

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 18 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09377

研究課題名(和文) ヒトマクロファージを用いた酸化ステロール不均衡によるNASH発症機序に関する研究

研究課題名(英文) Association of oxysterol imbalance in disease progression of non alcoholic steathepatitis

研究代表者

池上 正 (Ikegami, Tadashi)

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号：40439740

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：NASH患者では核内レセプターFXRを介した脂質・糖質の代謝の不全がその原因とされ、FXRに対するアゴニストが治療薬剤として欧米では使用されている。本研究では不死化ヒト肝細胞でもFXR刺激によって肝細胞の脂肪沈着が減少することを確認した。一方、我々の測定した日本人NASH患者の血中胆汁酸分画はFXRのアゴニストとしての親和性はむしろ増加しており、またFXR活性化により抑制されるべきCYP7A1のサロゲートマーカーであるC4は変化なく、日本人NASHでFXRシグナリングが抑制されているのかどうかについて新たな疑問が生じた。この問題を克服すべく、ヒト型胆汁酸分画を有するモデル動物を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

酸化ステロールの発生場所と考えたマクロファージについて注目したが、直接的に細胞内での発現レベルなどを解析するまでには至らなかった。しかし、酵素的酸化ステロールが生まれる胆汁酸合成経路のAcidic pathwayがNASH患者では優位になっていること、さらにacidic pathwayで産生されるCDCAが炎症性サイトカインの産生を介してFXRシグナリングとは別の経路で病態に関与していることが示された。これらのデータから、人種差や動物の種差などの影響が無視できないことがわかり、特に胆汁酸代謝を変動させる薬剤について、今後前臨床データの解釈には注意を払う必要があることを示した。

研究成果の概要(英文)：The deficiency of lipid/carbohydrate metabolism via the suppression of nuclear receptor FXR-mediated signaling has been thought as a cause of NASH, and agonists for FXR are used as therapeutic agents in overseas. In this study, we confirmed that FXR stimulation reduced fat deposition in hepatocytes of immortalized human hepatocytes. On the other hand, the serum bile acid composition of Japanese NASH patients showed increased ligand binding affinity to FXR as agonist in theoretical calculation. However, C4, a surrogate marker of CYP7A1 suppressed by FXR activation, remained unchanged in patients with NASH. These findings raise a new question as to whether FXR signaling is suppressed in Japanese NASH.

研究分野：消化器内科学

キーワード：酸化ステロール 胆汁酸 acidic pathway NASH

1. 研究開始当初の背景

ウイルス肝炎の制御が可能となった現在、肝疾患診療の中心的な話題は、増加し続ける非アルコール性脂肪性肝疾患 (Non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) の病態解明や治療法の開発に移りつつある。NAFLD の中でも、20%前後の患者は進行性のある非アルコール性脂肪性肝炎 (Non-alcoholic steatohepatitis: NASH) に移行していくことが知られ、心血管障害や悪性新生物の発生や、肝関連死亡などと強く関連し予後が不良であるとされている。現在各国で NASH に対する治療法の検討が進められ、この中で、肝内での糖質・脂質代謝の制御因子である胆汁酸代謝に対する注目が集まっている。一方、申請者らはその病態と酸化ステロール (Oxysterol: OS) との関連を以前から指摘してきたが、OS の中でも、酵素的反応によって産生されるものと、非酵素的反応によって産生されるものが存在し、酵素的 OS は核内レセプターの一つ、Liver-X receptor (LXR) のリガンドであり、非酵素的 OS の中には LXR に対してアンタゴニスティックに作用するものがあるため、これらの OS の不均衡な状態が NAFLD の病態と関連しているという仮説を立て、OS の発生源としてのマクロファージに焦点を当てて臨床検体を用いて検討することを本研究の当初の目標とした。

2. 研究の目的

NASH 患者中で見られる酸化ステロールの増加について、胆汁酸代謝の変動と連動し病態と関連していることをヒト血清・培養細胞系・動物実験系を通して明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

当初計画した患者血清からマクロファージを得る方法は収量の問題などの技術的な問題を克服できず、別の視点からテーマを考え直した。すなわち、OS はコレステロールの酸化物であり、胆汁酸が生成される過程の中間代謝産物であるが、コレステロールから胆汁酸の生成には、classical (neutral) pathway と呼ばれる経路と alternative (acidic) pathway と呼ばれる経路の、二つの大きな流れがあり、特に acidic pathway はミトコンドリアに存在する CYP27A1 による反応から開始され、コレステロールから 24-hydroxycholesterol (24-HC)、25-hydroxycholesterol (25-HC)、27-hydroxycholesterol (27-HC or 26-HC) などの OS を酵素的に産生し、最終的な代謝産物としてケノデオキシコール酸 (Chenodeoxycholic Acid: CDCA) が多く産生される。NASH 患者では胆汁酸合成経路のうち、Acidic pathway の相対的な活性化により CDCA が増加し、このプロセスで酵素的 OS の産生が増加するという仮説を立てた。

(1) NASH 患者血清中胆汁酸組成の変化についての検討

健常者並びに肝生検で診断された NASH 患者血清を用いて、胆汁酸濃度並びに分画を既報のごとく LC-MS/MS を用いて測定した。求めた各胆汁酸の濃度を用いて、FXR に対するリガンド親和性 (FXR affinity index) を算出した。すなわち、Zhang らにより報告された各胆汁酸から $\text{FXR index} = \text{コール酸 (Cholic Acid: CA)} (\mu\text{mol/L or } \%) * 0.81 + \text{CDCA} * 1 + \text{デオキシコール酸 (Deoxycholic Acid: DCA)} * 0.4 + \text{リトコール酸 (Lithocholic Acid: LCA)} * 0.04$ として計算した。また、胆汁酸合成のサロゲートマーカーとして C4 濃度を同様に LC-MS/MS を用いて測定した。

(2) FXR と LXR の相互作用による肝細胞への脂肪沈着制御についての検討

胆汁酸をリガンドとする FXR と酸化ステロールをリガンドとする LXR について、培養細胞を用いてこれらのリガンドを加えることで脂肪滴が細胞内に増加するモデルを構築し、二つのリガンドの相互作用

および脂肪肝発症に関わる機序について検討した。SV40T 抗原をトランスフェクションし作製された不死化ヒト肝細胞培養系 (Fa2N-4, MultiCell Technologies Inc. Woonsocket, RI) (4.5 g/dl ブドウ糖, 10% FCS を含む DMEM 中で培養)・TNF を過剰発現させたモデルマウスから得た分化した肝細胞培養系 (AML12, ATCC, Manassas, VA) を用い、これらに酸化ステロールまたは合成 LXR リガンドを加えることで脂肪滴を増加させ、さらに FXR アゴニストを加えることで相互作用について検討した。細胞内の中性脂肪量は Triglyceride E テストワコー (和光純薬) で測定し、細胞タンパク量を Pierce BCA 蛋白測定キット (Thermo Fischer Scientific Inc) で測定したタンパク質量を用いて補正した。細胞内での酸化活性については、培地内に分泌された Hydroxybutyrate 並びにアセチルカルニチン濃度を LC-MS/MS で測定して求めた。

(3) ヒト型胆汁酸を有するマウスモデルにおける胆汁酸代謝についての検討

ヒトと動物モデルでの胆汁酸組成や核内レセプターの作用機序の違いを理解し、ことに胆汁酸代謝に関するモデルとしての限界を克服するため、ヒト型胆汁酸を持つモデル動物を作製し、胆汁酸代謝について評価した。先行研究において、ヒトと異なりマウスの肝には、CDCA の 6 位に水酸基を付加して親水性が高くまた FXR に対して antagonistic に作用するムリコール酸 (Muricholic Acid: MCA) を生成する酵素が cyp ファミリーの中に存在することを明らかにし、マウスの cyp 遺伝子 102 個の中から、ヒトとの相同遺伝子を除外、肝で発現していない遺伝子を除外、腎で発現している遺伝子を除外、発現に性差のある遺伝子を除外し、最終的に 6 つの候補遺伝子を抽出した。このうち、cyp2c70 遺伝子との関連が他施設から報告されたため、結果が一致したものと判断し、cyp2c70 をノックアウトしたマウスを CRISPR-Cas9 システムを用いて作製した。同様に、マウス肝には DCA や LCA のようなヒト型二次胆汁酸の 7 位に水酸基を付加してそれぞれ CA, CDCA に戻す酵素が存在することが知られており、同様の手法により cyp2a12 をこの責任遺伝子であると断定し、cyp2a12a のノックアウトマウス、さらに上述の cyp2c70 と cyp2a12a をダブルノックアウト (DKO) したマウスを作製した。この動物の肝内での胆汁酸合成や炎症性サイトカインの発現について検討し、酸化ステロール増加との関連について検討した。

4. 研究成果

(1) NASH 患者血清中胆汁酸組成の変化についての検討

臨床サンプルを用い、健常者と NASH 患者間での胆汁酸分画解析の結果から OS との関連を読み解くことを目的として、胆汁酸代謝に主軸を置いた解析を行った。血清胆汁酸の絶対量は健常

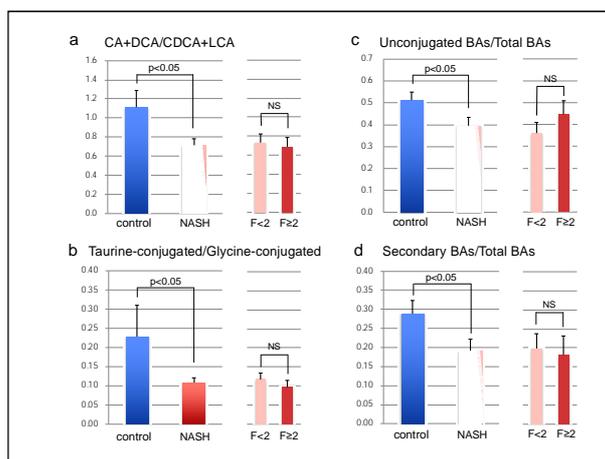


図1

健常者並びにNASH患者血清中の胆汁酸分画
a. CA+DCA/CDCA+LCA比、b. タウリン抱合体とグリシン抱合体の比、c. 非抱合体と抱合体の比、d. 二次胆汁酸と一次胆汁酸の比、NASH患者について、線維化の程度で層別化した比較を右に示す (F2以上or 未満) CA: コール酸、DCA: デオキシコール酸、CDCA: ケノデオキシコール酸、LCA: リトコール酸

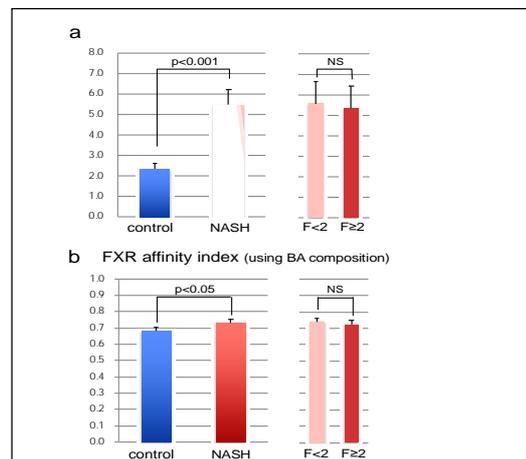


図2

血中胆汁酸分画から求めた健常者とNASH患者血中胆汁酸のFXRに対する親和性 a. 絶対量を用いた計算 b. 血清総胆汁酸に占める各々の胆汁酸の割合を用いた計算 NASH患者について、線維化の程度で層別化した比較を右に示す (F2以上or 未満)

者に比べ NASH 患者では増加しており、また、分画が健常者と以下のように異なっていた。すなわち CA + DCA (=12 位水酸化胆汁酸)と CDCA + LCA の比が NASH 患者で低下している タウリン抱合型胆汁酸とグリシン抱合型胆汁酸の比が NASH 患者で低下している 非抱合型胆汁酸と抱合型胆汁酸の比が NASH 患者で低下している 二次胆汁酸と総胆汁酸の比が NASH 患者で低下していることが示された(図 1)。血中胆汁酸濃度が NASH で増加していることについては多くの報告があり、今回の研究結果もそれに一致していた。一方、胆汁酸組成の違いについては、CA 産生の低下は既報されたごとく、12 位の水酸化を行う CYP8B1 の発現が NASH 患者において低下した結果と考えられるが、肝線維化のグレードを F2 以上と F2 未満で分けてサブ解析を行っても、CA+DCA/CDCA+LCA 比に低下には差がなく、従って優位な胆汁酸合成経路の変化は NASH の病態のごく早期に発生することが示唆された。さらに、以前に我々が報告した NASH 患者における OS の増加は胆汁酸合成についての acidic pathway へのシフトを示唆しており、これが CDCA の増加に寄与している可能性を推測した。個々の胆汁酸の、FXR や TGR5 などの特異的レセプターに対する親和性は異なり、従って胆汁酸分画の変化はこれらのレセプターの活性化の程度を左右する。患者血清中の胆汁酸分画を測定し、FXR に対する親和性を元に FXR-affinity index を求めたところ、濃度、比率の両方で、NASH の方が健常者に比べて血清胆汁酸の FXR に対する親和性は上昇しており(図 2)、本来であれば FXR は活性化されるべきであり、従来の FXR シグナリングが NASH で低下しているとする報告とは異なった見解を得た。2018 年に米国のグループにより報告された NASH 患者の血中胆汁酸組成の検討によると (Puri P. et al, Hepatology 2018)、NASH 患者では病態の進行、特に脂肪化の程度に比例してタウリン抱合型の CA の増加が見られており、また抱合型 CA の増加と線維化の程度に比例関係が見られたとしている。高度肥満者が多い米国のデータと我が国の患者の間の胆汁酸代謝の相違を見ているのかどうかは不明であり、今後の国際比較研究が待たれる。また、二次胆汁酸と一次胆汁酸の比が減少することについては我々の検討と一致をみた。動物 NASH モデルで肝発がんを促進すると報告されている DCA は、今回の我々の検討では NASH 患者血清中ではむしろ減少傾向にあった。DCA は、一次胆汁酸である CA の 7 脱水素反応の結果生じるが、CA から DCA への変換は Clostridium cluster XIVa の割合と相関があり、肝疾患でこの細菌群が減少しているとする報告を支持するものと考えられた。動物実験とヒト病態での乖離を示す結果となり、DCA が果たしてヒト NASH において肝発がんに影響しているのかどうかを検討する余地があると考えられた。

(2) FXR と LXR の相互作用による肝細胞への脂肪沈着制御についての検討

OS をリガンドとする LXR と胆汁酸をリガンドとする FXR が NASH の病態に関連していることが

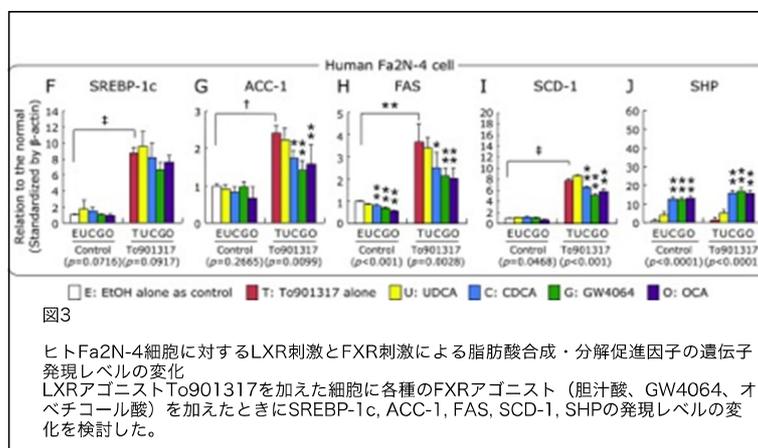


図3

ヒトFa2N-4細胞に対するLXR刺激とFXR刺激による脂肪合成・分解促進因子の遺伝子発現レベルの変化
LXRアゴニストTo901317を加えた細胞に各種のFXRアゴニスト(胆汁酸、GW4064、オベチコール酸)を加えたときにSREBP-1c、ACC-1、FAS、SCD-1、SHPの発現レベルの変化を検討した。

知られているが、OS、胆汁酸には様々な成分が含まれ、それぞれの成分によりリガンド親和性が異なる。NASH の制御におけるそれぞれの成分の関与を臨床サンプルで解析するのは困難であり、細胞培養系でこれを再現できるモデルの構築を試みた。各種 OS

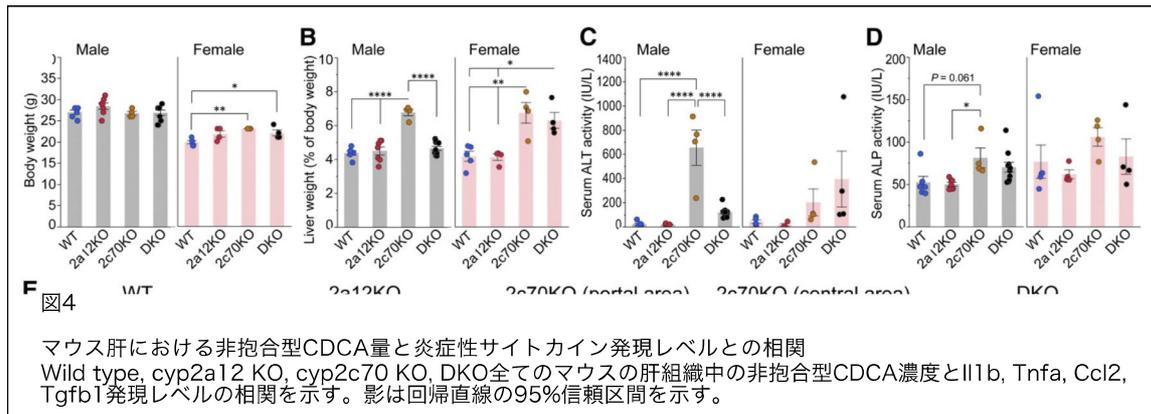
(4:4beta-hydroxycholesterol,

22: 22-R-hydroxycholesterol, 25: 25-hydroxycholesterol, 24: 24S, 25-epoxycholesterol) もしくは LXR の合成リガンド (T: To901317)を Fa2N-4 細胞に加えると細胞内に脂肪沈着が生じることが Oil red 染

色で明らかになる。この作用に対して、FXR のアゴニストを加えると脂肪蓄積が抑制され、この作用は脂肪酸合成抑制や脂肪酸分解促進を司る酵素発現の変化を介していることが明らかになった(図 3)。

(3) ヒト型胆汁酸を有するマウスモデルにおける胆汁酸代謝についての検討

胆汁酸代謝と NASH の関係については、多くの報告で実験動物としてマウスを用いている。しかし、マウスと人の胆汁酸代謝は大幅に異なる。すなわち、マウス肝においては、ヒトにおける一次胆汁酸の一つである CDCA が 6 位の水酸化により MCA に変換される。CDCA は疎水性が強く毒性が強いが、核内レセプター FXR に対するリガンド親和性が最も高い胆汁酸である一方、MCA は細胞保護的であり、FXR に対してはアンタゴニストとして作用する。さらに、一次胆汁酸である CA、CDCA は腸



内細菌によりそれぞれ DCA、LCA に変換されるが、マウスではこれらは肝内の 7 水酸化酵素により CA、CDCA に戻り、さらに CDCA は MCA に変換されてしまう。マウスにおいては上記の変換が起こるため、胆汁中における二次胆汁酸の割合はヒトに比べて非常に低い。これらの事象から、胆汁酸代謝や胆汁酸レセプターの働きに関して、マウスでの結果をヒト NASH に当てはめて考えることについては問題が多い。長いことマウスにおいて 6 水酸化を担う遺伝子、すなわち CDCA を MCA に変換する酵素は不明だったが、近年 Takahashi らにより、cyp2c70 がその役割を担っていることが証明された。一方、7 水酸化を行う酵素についてはいまだに不明であったため、今回はチトクローム P450 群の酵素について網羅的に解析を行い、肝 cyp2a12 がその役割を担うことを明らかにし、cyp2c70, cyp2a12, これらの DKO を作成し、胆汁酸代謝について検討した。Cyp2c70 単独のノックアウトでは MCA が産生されず、肝・胆汁中で CDCA の割合が著明に上昇していた。一方、cyp2a12 単独のノックアウトでは DCA が増加していた。さらに DKO では抱合型、非抱合型 DCA, CDCA, LCA いずれもが増加した。Cyp2c70 欠損マウス並びに DKO においては、病理組織学的に肝内での慢性炎症が見られ、さらにインターロイキン 1 (il1b)、腫瘍壊死因子 (tnfa)、C-C モチーフケモカインリガンド2 (Ccl2)、transforming growth factor 1(Tgfb1)などの炎症性サイトカインの発現が増加しており、これらのサイトカインの発現と肝内での非抱合型 CDCA の濃度に最も強い相関が見られた(図 4)。このモデルでは、FXR の標的遺伝子である肝の Shp や Bsep、小腸での Fgf15 や Asbt といった遺伝子は野生型マウスと比べて差がなく、CDCA は FXR のリガンドとして作用するよりは、Miyake らによって報告されたように、非抱合型の CDCA が肝マクロファージでの炎症性サイトカインの発現を促し、この結果 MAPK や JNK pathway の活性化を促して起こっている可能性を強く示唆するものであった。

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 5件）

1. 著者名 Miyazaki T, Honda A, Ikegami T, Iida T, Matsuzaki Y	4. 巻 64
2. 論文標題 Human-specific dual regulations of FXR-activation for reduction of fatty liver using in vitro cell culture model.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Clin Biochem Nutr	6. 最初と最後の頁 112-123
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3164/jcbr.18-80.	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 Atsukawa M, Tsubota A, Toyoda H, Takaguchi K, Nakamuta M, Watanabe T, Michitaka K, Ikegami T, Nozaki A, Uojima H, Fukunishi S, Genda T, Abe H, Hotta N, Tsuji K, Ogawa C, Tachi Y, Shima T, Shimada N, Kondo C, Akahane T, Aizawa Y, Tanaka Y, Kumada T, Iwakiri K	4. 巻 49
2. 論文標題 The efficacy and safety of glecaprevir plus pibrentasvir in 141 patients with severe renal impairment: a prospective, multicenter study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Aliment Pharmacol Ther	6. 最初と最後の頁 1230-1241
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/apt.15218.	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 Atsukawa M, Tsubota A, Toyoda H, Takaguchi K, Nakamuta M, Watanabe T, Tada T, Tsutsui A, Ikeda H, Abe H, Kato K, Uojima H, Ikegami T, Asano T, Kondo C, Koeda M, Okubo T, Arai T, Iwashita-Nakagawa A, Itokawa N, Kumada T, Iwakiri K	4. 巻 49
2. 論文標題 Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and ribavirin for chronic hepatitis patients infected with genotype 2a in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatol Res	6. 最初と最後の頁 369-376
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/hepr.13292.	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 Itokawa N, Atsukawa M, Tsubota A, Ikegami T, Shimada N, Kato K, Abe H, Okubo T, Arai T, Iwashita AN, Kondo C, Mikami S, Asano T, Matsuzaki Y, Toyoda H, Kumada T, Iio E, Tanaka Y, Iwakiri K	4. 巻 49
2. 論文標題 Efficacy of direct-acting antiviral treatment in patients with compensated liver cirrhosis: A multicenter study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatol Res	6. 最初と最後の頁 125-135
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/hepr.13256.	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 Murakami M, Iwamoto J, Honda A, Tsuji T, Tamamushi M, Ueda H, Monma T, Konishi N, Yara S, Hirayama T, Miyazaki T, Saito Y, Ikegami T, Matsuzaki Y.	4. 巻 24
2. 論文標題 Detection of Gut Dysbiosis due to Reduced Clostridium Subcluster XIVa Using the Fecal or Serum Bile Acid Profile.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Inflamm Bowel Dis	6. 最初と最後の頁 1035-1044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ibd/izy022.	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 Hirayama T, Ikegami T, Honda A, Miyazaki T, Yara S, Kohjima M, Nakamuta M, Matsuzaki Y.	4. 巻 57
2. 論文標題 Differences in the Serum 4-hydroxycholesterol Levels of Patients with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: A Possible Impact on the Efficacy and Safety of Interferon (IFN)-free Treatment.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 1219-1227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.9479-17	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 Ikegami T, Honda A	4. 巻 48
2. 論文標題 Reciprocal interactions between bile acids and gut microbiota in human liver diseases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hepatol Res	6. 最初と最後の頁 15-27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13001	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 Iwamoto J, Murakami M, Konishi N, Monma T, Ueda H, Yara S, Hirayama T, Ikegami T, Honda A, Matsuzaki Y.	4. 巻 57
2. 論文標題 Effects of the Concomitant Use of Low-dose Clarithromycin with an Anti-TNF alpha Antibody in a Patient with Intestinal Behcet Disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol	6. 最初と最後の頁 339-342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.9322-17	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 Atsukawa M, Tsubota A, Koushima Y, Ikegami T, Watanabe K, Shimada N, Sato S, Kato K, Abe H, Okubo T, Arai T, Itokawa N, Kondo C, Mikami S, Asano T, Chuganji Y, Matsuzaki Y, Iwakiri K.	4. 巻 47
2. 論文標題 Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dialysis patients with genotype 1b chronic hepatitis C	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 1429-1437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.12910	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 Yara S, Ikegami T, Miyazaki T, Murakami M, Iwamoto J, Hirayama T, Kohjima Y, Nakamuta M, Honda A	4. 巻 1
2. 論文標題 Circulating bile acid profiles in Japanese patients with NASH.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 GastroHep	6. 最初と最後の頁 302-310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ygh2.374	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 Honda A, Miyazaki T, Iwamoto J, Hirayama T, Morishita Y, Monma T, Ueda H, Mizuno S, Sugiyama F, Takahashi S, Ikegami T	4. 巻 61
2. 論文標題 Regulation of bile acid metabolism in mouse models with hydrophobic bile acid composition.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Lipid Res	6. 最初と最後の頁 54-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1194/jlr.RA119000395	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 T, Sasaki, SI. Toyoda, A. Wei, FY. Shirai, M. Morishita, Y. Ikegami, T. Tomizawa, K. Honda, A.	4. 巻 10
2. 論文標題 Impaired bile acid metabolism with defectives of mitochondrial-tRNA taurine modification and bile acid taurine conjugation in the taurine depleted cats.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-61821-6	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 Miyazaki T, Sasaki S, Toyoda A, Shirai M, Ikegami T, Matsuzaki Y, Honda A.	4. 巻 1155
2. 論文標題 Influences of Taurine Deficiency on bile acids of the bile in the cat model.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol	6. 最初と最後の頁 35-44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-13-8023-5_4	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 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 池上 正・本多 彰・松崎靖司
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝炎の発生・進展における血中胆汁酸組成の変化
3. 学会等名 第42回日本肝臓学会東部会 シンポジウム10 肝疾患と臓器相関
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tadashi Ikegami, Teruo Miyazaki, Toshiro Kamoshida and Yasushi Matsuzaki
2. 発表標題 Hepatitis screening test during regular health checkup in workplace - A survey in a suburban region in Japan -
3. 学会等名 Liver meeting 2018 (San Francisco, USA) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 玉虫悫、池上正、屋良昭一郎、村上昌、小西直樹、門馬匡邦、上田元、平山剛、岩本淳一、本多彰、松崎靖司
2. 発表標題 乏血性病変を有するHCV症例に対するDAA治療
3. 学会等名 第54回日本肝臓研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 屋良 昭一郎、池上正、荒木 眞裕、田中 直見、西 雅明、 廣島 良規、河村 貴広、池澤 和人、長野 具雄、佐藤巳喜夫、福田 邦明、浅岡 等、小島 眞樹、吉田 正、西村 泰彦、富田 慎二、平山 剛、本多 彰、鴨志田 敏郎、松崎 靖司
2. 発表標題 茨城県多施設におけるDAA治療の実態調査
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 門馬匡邦、池上 正、平山 剛、屋良昭一郎、小西直樹、玉虫 惇、上田 元、村上 昌 岩本淳一、本多 彰、松崎靖司
2. 発表標題 当院におけるレンパチニブの初期使用経験
3. 学会等名 第19回日本肝がん分子標的治療研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tadashi Ikegami, Akira Honda, Masashi Murakami, Shoichiro Yara, Teruo Miyazaki, Yasuyuki Kohjima, Makoto Nakamuta, Junichi Iwamoto, Yasushi Matsuzaki,
2. 発表標題 Gut-dysbiosis due to reduced Clostridium subcluster XIVa is associated with the progression of nonalcoholic fatty liver disease: analysis based on the serum bile acid profile
3. 学会等名 The liver meeting 2017 (Washington, DC. USA) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 池上 正、屋良昭一郎、小西直樹、門馬匡邦、村上 昌、平山 剛、上田 元、岩本淳一、本多 彰、松崎靖司
2. 発表標題 Sorafenib使用歴のあるHCV 肝疾患患者に対するDAA治療
3. 学会等名 第16回日本肝がん分子標的治療研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 池上 正、本多 彰、平山 剛、村上 昌、屋良昭一郎、小西直樹、門馬匡邦、岩本淳一、鈴木修司、松崎靖司
2. 発表標題 当院における肝細胞癌治療後のDAA治療
3. 学会等名 JDDW2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 池上 正、本多 彰、平山 剛、宮崎照雄、屋良昭一郎、小西直樹、門馬匡邦、村上 昌、岩本淳一、松崎靖司
2. 発表標題 オムビタスピル・パリタプレビル・リトナビル (OTV/PTV/r)投与によるCYP3A4活性サロゲートマーカーの変化
3. 学会等名 JDDW2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ikegami T, Honda A, Yara S, Konishi N, Murakami M, Monma T, Hirayama T, Miyazaki T, Iwamoto J, Matsuzaki Y
2. 発表標題 Difference of serum 4beta-hydroxycholesterol level, a surrogate marker of CYP3A activity, among patients with HCV infection
3. 学会等名 Liver meeting 2016 (Boston, USA) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 屋良昭一郎、池上 正、本多 彰、宮崎照雄、松崎靖司
2. 発表標題 脂肪性肝炎進展過程における酸化ステロールの質的变化
3. 学会等名 JDDW 2016
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Honda A, Miyazaki T, Ikegami T
2. 発表標題 Roles of bile acids in hepatobiliary diseases: a novel approach using mouse model with humanized bile acid composition.
3. 学会等名 第23回日本肝臓学会大会 International session: Pathogenesis and novel treatment of cholestatic liver diseases.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池上 正、田中直見、荒木眞裕、佐藤巳喜夫、長野具雄、仁平武、鴨志田敏郎、松崎靖司
2. 発表標題 新規DDAA治療患者の受療行動変容についての多施設調査報告
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉虫 惇、本多 彰、松崎靖司、池上 正
2. 発表標題 膵頭十二指腸切除後の脂肪肝炎発症におけるコレステロール代謝の変動
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池上 正、屋良昭一郎、本多 彰、松崎靖司
2. 発表標題 慢性肝疾患における酸化ステロールの役割
3. 学会等名 第113回日本内科学会総会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Honda A, Ikegami T, Matsuzaki Y. Edited by Tazume S and Takikawa H	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 209
3. 書名 Bile Acids in Gastroenterology	

〔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	本多 彰 (Honda Akira) (10468639)	東京医科大学・医学部・教授 (32645)	
研究 分担者	宮崎 照雄 (Miyazaki Teruo) (60532687)	東京医科大学・医学部・講師 (32645)	