

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293284

研究課題名(和文) Nrf2は歯周病菌による自然免疫活性を制御し、肥満性肝疾患の発症と進展を予防する

研究課題名(英文) Nrf2 regulates innate immunity activated by periodontal disease bacteria and prevents onset and progression of obesity-related liver diseases.

研究代表者

鬼澤 浩司郎 (ONIZAWA, Kojiro)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：60194578

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,300,000円

研究成果の概要(和文)：NASHの発症機序には、腸内細菌叢の異常、歯周病菌の感染、それに関連した肝へ流入するLPSの増加が指摘されている。p62:Nrf2遺伝子の二重欠損マウス(DKO)はNASHを発症する。そこでDKOを用いて、腸内細菌叢と腸管上皮バリア機能の異常に主眼をおき検討した。In vivo解析 - 糞便と血清中LPS濃度はDKOで増加していた。腸内細菌叢では、DKOでグラム陰性菌が増加していた。腸管透過性はDKOで亢進していた。In vitro解析 - 細胞膜抵抗とタイトジャンクション蛋白発現はNrf2欠損により低下した。DKOのNASH発症には、グラム陰性菌の増加と腸管上皮バリア機能の脆弱性が重要な因子である。

研究成果の概要(英文)：It has been reported that the onset mechanism of NASH is associated with abnormal intestinal bacterial flora, infection of periodontal disease bacteria, and its related increase in LPS influx into the liver. p62:Nrf2 gene double knockout mice (DKO) spontaneously develop NASH. Therefore, DKO was studied in terms of the abnormalities of intestinal bacterial flora and intestinal barrier function. In vivo analysis, the serum and fecal LPS concentrations were increased in DKO. In the intestinal microflora, the number of gram-negative bacteria species was increased in DKO. The intestinal permeability was increased in DKO. In vitro analysis, the cellular membrane resistance value and tight junction protein expression levels were decreased in the Nrf2-deficient intestinal cells. It is likely that the onset mechanism of NASH is attributed to an increase in gram-negative bacteria species and a weakness of intestinal barrier function.

研究分野：口腔外科学

キーワード：脂肪性肝炎 生活習慣病 LPS 歯周病菌 腸内細菌

1. 研究開始当初の背景

(1) 肥満者における非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis: NASH) の発症や肝発癌には腸内細菌や口腔内細菌分子である lipopolysaccharide (LPS) が重要な役割を果たすが、LPS に対する生体側の処理能力も重要な要因である。代表者らは、肥満者の Kupffer 細胞の異物貪食能力は低下し、肝硬度 (炎症病態) の増悪に関与すると報告した。その病態には、異物貪食機能の低下と自然免疫活性化による炎症性障害が推測される。自然免疫担当細胞の Kupffer 細胞の Toll-like 受容体に認識され、炎症シグナルが活性化される。加えて、肥満者における高 leptin 血症は Kupffer 細胞の LPS に対する感受性を増大させる。さらに、アディポカイン不均衡 (炎症 > 抗炎症) はインスリン抵抗性を惹起し、肝細胞増殖の促進と細胞死の抑止が生じ肝発癌に至る。

(2) 我々は遺伝子欠失マウスの解析より、酸化ストレス応答性転写因子 Nrf2 は抗炎症・酸化ストレス応答を制御する作用を有することを明らかにした。また、Nrf2 欠失が NASH の肝病変を進展することを解明した。最近の報告より、加齢により Nrf2 機能が脆弱化した状態では、Kupffer 細胞の異物貪食能は低下する。

(3) 我々はストレス応答タンパク Sgstm1 が摂食調節に関与することに着目し、ヒト Metabolic Syndrome に類似し、過食肥満、インスリン抵抗性、脂肪肝を呈する *Sgstm1* 遺伝子欠失 (特許公開 2005-304393) を作製した。さらに、NASH 抑制因子の Nrf2 を欠失した二重欠失マウス (p62:Nrf2 double knockout mouse: DKO) を作製した (特許公開 2016-6020791)。__では約 24 週齢に NASH を発症し、約 32 週齢に肝硬変、約 40 週齢以降には約 10% に肝癌の発症する。

(4) DKO の NASH 発症と肝発癌には、Kupffer 細胞の異常による LPS の肝クリアランス低下、過剰の LPS が Kupffer 細胞の Toll-like 受容体に認識され、NF- κ B 活性化による炎症性サイトカインの産生とインスリン抵抗性の惹起による炎症性障害の蔓延と考えられるが、詳細は不明である。

2. 研究の目的

(1) 本研究では、肥満者の腸内細菌叢の異常あるいは歯周病菌感染による NASH と肝癌の発症リスク増大の分子機構を解明する。

(2) *Sgstm1* と Nrf2 が、腸内細菌や歯周病菌由来の LPS の Kupffer 細胞の貪食機能に及ぼす影響、また、LPS により誘導される自然免疫反応活性化の制御に果たす役割について検討する。さらに、*Sgstm1* と Nrf2 遺伝子を欠失したマクロファージを作製して、細胞レベルにおける炎症応答シグナルの変化について解析する。

(3) *Sgstm1* と Nrf2 が、腸内細菌や歯周病菌由来 LPS に対する腸管上皮の透過性に及ぼ

す影響について解析をおこなった。さらに、*Sgstm1* と Nrf2 遺伝子を欠失した腸管上皮細胞を作製して、細胞膜抵抗およびタイトジャンクションタンパク分子の発現レベルについて解析をおこなった。

3. 研究の方法

(1) 野生型、p62-KO、Nrf2-KO、DKO マウスの肝、腸管、血清、糞便を解析した。

(2) 各系統のマウスにおいて、血清 LPS 濃度および糞便中 LPS 含有量を測定した。

(3) FITC デキストラン経口投与により腸管透過性を評価した。

(4) フローサイトメトリーにより Kupffer 細胞を単離し、各遺伝子発現レベルの解析を行った。

(5) CRISPR-Cas9 を用いて、p62、Nrf2 の遺伝子を欠損させた Raw264.7 細胞 (マクロファージ) と Caco2 細胞 (腸管上皮) を作成し、Raw264.7 では炎症反応、Caco2 では腸管バリア機能を評価した。

4. 研究成果

(1) DKO マウスは、通常食飼育下において加齢とともに著大な体重増加が見られ、ヒト NASH と同様にインスリン抵抗性、2 型糖尿病、高レプチン血症を背景とし、病態が進展した。肝臓では、約 10 週齢以降単純性脂肪肝、32 週齢で炎症細胞浸潤、脂肪性肝炎の病理組織像を呈し、50 週齢では病態がより進展して強い線維化像を示した。

(2) 糞便中 LPS 濃度 (図 1) は p62-KO、DKO マウスにおいて野生型に比ベ有意に増加していた。一方、血清中 LPS 濃度 (図 1) は DKO マウスでのみ増加していた。腸内細菌叢は DKO マウスでグラム陰性菌の割合が増加しており (図 2)、次世代シーケンスによる PCoA 解析では、WT と DKO マウスの間の著名な相違性が見られた。科レベルの相違として、グラム陰性菌 *Porphyromonadaceae* と *Paraprevotellaceae* の DKO における増加が見出された。

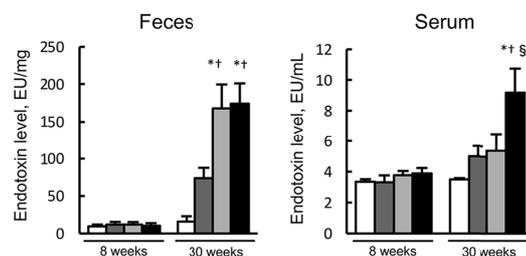


図 1: 糞便および血清中 LPS 濃度

(3) 腸管上皮の形態は、8 週では各マウス間で変化を認めなかったが、30 週では Nrf2-KO、DKO において、上皮の菲薄化と脱落の所見が認められた (図 3)。FITC デキストランの腸管透過性は Nrf2-KO、DKO マウスにおいて有意に亢進していた。Nrf2 欠損 Caco-2 細胞では、タイトジャンクションタンパク質 ZO-1

の発現が低下しており、バリア機能の低下が見られた。

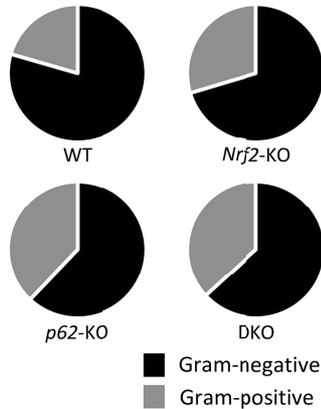


図2：嫌気性菌の割合の比較

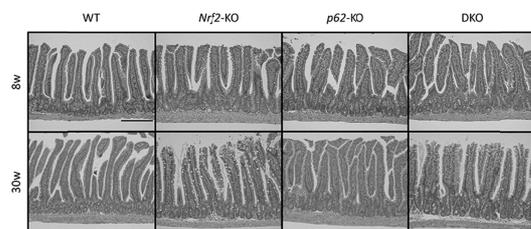


図3：腸管上皮の病理組織

(4) 小動物用の MRI 解析にてマウス Kupffer 細胞の SPIO (鉄剤) の貪食機能を測定したところ、DKO マウスの Kupffer 細胞は野生型と比べ SPIO の貪食作用が減弱していた(図4)。一方、M1 陽性率、炎症性サイトカインの発現レベルは増大していた。

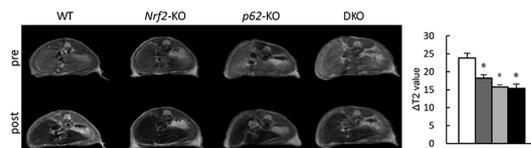


図4：SPIO-MRI による Kupffer 細胞の貪食機能の測定

(5) Raw264.7 細胞の LPS による炎症応答反応は、低容量 LPS 添加時では *Nrf2*-KO, DKO マウスで野生型に比べ *p65* (NF- κ B) の活性化および *TNF- α* , *IL-1 β* の mRNA レベルの増悪がみられた(図5)。高容量 LPS 添加時は野生型に比べ *p62* 欠損により炎症反応が増悪し、*Nrf2*-KO, DKO マウスではさらに著しい増悪がみられた。

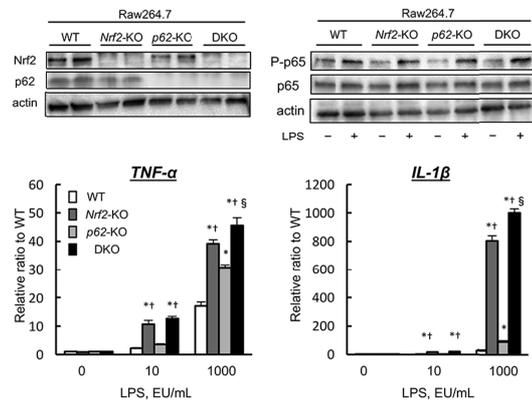


図5：マクロファージの LPS 刺激による炎症応答反応の比較

(6) DKO マウスでは若齢時より、*Nrf2* 欠損による腸管のバリア機能低下、Kupffer 細胞の LPS に対する貪食作用の減弱、過剰な炎症反応が生じていた。さらに、*p62* 欠損による LPS 産生の増大が同時に進行することで NASH へと進展が加速されると推察された。

(7) DKO マウスの NASH には、Kupffer 細胞、腸管上皮の各異常とそれらの連関による LPS に対する生体の防御機構の脆弱化と炎症反応の増幅が重要な因子であると考えられた。食事療法と運動療法以外に有効な治療法が確立されていない NASH に対し、本 DKO マウスを用いることで、画期的な治療薬の開発に繋がる可能性がある。

(本研究の成果は論文作成中である)。

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20件)

- (1) Oh S, So R, Shida T, Matsuo T, Kim B, Akiyama K, Isobe T, Okamoto Y, Tanaka K, Shoda J. High-intensity aerobic exercise improves both hepatic fat content and stiffness in sedentary obese men with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled study. *Sci Rep* 7: 43029, 2017. (査読有)
- (2) Ito H, Onizawa K, Satoh H. Non-small-cell lung cancer metastasis to the oral cavity: A case report. *Mol Clin Oncol*. 6:422-424, 2017. (査読有)
- (3) Ito S, Kimura S, Warabi E, Kawachi Y, Yamatoji M, Uchida F, Ishibashi-Kanno N, Yamagata K, Hasegawa S, Shoda J, Tabuchi K, Sakai S, Bukawa H, Sekido M, Yanagawa T. p62 modulates the intrinsic signaling of UVB-induced apoptosis. *J Dermatol Sci* 74: 9-17, 2016. (査読有)
- (4) 内田 文彦, 鬼澤 浩司郎, 馬場 脩, 菅野 直美, 伊藤 寛之, 長谷川 正午, 山縣 憲司, 柳川 徹, 佐藤 誠, 武川 寛樹. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対する口腔内装置治療の有効性

- に関する検討 日本口腔外科学会雑誌 62: 395-403, 2016.
- (5) Yamaguchi T, Yokoyama Y, Ebata T, Matsuda A, Kuno A, Ikehara Y, Narimatsu H, Shoda J, Nagino M. Verification of WFA-sialylated MUC1 as a sensitive biliary biomarker for human biliary tract cancer. *Anal Sug Oncol* 23: 671-7, 2016. (査読有)
- (6) Shoda J, Matsuda A, Shida T, Yamamoto M, Nagino M, Tsuyuguchi T, Yasaka T, Tazuma S, Uchiyama K, Unno M, Ohkohchi N, Nakanuma Y, Kuno A, Narimatsu H. Wisteria floribunda Agglutinin-Sialylated Mucin Core Polypeptide 1 is a Sensitive Biomarker for Biliary Tract Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Multicenter Study. *J Gastroenterology* 52: 218-228, 2016. (査読有)
- (7) Matsuda A, Kuno A, Nakagawa T, Ikegawa Y, Irimura T, Yamamoto M, Nakanuma Y, Miyoshi E, Nakamori S, Nakanishi H, Viwatthanastithong C, Strivatanakul P, Miwa M, Shoda J, Narimatsu H. Highly sensitive measurement of qualitative changes in glycosylation of mucin 1 for serodiagnosis of cholangiocarcinoma. *Anal Chem* 87: 7274-81, 2015. (査読有)
- (8) Oh S, Tanaka K, Chiaki K, Tsujimoto T, So R, Shida T, Shoda J. Total Volume of Moderate-Vigorous Physical Activity a Week is an Important Factor Improving the Pathophysiology of Obesity-Related Liver Disease. *Hepatology* 61: 1205-15, 2015. (査読有)
- (9) Oh S, Tanaka K, Chiaki K, Tsujimoto T, So R, Shida T, Shoda J. Moderate to vigorous physical activity is an important factor for managing non-alcoholic fatty liver disease: a retrospective study. *Hepatology* 61: 1205-1215, 2015. (査読有)
- (10) Kawamoto T, Thomas M, Yamashita-Kashima Y, Shu S, Ishikura N, Ariizumi S, Yamamoto M, Kurosaki K, Shoda J. Overexpression and Gene Amplification of HER1, HER2 and HER3 in Biliary Tract Carcinomas and the Possibility for Therapy with a HER2-Targeting Antibody Pertuzumab. *J Gastroenterol* 50: 467-479, 2015. (査読有)
- (11) 鬼澤 浩司郎, 伊藤 寛之, ビスフォスフォネート製剤関連顎骨壊死症例の臨床的検討 外科療法の効果について, 日本農村医学会雑誌, 64: 747-748, 2015. (査読無)
- (12) Okamoto Y, Kemp GJ, Isobe T, Sato E, Hirano Y, Shoda J, Minami M. Changes in diffusion tensor imaging (DTI) eigenvalues of skeletal muscle due to hybrid exercise training Magnetic Resonance Imaging. *Magnetic Resonance Imaging* 32: 1297-1300, 2014. (査読有)
- (13) Oh S, Shida T, Onozuka T, Maruyama T, Eguchi K, Isobe T, Okamoto Y, Someya N, Tanaka K, Tozawa A, Arai E, Shoda J. Acceleration training for management of non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Ther Clin Risk Manag* 10: 925-936, 2014. (査読有)
- (14) Oh S, Tanaka K, Tsujimoto T, So R, Eto M, Shoda J. Regular Exercise Coupled to Diet Regimen Accelerates Reduction of Hepatic Steatosis and Associated Pathological Conditions in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Metabolic Syndrome & Related Disorders* 12: 290-298, 2014. (査読有)
- (15) Oh S, Shida T, Ikeda A, Maruyama T, Eguchi K, Isobe T, Okamoto Y, Arai E, Shiba N, Shoda J. Therapeutic effect of hybrid training of voluntary and electrical muscle contractions on middle-aged obese women with NAFLD: a pilot study. *Ther Clin Risk Manag* 11: 371-380, 2014. (査読有)
- (16) Seto K, Shoda J, Horibe T, Warabi E, Kohno M, Yanagawa T, Bukawa H, Nakanuma Y, Kawakami K. Targeting interleukin-4 receptor alpha by hybrid Peptide for novel biliary tract cancer therapy. *Int J Hepatol* 10: 1155, 2014. (査読有)
- (17) Yamagata K, Shimojo N, Ito H, Ijima J, Hasegawa S, Yanagawa T, Mizutani T, Bukawa H. Severe Pulmonary Suppuration with Infection-Induced Systemic Inflammatory Response Syndrome following Tongue Cancer Surgery in a Patient Undergoing Tocilizumab Therapy for Rheumatoid Arthritis. *Case Rep Dent* 10: 1155, 2014. (査読有)
- (18) Azuma M, Yanagawa T, Ishibashi-Kanno N, Uchida F, Ito T, Yamagata K, Hasegawa S, Sasaki K, Adachi K, Tabuchi K, Sekido M, Bukawa H. Mandibular reconstruction using plates prebent to fit rapid prototyping 3-dimensional printing models ameliorates contour deformity. *Head Face Med* 10: 1186, 2014. (査読有)
- (19) 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)
- (20) Onuki K, Sugiyama H, Ishige K, Kawamoto T, Ota T, Ariizumi S, Yamamoto M, Kadota S, Takeuchi K, Ishikawa A, Onodera M, Onizawa K, Yamamoto M, Miyoshi E, Shoda J. Expression of N-acetylglucosaminyltransferase 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)

〔学会発表〕(計 21 件)

- (1) 秋山健太郎, 藤 栄治, 正田純一 p62:Nrf2 遺伝子二重欠損マウスの肝臓, 内臓脂肪, 腸内環境の解析よりみた NASH 発症機序の解明. 第 41 回日本肝臓学会東部会 2016 年 12 月 08 日~2016 年 12 月 09 日 京王プラザホテル, 東京都, 新宿区
- (2) 岡内 慎一郎, 伊藤 寛之, 鬼澤 浩司郎, 高屋敷 典生, 大原 元, 籠橋 克紀, 佐藤浩昭 上顎転移を来した肺腺癌の 1 例 日本内科学会関東地方会 623 回 2016 年 05 月 14 日~2016 年 05 月 14 日 日内会館, 東京都, 文京区
- (3) 志田隆史, 秋山健太郎, 内田文彦, 蘇 リナ, 呉 世昶, 田中弘教, 飯島尋子, 正田純一 NAFLD に随伴する中高度肥満と糖尿病が Kupffer 細胞機能に及ぼす影響と運動療法の効果. 第 102 回日本消化器病学会総会 2016 年 04 月 21 日~2016 年 04 月 23 日 京王プラザホテル, 東京都, 新宿区
- (4) 秋山健太郎, 藤 栄治, 正田純一 非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)自然発症マウスにおける Kupffer 細胞の表現形質の変化と発症機序との関連性. 第 102 回日本消化器病学会総会 2016 年 04 月 21 日~2016 年 04 月 23 日 京王プラザホテル, 東京都, 新宿区
- (5) Miho Ikeuchi, Eiji Warabi, Tsugumi Nagaoka, Syunichi Ariizumi, Masakazu Yamamoto, Junichi Shoda. The effect of female hormones on NAFLD in p62 knockout mice. 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (国際学会) 2016 年 02 月 23 日~2016 年 02 月 23 日 Shinagawa, Tokyo
- (6) Kentaro Akiyama, Eiji Warabi, Kosuke Okada, Syunnichi Ariizumi, Masakazu Yamamoto, Junichi Shoda. p62:Nrf2 double knockout mice develop steatohepatitis through the serum endotoxin overload. 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (国際学会) 2016 年 02 月 23 日~2016 年 02 月 23 日 Shinagawa, Tokyo
- (7) 大森翔英, 内田文彦, 蘇 リナ, 辻本健彦, 正田純一, 田中喜代次, 武川寛樹 身体活動が歯周病へ及ぼす影響についての検討 第 70 回日本体力医学会大会 2015 年 09 月 18 日~2015 年 09 月 20 日 和歌山県民文化会館, 和歌山県, 和歌山市
- (8) 大森 翔英, 内田 文彦, 長谷川 正午, 馬場 脩, 大和地 正信, 山縣 憲司, 柳川 徹, 志田 隆史, 蘇 リナ, 正田 純一, 田中 喜代次, 武川 寛樹 運動習慣が口腔内環境に及ぼす影響についての検討 第 69 回日本口腔科学会 2015 年 05 月 15 日~2015 年 05 月 15 日 大阪国際会議場, 大阪府, 大阪市
- (9) So R, Oh S, Shida T, Tanaka K, Shoda J. Irisin is associated with physical activity and hepatic steatosis in non-alcoholic fatty disease patients. The 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases 2014 年 11 月 07 日~2014 年 11 月 11 日 Boston, USA
- (10) Akiyama K, Warabi E, Okada K, Ikeuchi M, Kose K, Shoda J. Deletion of both p62 and Nrf2 spontaneously leads to development of steatohepatitis in mice. The 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases 2014 年 11 月 07 日~2014 年 11 月 11 日 Boston, USA
- (11) Oh S, Shida T, So R, Tsujimoto T, Tanaka K, Shoda J. Moderate-Vigorous Physical Activity (MVPA) Volume in a Week is an Important Factor for Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Retrospective Study. The 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases 2014 年 11 月 07 日~2014 年 11 月 11 日 Boston, USA
- (12) 馬場 脩, 伊藤孝明, 内田文彦, 大和地正信, 菅野直美, 山縣憲司, 長谷川正午, 柳川 徹, 鬼澤浩司郎, 武川寛樹 口腔がんにおける miR-203 の機能解析と臨床応用. 第 59 回公益社団法人日本口腔外科学会総会 2014 年 10 月 17 日~2014 年 10 月 19 日 幕張メッセ, 千葉県, 千葉市
- (13) 我妻将喜, 柳川 徹, 菅野直美, 山縣憲司, 長谷川正午, 内田文彦, 足立孝二, 武川寛樹 口腔悪性腫瘍における 3D モデルを用いたプレートによる下顎骨再建の審美性の改善. 第 59 回公益社団法人日本口腔外科学会総会 2014 年 10 月 17 日~2014 年 10 月 19 日 幕張メッセ, 千葉県, 千葉市
- (14) 正田純一 肥満者の肝臓, 筋肉, インスリン抵抗性: 運動の効果 シンポジウム「メデイカルフィットネス: 過去, 現在, 未来」 第 69 回日本体力医学会大会 2014 年 09 月 19 日~2014 年 09 月 21 日 長崎大学, 長崎県, 長崎市
- (15) Shogo Hasegawa, Fumihiko Uchida, Osamu Baba, Takaaki Ito, Masanobu Yamatoji, Naomi I. Kanno, Kenji Yamagata, Toru Yanagawa, Hiroki Bukawa. miR-205-5p Targets Interferon Regulatory Factor 1 and Suppresses Metastasis in Oral Cancer Cells. AAOMS Annual Meeting - American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2014 年 09 月 08 日~2014 年 09 月 13 日 Honolulu, USA
- (16) Fumihiko Uchida, Shogo Hasegawa, Osamu

Baba, Takaaki Ito, Masanobu Yamatoji, Naomi I. Kanno, Kenji Yamagata, Toru Yanagawa, Hiroki Bukawa. miRNA-155-5p Targets ZNF703 and Suppresses Metastasis in Oral Cancer Cells. AAOMS Annual Meeting - American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2014年09月08日~2014年09月13日 Honolulu, USA

(17) Osamu Baba, Takaaki Ito, Fumihiko Uchida, Masanobu Yamatoji, Naomi I. Kanno, Kenji Yamagata, Shogo Hasegawa, Toru Yanagawa, Hiroki Bukawa. Utility of Saliva in the Evaluation of Microrna Functions as a Tumor Suppressor in Oral Squamous Cell Carcinoma. AAOMS Annual Meeting - American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2014年09月08日~2014年09月13日 Honolulu, USA

(18) 正田純一 肥満・生活習慣病と胆道疾患(胆石・胆道がん)シンポジウム「生活習慣が消化器がんの発生に与える影響:最近の知見」第52回日本癌治療学会 2014年08月28日~2014年08月28日 横浜プリンスホテル, 神奈川県, 横浜市

(19) Isobe T, Okamoto Y, Shida T, Hirano Y, Sato E, Shoda J Non-invasive assessment of ectopic fat in non-alcoholic fatty liver disease using 1H-MRS The 23rd Annual Meeting of the Section of Magnetic Resonance Technologists. 2014年05月10日~2014年05月11日 Milano, Italy

(20) 内田文彦, 瀬戸佳穂里, 大和地正信, 馬場脩, 伊藤孝明, 伊藤寛之, 長谷川正午, 山縣憲司, 柳川 徹, 武川寛樹 多発口腔がんの予後予測マーカーとしてのp62/SQSTM1の有用性. 第68回NPO法人日本口腔科学会学術集会 2014年05月07日~2014年05月09日 京王プラザホテル, 東京都, 新宿区

(21) 山縣憲司, 伊藤寛之, 内田文彦, 大和地正信, 菅野直美, 長谷川正午, 柳川 徹, 鬼澤浩司郎, 武川寛樹. 当科における異時性多発口腔がんに関する臨床的検討. 第68回NPO法人日本口腔科学会学術集会 2014年05月07日~2014年05月09日 京王プラザホテル, 東京都, 新宿区

〔図書〕(計5件)

- (1) 正田純一 金原出版 運動療法 肥満と消化器疾患 市民向けガイド 10-12, 2016
- (2) Shoda J, Warabi E, Okada K, Yamamoto M Springer New Horizon of Herbal Medicines, 207-224, 2016
- (3) Yamagata K, Ito H, Uchida F, Kanno N, Yamatoji M, Hasegawa S, Yanagawa T, Onizawa K, Bukawa H. Oral Science in Japan 2014, A clinical study of metachronous multiple cancers within the oral cavity.41-42, 2015

(4) Shoda J, Ohkohchi N. NOVA Science Publishers Epidemiology and Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma. In: Hepatocellular Carcinoma. 2014, 1-23

(5) 正田純一 中外医学社 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, 2014, 258-262

○取得状況(計1件)

名称: 非アルコール性脂肪性肝炎および肝腫瘍自然発症モデルとしての p62 : Nrf2 遺伝子二重欠損マウスおよび該マウスを用いた方法

発明者: 藤 栄治, 正田純一, 岡田浩介, 柳川 徹, 山本雅之

権利者: 国立大学法人 筑波大学

種類: 発明特許

番号: 第6020791

取得年月日: 平成28年10月14日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鬼澤 浩司郎 (ONIZAWA Kojiro)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号: 60194578

(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

酒井 俊 (SAKAI Satoshi)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号: 30282362

磯辺 智範 (ISOBE Tomonori)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号: 70383643

藤 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