

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15188

研究課題名(和文)肝脂肪酸エネルギー代謝異常による新しいNASH発症機序の解明

研究課題名(英文)The regulatory role of fatty acid metabolism in development of NASH

研究代表者

溝上 裕士(MIZOKAMI, Yuji)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：70268556

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文): p62遺伝子欠失(p62-KO)マウスは過食肥満により単純性脂肪肝を発症する。このマウスに高脂肪食を摂餌させると高度の炎症・線維化を伴う脂肪性肝炎(NASH)を発症した。そのメカニズムとして、p62が肝の遊離脂肪酸(FFA)の代謝に関わり、p62-KOマウス肝では細胞内のFFAとfatty acyl-CoAの不均衡が生じている可能性が示唆され、その原因としてp62欠失によるlipophagyが関わっていることも推測された。今後、肝細胞特異的p62レスキューマウスの表現型を比較解析し、p62ノックアウト肝細胞を併用しながら、p62とFFA、lipophagyの関連を探索していく予定である。

研究成果の概要(英文): We generated p62 knockout (p62-KO) mice and demonstrated that these mice developed to simple steatosis in the livers by the obesity induced by hyperphagia. Moreover, we found that p62-KO mice developed to steatohepatitis with severe steatosis, inflammatory and fibrosis in the livers induced by 60% high fat diet (HFD). We supposed the mechanism for the development of steatohepatitis in p62-KO mice fed HFD that p62 influenced free fatty acid (FFA) metabolism and resulted in unbalance between FFA and fatty acyl-CoA in the hepatocytes. Furthermore, deletion of p62 may be related the failure of "lipophagy", important system for lipid and FFA metabolism. We plan to compare between p62-KO and p62 gene rescued mice in hepatocytes, and p62 knockout hepatocytes and WT hepatocytes. And we will research the detail of mechanism for development of NASH and the contribution of p62 focused on the FA metabolism and lipophagy in the near future.

研究分野：消化器内科

キーワード：非アルコール性脂肪性肝炎 p62 脂肪酸代謝

1. 研究開始当初の背景

(1) 肥満者の約 3 割は非アルコール性脂肪性肝疾患 (Nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD) と称される脂肪肝を伴う慢性進行性の肝障害に罹患している。NAFLD の 10-20% には肝硬変、肝癌へ進行する Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) が含まれ、積極的な医療介入が必要である。

(2) 単純性脂肪肝を基に炎症、線維化を来す NASH への進展機序は未解明である。全身の脂肪酸代謝異常による肝細胞への脂肪沈着、脂肪毒性に加え、腸内細菌叢異常、内臓脂肪からの炎症シグナル、小胞体ストレスや酸化ストレスなど肝のみならず全身の多様な因子が関与する「Multiple parallel hits hypothesis」が提唱され支持されている (Hepatology, 2010)。

(3) NASH の発症進展メカニズムを探索するためには良質な動物疾患モデルが必要不可欠である。しかし、従来の NASH 病態動物は、肥満を伴わない、若年時から急激に病変が進展するなど、ヒトの病態とは乖離していた。

(4) 我々は過食肥満を来す p62 遺伝子欠失マウスに高脂肪食を投与すると、比較的短期間 (16 週) で強い肝炎・線維化を伴う NASH を発症することを見出した。このモデルはヒト NASH に類似し、単純性脂肪肝から経時的に NASH を発症し、肝硬変し進行していく。

2. 研究の目的

(1) ヒト NASH に類似する高脂肪食投与 p62 遺伝子欠失マウスを用いて、p62 を介した NASH 発症メカニズムを探索する。

(2) NASH 発症機序における p62 の脂肪酸代謝および小胞体ストレス応答における機能と役割を解析する。

3. 研究の方法

(1) 動物実験: 5 週齢の野生型 (WT) および、p62 遺伝子欠失 (p62-KO) マウスに 60% 高脂肪食 (HFD) を摂餌させ、体重変化を記録した。HFD 摂餌 4, 8, 12, 16 週後のマウスより、血液、肝臓、腸管、内臓脂肪を採取した。対照は通常食摂餌マウスとした。

(2) 肝病理学的評価: 肝組織について HE 染色および Sirius red 染色を行い、脂肪性肝炎の病勢を脂肪化、炎症、線維化の観点より SAF score によって評価した。

(3) 生化学的検討: AST, ALT, triglyceride (TG), LDL cholesterol (Cho), HDL-Cho, non-esterified fatty acid (NEFA) を測定した (オリエンタル酵母へ測定を依頼した)。

(4) 肝の炎症・線維化シグナル活性化: 各種マウスの肝組織から mRNA を抽出し、定量的 PCR で炎症および線維化シグナル (TNF- α , IL-1 β , TGF- β 1, α 1 procollagen) を解析した。

(5) 肝の脂肪酸代謝: 各種マウスの肝組織から mRNA を抽出し、定量的 PCR で肝の脂肪酸代謝に関わる因子 (CD36, FAS, Them2, ACSL1, PPAR α , PPAR γ , MTP, PGC1 α , HTGL,

CPT-1, UCP2) を解析した。

(6) 肝の小胞体ストレス応答シグナル活性化: 各種マウスの肝からタンパクを抽出し、immunoblot で小胞体ストレス応答シグナル (CHOP) を解析した。

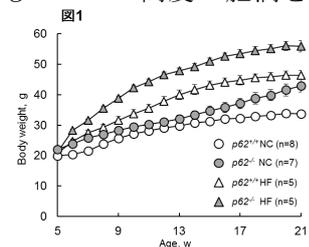
(7) 肝細胞の p62 ノックアウトによる脂肪酸代謝における p62 の機能解析: p62 の脂肪酸代謝における機能を明らかにするために CRISPR/Cas9 システムを用いてマウス肝細胞 Hepa1-6 の p62 をノックアウトした。

(8) 肝細胞特異的 p62 レスキューマウスの作製: p62 遺伝子の第 2 イントロンに、LoxP 配列で挟まれた転写終結シグナルおよび polyA 付加シグナル配列を挿入したノックインマウス (p62^{KI/KI}) を作製する (この p62^{KI/KI} マウスは、全身で p62 遺伝子が欠損している)。次に、肝細胞特異的に p62 の発現をレスキューするために、上記 p62^{KI/KI} マウスを、肝細胞特異的に Cre リコンビナーゼを発現する Albumin-Cre マウスと交配する。これにより生まれる仔は、Cre が発現する肝細胞でのみ LoxP で挟まれた転写終結シグナルおよび polyA 付加シグナルが除去されるため、p62 の発現が肝細胞特異的にレスキューされる。

4. 研究成果

(1) p62-KO マウスは HFD 摂餌により重症の脂肪性肝炎を発症する: p62-KO は HFD 摂餌により WT よりも 高度の肥満を呈した (図 1)。

更に、WT マウスより早期に肝の脂肪化が出現し、それに引き続いて肝小葉の炎症と線維の伸びだ



し・線維化の進行が認められた (図 2)。当初 HFD 摂餌は 24 週間を予定していたが、16 週の時点で p62-KO マウスの一部は偽小葉が完成し、肝硬変像を呈していた。

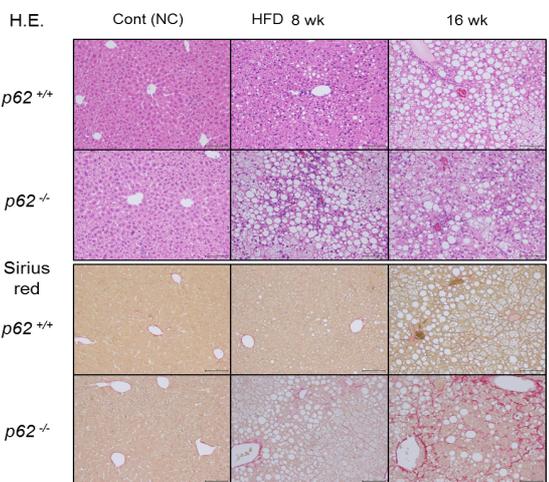
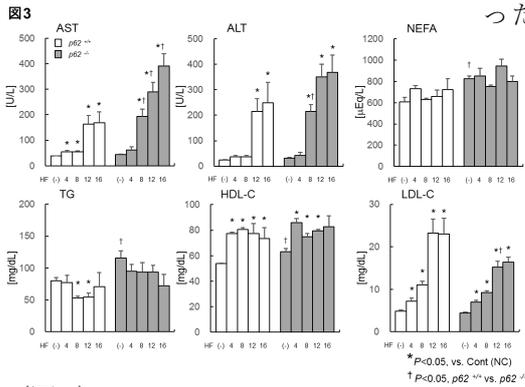


図 2

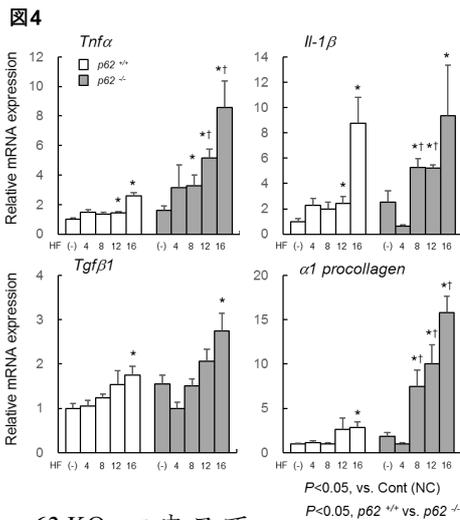
(2) p62-KO マウスは強い肝障害を来す: 血液生化学検査では、p62-KO で WT よりも有意な AST, ALT の上昇を認め、

より強い肝障害が認められた。一方、血中の脂質は、TG, FFA の基礎値は *p62*-KO はで軽度上昇していたものの、HFD 摂餌群では *p62*-KO と WT 群で大きな差は認められなかつた



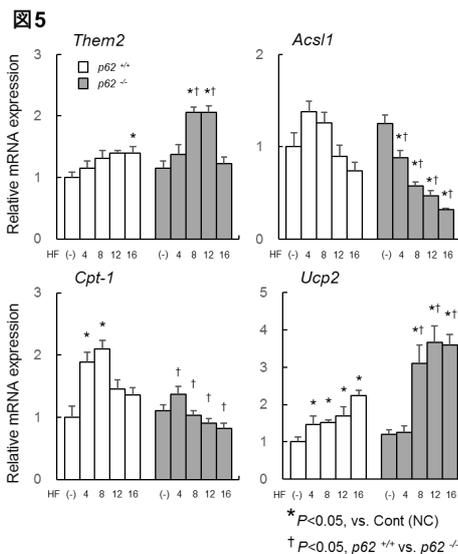
(図 3).

(3) *p62*-KO マウスでは、肝の炎症・線維化シグナルの強い活性化が認められる：HFD 摂餌 *p62*-KO は約 8 週で肝 TNF- α , IL-1 β の mRNA が有意に増加し、経時的に増悪した。線維化シグナルについては、HFD 摂餌 *p62*-KO マウスにおいて軽度の TGF- β 1 発現増加、高度の α 1 procollagen 発現増加が認められた(図 4)。

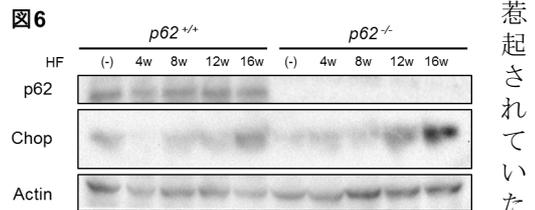


(4) *p62*-KO マウスで FFA と fatty acyl-CoA 代謝の不均衡が惹起される：*p62*-KO マウスでは、肝細胞の FFA の細胞外からの取り込み (CD36)、内因性脂肪酸合成 (FAS)、中性脂肪合成 (PPAR γ)、脂肪融解 (PGC1 α , HTGL)、VLDL 分泌 (MTP) について、WT マウスと mRNA 発現の大きな差は認められなかった。一方、FFA を fatty acyl-CoA へ代謝する *Them2* が *p62*-KO マウスで有意に発現が増加し、逆に fatty acyl-CoA を FFA へ代謝する *ACSL1* の発現が *p62*-KO マウスで有意に発現が低下していた。更に、fatty acyl-CoA をミトコンドリア内へ移送し脂肪酸 β 酸化の原料として供する *CPT-1* の発現も *p62*-KO マウスで有意に発現が低下していた (図 5)。これらの結果は、*p62*-KO マウスでは、FFA と fatty acyl-CoA 代謝の不均衡

が存在することを示唆し、*p62* の欠失が FFA の代謝・合成を阻害している可能性が示唆された。



(5) *p62*-KO マウスでは、強い小胞体ストレス応答シグナル活性化が認められる：HFD 摂餌 *p62*-KO では約 16 週で *CHOP* のタンパク発現増加が認められ、強い小胞体ストレス応答が



(図 6)。今後は、細胞レベルで *p62* 遺伝子発現との関与を検討予定である。

(6) *p62* の脂肪酸代謝における機能：当初は初代培養肝細胞を WT マウスおよび *p62*-KO マウスより分離して比較解析を行う計画であったが、分離を予定した 8 週齢の時点で *p62*-KO では既に全身の炎症が軽度ながら存在し、初代培養肝細胞がその影響を受け *p62* 遺伝子発現の有無を純粋に評価できない可能性があった。このため、マウスの正常肝細胞である Hepa1-6 細胞の *p62* を CRISPR/Cas9 システムを用いてノックアウトし実験に使用することとした (現在作製中)。今後この細胞を用いて *p62* の肝細胞における脂肪酸代謝における役割を解析する予定である。

(7) 肝細胞特異的 *p62* レスキューマウスの作製：全身での *p62* 遺伝子欠損下において、肝

細胞特異的に p62 の発現をレスキューするための *p62^{KO}*-マウスの作製が完了した。現在肝細胞特異的に *Cre* リコンビナーゼを発現する Albumin-Cre マウスと交配している。今後、肝細胞特異的 p62 レスキューマウスを繁殖して HFD を摂餌させ、経時的に肝病理組織像を *p62-KO* マウス、野生型マウスと比較解析する予定である。

以上の研究から、①*p62-KO* マウスに HFD を摂餌させると比較的短期間に高度の脂肪性肝炎を発症した、②この脂肪性肝炎では、高度の肝障害を来し、肝組織における炎症・線維化シグナルの強い活性化が認められた、③脂質代謝のうち、特に FFA の代謝経路に不均衡が認められた、④*p62-KO* マウスでは小胞体ストレス応答も高度であった、という結果を得た。p62 は autophagy に必要な因子であることが既に知られているが、最新の知見では脂肪滴（中性脂肪）を FFA へ分解する“lipophagy”に関与することも示されており、p62 遺伝子欠損が lipophagy 障害を通じて、FFA 代謝に影響を与え、肝脂質蓄積から脂肪性肝炎を悪化させることが推測された。今後、p62 をノックアウトした肝細胞および肝臓特異的 p62 レスキューマウスの表現型を比較解析し、p62 と脂質代謝異常、lipophagy 異常への関連を探求していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 30 件)

- (1) 奈良坂俊明, 坪 大輔, 溝上裕士 留置スネアによる大腸憩室出血に結紮止血術 臨床消化器内科 33(3):326-350, 2018. (査読有)
- (2) 正田純一 性差による臨床像の差—胆石症—胆と膵 2018, 印刷中. (査読有)
- (3) Akiyama K, Warabi E, Okada K, Yanagawa T, Ishii T, Kose K, Tokushige K, Ishige K, Mizokami Y, Yamagata K, Ariizumi S, Yamamoto M, Shoda J. Deletion of both p62 and Nrf2 spontaneously results in the development of nonalcoholic steatohepatitis. *Exp Anim.*2018, *in press*. (査読有)
- (4) Ishii T, Warabi E, Mann GE. Circadian control of p75 neurotrophin receptor leads to alternate activation of Nrf2 and c-Rel to reset energy metabolism in astrocytes via brain-derived neurotrophic factor. *Free Radic Biol Med.*2018, *in press*. (査読有)
- (5) Omori T, Uchida F, Oh S, So R, Tsujimoto T, Yanagawa T, Sakai S, Shoda J, Tanaka K, Bukawa H.: Exercise habitation is effective for improvement of periodontal disease status: a prospective intervention study. *Ther Clin Risk Manag* 14: 565-74, 2018. (査読有)
- (6) 溝上裕士 酸関連疾患の進歩 薬物性消化器傷害の現況 消化器・肝臓内科 2(4):385-390, 2017. (査読有)
- (7) 山田 武, 金子 剛, 溝上裕士 象徴炎症性病変を見直すII. 各論 (9) Collagenous sprue の特徴と内視鏡所見 *INTESTINE*21(6):548-553, 2017. (査読有)
- (8) 溝上裕士 消化管出血に対する診療—JGES ガイドラインをふまえて— 臨床消化器内科 32(3):259-261, 2017. (査読有)
- (9) 溝上裕士 胃・十二指腸潰瘍の治療と栄養管理のポイント *Nutrition Care* (1882-3343)10(2):112-115, 2017. (査読有)
- (10) Mizokami Y, Oda K, Funao N, Nishimura A, Soen S, Kawai T, Ashida K, Sugano K. Vonoprazan prevents ulcer recurrence during long-term NSAID therapy: randomised, lansoprazole-controlled non-inferiority and single-blind extension study. *Gut.*2017, *in press*. (査読有)
- (11) Kawai T, Oda K, Funao N, Nishimura A, Matsumoto Y, Mizokami Y, Ashida K, Sugano K. Vonoprazan prevents low-dose aspirin-associated ulcer recurrence: randomized phase 3 study. *Gut.*2017, *in press*. (査読有)
- (12) Akutsu D, Suzuki H, Narasaka T, Terasaki M, Kaneko T, Matsui H, Mizokami Y, Hyodo I. Waterjet submucosal dissection of porcine esophagus with the HybridKnife and ERBEJET 2 system: a pilot study. *Endosc Int Open.*5(1):E30-E34, 2017. (査読有)
- (13) Oh S, Komine S, Warabi E, Akiyama K, Ishii A, Ishige K, Mizokami Y, Kuga K, Horie M, Miwa Y, Iwawaki T, Yamamoto M, Shoda J. Nuclear factor (erythroid derived 2)-like 2 activation increases exercise endurance capacity via redox modulation in skeletal muscles. *Sci Rep.*7(1):12902, 2017. (査読有)
- (14) Komine S, Akiyama K, Warabi E, Oh S, Kuga K, Ishige K, Togahi S, Yanagawa T, Shoda J. Exercise training enhances in vivo clearance of endotoxin and attenuates inflammatory responses by potentiating Kupffer cell phagocytosis. *Sci Rep.*7(1):11977, 2017. (査読有)
- (15) Shida T, Akiyama K, Oh S, Sawai A, Isobe T, Okamoto Y, Ishige K, Mizokami Y, Yamagata K, Onizawa K, Tanaka H, Iijima H, Shoda J. Skeletal muscle mass to visceral fat area ratio is an important determinant affecting hepatic conditions of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol.*53(4):535-547, 2017. (査読有)
- (16) Oh S, So R, Shida T, Matsuo T, Kim B, Akiyama K, Isobe T, Okamoto Y, Tanaka K, Shoda J. High-intensity aerobic exercise improves both hepatic fat content and stiffness in sedentary obese men with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled study. *Sci Rep.*7,

- 43029, 2017. (査読有)
- (17) 溝上裕士 薬物性消化管傷害の現況 日本ヘリコバクター学会誌, 24-29, 2017. (査読有)
- (18) 岩本淳一, 溝上裕士 陥凹を呈する病変上皮性・非腫瘍性 NSAIDs 潰瘍 消化器内視鏡 28(8):1270-1271, 2016. (査読有)
- (19) 溝上裕士, 奈良坂俊明, 鈴木英雄, 金子剛 消化器非腫瘍性疾患ガイドラインのポイント 消化性潰瘍 成人病と生活習慣病 46(9):1094-1099, 2016. (査読有)
- (20) 奈良坂俊明, 坪 大輔, 鈴木英雄, 溝上裕士 当院におけるダビガトラン起因性食道粘膜障害の検討 潰瘍 43:108-111, 2016. (査読有)
- (21) Tazuma S, Unno M, Igarachi Y, Inui K, Uchiyama K, Kai M, Tsuyuguchi T, Maguchi H, Mori T, Yamaguchi K, Ryozaawa S, Nimura Y, Fujita N, Kubota K, Shoda J, Tabata M, Mine T, Sugano K, Watanabe M, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2016. J Gastroenterol.52(3):276-300, 2017. (査読有)
- (22) Shoda J, Matsuda A, Shida T, Yamamoto M, Nagino M, Tsuyuguchi T, Yasaka T, Tazuma S, Uchiyama K, Unno M, Ohkohchi N, Nakanuma Y, Kuno A, Narimatsu H. Wisteria floribunda Agglutinin-Sialylated Mucin Core Polypeptide 1 is a Sensitive Biomarker for Biliary Tract Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Multicenter Study. J Gastroenterology.52(2), 218-228, 2017. (査読有)
- (23) Akutsu D, Mizokami Y, Suzuki H, Teratani M, Narasaka T, Kaneko T, Matsui H, Enomoto T, Sato T, Hyodo I. A rare case of colonic leiomyosarcoma in association with ulcerative colitis. Intern Med.55(19):2799-2803, 2016. (査読有)
- (24) Satoh K, Yoshino J, Akamatsu T, Itoh T, Kato M, Kamada T, Takagi A, Chiba T, Nomura S, Mizokami Y, Murakami K, Sakamoto C, Hiraishi H, Ichinose M, Uemura N, Goto H, Joh T, Miwa H, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. J Gastroenterol 51(3):177-194, 2016. (査読有)
- (25) Okada K, LeClair KB, Zhang Y, Li Y, Ozdemir C, Krisko TI, Hagen SJ, Betensky RA, Banks AS, Cohen DE. Thioesterase superfamily member 1 suppresses cold thermogenesis by limiting the oxidation of lipid droplet-derived fatty acids in brown adipose tissue. Mol Metab.5(5); 340-51, 2016. (査読有)
- (26) Ito S, Kimura S, Warabi E, Kawachi Y, Yamatoji M, Uchida F, Ishibashi-Kanno N, Yamagata K, Hasegawa S, Shoda J, Tabuchi K, Sakai S, Bukawa H, Sekido M, Yanagawa T. p62 modulates the intrinsic signaling of UVB-induced apoptosis. J Dermatol Sci.83, 226-33, 2016. (査読有)
- (27) Yamaguchi T, Yokoyama Y, Ebata T, Matsuda A, Kuno A, Ikehara Y, Narimatsu H, Shoda J, Nagino M. Verification of WFA-sialylated MUC1 as a sensitive biliary biomarker for human biliary tract cancer. Anal Sug Oncol.23, 671-7, 2016. (査読有)
- (28) Watanabe Y, Honda S, Konishi A, Arakawa S, Murohashi M, Yamaguchi H, Torii S, Tanabe M, Tanaka S, Warabi E, Shimizu S. Autophagy controls centrosome number by degrading Cep63. Nat Commun.7:13508, 2016. (査読有)
- (29) Ohbuchi K, Mori Y, Ogawa K, Warabi E, Yamamoto M, Hirokawa T. Detailed analysis of the binding mode of vanilloids to transient receptor potential vanilloid type I (TRPV1) by a mutational and computational study. PLoS One.11(9):e162543, 2016. (査読有)
- (30) Ohbuchi K, Miyagi C, Suzuki Y, Mizuhara Y, Mizuno K, Omiya Y, Yamamoto M, Warabi E, Sudo Y, Yokoyama A, Miyako K, Hirokawa T, Uezono Y. Ignavine: a novel allosteric modulator of the μ opioid receptor. Sci Rep.6:31748, 2016. (査読有)
- [学会発表] (計 16 件)
- (1) 溝上裕士 薬物性消化管傷害の現況. 第 14 回日本消化管学会総会. 2018 年 2 月 9 日, 東京.
- (2) Kobayashi K, Narasaka T, Akutsu D, Nishi M, Wakayama M, Hiroshima Y, Endo S, Mamiya T, Hirai S, Ikezawa K, Ishida M, Mirose M, Yamada T, Suzuki H, Kaneko T, Mizokami Y, Hyodo I. Newly developed endoscopic detachable snare ligation therapy for colonic diverticular hemorrhage: A multicenter phase II trial. 25th UEG Week, October 31, 2017, Barcelona, Spain.
- (3) 秋山健太郎, 蕨 栄治, 正田純一. NASH 自然発症マウスにおける腸内細菌叢と腸管上皮バリア機能の異常. 第 21 回日本肝臓学会総会. 2017 年 10 月 12 日~2017 年 10 月 15 日, 福岡.
- (4) 坪 大輔, 奈良坂俊明, 小林克誠, 松田健二, 溝上裕士. 大腸憩室出血に対する緊急内視鏡検査の有用性の検討. 第 104 回日本消化器内視鏡学会関東支部例会, 2017 年 6 月 10 日, 東京.
- (5) Mizokami Y, Kaneko T, Narasaka T, Akutsu D, Suzuki H. L-menthol spray improve the observation ability of stomach on transnasal endoscopy. DDW2017ASGE, May 9, 2017, Chicago, USA.
- (6) 奈良坂俊明, 坪 大輔, 溝上裕士. 抗凝

- 固薬による剥離性食道炎の検討. 第 103 回日本消化器病学会総会. 2017 年 4 月 20 日～2017 年 4 月 22 日, 東京.
- (7) 志田隆史, 押田夏海, 秋山健太郎, 呉 世昶, 磯辺智範, 岡本嘉一, 正田純一. 体組成異常が非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の肝病態に及ぼす影響. 第 103 回日本消化器病学会総会. 2017 年 4 月 20 日～2017 年 4 月 22 日, 東京.
- (8) 内田優一, 長谷川直之, 石毛和紀, 福田邦明, 奈良坂俊明, 金子 剛, 安部井誠人, 溝上裕土, 兵頭一之介. 内視鏡的経胃ドレナージ・経乳頭ドレナージ、経皮的ドレナージを組み合わせた治療が有用であった慢性膵炎後膵仮性嚢胞の一例. 第 103 回日本消化器内視鏡学会関東支部会. 2016 年 12 月 17 日～2016 年 12 月 18 日, 東京.
- (9) 野中遥奈, 田島大樹, 廣瀬 優, 山浦正道, 菅沼大輔, 佐藤雅志, 内田優一, 山田武史, 山本祥之, 長谷川直之, 石毛和紀, 金子 剛, 鈴木英雄, 奈良坂俊明, 福田邦明, 安部井誠人, 兵頭一之介, 溝上裕土. ダビガトランによる剥離性食道炎を伴った食道表在癌の 1 例. 第 103 回日本消化器内視鏡学会関東支部会. 2016 年 12 月 17 日～2016 年 12 月 18 日, 東京.
- (10) 高木薫子, 長谷川直之, 新里悠輔, 山浦正道, 小松義希, 俣野大介, 岩井健太郎, 江南ちあき, 石毛和紀, 福田邦明, 奈良坂俊明, 金子 剛, 安部井誠人, 溝上裕土, 兵頭一之介. 陽子線による放射線性十二指腸炎からの出血に対してアルゴンプラズマ凝固法(APC)が有用であった一例. 第 102 回日本消化器内視鏡学会関東支部会. 2016 年 12 月 17 日～2016 年 12 月 18 日, 東京.
- (11) Narasaka T, Mizokami Y. Characteristics of exfoliative esophagitis associated with patients taking antithrombotic drugs. APDW, Nov 5, 2016, Kobe, Japan.
- (12) 奈良坂俊明, 溝上裕土, 俣野大介, 岩井健太郎, 江南ちあき, 寺崎正彦, 坪 大輔, 長谷川直之, 石毛和紀, 金子 剛, 鈴木英雄, 福田邦明, 松井裕史, 兵頭一之介. 抗凝固薬による薬剤性食道炎の検討. 第 92 回日本消化器内視鏡学会総会. 2016 年 11 月 03 日～2016 年 11 月 06 日, 神戸.
- (13) Akutsu D, Suzuki H, Narasaka T, Terasaki M, Kaneko T, Matsui H, Mizokami Y, Hyodo I. Waterjet submucosal dissection of porcine esophagus with the hybridknife and ERBEJET 2 system. 24th UEG Week, October 19, 2016, Vienna, Austria.
- (14) 奈良坂俊明, 石毛和紀, 長谷川直之, 坪 大輔, 溝上裕土. 安全で確実な内視鏡診療のためのリスクマネジメント 当院における内視鏡リスクマネジメント. 第 102 回日本消化器内視鏡学会関東支部会. 2016 年 06 月 11 日～2016 年 06 月 12 日, 東京.
- (15) 溝上裕土, 奈良坂俊明, 鈴木英雄. 経鼻内視鏡におけるトメントール製剤の有用性についての検討. 第 91 回日本消化器内視鏡学会総会. 2016 年 5 月 13 日, 東京.
- (16) 奈良坂俊明, 溝上裕土, 金子 剛. 薬剤性消化管障害の現状と対策 当院における抗血栓薬起因性食道炎の検討. 第 102 回日本消化器病学会総会. 2016 年 4 月 23 日, 東京.
- [図書] (計 8 件)
- (1) 正田純一 中山書店 消化器診療マニュアル: 胆石の形成機序, 印刷中.
- (2) 奈良坂俊明, 坪 大輔, 溝上裕土 メディカルビュー社 腹部救急疾患の画像診断とインターベンション 大腸憩室出血に対する止血術. 2018.
- (3) 溝上裕土, 鈴木英雄, 奈良坂俊明, 金子剛 メディカルビュー社 診療ガイドライン UP-TO-DATE 2018-2019, 2018.
- (4) 正田純一 中山書店 膵・胆道疾患診療の最前線: 胆石の形成機序 80-83, 2018.
- (5) 溝上裕土, 奈良坂俊明, 榊 信廣 日本医事新報社 ピロリ菌除菌治療パーフェクトガイド第2版 5. 潰瘍であればすべて除菌治療が必要か?, 2017.
- (6) 鈴木英雄, 溝上裕土 南江堂 日本消化器病学会関連研究会 慢性便秘の診断・治療研究会, 2017.
- (7) 金子 剛, 溝上裕土 日本医事新報社 私の治療 2017-2018 年度版, 2017.
- (8) Shoda J, Warabi E, Okada K, Yamamoto M. Springer New Horizon of Herbal Medicines. 207-224, 2016.
- [その他]
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
溝上 裕土 (MIZOKAMI, Yuji)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号: 70268556
- (2) 研究分担者
正田 純一 (SHODA Junichi)
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号: 90241827
- 蔵 栄治 (WARABI Eiji)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号: 70396612
- 岡田 浩介 (OKADA Kosuke)
筑波大学・附属病院・病院講師
研究者番号: 80757526