

令和 5 年 6 月 10 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08388

研究課題名(和文) PKR代謝制御に着目したNASH関連肝細胞癌の発症・進展機序解明と創薬応用

研究課題名(英文) The role of PKR in hepatocellular carcinoma associated with intracellular metabolism

研究代表者

渡辺 崇夫 (Watanabe, Takao)

愛媛大学・医学系研究科・講師

研究者番号：90650458

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)：我々はこれまでに肝細胞癌においてPKR阻害剤(imidazolo-oxindole)が腫瘍の増殖を抑制することを示した。本研究ではPKR阻害剤の標的蛋白質として、解糖系の主要酵素であるHexokinase-2を同定した。PKR阻害剤添加により、肝癌細胞株でHK2の発現が減少、またPKRとHK2はPKRリン酸化依存的に直接結合した。PKR阻害剤は解糖系抑制により細胞内ATP産生を低下させた。さらにHK2とPKRの過剰発現により腫瘍増殖が相加的に増加した。肝細胞癌ではPKR-HK2 axisが解糖系の促進により腫瘍増殖が亢進させており、肝細胞癌における新規治療標的となる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝細胞癌における治療標的となる分子や経路はごく限られており、治療効果のエビデンスのある薬物は十分ではないのが現状である。我々は以前より肝細胞癌で高発現するPKRの役割、癌促進機序を研究してきた。本研究ではPKRが肝細胞癌の細胞内代謝に関わる複数の分子に影響を与えていることを見出した。その中で特に解糖系の主要分子であるHK2に着目し研究を行い、PKR-HK2経路が解糖系の促進を介して腫瘍増殖能を亢進していることを見出した。このことは細胞内代謝経路の変化という新たな視点での治療標的になり得ると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We have shown that PKR is highly expressed in hepatocellular carcinoma and that administration of imidazolo-oxindole, an inhibitor of PKR suppressed tumor growth. We also identified by mass spectrometry hexokinase -2, a major enzyme in glycolysis, as a target protein for PKR inhibitor. In hepatocellular carcinoma cell lines PKR inhibitor treatment suppressed HK2 expression. We showed that PKR and HK2 bind directly, which is dependent on PKR phosphorylation. PKR inhibitors suppressed intracellular ATP production by suppressing glycolysis. Overexpression of HK2 increased tumor proliferation and adding overexpression of PKR at the same time additively increased that. These findings suggest that PKR-HK2 axis increases tumor growth in hepatocellular carcinoma by promoting glycolysis, and that PKR-HK2 axis may be a novel therapeutic target in hepatocellular carcinoma.

研究分野：消化器内科

キーワード：肝細胞癌 PKR 細胞増殖 代謝経路 阻害剤

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌の患者数は国内約 4.4 万人、世界約 75 万人とされ、悪性腫瘍の死亡原因として依然 4 位と高い頻度を維持している。肝細胞癌は慢性肝炎、特に肝硬変を背景として発症することが多く、また慢性肝炎患者の高齢化も相まって予後不良の癌腫である。近年、食生活の欧米化などに伴い慢性肝障害の原因として非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の割合が増加しており、NASH を背景とする肝細胞癌が増加し注目されている。肝細胞癌による治療は、手術、内科的な局所治療として RFA、TACE が用いられている。しかし肝細胞癌患者の高齢化、その高い再発率から患者への負担の少ない薬物治療の開発が必要である。肝細胞癌に対する分子標的薬としては、治療効果のエビデンスのある薬物はごく限られているのが現状である。特に今後増加が予想される NASH を背景とする肝細胞癌においては発癌および癌進展の分子メカニズムはまだ未解明な部分が多く、それを明らかにし、新規の機序による画期的な薬剤の開発が求められる。Protein kinase R (PKR) は HCV の複製でみられる 2 本鎖 RNA などにより誘導される宿主蛋白で、RNA ウイルスの蛋白合成を阻害して、HCV などに対して抗ウイルス作用をもつ宿主蛋白として認識されている。申請者らは、PKR が肝細胞癌において非癌部の肝組織に比べて高発現していることを明らかにし、さらに NASH 症例の肝組織において肝細胞に PKR が高発現していることを確認している。また PKR は Erk1, JNK1 およびその下流の c-Fos, c-Jun を活性化、肝細胞癌の細胞増殖シグナルを増強することで、腫瘍の進展を助長していることを明らかにした()。さらに、ヌードマウスへ肝癌細胞株 Huh7 を皮下移植する実験系において PKR 阻害剤 (imidazolo-oxindole) の投与は、腫瘍の増殖を著明に抑制するとともに、増殖因子の発現抑制により血管新生を抑制する機序も有していることを報告した()。

2. 研究の目的

より効果的で副作用の少ない治療標的を明らかにするために、申請者らは Huh7 細胞に PKR 阻害剤を加えることで変化するタンパク質を質量分析の手法で網羅的に解析した。それにより Hexokinase-2 (HK2), Annexin A6 (ANXA6) など細胞内の代謝経路、代謝異常に関与する分子を複数同定している。また肝細胞癌の多くは線維化の進行した肝臓から発生するが、NASH の原因の一部とされている腸内細菌の LPS やパルミチン酸などの刺激により活性化された肝星細胞において、PKR シグナルが活性化していることを報告しており、PKR は NASH における肝線維化促進の原因となっている可能性もある。そこで本研究では NASH 関連肝癌における PKR の肝線維化、細胞内代謝経路への影響に注目し実験を行う。PKR ノックアウトマウスを用いて NASH モデルを作製し、PKR の線維化、NASH を背景とした肝細胞癌発症への影響を解析する。さらに細胞内代謝経路の変化という肝細胞癌における PKR の新たな役割を発見し、治療標的として検討することを目的とする。特に PKR 阻害剤の下流の候補分子として、解糖系の主要酵素である Hexokinase-2 (HK2) に注目し、PKR と HK2 の相互作用が肝細胞癌において癌促進作用を有することを想定してその機序・役割を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) Kaplan-Meier Plotter (<https://kmplot.com/analysis/>)を用いて肝細胞癌症例における、PKR、HK2 の発現と予後の関係を検討した。

(2) 肝細胞癌細胞株における PKR 阻害剤添加による HK2 発現の変化をウエスタンブロットにて検討する。PKR 阻害剤濃度を 500 nmol/L から 3000 nmol/L の間で設定し control と比較した。

PKR 阻害剤の PKR シグナル抑制の確認のため、PKR, リン酸化 PKR (p-PKR) のウエスタンブロット解析も行った。

(3) 細胞内のエネルギー代謝経路を検討するため、細胞外フラックスアナライザーを用いた解析を行い、酸素消費速度 (OCR)、細胞外酸素化速度 (ECAR) を計測した。

(4) PKR と HK2 の結合を解析するため、タグ付 PKR、HK2 発現プラスミド、さらにリン酸化活性を消失させた mutant type である PKR K296R のタグ付き発現プラスミドも作成し COS-7 細胞に transfection し、免疫沈降 (IP)-ウエスタンブロット解析を行った。

(5) PKR、HK2 の発現と腫瘍増殖の関係を明らかにするため、肝癌細胞株に HK2、PKR を過剰発現し、proliferation assay し、腫瘍細胞増殖能を評価した。

(6) 食餌性の NASH モデルとして western diet (21.1%fat・41%スクロース・1.25%コレステロール) を与える。ヘテロマウス (PKR+/-) 同士を交配させて得た WT マウス、PKR ノックアウトマウスそれぞれを、4 週齢より通常食、western diet 群に分ける。12 週後、血液検査にて肝機能を、肝組織の HE 染色、鍍銀染色により肝の炎症、線維化を評価し、WT と PKR ノックアウトの 2 群間で比較、また 24 週後に肝臓を採取し、肝腫瘍の発現の有無、個数、大きさを各群で比較する。発現した腫瘍については HE 染色を行い、病理学的な評価を行った。

4. 研究成果

(1) 肝細胞症例において、PKR の高発現群では低発現群と比較し、その生命予後が不良であった (図 1A)。同様に HK2 の高発現群においても同様であった (図 1B)。さらに PKR の高発現症例のうち、HK2 も子発現している症例ではさらに相加的に予後が不良であった (図 1C)。

(2) 肝細胞癌細胞株 Huh7、HepG2 に PKR 阻害剤を添加すると、2000 nmol/L の濃度で PKR のリン酸化、

図1. 肝細胞癌症例におけるPKR、HK2の発現と予後

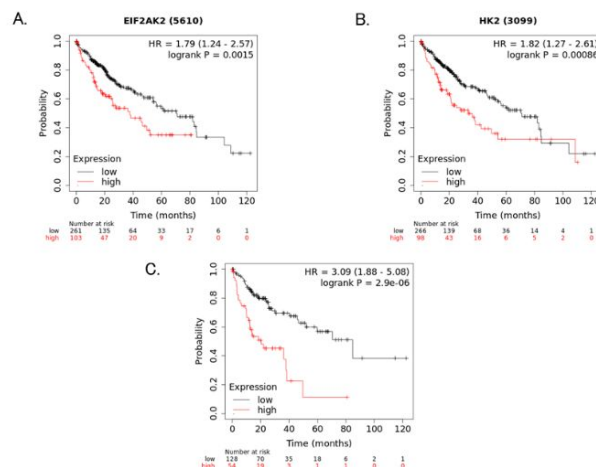
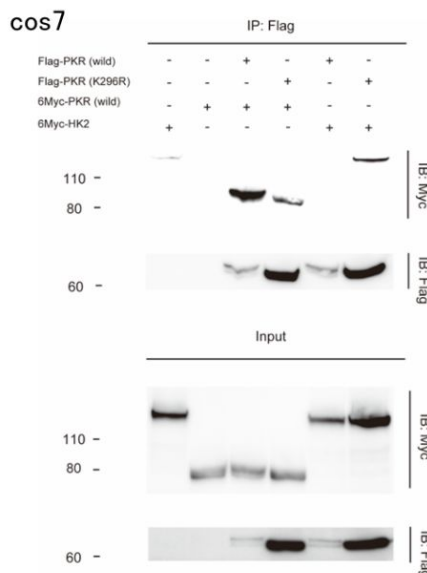


図2. HK2とPKRの結合



すなわち PKR のシグナルが抑制された。PKR リン酸化の低下に伴い、HK2 の発現が著明に減少した。

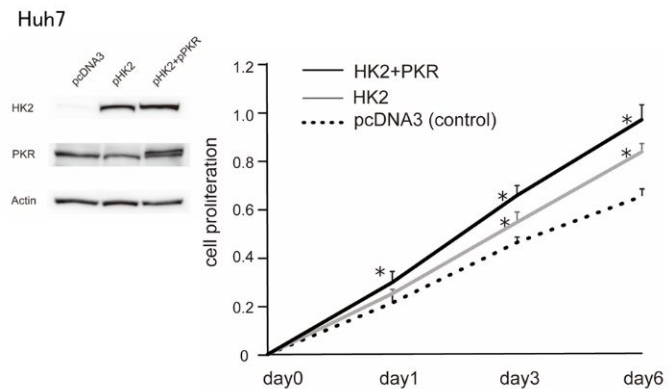
(3) 肝細胞癌細胞株 Huh7 に PKR 阻害剤 2000 nmol/L を添加し、細胞外フラックスアナライザーを用いて細胞内のエネルギー代謝経路を検討した。PKR 阻害剤添加ではコントロールと比較して、酸素消費速度 (OCR)、細胞外酸素化速度 (ECAR) ともに有意に低下していた。このことから PKR 阻害剤により細胞内エネルギー産生が抑制されることが明らかとなった。

(4) COS-7 細胞における IP 実験にて、wild type PKR と HK2 の結合は見られなかった。一方、リン酸化活性を消失させた mutant type PKR と HK2 の結合は検出されたこと (図 2)。このことから、PKR のシグナル依存的に HK2 と直

接結合し相互作用していることが示唆され、HK2 が PKR のキナーゼとしての器質となっている可能性があると考えられた。

(5)肝細胞癌細胞株 Huh7 に HK2 を過剰発現し、proliferation assay を行った。PKR 過剰発現により腫瘍細胞増殖が有意に増加したが、PKR も同時に過剰発現させると細胞増殖はさらに相加的に増加した (図 3)。また、PKR 阻害剤添加による腫瘍細胞増殖の抑制効果は、HK2 の過剰発現により有意に rescue された。これらのことから肝細胞癌では PKR-HK2 axis による解糖系の促進を介して腫瘍増殖を増加

図3. HK2高発現による腫瘍増殖能の増加



させており、PKR-HK2 axis は肝細胞癌における新規治療標的となる可能性があることが示唆された。

(6)western diet により、食餌性マウス NASH モデルを作成した。western diet 開始後 12 週時点で wild type と PKR ノックアウトマウスの 2 群で肝内の脂肪化、炎症、線維化を比較した。両群で著明な脂肪化と線維化が見られ、2 群間での有意差は見られなかった。また 24 週時点の肝では両群で肝腫瘍が発生していたが、その個数・大きさに 2 群間の有意差は見られなかった。これらのことから、少なくとも conventional な PKR ノックアウトでは、NASH の表現型、肝発癌には影響が見られないことが分かり、今後は conditional なノックアウトマウスを作成し検討する必要があると考えられた。

引用文献

Watanabe T, Hiasa Y, Tokumoto Y, et al. PLoS One 8 巻 e67750, 2013.

Watanabe T, Imamura T, Hiasa Y, et al. Scientific Reports 20;10:5133, 2020.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Hirooka M, Koizumi Y, Yano R, Nakamura Y, Sunago K, Yukimoto A, Watanabe T, Yoshida O, Tokumoto Y, Abe M, Hiasa Y.	4. 巻 17
2. 論文標題 Cisterna chyli as an optimal marker of tolvaptan response in severe cirrhotic ascites	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-11889-z.	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 Hirooka M, Koizumi Y, Nakamura Y, Yano R, Okazaki Y, Sunago K, Imai Y, Watanabe T, Yoshida O, Tokumoto Y, Abe M, Hiasa Y.	4. 巻 53
2. 論文標題 Spleen stiffness in patients with chronic liver disease evaluated by 2-D shear wave elastography with ultrasound multiparametric imaging.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 93-103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13841. Epub 2022 Oct 3.	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 Miyake T, Furukawa S, Matsuura B, Yoshida O, Miyazaki M, Shiomi A, Kanzaki S, Nakaguchi H, Sunago K, Nakamura Y, Imai Y, Watanabe T, Yamamoto Y, Koizumi Y, Tokumoto Y, Hirooka M, Kumagi T, Abe M, Hiasa Y.	4. 巻 12
2. 論文標題 Plasma Fatty Acid Composition Is Associated with Histological Findings of Nonalcoholic Steatohepatitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 2540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines10102540.	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 Miyake T, Yoshida O, Matsuura B, Furukawa S, Hirooka M, Abe M, Tokumoto Y, Koizumi Y, Watanabe T, Takeshita E, Sunago K, Yukimoto A, Watanabe K, Miyazaki M, Kanzaki S, Nakaguchi H, Koizumu M, Yamamoto Y, Kumagi T, Hiasa Y.	4. 巻 13
2. 論文標題 Additional Effect of Luseogliflozin on Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis Complicated by Type 2 Diabetes Mellitus: An Open-Label, Randomized, Parallel-Group Study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diabetes Therapy	6. 最初と最後の頁 1083-1096
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13300-022-01239-7. Epub 2022 Mar 21.	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 Kanemitsu-Okada K, Abe M, Nakamura Y, Miyake T, Watanabe T, Yoshida O, Koizumi Y, Hirooka M, Tokumoto Y, Matsuura B, Koizumi M, Hiasa Y.	4. 巻 28
2. 論文標題 Role of B Cell-Activating Factor in Fibrosis Progression in a Murine Model of Non-Alcoholic Steatohepatitis.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24032509.	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 T, Tokumoto Y, Joko K, Michitaka K, Horiike N, Tanaka Y, Tada F, Kisaka Y, Nakanishi S, Yamauchi K, Ochi H, Hiraoka A, Yagi S, Yukimoto A, Hirooka M, Abe M, Hiasa Y	4. 巻 14;21(1)
2. 論文標題 AFP and eGFR are related to early and late recurrence of HCC following antiviral therapy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 699
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-021-08401-7.	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 Yukimoto A, Watanabe T, Sunago K, Nakamura Y, Tanaka T, Koizumi Y, Yoshida O, Tokumoto Y, Hirooka M, Abe M, Hiasa Y.	4. 巻 12;11(1)
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 Koizumi M, Watanabe T, Masumoto J, Sunago K, Imamura Y, Kanemitsu K, Kumagi T, Hiasa Y.	4. 巻 16;11(1)
2. 論文標題 Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD regulates the growth of pancreatic ductal adenocarcinoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 22351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-01465-2.	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 Hirooka M, Koizumi Y, Yano R, Sunago K, Watanabe T, Yoshida O, Tokumoto Y, Abe M, Hiasa Y.	4. 巻 51(6)
2. 論文標題 Validation of the FibroScan-aspartate aminotransferase score by vibration-controlled transient and B-mode ultrasound elastography.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 652-661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13646.	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 Miyake T, Miyazaki M, Yoshida O, Kanzaki S, Nakaguchi H, Nakamura Y, Watanabe T, Yamamoto Y, Koizumi Y, Tokumoto Y, Hirooka M, Furukawa S, Takeshita E, Kumagi T, Ikeda Y, Abe M, Toshimitsu K, Matsuura B, Hiasa Y.	4. 巻 13;21(1)
2. 論文標題 Relationship between body composition and the histology of non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12876-021-01748-y.	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 T, Tokumoto Y, Joko K, Michitaka K, Horiiike N, Tanaka Y, Tada F, Kisaka Y, Nakanishi S, Yamauchi K, Yukimoto A, Nakamura Y, Hirooka M, Abe M, Hiasa Y	4. 巻 92
2. 論文標題 Sex difference in the development of hepatocellular carcinoma after direct-acting antiviral therapy in patients with HCV infection. J Med Virol.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Medical Virology	6. 最初と最後の頁 3507-3515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmv.25984	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 Ochi H, Hiraoka A, Hirooka M, Koizumi Y, Amano M, Azemoto N, Watanabe T, Yoshida O, Tokumoto Y, Mashiba T, Yokota T, Abe M, Michitaka K, Hiasa Y, Joko K.	4. 巻 56
2. 論文標題 Direct-acting antivirals improve survival and recurrence rates after treatment of hepatocellular carcinoma within the Milan criteria	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 90-100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-020-01747-y	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 K, Miyake T, Furukawa S, Senba H, Kanzaki S, Nakaguchi H, Yukimoto A, Nakamura Y, Watanabe T, Koizumi Y, Yoshida O, Tokumoto Y, Hirooka M, Kumagi T, Abe M, Matsuura B, Hiasa Y.	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 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Takao Watanabe, Yoshio Tokumoto, Makoto Morita, Ryo Yano, Yuki Okazaki, Kotaro Sunago, Yoshiko Nakamura, Yusuke Imai, Yohei Koizumi, Osamu Yoshida, Masashi Hirooka, Masanori Abe, and Yoichi Hiasa
2. 発表標題 A simple and accurate prediction model of hepatocellular carcinoma occurrence after DAA therapy using the factors at SVR12
3. 学会等名 AASLD the liver meeting 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡辺崇夫、徳本良雄、日浅陽一
2. 発表標題 年齢層に応じたSVR後肝発癌危険因子の検討
3. 学会等名 第26回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡辺崇夫、徳本良雄、日浅陽一
2. 発表標題 SVR後の食道胃静脈瘤増悪・改善を予測可能なスコアリングシステムの作成
3. 学会等名 第58回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡辺崇夫、徳本良雄、日浅陽一
2. 発表標題 SVR後の食道胃静脈瘤増悪に寄与する因子の検討
3. 学会等名 第108回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡辺崇夫、徳本良雄、上甲康二、道堯浩二郎、堀池典生、田中良憲、木阪吉保、多田藤政、中西征司、八木専、山内一彦、廣岡昌史、阿部雅則、日浅陽一
2. 発表標題 SVR後の食道胃静脈瘤増悪を予測する因子の検討
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡辺崇夫、徳本良雄、日浅陽一
2. 発表標題 SVR後の肝癌サーベイランス法の検証
3. 学会等名 第24回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 行本 敦, 渡辺崇夫, 日浅陽一
2. 発表標題 小胞体ストレスに関連する long noncoding RNA RMRP を介した肝細胞がんのアポトーシス誘導作用
3. 学会等名 第44回日本肝臓学会西部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takao Watanabe, Yoshio Tokumoto, Atsushi Yukimoto, Yuki Okazaki, Kotaro Sunago, Yohei Koizumi, Osamu Yoshida, Masashi Hirooka, Masanori Abe, Yoichi Hiasa
2. 発表標題 Predictors of hepatocellular carcinoma recurrence after direct-acting antiviral therapy in patients with HCV infection
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 Takao Watanabe, Yoshio Tokumoto, Atsushi Yukimoto, Yoshiko Nakamura, Yuki Okazaki, Kotaro Sunago, Yohei Koizumi, Osamu Yoshida, Masashi Hirooka, Masanori Abe, Yoichi Hiasa
2. 発表標題 Sex-related Differences in Predictors of HCC Incidence after DAA Therapy in Patients with HCV
3. 学会等名 APASL Oncology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021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55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、齋藤卓、川村良介、小泉光仁、吉田理、徳本良雄、廣岡昌史、阿部雅則、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

1. 発表者名 渡辺崇夫、真柴寿枝、上甲康二、道堯浩二郎、徳本良雄、日浅陽一
2. 発表標題 SOF/VEL治療における肝予備能評価指数の変化と改善を予測する因子の検討
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 渡辺崇夫、上甲康二、道堯浩二郎、堀池典生、田中良憲、多田藤政、木阪吉保、中西征司、山内一彦、徳本良雄、日浅陽一
2. 発表標題 DAA治療後の時期に応じた肝細胞癌再発寄与因子の検討
3. 学会等名 第62回日本消化器病学会大会
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
---------	---------