

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 21 日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24650436

研究課題名(和文) 運動実践による自然免疫活性化の制御と肥満関連脂肪性肝疾患の進展予防

研究課題名(英文) Exercise inhibits progression of obesity-related fatty liver disease through the regulation of activated innate immunity

研究代表者

富樫 真二 (Togashi, Shinji)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：70361350

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：運動療法が非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)に対して有用である分子メカニズムは未だ解明されていない。転写因子Nrf2は、抗酸化ストレス防御機構の発動や自然免疫の活性化を制御する。マウスに高脂肪高ショ糖食を9週間摂取させ、運動実践を行う群と行わない群を設けて比較検討した。高脂肪・高ショ糖の摂取により、野生とNrf2KOの両マウスで肝脂肪量は増大し、NAFLDを呈していた。野生における運動実践はNrf2を活性化し、肝脂肪蓄積を改善したが、一方、Nrf2KOでは肝脂肪化の改善は認められなかった。運動実践はNrf2を活性化による肝脂質代謝の修飾を介し、肝脂肪蓄積の改善に関与することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The molecular mechanism for usefulness of exercise on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has not been fully elucidated. The transcription factor Nrf2 regulates antioxidative stress system and activation of innate immunity. We tested the effects of exercise on NAFLD mice fed high fat and sucrose diet. The diet induced severe fat accumulation in the liver of wild-type and Nrf2KO mice. In wild-type mice, the exercise activated Nrf2 and then reduced the hepatic fat content. However, the Nrf2KO mice did not reduce the fat content. Taken together, it is suggested that exercise modifies body lipid metabolism and reduces hepatic fat content through the induction of Nrf2 activation.

研究分野：形成外科学、生活習慣病学

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・応用健康科学

キーワード：肥満性肝疾患 脂肪性肝疾患 転写因子 肝代謝 骨格筋代謝 脂肪酸代謝

1. 研究開始当初の背景

食生活習慣の欧米化と、過食と慢性的な運動不足に伴い、国民の肥満傾向は加速している。肥満は過剰なエネルギー源が脂肪として蓄えられた状態である。過剰に脂肪蓄積が生じると組織の構造や機能に異常(異所性脂肪蓄積症)を引き起こす。わが国では、肥満者の約3割は非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)の慢性肝障害に罹患している。NAFLDの一部は非アルコール性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis: NASH)に移行する。NASHは進行性であり脂肪肝から肝硬変、肝発癌にまで至る。

NAFLDの予防と治療には、食事・運動療法以外にコンセンサスが得られた治療法は未だない。最近、短期間の運動実践がその強度に比例して、ヒト白血球の転写因子NF-E2 related factor 2(Nrf2)とその標的分子を活性化して、抗酸化ストレス応答を発揮することが見出した。Nrf2は侵害刺激に対する生体防御機構を制御する因子である。その役割には同遺伝子欠損マウスの解析より、抗酸化ストレス応答に加えて、自然免疫活性化の制御、炎症性サイトカイン産生の抑制、脂肪蓄積の抑止、鉄蓄積の抑止、抗肥満分子の脂肪融解蛋白質分子の発現誘導が知られている。

2. 研究の目的

1) Nrf2過剰発現する*Keap1*遺伝子欠失マウスを作製し、骨格筋の変化、代謝機能、運動耐容能力、筋収縮後のmyokine産生、脂肪融解蛋白やストレス蛋白分子の発現誘導への影響を検討する。

2)野生、*Keap1*遺伝子欠失マウスに高脂肪・高コレステロール・高ショ糖(HFHCHS)食によるNAFLDを作製する。1)と同様に骨格筋の変化、代謝機能と運動機能などへの影響を比較検討する。

3)2)の高エネルギー食を摂取したマウス肝の検索を行い、骨格筋のNrf2賦活化がNAFLDの発症と進展を抑止しているかを検討する。

4)マウスの骨格筋より筋芽細胞の初代培養を樹立する。通常と脂肪負荷の両状態にて、形態観察、脂肪酸代謝、インスリンシグナル、myokine産生能、脂肪融解蛋白やストレス蛋白分子の発現誘導能の観点より比較検討する。

3. 研究の方法

野生、*Nrf2*遺伝子欠失、*Keap1*遺伝子欠失(*Nrf2*過剰発現)マウスにHFHCHS食を投与してNAFLD/NASHモデルを作製した。小動物用トレッドミルを用いて短期と長期の持久性運動を施行し、運動実践がNrf2の賦活

化を誘導すること、Nrf2介在性に自然免疫が活性化している肝病態を軽減し、NAFLD/NASHの進展予防を発揮するかを検証した。各マウスより分離・培養した骨格筋細胞について、Nrf2賦活化、自然免疫活性化、糖、脂肪酸、鉄などの代謝機能の変化の観点より解析した。

4. 研究成果

高脂肪食摂取により、野生と*Nrf2*遺伝子欠失マウスの肝では高度の脂肪肝像が認められたが、*Keap1*遺伝子欠失マウスでは肝脂肪化は認められなかった。血液生化学でも、*Nrf2*遺伝子欠失マウスでは、AST、ALP、Bilirubin値が野生マウスと比較して有意に高値であったが、*Keap1*遺伝子欠失マウスでは有意な変化を認めなかった。野生マウスの肝では、Nrf2が制御する解毒代謝酵素NQO1、GSTa1、抗酸化ストレス応答蛋白-GCSの発現が有意に増加し、一方、*Nrf2*遺伝子欠失マウスの肝では、これらの分子の発現誘導は軽微であるか、認められなかった(図2)。酸化ストレス防御因子の還元型グルタチオンとSODは、高脂肪食投与の*Nrf2*遺伝子欠失マウスにおいては、野生マウスと比較して有意にそのレベルが低下していた。*Nrf2*遺伝子欠失では抗酸化物質の低下が引き起こされ、NAFLDの早期発症に至ると考えられた。これらの結果から、NAFLDの発生とその進展に対して、Nrf2は解毒・酸化ストレス消去系分子の発現誘導を介して、防御的役割を果たしていると推測された。Nrf2は今後のNAFLD治療における分子標的として重要であると考えられた。

小動物用トレッドミルにおいて、1-3時間の運動疲弊試験(5-28 m/min)による運動耐容性を評価したところ、野生マウスに比して*Nrf2*遺伝子欠失マウスは脆弱性を示した。野生および*Nrf2*遺伝子欠失マウスにおいて、運動負荷後の筋組織では筋線維の組成には変化を認めなかった。しかし、筋組織中のNrf2標的遺伝子(HO-1、NQO1、catalase)は*Nrf2*遺伝子欠失マウスにおいて有意に低発現であり、これに関連して、酸化ストレスマーカーであるTBARSは*Nrf2*遺伝子欠失マウスにおいて高値であった。さらに、血中CKおよびLDH濃度は有意に*Nrf2*遺伝子欠失マウスにおいて高値であった。これらの結果から、*Nrf2*遺伝子欠失マウスにおける運動耐容性の低下の原因の一つには、骨格筋の運動により生じる酸化ストレスに対する脆弱性が関与している可能性が考えられた。

次いで、野生型、*Nrf2*KO、*Keap1*KDマウス由来の筋衛星細胞の初代培養の確立と、それをを用いた既知のマイオカインの発現比較を含めた基礎的検討を行った。筋衛星細胞の初代培養では、野生型、*Keap1*KDマウスでは、問題なく培養できることが確認されたが、*Nrf2*KOマウス由来の細胞は従来の方法では

培養することができなかった。この原因として、培養環境下での酸化ストレス刺激の増加が疑われたため、抗酸化剤であるメルカプトエタノールを培養培地に0.1mM添加した。その結果、細胞死が減少して培養が可能となった。また、これら細胞が筋衛星細胞であることを確認するために、筋衛星細胞特異的に発現するPax7での免疫染色を行ったところ、ほぼすべての細胞がPax7陽性であることを確認した。さらに、各マウス由来の筋衛星細胞の筋管細胞への分化能を確認したところ、野生型、Nrf2KO、Keap1KDすべてにおいて分化能を有することを確認し、その分化速度は群間で大きな差は認められなかった。筋衛星細胞の初代培養とは別に、マウス由来の筋芽細胞株であるC2C12とsiNrf2プローブ用いてNrf2をノックダウンしたC2C12細胞を作成した。

上記細胞を用いて、運動時のNrf2発現変化と既知の代表的なマイオカインの発現変化を観察した。擬似的な運動刺激には、細胞電気パルス刺激（EPS）装置を使用した。筋管細胞へと分化させたC2C12に、電気刺激（40V, 2ms, 1Hz）を与えたところ、刺激後にNrf2の活性化を認め、刺激後6時間をピークに活性化は減少傾向を示した。EPS刺激によって、代表的なマイオカインであるIL-6のmRNA発現量が、非刺激群に比べ極端に増加した。さらに、野生型、Nrf2KO、Keap1KDマウス由来の筋管細胞に電気刺激（40V, 2ms, 1Hz）を与えたところ、いくつかのマイオカインの発現について、各群間で差異があることが確認されている。以上の結果より、骨格筋におけるNrf2の発現変化は、運動による骨格筋のマイオカイン産生能に強く影響を与える可能性が示唆された。しかしながら、どのような種類のマイオカインの産生が変化しているのか、その機序を明らかにするまでには至っていない。

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21件)

- (1) Ito T, Kimura S, Seto K, Warabi E, Kawauchi Y, Shoda J, Tabuchi K, Yamagata K, Hasegawa S, Bukawa H, Ishii T, Yanagawa T: Peroxidoxin I plays a protective role against UVA irradiation through reduction of oxidative stress. *J Dermatol Sci* 74:9-17, 2014. (査読有)
- (2) Onuki K, Sugiyama H, Ishige K, Kawamoto T, Ota T, Ariizumi S, Yamato M, Kadota S, Takeuchi K, Ishikawa A, Onodera M, Onizawa K, Yamamoto M, Miyoshi E, Shoda J: Expression of *N*-acetylglucosaminyl-transferase V in the subserosal layer correlates with postsurgical survival of pathological tumor stage 2 carcinoma of the gallbladder. *J Gastroenterol* 49:702-714, 2014. (査読有)
- (3) Matsuo T, Saotome K, Seino S, Shimojo N, Matsushita A, Iemitsu M, Ohshima H, Tanaka K, Mukai C: Effects of a low-volume aerobic-type interval exercise on VO₂max and cardiac mass. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 46: 42-50, 2014. (査読有)
- (4) Okubo Y, Sairenchi T, Irie F, Yamagishi K, Iso H, Watanabe H, Muto T, Tanaka K, Ota H: Association of alcohol consumption with incident hypertension among middle-aged and older Japanese: The Ibaraki Prefectural Health Study (IPHS). *Hypertension*. 63(1): 41-7, 2014.
- (5) Oh S, Tanaka K, Noh J, So R, Tsujimoto T, Sasai H, Kim M, Shoda J: The relationship between reduction in abdominal fat in lifestyle management and obesity-related health risk factors. *Physical activity, moderate or vigorous exercise & NAFLD. Diabetes, Metab Syn & Obesity* 2014 doi:10.1089/met.2013.0143. (査読有)
- (6) Miyaki A, Maeda S, Choi Y, Akazawa N, Eto M, Tanaka K, Ajisaka R: Association of plasma pentraxin 3 with arterial stiffness in overweight and obese individuals. *American Journal of Hypertension*, 26: 1250-5, 2013. (査読有)
- (7) Okada K, Warabi E, Sugimoto H, Horie M, Gotoh N, Tokushige K, Hashimoto E, Utsunomiya H, Takahashi H, Ishii T, Yamamoto M, Shoda J: Deletion of Nrf2 leads to rapid progression of steatohepatitis in mice fed atherogenic plus high-fat diet. *J Gastroenterol* 48:620-32, 2013. (査読有)
- (8) Higashino R, Miyaki A, Kumagai H, Choi Y, Akazawa N, Ra SG, Tanabe Y, Eto M, So R, Tanaka K, Ajisaka R, Maeda S: Effects of lifestyle modification on central blood pressure in overweight and obese men. *Blood Pressure Monitoring*, 18: 311-5, 2013. (査読有)
- (9) Matsuda A, Kuno A, Matsuzaki H, Kawamoto T, Shinkai T, Nakanuma Y, Yamamoto M, Ohkohchi N, Ikehara Y, Shoda J, Hirabayashi J, Narimatsu H: Glycoproteomics-based cancer marker discovery adopting dual enrichment with *Wisteria floribunda* agglutinin for high specific glyco-diagnosis of cholangiocarcinoma. *J Proteomics* 85:1-11, 2013. (査読有)
- (10) Oh S, Tanaka K, Warabi E, Shoda J: Exercise training decreases elevated serum ferritin and lipid peroxidation marker levels in middle-aged obese men with non-alcoholic fatty liver disease. *Medicine &*

- Science in Sports & Exercise 45:2214-22, 2013. (査読有)
- (11) Harada H, Warabi E, Matsuki T, Yanagawa T, Okada K, Uwayama J, Ikeda A, Nakaso K, Kirii K, Noguchi N, Bukawa H, Siow R, Mann G, Shoda J, Ishii T, Sakurai T: Deficiency of p62/Sequestosome 1 causes hyperphagia due to leptin resistance in the brain. *J Neuroscience* 2013;33:14767-14777. (査読有)
- (12) Seto K, Shoda J, Horibe T, Warabi E, Ishige K, Yamagata K, Kohno M, Yanagawa T, Bukawa H, Kawakami K: Interleukin-4 receptor α -based hybrid peptide effectively induces antitumor activity in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncology Report* 2013;29: 2147-53. (査読有)
- (13) Nakata Y, Okada M, Hashimoto K, Harada Y, Sone H, Tanaka K. Correction to: Comparison of education-only versus group-based intervention in promoting weight loss: a randomised controlled trial. *Obesity Facts* 6:89-90, 2013. (査読有)
- (14) Oh S, Kim M, Eto M, Kim B, Shoda J, Tanaka K: New approach for obesity treatment incorporating individual self-management education. *J Obesity & Weight Loss Therapy* 2013 doi:10.4172/2165-7904.1000164. (査読有)
- (15) Seto K, Uchida F, Baba O, Yamatoji M, Karube R, Warabi E, Yanagawa T, Onizawa K, Miyoshi E, Shoda J, Bukawa H: Negative expression of *N*-acetylglucosaminyltransferase V in oral squamous cell carcinoma correlates with poor prognosis. *Springer Plus* 2013. doi:10.1186/2193-1801-2-657. (査読有)
- (16) Shoda J, Ishige K, Sugiyama H, Kawamoto T: Biliary tract carcinoma: clinical perspective on molecular targeting strategies for therapeutic options. *JHBPS* 19:342-353, 2012. (査読有)
- (17) Kishida M, Ishige K, Horibe T, Tada N, Koibuchi N, Shoda J, Kita K, Kawakami K. Orexin 2 receptor as a potential target for the immunotoxin and antibody-drug conjugate cancer therapy. *Oncology Letters* 3:525-529, 2012. (査読有)
- (18) Okada K, Warabi E, Sugimoto H, Horie M, Tokushige K, Ueda T, Harada N, Taguchi K, Hashimoto E, Itoh K, Ishii T, Utsunomiya H, Yamamoto M, Shoda J: Nrf2 inhibits hepatic iron accumulation and counteracts oxidative stress-induced liver injury in nutritional steatohepatitis. *J Gastroenterol* 47:924-35, 2012. (査読有)
- (19) Yamanashi Y, Takada T, Shoda J, Suzuki H: Novel Function of Niemann-Pick C1-Like 1 as a Negative Regulator of Niemann-Pick C2 Protein. *Hepatology* 55:953-64, 2012.
- (20) Okada K, Ma D, Warabi E, Morito N, Akiyama K, Yamagata K, Bukawa H, Shoda J, Ishii T, Yanagawa T: Amelioration of cisplatin-induced nephrotoxicity in Peroxiredoxin I-deficient mice. *Cancer Chemother Pharmacol* 71:503-509, 2012. (査読有)
- (21) Onuki K, Shoda J, Kawamoto T, Ariizumi S, Yamamoto M.: Expression of *N*-acetylglucosaminyltransferase V in intrahepatic cholangiocarcinoma and its association with clinical findings. *Tokyo Joshi Ikadaigaku Zasshi* 82:62-69, 2012. (査読有)
- [学会発表](計 36 件)
- (1) 藤 栄治, 秋山健太郎, 正田純一: p62:Nrf2 遺伝子二重欠損マウスは過食により NASH を自然発症する 第 17 回日本肝臓学会大会(東京)平成 25 年 10 月 9 日-10 日
- (2) 正田純一, 田中喜代次: ワークショップ 16: 運動と内科疾患~運動療法の有益性と不利益性の境界~ 肥満・生活習慣病と肝胆道疾患, 運動療法による予防と治療 第 68 回日本体力医学会(東京)平成 25 年 9 月 21 日-23 日
- (3) 正田純一, 小野塚太郎, 志田隆史, 丸山剛, 江口 清: 肥満者女性に対する加速トレーニングの効果についての予備検討 第 68 回日本体力医学会(東京)平成 25 年 9 月 21 日-23 日
- (4) 小野塚太郎, 志田隆史, 丸山 剛, 江口清, 志波直人, 正田純一: 筋萎縮予防法ハイブリッド訓練の女性 NAFLD 患者に対する有用性の検討第 68 回日本体力医学会(東京)平成 25 年 9 月 21 日-23 日
- (5) 金甫建, 辻本健彦, 蘇リナ, 田中喜代次. 脚筋力の低下をもたらす減量度に関する検討. 第 68 回日本体力医学会大会, 東京. 2013.9.21-23.
- (6) 小貫建一郎, 樋口亮太, 谷澤武久, 梶山英樹, 川本徹, 山本雅一, 中沼安二, 大河内信弘, 松田厚志, 久野 敦, 成松 久, 正田純一: 肝内胆管癌の新規糖蛋白質マーカーの開発 第 49 回胆道学会(千葉)平成 25 年 9 月 19 日-20 日
- (7) NEMOTO M, YABUSHITA N, KIM M, SEINO S, JUNG S, OSUKA Y, OKUBO Y, RAFAEL F, TANAKA K. Sarcopenic-obese, sarcopenic-lean and physically dependent status in older women. The Annual Conference of the British Society of Gerontology. September 11th-13th. Oxford, UK.
- (8) Tsujimoto T, Sasai H, Eto M, So R, Tanaka K. Sustained bouts of moderate-vigorous physical activity are related to cardiovascular

- health in overweight and obese Japanese men. 18th annual congress of the European College of Sport Science, Barcelona, Spain. 2013.6.26-29.
- (9) Jung S, Yabushita N, Kim M, Seino S, Nemoto M, Osuka Y, Okubo Y, Tanaka K. Body mass index and muscle strength may be associated with mobility limitation in older adults: two-year follow-up investigation. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul Korea, 2013.6.23-27.
- (10)江口 清,丸山 剛, 正田純一: 肥満者を対象とした加速度トレーニングの試み 第 50 回リハビリテーション学会(東京)平成 25 年 6 月 13 日-15 日
- (11)志田隆史,上牧 隆,磯辺智範,岡本嘉一, 正田純一: FibroScan の肝脂肪量測定による NAFLD の非侵襲的診断法 第 38 回日本超音波検査学会(松山)平成 25 年 6 月 14 日-16 日
- (12)秋山健太郎,池田 瑛,藤 栄治, 正田純一: NASH を自然発症する過食肥満マウスの腸管病変と probiotics による病態改善効果 第 21 回肝病態生理研究会(東京)平成 25 年 6 月 6 日-7 日
- (13)正田純一:胆道疾患 - 肥満・生活習慣病と胆道疾患 第 49 回日本肝臓学会総会教育講演(東京)平成 25 年 6 月 6 日-7 日
- (14)秋山健太郎,池田 瑛,藤 栄治, 正田純一: 過食肥満により脂肪性肝炎を自然発症する p62/Nrf2 遺伝子二重欠損マウスの腸管病変とその病態的意義 第 49 回日本肝臓学会総会(東京)平成 25 年 6 月 6 日-7 日
- (15)磯辺智範,岡本嘉一,志田隆史, 正田純一: MRS と CAP による NAFLD の非侵襲的評価ツールとしての有用性 第 21 回肝病態生理研究会(東京)平成 25 年 6 月 5 日
- (16)呉世昶,田中喜代次,加藤千晶, 正田純一: 中年肥満男性における非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の病態改善を目指した食事・運動療法の展開 第 21 回肝病態生理研究会(東京)平成 25 年 6 月 5 日
- (17)志田隆史,磯辺智範,岡本嘉一,上牧隆, 正田純一: 非アルコール性脂肪性肝疾患における Controlled Attenuation Parameter の有用性の検討 第 86 回日本超音波医学会(大阪)平成 25 年 5 月 24 日-26 日
- (18)呉 世昶,田中喜代次,加藤千秋, 正田純一: 運動実践は転写因子 Nrf2 の賦活化し非アルコール性脂肪性肝疾患の肝病態を改善する 第 49 回日本肝臓学会総会(東京)平成 25 年 6 月 6 日-7 日
- (19)Katayama Y, Sasai H, Wakaba K, Nagao Y, Tanaka K. Effects of face-to-face dietary lecture frequency and intervention periods on weight loss and estimated staffing costs. The 20th European Congress on Obesity, Liverpool, UK. 2013.5.12-15.
- (20)磯辺智範,岡本嘉一,志田隆史,小野塚太郎, 正田純一: 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) における非侵襲的な病態評価のための新しいツール-Proton MRS と Fibroscan- 第 99 回日本消化器病学会(鹿児島)平成 25 年 3 月 21 日-23 日
- (21)呉世昶,田中喜代次, 正田純一: 肥満者の肝機能障害および代謝異常の改善を目指した新しい治療戦略の展開 第 99 回日本消化器病学会総会(鹿児島)平成 25 年 3 月 21 日-23 日
- (22)池田 瑛,藤 栄治, 正田純一: 脂肪性肝炎を自然発症する過食肥満マウスの腸管病変と病態的意義, probiotics の効果 第 99 回日本消化器病学会(鹿児島)平成 25 年 3 月 21 日-23 日
- (23)加藤千晶,小野塚太郎,呉世昶,江藤幹,田中喜代次,志田隆史, 正田純一: 肥満者における肝病態の改善に向けた健康支援とその成果.第 14 回日本健康支援学会年次学術大会(京都)平成 25 年 3 月 8 日
- (24)小野塚太郎,尹之恩,加藤千晶,呉世昶,田中喜代次, 正田純一: 肥満者に対する加速度トレーニングの有用性に関する予備検討.第 14 回日本健康支援学会年次学術大会(京都)平成 25 年 3 月 8 日
- (25)磯辺智範,岡本嘉一, 正田純一: 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の Proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) と Controlled attenuation parameter (CAP)による異所性脂肪の非侵襲的診断と病態評価.第 39 回日本肝臓学会東部会(東京), 2012.12.6-7
- (26)正田純一: 肝病態における転写因子 Nrf2 の演じる生体防御機構 第 7 回臨床ストレス応答学会 東京 平成 24 年 11 月 26 日
- (27)呉 世昶,田中喜代次, 正田純一: 運動療法は体重減少とは独立して肝病態と代謝異常を改善する.第 16 回日本肝臓学会大会(神戸), 2012.10.10-13
- (28)岡田浩介,藤 栄治, 正田純一: Nrf2/p62 遺伝子二重欠損マウスは脂肪性肝炎を自然発症し肝腫瘍を発生する.第 16 回日本肝臓学会大会(神戸), 2012.10.10-13
- (29)正田純一: 胆石の種類と成因.日本胆道学会認定指導医養成講座 3.第 48 回日本胆道学会学術集会(東京), 2012.9.20-21

- (30) 正田純一：肥満と肝臓病，その予防と治療 第 60 回日本教育医学会記念大会 つくば市 平成 24 年 8 月 26 日
- (31) 田村孝史，福永 潔，山岸良匡，正田純一，相川達也，大河内 信弘．茨城県における肝がん疫学調査～中間報告より～．第 48 回日本肝臓学会総会（金沢），2012.6.7-8
- (32) 岡本嘉一，磯辺智範，小野塚太郎，志田隆史，池田 瑛，南 学，正田純一．非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）における骨格筋脂肪化が肝病態へ及ぼす影響．第 48 回日本肝臓学会総会（金沢），2012.6.7-8
- (33) 岡田浩介，蕨 栄治，徳重克年，石井哲郎，橋本悦子，正田純一．*Nrf2/p62* 遺伝子二重欠損マウスは脂肪性肝炎を自然発症し，肝腫瘍を発生する．第 48 回日本肝臓学会総会（金沢），2012.6.7-8
- (34) 呉 世昶，田中喜代次，正田純一．減量目的の運動療法が内臓型肥満者の肝および代謝病態に及ぼす影響について．第 48 回日本肝臓学会総会（金沢），2012.6.7-8
- (35) 呉 世昶，田中喜代次，正田純一．減量目的の運動療法が肥満者の肝病態に及ぼす影響について．第 98 回日本消化器病学会総会（東京），2012. 4.19-21
- (36) 岡田浩介，蕨 栄治，正田純一．疾病モデルより解明された肝病態に対する転写因子 *Nrf2* の演じる生体防御機構．第 98 回日本消化器病学会総会（東京），2012.4.19-21

〔図書〕（計 7 件）

- (1) Shoda J: Epidemiology and Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma. In: Hepatocellular Carcinoma. NOVA Science Publishers, New York, 2014, In press. 総ページ数 14
- (2) 正田純一：生活習慣と胆道癌-胆管癌集団発症への対策も含めて Annual Review 消化器 2014 中外医学社（東京）pp.258-262，2014. 総ページ数 5
- (3) 正田純一：胆道の炎症 内科学書第 8 版 Vol.4 肝・胆道・膵疾患 中山書店（東京），pp.349-351，2013. 総ページ数 3
- (4) 正田純一：原発性硬化性胆管炎 内科学書第 8 版 Vol.4 肝・胆道・膵疾患 中山書店（東京），pp.352-353，2013. 総ページ数 2
- (5) 田中喜代次（編集代表），公益財団法人日本体育協会（監修）．健幸華齢のためのエクササイズ．サンライフ企画，2013.05. 総ページ数 258
- (6) Shoda J，Kawamoto T，Yamamoto M: Gallbladder Cancer - Pathogenesis and Molecular Targeting Strategies for Therapeutic Options. In: Horizons in Cancer Research. Volume 48, Watanabe, ed. NOVA

Science Publishers, New York, pp.1-24, 2012. 総ページ数 24

〔産業財産権〕
出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 1 件）

名称：肝内胆管がんの検出，判別方法
発明者：正田純一
権利者：筑波大学
種類：発明
番号：8,557,602
取得年月日：H25.10.15.
国内外の別：国外

6. 研究組織

(1) 研究代表者

富樫 真二（TOGASHI, Shinji）
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号：70361350

(2) 研究分担者

柳川 徹（YANAGAWA, Toru）
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号：10312852

大森 肇（OHMORI, Hajime）
筑波大学・体育系・教授
研究者番号：20223969

田中 喜代次（TANAKA, Kiyoji）
筑波大学・体育系・教授
研究者番号：50163514

宇都宮 洋才（UTSUNOMIYA, Hirotoshi）
和歌山県立医科大学・医学部・准教授
研究者番号：60264876

蕨 栄治（WARABI, Eiji）
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号：70396612

正田 純一（SHODA, Junichi）
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号：90241827

(3) 連携研究者

なし