

令和 4 年 5 月 9 日現在

機関番号：13301

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06393

研究課題名（和文）肝硬変における炎症細胞社会の解明

研究課題名（英文）Elucidation of inflammation cellular society in liver cirrhosis

研究代表者

金子 周一（KANEKO, Shuichi）

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：60185923

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 105,400,000円

研究成果の概要（和文）：単純性脂肪肝から非アルコール性肝疾患・肝炎（NAFLD/NASH）の移行において、肝小葉のzoneごとに代謝が変化することが知られている（metabolic zonation）。今回の解析によって、それに伴って肝臓を構成する細胞の発現遺伝子も変化することが明らかとなった。線維化に重要な役割を果たす肝星細胞に接する肝類洞内皮では、Gene Xが発現していた。このGene XはNAFLD/NASHの進行に伴って変化し、肝線維化の進行を抑制する効果があることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝硬変は肝炎ウイルスによる慢性肝炎だけでなく、人口の数割が罹患する非アルコール性脂肪肝、およびアルコール性脂肪肝から脂肪性肝炎を介して発症する。肝硬変にいたると、肝不全や肝癌を併発することが大きな問題となっている。本研究は、これまでに注目されていなかった類洞内皮細胞の肝硬変への役割と、創薬や診断の標的となりうる新規の分子を明らかにしたものである。その学術的意義および社会的意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：In the transition from simple fatty liver to non-alcoholic liver disease/hepatitis (NAFLD/NASH), it is known that metabolism is altered in each liver lobule zone (metabolic zonation). The present analysis revealed that the genes expressed in the cells constituting the liver change accordingly. Gene X was expressed in the hepatic sinusoidal endothelium bordering hepatic stellate cells, which play an important role in fibrosis. This Gene X changes with the progression of NAFLD/NASH, suggesting that Gene X has an inhibitory effect on the progression of liver fibrosis.

研究分野：消化器内科学

キーワード：単純性脂肪肝 脂肪性肝炎 肝硬変 肝線維化

## 1. 研究開始当初の背景

肝硬変の主な原因は、B 型肝炎ウイルス(Hepatitis B virus, HBV)と C 型肝炎ウイルス(Hepatitis C virus, HCV)の持続感染に伴う慢性肝炎、アルコール多飲である。HBV は抗ウイルス薬である核酸アナログ製剤によりウイルス増殖を抑制することにより肝硬変への進展を抑制できるようになった。HCV は近年直接型抗ウイルス薬(Direct antiviral agents, DAAs)の開発が進み経口薬により排除できるようになり肝硬変への進展を阻止できるようになった。

このようななか、2000 年に入り注目されてきた非アルコール性脂肪性肝疾患(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、非アルコール性脂肪肝炎(Non-alcoholic steatohepatitis, NASH)が肝硬変および肝がんの原因として問題となってきた。

NAFLD/NASH は、人口の 10%超にみられ、検診をうける対象者の 2 - 3 割にみられるといわれ、国内だけでなく国際的にも増加が著しい疾患である。NAFLD/NASH は糖尿病をはじめとする生活習慣病と密接に関連し、進行すると肝硬変、さらには肝細胞がんになる。NAFLD/NASH のこれまでの研究から、遺伝を含めた外的および内的な危険因子が示され、いくつかの診断法、予防法、薬剤を含めた介入が試行されてきたが、いずれも有効性が低く、効率も悪いため、新たな健康維持システムの構築が喫緊の課題となっている。

## 2. 研究の目的

非アルコール性脂肪性肝疾患・肝炎 (NAFLD/NASH) は、検診をうける対象者の 2 - 3 割に見いだされ、国内だけでなく国際的にも増加が著しい疾患である。糖尿病をはじめとする生活習慣病と密接に関連し、進行すると肝硬変、さらには肝細胞癌になる。私達は NAFLD/NASH のマウスモデルを作製するとともに、肝臓の炎症と線維化に重要な新規分子の遺伝子改変マウスを作製し、NAFLD/NASH 研究を行ってきた。100 例を超えるヒト臨床材料を得るとともに、肝臓における single cell transcriptome の研究を開始している。本研究では領域の他の研究者と連携し、肝臓における炎症細胞社会の解明を行う。モデルに基づき未病状態である単純性脂肪肝を定義し、NASH から肝硬変への進展を予防する研究に資する遺伝子情報を整備するとともに、単純性脂肪肝から NASH へ、NAFLD/NASH から肝硬変への進展を診断するマーカーの開発、および NASH、肝硬変の予防・治療法の開発を行う。

## 3. 研究の方法

単純性脂肪肝 (HFD)、動脈硬化高脂肪食 (Ath+HFD)、コリン欠乏アミノ酸置換 (CDAA) 食の 3 系統のマウス NASH モデルを使用した。また、類洞内皮細胞での機能を解析するため flox マウスを作成し、類洞内皮特異的プロモーターである Lyve 下に Cre recombinase を発現する Lyve-Cre マウスと掛けあわせることにより、類洞内皮特異的遺伝子 KO マウスを作成した。脂肪化、線維化、炎症を組織学的に観察した。肝臓の包括的 single cell transcriptome 解析を行うため、細胞分離の Percoll 濃度を変え、肝臓を構成する細胞を解析するための最適化を行った。それぞれの最適化した条件を用いて包括的 single cell transcriptome 解析を行った。細胞間の解析には Cell chat を用いた。また、胆管結紮モデル、四塩化炭素モデル及び CDAA 食餌負荷モデルに於いて肝線維化に及ぼす効果を解析した。遺伝子の線維化に及ぼす効果を明らかにするため、遺伝子から精製タンパクを作製して四塩化炭素負荷マウスモデルを用いて検証した。

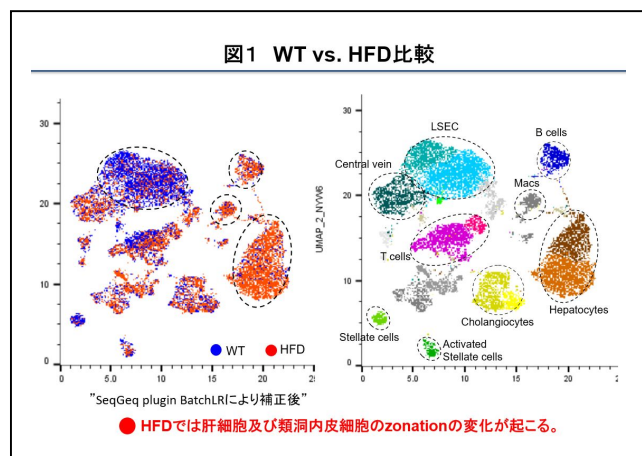
## 4. 研究成果

本研究は、単純性脂肪肝から非アルコール性肝疾患・肝炎 (NAFLD/NASH)、さらに肝硬変への進展を認める病態を対象とし、包括的 single cell transcriptome 解析を駆使した遺伝子動態の解析を行うことによって、炎症・線維化進展の鍵となる細胞集団を同定することを目的とした。

さらに、細胞集団の3次元情報を取得し、時間軸の解析を組み合わせることによって、終末像である肝硬変へ向かう4次元モデル化を行い、単純性脂肪肝から肝硬変への進展に際しての肝臓の細胞社会の成り立ちを明らかにする。これらの解析を通して、新たな診断マーカーの開発や肝硬変への進行を阻止する治療法を開発を行うことを目的とした。

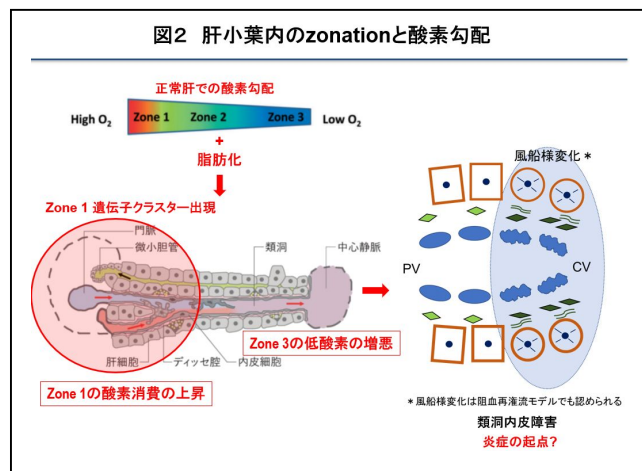
HFDモデルは組織学的には炎症や線維化像は少なく、NASHの未病状態と考えられ、一方、Ath+HFDやCDAAモデルは炎症や線維化像が顕著に認められることから、未病状態より進展したNASH病態を反映していると考えられた。

Percoll濃度の最適化を行い、肝細胞、胆管細胞、類洞内皮細胞、星細胞、Kupffer細胞、マクロファージ、T細胞、B細胞といった肝臓の全ての構成細胞の発現情報を得ることが可能であった(図1)。



肝小葉においては門脈領域周囲(zone1)に存在する肝細胞、中心静脈周囲(zone3)に存在する肝細胞、その間(zone2)に存在する肝細胞では細胞内の代謝がそれぞれ異なっていることが解っている(metabolic zonation)。消化管からの血流は全て門脈を通り肝臓に流れ込むがzone1では最も酸素濃度が高く、脂肪酸の酸化を含む酸素要求性の好気性代謝が行われる。一方、中心静脈周囲では酸素濃度が低く、解糖系や脂肪酸合成、解毒などの嫌気性代謝が行われている(図2)。

興味深いことにHFDモデルではzone1の遺伝子発現を有する肝細胞集団のクラスターが出現し、HFDモデルに於けるmetabolic zonationが大きく変化していることが示唆された。この現象が、single cell解析の際の細胞分離の過程で生じる細胞の選択によって起こっている現象ではないことを確認するため全肝を用いたRNA-seqを行ったところ、同様の結果が得られた。HFDモデルに於けるmetabolic zonationの変化は中心静脈周囲の低酸素状態を更に増長し、類洞内皮障害を誘導する可能性が示唆された(図2)。



HFDモデルでは、肝細胞のmetabolic zonationに加えて類洞内皮の変化が顕著であり、類洞内皮細胞の脱落と中心静脈の遺伝子発現を有する細胞集団の増加が認められた(図1)。中心静脈は類洞内皮とは異なる遺伝子を発現しておりRspo3やWnt2などの幹細胞や前駆細胞の増殖に関わるリガンドを発現している。それらは中心静脈周囲のAxin2陽性肝細胞に働き、肝細胞のmetabolic zonationが形成されることが知られている。HFDモデルにおける肝細胞のmetabolic zonationの変化が類洞内皮の障害を誘導し、類洞内皮の分化やzonationに変化が起こっていることが示唆され、それらがNASH病態の炎症・線維化のトリガーになり得ると考えられた。

NASH病態に関連して、これまではKupffer細胞やマクロファージの活性化が数多く報告されている。しかし、NASH病態に於ける肝類洞内皮の役割についてこれまで十分に解析されてこなかった。そこで、NASHマウスモデルでの類洞内皮細胞、星細胞、Kupffer細胞、マクロファージの細胞集団間の関連をCell chatを用いて解析した(Cell chat: ligand-Receptor Interaction Explorer) (<http://www.cellchat.org/>)。

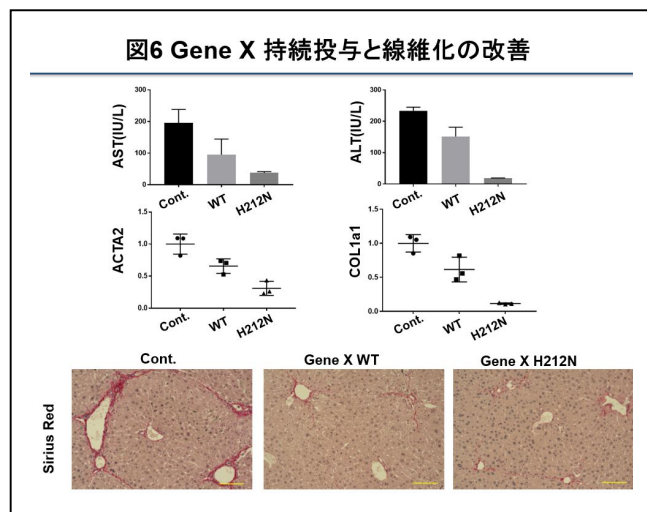
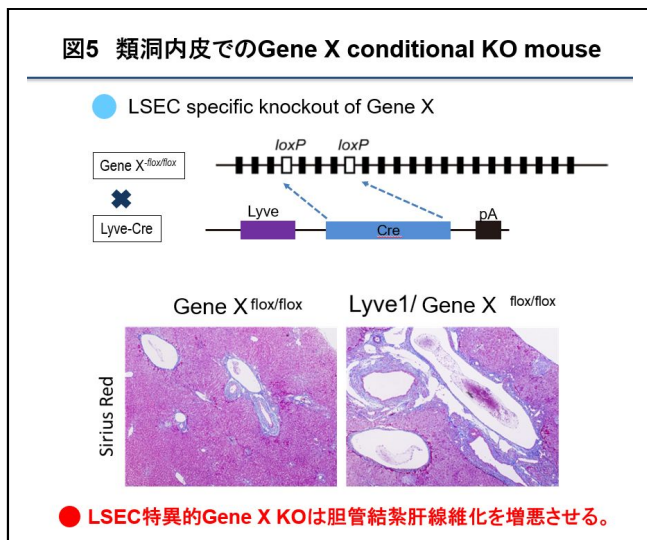
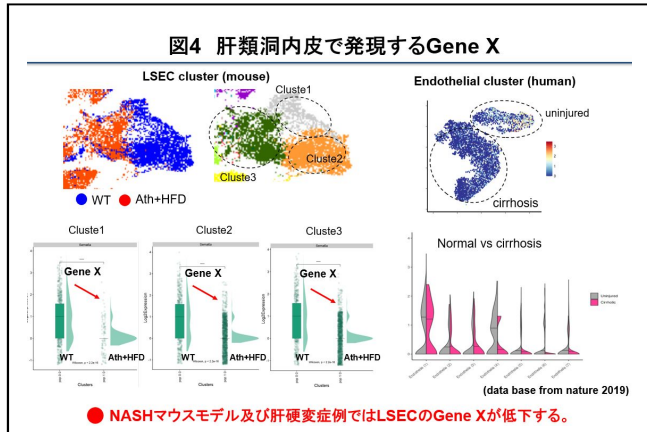
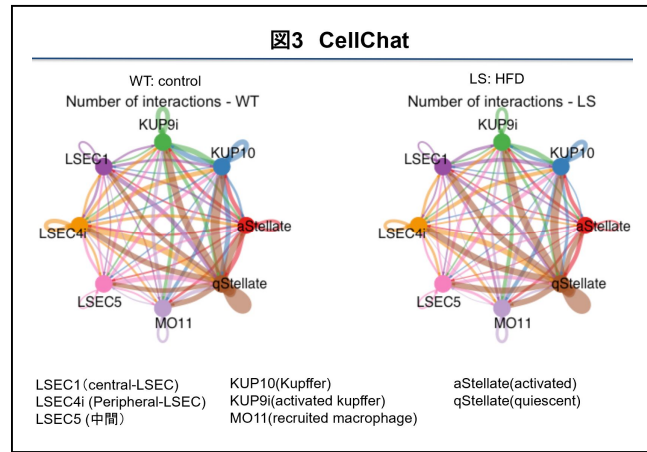
本解析は細胞外に分泌されるリガンドや接着因子と細胞表面のレセプターのシグナル伝達をデータベース化することにより、細胞集団間の関連性を新たに見出すアルゴリズムである。類洞内皮細胞のクラスター、星細胞のクラスター、Kupffer細胞及びマクロファージのクラスターのCell chat解析の結果、肝星細胞が類洞内皮、Kupffer細胞及びマクロファージと密接に関連していることが明らかとなった。また、HFDにより、類洞内皮細胞クラスターと星細胞クラスターとの関連性がさらに増加する傾向が認められた(図3)。

Cell chatの解析から類洞内皮の一群の遺伝子が星細胞と密接に関連していることが明らかとなった。その中でも発現量の多い、かつこれまでにシグナル伝達機構が解明されていない、肝類洞内皮で高発現するGene Xに注目し、以後の解析を進めた。Gene Xの発現はHFDモデルで発現の低下が認められ、病態の進行したAth+HFDモデルでは更なる遺伝子発現の低下が認められた(図4)。また、ヒト肝硬変症例の類洞内皮細胞でも発現が低下していることが確認された(Nature, 2019)。

Gene Xの類洞内皮細胞での機能を解析するためfloxマウスを作成し、類洞内皮特異的Gene X KOマウスを作成した(図5)。類洞内皮特異的Gene X KOマウスでは胆管結紮モデル、四塩化炭素モデル及びCDAA食餌負荷モデルに於いて肝線維化の顕著な増悪が認められた。従って、肝類洞内皮で高発現するGene Xは肝線維化進行を抑制する働きを担っていることが明らかとなった(図5)。

さらに、Gene Xの抗線維化効果を検証するため四塩化炭素肝線維化モデルにGene Xの精製蛋白を持続投与し肝線維化進行を評価した。興味深いことに、Gene X及びその活性化変異体は顕著な肝機能の改善(AST/ALT)と線維化改善効果を示した(図6)。従って、Gene Xは肝線維化進行を抑制する治療薬として有用である可能性が示唆された。

本研究ではNASHマウスモデルの包括的single cell transcriptome解析を行うことによりNASH病態でこれまで解



析されてこなかった肝類洞内皮の変化を初めて明らかにすることが出来た。また、肝細胞や類洞内皮の zonation の変化が NASH のトリガーとなることを初めて明らかにした。加えて類洞内皮細胞の機能・分化に重要な遺伝子(Gene X)を同定した。Gene X の機能解析から、肝類洞内皮が肝線維化進行と密接に関連しており、Gene X が線維化進行を抑制する治療標的分子として有用である事も示された。また、現在、Gene X の血清中での ELISA 測定系を確立中であり、Gene X が線維化診断マーカーとしても有用である事が示唆される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計38件（うち査読付論文 38件 / うち国際共著 20件 / うちオープンアクセス 38件）

1. 著者名 K Kamoshita, N Tajima-Shirasaki, KA Ishii, T Shirasaki, H Takayama, H Abuduwaili, T Abuduyimiti, HK Oo, X Yao, Q Li, CM Galicia-Medina, S Kaneko, T Takamura.	4. 巻 -
2. 論文標題 Forkhead box protein O1 (FoxO1) knockdown accelerates the eicosapentaenoic acid (EPA)-mediated Selenop downregulation independently of sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) in H4IIEC3 hepatocytes.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocr J	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) 10.1507/endocrj.EJ21-0392	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 該当する
1. 著者名 L Xu, Y Chen, M Nagashimada, Y Ni, F Zhuge, G Chen, H Li, T Pan, T Yamashita, N Mukaida, S Kaneko, T Ota, N Nagata.	4. 巻 125
2. 論文標題 CC chemokine ligand 3 deficiency ameliorates diet-induced steatohepatitis by regulating liver macrophage recruitment and M1/M2 status in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Metabolism	6. 最初と最後の頁 154914
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.metabol.2021.154914	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 該当する
1. 著者名 M Nagashimada, K Sawamoto, Y Ni, H Kitade, N Nagata, L Xu, M Kobori, N Mukaida, T Yamashita, S Kaneko, T Ota.	4. 巻 162
2. 論文標題 CX3CL1-CX3CR1 signalling deficiency exacerbates obesity-induced inflammation and insulin resistance in male mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 bqab064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endocr/bqab064	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 該当する
1. 著者名 N Hasan, N Nagata, JI Morishige, MT Islam, Z Jing, KI Harada, M Mieda, M Ono, H Fujiwara, T Daikoku, T Fujiwara, Y Maida, T Ota, S Shimba, S Kaneko, A Fujimura, H Ando.	4. 巻 49
2. 論文標題 Brown adipocyte-specific knockout of Bmal1 causes mild but significant thermogenesis impairment in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol Metab	6. 最初と最後の頁 101202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molmet.2021.101202	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 該当する

1. 著者名 Y Isobe, H Asakura, H Tsujiguchi, T Kannon, H Takayama, Y Takeshita, KA Ishii, T Kanamori, A Hara, T Yamashita, A Tajima, S Kaneko, H Nakamura, T Takamura.	4. 巻 8
2. 論文標題 Alcohol Intake Is Associated With Elevated Serum Levels of Selenium and Selenoprotein P in Humans.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Nutr	6. 最初と最後の頁 633703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnut.2021.633703	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 T Yamashita, N Koshikawa, T Shimakami, T Terashima, M Nakagawa, K Nio, R Horii, N Iida, K Kawaguchi, K Arai, Y Sakai, T Yamashita, E Mizukoshi, M Honda, A Kitao, S Kobayashi, S Takahara, Y Imai, K Yoshimura, T Murayama, Y Nakamoto, E Yoshida, T Yoshimura, M Seiki, S Kaneko.	4. 巻 74
2. 論文標題 Serum laminin 2 monomer as a novel diagnostic and predictive biomarker for hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 760-775
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.31758	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 T Okanoue, T Shima, Y Mitsumoto, A Umemura, K Yamaguchi, Y Itoh, M Yoneda, A Nakajima, E Mizukoshi, S Kaneko, K Harada.	4. 巻 51
2. 論文標題 Artificial intelligence/neural network system for the screening of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatol Res	6. 最初と最後の頁 554-569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13628	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 N Takata, KA Ishii, H Takayama, M Nagashimada, K Kamoshita, T Tanaka, A Kikuchi, Y Takeshita, Y Matsumoto, T Ota, Y Yamamoto, S Yamagoe, A Seki, Y Sakai, S Kaneko, T Takamura.	4. 巻 11
2. 論文標題 LECT2 as a hepatokine links liver steatosis to inflammation via activating tissue macrophages in NASH.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-80689-0	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 Y Sakai, H Arie, Y Ni, F Zhuge, L Xu, G Chen, N Nagata, T Suzuki, S Kaneko, T Ota, M Nagashimada.	4. 巻 247
2. 論文標題 Lactobacillus pentosus strain S-PT84 improves steatohepatitis by maintaining gut permeability.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Endocrinol	6. 最初と最後の頁 169-181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/JOE-20-0105	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 該当する

1. 著者名 Y Sakai, G Chen, Y Ni, F Zhuge, L Xu, N Nagata, S Kaneko, T Ota, M Nagashimada.	4. 巻 161
2. 論文標題 DPP-4 inhibition with anagliptin reduces lipotoxicity-induced insulin resistance and steatohepatitis in male mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 bqaa139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endocr/bqaa139	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 該当する

1. 著者名 T Seike, E Mizukoshi, K Yamada, H Okada, M Kitahara, T Yamashita, K Arai, T Terashima, N Iida, K Fushimi, T Yamashita, Y Sakai, M Honda, K Harada, S Kaneko.	4. 巻 55
2. 論文標題 Fatty acid-driven modifications in T-cell profiles in non-alcoholic fatty liver disease patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 701-711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-020-01679-7	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 T Nishikawa, N Nagata, T Shimakami, T Shirakura, C Matsui, Y Ni, F Zhuge, L Xu, G Chen, M Nagashimada, T Yamashita, Y Sakai, T Yamashita, E Mizukoshi, M Honda, S Kaneko, T Ota.	4. 巻 10
2. 論文標題 Xanthine oxidase inhibition attenuates insulin resistance and diet-induced steatohepatitis in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 815
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-57784-3	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 該当する



1. 著者名 Y Ni, F Zhuge, M Nagashimada, N Nagata, L Xu, S Yamamoto, N Fuke, Y Ushida, H Suganuma, S Kaneko, T Ota.	4. 巻 152
2. 論文標題 Lycopene prevents the progression of lipotoxicity-induced nonalcoholic steatohepatitis by decreasing oxidative stress in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Free Radic Biol Med	6. 最初と最後の頁 571-582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2019.11.036	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 該当する

1. 著者名 G Chen, Y Ni, N Nagata, F Zhuge, L Xu, M Nagashimada, S Yamamoto, Y Ushida, N Fuke, H Suganuma, S Kaneko, T Ota.	4. 巻 63
2. 論文標題 Lycopene Alleviates Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance by Regulating M1/M2 Status of Macrophages.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Nutr Food Res	6. 最初と最後の頁 e1900602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mnfr.201900602	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 該当する

1. 著者名 L Xu, N Nagata, G Chen, M Nagashimada, F Zhuge, Y Ni, Y Sakai, S Kaneko, T Ota.	4. 巻 7
2. 論文標題 Empagliflozin reverses obesity and insulin resistance through fat browning and alternative macrophage activation in mice fed a high-fat diet.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Res Care	6. 最初と最後の頁 e000783
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjdr-2019-000783	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 該当する

1. 著者名 K Yamada, E Mizukoshi, T Seike, R Horii, T Terashima, N Iida, M Kitahara, H Sunagozaka, K Arai, T Yamashita, M Honda, T Takamura, K Harada, S Kaneko.	4. 巻 34
2. 論文標題 Serum C16:1n7/C16:0 ratio as a diagnostic marker for non-alcoholic steatohepatitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol	6. 最初と最後の頁 1829-1835
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14654.	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 O Inoue, S Usui, SI Takashima, A Nomura, K Yamaguchi, Y Takeda, C Goten, T Hamaoka, H Ootsuji, H Murai, S Kaneko, M Takamura.	4. 巻 517
2. 論文標題 Diabetes impairs the angiogenic capacity of human adipose-derived stem cells by reducing the CD271+ subpopulation in adipose tissue.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 369-375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.07.081	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 G Chen, Y Ni, N Nagata, L Xu, F Zhuge, M Nagashimada, S Kaneko, T Ota.	4. 巻 99
2. 論文標題 Pirfenidone prevents and reverses hepatic insulin resistance and steatohepatitis by polarizing M2 macrophages.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lab Invest	6. 最初と最後の頁 1335-1348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-019-0255-4	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 該当する

1. 著者名 M Yamato, Y Sakai, H Mochida, K Kawaguchi, M Takamura, S Usui, A Seki, E Mizukoshi, T Yamashita, T Yamashita, K Ishida, A Nasti, HTB Tuyen, T Komura, K Yoshida, T Wada, M Honda, S Kaneko.	4. 巻 34
2. 論文標題 Adipose tissue-derived stem cells prevent fibrosis in murine steatohepatitis by suppressing IL-17-mediated inflammation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol	6. 最初と最後の頁 1432-1440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14647	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 該当する

1. 著者名 M Kanno, K Kawaguchi, M Honda, R Horii, H Takatori, T Shimakami, K Kitamura, K Arai, T Yamashita, Y Sakai, T Yamashita, E Mizukoshi, S Kaneko.	4. 巻 54
2. 論文標題 Serum aldo-keto reductase family 1 member B10 predicts advanced liver fibrosis and fatal complications of nonalcoholic steatohepatitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 549-557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-019-01551-3	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 K Murai, M Honda, T Shirasaki, T Shimakami, H Omura, H Misu, Y Kita, Y Takeshita, KA Ishii, T Takamura, T Urabe, R Shimizu, H Okada, T Yamashita, Y Sakai, S Kaneko.	4. 巻 25
2. 論文標題 Induction of Selenoprotein P mRNA during Hepatitis C Virus Infection Inhibits RIG-I-Mediated Antiviral Immunity.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Host Microbe	6. 最初と最後の頁 588-601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chom.2019.02.015	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 Y Sakai, M Miyazawa, T Komura, T Yamada, A Nasti, K Yoshida, H Takabatake, M Yamato, T Yamashita, T Yamashita, E Mizukoshi, M Okuzono, TTB Ho, K Kawaguchi, T Wada, M Honda, S Kaneko.	4. 巻 110
2. 論文標題 Distinct chemotherapy-associated anti-cancer immunity by myeloid cells inhibition in murine pancreatic cancer models.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 903-912
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13944	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 該当する

1. 著者名 K Mohri, H Misu, H Takayama, KA Ishii, A Kikuchi, F Lan, Y Enyama, Y Takeshita, Y Saito, S Kaneko, T Takamura.	4. 巻 42
2. 論文標題 Circulating concentrations of insulin resistance-associated hepatokines, selenoprotein P and leukocyte cell-derived chemotaxin 2, during an oral glucose tolerance test in humans.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 373-378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00549	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 該当する

1. 著者名 S Satoh, D Onomura, Y Ueda, H Dansako, M Honda, S Kaneko, Kato N.	4. 巻 476
2. 論文標題 Ribavirin-induced down-regulation of CCAAT/enhancer-binding protein leads to suppression of lipogenesis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem J	6. 最初と最後の頁 137-149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/BCJ20180680	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 Y Inada, E Mizukoshi, T Seike, T Tamai, N Iida, M Kitahara, T Yamashita, K Arai, T Terashima, K Fushimi, T Yamashita, M Honda, S Kaneko.	4. 巻 69
2. 論文標題 Characteristics of Immune Response to Tumor Associated Antigens and Immune Cell Profile in Patients With Hepatocellular Carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 653-665
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.30212	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 SM Oo, H Misu, Y Saito, M Tanaka, S Kato, Y Kita, H Takayama, Y Takeshita, T Kanamori, T Nagano, M Nakagen, T Urabe, N Matsuyama, S Kaneko, T Takamura.	4. 巻 8
2. 論文標題 Serum selenoprotein P, but not selenium, predicts future hyperglycemia in a general Japanese population.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 16727
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-35067-2	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 該当する

1. 著者名 A Kida, E Mizukoshi, T Tamai, T Terashima, M Kitahara, K Arai, T Yamashita, K Fushimi, M Honda, S Kaneko.	4. 巻 38
2. 論文標題 Immune responses against tumour-associated antigen-derived cytotoxic T lymphocyte epitopes in cholangiocarcinoma patients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Liver Int	6. 最初と最後の頁 2040-2050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/liv.13885	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 T Shirasaki, M Honda, T Yamashita, K Nio, T Shimakami, R Shimizu, S Nakasyo, K Murai, N Shirasaki, H Okada, Y Sakai, T Sato, T Suzuki, K Yoshioka, S Kaneko.	4. 巻 8
2. 論文標題 The osteopontin-CD44 axis in hepatic cancer stem cells regulates IFN signaling and HCV replication.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 13143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-31421-6	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 M Kumagai, E Mizukoshi, T Tamai, M Kitahara, T Yamashita, K Arai, T Terashima, N Iida, K Fushimi, S Kaneko.	4. 巻 38
2. 論文標題 Immune response to human telomerase reverse transcriptase-derived helper T cell epitopes in hepatocellular carcinoma patients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Liver Int	6. 最初と最後の頁 1635-1645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/liv.13713	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 XY Qin, H Suzuki, M Honda, H Okada, S Kaneko, I Inoue, E Ebisui, K Hashimoto, P Carninci, K Kanki, H Tatsukawa, N Ishibashi, T Masaki, T Matsuura, H Kagechika, K Toriguchi, E Hatano, Y Shirakami, G Shiota, M Shimizu, H Moriwaki, S Kojima.	4. 巻 115
2. 論文標題 Prevention of hepatocellular carcinoma by targeting MYCN-positive liver cancer stem cells with acyclic retinoid.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A	6. 最初と最後の頁 4969-4974
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1802279115	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 該当する

1. 著者名 A Nasti, Y Sakai, A Seki, GB Buffa, T Komura, H Mochida, M Yamato, K Yoshida, TTB Ho, M Takamura, S Usui, T Wada, M Honda, S Kaneko.	4. 巻 47
2. 論文標題 The CD45+ fraction in murine adipose tissue-derived stromal cells harbor immune-inhibitory inflammatory cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Eur J Immunol	6. 最初と最後の頁 2163-2174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/eji.201646835	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 該当する

1. 著者名 S Satoh, K Mori, D Onomura, Y Ueda, H Dansako, M Honda, S Kaneko, M Ikeda, N Kato.	4. 巻 1
2. 論文標題 Ribavirin suppresses hepatic lipogenesis through inosine monophosphate dehydrogenase inhibition: Involvement of adenosine monophosphate-activated protein kinase-related kinases and retinoid X receptor .	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hepatol Commun	6. 最初と最後の頁 550-563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1065	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 T Takamura, Y Kita, M Nakagen, M Sakurai, Y Isobe, Y Takeshita, K Kawai, T Urabe, S Kaneko.	4. 巻 3
2. 論文標題 Corrigendum to 'Weight-adjusted lean body mass and calf circumference are protective against obesity-associated insulin resistance and metabolic abnormalities'.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e00363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2017.e00363	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 T Takamura, Y Kita, M Nakagen, M Sakurai, Y Isobe, Y Takeshita, K Kawai, T Urabe, S Kaneko.	4. 巻 3
2. 論文標題 Weight-adjusted lean body mass and calf circumference are protective against obesity-associated insulin resistance and metabolic abnormalities.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e00347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2017.e00347	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 H Okada, R Takabatake, M Honda, K Takegoshi, T Yamashita, M Nakamura, T Shirasaki, Y Sakai, T Shimakami, N Nagata, T Takamura, T Tanaka, S Kaneko.	4. 巻 8
2. 論文標題 Peretinoin, an acyclic retinoid, suppresses steatohepatitis and tumorigenesis by activating autophagy in mice fed an atherogenic high-fat diet.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 39978-39993
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.18116	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 L Xu, N Nagata, M Nagashimada, F Zhuge, Y Ni, G Chen, E Mayoux, S Kaneko, T Ota.	4. 巻 20
2. 論文標題 SGLT2 Inhibition by Empagliflozin Promotes Fat Utilization and Browning and Attenuates Inflammation and Insulin Resistance by Polarizing M2 Macrophages in Diet-induced Obese Mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 137-149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2017.05.028	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 該当する

1. 著者名 N Tajima-Shirasaki, KA Ishii, H Takayama, T Shirasaki, H Iwama, K Chikamoto, Y Saito, Y Iwasaki, A Teraguchi, F Lan, A Kikuchi, Y Takeshita, K Muraio, S Matsugo, S Kaneko, H Misu, T Takamura.	4. 巻 292
2. 論文標題 Eicosapentaenoic acid down-regulates expression of the selenoprotein P gene by inhibiting SREBP-1c protein independently of the AMP-activated protein kinase pathway in H4IIEC3 hepatocytes.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 10791-10800
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M116.747006	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 該当する

1. 著者名 M Kobori, Y Takahashi, M Sakurai, Y Ni, G Chen, M Nagashimada, S Kaneko, T Ota.	4. 巻 18
2. 論文標題 Reply to the Letter to the Editor by Li et al.: Bioinformatics Analysis in Mice with Diet-Induced Nonalcoholic Steatohepatitis Treated with Astaxanthin and Vitamin E.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 E994
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms18050994	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 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 肝硬変の診断方法、非アルコール性脂肪肝炎及び肝細胞がんの合併症の診断方法並びに非アルコール性脂肪肝炎及び食道胃静脈瘤の合併症の診断方法	発明者 金子周一、本多政夫、川口和紀	権利者 金沢大学
産業財産権の種類、番号 特許、2018-146910	出願年 2018年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 線維化抑制剤	発明者 金子周一、本多政夫、岡田光	権利者 金沢大学
産業財産権の種類、番号 特許、2017-143063	出願年 2017年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 非アルコール性脂肪性肝炎治療剤	発明者 金子周一、酒井佳夫	権利者 金沢大学
産業財産権の種類、番号 特許、2018-064300	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

予防を科学する炎症細胞社会学 | 文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究(領域提案型)」  
<http://inflammationcellularsociology.org/>

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	本多 政夫  (HONDA Masao)  (00272980)	金沢大学・保健学系・教授   (13301)	
研究分担者	山下 竜也  (YAMASHITA Tatsuya)  (30334783)	金沢大学・先進予防医学研究センター・准教授   (13301)	

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