

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02900

研究課題名(和文) 脂肪肝の発症及び悪化における12 水酸化胆汁酸の関与

研究課題名(英文) Involvement of 12 α -hydroxylated bile acids in the onset and aggravation of fatty liver

研究代表者

石塚 敏 (ISHIZUKA, Satoshi)

北海道大学・農学研究院・教授

研究者番号：00271627

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：脂肪肝はさまざまな生活習慣病のきっかけとなり、その発症において肝臓での脂質蓄積に炎症・繊維化が積み重なることが知られている。高脂肪食を摂取させた動物実験はよく知られた脂肪肝モデルであるが、既に炎症・繊維化が生じており、肝臓での脂質の蓄積と炎症・繊維化の段階を区別できるモデルはこれまでなかった。私たちはラットを用いて、食事から摂取するエネルギーが増えた時に肝臓から12 水酸化胆汁酸の分泌が増えること、この胆汁酸が炎症・繊維化を伴わずに肝臓での脂質蓄積を誘導することを見出した。この時、肝臓に炎症を誘導させると症状が著しく悪化することから、脂肪肝の未病状態を現すモデルとしての活用が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脂肪肝の発症モデルとして、炎症・繊維化を伴わない肝臓での脂質蓄積のみを呈するモデルを見出したことと、炎症を強制的に誘導させたときにはその症状が悪化するという単なる脂質蓄積に留まらない点を見出したことに学術的な意義があると考えられる。また、このモデルでは食事からのエネルギー摂取は通常のまま、肥満症状にはならない。健康診断などで見た目は肥満でなくても肝臓脂肪の蓄積が見られるヒトのモデルと考えることもでき、その後起こりうる多様な疾患の予防において重要な観点を提示できた点は大きな成果と考えられる。

研究成果の概要(英文)：Fatty liver is associated with development of noncommunicable diseases. Inflammation and fibrosis occur based on lipid accumulation in the development of fatty liver. Although a high-fat-fed experimental animals are a well-known fatty liver model, those animals frequently have both lipid accumulation and inflammation in the liver, and no reasonable model is reported to separate lipid accumulation and inflammation with fibrosis. We observed an enhancement of secretion of 12 α -hydroxylated bile acids from the liver in response to dietary energy and those bile acids induces liver lipid accumulation without inflammation and fibrosis. Also, induction of inflammation was found to aggravate the symptom substantially. This can be used as a presymptomatic model of fatty liver.

研究分野：食品栄養学

キーワード：胆汁酸

1. 研究開始当初の背景

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は健診受診者の約 3 割に見られ、その頻度は年々増加している (1)。肝臓への脂質蓄積を端緒として、その後炎症による繊維化という順序を経て病態が進行すると理解されている。NAFLD の病態発症機構の解析には動物モデルが汎用されており、重篤な症状である非アルコール性脂肪性肝炎のモデルとして四塩化炭素投与 (2) やコリン・メチオニン欠乏がある (3)。軽微な症状である NAFL のモデルとしては高脂肪食 (HF) や高脂肪・高ショ糖食 (HFS) や、グルコースやフルクトースの経口投与があるが、軽症とはいえ炎症を伴うケースも散見される (4)。摂取エネルギー増大による肝脂質蓄積増加が NAFLD の原因とすれば、その予防を考える上で、より早期に起こす代謝変動の兆候を明らかにする必要がある。

肝臓では、脂肪酸の合成及び分解やリポタンパクを介した放出と取り込みが脂質蓄積に関与する。HFS による脂肪肝 (5)、グルコース飲水投与による脂肪肝発症 (6) のいずれでもポリオール経路が寄与することから、肝脂質蓄積はポリオール経路を介する糖を用いた脂肪酸合成の亢進が主要因と考えられる。

2. 研究の目的

我々は、摂取エネルギー過多で生じる代謝変動のうち、より安定な化合物であるステロールに着目することで、新しい NAFL モデルを想定した。このモデルは、軽微な胆汁酸負荷で誘導される単純性脂肪肝で、炎症や線維化は見られず、通常食摂取と比較しても摂食量や体重の違いはない。一次胆汁酸であるコール酸 (CA) の混餌投与 (0.5 g/kg 飼料) のみで脂肪肝を誘導するモデル (CA 脂肪肝) である。CA は HF 摂取時に胆汁中に選択的に分泌される 12 α 水酸化胆汁酸であり、加齢に伴い一次胆汁酸中の存在比が増加する分子種でもある。胆汁ではタウロコール酸 (TCA)、小腸内や門脈では TCA または CA、大腸内ではデオキシコール酸 (DCA) と形を変えて存在する (7)。ポリオール経路はグルコースからフルクトースを合成する経路であり、その律速としてアルドース還元酵素がある。12 α 水酸化胆汁酸増加が肝臓局所的にポリオール経路を介して脂肪酸合成を促進する可能性が考えられる。これらを踏まえ、CA による肝臓脂質蓄積の発症や症状の悪化における 12 α 水酸化胆汁酸の関与を検証する。

3. 研究の方法

ラットを用いた研究において、摂取エネルギーの増加に伴い肝臓で合成される 12 α 水酸化胆汁酸の選択的な分泌増加が観察される。この状況を模倣するために、摂取エネルギー過多で分泌が増加する 12 α 水酸化胆汁酸を構成する CA を飼料に添加する実験を実施した。体内の部位により 12 α 水酸化胆汁酸は形を変えて存在するため、各部位での胆汁酸組成、すなわち体内での胆汁酸代謝を損なわない程度の負荷量を LC/MS を用いて検討した (8)。これまで、0.5 g CA /kg 飼料であれば、摂取エネルギー過多での胆汁酸代謝を模倣できることを見出しているため、この条件を基盤として実験を行った。ポリオール経路におけるアルドース還元酵素の阻害剤であるエパルレストアットを用いた実験を併せて実施した。また、高脂肪食や高脂肪食・高ショ糖食摂取での胆汁酸代謝を評価し、これらの条件での摂取エネルギー量や肝脂質蓄積と 12 α 水酸化胆汁酸代謝との関連を評価した。

4. 研究成果

この CA 負荷条件では、ネガティブフィードバックによる胆汁酸やコレステロールの合成の強力な阻害はみられないことを胆汁酸及びコレステロール合成の律速酵素 (Cyp7a1 及び HMG-CoA レダクターゼ) の遺伝子発現と網羅的なステロール組成分析で確認した。また、エネルギー代謝の亢進による脂肪組織重量の減少も観察されなかった (9)。また、アルドース還元酵素の阻害は CA 誘導性の肝脂質蓄積に影響を及ぼさなかった。

この CA 負荷条件で 13 週間飼育すると、非感染性疾患で観察される腸内細菌叢、肝脂質蓄積、血中トランスアミナーゼ活性の増加、消化管バリア機能の脆弱化などの多様な症状が、肥満を伴わない状態で観察された (9)。このことは、摂取エネルギー過多における酸性ステロール代謝を再現するだけで、非感染性疾患で見られる諸症状のいくつかをある程度誘導できることを示している。また、この CA 負荷では肝臓における炎症性サイトカイン発現や繊維化等は観察されない (9) ことから、肝脂質蓄積の初期段階にあることが推察された。そこで、グラム陰性細菌の細胞壁成分であるリポ多糖 (LPS) を CA 摂取ラットに投与して急性肝炎を誘導すると、当該 CA 負荷条件では対照に比べて血中トランスアミナーゼ活性が著増することから、CA 摂取に加えて外的要因として炎症を誘導した場合には症状がより悪化しやすいことが示唆された。

高脂肪食(7)や高脂肪食・高ショ糖食(10)摂取のいずれにおいても、腸肝循環における12 水酸化胆汁酸が選択的に増加することを見出した。糞中や門脈血漿中の12 水酸化胆汁酸は肝臓脂質蓄積と正の相関を示すことを見出した。

本研究における CA 負荷条件でラットに引き起こされる症状を図1に示す。消化管における腸内細菌による二次胆汁酸生成の増大、肝臓での脂質蓄積亢進、体循環血におけるトランスアミナーゼ活性の上昇を指標とする肝傷害と血中脂質の増加、消化管バリア機能の脆弱化などである。また、この条件では食事からの摂取エネルギー量は変わらないことを確認している。さらに、肝炎を誘導するモデルであるリポ多糖投与を行うと、その症状が増悪することを見出した。これらの成果は、生活習慣病を引き起こす一つの原因と考えられる摂取エネルギーの増加により引き起こされる胆汁酸代謝は肝脂質蓄積とそれに伴う諸症状の誘導に少なからず関与することを示す。また、この実験系自体を新規の初期脂肪肝モデルとしてその発症機構や予防法の確立に活用することができるものと期待される。

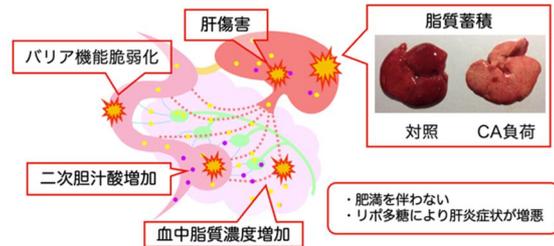


図1 本研究におけるCA負荷で観察される諸症状

<引用文献>

1. NASH・NAFLDの診療ガイド 日本肝臓学会編 2021
2. Rogers AB. Stress of strains: Inbred mice in liver research. *Gene Expr* 2018,19,61-67. doi: 10.3727/105221618X15337408678723.
3. Ibrahim SH, Hirsova P, Malhi H, Gores GJ. Animal models of nonalcoholic steatohepatitis: Eat, delete, and inflame. *Dig Dis Sci* 2016, 61, 1325-1336. doi: 10.1007/s10620-015-3977-1.
4. Febbraio MA, Reibe S, Shalpour S, Ooi GJ, Watt MJ, Karin M. Preclinical models for studying NASH-driven HCC: How useful are they? *Cell Metab* 2019, 29,18-26. doi: 10.1016/j.cmet.2018.10.012.
5. Ishimoto T, Lanaspá MA, Rivard CJ, Roncal-Jimenez CA, Orlicky DJ, Cicerchi C, McMahan RH, Abdelmalek MF, Rosen HR, Jackman MR, MacLean PS, Diggle CP, Asipu A, Inaba S, Kosugi T, Sato W, Maruyama S, Sánchez-Lozada LG, Sautin YY, Hill JO, Bonthron DT, Johnson RJ. High-fat and high-sucrose (western) diet induces steatohepatitis that is dependent on fructokinase. *Hepatology* 2013, 58, 1632-1643. doi: 10.1002/hep.26594.
6. Lanaspá MA, Ishimoto T, Li N, Cicerchi C, Orlicky DJ, Ruzycki P, Rivard C, Inaba S, Roncal-Jimenez CA, Bales ES, Diggle CP, Asipu A, Petrash JM, Kosugi T, Maruyama S, Sanchez-Lozada LG, McManaman JL, Bonthron DT, Sautin YY, Johnson RJ. Endogenous fructose production and metabolism in the liver contributes to the development of metabolic syndrome. *Nat Commu* 2013, 4, 2434. doi: 10.1038/ncomms3434. Erratum in: *Nat Commu* 2013, 4, 2929.
7. Yoshitsugu R, Kikuchi K, Iwaya H, Fujii N, Hori S, Lee DG, Ishizuka S. Alteration of bile acid metabolism by a high-fat diet is associated with plasma transaminase activities and glucose intolerance in Rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 2019, 65, 45-51. doi: 10.3177/jnsv.65.45.
8. Hagio M, Matsumoto M, Fukushima M, Hara H, Ishizuka S. Improved analysis of bile acids in tissues and intestinal contents of rats using LC/ESI-MS. *J Lipid Res* 2009, 50, 173-180. doi: 10.1194/jlr.D800041-JLR200.

9. Lee JY, Shimizu H, Hagio M, Fukiya S, Watanabe M, Tanaka Y, Joe GH, Iwaya H, Yoshitsugu R, Kikuchi K, Tsuji M, Baba N, Nose T, Tada K, Hanai T, Hori S, Takeuchi A, Furukawa Y, Shirouchi B, Sato M, Ooka T, Ogura Y, Hayashi T, Yokota A, Ishizuka S. 12 α -Hydroxylated bile acid induces hepatic steatosis with dysbiosis in rats. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2020, 1865, 158811. doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158811.
10. Yoshitsugu R, Kikuchi K, Hori S, Iwaya H, Hagio M, Shimizu H, Hira T, Ishizuka S. Correlation between 12 α -hydroxylated bile acids and insulin secretion during glucose tolerance tests in rats fed a high-fat and high-sucrose diet. *Lipids Health Dis* 2020, 19, 9. doi: 10.1186/s12944-020-1193-2.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 5件）

| | |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名 Yoshitsugu Reika, Liu Hongxia, Kamo Yoshie, Takeuchi Akari, Joe Ga-Hyun, Tada Koji, Kikuchi Keidai, Fujii Nobuyuki, Kitta Shinri, Hori Shota, Takatsuki Manami, Iwaya Hitoshi, Tanaka Yasutake, Shimizu Hidehisa, Ishizuka Satoshi | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 12 -Hydroxylated bile acid enhances accumulation of adiponectin and immunoglobulin A in the rat ileum | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 12939 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-92302-z | 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 Maegawa Kenta, Koyama Haruka, Fukiya Satoru, Yokota Atsushi, Ueda Koichiro, Ishizuka Satoshi | 4. 巻 127 |
| 2. 論文標題 Dietary raffinose ameliorates hepatic lipid accumulation induced by cholic acid via modulation of enterohepatic bile acid circulation in rats | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 British Journal of Nutrition | 6. 最初と最後の頁 1621 ~ 1630 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S0007114521002610 | 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 Lee Yeonmi, Tanaka Yasutake, Iwasaki Wakana, Yokoyama Fumika, Joe Ga-Hyun, Tsuji Misaki, Nose Takuma, Tada Koji, Hanai Taketo, Hori Shota, Shimizu Hidehisa, Minamida Kimiko, Miwa Kazunori, Ishizuka Satoshi | 4. 巻 90 |
| 2. 論文標題 Dietary supplementation with okara and Bacillus coagulans lilac-01 improves hepatic lipid accumulation induced by cholic acids in rats | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Functional Foods | 6. 最初と最後の頁 104991 ~ 104991 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jff.2022.104991 | 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 Gowda SGB, Gao ZJ, Chen Z, Abe T, Hori S, Fukiya S, Ishizuka S, Yokota A, Chiba H, Hui SP. | 4. 巻 36 |
| 2. 論文標題 Untargeted Lipidomic Analysis of Plasma from High-fat Diet-induced Obese Rats Using UHPLC-Linear Trap Quadrupole-Orbitrap MS | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Analytical Sciences | 6. 最初と最後の頁 821 ~ 828 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/analsci.19P442 | 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 Hashimoto N, Matsui I, Ishizuka S, Inoue K, Matsumoto A, Shimada K, Hori S, Lee DG, Yasuda S, Katsuma Y, Kajimoto S, Doi Y, Yamaguchi S, Kubota K, Oka T, Sakaguchi Y, Takabatake Y, Hamano T, Isaka Y. | 4. 巻 97 |
| 2. 論文標題 Lithocholic acid increases intestinal phosphate and calcium absorption in a vitamin D receptor dependent but transcellular pathway independent manner | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Kidney International | 6. 最初と最後の頁 1164 ~ 1180 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2020.01.032 | 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 Hori S, Abe T, Lee DG, Fukiya S, Yokota A, Aso N, Shirouchi B, Sato M, Ishizuka S. | 4. 巻 83 |
| 2. 論文標題 Association between 12 -hydroxylated bile acids and hepatic steatosis in rats fed a high-fat diet | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Nutritional Biochemistry | 6. 最初と最後の頁 108412 ~ 108412 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jnutbio.2020.108412 | 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 Shimoda T, Hori S, Maegawa K, Takeuchi A, Lee Y, Joe GH, Tanaka Y, Shimizu H, Ishizuka S. | 4. 巻 19 |
| 2. 論文標題 A low coefficient of variation in hepatic triglyceride concentration in an inbred rat strain | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Lipids in Health and Disease | 6. 最初と最後の頁 137 ~ 137 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12944-020-01320-9 | 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 Lee JY, Shimizu H, Hagio M, Fukiya S, Watanabe M, Tanaka Y, Joe GH, Iwaya H, Yoshitsugu R, Kikuchi K, Tsuji M, Baba N, Nose T, Tada K, Hanai T, Hori S, Takeuchi A, Furukawa Y, Shirouchi B, Sato M, Ooka T, Ogura Y, Hayashi T, Yokota A, Ishizuka S. | 4. 巻 1865 |
| 2. 論文標題 12 -Hydroxylated bile acid induces hepatic steatosis with dysbiosis in rats | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids | 6. 最初と最後の頁 158811 ~ 158811 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbalip.2020.158811 | 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 Yoshitsugu R, Kikuchi K, Iwaya H, Fujii N, Hori S, Lee DG, Ishizuka S | 4. 巻 65 |
| 2. 論文標題 Alteration of bile acid metabolism by a high-fat diet is associated with plasma transaminase activities and glucose intolerance in rats. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Nutritional Science and Vitaminology | 6. 最初と最後の頁 45 ~ 51 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3177/jnsv.65.45 | 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 Lee Dong Geun, Hori Shota, Kohmoto Ohji, Kitta Shinri, Yoshida Ryo, Tanaka Yasutake, Shimizu Hidehisa, Takahashi Keisuke, Nagura Taizo, Uchino Hirokatsu, Fukiya Satoru, Yokota Atsushi, Ishizuka Satoshi | 4. 巻 83 |
| 2. 論文標題 Ingestion of difructose anhydride III partially suppresses the deconjugation and 7 - dehydroxylation of bile acids in rats fed with a cholic acid-supplemented diet | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry | 6. 最初と最後の頁 1329 ~ 1335 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2019.1597617 | 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 Yoshitsugu R, Kikuchi K, Hori S, Iwaya H, Hagio M, Shimizu H, Hira T, Ishizuka S | 4. 巻 19 |
| 2. 論文標題 Correlation between 12 -hydroxylated bile acids and insulin secretion during glucose tolerance tests in rats fed a high-fat and high-sucrose diet | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Lipids in Health and Disease | 6. 最初と最後の頁 9 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12944-020-1193-2 | 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 - |

〔学会発表〕 計20件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 横山 史佳、吉次 玲香、石塚 敏 |
| 2. 発表標題 腸肝循環における12 水酸化胆汁酸の増加による腹腔内耐糖能試験でのインスリン分泌減少 |
| 3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 堀 将太、石塚 敏 |
| 2. 発表標題 宿主由来の12 水酸化胆汁酸は新規脂肪酸合成の亢進を介して脂肪肝を誘導する |
| 3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 坂口 文菜、石塚 敏 |
| 2. 発表標題 ラットにおける食後アミノ酸代謝と胆汁酸循環 |
| 3. 学会等名 第75回 日本栄養・食糧学会大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 横山 史佳、石塚 敏 |
| 2. 発表標題 12 水酸化胆汁酸によるラット肝脂質蓄積におけるリポタンパク質代謝の変化 |
| 3. 学会等名 2021年度 日本農芸化学会北海道支部 第1回学術講演会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 荒川 唯、坂口 文菜、石塚 敏 |
| 2. 発表標題 ラットにおける食後門脈・体循環血漿でのアミノ酸動態と肝臓アミノ酸組成との関係 |
| 3. 学会等名 2021年度 日本農芸化学会北海道支部第2回学術講演会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 久保田 夏希、伊藤 隼大、堀 将太、石塚 敏 |
| 2. 発表標題 コール酸摂取によるラット肝脂質蓄積に伴う鉄代謝の経時的な変動 |
| 3. 学会等名 2021年度 日本農芸化学会北海道支部第2回学術講演会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 岩崎 若菜、吉田 凌、田中 愛健、佐藤 匡央、石塚 敏 |
| 2. 発表標題 高脂肪食摂取マウスでの肝脂質蓄積における12 水酸化胆汁酸の関与 |
| 3. 学会等名 日本栄養・食糧学会 東北支部・北海道支部合同支部大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 石塚 敏 |
| 2. 発表標題 高脂肪食摂取による代謝変動と12 水酸化胆汁酸の分泌増大 |
| 3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 石塚 敏 |
| 2. 発表標題 ラットにおける12 水酸化胆汁酸による肝脂質蓄積と関連症状 |
| 3. 学会等名 第75回 日本栄養・食糧学会大会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 堀 将太、阿部 隆行、李 東根、吹谷 智、横田 篤、麻生 菜央、城内 文吾、佐藤 匡央、石塚 敏 |
| 2. 発表標題 12 水酸化胆汁酸と脂肪肝の関係 |
| 3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度福岡大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山田 理帆、堀 将太、石塚 敏 |
| 2. 発表標題 12 水酸化胆汁酸による肝脂質蓄積関連症状に及ぼす小胞体ストレスの影響 |
| 3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Liu H, Kohmoto O, Ishizuka S |
| 2. 発表標題 Small intestinal hyperpermeability is associated with increased primary 12 -hydroxylated bile acids in the enterohepatic circulation. |
| 3. 学会等名 第24回 腸内細菌学会学術大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hori S, Satake M, Abe T, Hara H, Fukiya S, Yokota A, Ishizuka S. |
| 2. 発表標題 An increase of 12 -hydroxylated bile acid is associated with hepatic steatosis induced by a high-fat diet in rats. |
| 3. 学会等名 Kern Lipid Conference 2019 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Lee DG, Hori S, Kohmoto O, Kitta S, Yoshida R, Tanaka Y, Shimizu H, Takahashi K, Nagura T, Uchino H, Fukiya S, Yokota A, Ishizuka S. |
| 2. 発表標題 Ingestion of difructose anhydride III reduces secondary bile acid concentration in rat large intestine. |
| 3. 学会等名 Kern Lipid Conference 2019 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Maegawa K, Ishizuka S. |
| 2. 発表標題 Amelioration of hepatic steatosis by ingestion of raffinose via modulation of bile acid metabolism in rats. |
| 3. 学会等名 The 7th International Conference on Food Factors/12th International Conference and exhibition on Nutraceuticals and Functional Foods (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 吉田 凌、堀 将太、原 博、石塚 敏 |
| 2. 発表標題 12 胆汁酸負荷により誘導される症状のラット及びマウスを用いた比較 |
| 3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度東京大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 伊藤 隼大、堀 将太、原 博、石塚 敏 |
| 2. 発表標題 12 水酸化胆汁酸により誘導される肝脂質蓄積におけるミトコンドリア機能の関与 |
| 3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 堀 将太、吉次 玲香、菊池 慧大、阿部 隆行、原 博、吹谷 智、横田 篤、石塚 敏 |
| 2. 発表標題 慢性的な高脂肪食摂取によって腸肝循環で増加する12 水酸化胆汁酸はインスリン感受性を向上させる一方で肝臓脂質蓄積を亢進する |
| 3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 備前 知風優、堀 将太、石塚 敏 |
| 2. 発表標題 12 水酸化胆汁酸による肝臓脂質蓄積作用のスクロースによる増強 |
| 3. 学会等名 第48回日本栄養・食糧学会北海道支部会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 前川 顕汰、石塚 敏 |
| 2. 発表標題 12 水酸化胆汁酸代謝の調節を介する肝臓脂質蓄積のラフィノース摂取による抑制 |
| 3. 学会等名 第25回Hindgut Club Japanシンポジウム |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計0件

〔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 | 相沢 智康 (Aizawa Tomoyasu) (40333596) | 北海道大学・先端生命科学研究院・教授 (10101) | |

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 | | | |
|---------|-------------------|--|--|--|
| 韓国 | Gachon University | | | |