらのストレスは関連する。また、これらのストレスに対して肝細胞が unfolded protein response (UPS)、オートファジーや細胞内封入体形成で対処していることを証明してきた。オートファジーは飢餓への反応のみでなく、脂質代謝に重要な役割をはたすとともに腫瘍発生抑制や腫瘍の増殖のようなあい矛盾するような現象にも関与していることが明らかとなってきている。

### 2. 研究の目的

アルコール関連肝疾患、NASH、C型慢性肝炎とウイルソン病等に共通する出来事は酸化ストレスと肝細胞の脂肪化であり、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。肝細胞癌でも MDB は形成される。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。

我々はこれまでこの構造物(MDB)の形成に細胞骨格のひとつである中間径線維の構成成分であるケラチン 8/18 とそのリン酸化が重要であること、タンパク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ユビキチンや p62 を介した物質の分解である (aggrephagy)。ユビキチンも 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場合と封入体に隔離された場合の違い等は明らかではない。近年、非アルコール性脂肪性肝疾患、アルコール関連肝疾患や C 型肝炎とプロテアソームや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臓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、高血糖自体の肝細胞への毒性は明らかではない。

本研究では様々な刺激に対して肝細胞が脂肪化、オートファジーや MDB 形成を含めて如何に対処するかを明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### 1. 培養細胞を用いた検討

肝臓細胞株(Huh7)と不死化ヒト肝細胞株(OUMS29)を用いる。脂肪負荷に関しては飽和脂肪酸(パルミチン酸)と不飽和脂肪酸(オレイン酸)の負荷を行なった。また脂質負荷に ER ストレスを与えるようなツニカマイシン、タブシガルジン、ピュロマイシンやプロテアソーム阻害剤をそ

れ単独では障害を与えない濃度で投与した。また銅負荷として酢酸銅を細胞に投与した。それらの細胞で異常蛋白の蓄積はユビキチンで、酸化ストレスの状態を H<sub>2</sub>DCFDA、HNE、ならびに 8-OHdG で、抗酸化反応を Nrf2 の核内移行の観察で、p62 の発現、ケラチン 8(K8)と K18 の発現、ER ストレスの状態を p-eIF2 $\alpha$ 、XBP1 ならびに CHOP で、脂肪滴を Neil red 染色で、細胞死の状態を PARP と caspase 3 で、細胞増殖を Ki67 で、DNA 損傷を  $\gamma$ H2AX と p53 binding protein 1(p53BP1)で、オートファジーの状態を light chain 3 (LC3)で、またオートファジー調節系の状態を mTOR や beclin 1 で、蛍光観察、免疫染色や Western blot にて検討した。Autophagic flux (オートファゴゾーム形成からライソゾームとの癒合ならびに内容物の分解の過程)を red fluorescence protein (mRFP)-green fluorescence protein (GFP) tandem fluorescently-tagged LC3 の遺伝子導入と H<sup>+</sup>-ATPase 阻害剤である bafilomycinA1 を使用して解析した。ライソゾームとオートファゴゾームの関連は GFP-LC3 と lamp1 で検討する。封入体形成の状態は p62、ユビキチンと K8 の免疫染色にて検討する。さらに以下の影響の検討を行なった。

オートファジーの 3 メチルアデニン(3MA)、beclin 1 ならびに Atg5 の siRNA での前期段階の阻害と bafilomycin A1 での後期段階の阻害。Rapamycin とトレハロースによるオートファジーの亢進。n-acetyl-cysteine による酸化ストレスの軽減。n-3 系多価不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸(EPA)とドコサヘキサエン酸(DHA)。亜鉛。

マウスを用いた検討では野生型の C57 BL/6 を使用する。マウスに高脂肪食を投与した。また高脂肪食と酸化ストレスモデルに使用される 3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine(DDC)を同時投与したマウスを作成した。

#### 4 . 研究成果

肝由来の培養細胞を用いて肝細胞への脂肪沈着をきたす状態を観察した。遊離脂肪酸負荷では飽和脂肪酸であるパルミチン酸にて酸化ストレスと小胞体ストレスが引き起こされた。それに伴いオートファジーに異常が生じた。この時オートファゴゾームの形成、ライソゾームの酸性化とライソゾーム酵素であるカテプシン活性には異常はなかった。しかし、オートファゴゾームとライソゾームの癒合の段階に障害が存在した。これに少量のプロテアソーム阻害剤を投与するとユビキチンと p62 を含む Mallory-Denk 体に類似した細胞内封入体が形成され、さらに濃度を上昇させるとアポトーシスを生じた。筋小胞体カルシウム ATPase (SERCA)に注目して解析行ったら、この異常には特に小胞体内のカルシウム濃度の異常が重要であった。これは thapsigargin と cyclopiazonic acid を使った解析で明らかとなった。これらの障害はオレイン酸やエイコサペンタエン酸にて回避された。

酢酸亜鉛が近年、肝硬変に伴う亜鉛欠乏症に適応となっているが、亜鉛がパルミチン酸による小胞体ストレス、オートファジーの障害、封入体形成ならびに細胞障害を改善した。

ウイルソン病においては脂肪肝を伴うことが知られている。銅負荷においても小胞体ストレスが起こり、オートファジーの障害を生じた。この障害もオートファゴゾームの形成等に異常はなく、オートファゴゾームとライソゾームの癒合の段階が障害されていた。また、銅も Mallory-Denk 体類似の細胞内封入体を形成した。また銅は細胞にアポトーシスを誘導した。これらのオートファジーの異常、封入体形成ならびに細胞死は亜鉛の投与により改善した。

肝臓の脂肪化を来す疾患として C 型肝炎ウイルス感染症が知られている。現在 C 型肝炎治療は大変進歩したが、ウイルス排除後も発癌がある。JFH-1 感染細胞を用いて HCV 感染の状態を検討した。C 型肝炎ウイルス感染によりオートファゴゾームの形成は障害されないか、オートファジーによる物質の分解の障害、酸化ストレス、小胞体ストレスならびに DNA 損傷がお

こったが、C型肝炎ウイルスの感染のみでは細胞死は起こらず、細胞増殖にも障害はなかった。このことが発癌に関係している可能性があった。また、C型肝炎ウイルス感染細胞にインターフェロンもしくは直接型抗ウイルス剤を投与してウイルスを排除した細胞の検討では、ウイルス排除後もDNA損傷は残り、その状態でも細胞は増殖して継代可能であった。このことはウイルス排除後の発癌にも関連していると考えられ、ウイルス排除後も十分な経過観察が必要であることを示すものである。

マウスの高脂肪食モデルと酸化ストレスのためのDDCモデルにおいては高脂肪食モデルではマウスの所見がまちまちで有意な所見はまだ得られておらず、検討を続けている。DDCモデルにおいては、我々が培養肝細胞においてオートファジーを亢進させることを証明したトレハロースが、マウスにおいてもオートファジーを亢進させ、酸化ストレス、小胞体ストレス、細胞内封入体形成ならびにアポトーシスを抑制することが明らかとなった。このことはオートファジーの調節は酸化ストレスの関連する疾患の治療となり得ることを示すものである。

これらのことから不飽和脂肪酸、亜鉛やトレハロースは、一部はオートファジーの改善を介して肝細胞の脂肪化にも関与する酸化ストレスや小胞体ストレスの関与する肝細胞障害を改善すると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

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 Honma Y, Miyagawa K, Hara Y, Hayashi T, Kusanaga M, Ogino N, Minami S, Oe S, Ikeda M, Hino K, Harada M.	4. 巻 -
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 -
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 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 -
2. 論文標題 Role of H0-1 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 -
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 Ogino N, Miyagawa K, Kusanaga M, Hayashi T, Minami S, Oe S, Honma Y, Harada M.	4. 巻 385
2. 論文標題 Involvement of sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase-mediated calcium flux in the protective effect of oleic acid against lipotoxicity in hepatocytes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Exp Cell Res	6. 最初と最後の頁 111651
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.yexcr.2019.111651.	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, Honma Y, Yoshizumi T, Kumamoto K, Oe S, Harada N, Tanimoto A, Yabuki K, Karasuyama T, Yoneda A, Shibata M.	4. 巻 53
2. 論文標題 Idiopathic copper toxicosis: is abnormal copper metabolism a primary cause of this disease?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Med Mol Morphol.	6. 最初と最後の頁 50-55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00795-019-00227-4.	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 Kusanaga M, Oe S, Ogino N, Minami S, Miyagawa K, Honma Y, Harada M	4. 巻 20
2. 論文標題 Zinc attenuates the cytotoxicity of some stimuli by reducing endoplasmic reticulum stress in hepatocytes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 E2192.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20092192.	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, Koga H, Ide T, Kuromatsu R, Hashimoto S, Yatsunami H, Seike M, Higuchi N, Nakamuta M, Shakado S, Sakisaka S, Miura S, Nakao K, Yoshimaru Y, Sasaki Y, Oeda S, Eguchi Y, Honma Y, Harada M, Nagata K, Mawatari S, Ido A, Maeshiro T, Matsumoto S, Takami Y, Sohda T, Torimura T	4. 巻 8
2. 論文標題 Predictors of hepatocellular carcinoma recurrence associated with the use of direct-acting antiviral agent therapy for hepatitis C virus after curative treatment: A prospective multicenter cohort study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Med.	6. 最初と最後の頁 2646-2658
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.2061.	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 Ide T, Koga H, Nakano M, Hashimoto S, Yatsunami H, Higuchi N, Nakamuta M, Oeda S, Eguchi Y, Shakado S, Sakisaka S, Yoshimaru Y, Sasaki Y, Honma Y, Harada M, Seike M, Maeshiro T, Miura S, Nakao K, Mawatari S, Ido A, Nagata K, Matsumoto S, Takami Y, Sohda T, Kakuma T, Torimura T	4. 巻 13
2. 論文標題 Direct-acting antiviral agents do not increase the incidence of hepatocellular carcinoma development: a prospective, multicenter study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatol Int.	6. 最初と最後の頁 293-301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12072-019-09939-2.	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 Honma Y, Sumida K, Ogino N, Kusanaga M, Minami S, Kumei S, Matsuoka H, Watanabe T, Hiura M, Abe S, Shibata M, Harada M	4. 巻 12
2. 論文標題 A young adult patient with nonalcoholic steatohepatitis developed severe gastroesophageal varices associated with severe obesity and diabetes mellitus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Case Reports in Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 487-496
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000492423	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、大江 晋司、南 創太、草永 真志	4. 巻 76
2. 論文標題 Mallory-Denk体と細胞ストレス	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 肝胆膵	6. 最初と最後の頁 607-612
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 38
2. 論文標題 ウィルソン病の処方	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Modern Physician	6. 最初と最後の頁 1181
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 Honma Y, Shibata M, Hayashi T, Kusanaga M, Ogino N, Minami S, Kumei S, Oe S, Miyagawa K, Senju M, Matsuoka H, Watanabe T, Hiura M, Abe S, Harada M.	4. 巻 39
2. 論文標題 Effect of direct-acting antivirals on platelet-associated immune G and thrombocytopenia in hepatitis C virus-related chronic liver disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatol Int	6. 最初と最後の頁 1641-1651
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 -

〔学会発表〕 計17件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 林 倫留, 大江 晋司, 原田 大
2. 発表標題 糖による肝細胞障害機序の検討
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 本間 雄一, 柴田 道彦, 林 倫留, 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型肝炎ウイルス陰性化後の肝発癌と治療前オートファジー、細胞ストレスとの関連
3. 学会等名 第38回産業医科大学学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Honma Y, Shibata M, Harada M
2. 発表標題 Correlation of pretreatment autophagy and cellular with the occurrence of post-SVR HCC in chronic hepatitis C, a propensity score matching analysis.
3. 学会等名 第24回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 林 倫留, 大江 晋司, 草永 真志, 宮川 恒一郎, 本間 雄一, 原田 大
2. 発表標題 2型糖尿病での発癌機序に関する検討
3. 学会等名 第52回日本臨床分子形態学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大江 晋司, 林 倫留, 草永 真志, 宮川 恒一郎, 本間 雄一, 原田 大
2. 発表標題 3,5-diethoxy-carbonyl-1,4-dihydrocollidine(DDC)の肝細胞への作用機序
3. 学会等名 第52回日本臨床分子形態学会総会・学術集会
4. 発表年 2020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, 林 倫留, 大江 晋司, 宮川 恒一郎, 原田 大
2. 発表標題 C型肝炎ウイルス感染におけるオートファジーの抑制と酸化ストレス
3. 学会等名 酸化ストレスと肝研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 倫留, 大江 晋司, 本間 雄一, 原田 大
2. 発表標題 糖による肝細胞障害機序の検討
3. 学会等名 日本臨床分子形態学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 草永 真志, 大江 晋司, 荻野 学芳, 南 創太, 宮川 恒一郎, 本間 雄一, 原田 大
2. 発表標題 肝細胞の様々なストレスに対する亜鉛の保護作用
3. 学会等名 第22回ウイルソン病研究会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秀島 宏典, 本間 雄一, 日浦 政明, 柴田 道彦, 原田 大
2. 発表標題 若年で高度の肝線維化進展に至った非アルコール性脂肪肝炎合併2型糖尿病の1例
3. 学会等名 第321回日本内科学会九州地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原田 大
2. 発表標題 ウイルソン病の分子機構
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 草永 真志, 大江 晋司, 荻野 学芳, 南 創太, 宮川 恒一郎, 本間 雄一, 原田 大
2. 発表標題 銅による細胞障害に対する亜鉛の保護作用
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本間 雄一, 草永 真志, 荻野 学芳, 倫留, 南 創太, 大江 晋司, 日浦 政明, 原田 大
2. 発表標題 C型肝炎ウイルス感染による小胞体ストレスの誘導とオートファジーの抑制
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原田 大
2. 発表標題 C型肝炎ウイルスによる発癌機序の検討
3. 学会等名 第32回犬山シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本間 雄一, 林 倫留, 草永 真志, 荻野 学芳, 南 創太, 宮川 恒一郎, 大江 晋司, 原田 大
2. 発表標題 C型肝炎ウイルス感染によるオートファジーの抑制と細胞ストレス
3. 学会等名 第50回日本臨床分子形態学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井出 達也, 江口 有一郎, 原田 大
2. 発表標題 C型肝炎患者でのDAAs治療SVR例の発癌寄与因子の検討-新規線維化マーカーの有用性
3. 学会等名 第22回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Honma Y, Kusanaga M, Ogino N, Minmai S, Oe S, Miyagawa K, Harada M
2. 発表標題 Hepatitis C virus infection inhibits autophagic flux via induction of endoplasmic reticulum stress
3. 学会等名 AASLD (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Harada M	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 220
3. 書名 The evolving landscape of liver cirrhosis management	

〔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