

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K11094

研究課題名(和文) 歯周病菌感染と肝発癌リスクの増大 新しいNASHモデルによる生体防御機構の解明

研究課題名(英文) Periodontal disease increases a risk of hepatocarcinogenesis &#8211; Investigation of in vivo defense mechanism in a novel NASH model

研究代表者

山縣 憲司 (Kenji, Yamagata)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：00420084

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：歯周病を有する中年肥満NASH男性を対象に唾液を収集し、口腔内細菌の菌層構造の多様性の低下、唾液LPS濃度、TNF- α 濃度、ラクトフェリン濃度の増加が観察された。しかし、運動実践はこれらの口腔内環境の悪化を改善した。Sqstm1/p62欠失(p62-KO)マウスはヒトNASHに類似した表現型をもつ。本マウスにおける運動実践がKCs異物貪食機能を増大させること、肝臓におけるLPSクリアランスを増大させることを明らかにした。また、運動実践が随伴する高LPS血症(腸内・口腔内細菌由来)を軽減させる傾向があり、肝腫大と肝炎症・線維化の病態を改善させNASHの発症を予防することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

運動が口腔内環境に及ぼす効果として、運動介入試験より、唾液中の炎症に関わる物質の濃度減少、口腔内細菌の種多様性の増大を明らかにした。運動が歯周病の改善をもたらすことのメカニズムが解明された。また、肥満マウスを用いた動物実験において、運動実践が腸内細菌叢や口腔内細菌叢に影響を与えて、LPSの暴露により誘導されるNASH肝病変の発症を予防することも明らかとなった。肥満者、糖尿病、高齢者など歯周病の高リスクグループに対する健康管理の一環として、運動実践の重要性がより明確になった。

研究成果の概要(英文)： Salivary component analysis was performed for obese middle-aged men with NAFLD and periodontal disease. Diversity analysis of oral bacterial flora revealed a decreased alpha- and beta-diversity. In addition, higher salivary immunoglobulin A, cytokine, bacterial LPS, and lactoferrin concentrations were observed. However, an exercise regimen improved the oral environment of NAFLD patients by increasing the diversity of the oral microflora. p62/Sqstm1-knockout (p62-KO) mice alongside hyperphagia-induced obesity develop phenotypes that are similar to clinical features of human NASH. The phagocytic capacity of Kupffer cells (KCs) were lower in the p62-KO group than in the WT group, but the capacity and LPS clearance increased with long-term exercise. It is suggested that long-term exercise reduces a flux of LPS from oral and intestinal bacteria into the liver and thereby prevents the development of NASH by ameliorating hepatic inflammation and fibrogenesis.

研究分野：健康応用科学

キーワード：NASH 歯周病 LPS メタゲノム解析 遺伝子改変マウス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1)本邦では肝癌死亡者が年間約3万人に上る。近年では肥満、糖尿病を随伴する非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH)に関連した肝癌死の比率が増加している。

(2)NASHは「細菌性肝炎」と称されており、NASH発症や肝発癌には腸管や口腔内細菌分子の菌体成分リポ多糖 (LPS)が重要な役割を果たすことが注目されている。中高度肥満者にはNASHの有病率が高い。その要因の一つに歯周病の高い罹患率がある。歯周病菌の *Porphyromonas gingivalis* (Pg) 菌はNASH患者の唾液では52%に検出される。

(3)代表者は、運動実践は肥満者の口腔内病変を改善し、肝障害を改善させる観察結果を得ている (The Clin Risk Manag 2018)。

(4)代表者らが作製した *p62* 遺伝子欠失 (*p62*-KO) マウスは、食欲中枢の異常により過食肥満を来し (Harada et al. *J Neurosci*, 2013)、60%高脂肪食摂餌 (HFD)により重症のNASHを発症する。この背景には *p62*-KO マウスの肝MfのLPS貪食能低下がNASH進展に関与する。

(5)NASHに対する予防と治療には食事運動療法しか有効な手段はない。代表者らは、中高度肥満者に対する運動療法試験や動物実験により、運動が Kupffer 細胞 (KCs)のLPS異物貪食能力を改善させ、LPSに対する抗炎症作用を高めることにより、慢性炎症の病態を改善することを報告した (*Sci Rep*, 2017)。

2. 研究の目的

(1)歯周病と診断されたNASH肥満者を対象に3ヶ月間の運動療法を実施する。運動プログラムとして、1週間に3回の頻度で12週間にわたる臨床試験を実施する。その前後で口腔内環境、唾液の成分分析、口腔内細菌叢のメタゲノム解析、腸内細菌叢のメタゲノム解析、各細菌叢の代謝機能の解析を実施する。得られた結果より、運動実践によるNASH肝病態の改善の分子メカニズムについて、「Oral-Gut-Liver Axis」および「生体防御機構」の観点より解明した。

(2)代表者らが開発した *p62*-KO マウスにおける継続的走運動が KCs の異物貪食能とその表面マーカー、アディポカイン、ステロイドホルモンの産生・分泌に与える影響について検討した。加えて、*p62*-KO マウスはHFDの摂餌によりNASHを発症することより、継続的走運動が KCs 機能の賦活化を介して、腸管や口腔内細菌分子のLPSの体内動態を変容し、NASH発症の予防に有用であるかについて検討した。

3. 研究の方法

(1)臨床試験

対象は、本学において開催された「減量教室」の参加者とした。減量教室とは、良質な運動習慣、食習慣を身に付けることを目的としたプログラムである。参加者の募集、研究の介入、および臨床検査はすべて本学で行われ、対象は、成人の男性、本人の申告による肥満傾向にあり日常的な運動習慣のない人、体重減量プログラムをこれまで受けたことのない人、適切な運動習慣を習得したい人、本研究の方法と目的を理解し同意している人、現在加療中の疾患がない人とした。プログラム内容は週3回1回90分、講義とレジスタンス運動、有酸素運動を中心とした運動実践プログラムであった。レジスタンス運動の内容はレッグプレス、レッグエクステンション、レッグカール、チェストプレス、シーテッドロウ、プルダウン、腹筋を行い、運動量は1セッション170~190kcalとした。有酸素運動の内容は主にウォーキングと自転車を使用し20分~40分、VO₂max (最大酸素摂取量)は60-85%、運動量は1セッション180~360kcalとした。唾液のサンプリング、口腔内診査および各測定はプログラム実施の1か月前 (Pre測定)とプログラム終了の1か月後 (Post測定)に実施した。

(2)動物実験

・**実験1**: 雄性30週齢の野生型マウス(WT)と *p62*-KO マウスを用いた。*p62*-KO マウスは安静群 (*p62*-KO + Rest) と運動群 (*p62*-KO + Ex) に分け3群で比較した。*p62*-KO + Ex には小動物用トレッドミルによる中強度走運動を週5回のペースで4週間、10-18m/分、50分/日負荷した。KCsの貪食能を測定するために、latex-beadsを尾静脈投与した。その後肝サンプル内F4/80陽性細胞 (KCs)を単離し、KCsにおけるbeads貪食能をFACSにて評価した。また、貪食能に関連する表面マーカー、炎症に関与する表面マーカー (炎症性: CD11b, 抗炎症性: CD206)の発現レベルをFACSにて解析した。さらに、血中アディポカイン、ステロイドホルモンを測定した。

・**実験2**: 雄性5週齢の *p62*-KO にHFDを12週間摂餌させた。同期間、実験1と同様の走運動を週5回のペースで12週間を負荷し、*p62*-KO ExにおけるNASH肝病変の改善について解析をおこなった。

4. 研究成果

(1)臨床試験

・本研究では NASH を有する中年男性肥満者に対して運動療法と食事療法の前後において唾液成分の分析および口腔内細菌叢のメタゲノム解析をおこなった。本研究の成果を総括すると、1. 運動療法は唾液中 LPS, lactoferrin, TNF- α , IgA 濃度を減少させたが、食事療法では認められなかった (図1)。2. 口腔内細菌の菌層構造の多様性解析 (alpha-diversity) では有意ではないものの、運動療法は多様性を増大 (beta-diversity) させた。3. 菌種組成比の解析では、Campylobacter, Corynebacterium, Prevotella, Actinomyces, Lautropia の菌数が有意に減少した。4. メタゲノム機能予測解析にて、運動療法は口腔内細菌の LPS 生合成に関わる遺伝子発現量の減少させた。これらのことより、運動実践には食事療法とは異なる歯周病を改善する新しい効果があると考えられた。

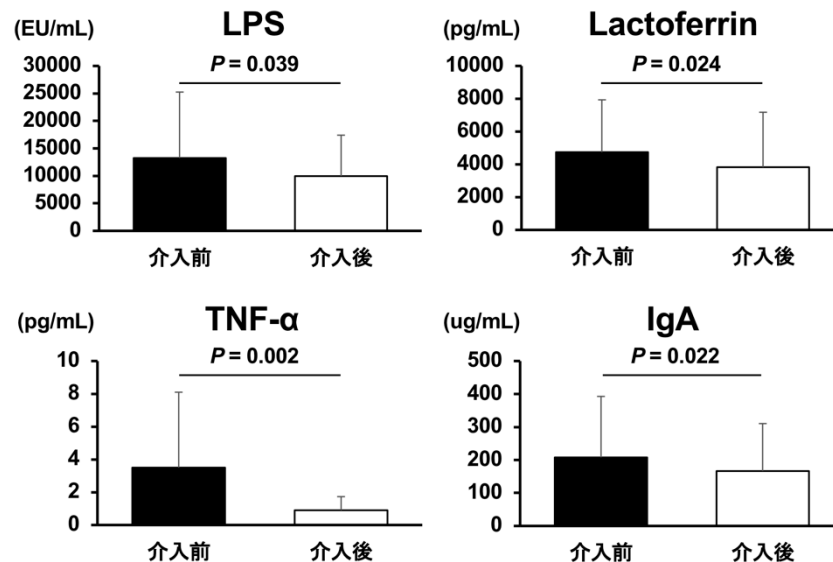


図1 運動介入前後における唾液中 LPS, lactoferrin, TNF- α , IgA 濃度の比較

・運動の KCs に対する影響は興味深い。肥満者、糖尿病患者、NASH 患者では KCs 機能の低下が認められるからである (1)。KCs は肝臓における macrophage (M ϕ) であり、運動実践により唾液中の LPS 濃度が減少した背景には、KCs と同様に、口腔内 macrophage (M ϕ) の LPS に対する異物貪食機能が増大したことによる可能性がある。

・肥満は自然免疫系の活性亢進を特徴とする慢性的炎症性障害である。自然免疫は KCs 等による不要分子の免疫学的排除を目的に営まれる生体反応である。肥満者では高 leptin 血症の病態下に LPS が異物として過剰に認識され、炎症シグナル伝達経路 (NF- κ B) の増大より炎症障害が惹起される (2)。TNF- α 濃度が減少した背景には、運動により口腔内 macrophage (M ϕ) の LPS に対する反応性が減弱化した可能性がある (3)。

・Lactoferrin は transferrin と類似の構造をもつ分子量約 80,000 の鉄結合性の糖タンパク質である。歯周病においては歯肉溝浸出液中の lactoferrin は歯周炎のマーカーになり得ることが報告されている。Lactoferrin は歯周病における炎症関連バイオマーカーとして有用である (4)。本研究において、運動実践は唾液中 LPS 濃度の減少に関連して、lactoferrin 濃度を減少させることが明らかとなった。このことは運動実践が、後述する口腔内細菌叢の多様性の増大により LPS 産生を抑制し、M ϕ 機能の増大により LPS クリアランスを促進し、また、生体の抗酸化ストレス応答の賦活化を介して LPS による炎症シグナル伝達を鈍化させたなどの可能性が推測される。

・運動実践が口腔内細菌叢の多様性を増大させたことは注目に値するデータである。炎症性腸疾患である潰瘍性大腸炎が腸内細菌叢の多様性が失われること (dysbiosis) より発症することが報告されているが (5)、歯周病も口腔内細菌叢の dysbiosis より発症すると考えられるからである。その多様性の増大は、前述した口腔内 M ϕ の異物貪食能の増大と共に、唾液中 LPS 濃度を減少させ、口腔内環境の病態改善に寄与したと推測される。最近では、歯周病患者の口腔内細菌が腸内に流入し、潜在的に腸内細菌叢の組成に影響を与えることが示唆されており、口腔内 dysbiosis は新しく提唱されたコンセプトである「Oral-Gut-Liver Axis」(6) を介して、肥満者の NASH 肝病態に重要な影響を与えていることが判明しつつある。今後においては、NAFLD 肥満者のマネージメントには口腔内環

境にも留意して、運動療法の実践による口腔内 dysbiosis と口腔内環境の改善を介した肝病態の改善が求められるであろう。

(2)動物実験

・実験1：過食肥満をきたした *p62*-KO マウスに対して、4週間の継続的走運動は体重に変化を与えなかった。また、運動前後での血中乳酸濃度に変化が認められなかったことより本研究で用いた運動は中強度以下であることが確認された。KCs の異物貪食能の変化について解析した (図2)。KCs 異物貪食能はフローサイトメトリーにて解析した。F4/80 陽性細胞における latex beads の取り込み量と蛍光強度と取り込んだビーズの蛍光強度 (Mean fluorescence intensity: MFI) を評価したところ、ヒストグラムにおいて、latex beads が入った細胞を示す右側のピークの蛍光強度は WT に比して *p62*-KO + Rest において減弱していた。一方、*p62*-KO + Rest に比して *p62*-KO + Ex では蛍光強度は増大していた。全 KCs における latex beads を取り込んだ KCs の割合は WT に比して *p62*-KO + Rest では減少を認めたが、*p62*-KO + Ex では WT のレベルまで増加した。

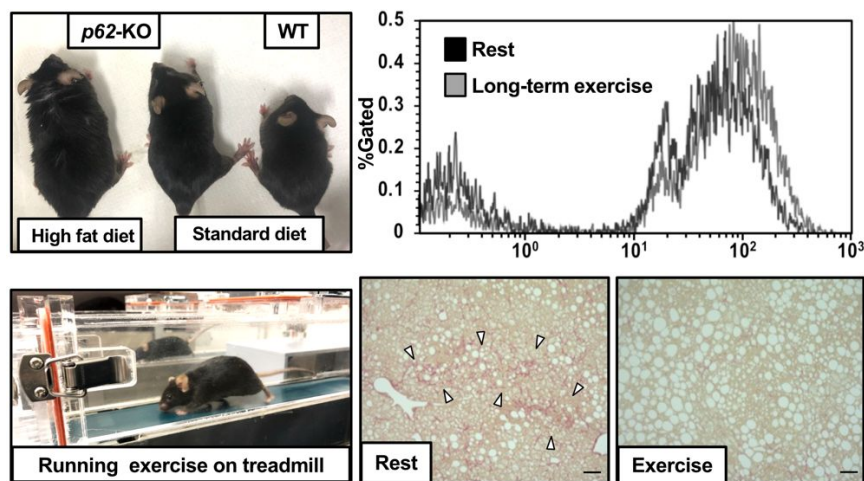


図2 *p62*-KO マウスの外観、トレッドミル走運動、運動による KCs 異物貪食能と肝病理の変化

・Kupffer 細胞の表面形質の解析において、CD68 陽性細胞数の割合は、WT に比して *p62*-KO + Rest において低下したが、運動負荷により *p62*-KO + Ex で増大した。TLR4 陽性細胞数の割合は、WT に比して *p62*-KO + Rest で増加し、運動負荷を行うことで *p62*-KO + Ex で低下した。KCs 表面の炎症型マーカー (M1; CD11b)、抗炎症型マーカー (M2; CD206) をフローサイトメトリーにて解析した結果、M1 は *p62*-KO + Rest に比して *p62*-KO + Ex では減少した。一方、M2 では差異を認めなかった。運動負荷後において血中 LPS 濃度を測定したところ、末梢静脈血では WT、*p62*-KO + Rest、*p62*-KO + Ex の3群間に差異を認めなかった。しかし、門脈血と末梢血における LPS の濃度差は、*p62*-KO + Ex において増大していた。運動負荷により肝における LPS のクリアランスが増大した。

・実験2：体重・体組成について、高脂肪食の摂餌により *p62*-KO マウスは過食肥満をきたしたが、運動実践による減量効果は認められなかった。精巣上体脂肪の重量、CT 解析による全身骨格筋量および全身脂肪量にも影響を及ぼさなかった。一方、運動実践により肝腫大は軽減した。

・高脂肪食を負荷した *p62*-KO マウスの肝病理組織について SAF score により解析した (図2)。解析結果より、運動実践は肝脂肪化 (Steatosis) に影響を与えなかったものの、炎症 (Activity) と線維化 (Fibrosis) は改善した。線維化の程度を詳細に解析するために、画像解析により Sirius red 染色の陽性部分を算出したところ、運動実践により *p62*-KO HFD + Rest に比して *p62*-KO HFD + Ex における陽性部分は減少した。

・血液生化学の解析結果より、血中 AST と ALT 濃度は *p62*-KO HFD + Rest において増加したが、運動実践により *p62*-KO HFD + Ex では改善した。血中グルコース濃度とインスリン濃度は *p62*-KO HFD + Ex において増加した。末梢血 lipopolysaccharide (LPS) に有意差は認められなかった。

・肝組織標本における定量的 PCR (qPCR) の解析結果により、*p62*-KO HFD + Ex は *p62*-KO HFD + Rest に比して炎症性サイトカイン *Tnf- α* 、*Il-1 β* の遺伝子発現レベルは低値を示した。また、*p62*-KO HFD + Ex において Toll-like 受容体 (TLR1,2,6, and 9) の遺伝子発現は低値であった。さらに、

肝線維化に關与する *aSma*, *TGF-1 β* の遺伝子発現は *p62*-KO HFD + Ex において低値であった。

・本研究は、肥満動物モデルにおいて KCs 異物貪食機能が減弱化していること、また、運動実践が KCs 異物貪食機能を増大させること、肝臓における LPS クリアランスを増大させることを明らかにした。また、NASH 肥満動物モデルにおいて長期間にわたる運動実践が、体重減少や体組成変化には依存せずに、随伴する代謝性高 LPS 血症を軽減させる傾向があり、これらに關連して肝腫大と肝炎症・線維化の病態を改善させることで NASH の発症を予防することを明らかにした。

<引用文献>

1. Shida T, et al. Skeletal muscle mass to visceral fat area ratio is an important determinant affecting hepatic conditions of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 53:535-547, 2018.
2. Imajo K, et al. Hyperresponsivity to low-dose endotoxin during progression to nonalcoholic steatohepatitis is regulated by leptin-mediated signaling. *Cell Metab* 16:44-54, 2012.
3. Komine S, et al. Exercise training enhances in vivo clearance of endotoxin and attenuates inflammatory responses by potentiating Kupffer cell phagocytosis. *Sci Rep.* 7:11977, 2017.
4. Glimvall P, et al. 2012. Elevated levels of salivary lactoferrin, a marker for chronic periodontitis? *J Periodontal Res* 47 :655-660, 2012.
5. Nagalingam NA, et al. 2012. Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 18:968-984, 2012.
6. Nakajima M, et al. Oral administration of *P. gingivalis* induces dysbiosis of gut microbiota and impaired barrier function leading to dissemination of enterobacteria to the liver. *PLoS One* 10: e0134234, 2015.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Shida T, Oshida N, Oh S, Okada K, Shoda J	4. 巻 12
2. 論文標題 Progressive reduction in skeletal muscle mass to visceral fat area ratio is associated with a worsening of the hepatic conditions of non-alcoholic fatty liver disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetes Metab Syndr Obes	6. 最初と最後の頁 495-503
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/DMSO.S185705	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 Oshida N, Shida T, Oh S, Kim T, Isobe T, Okamoto Y, Kamimaki T, Okada K, Suzuki H, Ariizumi S, Yamamoto M, Shoda J	4. 巻 9
2. 論文標題 Urinary levels of Titin-N fragment, a skeletal muscle damage maker, are increased in subjects with Nonalcoholic fatty liver disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 19498
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-56121-7	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 K. Yamagata, S. Fukuzawa, N. Kanno, F. Uchida, T. Yanagawa, H. Bukawa	4. 巻 19
2. 論文標題 Is Lymph Node Ratio a Prognostic Factor for Patients With Oral Squamous Cell Carcinoma?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Oral Maxillofac Surg	6. 最初と最後の頁 30112-0
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jom	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. Yoshida, T. Terabe, H. Nagai, F. Uchida, S. Hasegawa, T. Nagao, S. Miyabe, N. Ishibashi Kanno, K. Yamagata, E. Warabi, M. Goshu, T. Yanagawa, H. Bukawa	4. 巻 5
2. 論文標題 Association between p62 expression and clinicopathological characteristics in oral leukoplakia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Dental Research	6. 最初と最後の頁 389-397
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cre2.193	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. Hirohata, T. Yanagawa, S. Takaoka, K. Yamagata, K. Sasaki, Y. Shibuya, F. Uchida, S. Fukuzawa, K. Tabuchi, S. Hasegawa, N. Ishibashi Kanno, M. Sekido, H. Bukawa	4. 巻 5
2. 論文標題 A small number of residual teeth after the mandibular resection of oral cancer is associated with titanium reconstruction plate exposure.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Dental Research	6. 最初と最後の頁 469-475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cre2.208	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. Yamagata, H. Ishikawa, T. Saito, H. Bukawa	4. 巻 77
2. 論文標題 Proton Beam Therapy for Ameloblastic Carcinoma of the Maxilla: Report of a Rare Case.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Oral Maxillofac Surg	6. 最初と最後の頁 227e1-227e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.joms.2018.08.014	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 山縣 憲司、生井 友農、内田 文彦、菅野 直美、柳川 徹、武川 寛樹	4. 巻 67
2. 論文標題 頸動脈洞症候群による失神発作を繰り返した舌がん頸部再発の1例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本口腔科学会誌	6. 最初と最後の頁 23-28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11277/stomatology.67.23	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 高岡 昇平、山縣 憲司、伊藤 寛之、内田 文彦、柳川 徹、武川 寛樹	4. 巻 67
2. 論文標題 妊娠初期および後期に外科治療を行った舌癌の1例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本口腔科学会誌	6. 最初と最後の頁 41-47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11277/stomatology.67.41	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 H. Nagai, S. Hasegawa, F. Uchida, T. Terabe, N. Ishibashi Kanno, K. Kato, K. Yamagata, S. Sakai, S. Kawashiri, H. Sato, T. Yanagawa, H. Bukawa	4. 巻 52
2. 論文標題 MicroRNA-205-5p suppresses the invasiveness of oral squamous cell carcinoma by inhibiting TIMP 2 expression.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Oncol	6. 最初と最後の頁 841-850
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2018.4260	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 H. Hirohata, T. Yanagawa, S. Takaoka, F. Uchida, Y. Shibuya, S. Miyabe, K. Tabuchi, Y. Akagi, S. Hasegawa, S. Sakai, Y. Takeuchi, N. Ishibashi-Kanno, K. Yamagata, H. Bukawa	4. 巻 1
2. 論文標題 Synaptic-adhesion molecules neurexin 1 and neuroligin 1 as novel prognostic factors in oral squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dents Dent Med	6. 最初と最後の頁 111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31021/jddm.20181111	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 A. Katou, H. Hirohata, F. Uchida, Y. Takeuchi, M. Yamato, K. Yamagata, T. Yanagawa, H. Bukawa	4. 巻 1
2. 論文標題 A rare case of synchronous squamous cell carcinoma on the body of the tongue and malignant lymphoma of the neck.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dents Dent Med	6. 最初と最後の頁 110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Shida T, Oshida N, Oh S, Okada K, Shoda J	4. 巻 12
2. 論文標題 Progressive reduction in skeletal muscle mass to visceral fat area ratio is associated with a worsening of the hepatic conditions of non-alcoholic fatty liver disease .	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetes Metab Syndr Obes	6. 最初と最後の頁 495-503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/DMSO.S185705	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 Akiyama K, Warabi E, Okada K, Yanagawa T, Yamagata K, Shoda J	4. 巻 67
2. 論文標題 Deletion of both p62 and Nrf2 spontaneously leads to development of nonalcoholic steatohepatitis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Experimental Animals	6. 最初と最後の頁 201-218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1538/expanim.17-0112	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 Omori T, Uchida F, Oh S, So R, Tsujimoto T, Yanagawa T, Sakai S, Shoda J, Tanaka K, Bukawa H	4. 巻 14
2. 論文標題 Exercise habitation is effective for improvement of periodontal disease status: a prospective intervention study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ther Clin Risk Manag	6. 最初と最後の頁 565-574
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 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	4. 巻 53
2. 論文標題 Skeletal muscle mass to visceral fat area ratio is an important determinant affecting pathophysiology of NAFLD.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 535-547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-017-1377-3	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 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 岡田浩介, 石毛和紀, 藤 栄治, 正田純一
2. 発表標題 脂肪酸代謝に着目したマウス脂肪性肝炎におけるp62の役割
3. 学会等名 第105回消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田浩介, 石毛和紀, 正田純一
2. 発表標題 Lipophagy制御因子p62は, 中性脂肪-脂肪酸代謝を介してマウス脂肪性肝炎を防御する
3. 学会等名 第55回肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山縣憲司, 福澤智, 佐藤牧子, 長井宏樹, 内田文彦, 菅野直美, 生井友農, 廣昌広実, 柳川徹, 武川寛樹
2. 発表標題 D-dimer測定は口腔がん患者の周術期血栓塞栓症の発見に有用である
3. 学会等名 第64回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武川幸太郎, 福澤 智, 山縣憲司, 菅野直美, 内田文彦, 佐藤牧子, 金子真也, 伊藤寛之, 柳川徹, 武川寛樹
2. 発表標題 骨吸収阻害薬投与前における口腔内スクリーニングの有用性の検討
3. 学会等名 第64回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福澤 智, 山縣憲司, 菅野直美, 内田文彦, 佐藤牧子, 寺田和浩, 飯坂慶人, 井上 裕, 萩原敏之, 武川寛樹
2. 発表標題 口腔がん患者におけるKhoranaスコアでの血栓リスクの評価について
3. 学会等名 第64回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山縣 憲司, 菅野 直美, 寺田 和浩, 木村 愛理, 佐藤 牧子, 長井 宏樹, 福澤 智, 内田 文彦, 柳川 徹, 廣畠 広実, 武川 寛樹
2. 発表標題 再発転移口腔がんに対する外来パクリタキセル+セツキシマブ療法の意義.
3. 学会等名 第72回日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤 牧子, 山縣 憲司, 武内 保敏, 三宮 範子, 内田 文彦, 菅野 直美, 柳川 徹, 武川 寛樹
2. 発表標題 顎関節に発症した滑膜性骨軟骨腫症の1例.
3. 学会等名 第72回日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 生井 友農, 三上 拓朗, 平野 智香子, 高岡 昇平, 佐藤 志興, 山縣 憲司, 柳川 徹, 武川 寛樹
2. 発表標題 当科で入院加療を行った歯性感染症症例の臨床的検討 リウマチ・膠原病症例の特徴およびその他の症例との比較.
3. 学会等名 第72回日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山縣憲司
2. 発表標題 ビデオレクチャー「ビデオでみる顎部郭清術の基本 ~MRND(MacFee切開)およびSOHND~」
3. 学会等名 第63回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山縣憲司, 福澤 智, 菅野 直美, 木村 愛理, 長井 宏樹, 佐藤 牧子, 内田 文彦, 生井友農, 柳川 徹, 武川 寛樹
2. 発表標題 口腔がんにおけるLymph Node Ratio (LNR)の予後不良因子としての有用性.
3. 学会等名 第63回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田浩介, 志田隆史, 正田純一
2. 発表標題 骨格筋減少と内臓脂肪増加による体組成異常は非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) を悪化させる.
3. 学会等名 第104回消化器病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 正田純一
2. 発表標題 胆嚢癌のリスクファクターは何か?
3. 学会等名 第54回日本胆道学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 押田夏海, 志田隆史, 磯辺智範, 岡本嘉一, 上牧 隆, 正田純一
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) における骨格筋組成の異常 - 超音波画像診断装置を用いた解析.
3. 学会等名 第42回肝臓学会東部会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 正田純一	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学図書出版	5. 総ページ数 84
3. 書名 胆と膵（コレステロール胆石とウルソデオキシコール酸）	

1. 著者名 正田純一	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 455
3. 書名 消化器疾患診断・治療指針（胆石の形成機序）	

1. 著者名 正田純一	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 335
3. 書名 膵・胆道疾患診療の最前線（胆石の形成機序）	

1. 著者名 正田純一	4. 発行年 2018年
2. 出版社 胆と膵	5. 総ページ数 90
3. 書名 胆と膵（性差による臨床像の差違 胆石症）	

〔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	柳川 徹 (Yanagawa Toru) (10312852)	筑波大学・医学医療系・教授 (12102)	
研究分担者	蕨 栄治 (Wasabi Eiji) (70396612)	筑波大学・医学医療系・講師 (12102)	
研究分担者	正田 純一 (Shoda Junichi) (90241827)	筑波大学・医学医療系・教授 (12102)	

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