

令和 3 年 6 月 21 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07069

研究課題名(和文)非アルコール性脂肪性肝炎の発症・進展における、胆汁酸、短鎖脂肪酸の役割の解明

研究課題名(英文)Elucidation of the role of bile acids and short-chain fatty acids in the onset and progression of non-alcoholic steatohepatitis

研究代表者

常山 幸一 (TSUNEYAMA, Koichi)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授

研究者番号：10293341

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：高脂肪・高コレステロール食投与マウスに一次胆汁酸を添加し、肝臓に非アルコール性脂肪性肝炎に特徴的な線維化を誘導する事に成功した。ラマン顕微鏡や質量顕微鏡で肝細胞に蓄積する脂肪滴や周囲微小環境を解析し、隣接する肝細胞の脂肪滴の脂質組成が異なる事や、特異的な脂質がマクロファージの活性化を介して線維化に関連している事を明らかにした。メタボリックシンドロームを自然発症するTSODマウスに各種オリゴ糖を投与し、血糖値、尿糖や肝組織像が改善することを明らかにした。オリゴ糖は腸内細菌への好影響が指摘されており、短鎖脂肪酸のバランスが是正されていたことから、食によるNASH予防・治療の可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

メタボリックシンドロームの肝表現型である非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)は患者数が急増している難治性疾患である。研究代表者は脂質と胆汁酸を交えた食によって、マウスにヒトと類似したNASH-線維化を誘導することに成功し、これらモデル動物を用いてNASHの線維化に異常脂質や胆汁酸が関与していることを明らかにした。さらに食の成分であるオリゴ糖の投与によって腸内環境の改善による短鎖脂肪酸のバランス是正が生じ、NASHの病態が改善することを見出した。本研究はNASHの発症進展や病態改善がいずれも食によってコントロールできる可能性を示したものであり、NASHの全容解明に有用な知見と考えられた。

研究成果の概要(英文)：We succeeded in inducing characteristic fibrosis mimic to human non-alcoholic steatohepatitis in the liver by adding cholic acid to mice on a high-fat / high-cholesterol diet. We analyzed the lipid droplets accumulated in hepatocytes and the surrounding microenvironment with a Raman microscope or imaging mass spectrometry. It was clarified that specific lipids were associated with fibrosis through the activation of macrophages. In addition, various oligosaccharides were administered to TSOD mice spontaneously developing metabolic syndrome. As expected, oligosaccharide administration improved blood glucose level, urinary sugar, and liver histology. Oligosaccharides have positively affected intestinal bacterial flora, and improvement of short-chain fatty acids was identified. It has been suggested the possibility of dietary NASH prevention and treatment.

研究分野：実験病理学

キーワード：非アルコール性脂肪性肝炎 胆汁酸 短鎖脂肪酸 ラマン顕微鏡 動物モデル

1. 研究開始当初の背景

メタボリックシンドローム患者の急増を受け、その肝表現型である非アルコール性脂肪肝炎(NASH)患者が急増しており、NASH からの肝細胞癌発症は今後の我が国の重要な健康課題の一つである。研究代表者は肥満、2型糖尿病、高脂血症、NASH、肝細胞癌を自然発症するTSOD マウスを確立し、このマウスの腸内細菌叢が肥満患者同様のパターンを示し、短鎖脂肪酸の量が正常対照に比して減少していることを見出した。TSOD マウスの肝腫瘍では胆汁酸代謝異常が認められ、腫瘍部に一次胆汁酸であるコール酸が異常蓄積していた。胆汁酸と短鎖脂肪酸の動態や局在は NASH 発症や肝細胞癌進展のメカニズムを解き明かす鍵となる可能性があると考えられた。

2. 研究の目的

研究代表者はメタボリックシンドロームの諸症状を背景にNASH～肝細胞癌を自然発症するTSODマウスをはじめ、新生仔期にグルタミン酸ナトリウムを皮下投与して作成するMSGマウスや、高脂肪・高コレステロール食にコール酸を添加した特殊な食餌(HFC食)で誘導するHFCラット/マウスなど、機序の異なる複数のメタボリックシンドローム・NASHモデル動物を報告し、病理学的に病態解析を進めてきた。本研究では独自に開発したメタボリックシンドローム・NASHモデル動物を用い、NASHの病態形成や進展に胆汁酸や短鎖脂肪酸がどのように関連しているかを解析した。病態解析には従来の病理組織学的解析や生化学的・分子生物学的解析に加えて、イメージング質量分析やラマン顕微鏡といった新規分析モダリティを応用し、多角的な解明を試みた。

3. 研究の方法

以下に挙げる3種類のメタボリックシンドローム-NASHモデルを実験に供した

- (1) TSOD マウス：closed colony, ddY から肥満や尿糖を呈する個体を選抜し、20世代以上交配を繰り返して系統作出された近交系マウスであり、通常のマウス標準食飼育で6週齢より体重が増加し、12-16週で高脂血症、高血糖が出現する。研究代表者はTSODマウスが6ヶ月齢以降NASHを発症し、10ヶ月齢以降高率に肝腫瘍が出現することを報告した。同時に作出されたTSNOマウスは非肥満、非尿糖個体の交配を繰り返した対照マウスであり、メタボリックシンドロームは発症しない。
- (2) MSG マウス：生後1.5日にグルタミン酸ナトリウム(MSG)を皮下投与(1回)することで、マウス標準食飼育で肥満、高脂血症、高血糖、NASH、肝腫瘍を順次発症する。対照にはMSGの代わりに生理食塩水を皮下投与したマウスを用いた。
- (3) HFC ラット/マウス：我々は高脂肪・高コレステロール食に一次胆汁酸であるコール酸を添加することで、齧歯類においてもヒトNASH同様の繊細な線維化を誘導することを見出した。対照には通常食飼育ラット/マウスを用いた。

なお、いずれのモデルもオスの方が病重篤な病態を示すことから、本実験ではすべてオスを用いて実験を行った。薬剤等は餌に混じて投与し、エンドポイントは各実験の目的に合わせて設定した。

動物モデルの解析方法：一定期間飼育中に定期的に体重、血糖値等を測定した。Sacrifice時には肝、膵、小腸、大腸、内臓脂肪と血液等を採取し、臓器は一部をイメージング質量分析やラマン顕微鏡解析、分子生物学的解析用に凍結し、残りを形態学的解析用にホルマリン固定標本とした。

病理組織学的・免疫組織学的・生化学的・分子生物学的解析(全検体での解析項目):肝、膵、腸管、内臓脂肪組織はHE染色や特殊染色、免疫染色を施行し、病理学的スコアリングを行った。血液は目的に応じて、血糖値、インスリン、中性脂肪、コレステロール、ALT、AST等の生化学的解析を行った。肝腫瘍は個数、大きさ、組織像、Gurutamine synthetase(GS)の免疫染色で検討した。肝腫瘍では腫瘍部と非腫瘍部から全RNAを抽出し、qRT-PCR法にて胆汁酸合成、排泄に関わる分子等の発現を経時的に解析した。

短鎖脂肪酸解析：生体試料中の短鎖脂肪酸の定量化は、立命館大学と共同で開発した2ピコリルアミン誘導体化超高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法で解析した(Anal Sci. 2018, 34(9):1031-1036)。腸内細菌叢の解析は必要に応じて外注検索した。

4. 研究成果

(1) NASH 発症や病態進展における胆汁酸の関与

実験1：TSOD マウスを用いた検討

71 週齢の自然発症メタボリックシンドローム-NASH-肝細胞癌(HCC)モデルマウス(TSOD マウス)を用いて、肝腫瘍における代謝関連遺伝子の発現状況、および胆汁酸のレベルを評価した。肝腫瘍では背景肝に比して、mRNA レベル、及びタンパク質レベルの両方で胆汁酸排出に係る分子である胆汁酸受容体(FXR)や胆汁酸排出ポン

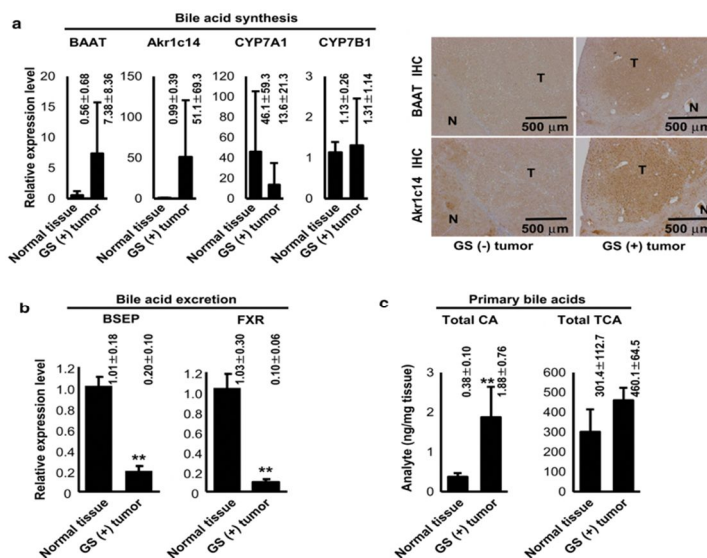


図1 TSODマウス肝腫瘍における胆汁酸合成・排出因子の定量

プ(BSEP)が減少していたが、一次胆汁酸合成、及び胆汁酸抱合に關与する BAAT や Akkr1c14 は増加しており、結果として肝腫瘍にコール酸やタウロコール酸が蓄積していた(図1)。この結果から、胆汁酸蓄積がNASHにおける肝障害、さらに肝腫瘍化に關与している可能性が示唆された(Hepatol Int.2018, 12(3):254-261)。

実験2：HFC食投与ラットを用いた検討

胆汁酸がNASHの病態にどのように關与しているかを、Sprague-Dawleyラットに種々の用量のコール酸を添加した高脂肪・高コレステロール食を投与して検討した。その結果、コール

酸を適切な量添加した群では、経時的にNASHが増悪し、線維化が進展することがわかった (Pathol Res Pract, 2019 vol.215(11) p152599)。

実験3：iHFC食投与マウスを用いた検討

ラットに用いたものと同じ組成のコール酸添加高脂肪・高コレステロール食をマウスに投与すると、肝臓に強い炎症が惹起され、NASHとは異なる病態を呈した。そこでマウスに適したコレステロール濃度とコール酸濃度を解析し、マウスにNASH線維化を誘導しうる組成を見出し、iHFC食と命名した(特許出願中)。iHFC食の投与により、肝臓に脂肪変性や炎症といった所見に加えて、ヒトNASHに特徴的な線維化が誘導されることを明らかにし、一次胆汁酸が肝臓の炎症と肝線維化進展の両方にリンクしていることを見出した(図2)(BBB, 2021, in press)。

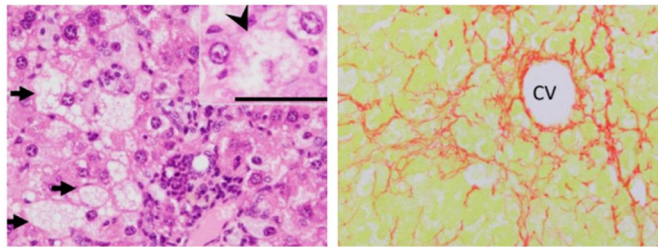


図2 iHFC投与マウス肝臓のNASH様病変 (左HE染色、右シリウスレッド染色)

実験4：iHFC食投与AJマウスを用いた検討

AJマウスにiHFC食を投与して作成したNASH-線維化モデルの肝臓に脂質を貪食したマクロファージが異常集積していることを見出した。マクロファージが貪食している脂質成分をイメージング質量分析で解析し、m/z 772.5の脂質が候補物質として同定された。この物質はMS/MS解析によってホスファチジルコリン(P-18:1(11Z)/18:0)、あるいはホスファチジルエタノールアミン(18:0/20:2(11Z,14Z))などのリン脂質の異常蓄積であることがわかった。

これらの異常脂質を貪食したマクロファージが集簇する周囲には活性化星細胞が見出され、そこからマクロファージ集簇を取り囲んでリング状に線維化が進展していた(図3)。この現象は線維化の開始点を明確に捉えたものであり、線維化の起点に異常蓄積リン脂質が関与している可能性が示された(American Journal of Pathology, revise中)。このAJマウスの肝臓に蓄積している脂質をラマン顕微鏡で解析したところ、肝細胞

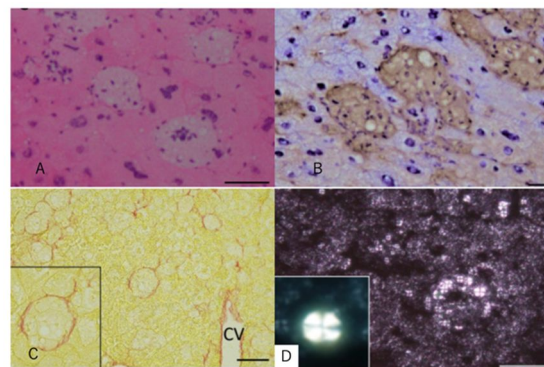


図3 iHFC投与AJマウス肝臓のマクロファージ集簇と周囲のリング様線維化 (A: HE染色、B:マクロファージ免疫染色、C:シリウスレッド染色 D:偏光顕微鏡によるマクロファージ内コレステロール結晶)

に蓄積している脂肪滴を構成する脂質の成分や、脂肪滴内のコレステロール分布かは、隣接する肝細胞でも異なっていることがわかった(Sci Rep, 2020 vol.10(1) p18548)。このことは一見同じように見える蓄積脂質自体にheterogeneityがあり、その差異が炎症細胞の浸潤の程度などと関連している可能性を示すものである。現在、肝臓の脂質の種類や局在パターンと周囲微小環境の関連性についての検討を行っている。

(2) NASH 発症や病態進展における短鎖脂肪酸の関与

実験 5 : TSODマウスを用いた検討

TSODマウスに薬剤介入を行い、血漿中の短鎖脂肪酸を網羅的に解析した。その結果、カフェインやクロロゲン酸の投与によって腸内細菌叢の変化が生じ、血中の短鎖脂肪酸プロファイルが改善することで肝障害も軽快することが示された (Sci Rep. 2018, 18(1): 16173)。次に、TSODマウスへの食の介入として、腸内細菌叢の改善効果が報告されている食成分であるオリゴ糖の投与実験を行った。TSODマウスに フラクトオリゴ糖、乳菓オリゴ糖、ガラクトオリゴ糖の3種類のオリゴ糖を投与したところ、ガラクトオリゴ糖の投与群で血糖値、尿糖が優位に改善した。肝組織像は対照においても病態が弱く、明確な改善効果は示されなかったが、脂肪蓄積の程度がガラクトオリゴ糖投与群で改善していた (図4)。

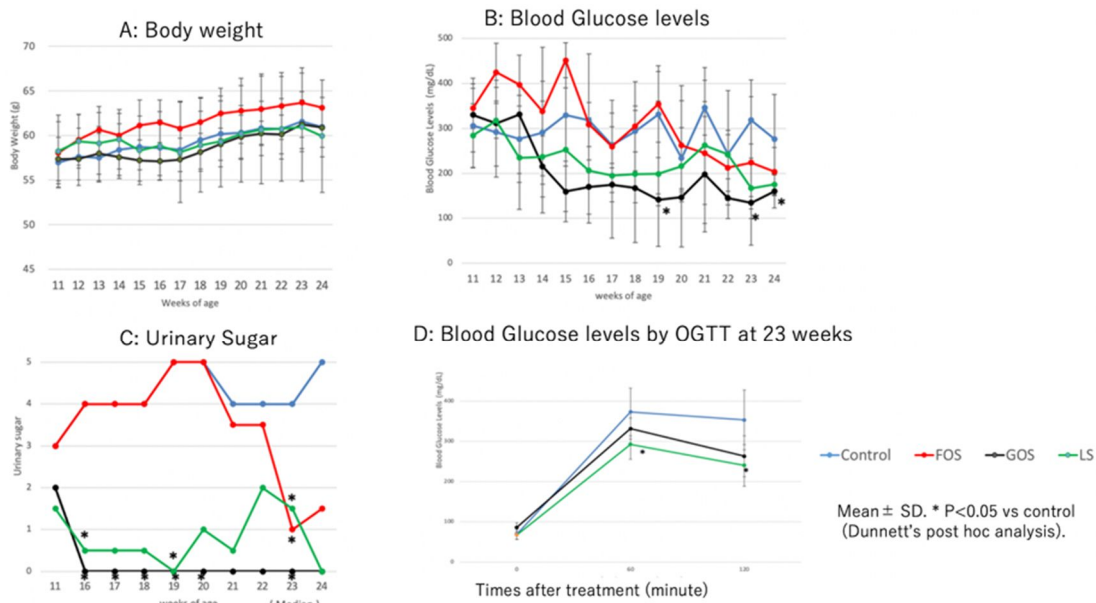


図4 各種オリゴ糖投与による体重、血糖値、尿糖の経時変化とOGTT

オリゴ糖は腸内細菌への好影響が指摘されているため、各オリゴ糖投与群と対照群で血中短鎖脂肪酸の変化を解析したが、病態改善とリンクする短鎖脂肪酸の変化を捉えることはできなかった。TSODマウスは自然発症モデルであり、それ自体に大きなアドバンテージがあると考えられるが、個体差が比較的大きいことが欠点である。現在、本実験系で使用した個体の主要臓器と循環血、糞便中の短鎖脂肪酸組成の関連性の検討をすすめているが、並行して別モデル (MSGマウス) にオリゴ糖を投与して短鎖脂肪酸解析を施行した。

実験 6 : MSGマウスを用いた検討

雄のC57BL/6 Jマウスにグルタミン酸ナトリウムを皮下投与して、メタボリックシンドローム (MS)-非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) モデルを作成した。このモデルでは肝組織中で fatty acid synthase や glycerol-3-phosphate acyltransferase が増加し、中性脂肪の産生が高まり、内臓脂肪では crown-like structure が見られ、ヒト NASH 患者に類似する所見を呈した。このマウスにフラクトオリゴ糖を投与したところ、肝組織像の改善、内臓脂肪の炎症の改善と M1 マクロファージ比率の減少、糞便中の n-酪酸、プロピオン酸、酢酸の増加、血清中のプロピオン酸の増加が誘導された。フラクトオリゴ糖は腸内環境を改善して短鎖脂肪酸を増加させ、MS や NASH の病態を改善すると考えられた (BMC Gastroenterol. 2020 vol. 20(1) p46)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計34件（うち査読付論文 34件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Ichimura-Shimizu Mayuko, Omagari Katsuhisa, Yamashita Michiko, Tsuneyama Koichi	4. 巻 85
2. 論文標題 Development of a novel mouse model of diet-induced nonalcoholic steatohepatitis related progressive bridging fibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 941 ~ 947
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbaa107	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 Minamikawa Takeo, Ichimura-Shimizu Mayuko, Takanari Hiroki, Morimoto Yuki, Shiomi Ryosuke, Tanioka Hiroki, Hase Eiji, Yasui Takeshi, Tsuneyama Koichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Molecular imaging analysis of microvesicular and macrovesicular lipid droplets in non-alcoholic fatty liver disease by Raman microscopy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18548-18548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-75604-6	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 Umezumi Tomohiro, Tsuneyama Koichi, Kanekura Kohsuke, Hayakawa Michiyo, Tanahashi Toshihito, Kawano Mitsuoki, Taguchi Y-h, Toyoda Hidenori, Tamori Akihiro, Kuroda Masahiko, Murakami Yoshiki	4. 巻 10
2. 論文標題 Comprehensive analysis of liver and blood miRNA in precancerous conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 21766-21766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-78500-1	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 Kurano Makoto, Tsukamoto Kazuhisa, Hara Masumi, Tsuneyama Koichi, Nishikawa Takako, Ikeda Hitoshi, Yatomi Yutaka	4. 巻 34
2. 論文標題 Modulation of sphingosine 1 phosphate by hepatobiliary cholesterol handling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 14655 ~ 14670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202001397R	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 Oda Shingo, Miyazaki Nanaka, Tsuneyama Koichi, Yokoi Tsuyoshi	4. 巻 45
2. 論文標題 Exacerbation of gefitinib-induced liver injury by glutathione reduction in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Toxicological Sciences	6. 最初と最後の頁 493 ~ 502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/jts.45.493	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 Andoh Tsugunobu, Suzuki Kazunari, Konno Mitsuhiro, Tsuneyama Koichi, Kuraishi Yasushi	4. 巻 43
2. 論文標題 Pharmacological Characterization of a Novel Mouse Model of Cholestatic Pruritus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1111 ~ 1117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-00097	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 Suwa Kanehiko, Yamaguchi Takashi, Yoshida Katsunori, Murata Miki, Ichimura Mayuko, Tsuneyama Koichi, Seki Toshihito, Okazaki Kazuichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Smad Phospho-Isoforms for Hepatocellular Carcinoma Risk Assessment in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 286 ~ 286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12020286	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 Takai Atsuko, Kikuchi Kentaro, Ichimura Mayuko, Tsuneyama Koichi, Moritoki Yuki, Matsumoto Kotaro, Tsunashima Hiromichi, Onda Takeshi, Kuniyoshi Noriyuki, Nariyama Tomoyuki, Ohyatsu Sho, Kubota Juri, Nagumo Kozue, Sato Shinpei, Hara Masumi, Miyakawa Hiroshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Fructo-oligosaccharides ameliorate steatohepatitis, visceral adiposity, and associated chronic inflammation via increased production of short-chain fatty acids in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 46-46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12876-020-01194-2	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 Suwa Kanehiko, Yamaguchi Takashi, Yoshida Katsunori, Murata Miki, Ichimura Mayuko, Tsuneyama Koichi, Seki Toshihito, Okazaki Kazuichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Smad Phospho-Isoforms for Hepatocellular Carcinoma Risk Assessment in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 286 ~ 286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12020286	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 Kageyama Chihiro, Igawa Takuro, Gion Yuka, Iwaki Noriko, Tabata Tetsuya, Tanaka Takehiro, Kondo Eisei, Sakai Hajime, Tsuneyama Koichi, Nomoto Kazuhiro, Noguchi Hiroko, Yoshino Tadashi, Yokota Kenji, Sato Yasuharu	4. 巻 69
2. 論文標題 Hepatic Campylobacter jejuni infection in patients with Castleman Kojima disease (idiopathic multicentric Castleman disease with thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulin fibrosis, and organomegaly (TAFRO) syndrome)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 572 ~ 579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12856	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 Matsumoto Minoru, Tsuneyama Koichi, Morimoto Junko, Hosomichi Kazuyoshi, Matsumoto Mitsuru, Nishijima Hitoshi	4. 巻 32
2. 論文標題 Tissue-specific autoimmunity controlled by Aire in thymic and peripheral tolerance mechanisms	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 117 ~ 131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz066	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 Fukuda Ayumi, Sasao Marin, Asakawa Eri, Narita Sumire, Hisano Mei, Suruga Kazuhito, Ichimura Mayuko, Tsuneyama Koichi, Tanaka Kazunari, Omagari Katsuhisa	4. 巻 215
2. 論文標題 Dietary fat, cholesterol, and cholic acid affect the histopathologic severity of nonalcoholic steatohepatitis in Sprague-Dawley rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pathology - Research and Practice	6. 最初と最後の頁 152599 ~ 152599
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prp.2019.152599	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 Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM, Adams D, Alpini G, Banales JM, Beuers U, Carbone M, Dalekos G, De Gottardi A, Harada K, Hirschfield G, Invernizzi P, Jones D, Krawitt E, Lanzavecchia A, Lian ZX, Ma X, Manns M, Mavilio D, Quigley EM, Sallusto F, Shimoda S, Tsuneyama K, et al	4. 巻 105
2. 論文標題 The challenges of primary biliary cholangitis: What is new and what needs to be done	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Autoimmunity	6. 最初と最後の頁 102328 ~ 102328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaut.2019.102328	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 該当する

1. 著者名 OMAGARI Katsuhisa, ASAKAWA Eri, SASAO Marin, NARITA Sumire, HISANO Mei, FUKUDA Ayumi, SURUGA Kazuhito, ICHIMURA Mayuko, TSUNEYAMA Koichi	4. 巻 65
2. 論文標題 Age-Related Alterations of Nonalcoholic Steatohepatitis in Sprague-Dawley Rats Fed a High-Fat and High-Cholesterol Diet	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Nutritional Science and Vitaminology	6. 最初と最後の頁 349 ~ 356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3177/jnsv.65.349	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 Yamashita Shoko, Ikemoto Tetsuya, Morine Yuji, Imura Satoru, Iwahashi Shuichi, Saito Yu, Yamada Shinichiro, Yoshimoto Toshiaki, Tsuneyama Koichi, Shimada Mitsuo	4. 巻 5
2. 論文標題 Two cases of non-mucinous cystadenomas of the pancreas with pancreatobiliary phenotype and ovarian-like stroma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Surgical Case Reports	6. 最初と最後の頁 117-117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40792-019-0673-y	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 Jia Ru, Oda Shingo, Tsuneyama Koichi, Urano Yuya, Yokoi Tsuyoshi	4. 巻 39
2. 論文標題 Establishment of a mouse model of troglitazone induced liver injury and analysis of its hepatotoxic mechanism	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Applied Toxicology	6. 最初と最後の頁 1541-1556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jat.3838	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 Takahashi Tetsuyuki, Ichikawa Hirona, Morimoto Yuuki, Tsuneyama Koichi, Hijikata Takao	4. 巻 516
2. 論文標題 Inhibition of EP2/EP4 prostanoid receptor-mediated signaling suppresses IGF-1-induced proliferation of pancreatic cancer BxPC-3 cells via upregulating -glutamyl cyclotransferase expression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 388 ~ 396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.06.054	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 Iida Ayaka, Kuranuki Sachi, Yamamoto Ryoko, Uchida Masaya, Ohta Masanori, Ichimura Mayuko, Tsuneyama Koichi, Masaki Takayuki, Seike Masataka, Nakamura Tsuyoshi	4. 巻 68
2. 論文標題 Analysis of amino acid profiles of blood over time and biomarkers associated with non-alcoholic steatohepatitis in STAM mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Experimental Animals	6. 最初と最後の頁 417 ~ 428
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1538/expanim.18-0152	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 Yang Fuhua, Takeuchi Taiki, Tsuneyama Koichi, Yokoi Tsuyoshi, Oda Shingo	4. 巻 170
2. 論文標題 Experimental Evidence of Liver Injury by BSEP-Inhibiting Drugs With a Bile Salt Supplementation in Rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Toxicological Sciences	6. 最初と最後の頁 95-108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/toxsci/kfz088	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 Takikawa Akiko, Usui Isao, Fujisaka Shiho, Tsuneyama Koichi, Okabe Keisuke, Nakagawa Takashi, Nawaz Allah, Kado Tomonobu, Jojima Teruo, Aso Yoshimasa, Hayakawa Yoshihiro, Yagi Kunikimi, Tobe Kazuyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Macrophage specific hypoxia inducible factor 1 deletion suppresses the development of liver tumors in high fat diet fed obese and diabetic mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1411-1418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13047	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 Kurano Makoto, Tsuneyama Koichi, Morimoto Yuki, Nishikawa Masako, Yatomi Yutaka	4. 巻 33
2. 論文標題 Apolipoprotein M suppresses the phenotypes of IgA nephropathy in hyper-IgA mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 5181 ~ 5195
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201801748R	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 Moritoki Y, Tsuneyama K, Nakamura Y, Kikuchi K, Shiota A, Ohsugi Y, Lian ZX, Zhang W, Yang GX, Ueki S, Takeda M, Omokawa A, Saga T, Saga A, Watanabe D, Miura M, Ueno Y, Leung PSC, Tanaka A, Gershwin ME, Hirokawa M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Anti-drug Antibodies Against a Novel Humanized Anti-CD20 Antibody Impair Its Therapeutic Effect on Primary Biliary Cholangitis in Human CD20- and Fc R-Expressing Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 2534-2534
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2018.02534	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 Morimoto Junko, Nishikawa Yumiko, Kakimoto Takumi, Furutani Kohei, Kihara Naoki, Matsumoto Minoru, Tsuneyama Koichi, Kozono Yuko, Kozono Haruo, Hozumi Katsuto, Hosomichi Kazuyoshi, Nishijima Hitoshi, Matsumoto Mitsuru	4. 巻 201
2. 論文標題 Aire Controls in Trans the Production of Medullary Thymic Epithelial Cells Expressing Ly-6C/Ly-6G	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 3244 ~ 3257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1800950	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 Nishitsuji Kazuchika, Watanabe Syunsuke, Xiao Jinzhong, Nagatomo Ryosuke, Ogawa Hirohisa, Tsunematsu Takaaki, Uemoto Hitomi, Morimoto Yuki, Akatsu Hiroyasu, Inoue Koichi, Tsuneyama Koichi	4. 巻 8
2. 論文標題 Effect of coffee or coffee components on gut microbiome and short-chain fatty acids in a mouse model of metabolic syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16173-16173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-34571-9	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 Ma Hong-Di, Zhao Zhi-Bin, Ma Wen-Tao, Liu Qing-Zhi, Gao Cai-Yue, Li Liang, Wang Jinjun, Tsuneyama Koichi, Liu Bin, Zhang Weici, Zhou Yongjian, Gershwin M. Eric, Lian Zhe-Xiong	4. 巻 95
2. 論文標題 Gut microbiota translocation promotes autoimmune cholangitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Autoimmunity	6. 最初と最後の頁 47 ~ 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaut.2018.09.010	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 該当する

1. 著者名 Izawa-Ishizawa Yuki, Imanishi Masaki, Zamami Yoshito, Toya Hiroki, Nagao Tomoko, Morishita Marin, Tsuneyama Koichi, Horinouchi Yuya, Kihira Yoshitaka, Takechi Kenshi, Ikeda Yasumasa, Tsuchiya Koichiro, Yoshizumi Masanori, Tamaki Toshiaki, Ishizawa Keisuke	4. 巻 37
2. 論文標題 Development of a novel aortic dissection mouse model and evaluation of drug efficacy using in-vivo assays and database analyses	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 73-83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000001898	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 Urano Yuya, Oda Shingo, Tsuneyama Koichi, Yokoi Tsuyoshi	4. 巻 296
2. 論文標題 Comparative hepatic transcriptome analyses revealed possible pathogenic mechanisms of fasiglifam (TAK-875)-induced acute liver injury in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemico-Biological Interactions	6. 最初と最後の頁 185 ~ 197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cbi.2018.09.011	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 Ogawa Hirohisa, Azuma Masahiko, Tsunematsu Takaaki, Morimoto Yuuki, Kondo Mayo, Tezuka Toshifumi, Nishioka Yasuhiko, Tsuneyama Koichi	4. 巻 48
2. 論文標題 Neutrophils induce smooth muscle hyperplasia via neutrophil elastase induced FGF 2 in a mouse model of asthma with mixed inflammation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical & Experimental Allergy	6. 最初と最後の頁 1715 ~ 1725
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cea.13263	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 NAGATOMO Ryosuke, OKADA Yasuki, ICHIMURA Mayuko, TSUNEYAMA Koichi, INOUE Koichi	4. 巻 34
2. 論文標題 Application of 2-Picolylamine Derivatized Ultra-high Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry for the Determination of Short-chain Fatty Acids in Feces Samples	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Analytical Sciences	6. 最初と最後の頁 1031 ~ 1036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/analsci.18SCP10	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 Omagari Katsuhisa, Suruga Kazuhito, Kyogoku Akira, Nakamura Satomi, Sakamoto Ai, Nishioka Shinta, Ichimura Mayuko, Miyata Yuji, Tajima Koichi, Tsuneyama Koichi, Tanaka Kazunari	4. 巻 7
2. 論文標題 A fermented mixed tea made with camellia (Camellia japonica) and third-crop green tea leaves prevents nonalcoholic steatohepatitis in Sprague-Dawley rats fed a high-fat and high-cholesterol diet	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 HepatoBiliary Surgery and Nutrition	6. 最初と最後の頁 175 ~ 184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/hbsn.2017.08.03	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 Gao Cai-Yue, Yao Yuan, Li Liang, Yang Shu-Han, Chu Hui, Tsuneyama Koichi, Li Xiao-Mei, Gershwin M. Eric, Lian Zhe-Xiong	4. 巻 71
2. 論文標題 Tissue-Resident Memory CD8+ T Cells Acting as Mediators of Salivary Gland Damage in a Murine Model of Sjogren's Syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Arthritis & Rheumatology	6. 最初と最後の頁 121 ~ 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.40676	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 該当する

1. 著者名 Takeuchi Masaki, Oda Shingo, Tsuneyama Koichi, Yokoi Tsuyoshi	4. 巻 92
2. 論文標題 Comprehensive analysis of serum microRNAs in hepatic sinusoidal obstruction syndrome (SOS) in rats: implication as early phase biomarkers for SOS	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Archives of Toxicology	6. 最初と最後の頁 2947 ~ 2962
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00204-018-2269-x	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 Matsubara Akiko, Oda Shingo, Akai Sho, Tsuneyama Koichi, Yokoi Tsuyoshi	4. 巻 291
2. 論文標題 Establishment of a drug-induced rhabdomyolysis mouse model by co-administration of ciprofloxacin and atorvastatin	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Toxicology Letters	6. 最初と最後の頁 184 ~ 193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.toxlet.2018.04.016	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 Tsuneyama Koichi, Morimoto Yuki, Shimizu Tomo, Jona Masahiro, Kassai Hidetoshi, Nakao Kazuki, Aiba Atsu, Yatomi Yutaka, Kurano Makoto	4. 巻 118
2. 論文標題 Apolipoprotein M Protects Lipopolysaccharide-Treated Mice from Death and Organ Injury	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Thrombosis and Haemostasis	6. 最初と最後の頁 1021 ~ 1035
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0038-1641750	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23件 (うち招待講演 16件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 諏訪 兼彦, 山口 隆志, 吉田 勝紀, 村田 美樹, 清水 真祐子, 常山 幸一, 関 寿人, 岡崎 和一
2. 発表標題 非アルコール性脂肪肝炎患者のリン酸化Smadによる肝発癌のリスク評価
3. 学会等名 日本肝臓学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水 真祐子, 富永 俊弼, 常山 幸一
2. 発表標題 NASH線維化の定量的評価のための基礎的研究
3. 学会等名 日本肝臓学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 市村 真祐子, 大曲 勝久, 常山 幸一
2. 発表標題 実験的モデル動物作成に用いられる高脂肪・コレステロール食に含まれるコール酸のNASH病態形成への影響
3. 学会等名 日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 市村 真祐子, 松本 穰, 尾矢 剛志, 小川 博久, 常山 幸一, 平 修
2. 発表標題 NASH線維化肝におけるpathogen lipidsの同定
3. 学会等名 徳島医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 常山幸一
2. 発表標題 探針エレクトロスプレーイオン化質量分析 (PESI-MS)の病理診断・細胞診への応用
3. 学会等名 日本画像医学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 常山幸一
2. 発表標題 AIと分子病理学の新展開
3. 学会等名 徳島医学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 常山幸一
2. 発表標題 AIと光を駆使したがん細胞診断
3. 学会等名 未来へのバイオ技術勉強会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 常山幸一
2. 発表標題 質量分析イメージングと形態学の接点
3. 学会等名 臨床細胞学会秋期大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 常山幸一
2. 発表標題 自然発症メタボリックシンドローム-NASH-HCCモデルマウスにおけるプレバイオティクスによる腸内細菌叢への介入効果の検討
3. 学会等名 第30回日本消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 常山幸一
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬による薬物性肝障害の病理
3. 学会等名 基臨の会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koichi Tsuneyama
2. 発表標題 Development of a new diagnostic method for steatohepatitis by analysis of serum composition using atmospheric pressure mass spectrometry
3. 学会等名 PESI 研究会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 常山幸一
2. 発表標題 シェーグレン症候群と原発性胆汁性胆管炎の病理学的類似性
3. 学会等名 第28回日本シェーグレン症候群学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 常山幸一
2. 発表標題 線維化組織の詳細な評価を可能にする新たなモダリティ SHG
3. 学会等名 日本法医病理学会学術全国集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 常山幸一
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬による肝障害を来した4例の病理学的特徴
3. 学会等名 日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 常山幸一
2. 発表標題 NASH周辺・関連疾患の病理
3. 学会等名 日本病理学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 常山幸一
2. 発表標題 ヒトに近い病態を示す新規NASHモデル動物の開発と応用
3. 学会等名 日本薬学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koichi Tsuneyama
2. 発表標題 Pathological features of new animal models for primary biliary cholangitis
3. 学会等名 Prof.M.Eric Gershwin Symposium（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 常山幸一
2. 発表標題 Novel animal models for analyzing metabolic syndrome-associated liver disease
3. 学会等名 2019 SCUT INTERNATIONAL SYMPOSIUM OF LIVER IMMUNOLOGY（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 常山幸一
2. 発表標題 肝腫瘍の病理学的特徴と鑑別診断：興味深い症例を中心に
3. 学会等名 和歌山腫瘍研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koichi Tsuneyama
2. 発表標題 PBC animal model
3. 学会等名 The Lugano meeting（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 常山幸一
2. 発表標題 肝臓病理所見のとり方とその解釈 ～疾患モデル動物が教えてくれること～
3. 学会等名 法医病理学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 常山幸一
2. 発表標題 病理学的なものの方・考え方のススメ ～病理・形態学をハブとした研究者ネットワークの構築とその先に～
3. 学会等名 関東リトリート（金沢）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 常山幸一
2. 発表標題 NAFLDの病理診断の動向
3. 学会等名 日本超音波医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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

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			
中国	華南理工大学			
米国	University of California, Davis			