

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09411

研究課題名(和文) Metシグナルを介したNASHの抗体医薬療法の開発

研究課題名(英文) Establishment of antibody drug on non-alcoholic steatohepatitis through Met signaling.

研究代表者

高原 照美 (Takahara, Terumi)

富山大学・医学部・教授

研究者番号：60240777

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではMet作動性特異抗体を用いてNASHの治療を新規に開発することを目的とした。STAMマウスを用いたNASHモデルでMet作動性抗体を投与したところ血糖値、脂肪肝は対照群と有意差はなく、ラ氏島の機能が廃絶されたSTAMマウスは本研究には不適であった。一方dbdbマウスでは血糖値の低下、脂肪肝の改善が見られた。さらに肝硬変の肝切除モデルではMet作動性抗体投与群で著明な線維化・炎症の改善、肝再生の促進を認め、その効果は持続した。Met作動性抗体はHGFが持つ多彩な作用のうちでも、特に抗線維化、抗炎症が強くNASHのみならず幅広い再生医療に有効である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

dbdbマウスではMet作動性抗体を投与したところ血糖値、脂肪肝の改善を認めることからMet作動性抗体はNASH治療に有効と考えられる。一方で肝硬変の肝切除モデルでは抗体投与群で著明な線維化・炎症の改善、肝再生の促進を認め、その効果は長く持続した。Met作動性抗体は抗体医薬としての安定性を示し、HGFが持つ多彩な作用を考えると、NASHのみならず幅広い組織修復・再生療法に有効である。

研究成果の概要(英文)：HGF receptor Met makes a hybrid with insulin receptor and acts as a regulator for insulin sensitivity in the liver. The present study tried to establish new antibody drug therapy for NASH using Met-activating antibody. Treatment with Met-activating antibody on STAM mice (NASH model) did not show the significant decreased blood sugar or fatty liver, compared with control. However, treatment with Met-activating antibody on hepatectomized cirrhotic liver showed significant recovery of fibrosis, inflammation and regeneration and this effects continued for long period. Met-activating antibody can be used as an antibody drug for organ regeneration.

研究分野：消化器病学

キーワード：HGF Met 抗体医薬 NASH 再生医療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年増加する非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) を含む非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は、生活習慣病を背景としたメタボリック症候群の肝における表現型として知られ、その発症の初期段階からインスリン抵抗性が存在する。これまで NASH 発症機序の研究や治療法の開発は、抗線維化作用をはじめとした抗酸化作用、抗炎症作用をターゲットとした治療法が多く報告されてきたが、現在まで NASH の病態の 1st hit, 2nd hit 全体をターゲットとした確立した治療法はいまだ存在しない。本研究では、インスリン抵抗性改善作用を含む肝細胞増殖因子 (HGF) の多彩な機能に注目した。HGF は肝細胞増殖、細胞遊走、抗アポトーシス、抗炎症、抗線維化など多彩な機能を有するサイトカインであるが、その受容体である Met は肝細胞のインスリン受容体 INSR とハイブリッド複合体を形成することによって、肝細胞での糖の取り込みを促進し、肝細胞での糖新生を抑制することが報告されている (Nature Medicine 2011)。つまり HGF-Met シグナルは肝臓のインスリン刺激に重要な役割を果たしインスリン抵抗性を規定する。

我々は以前から HGF に着目し、肝再生因子としての有効性を報告してきた (Xue et al. Gut, 2002, 2003, Takahara et al. Hepatology, 2008)。しかし HGF の半減期は 3 - 5 分と非常に短時間であり、組織浸透性も低い。一方 Met 受容体は活性化させると速やかにシグナル伝達され非常に安定である。共同研究者である Michieli P らはヒト型 Met 特異抗体を多種類作製し、agonistic な Met 作動性抗体の中から、HGF の機能をすべて持ち力価の高い抗体の選別に成功した (J Clin Invest 2014;124:3172-3186, Scientific Reports 2016;6:31621, Molecular Oncology 2016;10:938-948)。この Met 作動性抗体は、ヒト型抗体としてラマ (ラクダの 1 種) で作製されたが、最大の特徴は抗体活性の半減期が 3-7 日間と長時間であり、Met が発現するすべての臓器に作用する。また、マウス型抗体も作製しており、マウスに反復投与してもアレルギー症状を有さないことが確認され、抗体医薬としての可能性を確認した。

2. 研究の目的

本研究の最終目標は、NASH に対して Met 作動性特異抗体を用いた抗体医薬の新規治療法を確立することである。

1) NASH 患者の Met シグナルを検証する。

NASH 患者の血中 HGF、インスリン値、肝組織中の Met と INSR の発現とリン酸化の有無、肝組織像を検討し、NASH におけるインスリン抵抗性、糖代謝、脂肪化と Met シグナルの関連性を解析する。また、対照として健常人およびウイルス性慢性肝疾患患者と比較する。

2) NASH モデルを用いて Met 作動性特異抗体の有効性を検討する。

in vitro: NASH マウスモデルから分離した肝細胞を用いて、HGF のインスリンシグナルを解析するとともに、Met 作動性抗体を作用させ同様の作用の有無を検証する。

in vivo: NASH マウスモデルに、Met 作動性抗体を投与することにより、インスリン抵抗性や肝組織像の解析、生化学的検討を行い NASH における Met 作動性抗体の有効性を解析し、同時に抗体の至適投与法を検討する。

3) 治験を見据えた検討

治療レジメンを意識しながら抗体医薬としての最適化を繰り返す。その結果から、Chemistry, Manufacturing and Control (CMC) 研究へ橋渡しする。

3. 研究の方法

1) NASH 患者の HGF-Met シグナルを検証

倫理審査の承認を得たうえで、NASH 患者を病期別に分類し、血清 HGF (ELISA)、インスリン値の測定、脂質の生化学検査、OGTT 検査を施行する。また NASH 患者の肝生検材料を用い

て、Western blot で組織中のINSR, Metのリン酸化の解析を行う。また糖新生の律速酵素であるPEPCK1, G6Pase, 糖取り込みに働くGLUT2の遺伝子発現を解析し、NASH患者のインスリン感受性とMetシグナルの相関を検討する。対照として健常人、ウイルス肝炎患者も同時に検討する。

2) NASHモデルの作成とMet作動性特異抗体を用いた解析

NASHモデルマウスの肝細胞を用いたin vitroの解析

インスリン抵抗性を有するNASHモデルとしてSTAM マウス (Hepatology 2012) とメラノコルチン4型受容体欠損マウス (Am J Pathol 2011) を使用する。マウスから初代肝細胞を採取、培養する。培養系に、HGF もしくはMet作動性抗体を添加して、糖代謝、脂質代謝を検討する。具体的には、細胞内のMetのリン酸化、INSRリン酸化の確認、Akt, FoxO1のリン酸化の確認、PEPCK1, G6Pase, GLUT2の発現を解析する。脂肪代謝の解析として、CD36, Acyl CoA Oxidaseの発現を検討する。また、抗酸化作用の確認として4HNE活性, H2DCFDA取り込みを解析する。

一方、Met作動性抗体がHGFの機能をすべて持つか検討するために、BrdU取り込み能で細胞増殖能を、また抗アポトーシスを生化学的に解析する。Met活性化抗体は、共同研究者からすでに入手しており構造解析も終了している。

NASHモデルマウスを用いたin vivo の解析

NASHモデルとしてSTAM マウス、メラノコルチン4型受容体欠損マウスに高カロリー-高脂肪食を投与して作製する。いずれもインスリン抵抗性を示し、12週でNASH, 16週で肝硬変、20週で肝細胞癌を合併するモデルである。本研究では16週まで観察する。8週目から週2回、Met作動性抗体を腹腔内投与する。投与する抗体量は1mg/kgBW, 10mg/kgBWの2種類とする。

病理学的検討として、HE染色のほか脂肪化 (Oil Red O, TBARS)、肝細胞分裂像、TUNEL染色、マクロファージの浸潤 (F4/80, Mincle, Ly6C, CCR2)、線維化 (Sirius-red, α SMA) を解析する。さらに遺伝子発現としてサイトカイン・ケモカイン (TNF- α , IL-1 β , MCP-1, CCR-2)、線維化関連遺伝子 (Col α 1(I), TGF- β , TIMP-1) を検討する。

また、NASH 進展に關与するインフラソーム活性化は、NLRP3, NLRP1, ASC, AIMS, Caspase-1をWestern blotで発現を検討する。またこれら因子は遺伝子発現を検討する。

3) 臨床への橋渡し

治療レジメンを意識しながら抗体医薬としての安全性、至適投与量の最適化を繰り返す。Chemistry, Manufacturing and Control (CMC) 研究へ橋渡しする。

4. 研究成果

1) NASH患者を対象にした臨床研究は、症例数が十分でなかったため当初予定していた解析をすべて遂行には至らなかった。NASH患者は早朝空腹時の高インスリン血症、HOMA-Rの上昇が認められたが、高インスリン血症は肝臓でのインスリンクリアランスが低下していることも關与すると考えられた。またアディポカインの解析ではレプチン, TNF-a, MCP-1の上昇、アディポネクチンの低下がみられ、発現バランスの破綻が炎症、線維化を助長してNASH発症に至ることが示された。

2) NASHモデルの作成とMet作動性特異抗体を用いた解析

NASHモデルはSTAMマウスに高カロリー、高脂肪食を5週間投与することで作成した。このモデルを用いてMet作動性特異抗体投与群と対照群に分けて週2回の抗体投与を行って解析した。さらに同マウスをさらに3週間通常食に戻して抗体投与を継続した。その結果、STAMモデルマウ

スでNASHが確認された。抗体投与群では対照群に比較して著明に肝重量は増加した。中性脂肪は抗体投与群で低下を認めたが血糖値に有意差を認めなかった。通常食に移行した後も肝重量はMet作動性抗体投与群で著明な増加を認めたが血糖値には有意差を認めなかった。上記の結果からSTAM モデルはラ氏島の機能が早期から消失した極端なモデルであり本研究には不適と結論づけられた。しかし肝重量が抗体投与群で著明に増加していることからHGFのもつ肝細胞増殖機能が確認された。そこで、Met 作動性抗体の有用性を証明するため、他のモデルを用いて検討することとした。

3) 肥満糖尿病マウス (dbdb マウス) におけるMet作動性特異抗体を用いた解析

共同研究者らによって上記を施行した。抗体投与群では対照群に比較して、有意に血糖値の低下、脂肪肝の改善、生化学検査の改善を認め、またインスリンシグナルの活性化を確認した。さらに膵臓の病理組織ではラ氏島の増殖が確認された。

4) 肝硬変の肝再生モデルの作成とMet作動性特異抗体を用いた解析

肝硬変は四塩化炭素を9週間投与して作成した。この肝硬変マウスを用いて、2/3肝切除を行い、肝硬変の肝再生モデルを作成した。Met作動性抗体は肝切除2日前から週2回、2週間投与し、肝切除後28日まで経時的に観察した。その結果、抗体投与群では肝切除後の肝/体重比の増加、アルブミン値、PCNA陽性細胞の著明な増加がみられた。この効果は抗体投与終了後14日目の肝切除後28日目においても認められた。肝組織中のp-ERKの発現も抗体投与群で術後28日目においても亢進しており、肝細胞増殖機能が持続して誘導されていた。線維化改善効果も抗体投与群で強くみとめられ、肝線維化に関連するdesmin, α -SMAの発現やPDGF, TGF- β の発現も抑制されていた。さらにCD68 陽性細胞F4/80 陽性細胞の減少とともにTNF- α , IL-1 β の発現抑制もみられ、インフラマゾームを含む抗炎症作用に伴って抗線維化作用が起こることが確認され、組織修復、再生療法の有効なツールであることが改めて確認された。また抗体は最終投与後2週間の時点でも効果は持続しており、抗体医薬としての安定性を確認しえた。

5) 今後の見通し

Met 作動性抗体の多彩な作用を考えると、さまざまな疾患にたいする臨床応用が考案される。臨床応用に向けて現在さらなる安全性の確認中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 31件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Tajiri K, Futsukaichi Y, Kobayashi S, Nagata K, Yasumura S, Takahara T, Minemura M, Yasuda I.	4. 巻 26
2. 論文標題 L-Carnitine for the Treatment of Overt Hepatic Encephalopathy in Patients with Advanced Liver Cirrhosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Onco Targets Ther.	6. 最初と最後の頁 2205-2214
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/OTT.S191741.	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 Li S, Fujino M, Takahara T, Li XK.	4. 巻 52
2. 論文標題 Protective role of heme oxygenase-1 in fatty liver ischemia-reperfusion injury.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Med Mol Morphol.	6. 最初と最後の頁 61-72
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00795-018-0205-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 Dai Y, Yi K, Shimada K, Ren K, Wang Z, Terayama H, Li Xiao K, Yi SQ.	4. 巻 95
2. 論文標題 Anatomy of the coronary arteries in fetal pigs: comparison with human anatomy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anat Sci Int.	6. 最初と最後の頁 265-276
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12565-019-00516-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 Wang PP, Zhao MY, Chen ZH, Wu GJ, Fujino M, Chen Zhang C, Zhou WJ, Zhao MW, Hirano S, Li Xiao K, Zhao LL.	4. 巻 -
2. 論文標題 Hydrogen gas attenuates hypoxic-ischemic brain injury via regulation of the MAPK/ H0-1/PGC-1 pathway in neonatal rats.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oxid Med Cell Longev.	6. 最初と最後の頁 6978784
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2020/6978784.	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 Wang J, Liu C, Que W, Fujino M, Tong G, Yan H, Li Xiao K.	4. 巻 137
2. 論文標題 Immunomodulatory effects of Salvianolic acid B in a spontaneous abortion mouse model.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Reprod Immunol.	6. 最初と最後の頁 103075
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1016/j.jri.2019.103075	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 Liu C, Fujino M, Zhu S, Isaka Y, Ito H, Takahashi K, Nakajima M, Tanaka T, Zhu P, Li Xiao K.	4. 巻 9
2. 論文標題 5-ALA/SFC enhances HO-1 expression through the MAPK/Nrf2 antioxidant pathway and attenuates murine tubular epithelial cell apoptosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio.	6. 最初と最後の頁 1928-1938
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.12729.	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 Liu C, Zhu P, Fujino M, Zhu S, Ito H, Takahashi K, Nakajima M, Tanaka T, Zhuang J, Li Xiao K.	4. 巻 43
2. 論文標題 5-ALA/SFC attenuated binge alcohol-induced gut leakiness and inflammatory liver disease in HIV transgenic rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Alcohol Clin Exp Res.	6. 最初と最後の頁 1651-1661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1111/acer.14117	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 Liu NB, Wu M, Chen C, Fujino M, Huang JS, Zhu P, Li Xiao K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Novel Molecular Targets Participating in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury and Cardioprotection.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cardiol Res Pract.	6. 最初と最後の頁 6935147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/6935147.	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 Wang J, Liu C, Fujino M, Tong G, Zhang Q, Li Xiao K, Yan H.	4. 巻 19
2. 論文標題 Stem cells as a resource for treatment infertility-related diseases.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Curr Mol Med.	6. 最初と最後の頁 539-546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1566524019666190709172636	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 Wu G, Chen Z, Wang P, Zhao M, Fujino M, Zhang C, Zhou W, Hirano SI, Li Xiao K, Zhao L.	4. 巻 244
2. 論文標題 Hydrogen inhalation protects hypoxic-ischemic brain damage by attenuating inflammation and apoptosis in neonatal rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Exp Biol Med.	6. 最初と最後の頁 1017-1027
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1177/1535370219855399	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 Zhao J, Yang XC, Fujino M, Ichimura N, Que WT, Li Xiao K, Takahara S.	4. 巻 55
2. 論文標題 Salvianolic acid B ameliorates liver injury in a murine aGvHD model by decreasing inflammatory responses via upregulation of HO-1.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Transpl Immunol.	6. 最初と最後の頁 101203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1016/j.trim.2019.03.002	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 Wang Y, Zenkoh J, Gerelchuluun A, Sun L, Cai S, Li Xiao K, Tsuboi K.	4. 巻 103
2. 論文標題 Administration of Dendritic Cells and Anti-PD-1 Antibody Converts X-ray Irradiated Tumors Into Effective In situ Vaccines.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncol Biol Phys.	6. 最初と最後の頁 958-969
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1016/j.ijrobp.2018.11.019	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 Toyama S, Migita O, Fujino M, Kunieda T, Kosuga M, Fukuhara Y, Nagahara Y, Li Xiao K. Okuyama T.	4. 巻 261
2. 論文標題 New treatment method for mucopolysaccharidosis type VI by liver transplantation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatr Int.	6. 最初と最後の頁 180-189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1111/ped.13751	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 Uto K, Sakamoto S, Que WT, Shimata K, Hashimoto S, Sakisaka M, Narita Y, Daiki Y, Zhong L, Yoshihiro K, Kurokawa R, Li Xiao K, Inomata Y, Hibi T	4. 巻 19
2. 論文標題 Hydrogen rich solution attenuates cold ischemia-reperfusion injury in rat liver transplantation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12876-019-0939-7.	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 Liu C, Zhu P, Fujino M, Isaka Y, Ito H, Takahashi K, Nakajima M, Tanaka T, Zhuang J, Li Xiao K.	4. 巻 508
2. 論文標題 5-aminolaevulinic acid (ALA), enhances heme oxygenase (HO)-1 expression and attenuates tubulointerstitial fibrosis and renal apoptosis in chronic cyclosporine nephropathy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 583-589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.11.175	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 Zhao J, Yang XC, Fujino M, Ichimaru N, Que W, Li XK, Takahara S	4. 巻 4
2. 論文標題 Salvianolic acid B ameliorates liver injury in a murine aGvHD model by decreasing inflammatory responses via upregulation of HO-1.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Transpl Immunol.	6. 最初と最後の頁 30153-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.trim.2019.03.002	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 Toyama S, Migita O, Fujino M, Kunieda T, Kosuga M, Fukuhara Y, Nagahara Y, Li XK, Okuyama T.	4. 巻 261
2. 論文標題 Liver transplantation: New treatment for mucopolysaccharidosis type VI in rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatr Int	6. 最初と最後の頁 180-189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.13751	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 Uto K, Sakamoto S, Que W, Shimata K, Hashimoto S, Sakisaka M, Narita Y, Yoshii D, Zhong L, Komohara Y, Li XK, Inomata Y, Hibi T	4. 巻 19
2. 論文標題 Hydrogen-rich solution attenuates cold ischemia-reperfusion injury in rat liver transplantation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 25-25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12876-019-0939-7.	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 Liu C, Zhu P, Fujino M, Isaka Y, Ito H, Takahashi K, Nakajima M, Tanaka T, Zhuang J, Li XK	4. 巻 508
2. 論文標題 5-aminolaevulinic acid (ALA), enhances heme oxygenase (HO)-1 expression and attenuates tubulointerstitial fibrosis and renal apoptosis in chronic cyclosporine nephropathy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 583-589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.11.175.	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 Tajiri K, Futsukaichi Y, Kobayashi S, Nagata K, Yasumura S, Takahara T, Minemura M, Yasuda I.	4. 巻 12
2. 論文標題 Efficacy of on-demand intrahepatic arterial therapy in combination with sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Onco Targets Ther.	6. 最初と最後の頁 2205-2214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/OTT.S191741	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 Tajiri K, Futsukaichi Y, Kobayashi S, Yasumura S, Takahara T, Minemura M, Sugiyama T.	4. 巻 64
2. 論文標題 L-Carnitine for the Treatment of Overt Hepatic Encephalopathy in Patients with Advanced Liver Cirrhosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Nutr Sci Vitaminol	6. 最初と最後の頁 321-328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3177/jnsv.64.321	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 Futsukaichi Y, Tajiri K, Kobayashi S, Nagata K, Yasumura S, Takahara T, Minemura M, Yasuda I.	4. 巻 12
2. 論文標題 Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma successfully treated with sorafenib: case report and review of the literature.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 128-134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-018-0918-5.	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 Tajiri K, Tokimitsu Y, Ito H, Atarashi Y, Kawai K, Minemura M, Yasumura S, Takahara T, Shimizu Y, Sugiyama T.	4. 巻 36
2. 論文標題 Survival Benefit of Tolvaptan for Refractory Ascites in Patients with Advanced Cirrhosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Dig Dis	6. 最初と最後の頁 314-321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000489258	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 Liu C, Yang X, Zhu P, Fujino M, Ito H, Takahashi K, Nakajima M, Tanaka T, Wang J, Zhuang J, Zou H, Li XK.	4. 巻 10
2. 論文標題 Combination of 5-aminolevulinic acid and iron prevents skin fibrosis in murine sclerodermatous graft-versus-host disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Exp Dermatol.	6. 最初と最後の頁 1104-1111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/exd.13730	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 Li S, Fujino M, Ichimaru N, Kurokawa R, Hirano S, Mou L, Takahara S, Takahara T, Li XK.	4. 巻 8
2. 論文標題 Molecular hydrogen protects against ischemia-reperfusion injury in a mouse fatty liver model via regulating H0-1 and Sirt1 expression.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 14019
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-32411-4	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 Ito H, Nishio Y, Hara T, Sugihara H, Tanaka T, Li XK.	4. 巻 833
2. 論文標題 Oral administration of 5-aminolevulinic acid induces heme oxygenase-1 expression in peripheral blood mononuclear cells of healthy human subjects in combination with ferrous iron.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Pharmacol	6. 最初と最後の頁 25-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2018.05.009	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 Hatayama N, Hirai S, Naito M, Terayama H, Araki J, Yokota H, Matsushita M, Li XK, Itoh M.	4. 巻 8
2. 論文標題 Preservation of rat limbs by hyperbaric carbon monoxide and oxygen.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 6627
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 1038/s41598-018-25070-y	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 Joyce D, Fujino M, Morita M, Araki R, Fung J, Qian S, Lu L, Li XK	4. 巻 29
2. 論文標題 Induced pluripotent stem cells-derived myeloid-derived suppressor cells regulate the CD8+ T cell response.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cell Res	6. 最初と最後の頁 32-41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scr.2018.03.009.	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 Li S, Takahara T, Fujino M, Fukuhara Y, Sugiyama T, Li Xiao K*, Takahara S.	4. 巻 11
2. 論文標題 Astaxanthin prevents ischemia-reperfusion injury of the steatotic liver in mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0187810
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0187810.	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 Cai SJ, Hou JG, Fujino M, Zhang Q, Ichimaru N, Takahara S, Araki R, Lu L, Chen JM, Zhuang J, Zhu P, Li Xiao K	4. 巻 5
2. 論文標題 iPSC-derived Regulatory Dendritic Cells Inhibit Allograft Rejection via Generating Alloantigen-specific Regulatory T Cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1174-1189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2017.03.020.	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 Joyce D, Fujino M, Morita M, Araki R, Fung J, Qian S, Lu L, Li Xiao K	4. 巻 29
2. 論文標題 Induced pluripotent stem cells-derived myeloid-derived suppressor cells regulate the CD8+ T cell response.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cell Res.	6. 最初と最後の頁 32-41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scr.2018.03.009.	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3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Takahara T, Li S, Fujino M, Higuchi S, Ando H, Li XK
2. 発表標題 Macrophage specific delivery of TNF- siRNA inhibits inflammation and fibrosis by regulating macrophage polarization in murine NASH models
3. 学会等名 The 69th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高原照美、李 少偉、李小康
2. 発表標題 マクロファージ特異的ドラッグデリバリーシステムを用いたTNF- α siRNA はNASHモデルのM1/M2比を変化させる
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Terumi Takahara, Shaowei Li, Masayuki Fujino, Sadaharu Higuchi, Hironori Ando, Xiao-Kang Li.
2. 発表標題 Macrophage specific delivery of TNF- α siRNA complexed with schizophyllan inhibits inflammation and fibrosis in a murine NASH model.
3. 学会等名 The 68th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Terumi Takahara, Masaki Iwai, Wilson MS Tsui	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 304
3. 書名 Diagnosis of Liver Disease	

1. 著者名 高原照美	4. 発行年 2017年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 1855
3. 書名 内科学	

〔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	梨井 康 (rii Kou) (60321890)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・移植免疫研究 室・室長 (82612)	