

平成21年 5月15日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19590791
 研究課題名（和文） メタボリックシンドローム関連肝疾患の病態進展機序の解析および実験治療アプローチ
 研究課題名（英文） Pathogenesis and experimental therapeutics of metabolic syndrome-related liver diseases
 研究代表者
 池嶋 健一（IKEJIMA KENICHI）
 順天堂大学・医学部・准教授
 研究者番号：20317382

研究成果の概要：本研究では、メタボリックシンドロームモデル動物である KK-A^yマウスを用いて、部分肝切除後の肝再生機転の異常について検討した。KK-A^yマウスに70%肝切除を行うと48時間以内に約半数の個体が死亡し、コントロールの C57Bl/6 マウスに比し有意な生存率の低下を認めた。KK-A^yマウスでは肝切除48時間後の時点で肝細胞核への BrdU 摂取が殆ど認められず、cyclin D1 発現誘導もほぼ完全に抑制されており、極度の肝再生不全状態にあると考えられた。KK-A^yマウスでは、高レプチン血症および低アディポネクチン血症が存在すると共に、肝切除後の肝組織中 TNF- α mRNA 誘導および STAT-3 リン酸化が著明に亢進しており、これらのアディポカイン発現バランスの異常に伴うシグナル伝達の変調が再生不全のメカニズムに深く寄与していると考えられた。興味深いことに、KK-A^yマウスに pioglitazone 前投与することにより、アディポカイン発現異常および JAK-STAT 系シグナル伝達の一部正常化し、肝再生不全の改善が認められた。メタボリックシンドロームに伴う脂肪性肝炎の病態形成には肝再生不全が重要な役割を演じている可能性が示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器病学

キーワード：肝臓病学・メタボリックシンドローム

1. 研究開始当初の背景

本邦においても近年メタボリックシンドロームの概念が急速に普及し、それに伴う肝病態としての非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の重要性が広く認識されるようになってきている。私たちはこれまでメタボリックシンドロームのモデル動物である KK-A^y マウスを用いて非アルコール性の脂

肪性肝炎の病態解析を行ってきた。その過程で、KK-A^yマウスではアルコール負荷およびメチオニン・コリン欠乏(MCD)食負荷による脂肪性肝炎の進展がより顕著であることおよび、その背景に低アディポネクチン血症を主体としたアディポカインの発現バランスの異常が認められることを報告してきた。

2. 研究の目的

上述の背景に基づき、メタボリックシンドロームに伴う脂肪性肝障害の増悪メカニズムをより明らかにする目的で、KK-Ayマウスに70%部分肝切除した際の肝再生機転の変化を中心に解析した。

3. 研究の方法

70%部分肝切除モデルの作成・免疫組織化学

8週齢の雄性 KK-Ayマウス（日本クレア）とコントロール(C57Bl/6)マウスに対し、エーテル麻酔下に Higgins & Anderson の定法に従って70%肝切除を施術した。術後48時間にわたり生存率を観察すると共に、経時的に屠殺して血清および肝組織サンプルを採取した。一部の動物は屠殺の2時間前に BrdU を腹腔内投与し、肝組織への BrdU 摂取を検討した。また、一部の KK-Ay マウスに pioglitazone(25mg/kg)を5日間経口投与し、同様に肝切除を行った。採取した肝組織の一部はホルマリン固定し、パラフィン包埋切片を作成して、BrdU および PCNA を免疫染色により評価した。

血清アディポカイン値の測定

血清レプチン濃度およびアディポネクチン濃度は、ELISA 法キット（生化学工業および大塚製薬社製）を用いて測定した。

肝組織中 TNF- α mRNA 発現レベルの同定

肝組織より guanidium/CsTFA 比重遠心法により total RNA を抽出し、リアルタイム RT-PCR 法で TNF- α mRNA 発現レベルを定量的に解析した。リアルタイム PCR 増幅には SYBR Premix Ex TaqTM（タカラバイオ社製）および ABI PRISM 7700 Sequence Detection System（PE アプライドシステム社製）を用いた。

STAT-3 リン酸化の検出

肝組織中の STAT-3 リン酸化は抗リン酸化 STAT-3 抗体（Cell Signaling 社製）を用いた Western blot 法により検出した。また、STAT-3 蛋白発現量についても抗 STAT-3 抗体（Cell Signaling 社製）を用いて同様に検出した。

4. 研究成果

70%肝切除後の生存率および肝再生機転の変化

C57Bl/6 マウスでは70%肝切除後48時間では100%生存したが、KK-Ayマウスでは同様の処置により48時間以内に半数が死亡した。また、肝切除48時間後の時点で肝細胞核への BrdU 取込みを免疫染色で検討すると、C57Bl/6 マウスでは約22%に上昇するのに対し、KK-Ayマウスではほとんど取込みを認めなかった。PCNA 免疫染色でも同様に、KK-Ay マウスでは肝切除後の発現誘導がほぼ完全に抑制されていた。さらに、肝組織中

の cyclin D1 蛋白発現を Western blot 法で検出した。Bl/6 マウスでは肝切除後48時間後に明らかな cyclin D1 発現誘導を認めたが、KK-Ay マウスでは肝切除後の発現誘導が殆ど検出不能なレベルに抑制されていた。以上の結果より、C57Bl/6 マウスと比較して KK-Ay マウスでは明らかに肝再生が抑制されていることが明らかになった。

一方、肝切除5日前より pioglitazone を投与した KK-Ay マウスは肝切除後48時間で全て生存し、生存率の改善を認めた。また肝切除後48時間の BrdU 摂取率は約8%まで増加した。さらに肝組織中 cyclinD1 発現も肝切除後24時間で KK-Ay マウスと比べ約4倍に上昇した ($p<0.05$)。

70%肝切除後の血中アディポカイン値の変動

KK-Ay マウスでは既報の通り血中レプチン値が著明に高値、血中アディポネクチン値が低値を呈する。そこで、肝切除後の血中アディポカイン値の推移を検討した。肝切除後には血中レプチン値は C57Bl/6 マウスでは6時間をピークに術前値の約10倍に上昇した。KK-Ay マウスでは術直後に一過性に低下した後、24時間をピークとして著明に上昇し、全経過中 Bl/6 の値を大幅に上回った。一方、血中アディポネクチン値はいずれの strain でも肝切除後には漸減傾向を示し、48時間後には前値の60%程度にまで低下したが、全経過を通じて KK-Ay マウスでは Bl/6 マウスと比較し著明に低値を示した。

KK-Ay マウスにおける肝切除後の血清レプチン値上昇は、pioglitazone 前投与によりピークが6時間にシフトし、かつ上昇が抑制された。また、KK-Ay マウスで見られる低アディポネクチン血症は、pioglitazone 前投与により C57Bl/6 マウスと同等のレベルまで改善した。

70%肝切除後の肝組織中 TNF- α mRNA 発現および STAT-3 リン酸化の変動

肝組織中の TNF- α mRNA は、Bl/6 マウスでは肝切除後1時間をピークに微増した後に低下したが、KK-Ay マウスでは肝切除1時間後に約30倍に上昇し、一旦漸減した後に24時間後再上昇を認めた。この KK-Ay マウスで肝切除後に見られる TNF- α の異常上昇は pioglitazone 前処置で抑制された。

STAT-3 リン酸化は Bl/6 マウスでは肝切除6時間後をピークに一過性の上昇を認めたが、KK-Ay マウスではピークが6時間後にシフトし、高リン酸化状態が24時間後まで遷延して観察された。一方、pioglitazone 前投与した KK-Ay マウスでは STAT-3 リン酸化の遷延を認めず、C57Bl/6 マウスとほぼ同様なパターンを示した。

【考察】

脂肪肝で肝再生不全が見られることは従来良く知られており、アルコール性脂肪肝は肝移植後のグラフト不全を来す要因としても重要視されている。また、肥満や耐糖能異常を伴い著明な脂肪肝を呈する ob/ob マウス、db/db マウスや Zucker ラットなどの非アルコール性脂肪肝モデル動物においても肝再生機転の異常が観察されている。ob/ob マウスや Zucker ラットはレプチンおよびその受容体の遺伝子変異に伴うフェノタイプの異常であると考えられ、実際これらの動物における肝再生不全にはレプチン・レプチン受容体系のシグナル伝達の異常が関与していると考えられている。しかし、ヒトで一般的に見られるメタボリックシンドロームではこれらの動物のようなレプチンないしレプチン受容体遺伝子の変異は稀であり、むしろ肥満に伴う高レプチン血症並びにレプチン抵抗性と考えられる状態が多く観察される。実際、レプチンは肝線維化の進展に重要な役割を果たしているサイトカインの一つと位置付けられ、ob/ob マウスや Zucker ラットなどではヒトの脂肪性肝炎で見られるような肝線維化の進展が観察されない。従って、ヒトの NASH およびアルコール性肝障害に及ぼすメタボリックシンドロームの関与について検討するためには、よりヒトの病態に即した動物モデルでの解析が望ましいと考えられる。

近年私たちが検討に用いている KK-A^y マウスは、肥満・耐糖能異常を自然発症する KK マウスに肥満遺伝子 A^y を導入することにより、早期から高度な肥満・高血糖を発現する 2 型糖尿病モデルマウスであり、この動物はインスリン抵抗性に加えてレプチン抵抗性や低アディポネクチン血症など、ヒトのメタボリックシンドロームに極めて類似した病態を呈する。KK-A^y マウスは通常の餌で飼育しても軽度の脂肪性肝炎を自然発症するが、脂肪性肝炎を誘発する MCD 食などの食餌性負荷をかけることにより高度の脂肪性肝炎が惹起されることをこれまで私たちは明らかにしてきた。今回の検討では KK-A^y マウスに 70% 肝切除を行うことにより、メタボリックシンドロームの病態における肝再生機転の変化について詳細に解析を行った。興味深いことに、KK-A^y マウスでは重度の肝再生不全が認められ、その背景には低アディポネクチン血症に伴う TNF- α 発現亢進や、高レプチン血症に伴う JAK-STAT 系シグナル伝達の異常が関与している可能性が示唆された。

一方、インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン誘導体 pioglitazone の投与により KK-A^y マウスの肝再生不全は一部改善した。KK-A^y マウスでは pioglitazone 投与により肝

切除後のアディポネクチンおよびレプチンの発現がコントロール (C57Bl/6) マウスの変動パターンに復する傾向を示した。また肝切除後、特に Kupffer 細胞を主体として産生される再生の初期反応に重要な TNF- α および IL-6 の分泌が改善し、JAK/STAT 系の反応の正常化を認めた。以上のことから KK-A^y マウスでは、PPAR- γ ligand による直接的な Kupffer 細胞への作用およびアディポサイトカイン発現バランスの是正が、肝切除後の肝再生促進に寄与したものと考えられた。

NASH を含む慢性肝疾患の病態進展メカニズムには肝再生不全を含む組織損傷修復機転の異常が関与していると考えられることから、再生不全に対する治療的アプローチの確立が今後の重要な課題の一つとして掲げられる。本研究では pioglitazone 投与により脂肪性肝炎における肝再生不全の改善が得られ、そのメカニズムとしてアディポカイン発現是正による肝切除後早期のサイトカイン発現の正常化が考えられた。このことは、脂肪性肝炎のメカニズム解明の一助となるのみならず、治療アプローチ確立に寄与することが期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 23 件)

1. Kon K, Ikejima K, Okumura K, Aoyama T, Arai K, Takei Y, Lemasters JJ, Sato N. Role of apoptosis in acetaminophen hepatotoxicity. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 22 (Suppl 1): S49-52, 2007. 査読無
2. Ikejima K, Okumura K, Kon K, Takei Y, Sato N. Role of adipocytokines in hepatic fibrogenesis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 22 (Suppl 1): S87-92, 2007. 査読無
3. Okubo H, Takei Y, Serizawa N, Enomoto N, Ikejima K, Sato N. Orthotopic hepatocellular carcinoma model with a controlled and reproducible tumorigenicity. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 22(3): 423-428, 2007. 査読有
4. Watanabe S, Yaginuma R, Ikejima K, Miyazaki A. Liver diseases and metabolic syndrome. *J. Gastroenterol.* 43:509-518, 2008. 査読有
5. Takeda K, Kojima Y, Ikejima K, Harada K, Yamashina S, Okumura K, Aoyama T, Frese S, Ikeda H, Haynes N, Cretney E, Yagita H, Sueyoshi N, Sato N, Nakanuma Y, Smyth M, Okumura K. Death receptor 5 mediated-

- apoptosis contributes to cholestatic liver disease. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 105(31):10895-10900, 2008. 査読有
6. Uchiyama A, Kim JS, Kon K, Jaeschke H, Ikejima K, Watanabe S, Lemasters JJ. Translocation of Iron from Lysosomes into Mitochondria is a Key Event During Oxidative Stress-Induced Hepatocellular Injury. *Hepatology* 48(5):1644-54, 2008. 査読有
 7. Aoyama T, Ikejima K, Kon K, Okumura K, Arai K, Watanabe S. Pioglitazone promotes survival and prevents hepatic regeneration failure after partial hepatectomy in obese and diabetic KK-A^y mice. *Hepatology* 49(5):1636-44, 2009. 査読有
 8. 池嶋健一, 今一義, 渡辺純夫. 特集 プライマリ・ケア医のための NAFLD の診かたー非アルコール性脂肪性肝疾患への対応と最新知見ー 各論: NAFLD の治療 高血圧合併例. 治療 89:1691-1695, 2007. 査読無
 9. 今一義, 池嶋健一, 渡辺純夫. 特集 子供を蝕む大人の病気 各論 脂肪肝/NAFLD/アルコール性肝障害. 小児科 48(5): 563-568, 2007. 池嶋健一, 今一義, 青山友則, 山科俊平, 鈴木聡子, 渡辺純夫. 特集: NASHー最新の知見 4. NASH の成因と病態 (2) NASH とメタボリックシンドローム 臨床消化器内科 22(11): 1451-1458, 2007. 査読無
 10. 今一義, 池嶋健一, 青山友則, 竹井謙之, 渡辺純夫. メタボリックシンドロームにおける薬物性肝障害の増悪ーKKA^y マウスを用いた検討ー. 薬理と治療 35 suppl, S-253-256, 2007. 査読無
 11. 池嶋健一, 柳沼礼子, 渡辺純夫. 特集 ウイルス性慢性肝炎: 診断と治療の進歩 トピックス IV. C型慢性肝炎の抗ウイルス療法 2. C型慢性肝炎の進展と治療抵抗性 2) 宿主側因子の関与. 日本内科学会雑誌 97(1): 69-74, 2008. 査読無
 12. 池嶋健一, 青山友則, 渡辺純夫. 特集 肝疾患と糖代謝, 脂質代謝 VI. 糖代謝および脂質代謝異常と肝臓 4. 脂肪肝と肝切除. 肝胆膵 56(1): 119-125, 2008. 査読無
 13. 内山明, 池嶋健一, 今一義, 渡辺純夫. 特集 II 鉄代謝と消化器疾患 酸化ストレスに伴う肝細胞障害における鉄イオンの細胞内動態と細胞死への影響. 消化器科 46(2): 229-233, 2008. 査読無
 14. 池嶋健一, 渡辺純夫. 特集 肥満へのアプローチ 肥満症・メタボリックシンドロームの治療・管理 (合併症の診断と治療) 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH). 治療 90(5): 1727-1732. 査読無
 15. 今一義, 池嶋健一, 渡辺純夫. 特集 NASH/NAFLD の臨床および研究の進歩 NASH/NAFLD の成因と病態. *Medical Science Digest* 36(7): 27-30, 2008. 査読無
 16. 柳沼礼子, 池嶋健一, 渡辺純夫. 第 42 回日本成人病 (生活習慣病) 学会: 「教育講演」より 脂肪肝から肝臓へーNASH の病態を考える. 成人病と生活習慣病 38(5): 539-545, 2008. 査読無
 17. 高島基樹, 池嶋健一, 渡辺純夫. 連載 第 18 回 No.35 シグナル伝達を理解するために必要な知識 E カドヘリンによるシグナル伝達. 分子消化器病 5(2): 68-71, 2008. 査読無
 18. 柳沼礼子, 池嶋健一, 渡辺純夫. 特集 C 型肝炎のすべて 2009 合併症を有する患者の HCV 治療 肝脂肪化合併 HCV と Interferon 治療. 肝胆膵 57(5), 949-957, 2008. 査読無
 19. 渡辺純夫, 鈴木聡子, 池嶋健一. 1. ペグインターフェロン・リビブリン併用療法の治療成績. *Progress in Medicine* 28(11): 2625-2629, 2008.
 20. 北村庸雄, 鄭冬梅, 池嶋健一, 榎本信行, 山科俊平, 今一義, 鈴木聡子, 竹井謙之, 佐藤信紘, 渡辺純夫. 特集 肝病態生理研究のあゆみ 11. Sphingosine 1-phosphate (S1P) の肝類洞内皮細胞に及ぼす影響. 薬理と治療 (JPT) 36 suppl: S155-S157, 2008. 査読無
 21. 内山明, 池嶋健一, 今一義, 渡辺純夫. 特集 肝病態生理研究のあゆみ 12. 酸化ストレスに伴う肝細胞障害における鉄イオンの細胞内動態と細胞死への影響. 薬理と治療 (JPT) 36 suppl: S159-S164, 2008. 査読無
 22. 青山友則, 池嶋健一, 今一義, 山形寿文, 柳沼礼子, 山科俊平, 渡辺純夫. 特集 肝病態生理研究のあゆみ 19. KK-A^y マウスにおける肝再生不全ーPioglitazone による改善効果の検討ー. 薬理と治療 (JPT) 36 suppl: S197-S199, 2008. 査読無
 23. 柳沼礼子, 池嶋健一, 福原京子, 青山友則, 今一義, 水井智和, 山科俊平, 鈴木聡子, 渡辺純夫. 特集 肝病態生理研究のあゆみ 27. NAFLD 患者に対する低用量ピオグリタゾン投与の有用性について. 薬理と治療 (JPT) 36 suppl: S239-S241, 2008. 査読無

[学会発表] (計 17 件)

1. Ikejima K, Arai K, Kon K, Aoyama T,

- Okumura K, Yaginuma R, Yamashina S, Watanabe S. C-reactive protein attenuates experimental hepatic fibrosis through inhibition of hepatic stellate cells transactivation. Poster Session, The 43rd annual meeting of the European Association for the Study of the Liver. April 23-27, 2008, Milan, Italy.
2. Kon K, Ikejima K, Aoyama T, Arai K, Yamashina S, Watanabe S. Acetaminophen induces severe liver injury caused by increased susceptibility to oxidative stress in obese KK-A^y mice. Poster Session, The 43rd annual meeting of the European Association for the Study of the Liver. April 23-27, 2008, Milan, Italy.
 3. Ikejima K, Takeda K, Kojima Y, Aoyama T, Okumura K, Yamashina S, Okumura K, Watanabe S. TRAIL Receptor DR5-mediated apoptosis signals induce sclerosing cholangiopathy in mice. AASLD Research Forum, Digestive Disease Week, May 18, 2008, San Diego, USA.
 4. Yamagata H, Ikejima K, Takeda K, Aoyama T, Kon K, Yamashina S, Watanabe S. Altered expression and function of hepatic NKT cells in obese and diabetic KK-A^y mice. Parallel Session, The Liver Meeting 2008 (Annual Meeting of American Association for Study of Liver Diseases), Nov. 2, 2008, San Francisco.
 5. Aoyama T, Ikejima K, Kon K, Okumura K, Arai K, Yamagata H, Yamashina S, Watanabe S. Pioglitazone minimizes regeneration failure following partial hepatectomy in obese KK-A^y mice. Poster Session, The Liver Meeting 2008 (Annual Meeting of American Association for Study of Liver Diseases), Nov. 2, 2008, San Francisco.
 6. Kon K, Ikejima K, Aoyama T, Yamagata H, Arai K, Yamashina S, Watanabe S. Involvement of iron in trans-fatty acid-induced accumulation and oxidative stress in mouse hepatocytes. Poster Session, The Liver Meeting 2008 (Annual Meeting of American Association for Study of Liver Diseases), Nov. 2, 2008, San Francisco.
 7. 池嶋健一, 柳沼礼子, 渡辺純夫. NAFLD に対する低用量ピオグリタゾン投与の有用性. シンポジウム 8, 第 94 回日本消化器病学会総会, 2008 年 5 月 8 日, 福岡.
 8. 池嶋健一, 竹田和由, 渡辺純夫. 硬化性胆管病変形成における TRAIL 系免疫機構の役割: TRAIL および DR5 遺伝子欠損マウスを用いた検討. ワークショップ 10, 第 94 回日本消化器病学会総会, 2008 年 5 月 9 日, 福岡.
 9. 高島基樹, 池嶋健一, 塚田重城, 今一義, 金野朗, 山科俊平, 鈴木聡子, 渡辺純夫. 癌抑制蛋白 PTEN の肝星細胞活性化に対する抑制効果. ワークショップ 8, 第 44 回肝臓学会総会, 2008 年 6 月 6 日, 松山.
 10. 鈴木聡子, 池嶋健一, 高島基樹, 水井智和, 山形寿文, 青山友則, 内山明, 柳沼礼子, 今一義, 金野朗, 山科俊平, 松本俊治, 渡辺純夫. ジェノタイプ 1b 型高ウイルス量の C 型慢性肝炎における peg-interferon/ribavirin 併用療法の宿主側難治性要因: 肝脂肪化との関連について. 口演, 第 44 回肝臓学会総会, 2008 年 6 月 6 日, 松山.
 11. 青山友則, 池嶋健一, 今一義, 山形寿文, 柳沼礼子, 山科俊平, 渡辺純夫. メタボリック症候群における肝再生不全: pioglitazone による改善効果とそのメカニズムの検討. 第 44 回肝臓学会総会, 2008 年 6 月 6 日, 松山.
 12. 池嶋健一, 今一義, 青山友則, 山形寿文, 柳沼礼子, 山科俊平, 鈴木聡子, 渡辺純夫. C reactive protein (CRP) の肝星細胞活性化抑制を介した抗肝線維化作用. 口演, 第 44 回肝臓学会総会, 2008 年 6 月 6 日, 松山.
 13. 今一義, 池嶋健一, 青山友則, 山形寿文, 内山明, 柳沼礼子, 山科俊平, 渡辺純夫. 肝細胞の脂肪沈着とネクローシスに対するトランス脂肪酸の影響. ポスター, 第 44 回肝臓学会総会, 2008 年 6 月 6 日, 松山.
 14. 柳沼礼子, 池嶋健一, 福原京子, 青山友則, 今一義, 水井智和, 山科俊平, 鈴木聡子, 渡辺純夫. NAFLD 治療におけるピオグリタゾン投与用量の検討: 低用量投与の有用性について. ポスター, 第 44 回肝臓学会総会, 2008 年 6 月 6 日, 松山.
 15. 青山友則, 池嶋健一, 渡辺純夫. KKA^y マウスの肝再生不全に対する pioglitazone の改善作用とそのメカニズム. ワークショップ 1, 第 50 回日本消化器病学会大会 (JDDW2008), 2008 年 10 月 1 日, 東京.
 16. 今一義, 池嶋健一, 渡辺純夫. メタボリックシンドロームにおける肝内参加ストレス応答性更新とそのメカニズム. パネルディスカッション 2, 日本肝臓学会東部会, 2008 年 12 月 4 日, 東京.
 17. 池嶋健一, 柳沼礼子, 渡辺純夫. C 型慢

性肝炎における肝脂肪化およびアディポカイン発現とペグインターフェロン・リバビリン併用療奏効性. シンポジウム 2, 日本肝臓学会東部会, 2008年12月4日, 東京.

〔図書〕(計11件)

1. 池嶋健一, 今一義, 奥村京子, 青山友則, 竹井謙之, 佐藤信紘, 渡辺純夫. アルコール性肝障害発症における代謝性素因の関与: KK-Aマウスを用いた検討. アルコールと医学生物学 Vol. 27, アルコール医学生物学研究会編, 東洋書店, 東京, 70-74, 2007.
2. 今一義, 池嶋健一, 奥村京子, 青山友則, 渡辺純夫. 研究報告/I. 病態 メタボリックシンドロームにおける酸化ストレス刺激に伴う肝障害増悪の検討. 酸化ストレスと肝疾患 第3巻 谷川久一 編, アークメディア, 東京, 58-62, 2007.
3. 池嶋健一. II 検査の実際 11. 腹腔鏡, 肝生検. 消化器内科レジデントハンドブック 渡辺純夫, 北條麻理子 編, 中外医学社, 東京, 139-141, 2008.
4. 池嶋健一. IV 主要疾患の診断と治療 B. 肝疾患 1. 肝機能異常. 消化器内科レジデントハンドブック 渡辺純夫, 北條麻理子 編, 中外医学社, 東京, 373-374, 2008.
5. 池嶋健一. IV 主要疾患の診断と治療 B. 肝疾患 8. 非アルコール性脂肪性肝疾患・脂肪性肝炎. 消化器内科レジデントハンドブック 渡辺純夫, 北條麻理子 編, 中外医学社, 東京, 421-426, 2008.
6. 内山明, 池嶋健一, 今一義, 渡辺純夫. 一般演題/4 11. 酸化ストレスに伴う肝細胞傷害における鉄イオンの細胞内動態と細胞死への影響. 酸化ストレスと肝疾患 第4巻 谷川久一 編, メディカル・ジャーナル社, 東京, 152-157, 2008.
7. 池嶋健一. 女性・高齢者と飲酒 アルコール医学・医療における性差. 別冊・医学のあゆみ アルコール医学・医療の最前線 竹井謙之 編, 医歯薬出版株式会社, 東京, 126-130, 2008.
8. 今一義, 池嶋健一, 渡辺純夫. 6. 治療 2. 酸化ストレス. NASH 診療 best approach 西原利治 編, 中外医学社, 東京, 206-212, 2008.
9. 池嶋健一. II 章 肝・胆・膵 【1】肝臓 I. NAFLDとNASH. 専門医のための薬物療法 Q&A 消化器 渡辺純夫 三輪洋人 編, 中外医学社, 東京, 209-218, 2008.
10. 青山友則, 池嶋健一, 今一義, 山形寿文,

山科俊平, 佐藤信紘, 渡辺純夫. 脂肪性肝炎における肝再生不全に対する pioglitazone の改善効果. アルコールと医学生物学 Vol. 28, アルコール医学生物学研究会編, 東洋書店, 東京, 141-144, 2009.

11. 青山友則, 池嶋健一, 今一義, 奥村京子, 渡辺純夫. セッション 5—肝疾患と酸化ストレス 2— 一般演題 13. メタボリック症候群における肝再生不全: pioglitazone による改善効果とそのメカニズム. 酸化ストレスと肝疾患 第5巻 谷川久一編, メディカルトリビューン, 東京, 128-132, 2009.

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0件)

該当事項なし

○取得状況(計 0件)

該当事項なし

〔その他〕

特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

池嶋 健一 (IKEJIMA KENICHI)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号: 20317382

(2) 研究分担者

今 一義 (KON KAZUYOSHI)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号: 30398672

塚田 重城 (TSUKADA SHIGEKI)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号: 40420848

(3) 連携研究者

なし