

令和 5 年 6 月 27 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07438

研究課題名(和文)新規LXR刺激物質を用いた肝臓免疫細胞の機能解析

研究課題名(英文)Analysis of liver immune cells using novel LXR stimulator

研究代表者

中島 弘幸 (Nakashima, Hiroyuki)

防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・免疫・微生物学・准教授)

研究者番号：10574064

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：新規LXR刺激物質、SH42は中間代謝物デスモステロールを介してLXR刺激作用があるため、免疫抑制作用が期待される。このメカニズムを利用し非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)モデルマウスの病態抑制効果を検証した。SH42投与群では肝Kupffer細胞や炎症性モノサイトの機能を抑制し、病態を著しく改善した。この成果は令和05年度にEMBO Molecular Medicine誌に掲載された(<https://doi.org/10.15252/emmm.202216845>)。また、実験方法は研究期間中に肝臓や腎臓の免疫機能に関する研究に応用され、成果を様々な分野の医学雑誌に掲載した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)は現在罹患率が上昇している疾患であり、様々な治療法が模索されている。余剰コレステロールを検知するレセプターLXRを刺激して、炎症反応を抑制することが期待されている。しかしながら、同時に脂質生成を亢進させるなどの副作用を伴うことが多く、実際の治療に生かすことが出来なかった。新規LXR刺激物質SH42は脂質代謝に影響を与えることなくLXRを刺激することが可能であり、脂肪沈着と炎症反応の両者を抑制し病態を改善した。今回の研究はオランダ王国ライデン大学医療センターのチームと共に研究を行い、その成果を公開した。NASHの治療に新たな展望を見出すことが出来た。

研究成果の概要(英文)：A new LXR stimulator, SH42, has an LXR-stimulating effect via the intermediate metabolite desmosterol and is expected to have an immunosuppressive effect. Using this mechanism, we verified the inhibitory effects of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) model mice. In the SH42 administration group, the inflammatory functions of Kupffer cells and hepatic inflammatory monocytes were suppressed, and the pathology was significantly improved. This result was published in EMBO Molecular Medicine in June 2023 (<https://doi.org/10.15252/emmm.202216845>). In addition, the experimental method was applied to the evaluation of immune function in the liver and kidney during the research period, and the results were published in medical journals in various fields.

研究分野：免疫学

キーワード：LXR Kupffer細胞 非アルコール性脂肪性肝炎 自然免疫

1. 研究開始当初の背景

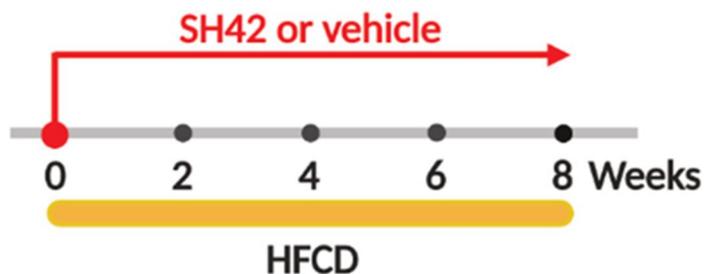
肝臓には2種類のマクロファージが存在する。肝固有の「Kupffer細胞」と、血液中から遊走してきた「浸潤単球」である。さらにNK細胞やNKT細胞といった特徴的なリンパ球が存在する。申請者らはこれまでに、肝臓の炎症反応の中心的役割を果たすのはKupffer細胞ではなく、浸潤単球であることを報告してきた(Sato A, Nakashima H, SciRep 2014)。さらに経口摂取された過剰なコレステロールは、より多くの単球を肝臓に遊走させ、炎症を惹起し非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)発症の一因となりうることを報告した(Nakashima H, PlosOne 2013, SciRep 2016)。LXRの刺激はこの過剰な応答を抑制するが、現状のアゴニストでは脂肪合成酵素であるSREBPを同時に活性化し、脂肪肝を惹起することが問題であった。そのため、効果的なLXR刺激物質の開発が望まれていた。

2. 研究の目的

コレステロールは、生合成の過程で24-dehydrocholesterol reductase (DHCR24)により、コレステロール環に結合した分枝鎖の二重結合が還元されて完成する。この酵素を阻害すると、中間代謝物であるデスモステロールが細胞内で増加する。この物質はLXRの強いリガンドとして機能することが明らかになっている(Yang, J.Biol.Chem, 2006)。DHCR24を阻害する物質「SH42」を開発し、LXR-デスモステロールを介して、マウス腹膜炎モデルの炎症を軽減させることに成功した(Korner A, Giera M, PNAS, 2019)。その一方で、この物質はSREBPを抑制するため脂肪肝を誘発しないという性質がある。すなわちSH42こそ今まで渴望されていた理想的なLXR刺激物質となりうる。この物質がNASHの治療薬として有効か否かNASHモデルマウスを用いて検証した。

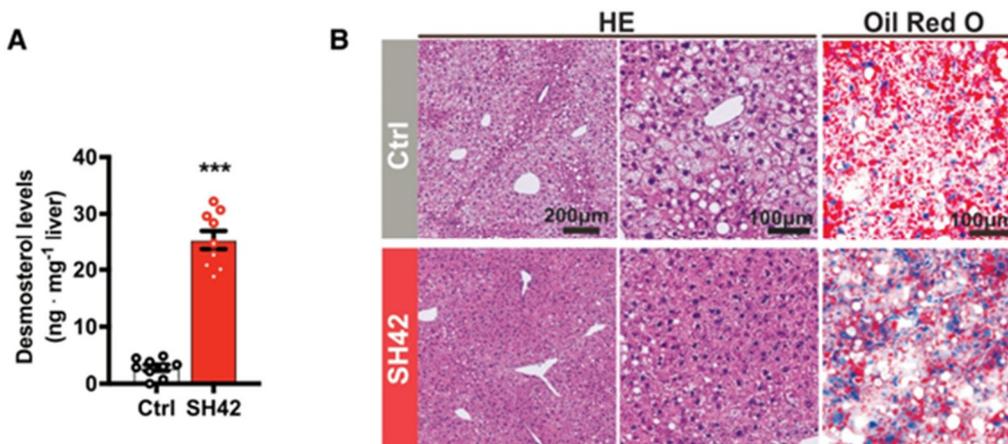
3. 研究の方法

APOE*3-Leiden.CETPマウスに、高脂肪高コレステロール食(HFCD)を8週間摂取させると、肝臓に強い脂肪化と共に炎症と繊維化が惹起される。肥満と高血糖、インスリン抵抗性を伴うことから、ヒトのNASHに近い実験モデルである。我々はこのNASHモデルにSH42を定期的に投与し、炎症および脂肪化が改善するか評価した。また、すでにNASHが進展したマウスに同様に投与することで治療効果の有無を確認した。



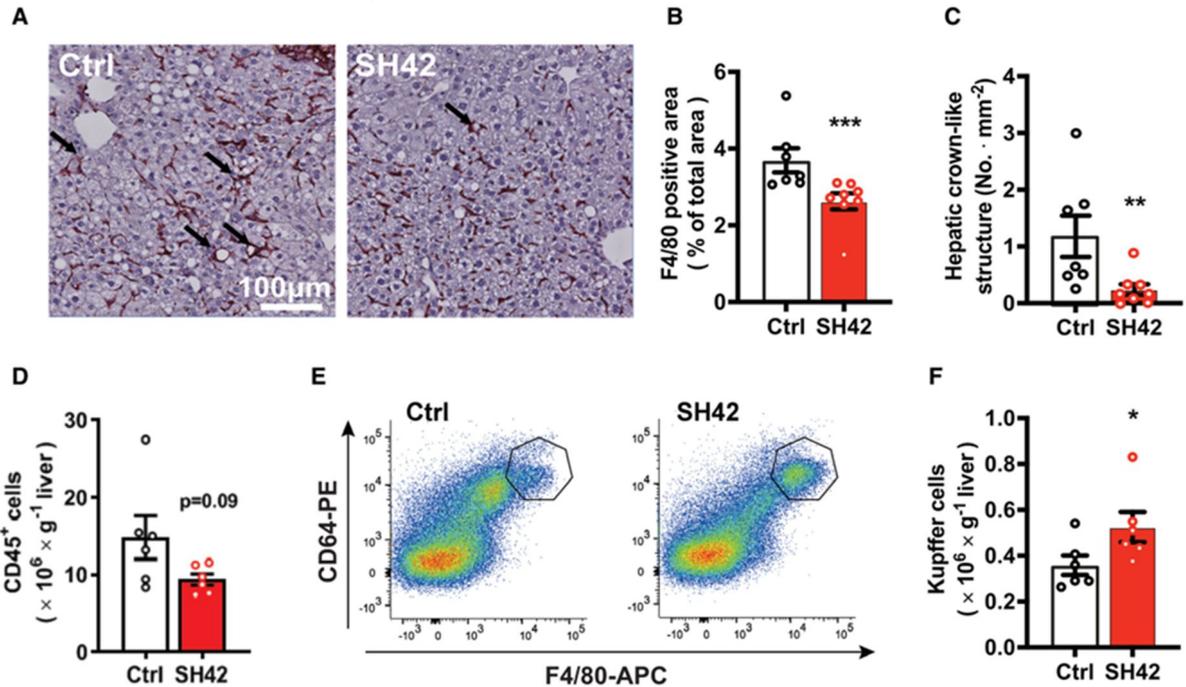
4. 研究成果

1. SH42は肝臓内のデスモステロールを増加させ、脂肪沈着を抑制した。

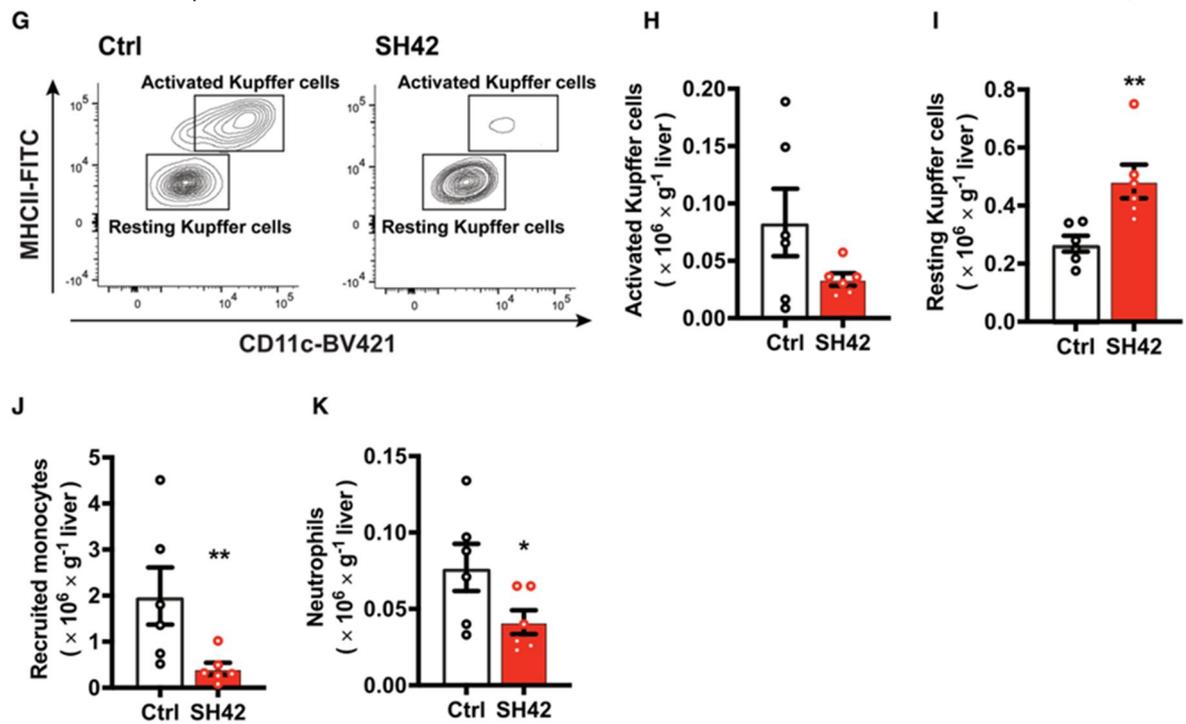


2. SH42 は肝臓内のマクロファージの浸潤を軽減した。

組織学的検討ではマクロファージマーカーF4/80の陽性となる面積が軽減し、NASHとして特徴的な構造であるHepatic Crown-like structureが減少した。



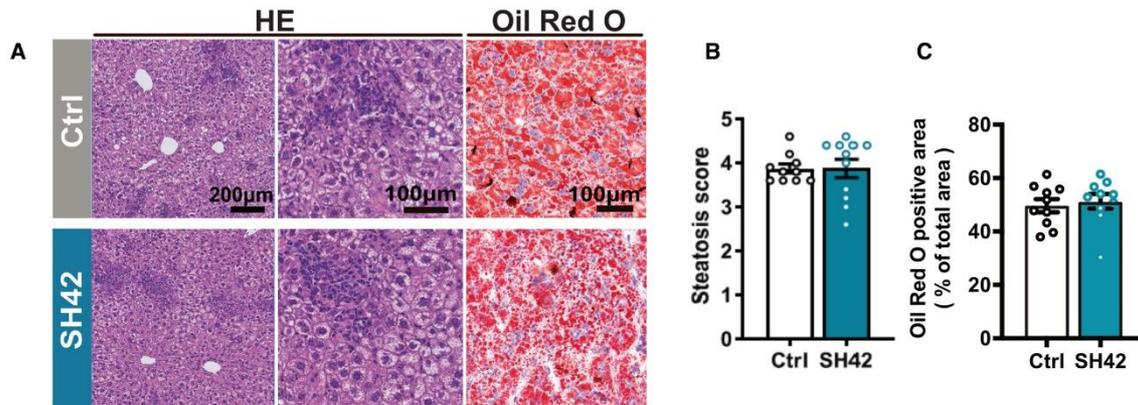
免疫細胞であるCD45陽性細胞は減少したが、Kupffer細胞は逆に増量していた。増量していたKupffer細胞は炎症を惹起する細胞ではなく、休止期と考えられる細胞であった。



肝臓内の単球の浸潤がSH42投与群で有意に減少しており、炎症が軽減していることを表している。

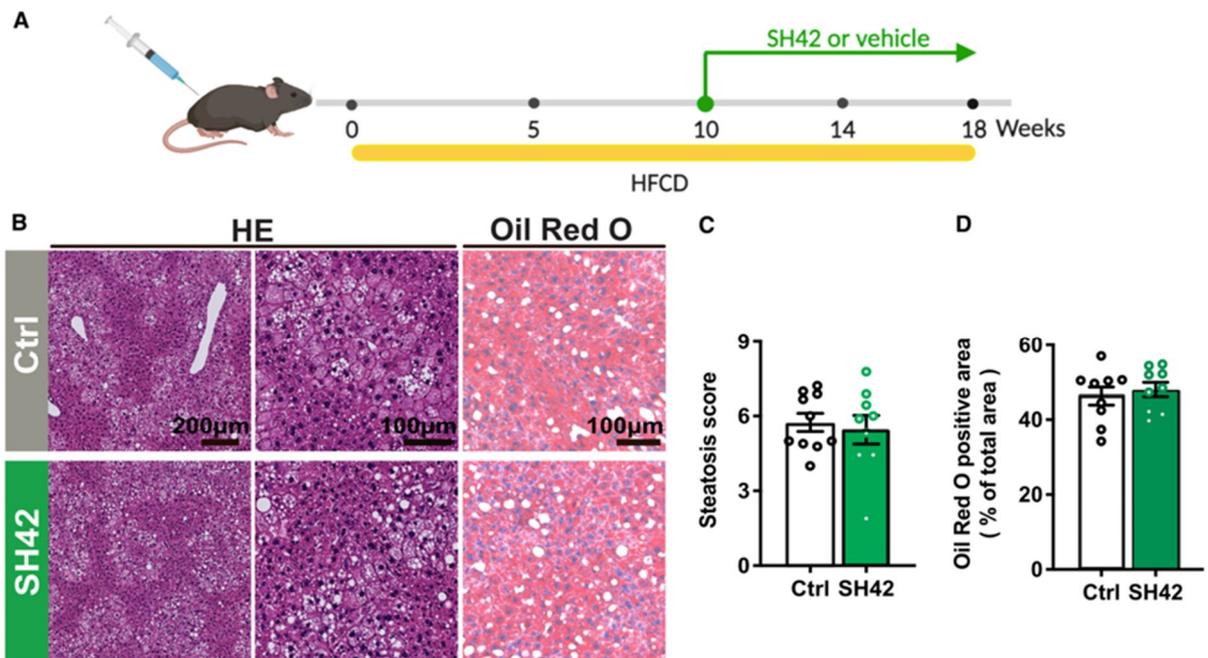
3. SH42 の効果は LXR に依存している。

LXR 欠損マウスでは SH42 による脂肪肝抑制効果は全く認められなかった。LXR 欠損マウスでは、SH42 による Kupffer 細胞の増加は全く認められなかった。

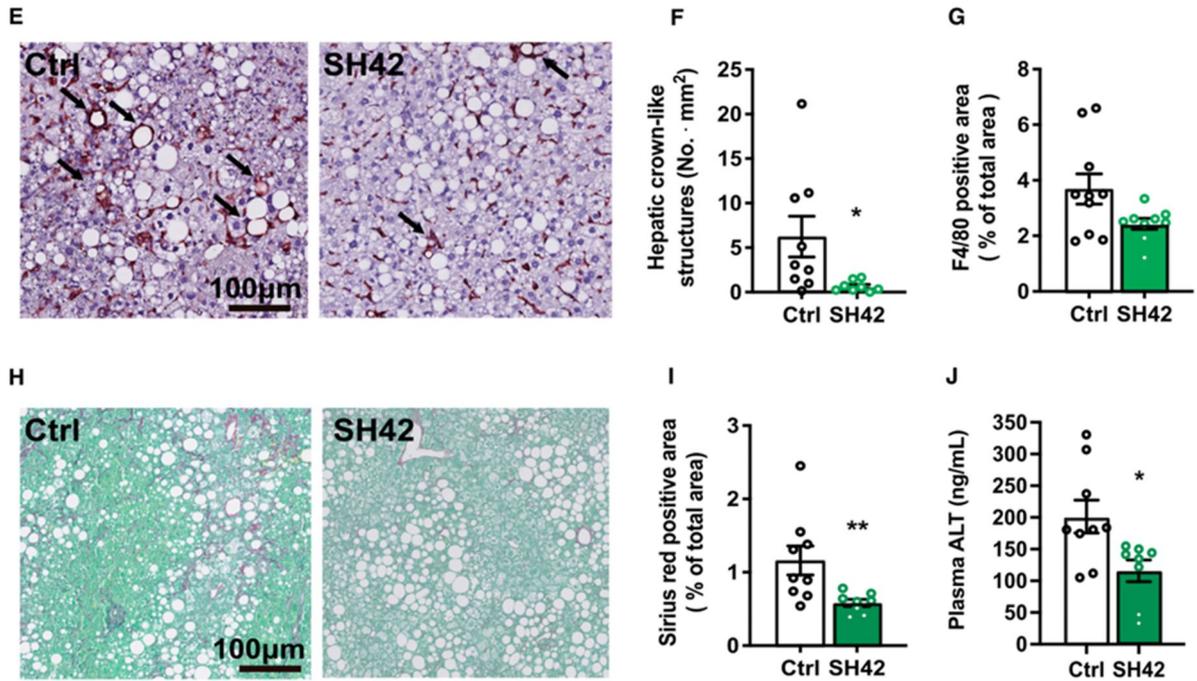


4. SH42 は進行した NASH の炎症を軽減し、繊維化を改善した。

すでに進行した NASH マウスに SH42 を投与しても、脂肪肝抑制効果は得られなかった。



しかし、SH42 投与は肝内のマクロファージの浸潤を抑制し炎症を軽減した。さらに繊維化も改善する効果を確認した。これは、SH42 が予防薬として有用だけでなく、治療薬として有用であることを示している。



以上の成果は研究期間終了した 2 ヶ月後、令和 5 年度 6 月に EMBO medical journal より公開された。

DOI ; <https://doi.org/10.15252/emmm.202216845>

今回の研究経費により購入した試薬や、コンピューターのハードウェア、ソフトウェアは、当講座の他の研究プロジェクトにも有効に活用され、研究期間中に後述の成果を得ている。

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 2件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Ito Seigo, Nakashima Masahiro, Ishikiriyama Takuya, Nakashima Hiroyuki, Yamagata Akira, Imakiire Toshihiko, Kinoshita Manabu, Seki Shuhji, Kumagai Hiroo, Oshima Naoki	4. 巻 47
2. 論文標題 Effects of L-Carnitine Treatment on Kidney Mitochondria and Macrophages in Mice with Diabetic Nephropathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Kidney and Blood Pressure Research	6. 最初と最後の頁 277 ~ 290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000522013	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 Seigo, Nakashima Hiroyuki, Ishikiriyama Takuya, Nakashima Masahiro, Yamagata Akira, Imakiire Toshihiko, Kinoshita Manabu, Seki Shuhji, Kumagai Hiroo, Oshima Naoki	4. 巻 321
2. 論文標題 Effects of a CCR2 antagonist on macrophages and Toll-like receptor 9 expression in a mouse model of diabetic nephropathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Renal Physiology	6. 最初と最後の頁 F757 ~ F770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00191.2021	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 Ono Takeshi, Yamaguchi Yoko, Nakashima Hiroyuki, Nakashima Masahiro, Ishikiriyama Takuya, Seki Shuhji, Kinoshita Manabu	4. 巻 89
2. 論文標題 Lipopolysaccharide Preconditioning Augments Phagocytosis of Malaria-Parasitized Red Blood Cells by Bone Marrow-Derived Macrophages in the Liver, Thereby Increasing the Murine Survival after Plasmodium yoelii Infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Infection and Immunity	6. 最初と最後の頁 e0024921
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/IAI.00249-21	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 Ishikiriyama Takuya, Nakashima Hiroyuki, Endo-Umeda Kaori, Nakashima Masahiro, Ito Seigo, Kinoshita Manabu, Ikarashi Masami, Makishima Makoto, Seki Shuhji	4. 巻 16
2. 論文標題 Contrasting functional responses of resident Kupffer cells and recruited liver macrophages to irradiation and liver X receptor stimulation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0254886
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0254886	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 Zhou Enchen, Li Zhuang, Nakashima Hiroyuki, Choukoud Ahlam, Kooijman Sander, Berb?e Jimmy F.P., Rensen Patrick C.N., Wang Yanan	4. 巻 167
2. 論文標題 Beneficial effects of brown fat activation on top of PCSK9 inhibition with alirocumab on dyslipidemia and atherosclerosis development in APOE*3-Leiden.CETP mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmacological Research	6. 最初と最後の頁 105524 ~ 105524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.phrs.2021.105524	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 Kinoshita Manabu, Ito Seigo, Ishikiriyama Takuya, Sekiguchi Kumiko, Yamaguchi Ryota, Tsuruhara Ryoichi, Matsuda Akihisa, Koiwa Kazuki, Nakashima Masahiro, Nakashima Hiroyuki, Miyashita Masao, Seki Shuhji	4. 巻 Online ahead
2. 論文標題 The Efficacy of Posttreatment with Synthetic C-Reactive Protein in Murine Bacterial Peritonitis via Activation of Fc RI-Expressing Kupffer Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Innate Immunity	6. 最初と最後の頁 1 ~ 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000515333	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 Zhou Enchen, Li Zhuang, Nakashima Hiroyuki, Liu Cong, Ying Zhixiong, Foks Amanda C., Berb?e Jimmy F.P., van Dijk Ko Willems, Rensen Patrick C.N., Wang Yanan	4. 巻 41
2. 論文標題 Hepatic Scavenger Receptor Class B Type 1 Knockdown Reduces Atherosclerosis and Enhances the Antiatherosclerotic Effect of Brown Fat Activation in APOE*3-Leiden.CETP Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 1474 ~ 1486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.121.315882	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 該当する

1. 著者名 Nishikawa Makoto, Kinoshita Manabu, Morimoto Yuji, Ishikiriyama Takuya, Nakashima Masahiro, Nakashima Hiroyuki, Ono Takeshi, Seki Shuhji, Moriya Tomoyuki, Yamamoto Junji, Kishi Yoji	4. 巻 Online
2. 論文標題 Lipopolysaccharide preconditioning reduces liver metastasis of Colon26 cells by enhancing antitumor activity of natural killer cells and natural killer T cells in murine liver	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 Online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.15375	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 Nakashima Hiroyuki, Kinoshita Manabu	4. 巻 12
2. 論文標題 Antitumor Immunity Exerted by Natural Killer and Natural Killer T Cells in the Liver	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 866 ~ 866
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm12030866	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 Ito Seigo, Goto Hiroyasu, Tanoue Keiko, Koiwai Kazuki, Ishikiriyama Takuya, Kearney Bradley M, Mori Kazuma, Nakashima Masahiro, Nakashima Hiroyuki, Kumagai Hiroo, Seki Shuhji, Kinoshita Manabu, Oshima Naoki	4. 巻 113
2. 論文標題 Early treatment with C-reactive protein-derived peptide reduces septic acute kidney injury in mice via controlled activation of kidney macrophages	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Leukocyte Biology	6. 最初と最後の頁 400 ~ 413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jleuko/qiad015	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 Goto Hiroyasu, Shoda Shinichi, Nakashima Hiroyuki, Noguchi Midori, Imakiire Toshihiko, Ohshima Naoki, Kinoshita Manabu, Tomimatsu Soichi, Kumagai Hiroo	4. 巻 38
2. 論文標題 Early biomarkers for kidney injury in heat-related illness patients: a prospective observational study at Japanese Self-Defense Force Fuji Hospital	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nephrology Dialysis Transplantation	6. 最初と最後の頁 644 ~ 654
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfac166	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 Nakashima Masahiro, Kinoshita Manabu, Nakashima Hiroyuki, Kato Azusa, Mori Kazuma, Koiwai Kazuki, Shinomiya Nariyoshi, Seki Shuhji	4. 巻 209
2. 論文標題 Mouse Liver B Cells Phagocytose <i>Streptococcus pneumoniae</i> and Initiate Immune Responses against Their Antigens	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 26 ~ 37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2100520	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 Miyazaki Hiromi、Kinoshita Manabu、Nakashima Hiroyuki、Nakamura Shingo、Saitoh Daizoh	4. 巻 23
2. 論文標題 Pioglitazone Modifies Kupffer Cell Function and Protects against Escherichia coli-Induced Bacteremia in Burned Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 12746 ~ 12746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms232112746	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 Goto Hiroyasu、Nakashima Masahiro、Nakashima Hiroyuki、Noguchi Midori、Imakiire Toshihiko、Oshima Naoki、Kinoshita Manabu、Kumagai Hiroo	4. 巻 323
2. 論文標題 Heat acclimation ameliorated heat stress-induced acute kidney injury and prevented changes in kidney macrophages and fibrosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Renal Physiology	6. 最初と最後の頁 F243 ~ F254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00065.2022	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 Endo-Umeda Kaori、Nakashima Hiroyuki、Uno Shigeyuki、Toyoshima Shota、Umeda Naoki、Komine-Aizawa Shihoko、Seki Shuhji、Makishima Makoto	4. 巻 11
2. 論文標題 Liver X receptors regulate natural killer T cell population and antitumor activity in the liver of mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 22595 ~ 22595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-02062-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 -

〔学会発表〕 計22件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Hiroyuki Nakashima
2. 発表標題 Identification of Kupffer cell subsets in mice
3. 学会等名 The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤誓悟, 木下学, 中島 正裕, 中島弘幸
2. 発表標題 合成CRP による腎マク ロファージ活性化を介した敗 血症性急性腎傷害の治療効果
3. 学会等名 日本腎臓学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山形瑛, 木下学, 中島 正裕, 中島弘幸
2. 発表標題 糖尿病性腎症マウスモデルにおけるL-カルニチン投与 による尿蛋白減少とミトコン ドリア機能改善
3. 学会等名 日本腎臓学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤誓悟, 木下学, 中島 正裕, 中島弘幸
2. 発表標題 糖尿病性腎症マウスモデルにおける腎限局低線量放射 線照射の治療効果
3. 学会等名 日本腎臓学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Miyazaki Hiromi, Kinoshita Manabu, Nakashima Hiroyuki, Nakashima Masahiro, Seki Shuji, Nakamura Shingo, Saitoh Daizoh
2. 発表標題 Mitochondrial agents protect burn-injured mice from bacterial infection by affecting the function of Kupffer cells
3. 学会等名 16th Meeting of the International Endotoxin and Innate Immunity Society, Kobe, Japan, 2021.10 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masahiro Nakashima, Hiroyuki Nakashima, Shuhji Seki*, Manabu Kinoshita
2. 発表標題 Pioglitazone reinforces liver innate immunity against bacterial infection via functional regulation of recruited macrophages in aged mice
3. 学会等名 International Endotoxin and Innate Immunity Society 2021, 神戸, 2021.10 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nakashima Masahiro, Nakashima Hiroyuki, Kinoshita Manabu, Shinomiya Nariyoshi
2. 発表標題 Human IL-6 or IL-3/GM-CSF-transgenic NOG mice transplanted with human hematopoietic stem cells as a promising candidate model of lethal Staphylococcus aureus enterotoxin B shock
3. 学会等名 Medical Biodefense Conference, Munich/online, 2021.09-2021.10 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroyuki Nakashima, Enchen Zhou*, Patrick van der Zande*, Zhuang Li*, Evelyne Steenvoorden*, Christoph Muller*, Martin Giera*, Bruno Guigas*, Franz Bracher*, Patrick Rensen*, Yanan Wang*
2. 発表標題 Inhibition of 24-dehydrocholesterol reductase ameliorates non-alcoholic steatohepatitis in mice
3. 学会等名 The International Liver Congress 2020, On line, 2020.08
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中島 弘幸, 加藤 梓, Kearny Bradley*, 中島 正裕, 木下 学
2. 発表標題 Lipopolysaccharide pre-conditioning enhances the bactericidal activity of Kupffer cells in mice
3. 学会等名 日本細菌学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nakashima Hiroyuki, Kato Azusa, Miyazaki Hiromi, Ito Seigo*, Nakashima Masahiro, Kinoshita Manabu
2. 発表標題 Advanced classification of liver resident and bone marrow-derived macrophages
3. 学会等名 日本免疫学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Goto Hiroyasu*, Nakashima Hiroyuki, Ito Seigo*, Mori Kazuma*, Tanoue Keiko*, Kato Azusa, Nakashima Masahiro, Oshima Naoki, Kinoshita Manabu
2. 発表標題 Heat acclimation ameliorated heat stress-induced acute kidney injury by preserving the number of resident macrophages in mice
3. 学会等名 日本免疫学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤 梓, 中島 弘幸, 森 和真*, 田之上 桂子*, 後藤 洋康*, 小岩井 和樹*, 中島 正裕, 木下 学
2. 発表標題 Sustained reduction of alveolar macrophages predisposes the post-intensive care syndrome after successful treatment of severe peritonitis in mice
3. 学会等名 日本免疫学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木下 学, 武 純也*, 小野 岳史, カーニー ブラッドリー, 加藤 梓, 森 和真*, 中島 正裕, 中島 弘幸
2. 発表標題 活性酸素消去効果に着目した放射線防護剤としてのビタミン C に関する研究
3. 学会等名 日本エンドトキシン; 自然免疫研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 古賀 農人, 戸田 裕之, 中川 隆一, 長峯 正典, 中島 弘幸, 木下 学, 浅井 史穂*, 佐藤 真有実, 松井 茉莉江*, 三井 由美*, 吉野 相英
2. 発表標題 不安および抑うつ様行動発現に対する抑制効果を示すリボ多糖ブレコンディショニングは脳内マクロファージの 構成を変化させる
3. 学会等名 第 41 回躁うつ病の薬理; 生化学的研究懇話会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮崎 裕美, 木下 学, 中島 弘幸, 秦 裕樹, 齋藤 大蔵, 中村 伸吾
2. 発表標題 マウス広範囲熱傷モデルにおけるミトコンドリアダイナミクスと品質管理機構
3. 学会等名 日本熱傷学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田之上 桂子*, 伊藤 哲悟, 後藤 洋康*, 山城 葵*, 福永 継実*, 森 和真*, 中島 正裕, 中島 弘幸, 今給黎 敏彦, 大島 直紀, 木下 学, 熊谷 裕生
2. 発表標題 LPS preconditioning が腎マクロファージに与える影響
3. 学会等名 日本腎臓学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 後藤 洋康*, 中島 正裕, 森 和真*, 中島 弘幸, 福永 継実*, 田之上 桂子*, 山城 葵*, 今給黎 敏彦, 大島 直紀, 木下 学, 熊谷 裕生
2. 発表標題 マウスの熱中症による急性腎障害 (AKI) に対する暑熱順化の予防効果
3. 学会等名 日本腎臓学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤 誓悟, 中島 弘幸, 加藤 梓*, 大島 直紀, 木下 学
2. 発表標題 合成 CRP による腎マクロファージ活性化を介した敗血症性急性腎傷害 (Septic AKI) の改善効果
3. 学会等名 日本 Shock 学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Miyazaki Hiromi, Kinoshita Manabu, Nakashima Hiroyuki, Nakashima Masahiro, Seki Shuhji, Nakamura Shingo, Saitoh Daizoh
2. 発表標題 Mitochondrial disturbance in Kupffer cells exacerbates sepsis-induced mortality following burn injury
3. 学会等名 日本免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masahiro Nakashima, Hiroyuki Nakashima, Shuhji Seki*, Hiromi Miyazaki, Manabu Kinoshita
2. 発表標題 Pretreatment with radiation reduces acetaminophen-induced liver injury in mice
3. 学会等名 日本免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kinoshita Manabu, Ito Seigo*, Nakashima Masahiro, Nakashima Hiroyuki, Kawai Kazuki*, Kato Azusa, Ono Takeshi, Miyazaki Hiromi, Mori Kazuma*, Seki Shuhji
2. 発表標題 マウス細菌性腹膜炎における Fc RI 発現 Kupffer 細胞の活性化を介した合成 CRP の後処理の有効性
3. 学会等名 日本免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Endo-Umeda Kaori*, Nakashima Hiroyuki, Toyoshima Shota*, Komine-Aizawa Shihoko*, Seki Shuhji, Makishima Makoto*
2. 発表標題 Liver X receptors regulate natural killer T cell population and hepatic antitumor activity in mice
3. 学会等名 日本免疫学会総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Hiroyuki Nakashima, Manabu Kinoshita, Masahiro Nakashima	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Intechopen	5. 総ページ数 13
3. 書名 Antimicrobial Immune Response	

〔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	木下 学 (Manabu Kinoshita) (70531391)	防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・免疫・微生物学・教授 (82406)	
研究分担者	中島 正裕 (Nakashima Masahiro) (70738103)	防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・免疫・微生物学・助教 (82406)	
研究分担者	関 修司 (Seki Shuhji) (80531392)	防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・免疫・微生物学・教授 (82406)	

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			
オランダ	Leiden University Medical Center			