

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08312

研究課題名(和文)肝細胞癌の分子標的治療と概日時計の関連

研究課題名(英文) Correlation between molecularly targeted therapy and circadian clock in hepatocellular carcinoma

研究代表者

阿久津 典之 (akutsu, noriyuki)

札幌医科大学・医学部・講師

研究者番号：50531191

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)：肝細胞癌症例の癌部、非癌部よりcDNAを作成し発現解析したところ、Per1およびPer2が癌部で有意に発現低下していた。複数の肝癌細胞株のcDNAを用いて、Clock, Bmal1, Per1, Per2, Cry1の発現を解析した。Per2の発現が低い細胞株と、高い細胞株で、種々の炎症性サイトカインを添加し、時計遺伝子の変化を解析した。Per2発現が低い細胞株でIL6およびTNF α 発現が上昇していることが分かった。Hep3Bにレンパチニブ1 μ Mを投与し、37 $^{\circ}$ Cで48時間培養。時計遺伝子の発現を検討し、mRNAおよびタンパクレベルで変化を認めるいくつかの遺伝子を同定し現在検討中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝細胞癌において、癌部と非癌部で時計遺伝子に差があることがわかり、さらにいくつかのサイトカインが影響を受けることが分かった。また、分子標的治療薬で時計遺伝子の変化があることがわかった。これらのことは、肝細胞癌においても時計遺伝子の発現解析を用いることで、治療薬剤の選択や有効な投与方法に関わる可能性があり、今後さらに検討を進めていく。

研究成果の概要(英文)：The cDNA was prepared using cancerous tissue and normal tissue surrounding the cancer in cases of hepatocellular carcinoma. The expression of PER1 and PER2 was significantly lower in non-cancers compared to cancers. We analyzed the expression of Clock, Bmal1, Per1, Per2, and Cry1 using cDNA from several hepatocellular carcinoma cell lines. Cytokines were added to hepatocellular carcinoma cell lines to examine changes in the clock genes. IL6 and TNF α expression was higher in cell lines of low Per2 expression compared to those of high Per2 expression. Hep3B was mixed with 1 micro M of lenvatinib and incubated at 37 $^{\circ}$ C for 48 hours. We found that the expression of clock genes was altered in several genes.

研究分野：肝細胞癌

キーワード：分子標的治療 時計遺伝子

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌は世界で6番目に多い癌であり、4番目に多い死亡率がある。本邦においても、毎年3万人以上が亡くなっており、5年生存率は50%程度とまだ予後不良な疾患である。切除不能肝細胞癌に対する全身化学療法は、10年前にソラフェニブが使用可能となり、長らく1剤しか使用できない時期が続いたが、近年の進歩により、2017年にレゴラフェニブ、2018年にレンバチニブ、そして2019年ラムシルマブが使用可能となり4剤に増えた。いずれもVEGF阻害作用がある薬剤であるが、無増悪生存期間は最も治療成績が良いレンバチニブでも中央値が7.3ヶ月であり、十分な治療効果は得られていない。また、近い将来には、免疫チェックポイント阻害薬が肝細胞癌にも期待されており、現在、肝細胞癌に対して行われている薬剤開発治療状況をみると、VEGF阻害を有する分子標的治療と、抗PD1抗体、抗PDL1抗体、抗CTLA4阻害薬などの免疫チェックポイント阻害薬を併用する試験が行われている状況であり、分子標的治療のみならず免疫チェックポイント阻害薬も近い将来使用可能となる。数年前まで1剤しかなかった全身化学療法が、今後は肝細胞癌の主流な治療選択肢となってくる。様々な薬剤が出現してくると、肺がんのような個別化治療の確立が重要になる。肺腺癌は、2002年に発売されたEpidermal growth factor receptor チロシンキナーゼ阻害薬であるゲフィチニブが使用可能となり、現在、ALK阻害薬、ROS1阻害薬、そして免疫チェックポイント阻害薬の抗PD1抗体が使用可能となっている。治療前にそれらの遺伝子変異や、PDL1蛋白の発現を確認し薬剤を選択することで、症例ごとの個別化医療が実践できるようになり、長期の延命が得られるようになった。肝細胞癌では、ラムシルマブにおいて、肝細胞癌の腫瘍マーカーであるフェトプロテインが400mg/dl以上でのみ治療効果が得られることが分かっており、使用前のフェトプロテイン値測定が必要である。このような個別化治療は肝細胞癌では全く進んでおらず、今後の重要な課題である。

申請者は、以前、切除不能肝細胞癌のソラフェニブ治療症例において、治療中の副作用で高血圧発症を来した症例が、治療効果が良い症例が多かったことを経験し、多施設で解析した結果、治療開始2週間以内の高血圧発症が治療効果に関わることを報告したが、その中の副作用で難渋した症例の中で、ソラフェニブの投与時間を変更することで、治療効果は同様に得られているにもかかわらず、副作用の血圧上昇や手足症候群、下痢が軽くなった症例を経験した。その経験から概日時計がソラフェニブの代謝に関与している可能性を考えた。概日時計は、その基本メカニズムがバクテリアからヒトに至るまで種を超えて保存されていることから、進化の過程の初期段階で獲得したシステムと考えられている。この機構の本体は、CLOCK、BMAL、PERIOD (PER)、CRYPTOCHROME (CRY)などの時計遺伝子群によって構成されるフィードバックループ機構であり、これらの遺伝子群は互いの転写・翻訳を制御し合いながら、その発現に約24時間周期の変動を生じさせる。時計遺伝子は消化管や腎臓におけるトランスポーター、肝臓における代謝酵素の発現を制御し、薬物の体内動態や効果の発現にも影響を及ぼしていることが報告されている。癌化学療法においては、大腸癌において、概日時計を考慮した投与法の検討がされてきており、投与時間の変更により、毒性が抑えられ、抗がん剤減量が少なくなり、奏効率を上昇させることが報告されている (Lancet 350: 681-686, 1997)。一方、肝臓の化学療法は、大腸癌の肝動注療法で研究中であるが、一定の見解は得られていない。

2. 研究の目的

われわれは、個別化医療に関わる分子標的治療とその薬剤耐性機序について以前より研究を行っている(ソラフェニブ治療抵抗性肝細胞癌におけるHIF1- α の役割: 科研費番号17K09433)。HIF1は低酸素下で、Abcb1遺伝子の活性化を起こし、P-糖タンパク質Multidrug resistance protein 1の発現が増えることで、ソラフェニブを含む化学療法薬の細胞内濃度を低下させる。このAbcb1遺伝子は、体内時計の分子機構によって制御されている。また、概日時計タンパク質BMAL1がマクロファージの酸化ストレス経路を調節して、炎症性サイトカインIL-1の産生を制限することが報告されており、肝細胞癌分子標的治療における概日時計とサイトカインの関連も明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ヒト肝細胞癌における時計遺伝子発現の検討

肝細胞癌臨床検体を用いて、RT-PCR法および免疫染色法により、時計遺伝子(Bmal1、Rev-erb α 、Rev-erb β 、Per1、Per2、Cry1)発現を検討する。患者臨床情報(年齢、性別、肝炎ウイルス、治療法: 抗がん剤使用の有無)とこれらの分子の発現との関連を検討する。

(2) 正常肝細胞および肝癌細胞株における時計遺伝子発現と炎症性サイトカインに対する反応
正常ヒト肝細胞および肝癌細胞株(HepG2、Hep3B、HLE、HLF、HuH1、HuH7、HT17、PLC/PRF/5)における時計遺伝子Bmal1、Rev-erb α 、Rev-erb β 、Per1、Per2、Cry1の発現についてqPCR法、western blotting法を用い検討する。現在、qPCR法を用いて検討しており、肝癌細胞株において多寡の差は認められるものの、多くの細胞株で正常肝細胞と比較して、Per1、Per2、Cry1の発現

低下を認めた。細胞株間の差としては、Hep3B で低下を強く認めた。

正常ヒト肝細胞に対して種々の炎症性サイトカイン(IL-1 , IL-18, IL-4, IL-13, TNF- , IFN- , IL-10, TGF-)の添加によって生じる時計遺伝子の変化を明らかにする。

(3) 分子標的薬の正常肝細胞および肝癌細胞株における時計遺伝子の発現と炎症性サイトカインに対する反応

肝癌細胞株 (HepG2, Hep3B, HLE, HLF, HuH1, HuH7, HT17, PLC/PRF/5)を 1×10^8 個あたり、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、レンバチニブをそれぞれ $1 \mu\text{M}$ 、ラムシルマブ $400 \mu\text{M}$ を投与し、37 で48時間培養した後に、時計遺伝子 Bmal1、Rev-erb 、Rev-erb 、Per1、Per2、Cry1 の発現について qPCR 法、western blotting 法を用い検討する。さらにこれらの遺伝子制御にかかわる転写因子についても検討する。

(4) C57/BL6J マウスにおける概日時計の変化について

C57/BL6J マウスを用い、抗癌剤投与の時間を変化し投与することにより概日時計の変化を検討する。12時間毎の明暗群、24時間毎の明暗群に分けて、さらにそれぞれ明暗を切り替えた4群を準備。レンバチニブ $10\text{mg}/\text{kg}$ を明で投与する群と、暗で投与する群に分けてチューブを用いて14日間経口投与する。投与14日後に、肝臓における時計遺伝子の発現を qPCR 法、western blotting 法で評価する。また、マウスの大腸より腸内細菌を分離し、各群の腸内細菌叢プロファイルの変化に関して 16S rRNA gene sequence 法を用いて検討し、さらに腸内に存在する代謝物質動態について、メタボローム解析を行う。

次に肝癌細胞株を 1×10^6 cells をヌードマウスに移植する。その後、GFP マウスの脾臓から CD4, CD8 陽性 T 細胞を MACS にて単離し、各細胞 (1×10^6 cells) を尾静脈から投与する。リンパ球移入後、レンバチニブ $10\text{mg}/\text{kg}$ を日中に投与する群と、夜間に投与する群に分けて14日間経口投与したのちに屠殺し、移植された腫瘍の大きさ、腫瘍における時計遺伝子の発現、ならびに腫瘍周囲のリンパ球浸潤の phenotype について、免疫染色法ならびにフローサイトメトリーを用いて検討する。さらに有用な候補となる時計遺伝子についてはノックアウトマウスを用いて、種々の炎症性サイトカインや細胞内シグナル伝達について検討する。

(5) 肝細胞癌患者における概日時計の変化を明らかにする

肝細胞癌に対して、分子標的薬治療を検討している症例に対し、手術および肝生検検体から RNA を採取する。この検体を用いて qPCR 法により時計遺伝子について検討する。さらに、分子標的薬の投与時間を朝食後と寝る前の2群に分けて投与し、治療効果、副作用出現状況と、時計遺伝子との関連を調べる。

4. 研究成果

(1) ヒト肝細胞癌における時計遺伝子発現の検討

肝細胞癌 10 症例の癌部および非癌部の組織より RNA を作成し cDNA を合成。その後 Comparative CT 法を用いて相対的発現を解析した。Clock, Bmal1, Per1, Per2, Cry1 の発現を癌部と非癌部で解析したところ、Per1 および Per2 が癌部に比べて非癌部で有意な発現低下があった。さらに背景因子での相違について検討を行っている。

(2) 正常肝細胞および肝癌細胞株における時計遺伝子発現と炎症性サイトカインに対する反応
肝癌細胞株 HepG2, Hep3B, HLE, HLF, HuH7, PLC/PRF/5 の cDNA を用いて、Clock, Bmal1, Per1, Per2, Cry1 の発現を解析し、細胞株間で発現に差があることが分かった。Per1 や Per2 の発現が低い細胞株と、高い細胞株で、種々の炎症性サイトカイン(IL-1 , IL-4, IL-13, TNF- , IFN- , IL-10, TGF-)の添加を行い、RNA およびタンパクを回収。時計遺伝子の変化を解析している。その中で PER2 発現が低い細胞株で、高い細胞株に比較し、IL6 および TNF 発現が上昇していた。PER2 の炎症性サイトカインにおける作用についても引き続き検討を行っている。

(3) 分子標的薬の正常肝細胞および肝癌細胞株における時計遺伝子の発現と炎症性サイトカインに対する反応

肝癌細胞株 (Hep3B, HLF, HuH7)にレンバチニブ $1 \mu\text{M}$ を投与し、37 で48時間培養した後に、時計遺伝子 Bmal1、Rev-erb 、Rev-erb 、Per1、Per2、Cry1 の発現について qPCR 法、western blotting 法を用い検討した。レンバチニブ投与によって、いくつかの時計遺伝子に mRNA およびタンパクレベルで変化を認めることが分かった。

(4) C57/BL6J マウスを用い、抗癌剤投与の時間を変化し投与することにより概日時計の変化の検討

12時間毎の明暗群、24時間毎の明暗群に分けて、さらにそれぞれ明暗を切り替えた4群を準備。レンバチニブ $10\text{mg}/\text{kg}$ を明で投与する群と、暗で投与する群に分けてチューブを用いて14日間経口投与し屠殺させ、肝臓における時計遺伝子の発現を qPCR 法、western blotting 法で評価した。いくつかの時計遺伝子で明、暗で差を認める結果が得られ、検証を行っている。また、マウスの大腸より腸内細菌を分離し、各群の腸内細菌叢プロファイルの変化についても検討しており、腸内細菌叢と時計遺伝子の関連についてさらに検証を行っている予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 9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 Ohwada Sae, Ishigami Keisuke, Akutsu Noriyuki, Nakase Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Pharmacological Treatments Available for Immune-Checkpoint-Inhibitor-Induced Colitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 1334 ~ 1334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines10061334	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 Numata Yasunao, Akutsu Noriyuki, Ishigami Keisuke, Koide Hideyuki, Wagatsuma Kohei, Motoya Masayo, Sasaki Shigeru, Nakase Hiroshi	4. 巻 30
2. 論文標題 Synergistic effect of IFN- and IL-1 on PD-L1 expression in hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 101270 ~ 101270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2022.101270	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 Terahara Kazutaka, Li Tian-Cheng, Matsubayashi Keiji, Sakata Hidekatsu, Kato Takanobu, Naganuma Atsushi, Ogawa Koji, Honda Koichi, Itakura Jun, Akutsu Noriyuki, Tobita Hiroshi, Korenaga Masaaki, Kanto Tatsuya, Sugiyama Ryuichi, Suzuki Ryosuke, Hamaguchi Isao, Isogawa Masanori, Takahashi Yoshimasa	4. 巻 10
2. 論文標題 Calibrating Hepatitis E Virus Serological Assays Using Asymptomatic Specimens Obtained in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Microbiology Spectrum	6. 最初と最後の頁 e0214622.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/spectrum.02146-22	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 Masaki Yoshiharu, Akutsu Noriyuki, Adachi Yasushi, Ishigami Keisuke, Iwata Norikazu, Endo Takao, Ishii Yoshifumi, Sasaki Yasushi, Nagayama Minoru, Kimura Yasutoshi, Nakase Hiroshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Genomic analysis of an aggressive case with metastatic intrahepatic mucinous cholangiocarcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 809 ~ 817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-022-01649-x	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 Sae Ohwada 1, Noriyuki Akutsu 1, Yoshiharu Masaki 1, Shigeru Sasaki 1, Minoru Nagayama 2, Yasutoshi Kimura 2, Ichiro Takemasa 2, Hiroki Takahashi 3, Hiroshi Nakase 1	4. 巻 5
2. 論文標題 Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema (RS3PE) Syndrome Precedes the Development of Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JMA Journal	6. 最初と最後の頁 393 ~ 397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31662/jmaj.2022-0066	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 Masayuki Tsujisaki 1, Shigeru Sasaki 2, Noriyuki Akutsu 2, Takenori Takamura 1, Tetsuyuki Igarashi 3, Mitsuru Yoshimoto 1, Hideto Itoh 1, Yoshio Kurihara 4, Hiroshi Nakase 2	4. 巻 5
2. 論文標題 Positive Pattern Recognition System Using Alanine Aminotransferase, Type IV Collagen 7s, and E Value (Liver Stiffness) for the Diagnosis of Nonalcoholic Steatohepatitis Based on Natural History	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JMA Journal	6. 最初と最後の頁 230-239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31662/jmaj.2021-0199	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 Akutsu Noriyuki, Kawakami Yujiro, Numata Yasunao, Hirano Takehiro, Wagatsuma Kohei, Ishigami Keisuke, Sasaki Shigeru, Nakase Hiroshi	4. 巻 15
2. 論文標題 A case of hepatocellular carcinoma with long-term survival by multidisciplinary treatment for cranial and skeletal muscle metastases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 960 ~ 967
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-022-01669-7	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 Wagatsuma Kohei, Akita Kotaro, Motoya Masayo, Kimura Yasutoshi, Sugita Shintaro, Hirano Takehiro, Kawakami Yujiro, Numata Yasunao, Ishigami Keisuke, Masaki Yoshiharu, Murota Ayako, Shitani Masahiro, Akutsu Noriyuki, Sasaki Shigeru, Nakase Hiroshi	4. 巻 100
2. 論文標題 Mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm of the gallbladder complicated by a pancreaticobiliary maljunction of a non-dilated biliary duct	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e27336 ~ e27336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.0000000000027336	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 Adachi Yasushi, Nojima Masanori, Mori Mitsuru, Himori Ryogo, Kubo Toshiyuki, Akutsu Noriyuki, Lin Yingsong, Kurozawa Youichi, Wakai Kenji, Tamakoshi Akiko	4. 巻 30
2. 論文標題 Insulin-Like Growth Factor 2 and Incidence of Liver Cancer in a Nested Case-Control Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention	6. 最初と最後の頁 2130 ~ 2135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1055-9965.EPI-21-0481	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 Numata Yasunao, Sasaki Shigeru, Akutsu Noriyuki, Hirano Takehiro, Wagatsuma Kohei, Kawakami Yujiro, Ishigami Keisuke, Nakase Hiroshi	4. 巻 62
2. 論文標題 A case of hepatitis B virus and hepatitis C virus co-infection that achieved sustained virological response 12 following treatment with glecaprevir hydrate/pibrentasvir for 3 days	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Kanzo	6. 最初と最後の頁 578 ~ 584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2957/kanzo.62.578	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 Yokoyama Yoshihiro, Akutsu Noriyuki, Numata Yasunao, Okuda Keiko, Morita Rena, Masaki Yoshiharu, Sasaki Hajime, Suzuki Ryo, Yabana Takashi, Arimura Yoshiaki, Kondo Yoshihiro, Nakase Hiroshi	4. 巻 14
2. 論文標題 Immunoglobulin G4-related autoimmune hepatitis simultaneously concomitant with autoimmune pancreatitis: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1740 ~ 1745
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-021-01509-0	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 Akutsu Noriyuki, Sasaki Shigeru, Matsui Takeshi, Akashi Hirofumi, Yonezawa Kazuhiko, Ishigami Keisuke, Tsujisaki Masayuki, Isshiki Hiroyuki, Yawata Atsushi, Yamaoka Satoshi, Ban Toshihiro, Adachi Takeya, Nakahara Seiya, Takagi Hideyasu, Nakachi Kohei, Tanaka Katsunori, Hirano Takehiro, Nakase Hiroshi	4. 巻 60
2. 論文標題 Association of the Low-density Lipoprotein Cholesterol/High-density Lipoprotein Cholesterol Ratio with Glecaprevir-pibrentasvir Treatment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 3369 ~ 3376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.7098-21	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 Yamamoto Tomoka, Ishigami Keisuke, Ueno Akari, Akutsu Noriyuki, Numata Yasunao, Wagatsuma Kohei, Sasaki Shigeru, Nakase Hiroshi	4. 巻 2
2. 論文標題 Sustained hyperbilirubinemia following clarithromycin administration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicine: Case Reports and Study Protocols	6. 最初と最後の頁 e0057 ~ e0057
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD9.0000000000000057	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 Akutsu Noriyuki, Ishigami Keisuke, Nakase Hiroshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Author 's reply: acute serologic autoimmune hepatitis in the post-partum period	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 634 ~ 634
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-020-01120-9	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 Saito Mitsunobu, Akutsu Noriyuki, Numata Yasunao, Ishigami Keisuke, Sasaki Shigeru, Nakase Hiroshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Development of anti-centromere antibody-positive autoimmune hepatitis after childbirth	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 855 ~ 859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-020-01092-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 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 加藤 透, 永山 稔, 木村 康利, 今村 将史, 久木田 和晴, 村上 武志, 水口 徹, 阿久津 典之, 佐々木 茂, 仲瀬 裕志, 竹政 伊知朗
2. 発表標題 術前に肝細胞癌との鑑別が困難であった肝血管筋脂肪腫の2切除例
3. 学会等名 日本臨床外科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井澤 朋, 川上 裕次郎, 世戸 凌太, 我妻 康平, 沼田 泰尚, 石上 敬介, 柁木 喜晴, 室田 文子, 阿久津 典之, 本谷 雅代, 舛森 直哉, 仲瀬 裕志
2. 発表標題 陰茎転移をきたした膵尾部癌の1例
3. 学会等名 日本消化器病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本 智香, 室田 文子, 沼田 泰尚, 川上 裕次郎, 石上 敬介, 柁木 喜晴, 阿久津 典之, 本谷 雅代, 佐々木 茂, 仲瀬 裕志
2. 発表標題 小腸原発Gastrointestinal stromal tumor(GIST)に対するイマチニブ投与中に肝転移破裂、腹腔内出血をきたした1例
3. 学会等名 日本消化器病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浪岡 万由子, 阿久津 典之, 石上 敬介, 三浦 克予志, 平野 雄大, 我妻 康平, 沼田 泰尚, 佐々木 茂, 永山 稔, 菅原 太郎, 長谷川 匡, 仲瀬 裕志
2. 発表標題 5年の経過で消失した多発肝炎症性偽腫瘍の1例
3. 学会等名 日本消化器病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 室田 文子, 我妻 康平, 川上 裕次郎, 沼田 泰尚, 石上 敬介, 柁木 喜晴, 阿久津 典之, 本谷 雅代, 佐々木 茂, 仲瀬 裕志
2. 発表標題 当院における悪性肝門部胆管狭窄に対するドレナージの成績
3. 学会等名 日本胆道学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川上 裕次郎, 本谷 雅代, 仲瀬 裕志, 我妻 康平, 沼田 泰尚, 石上 敬介, 榎木 喜晴, 室田 文子, 阿久津 典之
2. 発表標題 胆膵癌におけるEUS-FNA検体を用いたMSI検査
3. 学会等名 日本消化器内視鏡学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 越前 栄次郎, 川上 裕次郎, 我妻 康平, 沼田 泰尚, 石上 敬介, 榎木 喜晴, 室田 文子, 阿久津 典之, 本谷 雅代, 佐々木 茂, 杉田 真太郎, 櫻井 晃洋, 仲瀬 裕志
2. 発表標題 胆道鏡下生検検体で遺伝パネル検査を施行しえた切除不能胆嚢管癌の1例
3. 学会等名 日本消化器病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 沼田 有斗, 川上 裕次郎, 越前 栄次郎, 我妻 康平, 沼田 泰尚, 石上 敬介, 榎木 喜晴, 室田 文子, 阿久津 典之, 本谷 雅代, 佐々木 茂, 仲瀬 裕志
2. 発表標題 FDG-PETを契機に診断に至ったIgG4関連消化管病変の1例
3. 学会等名 日本消化器病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大原 成喜, 沼田 泰尚, 沼田 有斗, 谷口 正浩, 越前 栄次郎, 平野 雄大, 我妻 康平, 川上 裕次郎, 榎木 喜晴, 石上 敬介, 室田 文子, 阿久津 典之, 本谷 雅代, 佐々木 茂, 真柄 和史, 菅原 太郎, 仲瀬 裕志
2. 発表標題 難治性腹水を呈した全身性結晶蓄積性組織球症の1例
3. 学会等名 日本消化器病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣部 洋輔, 川上 裕次郎, 越前 栄次郎, 我妻 康平, 沼田 泰尚, 石上 敬介, 柁木 喜晴, 室田 文子, 阿久津 典之, 本谷 雅代, 佐々木 茂, 辻脇 光洋, 舩森 直哉, 仲瀬 裕志
2. 発表標題 転移性肺腫瘍に対するEUS-FNAにて診断した後腹膜原発の絨毛癌の1例
3. 学会等名 日本消化器病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 越前 栄次郎, 川上 裕次郎, 我妻 康平, 沼田 泰尚, 石上 敬介, 柁木 喜晴, 室田 文子, 阿久津 典之, 本谷 雅代, 佐々木 茂, 仲瀬 裕志
2. 発表標題 治療困難肝内結石に対するSpyGlass DSを用いた胆道鏡下治療の検討
3. 学会等名 日本消化器病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大和田 紗恵, 室田 文子, 本谷 雅代, 我妻 康平, 沼田 泰尚, 川上 裕次郎, 石上 敬介, 柁木 喜晴, 阿久津 典之, 佐々木 茂, 仲瀬 裕志
2. 発表標題 高齢者切除不能膵癌患者に対するGEM+nabPTX療法の有効性と安全性
3. 学会等名 日本高齢消化器病学会
4. 発表年 2022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
研究分担者	佐々木 茂 (Sasaki Shigeru) (10305229)	札幌医科大学・医学部・准教授 (20101)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究 分 担 者	仲瀬 裕志 (Nakase Hiroshi) (60362498)	札幌医科大学・医学部・教授 (20101)	

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