

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H01054

研究課題名（和文）細胞間相互作用に着目したNASHの発症・進展機構の解明と医学応用

研究課題名（英文）Development and progression mechanism of NASH from the viewpoint of cell-cell interaction and medical application

研究代表者

小川 佳宏（Ogawa, Yoshihiro）

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：70291424

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 35,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、NASHの肝臓で観察される特徴的な組織像であるhCLSに着目し、肝実質細胞と間質細胞の細胞間相互作用の観点より、NASHの病態の解明を目指すものである。本研究により、肝細胞死の観点より、ミトコンドリア分裂に關与するMffがNASHの発症・進展に關与することを見出した。一方、NASHマウスの肝臓を用いたシングルセルトランスクリプトーム解析により、NASHの発症・進展過程において増加するマクロファージ細胞集団を同定した。更に、hCLSを形成する間質細胞を高効率に回収する手法を確立し、hCLSを形成する細胞集団を標的にしたシングルセルトランスクリプトーム解析に向けて基盤技術を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、糖尿病・肥満患者の増加や超高齢社会を背景として、NASHあるいはNASH肝癌の罹患率が急増している。NASHは肝不全や虚血性心疾患の発症に關連するため、脂肪肝からNASHを経て胞癌を発症する一連の病態変化の解明と予防・治療戦略の開発は喫緊の課題である。本研究により、我々が独自に開発したヒトNASH病態に酷似した新しいNASHマウスを用いて、肝実質細胞とマクロファージあるいは線維芽細胞などの間質細胞の相互作用に着目して、脂肪肝からNASHを経て肝癌を発症する一連の経時変化と分子機構を明らかにすることができ、現在有効な治療法がないNASHに対する医学応用の手掛かりが得られた。

研究成果の概要（英文）：This study focused upon hepatic crown-like structures (hCLS) as an origin of hepatic inflammation and fibrosis in the NASH liver, so that we may understand the pathogenesis of NASH, from the viewpoint of the crosstalk between parenchymal cells and non-parenchymal cells.

We demonstrated that mitochondrial fission factor (Mff) plays an important role in the development of NASH. Using the single cell RNA sequencing (scRNA-seq) analysis, we identified a SPP1-positive macrophage cell population which increases during the progression from simple steatosis to NASH. The SPP-1 positive macrophages were located around hCLS and in close proximity to activated Ito cells. Recently, using a microdissection-based technique, we established a highly efficient method to obtain non-parenchymal cells from hCLS, which are to be subjected to scRNA-seq analysis.

研究分野：内科学、内分泌代謝学、糖尿病学

キーワード：NASH ミトコンドリア 細胞間相互作用 マクロファージ シングルセルトランスクリプトーム解析

1. 研究開始当初の背景

炎症は内外のストレスに対する代表的な生体防御反応であるが、臓器局所の恒常性維持機構と考えられる軽度の炎症(生理的炎症)が何らかの理由で可逆的な定常状態を逸脱して慢性化すると不可逆な臓器の機能不全(病的炎症)に至ってしまう(Nature 454: 428-435, 2008; Cell 140: 871-882, 2010)。ストレスにより傷害された実質細胞はマクロファージなどの貪食細胞によりクリアランスされて臓器局所の恒常性が維持されるが、この細胞間相互作用による適応の破綻により炎症が慢性化すると線維化が誘導される。

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) はメタボリックシンドロームの肝臓における表現型であり、多くは脂肪肝 (NAFL) にとどまるが、一部は肝細胞死・炎症所見から線維化を伴う非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) に進行して肝硬変や肝癌を発症する。近年、糖尿病・肥満あるいは高齢化を背景として NASH の罹患率が急増しており、わが国では 200 ~ 300 万人が NASH と推定されている。NASH は肝不全への移行や虚血性心疾患の発症に関連するため、脂肪肝から NASH を経て肝癌を発症する一連の経時変化を踏まえた NASH の病態解明と予防・治療戦略の開発は喫緊の課題である。我々は既に、中枢性摂食調節に関与するメラノコルチン 4 型受容体 (MC4R) を欠損する (MC4RKO) マウスを高脂肪食負荷することにより、肥満・脂肪肝から NASH を経てほぼ全例が肝癌を発症するヒトの病態に酷似した新しい NASH マウスの開発に成功した (Am. J. Pathol. 179: 2454-2463, 2011)。更に、NASH マウスあるいはヒト NASH 症例の肝臓において、過剰な脂肪蓄積により細胞死に陥った肝実質細胞をマクロファージが取り囲んで貪食・処理する特徴的な組織像 (hepatic crown-like structures (hCLS)) を世界に先駆けて同定し、hCLS を構成するマクロファージが主に常在性マクロファージに由来すること、脂肪肝から NASH の発症過程では、hCLS が肝実質細胞と間質細胞の相互作用の起点となって炎症の慢性化と線維化を誘導することを証明した (PLoS ONE 8: e82163, 2013; JCI Insight 2: e92902, 2017)。以上のように、全身の代謝障害を背景として脂肪肝から NASH を経て肝癌を発症する過程では、肝実質細胞のみならずマクロファージや線維芽細胞などの間質細胞が量的・質的に経時変化し、最終的には不可逆的な線維化を経て肝癌を発症することが示唆される。

2. 研究の目的

肝実質細胞とマクロファージや線維芽細胞などの間質細胞との細胞間相互作用に着目し、細胞内外のストレスにより可逆的な細胞障害から細胞死が生じ、恒常性維持機構としての組織修復反応の破綻による炎症の慢性化と線維化のような不可逆的变化を経て最終的に癌化するという脂肪肝から NASH を経て肝癌を発症する一連の経時変化と分子機構を解明し、新しい医学応用の手掛かりを得ることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 肝実質細胞を標的とした研究

ミトコンドリアは酸化リン酸化により ATP を合成する主要な細胞内小器官であるが、細胞内外のストレスを感知し、分裂や融合を繰り返してダイナミックに形態変化することにより(ミトコンドリアダイナミクス)、活性酸素種の産生やアポトーシスによる細胞死を制御して、細胞の恒常性維持に関与している。高脂肪食負荷マウスの肝臓では、ミトコンドリア分裂に関する因子である mitochondrial fission factor (Mff) が増加するため、NAFLD/NASH の発症・進展過程に Mff が関与する可能性が示唆される。本研究では、NAFLD/NASH の発症・進展におけるミトコンドリアダイナミクスの病態生理的意義を明らかにするために、肝細胞特異的 Mff 欠損 (MffLiKO) マウスを作製し、肝臓のミトコンドリアの形態・機能と肝臓の表現型を解析した。

(2) マクロファージを標的とした研究

hCLS を起点とする NASH の病態進展にマクロファージに発現する自然免疫受容体の一種である C 型レクチン型病原体センサーが関与するか否かを明らかにするために、hCLS を構成するマクロファージにおいて高発現する C 型レクチン型病原体センサーである Dectin-2 を欠損するマウスと NASH マウスの交配によりダブルノックアウト (DKO) マウスを作製した。8 週齢の雄性 NASH マウスと DKO マウスに 20 週間高脂肪食を負荷し、マウスの体重、摂食量などの代謝パラメーターを評価するとともに、肝臓組織における炎症性サイトカ

インや肝線維化マーカーの遺伝子発現、免疫組織学的解析を用いた hCLS 数や肝線維化の程度を定量的に評価した。

(3) 実質細胞と間質細胞の相互作用に着目した研究

我々は既に、NASH マウスを用いて、hCLS を構成するマクロファージが常在性マクロファージに由来する新しい亜集団であることを報告したが、hCLS を構成する細胞種の全体像や細胞間相互作用は不明である。NASH の発症・進展における炎症細胞の動態の詳細を明らかにするために、通常食あるいは高脂肪食負荷後の NASH マウスの肝臓より非実質細胞を採取し、網羅的シングルセル解析により、NASH マウスの肝臓において特異的に増加する非実質細胞集団を同定する。Trajectory 解析により、同定された細胞集団の由来を検討し、NASH マウスとヒト NAFLD 患者の組織標本を用いて、同定した細胞集団の表現型を解析する。

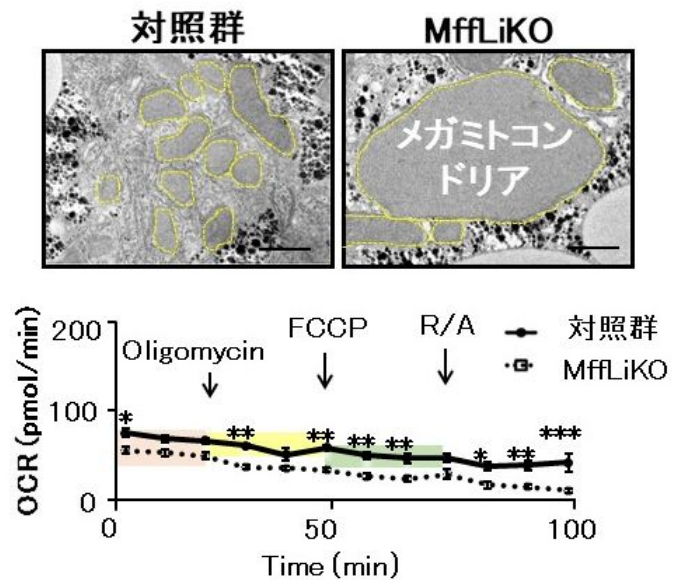
NASH マウスと肝線維化の主要な細胞外基質である 1 型コラーゲンプロモーター支配下に GFP を発現する Col1-GFP マウスとの交配実験により、NASH の発症過程においてコラーゲン産生線維芽細胞が単離可能な MC4RKO マウス/Col1-GFP マウスを作成し、マイクロダイセクション法とシングルセルトランスクリプトーム解析により、hCLS を構成する細胞における網羅的遺伝子発現と各細胞種の存在比率・活性化状態を検討した。

4. 研究成果

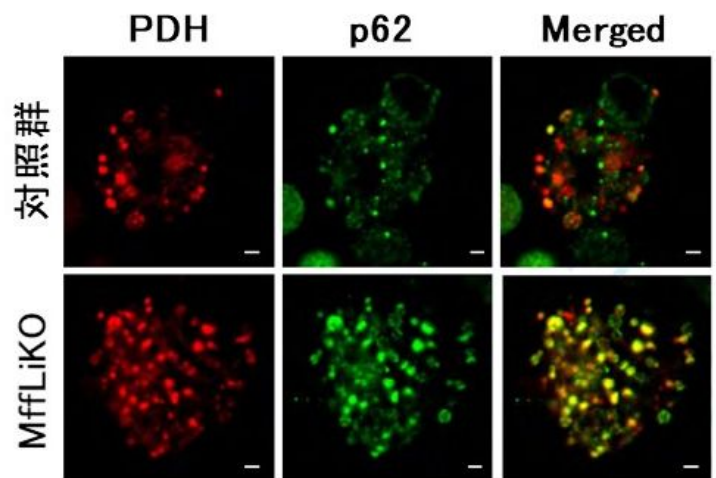
(1) 肝実質細胞を標的とした研究

通常食により飼育した MffLiKO マウスの肝臓のミトコンドリアの形態を電子顕微鏡により確認したところ、管状膨化しておりミトコンドリア分裂の抑制が示唆された。一方、膜電位や呼吸活性などのミトコンドリア機能に変化はなかった。組織学的検討により、通常食飼育の MffLiKO マウスの肝臓では、軽度の炎症細胞浸潤や線維化を認めるものの肝細胞への脂肪蓄積は目立たず NASH の発症には至らなかった。高脂肪食を負荷した MffLiKO マウスでは、肝臓のミトコンドリアサイズが増加し、巨大なメガミトコンドリアが散見された。更に、ミトコンドリア機能の有意な低下が認められた(図1)。高脂肪食を負荷した MffLiKO マウスの肝臓では ER ストレスに関連する遺伝子の増加とともに著しい脂肪蓄積、炎症性細胞の浸潤と線維化が認められ、NASH 様の組織像を呈していた。初代培養肝細胞を用いた検討により、ミトコンドリアの分裂異常が肝臓からのトリグリセリド分泌抑制による脂肪蓄積を促進させ、ER ストレスや肝細胞のアポトーシスを誘導して NASH の病態進展を促進することが示唆された。一方、MffLiKO マウスより単離した初代培養肝細胞ではミトコンドリアマーカーである pyruvate dehydrogenase (PDH) とマイトファジーに関連する p62 の共局在像が増加しており(図2)、MffLiKO マウスの肝臓ではミトコンドリアの品質管理に関連するマイトファジー機能が低下し、障害されたミトコンドリアが処理されずに蓄積する可能性が示唆された。

(図1) MffLiKO マウスの肝臓のミトコンドリアの形態と機能



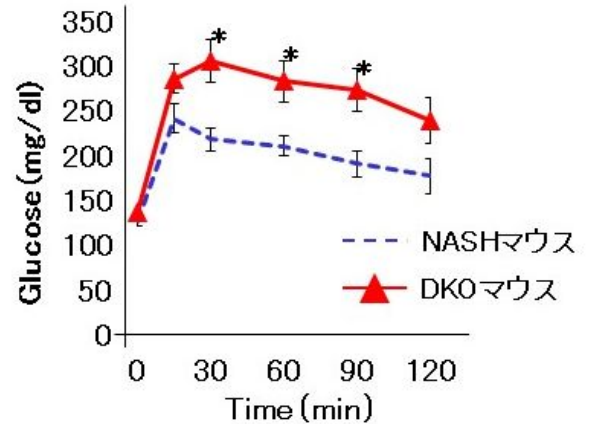
(図2) マイトファジー機能の評価



(2) マクロファージを標的とした研究

Dectin-2 欠損マウスと NASH マウスを交配して得られた DKO マウスと NASH マウスの体重や摂食量に有意差は認められず、肝臓における炎症細胞の浸潤、hCLS の数に有意差はなかった。NASH マウスと比較して DKO マウスでは ALT 値の低下とアポトーシス細胞の減少が認められ、細胞死が抑制されていることが示唆された。高脂肪食負荷の期間を延長したが、DKO マウスと NASH マウスの間には肝線維化や肝癌の発生頻度に有意差はなかった。一方、糖負荷試験により、DKO マウスでは NASH マウスと比較して著明な糖代謝の悪化が認められた(図3)。全身のインスリン抵抗性に差は認められず、単離膵島を用いた検討により、グルコース応答性インスリン分泌が低下していた。以上により、Dectin-2 欠損マウスでは、膵臓局所においてβ細胞機能低下により糖代謝が増悪する可能性が示唆された。

(図3)DKOマウスは著しい耐糖能異常を呈する

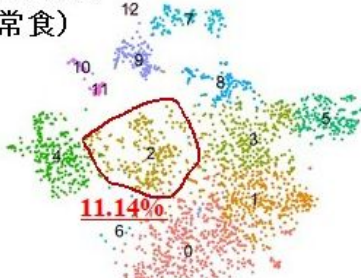


(3) 実質細胞と間質細胞の相互作用に着目した研究

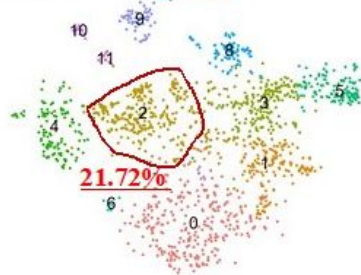
通常食あるいは高脂肪食を負荷した野生型マウスと MC4RKO マウスより肝非実質細胞を採取し、マクロファージを中心とする細胞集団を対象としたシングルセルトランスクリプトーム解析を実施した。高脂肪食負荷 MC4RKO マウス (NASH マウス) では高脂肪食負荷野生型 (NAFL) マウスと比較して hCLS を構成すると考えられる CD11c 陽性常在性マクロファージには大きな変化はなかったが、SPP1 を高発現する特徴的なマクロファージ細胞分画が著しく増加していた(図4)。Trajectory 解析により、この細胞集団は常在性マクロファージのうち特異的な遺伝子発現プロファイルを示すことが明らかになった。SPP1 陽性マクロファージは肝実質内および hCLS 周囲の一部に存在し、活性化星細胞に近接していた。又、NAFLD 症例の肝生検組織において、SPP1 遺伝子発現は肝内炎症や線維化進展と正の相関が認められた。以上により、新たに同定したマクロファージ細胞集団は、炎症と線維化を中継する特徴的な細胞集団として NASH の病態進展に関与することが示唆された。

(図4)NASHマウスの肝臓におけるSPP1陽性マクロファージ細胞集団

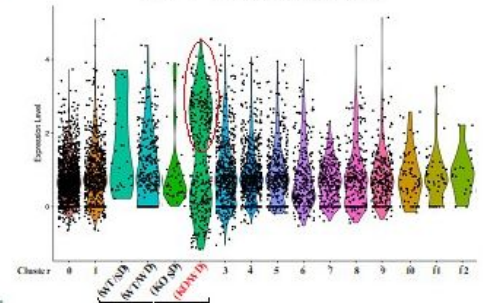
野生型マウス
(通常食)



NASHマウス
(高脂肪食)



SPP1遺伝子発現



1型コラーゲンプロモーター支配下に GFP を発現する Col1-GFP マウスを用いて、マイクロダイセクション法による hCLS 構成細胞の単離を試みたが、高脂肪食を 20 週間負荷した肝臓は線維化が強く、hCLS 構成細胞のみの効率的な採取が困難であった。高脂肪食負荷による NASH マウスに蛍光標識した抗体を経静脈的に投与して肝臓を未固定・未凍結のまま薄切してマイクロダイセクション法により hCLS 周辺領域を分離し、これが十分量の伊東細胞、類洞内皮細胞、マクロファージを中心とした炎症細胞により構成されることを確認した。更に、細胞回収・分散の条件の再検討により、高い生存率を維持して、シングルセルトランスクリプトーム解析のためのライブラリ作製に必要な量の cDNA を取得可能な至適条件を

確立した。今後は、hCLS を構成する間質細胞集団のシングルセルトランスクリプトーム解析により、hCLS が肝実質細胞と間質細胞の相互作用の起点として炎症の慢性化と線維化を誘導する分子機構の詳細を検討する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Yukina Takeichi, Takashi Miyazawa, Shohei Sakamoto, Yuki Hanada, Lixiang Wang, Kazuhito Gotoh, Keiichiro Uchida, Shunsuke Katsuhara, Ryuichi Sakamoto, Takaya Ishihara, Keiji Masuda, Naotada Ishihara, Masatoshi Nomura, Yoshihiro Ogawa	4. 巻 64
2. 論文標題 Nonalcoholic Fatty Liver Diseases in Mice with Hepatocyte-specific Deletion of Mitochondrial Fission Factor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetologia	6. 最初と最後の頁 2092 ~ 2107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00125-021-05488-2	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 Suzuki Hideo, Kohjima Motoyuki, Tanaka Masatake, Goya Takeshi, Itoh Shinji, Yoshizumi Tomoharu, Mori Masaki, Tsuda Mariko, Takahashi Motoi, Kurokawa Miho, Imoto Koji, Tashiro Shigeki, Kuwano Akifumi, Kato Masaki, Okada Seiji, Nakamuta Makoto, Ogawa Yoshihiro	4. 巻 2021
2. 論文標題 Metabolic Alteration in Hepatocellular Carcinoma: Mechanism of Lipid Accumulation in Well-Differentiated Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2021/8813410	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 Inada Hiroki, Uono Miyako, Matsuda-Ito Kanae, Horisawa Kenichi, Ohkawa Yasuyuki, Miura Shizuka, Goya Takeshi, Yamamoto Junpei, Nagasaki Masao, Ueno Kazuko, Saitou Daisuke, Suyama Mikita, Maehara Yoshihiko, Kumamaru Wataru, Ogawa Yoshihiro, Sekiya Sayaka, Suzuki Atsushi	4. 巻 11
2. 論文標題 Direct reprogramming of human umbilical vein- and peripheral blood-derived endothelial cells into hepatic progenitor cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-19041-z	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 Fukuda Tatsuya, Bouchi Ryotaro, Takeuchi Takato, Amo-Shiinoki Kikuko, Kudo Atsushi, Tanaka Shinji, Tanabe Minoru, Akashi Takumi, Hirayama Kazuhiro, Odamaki Toshitaka, Igarashi Miki, Kimura Ikuo, Tanabe Katsuya, Tanizawa Yukio, Yamada Tetsuya, Ogawa Yoshihiro	4. 巻 44
2. 論文標題 Importance of Intestinal Environment and Cellular Plasticity of Islets in the Development of Postpancreatectomy Diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes Care	6. 最初と最後の頁 1002 ~ 1011
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/dc20-0864	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 Hanada Yuki, Ishihara Naotada, Wang Lixiang, Otera Hidenori, Ishihara Takaya, Koshiba Takumi, Mihara Katsuyoshi, Ogawa Yoshihiro, Nomura Masatoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 MAVS is energized by Mff which senses mitochondrial metabolism via AMPK for acute antiviral immunity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-19287-7	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 M. Asakawa, M. Itoh, T. Suganami, T. Sakai, S. Kanai, I. Shirakawa, X. Yuan, T. Hatayama, S. Shimada, Y. Akiyama, K. Fujiu, Y. Inagaki, I. Manabe, S. Yamaoka, T. Yamada, S. Tanaka, and Y. Ogawa	4. 巻 9
2. 論文標題 Upregulation of cancer-associated gene expression in activated fibroblasts in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 e19601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-56039-0	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 M. Kawakubo, M. Tanaka, K. Ochi, A. Watanabe, M. Saka-Tanaka, Y. Kanamori, N. Yoshioka, S. Yamashita, M. Goto, M. Itoh, I. Shirakawa, S. Kanai, H. Suzuki, M. Sawada, A. Ito, M. Ishigami, M. Fujishiro, H. Arima, Y. Ogawa, and T. Suganami	4. 巻 10
2. 論文標題 Dipeptidyl peptidase-4 inhibition prevents nonalcoholic steatohepatitis-associated liver fibrosis and tumor development in mice independently of its anti-diabetic effects	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 e983
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-57935-6	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 A. Kuwano, M. Kohjima, H. Suzuki, A. Yamasaki, T. Ohashi, K. Imoto, M. Kurokawa, Y. Morita, M. Kato, and Y. Ogawa	4. 巻 18
2. 論文標題 Recombinant human soluble thrombomodulin ameliorates acetaminophen-induced liver toxicity in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Experimental and Therapeutic Medicine	6. 最初と最後の頁 1323 ~ 1330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/etm.2019.7665	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 K. Imoto, M. Kohjima, T. Hioki, T. Kurashige, M. Kurokawa, S. Tashiro, H. Suzuki, A. Kuwano, M. Tanaka, S. Okada, M. Kato, and Y. Ogawa	4. 巻 2019
2. 論文標題 Clinical Features of Liver Injury Induced by Immune Checkpoint Inhibitors in Japanese Patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/6391712	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 国府島庸之、伊藤美智子、小川佳宏	4. 巻 77
2. 論文標題 AFLD/NASH ~ 診断・治療の最新動向 ~	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 799 ~ 805
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 宮澤 崇、小川佳宏	4. 巻 8
2. 論文標題 NASHの病態進展における肝臓の適応・修復機構	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 別冊BIO Clinica : 慢性炎症と疾患	6. 最初と最後の頁 38 ~ 41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 宮澤 崇、小川佳宏	4. 巻 27
2. 論文標題 生活習慣病と細胞・組織ダイナミクス	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 炎症と免疫	6. 最初と最後の頁 26～29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 宮澤 崇、小川佳宏	4. 巻 70
2. 論文標題 慢性炎症と肥満・メタボリックシンドローム	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 生体の科学	6. 最初と最後の頁 135～140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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12件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 宮澤 崇、武市幸奈、畑山朋美、小川佳宏
2. 発表標題 NAOSHの病態進展におけるミトコンドリアダイナミクスの意義
3. 学会等名 第41回日本肥満学会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武市幸奈、宮澤 崇、坂本昌平、藤原俊亮、松田やよい、坂本竜一、野村政壽、小川佳宏
2. 発表標題 非アルコール性脂肪肝炎発症過程におけるミトコンドリアダイナミクスの病態生理的意義
3. 学会等名 第41回日本肥満学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤田政道、宮澤 崇、畑山朋美、勝原俊亮、内田尚宏、北村知美、寺田英季、内田啓一郎、坂本昌平、小川佳宏
2. 発表標題 NASHの発症・進展における自然免疫受容体Dectin-2の病態生理的意義の検討
3. 学会等名 第41回日本肥満学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤田政道、宮澤 崇、畑山朋美、勝原俊亮、内田尚宏、北村知美、内田啓一郎、坂本昌平、小川佳宏
2. 発表標題 NASHの発症・進展における自然免疫受容体Dectin-2の病態生理的意義の検討
3. 学会等名 第20回日本内分泌学会九州支部学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小川佳宏
2. 発表標題 生活習慣病における組織線維化
3. 学会等名 千里ライフサイエンスセミナー「線維症をもたらす炎症細胞社会」(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小川佳宏
2. 発表標題 私の研究史
3. 学会等名 第37回内分泌代謝サマーセミナー(日本内分泌学会)(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小川佳宏
2. 発表標題 SGLT2阻害薬の多面的作用：肝臓代謝とNAFLDに焦点を当てて
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H. Suzuki, M. Kohjima, K. Imoto, M. Kurokawa, S. Tashiro, A. Kuwano, M. Tanaka, M. Kato, and Y. Ogawa
2. 発表標題 The effects of menopause and fructose intake on NAFLD/NASH development
3. 学会等名 AASLD liver meeting 2019 (Boston 2019.11.8-11.12) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 A. Kuwano, M. Kohjima, S. Tashiro, H. Suzuki, M. Tanaka, M. Kato, and Y. Ogawa
2. 発表標題 New biochemical parameter using serum alanine aminotransferase and lactate dehydrogenase level of hepatic hyper-coagulation and hypoxia in acute liver injury
3. 学会等名 AASLD liver meeting 2019 (Boston 2019.11.8-11.12) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木秀生、倉重智之、正月泰士、井本効志、黒川美穂、田代茂樹、柴野哲史、田中正剛、国府島庸之、加藤正樹、小川佳宏
2. 発表標題 閉経後女性における脂肪肝発症のメカニズムの解析とその臨床的特徴の検討
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会（京王プラザホテル 2019.5.30-31）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 国府島庸之、田代茂樹、鈴木秀生、栗野哲史、倉重智之、井本効志、正月泰士、田中正剛、加藤正樹、小川佳宏
2. 発表標題 NAFLDにおけるSteatosis, Inflammation, Ballooning, Mallory-Denk body, Fibrosisの各因子と関連する臨床的特徴と遺伝子発現変化
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会（京王プラザホテル 2019.5.30-31）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武市幸奈、宮澤 崇、坂本昌平、勝原俊亮、松田やよい、坂本竜一、野村政壽、小川佳宏
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝炎の発症・進展におけるミトコンドリアダイナミクスの病態生理的意義
3. 学会等名 第40回日本肥満学会学術集会（東京国際フォーラム 2019.11.02-03）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

九州大学大学院医学研究院病態制御内科学 第三内科 http://www.intmed3.med.kyushu-u.ac.jp/

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	国府島 庸之 (Kohjima Motoyuki)	九州大学・医学研究院・准教授	
	(00650748)	(17102)	

6. 研究組織（つづき）

	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	宮澤 崇 (Miyazawa Takashi) (30443500)	九州大学・大学病院・講師 (17102)	

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