

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17456

研究課題名(和文) 肝細胞がん微小環境におけるエイコサノイド関連腫瘍進展機構の解明と新規治療法の研究

研究課題名(英文) Elucidation of eicosanoid-related tumor progression mechanism in hepatocellular carcinoma microenvironment and research on novel treatment

研究代表者

野阪 拓人 (Nosaka, Takuto)

福井大学・学術研究院医学系部門・助教

研究者番号：70748441

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：アラキドン酸から5-リポキシゲナーゼ(5-LOX)により生成されるロイコトリエン(LT)は癌進展を促進することが知られる。本研究では肝臓におけるLTの進展機構・産生免疫細胞の解析、標的治療の可能性について検討した。肝臓切除86例で5-LOX高発現群は低発現群と比較し術後再発期間・全生存期間が不良であった。肝臓マウスモデルで5-LOX阻害薬により腫瘍増大が抑制された。癌微小環境において腫瘍細胞および腫瘍関連マクロファージ(TAM)が産生したGM-CSFがTAMのLT産生を促進し、肝臓細胞の増殖能や幹細胞能を亢進させる新規の癌進展機構を解明した。LT制御による新規肝臓治療法の可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

進行肝臓がんの進展制御は、現治療法では未だ困難であり、詳細な進展機構の解明と、それに基づく治療法の開発が重要な課題である。申請者は、アラキドン酸を基質に生成される生理活性脂質(エイコサノイド)が炎症関連腫瘍進展分子であることに注目して、肝臓がん肺転移の新規進展機構を報告してきた。本研究により肝臓がんにおける新規のエイコサノイド産生および腫瘍進展に関する機構を解明し、エイコサノイド産生制御薬による治療法の可能性が示された。肝臓がんの脂質代謝学・腫瘍免疫学的に新規知見が得られ、臨床応用性の高い、新規治療アプローチを展開できる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Leukotriene (LT), which is produced from arachidonic acid by 5-lipoxygenase (5-LOX), is known to promote cancer progression. In this study, we analyzed the mechanism of LT progression and immune cells producing LT in hepatocellular carcinoma and investigated the possibility of targeted therapy. In 86 resected hepatocellular carcinoma patients, the 5-LOX high-expressing group showed poorer postoperative recurrence period and overall survival than the 5-LOX low-expressing group. 5-LOX inhibitor suppressed tumor growth in a mouse model of hepatocellular carcinoma. Our results suggest that GM-CSF produced by tumor cells and tumor-associated macrophages (TAMs) in the cancer microenvironment promotes LT production by TAMs and enhances the proliferative and stem cell potential of hepatocellular carcinoma cells, suggesting the possibility of a novel LT-regulated therapy for liver cancer.

研究分野：消化器内科学

キーワード：癌 ロイコトリエン がん微小環境 腫瘍関連マクロファージ GM-CSF 内科

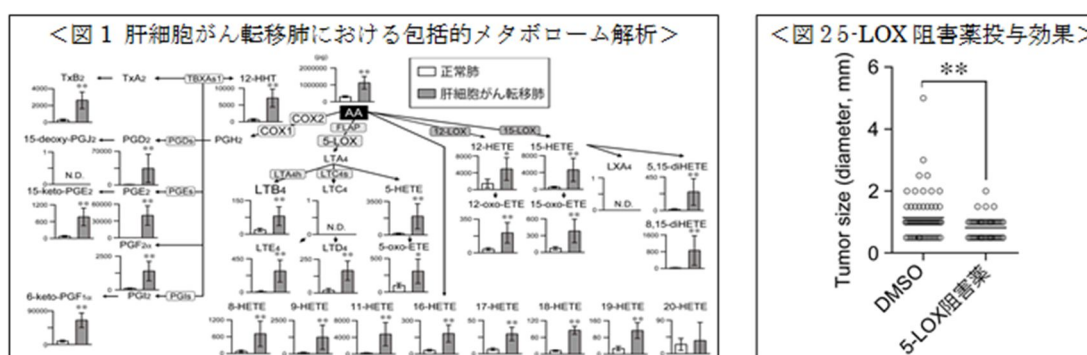
1. 研究開始当初の背景

【エイコサノイドによる癌進展作用】

肝細胞がんは、手術、ラジオ波焼灼療法、分子標的薬などの治療法が存在するが、進行期の制御は未だ困難で、新規治療法の開発が重要であると考えられる。腫瘍組織では炎症性微小環境が、がん細胞の増殖を亢進することが知られ、中でもアラキドン酸 (AA) を基質に、5-リポキシゲナーゼ (5-LOX)、シクロオキシゲナーゼ (COX) などの酸化酵素により生成されるロイコトリエン (LT)、プロスタグランジンなどの生理活性脂質 (エイコサノイド) は、がん進展を促進することが報告されている (Nat Rev Cancer. 10:3,2010)。

【エイコサノイドによる肝細胞癌肺転移進展機序】

研究代表者らは肝細胞がん肺転移マウスモデルを用いて、肺中のエイコサノイドの包括的メタボローム解析を行い、転移肺で AA カスケードが著明に亢進していることを発見した (図1)。そして、肺胞マクロファージが産生する LTB₄ が肝細胞がん肺転移巣を増大させること、5-LOX 阻害薬を腹腔内投与することにより、肺転移巣の増大を抑制できること (図2) LTB₄ 産生を制御することが肝細胞がん遠隔転移の新規治療法となりうることを実証し、報告した (Nosaka et al. J Immunol. 200:5,2018)。そこで研究代表者らは肝細胞がん治療の新たな候補としてエイコサノイドに着目した。



2. 研究の目的

本研究の目的は、肝細胞がん微小環境におけるエイコサノイドの腫瘍進展機序の解明と、臨床実現性のある新規治療法の研究である。そのために以下の3項目について研究を行った。

- エイコサノイド産生抑制薬による肝細胞がん治療効果の検討
- エイコサノイド産生細胞の同定と分子細胞学的機能の解明
- 肝細胞がん進展過程におけるエイコサノイド産生細胞動態の解明

3. 研究の方法

(1) ヒト組織サンプルにおけるエイコサノイドに関する解析

2006年4月から2019年11月までに福井大学医学部附属病院で肝切除術を受けた肝細胞癌患者86名を解析対象とした。切除された肝細胞癌組織の組織学的解析および、術後再発期間、生存期間について評価した。Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析により、Youden index に基づく最適なカットオフ値を決定し、5-LOX High 群と Low 群に分けた。蛍光多重免疫染色 (Opal 法; PerkinElmer) を行い、エイコサノイド産生細胞を評価した。本研究はヘルシンキ宣言に基づき実施され、研究デザインは福井大学研究倫理委員会 (登録番号 20210168) の承認を得た。

(2) 肝細胞癌肝内転移マウスモデルエイコサノイドに関する解析

マウス肝癌細胞株 BNL 細胞 ($2 \times 10^5 / 200 \mu\text{L}$) を Balb/c マウスの門脈内に注入した。5-LOX 阻害薬である Zileuton (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA) を1日1回腹腔内投与した (30 mg/kg)。17日後に肝臓を摘出し、蛍光多重免疫染色 (Opal 法; PerkinElmer) を行い、エイコサノイド産生細胞を評価した。

(3) マウス骨髄細胞由来マクロファージ (BMDM) と肝癌細胞との共培養実験

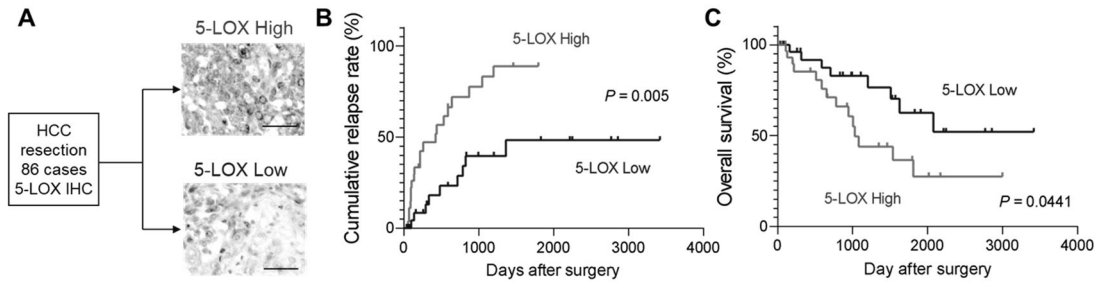
Balb/c マウスの骨髄細胞を脛骨・大腿骨から回収し、マウス肝癌細胞株 BNL と共培養実験を行った。

4. 研究成果

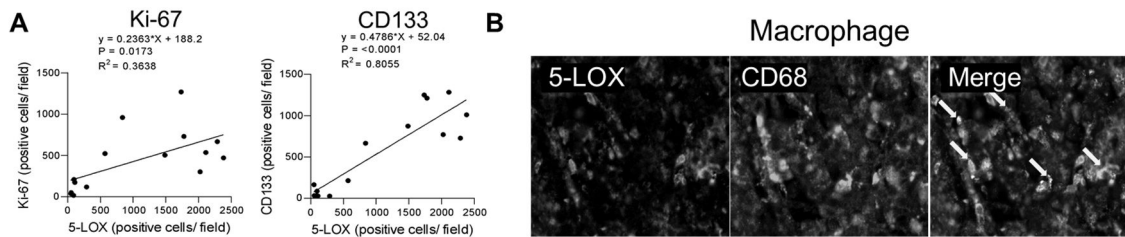
(1) ヒト組織サンプルの解析

肝細胞癌 86 例において、肝癌多発症例は単発例と比較し、5-LOX 発現細胞数が有意に多かつ

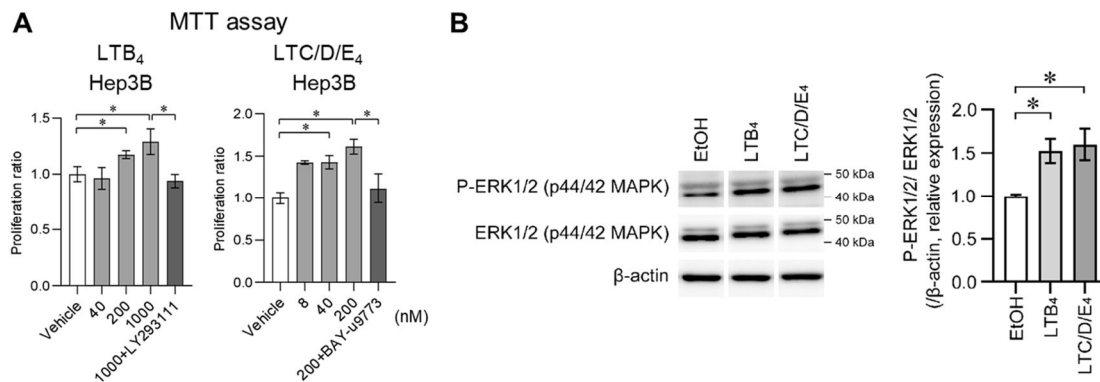
た。5-LOX 高発現群 38 例は低発現群 48 例と比較し術後再発期間・全生存期間が不良であった (OS 52.8 vs 107.8 か月, $p < 0.05$)



肝癌組織では、5-LOX 陽性細胞数と Ki-67、CD133、CD90 陽性細胞数が正の相関関係であることを確認した。CD163 陽性の腫瘍関連マクロファージ (TAM) が主に 5-LOX を発現し、LTs を産生することが確認された。

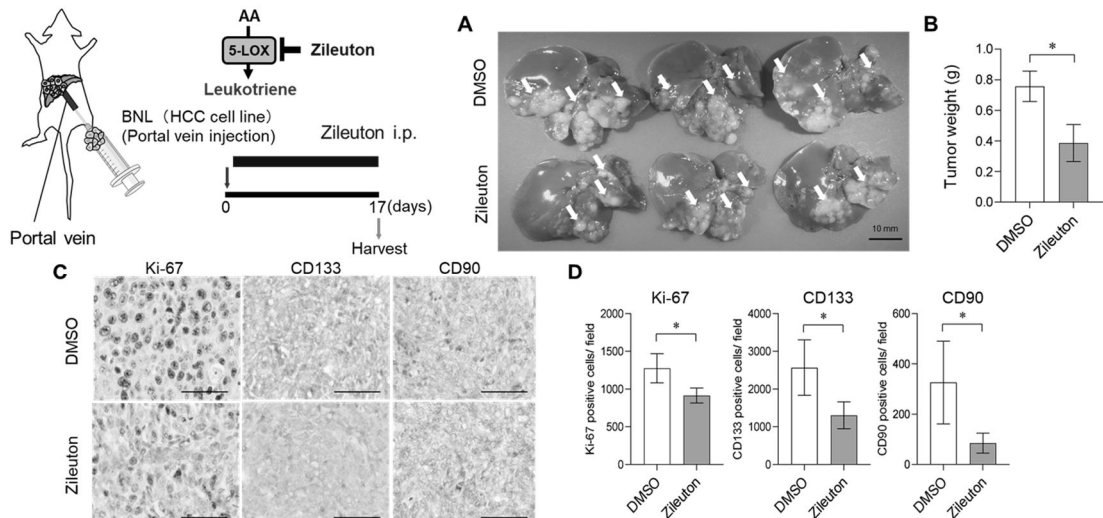


In vitro では、LT は ERK1/2 リン酸化と幹細胞関連遺伝子の発現を促進することで、HCC 細胞の増殖活性と幹細胞機能を高めていた。

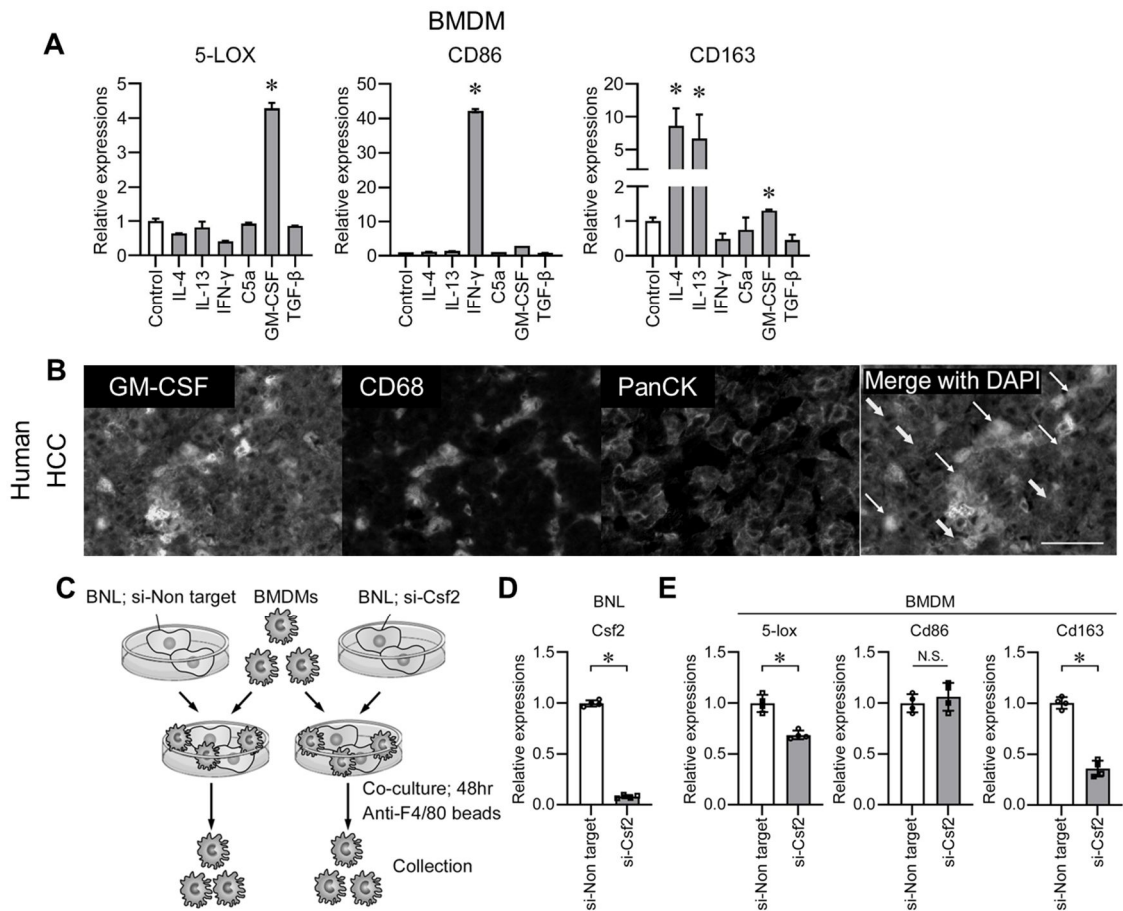


(2) 肝細胞癌肝内転移マウスモデルエイコサノイドに関する解析

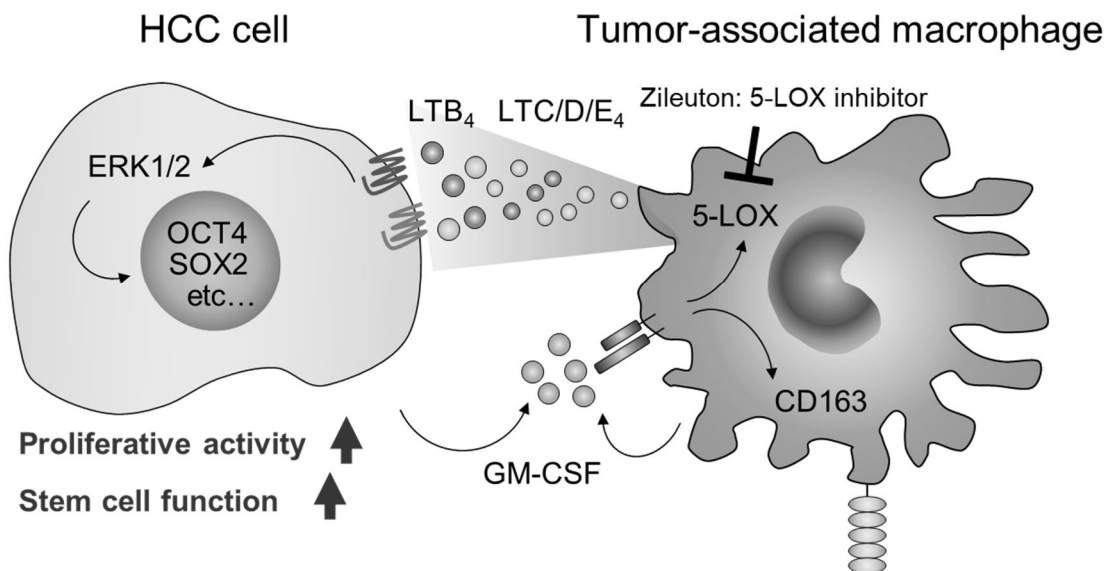
肝細胞癌マウスモデルでは、LTs が上昇し、5-LOX 阻害剤が腫瘍の増大を有意に抑制した (腫瘍重量: 0.7 vs. 0.4 g, $p < 0.05$)。Zileuton による Ki-67、CD133、CD90 陽性細胞数の低下を確認した。



LT 産生促進因子として、Interleukin (IL)-4, IL-13, IFN- γ , C5a, GM-CSF, TGF- β が報告されている。その中で、GM-CSF は BMDM の 5-LOX の発現を増加させた (4.2 倍、 $p < 0.05$)。また、Multiplex 蛍光免疫染色により、HCC 細胞は GM-CSF を産生し、BMDM と HCC 細胞の共培養により BMDM の 5-LOX 発現が増加した ($p < 0.05$)。



これらの結果により、肝細胞癌の微小環境においては、TAM 由来の LTs が腫瘍の進行を促進していること、また、肝細胞が産生する GM-CSF は、TAM の 5-LOX 発現を亢進させ、肝内 LTs の産生を促進させるという、新たな肝癌進展機構を明らかにした。さらに、LTs 産生の抑制は、肝細胞癌の進行を制御することから、新規治療標的の可能性が示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nosaka Takuto, Naito Tatsushi, Murata Yosuke, Matsuda Hidetaka, Ohtani Masahiro, Hiramatsu Katsushi, Nishizawa Tsutomu, Okamoto Hiroaki, Nakamoto Yasunari	4. 巻 52
2. 論文標題 Regulatory function of interferon inducible 44 like for hepatitis B virus covalently closed circular DNA in primary human hepatocytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 141 ~ 152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13722	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 Takahashi Kazuto, Ofuji Kazuya, Nosaka Takuto, Naito Tatsushi, Matsuda Hidetaka, Ohtani Masahiro, Hiramatsu Katsushi, Harada Kenichi, Naiki Hironobu, Nakamoto Yasunari	4. 巻 15
2. 論文標題 Elderly onset congenital hepatic fibrosis with portal hypertension diagnosed after recurrent cholangitis: a case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 611 ~ 616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-022-01620-w	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 Ohtani Masahiro, Ofuji Kazuya, Akazawa Yu, Saito Yasushi, Nosaka Takuto, Ozaki Yoshihiko, Takahashi Kazuto, Naito Tatsushi, Matsuda Hidetaka, Hiramatsu Katsushi, Nakamoto Yasunari	4. 巻 50
2. 論文標題 Clinical Usefulness of [18F]-Fluoro-2-Deoxy-d-Glucose?Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Distinguishing Between Autoimmune Pancreatitis and Pancreatic Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pancreas	6. 最初と最後の頁 1014 ~ 1019
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPA.0000000000001873	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 Tanaka Tomoko, Naito Tatsushi, Midori Yohei, Nosaka Takuto, Takahashi Kazuto, Ofuji Kazuya, Matsuda Hidetaka, Ohtani Masahiro, Hiramatsu Katsushi, Imamura Yoshiaki, Yokoyama Osamu, Naiki Hironobu, Nakamoto Yasunari	4. 巻 14
2. 論文標題 Gastrointestinal AA amyloidosis secondary to chronic pyelonephritis presenting with refractory diarrhea and severe hypoalbuminemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1642 ~ 1648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-021-01508-1	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 Akazawa Yu, Ohtani Masahiro, Namikawa Shoichi, Nosaka Takuto, Takahashi Kazuto, Naito Tatsushi, Ofuji Kazuya, Matsuda Hidetaka, Hiramatsu Katsushi, Nakamoto Yasunari	4. 巻 14
2. 論文標題 Severe necrotizing pancreatitis immediately after non-abdominal surgery under general anesthesia with propofol	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1798 ~ 1803
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-021-01504-5	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 Ofuji Kazuya, Hiramatsu Katsushi, Nosaka Takuto, Naito Tatsushi, Takahashi Kazuto, Matsuda Hidetaka, Ohtani Masahiro, Imamura Yoshiaki, Ishizuka Tamotsu, Nakamoto Yasunari	4. 巻 14
2. 論文標題 Pembrolizumab-induced autoimmune side effects of colon and pancreas in a patient with lung cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1692 ~ 1699
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-021-01499-z	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 Nosaka Takuto, Ohtani Masahiro, Namikawa Shoichi, Takahashi Kazuto, Naito Tatsushi, Ofuji Kazuya, Matsuda Hidetaka, Hiramatsu Katsushi, Imamura Yoshiaki, Nakamoto Yasunari	4. 巻 14
2. 論文標題 Advanced primary adenosquamous carcinoma of the liver with a small cell carcinoma component: an autopsy case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1496 ~ 1502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-021-01474-8	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 Naito Tatsushi, Nosaka Takuto, Takahashi Kazuto, Ofuji Kazuya, Matsuda Hidetaka, Ohtani Masahiro, Hiramatsu Katsushi, Imamura Yoshiaki, Ishizuka Tamotsu, Nakamoto Yasunari	4. 巻 14
2. 論文標題 A case of immune checkpoint inhibitor-related colitis with a distinctive endoscopic finding of colonic pseudolipomatosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1431 ~ 1436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-021-01459-7	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 Yamamoto Arisa, Matsuda Hidetaka, Hiramatsu Katsushi, Tsuji Arisa, Midori Yohei, Murata Yosuke, Tanaka Tomoko, Tohda Gen, Nosaka Takuto, Takahashi Kazuto, Naito Tatsushi, Ofuji Kazuya, Ohtani Masahiro, Imamura Yoshiaki, Nakamoto Yasunari	4. 巻 14
2. 論文標題 A case of idiopathic portal hypertension accompanying multiple hepatic nodular regenerative hyperplasia in a patient with systemic sclerosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 820 ~ 826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-021-01348-z	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 Takahashi Kazuto, Ofuji Kazuya, Hiramatsu Katsushi, Nosaka Takuto, Naito Tatsushi, Matsuda Hidetaka, Endo Katsuya, Higuchi Masayuki, Ohtani Masahiro, Nemoto Tomoyuki, Nakamoto Yasunari	4. 巻 10
2. 論文標題 Circulating tumor cells detected with a microcavity array predict clinical outcome in hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 2300 ~ 2309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.3790	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 Matsuda Hidetaka, Nosaka Takuto, Akazawa Yu, Saito Yasushi, Ozaki Yoshihiko, Takahashi Kazuto, Naito Tatsushi, Ofuji Kazuya, Ohtani Masahiro, Hiramatsu Katsushi, Nakamoto Yasunari	4. 巻 2020
2. 論文標題 Daily Usage of Proton Pump Inhibitors May Reduce the Severity of Critical Upper Gastrointestinal Bleeding in Elderly Patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gastroenterology Research and Practice	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/7168621	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 Hiramatsu Katsushi, Naito Tatsushi, Akazawa Yu, Saito Yasushi, Nosaka Takuto, Takahashi Kazuto, Ofuji Kazuya, Matsuda Hidetaka, Ohtani Masahiro, Matsuda Mitsuru, Sakai Akito, Nakamoto Yasunari	4. 巻 35
2. 論文標題 Bipolar-current needle-knife with a water jet function (Jet B-knife) shortens the procedure time of endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Surgical Endoscopy	6. 最初と最後の頁 3600 ~ 3606
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00464-020-07832-w	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 Nosaka Takuto, Naito Tatsushi, Matsuda Hidetaka, Ohtani Masahiro, Hiramatsu Katsushi, Nemoto Tomoyuki, Nishizawa Tsutomu, Okamoto Hiroaki, Nakamoto Yasunari	4. 巻 50
2. 論文標題 Molecular signature of hepatitis B virus regulation by interferon in primary human hepatocytes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 292 ~ 302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13450	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 Tanaka Tomoko, Hiramatsu Katsushi, Saito Yasushi, Nosaka Takuto, Takahashi Kazuto, Naito Tatsushi, Ofuji Kazuya, Matsuda Hidetaka, Ohtani Masahiro, Nemoto Tomoyuki, Suto Hiroyuki, Nakamoto Yasunari	4. 巻 58
2. 論文標題 The Usefulness of Video Capsule Endoscopy in Evaluating Gastrointestinal Manifestations of Immunoglobulin A Vasculitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1979 ~ 1985
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2097-18	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41件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 15件)

1. 発表者名 野阪 拓人, 内藤 達志, 中本 安成
2. 発表標題 抗HBV効果を制御する細胞内宿主因子を用いた新たな分子免疫戦略の検討
3. 学会等名 第57回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野阪 拓人, 村田 陽介, 中本 安成
2. 発表標題 ロイコトリエンによる肝癌進展機構の解析と新規治療標的の可能性
3. 学会等名 第107回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takuto Nosaka, Tatsushi Naito, Yasunari Nakamoto
2. 発表標題 Identification of an Interferon-Inducible Regulatory Molecule, IFI44L, for Hepatitis B Virus cccDNA in Primary Human Hepatocytes
3. 学会等名 第63回日本消化器病学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takuto Nosaka, Yosuke Murata, Tatsushi Naito, Kazuto Takahashi, Kazuya Ofuji, Hidetaka Matsuda, Masahiro Ohtani, Katsushi Hiramatsu, Yasunari Nakamoto
2. 発表標題 Leukotrienes Derived from Tumor-Infiltrating Macrophages Enhance the Progression of Hepatocellular Carcinoma
3. 学会等名 JSH International Liver Conference 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takuto Nosaka, Yosuke Murata, Tatsushi Naito, Kazuto Takahashi, Kazuya Ofuji, Hidetaka Matsuda, Masahiro Ohtani, Katsushi Hiramatsu, Yasunari Nakamoto
2. 発表標題 Leukotrienes Derived from Tumor-Infiltrating Macrophages Promote Hepatocellular Carcinoma Progression
3. 学会等名 第72回AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) The Liver Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takuto Nosaka, Yasunari Nakamoto
2. 発表標題 Leukotrienes Derived from Tumor-Infiltrating M2 Macrophages Promote the Progression of Hepatocellular Carcinoma
3. 学会等名 APASL (Asian Pacific Association for the Study of the Liver) Oncology 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野阪 拓人、松田 秀岳、中本 安成
2. 発表標題 肝癌局所治療困難例における陽子線治療の有効性と安全性に関する検討
3. 学会等名 第106回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野阪 拓人、内藤 達志、中本 安成
2. 発表標題 HBV感染系におけるcccDNA制御をめざしたIFN- シグナル経路の検討
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 Takuto Nosaka, Tatsushi Naito, Kazuto Takahashi, Kazuya Ofuji, Hidetaka Matsuda, Masahiro Ohtani, Katsushi Hiramatsu, Yasunari Nakamoto
2. 発表標題 Investigation of IFN- Mediated Regulatory Molecules for Hepatitis B Virus Clones in Primary Human Hepatocyte
3. 学会等名 第71回AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) The Liver Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takuto Nosaka, Tatsushi Naito, Kazuto Takahashi, Kazuya Ofuji, Hidetaka Matsuda, Masahiro Ohtani, Katsushi Hiramatsu, Tsutomu Nishizawa, Hiroaki Okamoto, Yasunari Nakamoto
2. 発表標題 Identification of IFN- Mediated Regulatory Molecules for Hepatitis B Virus Clones in Primary Human Hepatocytes
3. 学会等名 第24回日本肝臓学会大会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Katsushi Hiramatsu, Takuto Nosaka, Yasushi Saito, Kazuto Takahashi, Tatsushi Naito, Kazuya Ofuji, Hidetaka Matsuda, Masahiro Ohtani, Yasunari Nakamoto
2. 発表標題 Analysis of Immune Microenvironment of Hepatocellular Carcinoma after Hepatitis C Virus Eradication
3. 学会等名 第71回AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) The Liver Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazuto Takahashi, Kazuya Ofuji, Katsushi Hiramatsu, Takuto Nosaka, Tatsushi Naito, Hidetaka Matsuda, Masahiro Ohtani, Yasunari Nakamoto
2. 発表標題 Circulating Tumor Cells Detected with Microcavity Array Predict Clinical Outcome in Patients with Hepatocellular Carcinoma
3. 学会等名 第71回AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) The Liver Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tomoko Tanaka, Yosuke Murata, Takuto Nosaka, Kazuto Takahashi, Tatsushi Naito, Kazuya Ofuji, Hidetaka Matsuda, Masahiro Ohtani, Katsushi Hiramatsu, Yasunari Nakamoto
2. 発表標題 Signal Changes in Preneoplastic Nodules on DWI of Gd-EOB-DTPA MRI in Patients at Risk for Hypervascular Hepatocellular Carcinoma
3. 学会等名 第71回AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) The Liver Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yosuke Murata, Hidetaka Matsuda, Takuto Nosaka, Kazuto Takahashi, Tatsushi Naito, Kazuya Ofuji, Masahiro Ohtani, Katsushi Hiramatsu, Yasunari Nakamoto
2. 発表標題 Efficacy of Early Initiation of Anticoagulant Therapy for Portal Vein Thrombosis in Chronic Liver Disease Patients with Hyponatremia
3. 学会等名 第71回AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) The Liver Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takuto Nosaka, Tatsushi Naito, Kazuto Takahashi, Kazuya Ofuji, Hidetaka Matsuda, Masahiro Ohtani, Katsushi Hiramatsu, Tsutomu Nishizawa, Hiroaki Okamoto, Yasunari Nakamoto
2. 発表標題 Molecular signature of hepatitis B virus regulation by IFN- in primary human hepatocyte
3. 学会等名 第70回AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) The Liver Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野阪 拓人, 内藤 達志, 中本 安成
2. 発表標題 HBV感染系におけるcccDNA排除をめざしたIFN /IFN シグナルの検討
3. 学会等名 第23回肝臓学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野阪 拓人, 内藤 達志, 高橋 和人, 大藤 和也, 松田 秀岳, 大谷 昌弘, 平松 活志, 中本 安成
2. 発表標題 HBV cccDNAの制御に関わる肝細胞内獲得免疫シグナルの検討(Investigation of intrahepatic acquired immune signal involved in regulation of HBV cccDNA)
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野阪 拓人, 内藤 達志, 中本 安成
2. 発表標題 HBV感染系におけるcccDNA排除をめざした自然・獲得免疫シグナルの検討
3. 学会等名 第55回肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野阪 拓人, 向田 直史, 中本 安成
2. 発表標題 肝がん肺転移を制御するマクロファージの病態解明と標的治療の可能性
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Katsushi Hiramatsu, Hidetaka Matsuda, Yasushi Saito, Takuto Nosaka, Tatsushi Naito, Kazuto Takahashi, Kazuya Ofuji, Masahiro Ohtani, Yasunari Nakamoto
2. 発表標題 TOLEROGENTIC MACROPHAGES AND DENDRITIC CELLS ARE RECRUITED IN MICROENVIRONMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN NON-CIRRHOTIC PATIENTS WITH HEPATITIS C VIRUS INFECTION
3. 学会等名 第70回AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) The Liver Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuya Ofuji, Takuto Nosaka, Tatsushi Naito, Kazuto Takahashi, Hidetaka Matsuda, Masahiro Ohtani, Katsushi Hiramatsu, Yasunari Nakamoto
2. 発表標題 HIGH INCIDENCE OF CHOLESTATIC TYPE IRAE LIVER INJURY CAUSED BY IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS IN JAPANESE PATIENTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS
3. 学会等名 第70回AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) The Liver Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hidetaka Matsuda, Katsushi Hiramatsu, Yumi Yoshida, Takuto Nosaka, Tatsushi Naito, Kazuto Takahashi, Kazuya Ofuji, Masahiro Ohtani, Yasunari Nakamoto
2. 発表標題 CLINICAL USEFULNESS OF HIGH-SENSITIVITY HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN ASSAYS AND GENOTYPING FOR HLA-DPB1 SNP FOR DETECTION OF VIRAL REACTIVATION IN EARLY PHASE OF IMMUNOSUPPRESSIVE TREATMENTS
3. 学会等名 第70回AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) The Liver Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hidetaka Matsuda, Katsushi Hiramatsu, Takuto Nosaka, Tatsushi Naito, Kazuya Ofuji, Masahiro Ohtani, Tomoyuki Nemoto, Yasunari Nakamoto
2. 発表標題 Genetic Polymorphism and Reduced mRNA Expression of HLA Class II DP Genes are Associated with Hepatitis B Virus Reactivation in Japanese Patients Treated with Immunomodulatory Agents
3. 学会等名 The Asian Pacific Association for the Study of the Liver 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuto Takahashi, Kazuya Ofuji, Katsushi Hiramatsu, Takuto Nosaka, Tatsushi Naito, Hidetaka Matsuda, Masahiro Ohtani, Tomoyuki Nemoto, Yasunari Nakamoto
2. 発表標題 Sensitive Detection of Circulating Tumor Cells in Patients with Chronic Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma Using a Microcavity Array
3. 学会等名 The Asian Pacific Association for the Study of the Liver 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

福井大学学術研究院医学系部門内科学(2)分野ホームページ
<http://www-n.med.u-fukui.ac.jp/laboratory/second-internal/>

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
---------	---------