

令和 3 年 4 月 30 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08007

研究課題名(和文)慢性肝障害および肝発癌、進展におけるERストレス、PERKの役割

研究課題名(英文)The role of ER stress and PERK for chronic liver injury and hepatocarcinogenesis

研究代表者

日浅 陽一 (Hiasa, Yoichi)

愛媛大学・医学系研究科・教授

研究者番号：70314961

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：肝細胞がんの背景にある慢性肝障害において小胞体ストレス(ERストレス)が存在し、ERストレスのkey moleculeとしてPKR like endoplasmic reticulum (PERK)がある。肝がん細胞株においてPERKの発現増加に伴いlong noncoding RNAであるRNA component of mitochondrial RNA processing endoribonuclease (RMRP)が抑制されることを同定した。またRMRPノックダウンにより内因性経路を介してアポトーシスを誘導が促進された。RMRPは肝細胞がん増殖制御に関わり新たな治療標的となりうる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小胞体ストレス(ERストレス)は発がんおよびがん進展に関わりうる重要な細胞内ストレスの一つである。これまで、ERストレスにより誘導されるPERKの肝細胞がんにおける役割は不明確であり、本研究ではその役割を明らかにするとともに、PERKと最も関連するlong noncoding RNAであるRMRPを同定した。またRMRPがPERKにより発現が抑制され、内因性経路を介したアポトーシス誘導促進に寄与していることを解明した。RMRPは、PERK経路をコントロールしてがんの進展を阻害できる可能性があり、新たな治療標的となりうるとともに、肝細胞がん制御の新たなストラテジーにつながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Endoplasmic reticulum (ER) stress plays an important role in chronic liver injury by inducing hepatocyte degeneration and inflammation, which contributes liver carcinogenesis and tumor progression. Protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) is one of the major ER stress molecules, and is known to induce apoptosis, however, the role in the hepatocellular carcinoma is controversial. In this study, a long non-coding RNA, RNA component of mitochondrial RNA processing endoribonuclease (RMRP), was identified as the most upregulated molecule by knocking down of the PERK. The expression of RMRP was correlated with the expression of PERK in experiments with the siRNA and PERK plasmid in both HCC cell lines and human HCC tissue. Furthermore, RMRP downregulation induced apoptotic cell death. RMRP is downregulated by PERK, which induces apoptosis in HCC. RMRP could be a new therapeutic target to regulate HCC in patients with chronic liver diseases associated with ER stress.

研究分野：消化器内科学

キーワード：PERK ERストレス 肝細胞がん RMRP long noncoding RNA アポトーシス Bcl-2 cleaved カスパーゼ3

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

肝細胞がんは背景に慢性肝障害および肝硬変があり、これら肝障害進行の原因の多くは肝臓における炎症とひきつづいて起こる細胞変性の持続による。これら慢性肝障害の際には、肝細胞内における小胞体ストレス(ER ストレス)が増加しており、炎症、細胞変性に関与し、ひいては肝発がんおよび肝がん進展に寄与していると考えられる。近年、ER ストレスの key molecule として注目されている細胞内分子に PKR like endoplasmic reticulum (PERK) がある。

これまで HCV 感染により高発現し活性化される protein kinase R (PKR) が、肝細胞がんの進展を促進する作用を持つことを報告してきた(引用文献 1-3)。PKR はその活性化により下流の eIF2 を活性化するが、PERK も同様にその下流に eIF2 が存在する。しかし、肝細胞がんに対する作用については明らかではない。一方、PERK はアポトーシスを誘導するが、肝細胞がんにおけるアポトーシス誘導機序については十分に解明されていない。PERK により影響を受ける noncoding RNA を含めた細胞内分子を同定しその役割を明らかにすることで、PERK の肝細胞がんへの関与、PERK および ER ストレスの肝がん進展への影響を解明できる可能性がある。またこれらの解析により肝細胞がんにおける新たな治療標的を見出すことにつながる。

2. 研究の目的

本研究では肝細胞がんにおける PERK の役割を明確にし、PERK およびその関連分子の同定と機能を解析し、それらの細胞内分子を標的とした肝細胞がんの治療の可能性について明らかにすることを研究の目的とした。

3. 研究の方法

(1) 肝がん細胞株 (Huh7, HLE) に合成した PERK siRNA をトランスフェクションし、PERK の発現をノックダウンし、リアルタイム RT-PCR、ウエスタンブロット法で確認した。コントロール群と PERK ノックダウン群で発現に差のある分子をトランスクリプトーム解析により同定した。(2) Huh7, HLE に PERK 発現プラスミドをトランスフェクションし、PERK の高発現をリアルタイム RT-PCR、ウエスタンブロット法で確認した。また PERK 高発現群の間で同定した分子の発現変化をリアルタイム RT-PCR、ノーザンブロット法で解析した。(3) ツニカマイシンを用いて肝がん細胞株に ER ストレスを誘導し、PERK の発現変化をリアルタイム RT-PCR、ウエスタンブロット法で確認した。次に、ER ストレス誘導下で同定した分子の発現をリアルタイム RT-PCR、ノーザンブロット法で解析した。(4) 同定した分子の siRNA を合成しトランスフェクションして、ノックダウン効果を確認した。同分子のノックダウンによるアポトーシス誘導の変化を、フローサイトメトリー法、TUNEL 法を用いてコントロール群と比較した。(5) 同定した分子のノックダウンによる Bcl-2、Caspase3 の変化をウエスタンブロット、ルシフェラーゼアッセイにより解析した。(6) 肝細胞がん患者から採取した肝細胞がんの組織検体を用いて、リアルタイム RT-PCR により組織中の PERK と同定し

た分子の発現量を定量し PERK との関係について検討した(愛媛大学医学部臨床研究倫理委員会承認番号 1411010 号)。

4. 研究成果

(1) PERK siRNA による PERK ノックダウンと RMRP の同定

Huh7, HLE の PERK の RNA、PERK 蛋白のノックダウンをリアルタイム RT-PCR、ウエスタンブロットで確認した(図 1)。

control siRNA をトランスフェクションしたコントロール群と PERK ノックダウン群の RNA を抽出し、トランスクリプトーム解析で解析した結果、PERK をノック

ダウンした際に発現が増加する細胞内分子として long noncoding RNA である、RNA component of mitochondrial RNA processing endoribonuclease (RMRP) を

同定した。また、リアルタイム RT-PCR、ノーザンブロット法でも同定した RMRP はコントロール群に比べて PERK ノックダウン群において発現の増加がみられた(図 2)。

図1. PERK ノックダウンによる PERK 発現の変化

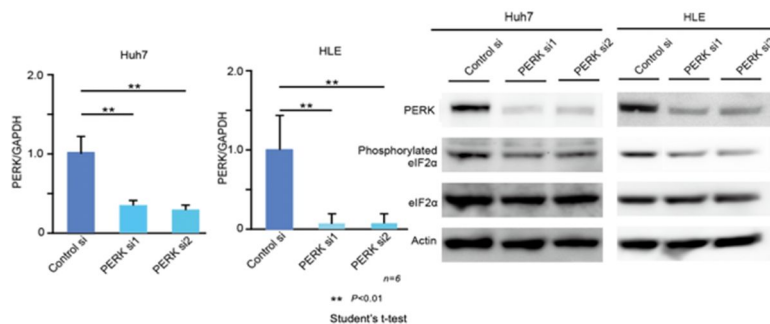
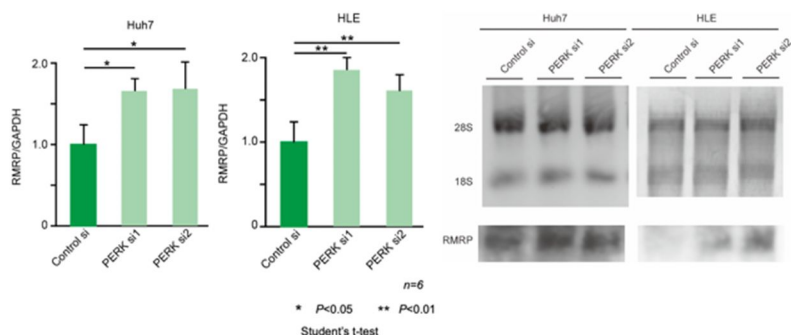


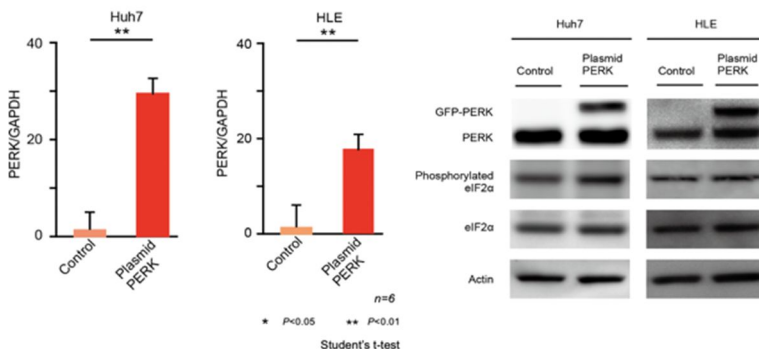
図2. PERK ノックダウンによる RMRP 発現量の変化



(2) PERK 高発現による RMRP への影響

PERK 発現プラスミドによる PERK の高発現を行ったところ PERK mRNA、PERK 蛋白の発現が増加することを確認した(図 3) その結果 RMRP の発現は低下していた(図 4)。

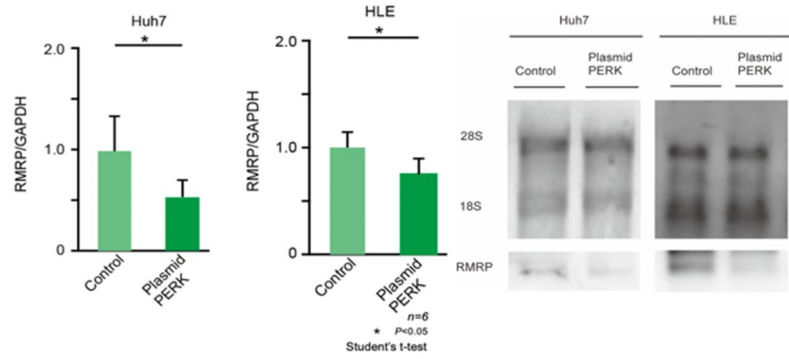
図3. PERK 高発現による PERK 発現量の変化



(3) ER ストレス誘導下での RMRP 発現に与える影響

Huh7, HLE において、ツニカマイシンによる ER ストレスの誘導により PERK の mRNA 発現、PERK 蛋白の発現が増加することを確認した(図 5)。その結果、RMRP の発現は低下した(図 6)。ER ストレスを亢進することで PERK を介して RMRP の発現が抑制されることが示された。

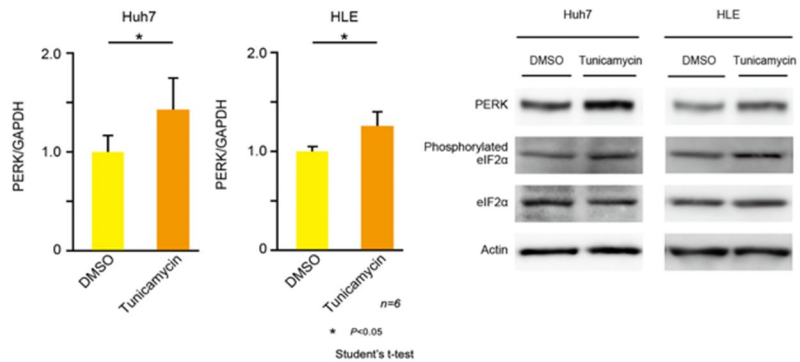
図4. PERK高発現によるRMRP発現量の変化



(4) RMRP ノックダウンによるアポトーシスへの影響

RMRP siRNA を用いて RMRP をノックダウンすると、肝がん細胞株のアポトーシス誘導の促進がみられた(図 7, 8)。PERK の高発現による RMRP の発現低下はアポトーシス誘導を促進することが確認された。

図5. 小胞体ストレス誘導によるPERK発現量の変化



(5) RMRP ノックダウンによるアポトーシス関連遺伝子の変化の確認

RMRP をノックダウンしたところ、ウエスタンブロット法による Bcl-2 の発現低下、cleaved カスパーゼ 3 の増加、ルシフェラーゼアッセイによるカスパーゼ 3 の活性増加がみられた。RMRP の発現低下によるアポトーシス誘導促進には Bcl-2、ミトコンドリア経路が関与していた(図 9)。

図6. 小胞体ストレス誘導によるRMRP発現量の変化

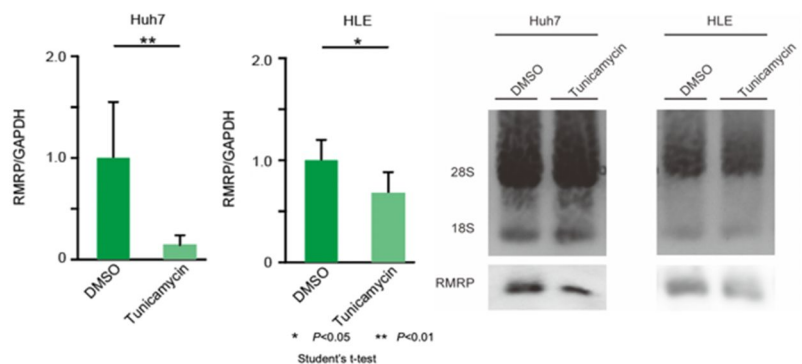
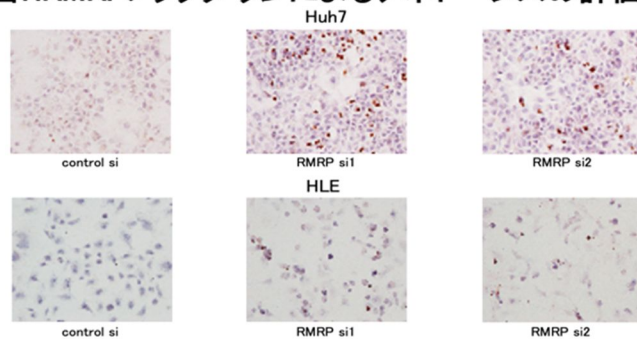


図7. RMRPノックダウンによるアポトーシスの評価



PERK を介した内因性アポトーシス経路において、RMRP は肝細胞がんおよびその増殖の制御に関わることが示された。

(6) 肝細胞がん患者より採取した肝細胞がん組織を用いた PERK, RMRP の関係の検討

肝細胞がん患者の組織検体において PERK と RMRP の RNA 発現量には逆相関がみられ、肝がん細胞株における結果が臨床検体で再現された (図 10)。

図8. RMRPノックダウンによるアポトーシスの評価

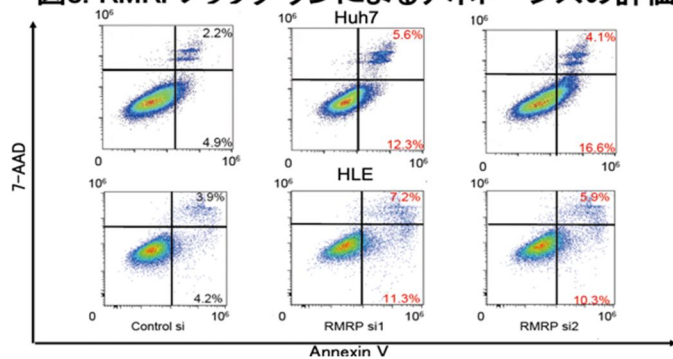


図9. RMRPノックダウン時によるアポトーシス関連分子の変化

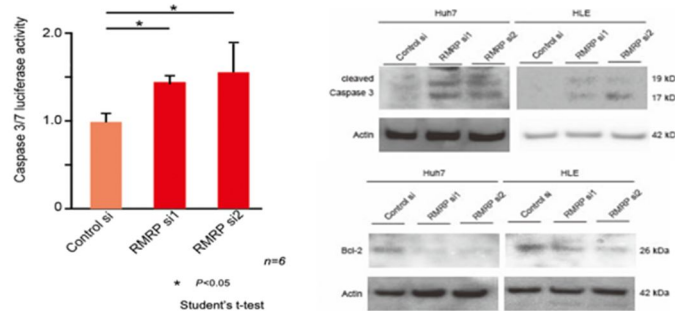
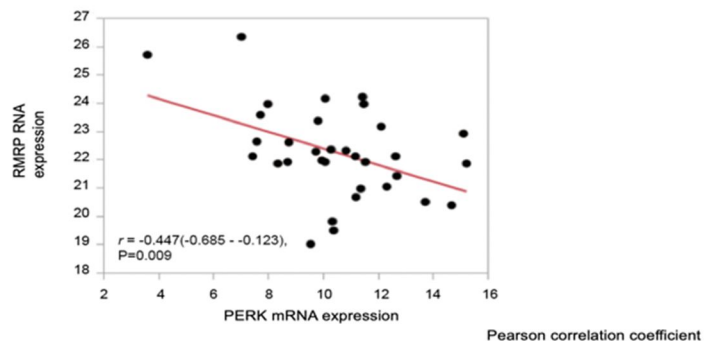


図10.肝がん組織におけるPERKとRMRPの関係



(7) 結語

これらの結果から、肝細胞がんにおいて、long noncoding RNA である RMRP が PERK により抑制され、Bcl-2 を介した内因性経路により、アポトーシスを誘導することを明らかにした。RMRP は ER ストレスで誘導される PERK を介した細胞傷害における key molecule であり、肝細胞がんおよびその増殖の制御に関わる。同定した RMRP は、PERK 経路をコントロールし、がんの進展を阻害できる可能性があり、肝細胞がんにおける新たな治療標的となる可能性がある。

<引用文献>

1. Hiasa Y, Kamegaya Y, Nuriya H, et al. Protein kinase R is increased and is functional in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol. 98 巻 2528-2534, 2003.
2. Watanabe T, Hiasa Y, Tokumoto Y, et al. Protein kinase R modulates c-Fos and c-Jun signaling to promote proliferation of hepatocellular carcinoma with hepatitis C virus infection. PLoS One. 8 巻 e67750, 2013.
3. Watanabe T, Imamura T, Hiasa Y. Roles of protein kinase R in cancer: Potential as a therapeutic target. Cancer Sci. 109 巻 919-925, 2018.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Yukimoto Atsushi, Watanabe Takao, Sunago Kotaro, Nakamura Yoshiko, Tanaka Takaaki, Koizumi Yohei, Yoshida Osamu, Tokumoto Yoshio, Hirooka Masashi, Abe Masanori, Hiasa Yoichi	4. 巻 11
2. 論文標題 The long noncoding RNA of RMRP is downregulated by PERK, which induces apoptosis in hepatocellular carcinoma cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-86592-6	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 Watanabe Takao, Ninomiya Hiroko, Saitou Takashi, Takanezawa Sota, Yamamoto Shin, Imai Yusuke, Yoshida Osamu, Kawakami Ryosuke, Hirooka Masashi, Abe Masanori, Imamura Takeshi, Hiasa Yoichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Therapeutic effects of the PKR inhibitor C16 suppressing tumor proliferation and angiogenesis in hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-61579-x	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 Konishi Kanako, Miyake Teruki, Furukawa Shinya, Senba Hidenori, Kanzaki Sayaka, Nakaguchi Hironobu, Yukimoto Atsushi, Nakamura Yoshiko, Watanabe Takao, Koizumi Yohei, Yoshida Osamu, Tokumoto Yoshio, Hirooka Masashi, Kumagi Teru, Abe Masanori, Matsuura Bunzo, Hiasa Yoichi	4. 巻 299
2. 論文標題 Advanced fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis affects the significance of lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 32 ~ 37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2020.02.026	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 Hirooka Masashi, Koizumi Yohei, Tanaka Takaaki, Nakamura Yoshiko, Sunago Koutarou, Yukimoto Atsushi, Watanabe Takao, Yoshida Osamu, Miyake Teruki, Tokumoto Yoshio, Matsuura Bunzo, Abe Masanori, Hiasa Yoichi	4. 巻 4
2. 論文標題 Treatment on the Spleen Prevents the Progression of Secondary Sarcopenia in Patients With Liver Cirrhosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology Communications	6. 最初と最後の頁 1812 ~ 1823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1604	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 Tanaka Takaaki, Hirooka Masashi, Koizumi Yohei, Watanabe Takao, Yoshida Osamu, Tokumoto Yoshio, Nakamura Yoshiko, Sunago Koutarou, Yukimoto Atsushi, Abe Masanori, Hiasa Yoichi	4. 巻 16
2. 論文標題 Development of a method for measuring spleen stiffness by transient elastography using a new device and ultrasound-fusion method	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0246315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0246315	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 Imai Yusuke, Yoshida Osamu, Watanabe Takao, Yukimoto Atsushi, Koizumi Yohei, Ikeda Yoshio, Tokumoto Yoshio, Hirooka Masashi, Abe Masanori, Hiasa Yoichi	4. 巻 14
2. 論文標題 Stimulated hepatic stellate cell promotes progression of hepatocellular carcinoma due to protein kinase R activation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0212589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0212589	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 Tada Toshifumi, Kumada Takashi, Toyoda Hidenori, Tsuji Kunihiko, Hiraoka Atsushi, Michitaka Kojiro, Deguchi Akihiro, Ishikawa Toru, Imai Michitaka, Ochi Hironori, Joko Koji, Shimada Noritomo, Tajiri Kazuto, Hirooka Masashi, Koizumi Yohei, Hiasa Yoichi, Tanaka Junko	4. 巻 34
2. 論文標題 Impact of albumin?bilirubin grade on survival in patients with hepatocellular carcinoma who received sorafenib: An analysis using time dependent receiver operating characteristic	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1066 ~ 1073
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14564	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 Hiraoka Atsushi, Hirooka Masashi, Ochi Hironori, Koizumi Yohei, Hiasa Yoichi, Michitaka Kojiro 他	4. 巻 96
2. 論文標題 Combination of Resection and Ablative Treatment for Hepatocellular Carcinoma: Usefulness of Complementary Radiofrequency Ablation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 242 ~ 251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000496225	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 Hiraoka Atsushi, Kumada Takashi, Atsukawa Masanori, Hirooka Masashi, Koizumi Yohei, Hiasa Yoichi, Michitaka Kojiro, Kudo Masatoshi他	4. 巻 8
2. 論文標題 Prognostic factor of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma in real world conditions?Multicenter analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 3719 ~ 3728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.2241	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 Hiraoka Atsushi, Kumada Takashi, Kariyama Kazuya, Takaguchi Koichi, Joko Kouji, Hiasa Yoichi, Michitaka Kojiro他	4. 巻 8
2. 論文標題 Clinical features of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma in real-world conditions: Multicenter analysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 137 ~ 146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.1909	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 Koizumi Yohei, Hirooka Masashi, Hiraoka Atsushi, Ochi Hironori, Tanaka Takaaki, Yukimoto Atsushi, Imai Yuusuke, Watanabe Takao, Yoshida Osamu, Miyake Teruki, Matsuura Bunzo, Michitaka Kojiro, Joko Kouji, Abe Masanori, Hiasa Yoichi	4. 巻 66
2. 論文標題 Lenvatinib-induced thyroid abnormalities in unresectable hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 787 ~ 792
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ19-0140	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 Hiraoka Atsushi, Kumada Takashi, Atsukawa Masanori, Hirooka Masashi, Koizumi Yohei, Hiasa Yoichi, Michitaka Kojiro他	4. 巻 97
2. 論文標題 Early Relative Change in Hepatic Function with Lenvatinib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 334 ~ 340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000502095	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 Hiraoka Atsushi, Kumada Takashi, Atsukawa Masanori, Hirooka Masashi, Tsuji Kunihiro, Ishikawa Toru, Takaguchi Koichi, Koizumi Yohei, Hiasa Yoichi, Michitaka Kojiro, Kudo Masatoshi他	4. 巻 97
2. 論文標題 Important Clinical Factors in Sequential Therapy Including Lenvatinib against Unresectable Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 277 ~ 285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000501281	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 Hiraoka Atsushi, Nagamatsu Kensuke, Izumoto Hirofumi, Adachi Tomoko, Hirooka Masashi, Matsuura Bunzo, Abe Masanori, Hiasa Yoichi, Michitaka Kojiro他	4. 巻 50
2. 論文標題 Zinc deficiency as an independent prognostic factor for patients with early hepatocellular carcinoma due to hepatitis virus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 92 ~ 100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13430	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 Tada Toshifumi, Kumada Takashi, Hiraoka Atsushi, Michitaka Kojiro, Imai Michitaka, Joko Kouji, Koizumi Yohei, Hiasa Yoichi他	4. 巻 50
2. 論文標題 Safety and efficacy of lenvatinib in elderly patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A multicenter analysis with propensity score matching	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 75 ~ 83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13427	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 Hiraoka Atsushi, Kumada Takashi, Fukunishi Shinya, Atsukawa Masanori, Hirooka Masashi, Joko Kouji, Koizumi Yohei, Hiasa Yoichi, Michitaka Kojiro, Kudo Masatoshi他	4. 巻 9
2. 論文標題 Post-Progression Treatment Eligibility of Unresectable Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Lenvatinib	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Liver Cancer	6. 最初と最後の頁 73 ~ 83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000503031	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 Watanabe Takao, Imamura Takeshi, Hiasa Yoichi	4. 巻 109
2. 論文標題 Roles of protein kinase R in cancer: Potential as a therapeutic target	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 919 ~ 925
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13551	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 Imai Yusuke, Yoshida Osamu, Watanabe Takao, Yukimoto Atsushi, Koizumi Yohei, Ikeda Yoshio, Tokumoto Yoshio, Hirooka Masashi, Abe Masanori, Hiasa Yoichi	4. 巻 14
2. 論文標題 Stimulated hepatic stellate cell promotes progression of hepatocellular carcinoma due to protein kinase R activation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0212589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0212589	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 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Yukimoto Atsushi, Watanabe Takao, Sunago Kotaro, Tanaka Takaaki, Nakamura Yoshiko, Koizumi Yohei, Yoshida Osamu, Tokumoto Yoshio, Hirooka Masashi, Abe Masanori, Hiasa Yoichi.
2. 発表標題 The long noncoding RNA of RMRP induces apoptosis via PERK by ER stress in hepatocellular carcinoma.
3. 学会等名 The Liver Meeting of American Association for the Study of Liver disease (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 行本敦、渡辺崇夫、日浅陽一
2. 発表標題 肝細胞癌進展における小胞体ストレス関連遺伝子PERKの役割
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 渡辺崇夫、徳本良雄、日浅陽一
2. 発表標題 肝細胞癌におけるProtein kinase R (PKR)の組織バイオマーカーとしての役割と標的治療の可能性
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 渡辺崇夫、二宮寛子、日浅陽一
2. 発表標題 肝細胞癌におけるprotein kinase R (PKR)の治療標的としての可能性
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡辺崇夫、今村健志、日浅陽一
2. 発表標題 肝細胞癌における Protein kinase R (PKR)の役割と、治療標的としての可能性
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------