科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 1 4 日現在

機関番号: 12102

研究種目: 基盤研究(C)(一般)

研究期間: 2020~2022

課題番号: 20K11644

研究課題名(和文)運動実践は口腔内細菌叢の異常を改善し歯周病に関連した脂肪性肝炎を改善する

研究課題名(英文)Effects of Exercise on the Oral Microbiota and Saliva of Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

研究代表者

内田 文彦(Uchida, Fumihiko)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号:70736008

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):歯周病と診断されたNAFLDの中年肥満男性を対象に、3か月間の運動療法を実施し、その前後で唾液を収集し、炎症に関わる物質である唾液中の免疫グロブリンA(IgA)、菌体内毒素 Lipopolysaccharide (LPS)、TNF- 、ラクトフェリンの測定、および、口腔内細菌叢のゲノム解析を行なった.また,中年肥満男性21名を対象に食事療法を実施し,運動療法の効果との比較を行った.その結果,運動療法によって,口腔内細菌叢の種多様性が増大すること,また,LPS産生に関わる歯周病菌の菌数とLPS産生能が減少することが判明した.すなわち,運動療法には口腔内環境を改善する新しい効果があることが示唆された.

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、NAFLD肥満者について、運動療法が口腔内の細菌叢の構成や唾液成分の変化を介して歯周病の改善をもたらすことが実証され、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、運動療法の重要性がより明確になったと言うことが出来る。

研究成果の概要(英文): Biochemical and genetic analyses on saliva from overweight men with NAFLD and gum disease were done before and after 12-week exercise or diet programs. Importantly, we found that reductions in lactoferrin, lipopolysaccharide, and IgA concentrations were only evident in the men who followed the exercise regimen. The exercise group also showed increased bacterial diversity and changes in the relative constituent bacterial populations. In the overall population, more bacteria expressed genes related to environmental information processing, and less bacteria expressed fewer genes for producing lipopolysaccharides.

It seems that, in people with both non-alcoholic liver disease and gum disease, exercise causes a biochemical shift in the environment of the mouth that favors the survival of less harmful bacteria.

研究分野: 健康応用科学

キーワード: 肥満 NAFLD 歯周病 運動療法 口腔内細菌叢 メタゲノム解析

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等に ついては、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

NAFLD の進展において、腸内細菌叢を構成するグラム陰性菌の LPS が重要な役割を果たすことが報告されている. 腸内細菌叢の異常は、LPS 産生量を増加させるだけでなく、腸管透過性亢進による LPS の吸収も増大させる. しかし、近年 LPS の供給源として腸内細菌叢だけでなく口腔内細菌叢が注目されており、歯周病により生じる口腔内細菌叢の異常 (dysbiosis) は「Oral – Gut – Liver Axis」を介して NASH 発症に関与している可能性がある.

そこで、歯周病と身体活動の関連性について、代表者らは先行研究で肥満中年男性に対する3か月間の運動介入により、歯周病が改善し、歯周病原菌が減少することを報告してきた(The Clin Risk Manag. 2018). これより、代表者らは運動による口腔内細菌叢の組成変化と口腔内細菌によるLPS 産生能に着目し、運動により口腔内細菌叢の組成が変化し、産生されるLPS が減少することでNAFLDの進展が抑制されると推測した.

また、NAFLD の発症や進展において、遺伝的素因の影響が明らかになり (*Nat Genet.* 2008)、特に、脂肪代謝に関わる PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain containing 3 protein) の II48M 一塩基多型 (rs738409 C > G) は、NAFLD の感受性遺伝子として報告されている. しかし、PNPLA3 遺伝子多型と歯周病や口腔内細菌叢の異常、NAFLD の病態との関係については未だ不明である.

2. 研究の目的

本研究では、運動が口腔内細菌叢の組成ならびに LPS 産生能に与える影響を明らかにすること、さらにそれらが NAFLD 病態に及ぼすメカニズムを解明することを目的とした.

また、NAFLD と歯周病、PNPLA3 遺伝子多型の関連について、①PNPLA3 遺伝子多型を有する NAFLD 患者における歯周病の病態関与の解明、②NAFLD 病態に影響を与える歯周病原細菌の特定を目的とした.

3. 研究の方法

(1) 運動療法試験

本学において開催された「減量教室」に参加した,25≦BMI<45 の成人男性 70 名を対象とした。本人の希望により運動介入群 (49名) または食事介入群 (21名) に振り分けた。介入期間は12週間とし、運動介入群では、90分のレジスタンス運動と有酸素運動を組み合わせた運動プログラムを週3回実施した。総運動量は1回あたり180-360kcalに設定された。食事介入群では、週1回、担当栄養士と90分間の栄養と食生活に関する講習と相談を行い、食事ごとに食物摂取量を記録した。目標摂取量は1食あたり560kcalとし、1日1680kcalに設定された。

歯周病の評価と唾液採取は介入前後で実施した. 刺激時唾液を採取して 1400×g で 10 分間遠心分離し、上清を使用して DNA を抽出した. この DNA のうち、16S rRNA 遺伝子の V3-V4 領域の PCR 産物を用いてマイクロバイオーム分析を行った. また、唾液中の LPS、IgA、ラクトフェリンを測定した. なお、両群とも介入期間中に歯科治療や口腔衛生介入を行わなかった.

(2) NAFLD の線維化と歯周病, PNPLA3 遺伝子に関する臨床研究

本院肝臓生活習慣病外来を受診した NAFLD 患者 127 例(男性 59 例,女性 68 例)を対象に、超音波エラストグラフィーと血液検査から FibroScan-AST(FAST) score を算出し、肝線維化の進行度を低値群(low: 107 例),高値群(high: 20 例)に分類した。歯周病の病態は一口腔単位で定量化が可能な歯周ポケット炎症面積(PISA; mm², J Clin Periodontol. 2008)により評価し、歯周病原菌種は血清 IgG 抗体価を測定した。これら各項目について年齢、性別、歯数を調整して比較解析を行った。

また,127 例のうち,60 歳以上の症例(54 例)において,PNPLA3 遺伝子多型の有無(有群:CG+GG,43 例,無群:CC,11 例)で2 群に分けて肝臓と歯周病の病態を比較した.

4. 研究成果

(1) 運動療法試験

①体組成と唾液中生化学的特徴の変化

運動介入群と食事介入群において年齢、体重、BMI、脂肪量、徐脂肪量の介入前値に差を認めなかった。運動介入群においてプログラム前後で、体重、BMI、徐脂肪量が増加を示したが、脂肪量は減少した。一方、食事介入群においてプログラム前後で、体重、BMI、脂肪量、徐脂肪量は減少した。また、運動介入群においてその前後において、TNF- α 、LPS、IgA といった、炎症に関わる物質、および歯周炎のバイオマーカーであるラクトフェリンの濃度が減少した。一方、食事介入群においては、その前後で、これらの物質の有意な変動は認められなかった。

②マイクロバイオーム解析

運動介入前後で採取した唾液を用いて口腔 内細菌叢のゲノム解析を行い, 生物群集内の 種多様性を表す指標である α 多様性と β 多様 性について比較した. α 多様性とは、菌数指 標 (Observed species), 菌種数の期待値 (chao-1 index), 菌の均等度指数 (Shannon index) か ら成る, 各サンプル中に存在する細菌の多様 性, つまり菌の種類と頻度を解析したもの, β 多様性とは、群間での細菌の多様性を解析 したものである. 介入前後の比較では, α多 様性において有意差は認めなかったものの, 介入後に菌の種多様性が増大する傾向が見ら れた. また, β 多様性については有意差が認め られ、種多様性の増加が認められた.これら の結果から, 運動療法により, 口腔内細菌叢 の種多様性が増大することが明らかとなった (図1). さらに、口腔内の菌種組成比解析に おいて、口腔常在細菌である Actinomyces, Corynebacterium, Lautropia, Campylobacter Ø 菌数が運動介入後に増加した.一方,歯周病 発症に関わるとされる Prevotella は減少した (図2). 加えて、メタゲノム機能予測の解析 では、LPS 生合成に関わる各代謝経路におい て、代謝遺伝子群の発現量の減少が認められ

運動療法が口腔内環境に及ぼす効果として、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増大、口腔内細菌のLPS 生合成に関わる遺伝子の発現量減少、を明らかにした、特に、運動療法が口腔内細菌叢の種多様性を増大させたことは注目に値する、種多様性の増大によって、口腔内マクロファージの異物貪食能が増大するとともに、唾液中のLPSとTNF-aを減少させて炎症病態を軽減し、歯周病の臨床指標(歯周ポケットの深さや出血の有無)の改善をもたらす、というメカニズムが推測される(図 3).

(2) NAFLD の線維化と歯周病, PNPLA3 遺伝子に 関する臨床研究

①NAFLD の線維化と歯周病に関する研究

FAST score 高値群では、FIB-4 Index は高値で、BMI≥30 の高度肥満者が多く、腹囲や内臓脂肪面積は有意に高かった。また、血小板数が低下しており、HOMA-IR で示すインスリン抵抗性が高度であった。また、FAST score 高値群では PISA も高値であり歯周病の進行が認められた。さらに、歯周病原細菌の一種である Aggregatibacter actinomycetemcomitans (A.a) の抗体価が高値であった.一方、NAFLDとの関係が報告されている Porphyromonas gingivalis (P.g) 各株の抗体価は有意な差を認めなかった(図 4). これより、FAST score による NAFLD の肝炎症線維化と、PISA で示す歯周病の重症度、歯周病原菌 A.a との関連が示唆された.本研究により初めて、臨床研究における NAFLD と A.a の関連が示された.歯周病の改善は NAFLD の進展予防につながると考えられる.

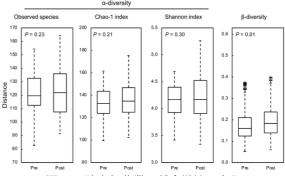


図 1 口腔内細菌叢の種多様性の変化

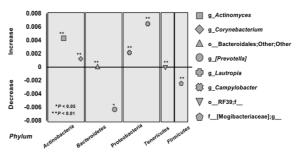


図 2 口腔内の菌種組成比の変化

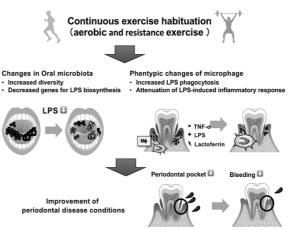


図 3 運動療法が口腔内環境に及ぼす効果

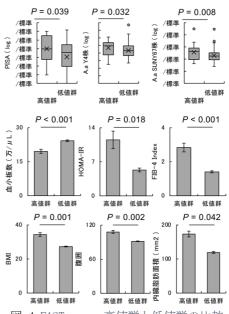
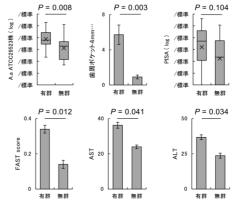


図 4 FAST score 高値群と低値群の比較

②PNPLA3 遺伝子多型の有無と NAFLD, 歯周病の病態 に関する研究

60 歳以上の集団では、遺伝子多型有群では、FAST score が有意に高く、AST、ALT も高値であった。また、歯周ポケットの深さが 4 mm以上の歯数も有意に多く、歯周病の進行を認めた。しかし、PISA で示す歯周病の進行とは関連を認めなかった。また、歯周病原細菌の血清 IgG 抗体価測定では、A.a の一部株において有意に高値であった(図 5).一方、60 歳未満の集団では、FAST score や AST、ALT などの肝障害、肝線維化関連項目、歯周病関連項目のいずれにおいても、PNPLA3 遺伝子多型の有無による差はなかった。



本研究により、高齢者の方が NAFLD の進展において 図 5 PNPLA3 遺伝子多型の有無と病態 PNPLA3 遺伝子多型の影響を受けやすい可能性が示唆された. さらに、60 歳以上の高齢者においては、PNPLA3 遺伝子多型の保有と NALF や歯周病病態の進行に関連があることが示された.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件(うち査読付論文 13件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 13件)	
1 . 著者名 Yamanashi Y, Tanaka Y, Ogata Y, Toyoda Y, Oshida N, Okada K, Shoda J, Suzuki H	4.巻 156
2.論文標題 Hepatic Niemann-Pick C1-Like 1 exacerbates non-alcoholic fatty liver disease by re-absorbing specific biliary oxysterols.	5 . 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6.最初と最後の頁 113877
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2022.113877	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 Yamagata K, Fukuzawa S, Uchida F, Terada K, Ishibashi-Kanno N, Bukawa H	4.巻 60
2.論文標題 Does the geriatric nutrition risk index predict the prognosis of patients with oral squamous cell carcinoma?	5 . 発行年 2022年
3.雑誌名 Br J Oral Maxillofac Surg	6.最初と最後の頁 475-481
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bjoms.2021.09.008	 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
	T
1 . 著者名 Miura I, Okada K, Ishii A, Warabi E, Watahiki T, To K, Shimano H, Ariizumi S, Shoda J	4.巻
2.論文標題 p62/Sqstm1 rescue in muscle retards the progression of steatohepatitis in p62/Sqstm1-null mice fed a high-fat diet.	5 . 発行年 2022年
3.雑誌名 Front Physiol	6.最初と最後の頁 993995
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2022.993995	 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
1 . 著者名 Iizumi S, Uchida F, Nagai H, Takaoka S, Fukuzawa S, Kanno NI, Yamagata K, Tabuchi K, Yanagawa T. Bukawa H	4.巻 ⁷
2. 論文標題 MicroRNA 142-5p promotes tumor growth in oral squamous cell carcinoma via the PI3K/AKT pathway by regulating PTEN	5 . 発行年 2021年
3.雑誌名 Heliyon	6.最初と最後の頁 e08086
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon2021.e08086	 査読の有無 有
オープンアクセス	国際共著

オープンアクセスとしている(また、その予定である)

1 . 著者名	4 . 巻
Yamagata K, Fukuzawa S, Ishibashi-Kanno N, Uchida F, Bukawa H. Scientific reports	11
2 . 論文標題	5 . 発行年
Association between the C-reactive protein/albumin ratio and prognosis in patients with oral	2021年
squamous cell carcinoma	2021-
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Sci Reps	5446
·	
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)	<u>│</u> │ 査読の有無
10.1016/j.bjoms.2021.09.008	有
10.1016/j.bjoms.2021.09.008	月
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	-
4	1 4 44
1.著者名	4 . 巻
Miura I, Komine S, Okada K, Wada S, Warabi E, Uchida F, Oh S, Suzuki H, Mizokami Y, Shoda J	9
2.論文標題	5.発行年
Prevention of non-alcoholic steatohepatitis by long-term exercise via the induction of	2021年
phenotypic changes in Kupffer cells of hyperphagic obese mice	
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Physiol Reps	e14859
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	<u>│</u> │ 査読の有無
10.14814/phy2.14859	有
	F
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	-
1 . 著者名	4.巻
Oh S, Tsujimoto T, Kim B, Uchida F, Iizumi S, Isobe T, Sakae T, Tanaka K, Shoda J	3
2.論文標題	5 . 発行年
Weight loss-independent benefits of exercise on liver steatosis and stiffness in Japanese men	2021年
with NAFLD. JHEP Reports 3: 100253, 2021 (IF: 7.468). DOI: 10.1016/j.jhepr.20	20217
3. 雑誌名	6.最初と最後の頁
JHEP Reports	100253
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	<u>│</u> │ 査読の有無
	且祝い往悪
	_
10.1016/j.jhepr.2021.100253	有
10.1016/j.jhepr.2021.100253 オープンアクセス	有国際共著
10.1016/j.jhepr.2021.100253	
10.1016/j.jhepr.2021.100253 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
10.1016/j.jhepr.2021.100253 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) 1.著者名	国際共著 - 4.巻
10.1016/j.jhepr.2021.100253 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
10.1016/j.jhepr.2021.100253 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) 1 . 著者名 Uchida F, Oh S, Shida T, Suzuki H, Yamagata K, Mizokami Y, Bukawa H, Shoda J	国際共著 - 4.巻 18
10.1016/j.jhepr.2021.100253 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) 1 . 著者名 Uchida F, Oh S, Shida T, Suzuki H, Yamagata K, Mizokami Y, Bukawa H, Shoda J	国際共著 - 4.巻
10.1016/j.jhepr.2021.100253 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) 1 . 著者名 Uchida F, Oh S, Shida T, Suzuki H, Yamagata K, Mizokami Y, Bukawa H, Shoda J 2 . 論文標題	国際共著 - 4.巻 18 5.発行年
10.1016/j.jhepr.2021.100253 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) 1 . 著者名 Uchida F, Oh S, Shida T, Suzuki H, Yamagata K, Mizokami Y, Bukawa H, Shoda J 2 . 論文標題 Exercise Practice Induces Beneficial Effects on Periodontal Disease Conditions	国際共著 - 4.巻 18 5.発行年
10.1016/j.jhepr.2021.100253 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) 1 . 著者名 Uchida F, Oh S, Shida T, Suzuki H, Yamagata K, Mizokami Y, Bukawa H, Shoda J 2 . 論文標題	国際共著 - 4 . 巻 18 5 . 発行年 2021年
10.1016/j.jhepr.2021.100253 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) 1 . 著者名 Uchida F, Oh S, Shida T, Suzuki H, Yamagata K, Mizokami Y, Bukawa H, Shoda J 2 . 論文標題 Exercise Practice Induces Beneficial Effects on Periodontal Disease Conditions 3 . 雑誌名	国際共著 - 4 . 巻 18 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁
10.1016/j.jhepr.2021.100253 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) 1 . 著者名 Uchida F, Oh S, Shida T, Suzuki H, Yamagata K, Mizokami Y, Bukawa H, Shoda J 2 . 論文標題 Exercise Practice Induces Beneficial Effects on Periodontal Disease Conditions 3 . 雑誌名 Int J Environ Res & Public Health	国際共著 - 4 . 巻 18 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 3470
10.1016/j.jhepr.2021.100253 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) 1 . 著者名 Uchida F, Oh S, Shida T, Suzuki H, Yamagata K, Mizokami Y, Bukawa H, Shoda J 2 . 論文標題 Exercise Practice Induces Beneficial Effects on Periodontal Disease Conditions 3 . 雑誌名 Int J Environ Res & Public Health	国際共著 - 4 . 巻 18 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 3470 査読の有無
10.1016/j.jhepr.2021.100253 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) 1 . 著者名 Uchida F, Oh S, Shida T, Suzuki H, Yamagata K, Mizokami Y, Bukawa H, Shoda J 2 . 論文標題 Exercise Practice Induces Beneficial Effects on Periodontal Disease Conditions 3 . 雑誌名 Int J Environ Res & Public Health	国際共著 - 4 . 巻 18 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 3470
10.1016/j.jhepr.2021.100253 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) 1 . 著者名 Uchida F, Oh S, Shida T, Suzuki H, Yamagata K, Mizokami Y, Bukawa H, Shoda J 2 . 論文標題 Exercise Practice Induces Beneficial Effects on Periodontal Disease Conditions 3 . 雑誌名 Int J Environ Res & Public Health	国際共著 - 4 . 巻 18 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 3470 査読の有無

	I . w
1.著者名	4 . 巻
Watahiki T, Okada K, Miura I, To K, Tanaka S, Warabi E, Kanno N, Yamagata K, Gotoh N, Suzuki H,	11
Ariizumi S, Tsuchiya K, Nagasaki Y, Shoda J	
2.論文標題	5 . 発行年
Antioxidative Self-Assembling Nanoparticles Attenuate the Development of Steatohepatitis and	2022年
Inhibit Hepatocarcinogenesis in Mice	
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Antioxidants	1939
AntioAtdants	1939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)	<u> </u>
10.3390/antiox11101939	有
	[] Day 11 ++
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	-
1.著者名	4 . 巻
Komine S, Miura I, Shoda J, TokinoyaK, Oh S, Miyashita N, Omori H	9
2.論文標題	5.発行年
·····	
Effect of a sulforaphane supplement on muscle soreness and damage induced by eccentric exercise	ZUZ1年
in young adults: A pilot study	
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Physiol Reps	e15130
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.14814/phy2.15130	有
10.14014/phy2.10100	"
オープンアクセス	国際共著
	四你不有
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	<u>-</u>
	I . w
1. 著者名	4 . 巻
Yabe Y, Kim T, Oh S, Oshida N, Hasegawa N, Kamimaki T, Someya N, Shoda J	18
2.論文標題	5 . 発行年
·····	
Association of dietary habits and physical activity levels with non-alcoholic fatty liver	5.発行年 2021年
Association of dietary habits and physical activity levels with non-alcoholic fatty liver disease with advanced liver fibrosis	2021年
Association of dietary habits and physical activity levels with non-alcoholic fatty liver disease with advanced liver fibrosis 3.雑誌名	2021年 6.最初と最後の頁
Association of dietary habits and physical activity levels with non-alcoholic fatty liver disease with advanced liver fibrosis	2021年
Association of dietary habits and physical activity levels with non-alcoholic fatty liver disease with advanced liver fibrosis 3.雑誌名	2021年 6.最初と最後の頁
Association of dietary habits and physical activity levels with non-alcoholic fatty liver disease with advanced liver fibrosis 3 . 雑誌名 Int J Environ Res & Public Health	2021年 6.最初と最後の頁 8918
Association of dietary habits and physical activity levels with non-alcoholic fatty liver disease with advanced liver fibrosis 3.雑誌名 Int J Environ Res & Public Health 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子)	2021年 6.最初と最後の頁 8918 査読の有無
Association of dietary habits and physical activity levels with non-alcoholic fatty liver disease with advanced liver fibrosis 3 . 雑誌名 Int J Environ Res & Public Health	2021年 6.最初と最後の頁 8918
Association of dietary habits and physical activity levels with non-alcoholic fatty liver disease with advanced liver fibrosis 3.雑誌名 Int J Environ Res & Public Health 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子)	2021年 6.最初と最後の頁 8918 査読の有無
Association of dietary habits and physical activity levels with non-alcoholic fatty liver disease with advanced liver fibrosis 3. 雑誌名 Int J Environ Res & Public Health 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.3390/ijerph18178918	2021年 6.最初と最後の頁 8918 査読の有無
Association of dietary habits and physical activity levels with non-alcoholic fatty liver disease with advanced liver fibrosis 3.雑誌名 Int J Environ Res & Public Health 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph18178918 オープンアクセス	2021年 6.最初と最後の頁 8918 査読の有無 有
Association of dietary habits and physical activity levels with non-alcoholic fatty liver disease with advanced liver fibrosis 3. 雑誌名 Int J Environ Res & Public Health 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.3390/ijerph18178918	2021年 6.最初と最後の頁 8918 査読の有無 有
Association of dietary habits and physical activity levels with non-alcoholic fatty liver disease with advanced liver fibrosis 3.雑誌名 Int J Environ Res & Public Health 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph18178918 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)	2021年 6.最初と最後の頁 8918 査読の有無 有 国際共著
Association of dietary habits and physical activity levels with non-alcoholic fatty liver disease with advanced liver fibrosis 3.雑誌名 Int J Environ Res & Public Health 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph18178918 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)	2021年 6.最初と最後の頁 8918 査読の有無 有 国際共著 -
Association of dietary habits and physical activity levels with non-alcoholic fatty liver disease with advanced liver fibrosis 3.雑誌名 Int J Environ Res & Public Health 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph18178918 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) 1.著者名 Shida T, Oshida N, Suzuki H, Okada K, Watahiki T, Oh S, Kim T, Isobe T, Okamoto Y, Ariizumi S,	2021年 6.最初と最後の頁 8918 査読の有無 有 国際共著
Association of dietary habits and physical activity levels with non-alcoholic fatty liver disease with advanced liver fibrosis 3.雑誌名 Int J Environ Res & Public Health 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph18178918 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) 1.著者名 Shida T, Oshida N, Suzuki H, Okada K, Watahiki T, Oh S, Kim T, Isobe T, Okamoto Y, Ariizumi S, Yamamoto M, Shoda J	2021年 6.最初と最後の頁 8918 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 50
Association of dietary habits and physical activity levels with non-alcoholic fatty liver disease with advanced liver fibrosis 3. 雑誌名 Int J Environ Res & Public Health 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph18178918 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) 1. 著者名 Shida T, Oshida N, Suzuki H, Okada K, Watahiki T, Oh S, Kim T, Isobe T, Okamoto Y, Ariizumi S, Yamamoto M, Shoda J 2. 論文標題	2021年 6.最初と最後の頁 8918 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 50 5.発行年
Association of dietary habits and physical activity levels with non-alcoholic fatty liver disease with advanced liver fibrosis 3.雑誌名 Int J Environ Res & Public Health 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph18178918 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) 1.著者名 Shida T, Oshida N, Suzuki H, Okada K, Watahiki T, Oh S, Kim T, Isobe T, Okamoto Y, Ariizumi S, Yamamoto M, Shoda J	2021年 6.最初と最後の頁 8918 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 50
Association of dietary habits and physical activity levels with non-alcoholic fatty liver disease with advanced liver fibrosis 3.雑誌名 Int J Environ Res & Public Health 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph18178918 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) 1. 著者名 Shida T, Oshida N, Suzuki H, Okada K, Watahiki T, Oh S, Kim T, Isobe T, Okamoto Y, Ariizumi S, Yamamoto M, Shoda J 2. 論文標題 Clinical and anthropometric characteristics of non-obese NAFLD subjects in Japan	2021年 6.最初と最後の頁 8918 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 50 5.発行年 2020年
Association of dietary habits and physical activity levels with non-alcoholic fatty liver disease with advanced liver fibrosis 3.雑誌名 Int J Environ Res & Public Health 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph18178918 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) 1. 著者名 Shida T, Oshida N, Suzuki H, Okada K, Watahiki T, Oh S, Kim T, Isobe T, Okamoto Y, Ariizumi S, Yamamoto M, Shoda J 2. 論文標題 Clinical and anthropometric characteristics of non-obese NAFLD subjects in Japan	2021年 6.最初と最後の頁 8918 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 50 5.発行年 2020年
Association of dietary habits and physical activity levels with non-alcoholic fatty liver disease with advanced liver fibrosis 3.雑誌名 Int J Environ Res & Public Health 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph18178918 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) 1. 著者名 Shida T, Oshida N, Suzuki H, Okada K, Watahiki T, Oh S, Kim T, Isobe T, Okamoto Y, Ariizumi S, Yamamoto M, Shoda J 2. 論文標題 Clinical and anthropometric characteristics of non-obese NAFLD subjects in Japan 3. 雑誌名	2021年 6.最初と最後の頁 8918 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 50 5.発行年 2020年 6.最初と最後の頁
Association of dietary habits and physical activity levels with non-alcoholic fatty liver disease with advanced liver fibrosis 3.雑誌名 Int J Environ Res & Public Health 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph18178918 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) 1. 著者名 Shida T, Oshida N, Suzuki H, Okada K, Watahiki T, Oh S, Kim T, Isobe T, Okamoto Y, Ariizumi S, Yamamoto M, Shoda J 2. 論文標題 Clinical and anthropometric characteristics of non-obese NAFLD subjects in Japan	2021年 6.最初と最後の頁 8918 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 50 5.発行年 2020年
Association of dietary habits and physical activity levels with non-alcoholic fatty liver disease with advanced liver fibrosis 3.雑誌名 Int J Environ Res & Public Health 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph18178918 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) 1. 著者名 Shida T, Oshida N, Suzuki H, Okada K, Watahiki T, Oh S, Kim T, Isobe T, Okamoto Y, Ariizumi S, Yamamoto M, Shoda J 2. 論文標題 Clinical and anthropometric characteristics of non-obese NAFLD subjects in Japan 3. 雑誌名	2021年 6.最初と最後の頁 8918 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 50 5.発行年 2020年 6.最初と最後の頁
Association of dietary habits and physical activity levels with non-alcoholic fatty liver disease with advanced liver fibrosis 3. 雑誌名 Int J Environ Res & Public Health 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph18178918 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) 1. 著者名 Shida T, Oshida N, Suzuki H, Okada K, Watahiki T, Oh S, Kim T, Isobe T, Okamoto Y, Ariizumi S, Yamamoto M, Shoda J 2. 論文標題 Clinical and anthropometric characteristics of non-obese NAFLD subjects in Japan 3. 雑誌名 Hepatol Res	2021年 6.最初と最後の頁 8918 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 50 5.発行年 2020年 6.最初と最後の頁 1032-1046
Association of dietary habits and physical activity levels with non-alcoholic fatty liver disease with advanced liver fibrosis 3 . 雑誌名 Int J Environ Res & Public Health 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph18178918 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) 1 . 著者名 Shida T, Oshida N, Suzuki H, Okada K, Watahiki T, Oh S, Kim T, Isobe T, Okamoto Y, Ariizumi S, Yamamoto M, Shoda J 2 . 論文標題 Clinical and anthropometric characteristics of non-obese NAFLD subjects in Japan 3 . 雑誌名 Hepatol Res	2021年 6.最初と最後の頁 8918 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 50 5.発行年 2020年 6.最初と最後の頁 1032-1046
Association of dietary habits and physical activity levels with non-alcoholic fatty liver disease with advanced liver fibrosis 3 . 雑誌名 Int J Environ Res & Public Health 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.3390/ijerph18178918 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) 1 . 著者名 Shida T, Oshida N, Suzuki H, Okada K, Watahiki T, Oh S, Kim T, Isobe T, Okamoto Y, Ariizumi S, Yamamoto M, Shoda J 2 . 論文標題 Clinical and anthropometric characteristics of non-obese NAFLD subjects in Japan 3 . 雑誌名 Hepatol Res	2021年 6.最初と最後の頁 8918 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 50 5.発行年 2020年 6.最初と最後の頁 1032-1046
Association of dietary habits and physical activity levels with non-alcoholic fatty liver disease with advanced liver fibrosis 3 . 雑誌名 Int J Environ Res & Public Health 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph18178918 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) 1 . 著者名 Shida T, Oshida N, Suzuki H, Okada K, Watahiki T, Oh S, Kim T, Isobe T, Okamoto Y, Ariizumi S, Yamamoto M, Shoda J 2 . 論文標題 Clinical and anthropometric characteristics of non-obese NAFLD subjects in Japan 3 . 雑誌名 Hepatol Res 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13543	2021年 6.最初と最後の頁 8918 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 50 5.発行年 2020年 6.最初と最後の頁 1032-1046 査読の有無 有
Association of dietary habits and physical activity levels with non-alcoholic fatty liver disease with advanced liver fibrosis 3.雑誌名 Int J Environ Res & Public Health 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph18178918 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) 1. 著者名 Shida T, Oshida N, Suzuki H, Okada K, Watahiki T, Oh S, Kim T, Isobe T, Okamoto Y, Ariizumi S, Yamamoto M, Shoda J 2.論文標題 Clinical and anthropometric characteristics of non-obese NAFLD subjects in Japan 3.雑誌名 Hepatol Res	2021年 6.最初と最後の頁 8918 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 50 5.発行年 2020年 6.最初と最後の頁 1032-1046

1.著者名	4 . 巻
Watahiki T, Okada K, Warabi E, Nagaoka A, Suzuki H, Ishige K, Mizokami Y, Tokushige K, Ariizumi	69
S, Yamamoto M, Shoda J	
2.論文標題	5.発行年
Gender difference in development of steatohepatitis in p62:Nrf2 double-knockout mice	2020年
3 . 雑誌名	6.最初と最後の頁
Exp Anim	395-406
掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子)	査読の有無
10.1538/expanim.20-0028	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	-

〔学会発表〕 計17件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1.発表者名

千原佳菜子,岡田浩介,内田文彦,福澤智,菅野直美,山縣憲司,柳川徹,武川寛樹

2 . 発表標題

転写因子Nrf2は歯周病原菌関連非アルコール性脂肪性肝炎を防御する

3 . 学会等名

第76回日本口腔科学会学術集会

4 . 発表年 2022年

1.発表者名

三浦征,岡田浩介,石井亜紀子,正田純一

2 . 発表標題

骨格筋のp62は筋-肝連関を介して脂肪性肝炎の炎症・線維化を抑制する

3 . 学会等名

第108回日本消化器病学会総会

4.発表年

2022年

1.発表者名

呉世昶,森祐太郎,磯部智範,榮武二,田中喜代次,正田純一

2 . 発表標題

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) における運動療法の重要性

3.学会等名

第11回肥満と消化器疾患研究会

4 . 発表年

2021年

1.発表者名
三浦征,岡田浩介,蕨英治,正田純一
2 . 発表標題
運動実践はKupffer細胞機能の改善と関連してNASHモデルp62遺伝子欠失マウスにおける脂肪性肝炎を改善する
3.学会等名
第11回肥満と消化器疾患研究会
4.発表年
2021年
1.発表者名
矢部義人,金泰浩,正田 純一
2.発表標題
Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) における肝線維化進展と食品摂取頻度,身体活動状況との関連性
3.学会等名
第25回日本肝臓学会大会
4.発表年
2021年
1.発表者名
山縣憲司,内田文彦,福澤智,生井友農,廣畠広実,寺田和浩,佐藤牧子,菅野直美,武川寛樹
2.発表標題
口腔がん患者における治療前栄養状態と予後の関係
3.学会等名
第75回日本口腔科学会学術集会
4.発表年
2021年
1.発表者名
山縣憲司,福澤智,内田文彦,菅野直美,武川寛樹
2.発表標題
2 . 光な標題 口腔扁平上皮癌患者の予後予測における weighted lymph node ratio の有用性
3 . 学会等名 第66回日本口腔外科学会総会・学術大会
4 . 発表年 2021年

1.発表者名 内田文彦,廣畠広実,福澤智,菅野直美,山縣憲司,武川寛樹
2 . 発表標題 歯周病に対する運動の影響 口腔内細菌叢および唾液分析
3. 学会等名 第65回日本口腔外科学会総会・学術大会
4 . 発表年 2020年
1.発表者名 内田文彦,志田隆史,大森翔英,呉世昶,福澤智,菅野直美,山縣憲司,鈴木英雄,正田純一,武川寛樹
2 . 発表標題 中年肥満男性の歯周病に対する運動療法の効果 口腔内細菌叢とメタゲノムの解析より
3 . 学会等名 第74回日本口腔科学会学術集会
4 . 発表年 2020年
1.発表者名 千原佳菜子,福澤智,菅野直美,柳川徹
2 . 発表標題 歯周病の病態が非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)の肝線維化進展に与える影響
3 . 学会等名 第32回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会
4 . 発表年 2023年
1.発表者名 三浦征,岡田浩介,正田純一
2.発表標題 骨格筋のNrf2は筋-肝連関を介してマウスNASHの肝炎症・線維化を抑制する
3 . 学会等名 第58回日本肝臓学会総会
4 . 発表年 2022年

1.発表者名 三浦征,岡田浩介,石井亜紀子,綿引隆久,陶経緯,正田純一
2 . 発表標題 非アルコール性脂肪性肝炎に対する筋Nrf2の防御的役割
3 . 学会等名 日本筋学会第8回学術集会
4 . 発表年 2022年
1.発表者名 三浦征,岡田浩介,石井亜紀子,正田純一
2 . 発表標題 肥満における骨格筋量・筋力の低下と耐糖能異常に対するp62の役割
3.学会等名 第77回日本体力医学会大会
4 . 発表年 2022年
1.発表者名 三浦征,岡田浩介,石井亜紀子,綿引隆久,陶経緯,正田純一
2.発表標題 骨格筋のNrf2は筋-肝連関を介してNASHの発症を抑止する
3 . 学会等名 第26回日本肝臓学会大会
4 . 発表年 2022年
1.発表者名 三浦征,岡田浩介,石井亜紀子,正田純一
2 . 発表標題 骨格筋のp62は骨格筋機能を改善させ脂肪性肝炎の炎症・線維化を減弱する
3 . 学会等名 第7回日本筋学会学術集会
4.発表年 2021年

1. 発表者名
三浦征,石井亜紀子,綿引隆久,岡田浩介,和田聖大,正田純一
2 改士+商店
2 . 発表標題 継続的走運動は筋-肝連関を介して脂肪性肝炎の炎症・線維化を改善する
第43回日本肝臓学会東部会
│ 4.発表年

1.発表者名 三浦征,石井亜紀子,小峰昇一,岡田浩介,蕨栄治,正田純一

2 . 発表標題 p62遺伝子欠失マウスにける脂肪性肝炎の発症にはサルコペニア形成が随伴する

3.学会等名 第6回日本筋学会学術集会

4 . 発表年 2020年

2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6.研究組織

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
	鈴木 英雄	筑波大学・医学医療系・准教授	
研究分担者	(Suzuki Hideo)		
	(00400672)	(12102)	
	呉 世昶	アール医療専門職大学・リハビリテーション学部 ・教授	
研究分担者	(0h Sechang)		
	(10789639)	(32107)	
研究分担者	岡田 浩介 (Okada Kosuke)	筑波大学・医学医療系・准教授	
	(80757526)	(12102)	

6.研究組織(つづき)

	WID BUILDING () J C)		
	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
	正田 純一	筑波大学・医学医療系・客員教授	
研究分担者			
	(90241827)	(12102)	

	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
	千原 佳菜子		
研究協力者	(Chihara Kanako)		

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
---------	---------