

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 26 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590996

研究課題名(和文) 脂肪性肝疾患における免疫代謝調節機構の解明と免疫栄養療法の確立

研究課題名(英文) Innate immune regulation of hepatic metabolism and immuno-nutritional approach for nonalcoholic fatty liver disease

研究代表者

池嶋 健一 (Ikejima, Kenichi)

順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：20317382

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではメタボリックシンドローム(MetS)の肝病態である非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、特に非アルコール性脂肪肝炎(NASH)の免疫病態をモデル動物を用いて解析した。MetSモデルKK-Ayマウスでは自然リンパ球である肝NKT細胞および制御性T細胞の機能が低下しており、Th2系サイトカイン発現の減弱を介して肝マクロファージのフェノタイプ変化を生じることが、肝障害の進展のみならず耐糖能異常などの代謝病態にも寄与していることが明らかになった。またアミノ酸のグリシンには肝内免疫調節作用が認められ、グリシンの経口摂取により脂肪性肝炎の進展を防止出来ることが示された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the role of hepatic innate immune responses in the pathogenesis of metabolic syndrome-related nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), including nonalcoholic steatohepatitis (NASH). KK-Ay mice, which resemble phenotypes of human metabolic syndrome, showed functional abnormalities of natural killer T cells and regulatory T cells, which result in lower expression of Th2 cytokines, thereby causing phenotypic changes of hepatic macrophages. These alterations in the hepatic innate immune system not only aggravate steatohepatitis, but also play a pivotal role in the development of metabolic dysfunction. Further, we demonstrated that glycine, a non-essential amino acid, modulates hepatic innate immune responses, and ameliorates steatohepatitis in KK-Ay mice. These observations indicate that glycine is a potential immuno-nutrient for prevention and treatment of NASH.

研究分野：消化器病学

キーワード：非アルコール性脂肪肝炎(NASH) メタボリックシンドローム 自然免疫 NKT細胞 制御性T細胞 免疫  
栄養 アミノ酸 グリシン

## 1. 研究開始当初の背景

メタボリックシンドローム (MetS) の代謝病態を考える上で肝臓の役割は極めて重要であり、代謝負荷に伴う肝病変としての非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease : NAFLD) 特にも中でも進行性の病態を呈する非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis : NASH) が注目されている。脂肪性肝疾患の病態メカニズムには、エネルギー負荷に伴う肝実質細胞傷害に加えて腸内細菌由来物質などによる肝内自然免疫系の賦活が重要な役割を演じている可能性が示唆されているが、その詳細は未だ不明の点が多く、本研究開始当初の時点においては肝内自然免疫系の代謝病態への関与については十分な知見が得られていない状況であった。

## 2. 研究の目的

本研究では種々の肝内自然免疫系細胞が肝臓の糖・脂質代謝系に及ぼす影響について詳細に検討を加えるとともに、食物成分由来の種々の生理活性物質に着目し、これらの免疫調節作用に基づく代謝改善および肝病態進展抑制効果について検証することにより、脂肪性肝疾患に対する新たな予防・治療戦略を構築することを目的とした。

具体的には、

- 1) メタボリックシンドロームモデル動物である KK-A<sup>y</sup> マウスにおける肝内 Treg 細胞の発現動態を解析するとともに、抗 CD25 抗体投与による Treg 枯渇条件下における脂肪性肝疾患の発症について検討した。
- 2) 脂肪性肝疾患を自然発症し肝発癌を生じる肝細胞特異的 PTEN-KO マウスを用いて、脂肪性肝疾患の進展過程における肝 NKT 細胞をはじめとする肝内自然免疫系の発現動態について解析した。
- 3) アミノ酸グリシンを用いた免疫栄養アプローチによる KK-A<sup>y</sup> マウスの脂肪性肝疾患抑制効果を検証した。

## 3. 研究の方法

### 動物モデルの作成

#### (1) 制御性 T 細胞の解析

生後 8 週齢の雄性 KK-A<sup>y</sup> マウス (日本クレアから購入) を実験に供した。コントロールとしては同週齢の雄性 C57Bl/6 マウスを用いた。一部のマウスには通常飼料を 8 週間自由摂取させ、16 週齢の時点で解析した。また、一部の C57Bl/6 マウスには抗 CD25 抗体 (50 µg/body) ないしコントロール IgG を週 2 回投与しつつ高脂肪食を 4 週間自由摂取させた。

#### (2) PTEN-KO マウス

Ptenflox/flox (balb/c) マウスは Jackson Laboratory (Bar Harbor, Maine, USA) より入手し、C57Bl/6 系にバッククロスを行った後、AlbCre (C57Bl/6) マウスと交配する

ことにより、肝細胞特異的 PTEN-KO (PTEN-KO ; AlbCrePtenflox/flox) および wild type (WT ; C57Bl/6) マウス (10-50 週齢) を作出し、実験に供した。

#### (3) アミノ酸を用いた免疫栄養アプローチ

生後 8 週齢の雄性 KK-A<sup>y</sup> マウスに、5% グリシン含有飼料ないしコントロール飼料を 4 週間自由摂取させた。

### 血液生化学検査および ELISA

血清 AST・ALT 値および総コレステロール、中性脂肪 (TG) 値は酵素法による自動解析装置 (FUJI DRI-CHEM 7000z) で測定した。また、血清レプチン値およびアディポネクチン値は ELISA 法キット (レプチン : 生化学社製、アディポネクチン : 大塚製薬社製) を用いて測定した。

### 病理組織学的検索および中性脂肪含量の測定

肝組織を 10%ホルマリンで固定後パラフィン包埋して切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を行った。また、凍結切片を用いて oil-red-O 染色で肝組織中の脂肪沈着を観察すると共に、肝組織中の中性脂肪含量を酵素法測定キット (和光純薬社製) で測定した。さらに、パラフィン切片を用いて、肝組織中の顆粒球およびマクロファージの局在をエステラーゼ染色キット (Sigma Diagnostics 社製) で染色して評価した。肝組織の 4 HNE 発現は抗 4HNE 抗体を用いて免疫組織化学で検討した。

### FACS 解析および MACS による細胞単離

既報の通り、採取した肝組織より Percoll 比重遠心法で肝内単核球を単離し、その中の Treg 細胞 (CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>)、NKT 細胞 (CD3<sup>+</sup>NK1.1<sup>+</sup>)、NK 細胞 (CD3<sup>+</sup>NK1.1<sup>+</sup>)、myeloid suppressor 細胞 (Gr1<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>) 分画をフローサイトメトリー (Cytomics FC500, Beckman Coulter 社製) で解析した。また、肝内単核球から MACS beads を用いた磁気細胞分離法で (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> (Treg) 細胞分画を採取した。

### RNA 抽出とリアルタイム RT-PCR

凍結肝組織より illustra RNAspin Mini RNA Isolation kit (GE healthcare 社製) を用いて total RNA を精製し、MMLV reverse transcriptase (SuperScript II ; Invitrogen 社製) および oligo dT プライマー (Invitrogen 社製) を用いて cDNA を作成した。Real-Time PCR には、IL-4、IL-10、IL-13、TGFβ、Foxp3、TNFα、CCL2、SREBP1、fatty acid synthase (FAS)、enoyl-CoA hydratase/3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase (Ehhadh)、carnitine palmitoyltransferase (CPT)1、nitric oxide synthase (NOS)2、Arginase-1、GAPDH の各特異的プライマーと SYBR Premix Ex TaqTM (タカラバイオ社製) および ABI

PRISM 7700 Sequence Detection System (Life Technologies Foundation 製)を用い、threshold cycle(Ct)値を用いて定量的に評価した。

#### 4. 研究成果

##### 1) 脂肪性肝炎の病態形成における制御性 T 細胞の関与

8週齢の時点でのCD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg細胞分画は、Bl/6 マウスでは総リンパ球の1.1%であったのに対し、KK-A<sup>y</sup> マウスでは2.1%と有意に上昇していた。さらに、16週齢のKK-A<sup>y</sup> マウスでは脂肪性肝炎の進行に伴い3.0%へと有意に増加したが、同週齢のBl/6 マウスでは1.2%と変化を認めなかった。

一方、肝組織からMACS法で単離したCD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>細胞は、Bl/6 マウスとKK-A<sup>y</sup> マウスのいずれでもフローサイトメトリーでは90%以上の細胞がFoxp3陽性であったが、Foxp3 mRNA発現は後者で49.8%と有意に低下していた。また、KK-A<sup>y</sup> マウスから単離したCD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> (Treg) 細胞はIL-10、TGFβ、IL-4、IL-13のmRNA発現が有意に低値であった。

Bl/6 マウスへの抗CD25抗体の単回投与で肝内CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Tregは約1/5に減少し、高脂肪食と共に抗CD25抗体を4週間反復投与した際にもTreg分画はコントロールIgG群の約1/3に減少した。高脂肪食摂取による肝脂肪化は抗CD25抗体投与により明らかに増強し、肝内中性脂肪含量もコントロールIgG群より約35%増加した。抗CD25抗体投与群では、肝組織中のTNFαとCCL2のmRNA発現は共にコントロールIgG群より有意な上昇を認めた。高脂肪食で誘導されるSREBP1c、FASおよびEhhadhのmRNA発現亢進も抗CD25抗体投与により有意に増強した。

以上の結果より、脂肪性肝炎を自然発症するKK-A<sup>y</sup> マウスでは肝臓のTreg分画が数的には増加を認めるものの、サイトカイン発現は著明に減弱していることが明らかになった。さらに、Bl/6 マウスに対して抗CD25抗体を投与しTregを枯渇させた際には、高脂肪食負荷に伴う肝脂肪化および炎症性サイトカイン・ケモカイン発現が増強することから、Tregが脂肪性肝炎の発症・進展に抑制的に作用していることが証明された。従って、Tregの機能不全がマクロファージのM1/M2バランスのシフトなどを介して脂肪性肝炎の病態形成に寄与している可能性が示唆された。

##### PTEN-KO マウスの脂肪性肝炎進展過程における免疫病態

PTEN-KO マウスは10週齢の時点で脂肪性肝炎の組織像を呈しており、50週齢では全ての個体で肝線維化と肝腫瘍形成(腺腫ないし肝細胞癌)を認めた。

10週齢の時点でのNKT細胞分画は、WT

の17.9%に対しPTEN-KOでは6.6%と有意に低下していた。肝NKT細胞分画は加齢に伴いWTでも減少したが、PTEN-KOでは減少傾向がより顕著であり、腫瘍形成を来たす50週齢ではWTの8.6%に対しPTEN-KOでは1.2%と肝NKT細胞がほぼ枯渇していた。一方同週齢のWTでは8.6%であった。

PTEN-KOでは10週齢の時点で肝組織中のIL-4、IL-13およびIL-10 mRNAがWTに比して有意に低値を示したが、IFNγ mRNAの発現には有意差を認めなかった。

30週齢以降のPTEN-KOではmyeloid suppressor細胞であるGr1<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>細胞分画が有意に増加傾向を示した。また、30週齢以降のPTEN-KOでは肝組織中のTNFα、CCL2(MCP-1)およびTGFβ mRNAの発現が著明に増加していた。

以上の結果から、PTEN-KOでは初期の脂肪性肝炎の段階から肝NKT細胞が進行性に減少し、肝局所における炎症・線維化の進展のみならず肝腫瘍形成と密接な関連があることが判明した。実際、NKT細胞はNK細胞と共に腫瘍免疫に重要な役割を演じており、サイトカイン産生のみならずFas-FasLやperforin-granzyme系などによる腫瘍細胞傷害により肝発癌を抑制していると考えられていることから、脂肪性肝炎でこれらの自然免疫系細胞の発現動態が変化することが、易発癌状態の一翼を担っている可能性が十分に考えられる。また、PTEN-KOで肝NKT細胞が進行性に枯渇する原因の一つとしては、myeloid suppressor細胞の増加によるNKT細胞の不活性化が関与していると考えられた。Myeloid suppressor細胞は担癌個体における腫瘍免疫減弱への関与が示唆されているが、PTEN-KOでは肝発癌が顕在化する以前に、脂肪性肝炎の進展に伴ってmyeloid suppressor細胞分画が著増している点が興味深く、同細胞が肝内自然免疫系の機能変化に大きく影響を及ぼしている可能性が高いと考えられた。

今回の検討から、脂肪性肝炎の病態下では、NKT細胞の進行性枯渇によりTh1親和的な肝内微小環境が形成され、炎症による酸化ストレス増大に加えて肝内腫瘍免疫サーベイランスの減弱を来すことで高発癌状態が惹起されている可能性が示唆された。

##### 2) 脂肪性肝炎の免疫栄養治療アプローチ

グリシンにはエンドトキシン(LPS)による肝マクロファージ(Kupffer細胞)活性化抑制作用があることが示されているが、KK-A<sup>y</sup> マウスに5%グリシン含有飼料を4週間投与したところ、体重増加抑制とともに、脂肪性肝炎の発症が著明に抑制されることが明らかになった。同マウスでは脂肪性肝炎の進展に伴いNKT細胞分画が進行性に枯渇するが、グリシン投与によりNKT細胞の枯渇が抑制され、肝組織中のTNFα発現も減弱した。従って、グリシンが肝内自然免疫系の

賦活を抑制することにより、肝障害の抑止および肝代謝機能の改善効果を発揮するものと考えられた。

一方、KK-*A<sup>y</sup>* マウスは糖負荷試験で糖尿病型を示すが、グリニン投与群では糖負荷時の血糖上昇が抑制されており、耐糖能異常に対する改善効果もみられることが明らかになった。糖マウスより肝マクロファージを単離し、M1/M2 マーカー発現を解析したところ、グリニン投与群では NOS2/Arginase-1 発現比が有意に低下しており、M1 から M2 へのバランスシフトが生じていることが判明した。これらの知見より、肝マクロファージの機能的発現が脂肪性肝炎の病態形成に重要な役割を担っており、肝臓の糖・脂質代謝機能調節にもこれらの肝内免疫系が影響を及ぼしていることが明らかになった。また、グリニンが肝マクロファージのフェノタイプ変化を惹起する免疫栄養作用を有し、NAFLD・NASH の新規治療アプローチに有用であることが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

1. Igusa Y, Yamashina S, Izumi K, Inami Y, Fukada H, Komatsu M, Tanaka K, Ikejima K, Watanabe S. Loss of autophagy promotes murine acetaminophen hepatotoxicity. *J Gastroenterol* 47(4): 433-443, 2012. doi: 10.1007/s00535-011-0500-0. (査読有)
2. Imajo K, Jujita K, Yoneda M, Nozaki Y, Ogawa Y, Shinohara Y, Kato S, Mawatari H, Shibata w, Kitani H, Ikejima K, Kirikoshi H, Nakajima N, Saito S, Maeyama S, Watanabe S, Wada K, Nakajima A. Hyperresponsivity to low-dose endotoxin during progression to nonalcoholic steatohepatitis is regulated by leptin-mediated signaling. *Cell Metab* 16(1): 44-54, 2012. doi: 10.1016/j.cmet.2012.05.012. (査読有)
3. Fukada H, Yamashina S, Izumi K, Komatsu M, Tanaka K, Ikejima K, Watanabe S. Suppression of autophagy sensitizes Kupffer cells to endotoxin. *Hepatol Res* 2012;42(11):1112-8, 2012. doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.01024.x. (査読有)
4. Yamagata H, Ikejima K, Takeda K, Aoyama T, Kon K, Okumura K, Watanabe S. Altered expression and function of hepatic natural killer T cells in obese and diabetic KK-*A<sup>y</sup>* mice. *Hepatol Res* 43(3):276-88, 2013. doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.01062.x. (査読有)
5. Hosoya S, Ikejima K, Takeda K, Arai K, Ishikawa S, Yamagata H, Aoyama T, Kon K, Yamashina S, Watanabe S. Innate immune responses involving natural killer and natural killer T cells promote liver regeneration after partial hepatectomy in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 304: G293-G299, 2013. doi: 10.1152/ajpgi.00083.2012. (査読有)
6. 池嶋健一, 渡辺純夫. NAFLD の診療・研究の進歩. 日本消化器病学会雑誌 111(1): 4-13, 2014. (査読有) <http://doi.org/10.11405/nissshoshi.111.4>
7. Fukuo Y, Yamashina S, Sonoue H, Arakawa A, Nakadera E, Aoyama T, Uchiyama A, Kon K, Ikejima K, Watanabe S. Abnormality of autophagic function and cathepsin expression in the liver from patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 44(9):1026-36, 2014. doi: 10.1111/hepr.12282. (査読有)

〔学会発表〕(計 19 件)

1. Ikejima K, Arai K, Kon K, Yamashina S, Watanabe S. Ursolic acid ameliorates cholestatic liver injury caused by bile duct ligation in the rat. Research Forum: Strategies for Liver Protection and Therapy, Digestive Disease Week, May 22, 2012, San Diego, CA, USA.
2. 池嶋健一, 今一義, 山科俊平, 渡辺純夫. 脂肪性肝炎の共通病態基盤としての肝内自然免疫系の関与. シンポジウム 14 酒は百薬の長 VS 酒池肉林 ~ NASH と ASH は同じか? 第 12 回日本抗加齢医学会総会, 2012 年 6 月 23 日 パシフィコ横浜, 横浜市, 神奈川県.
3. Ikejima K, Wang X, Arai K, Kon K, Yamashina S, Watanabe S. Induction of apoptosis in hepatic stellate cells as a treatment strategy for hepatic fibrosis. Symposium: Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis in alcoholic / nonalcoholic steatohepatitis. 2012 ISBRA World Congress, 16th Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism, September 12, 2012, 札幌コンベンションセンター, 札幌市, 北海道.
4. Ikejima K, Miyaji T, Hosoya S, Arai K, Kon K, Yamashina S, Watanabe S. Role of NK and NKT cells in the pathogenesis and carcinogenesis in steatohepatitis. Symposium: Critical interfaces in the pathogenesis of alcoholic/nonalcoholic steatohepatitis. 2012 ISBRA World Congress, 16th Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism, September 12, 2012, 札幌コンベンシヨ

- ンセンター, 札幌市, 北海道.
5. Ikejima K, Kon K, Yamashina S, Watanabe S. Pathophysiological role of adipocytokines in the digestive system. Nutrition Related Disorders and Digestive System. Part 5: Nutrition and the Digestive System. JSGE-APAGE Joint Conference, The 3rd Asian-Pacific Topic Conference, November 3, 2012, 芝パークホテル, 港区, 東京都.
  6. 池嶋健一, 柳沼礼子, 渡辺純夫. インスリン抵抗性を有する NAFLD・NASH に対するピオグリタゾン長期投与例の検討. シンポジウム 4: NASH の診断と治療 - 新たな時代へ. 第 39 回日本肝臓学会東部会 2012 年 12 月 7 日, 京王プラザホテル, 新宿区, 東京都.
  7. 池嶋健一, 今一義, 渡辺純夫. トリテルペノイドによる胆汁うっ滞性肝線維化の抑制効果. 特別企画 3: 肝線維化の機序とその解明. 第 39 回日本肝臓学会東部会, 2012 年 12 月 9 日, 京王プラザホテル, 新宿区, 東京都.
  8. Ikejima K. Mechanisms of fibrogenesis in NASH. NAFLD / NASH - Indo - European Summit. Session 2: NAFLD / NASH: Pathogenesis. 4th Kolkata Liver Meeting, December 15, 2012, Kolkata, India.
  9. Ikejima K, Arai K, Kon K, Yamashina S, Watanabe S. Ursolic acid minimizes cholestatic liver injury in common bile duct-ligated rats. Poster Session, European Association for the Study of the Liver, April 26, 2013, Amsterdam.
  10. Ikejima K, Takashima S, Arai K, Kon K, Yamashina S, Watanabe S. Glycine prevents maturity-onset obesity and metabolic steatohepatitis in diabetic KK-A<sup>y</sup> mice through modulation of hepatic innate immunity. Digestive Disease Week, May 21, 2013, Orlando, FL, USA.
  11. Ikejima K, Fukuhira K, Yaginuma R, Kon K, Yamashina S, Suzuki S, Watanabe S. Long term efficacy and safety of low-dose pioglitazone treatment for nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) Liver Week 2013, June 6-10, 2013, Singapore.
  12. 池嶋健一, 内山明, 渡辺純夫. 自己免疫性胆管病変に対するトリテルペノイドの有効性. パネルディスカッション 4: 自己免疫性肝疾患の基礎・臨床の最前線. 第 21 回日本消化器関連学会週間 (JDDW2013), 2013 年 10 月 9 日, グランドプリンスホテル新高輪, 港区, 東京都.
  13. Yokokawa J, Ikejima K, Arai K, Kon K, Yamashina S, Watanabe S. Hepatic regulatory T cells contribute to the development of dietary steatohepatitis in mice. Poster Session, American Association for the Study of Liver Diseases, November, 2013, Washington DC, USA.
  14. Ikejima K, Arai K, Uchiyama A, Kon K, Yamashina S, Watanabe S. Ursolic acid ameliorates murine cholangitis induced by double-stranded RNA. European Association for the Study of the Liver, April 11, 2014, London, UK.
  15. 池嶋健一, 高嶋志在, 渡辺純夫. メタボリックシンドロームモデル KK-A<sup>y</sup> マウスにおけるアミノ酸による免疫調節. 第 100 回日本消化器病学会総会, 2014 年 4 月 24 日, 東京国際フォーラム, 千代田区, 東京都.
  16. Ikejima K, Takashima S, Arai K, Kon K, Yamashina S, Watanabe S. Dietary supplementation of glycine ameliorates diabetic steatohepatitis in KK-A<sup>y</sup> mice through immune-metabolic regulation. Digestive Disease Week, May 3, 2014, Chicago, IL, USA.
  17. 池嶋健一. 脂肪性肝炎の病態形成における自然免疫系の関与と免疫栄養的治療アプローチ. 研究助成受賞講演. 第 14 回日本抗加齢医学会総会, 2014 年 6 月 6 日, 大阪国際会議場, 大阪市, 大阪府.
  18. 池嶋健一. 脂肪肝・脂肪性肝炎の病態. シンポジウム 3: 肝臓病の最近の話題. 第 54 回日本臨床化学会年次学術集会, 2014 年 9 月 6 日, 東京大学本郷キャンパス, 文京区, 東京都.
  19. 池嶋健一. NAFLD (NASH). 平成 26 年度日本肝臓学会後期教育講演会, 2014 年 11 月 28 日, 京王プラザホテル, 新宿区, 東京都.
- 〔図書〕(計 9 件)
1. 稲見義宏, 山科俊平, 今一義, 池嶋健一, 渡辺純夫. 動物モデル 肝脂肪化におけるオートファジー機能障害. アルコールと医学生物学 アルコールによる臓器障害研究の再出発を目指して, Vol. 31, アルコール医学生物学研究会編, 東洋書店, 東京, 116-119, 2012.
  2. 池嶋健一. 8. 肝・胆・膵疾患 アルコール性肝障害. 今日の治療指針 私はこう治療している, 総編集 山口徹, 北原光夫, 福井次矢, 医学書院, 東京, 498-500, 2013.
  3. 池嶋健一, 渡辺純夫. 9. 肝・胆道の疾患 9-17 循環不全時の肝障害. 内科学 第 10 版, 矢崎義雄 総編集, 朝倉書店, 東京, 1191-1193, 2013.

4. 山科俊平, 稲見義宏, 泉光輔, 青山友則, 内山明, 今一義, 鈴木聡子, 池嶋健一, 渡辺純夫. アルコールと消化器疾患, 1. 肝脂肪化とオートファジー障害. アルコールと医学生物学 アルコール性臓器障害研究の新展開, Vol. 32, アルコール医学生物学研究会編, 響文社, 札幌, 1-3, 2014.
5. 今城健人, 結束貴臣, 小川祐二, 米田正人, 中島淳, 池嶋健一, 渡辺純夫. アルコールと消化器疾患, 2. レスベラトロールの脂肪肝炎抑制機序を解明する. アルコールと医学生物学 アルコール性臓器障害研究の新展開, Vol. 32, アルコール医学生物学研究会編, 響文社, 札幌, 4-8, 2014.
6. 宮地隆史, 池嶋健一, 細谷聡子, 新井久美子, 今一義, 山科俊平, 渡辺純夫. ASH, NAFLD における非実質細胞の特性, 1. 脂肪性肝炎からの肝発癌過程における肝内自然免疫系細胞の発現動態: 肝細胞特異的 PTEN-KO マウスでの解析. アルコールと医学生物学 アルコール性臓器障害研究の新展開, Vol. 32, アルコール医学生物学研究会編, 響文社, 札幌, 40-44, 2014.
7. 青山友則, 内山明, 柳沼礼子, 福原京子, 今一義, 山科俊平, 鈴木聡子, 池嶋健一, 渡辺純夫, David Brenner. ASH, NAFLD における非実質細胞の特性, 13. 肝星細胞における SOD1 と NADPH オキシダーゼ (NOX) の相互関係と ROS 産生. アルコールと医学生物学 アルコール性臓器障害研究の新展開, Vol. 32, アルコール医学生物学研究会編, 響文社, 札幌, 56-59, 2014.
8. 高嶋志在, 池嶋健一, 細谷聡子, 今一義, 山科俊平, 渡辺純夫. ASH, NAFLD における新たな治療の試み, 14. グリシンによる肥満・2型糖尿病モデル KK-A<sup>y</sup> マウスの脂肪性肝炎発症・進展抑制. アルコールと医学生物学 アルコール性臓器障害研究の新展開, Vol. 32, アルコール医学生物学研究会編, 響文社, 札幌, 60-64, 2014.
9. 今一義, 池嶋健一, 渡辺純夫. ASH, NAFLD における新たな治療の試み, 16. 非 B 非 C 肝癌におけるオートファジー関連蛋白発現の変化. アルコールと医学生物学 アルコール性臓器障害研究の新展開, Vol. 32, アルコール医学生物学研究会編, 響文社, 札幌, 72-75, 2014.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

池嶋 健一 (IKEJIMA, Kenichi)  
 順天堂大学・大学院医学研究科・准教授  
 研究者番号: 20317382

### (2) 研究分担者

山科 俊平 (YAMASHINA, Shunhei)  
 順天堂大学・医学部・准教授  
 研究者番号: 30338412

今 一義 (KON, Kazuyoshi)  
 順天堂大学・医学部・准教授  
 研究者番号: 30398672

### (3) 連携研究者

末水 洋志 (SUEMIZU, Hiroshi)  
 公益財団法人実験動物中央研究所・バイオ  
 メディカル研究部・部長  
 研究者番号: 40332209