

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590987

研究課題名(和文) エンドトキシン・自然免疫系を介する腸肝相の解明

研究課題名(英文) Gut-liver axis mediated by endotoxin and innate immunity

研究代表者

福井 博 (FUKUI, HIROSHI)

奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：80145838

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：非アルコール性脂肪肝炎(NASH)の進行には腸管内細菌叢、エンドトキシン(Et)が関わっている可能性が考えられている。本研究では肝障害の発症、進展をEt、自然免疫系を介する腸肝相の観点から捉えようとした。コリン欠乏アミノ酸食投与ラットではNASH類似の線維化が進み、肝内ではEt受容体Toll-like receptor (TLR) 4、炎症性サイトカインTNF- α の発現が増強し、腸管透過性の亢進、Et体内移行の促進が認められた。抗菌薬による腸管内除菌やウルソデオキシコール酸の投与により、Et、TLR4系は抑制され、線維化は軽減した。ヒトNASHでも同様の腸肝相の重要性が示唆される。

研究成果の概要(英文)：The underlying cause of nonalcoholic steatohepatitis is still unclear, but intestinal bacterial flora and endotoxin are important factors. We evaluated pathogenic roles of endotoxin, intestinal permeability and innate immunity on the development of liver fibrosis in rats fed choline-deficient and amino acid-defined (CDAA) diet. In these rats, marked fibrosis was associated with increased intestinal permeability, augmented development of Toll-like receptor 4 (TLR4) mRNA, lipopolysaccharide binding protein (LBP) mRNA and TNF- α mRNA in the liver. Oral administrations of nonabsorbable antibiotics for selective bowel decontamination and ursodeoxycholic acids were demonstrated to suppress intestinal permeability and TLR4 mediated inflammation and finally inhibit progression of fibrosis. Regulation of gut-liver axis may become a new strategy for prevention of human steatohepatitis.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：エンドトキシン 自然免疫 Toll-like受容体 非アルコール性脂肪肝炎 腸管相関 難吸収性抗菌薬
ウルソデオキシコール酸 急性肝不全

1. 研究開始当初の背景

急性肝不全や末期肝硬変ではbacterial translocationが常態化し、エンドトキシン (Et)を初めとする腸内細菌由来物質が生体に多大な影響を及ぼす。Etなどの細菌由来物質は門脈血を經由して肝に到達し、Kupffer細胞のToll-like receptor (TLR)を刺激して炎症性サイトカイン産生に働くが、TNF- α などの炎症性サイトカインの生体内過剰産生はサイトカインストームを惹起し、多臓器不全(MOF)が発症する可能性がある。われわれはこれまでアルコール性肝障害、肝硬変、急性肝不全の各病態においてマクロファージのEt処理について研究を進め、重症肝障害における肝外マクロファージの活性化と多臓器不全の関連に注目して、Et血症に対する生体防御とその破綻という観点から多臓器不全の発生を考えてきた¹⁻⁵。さらに急性肝不全および非アルコール性脂肪肝炎(NASH)において肝内TLR4のup-regulationとTNF- α の過剰産生がみられ、Et血症による自然免疫系の異常が肝障害の発現につながることを明らかにし、TLR4阻害薬が急性肝障害の軽減ならびに致死性急性肝不全の救命につながること^{6,7}、サイトカイン産生調整薬がアルコール性肝障害やNASH病態を改善させる可能性があることを報告してきた^{8,9}。

一方、急性肝不全の病態進行に微小循環障害の関与が大きいことは以前から注目されており、われわれは局所での血小板凝集を制御するADAMTS13の動態に注目して、アルコール性肝障害、肝硬変、急性肝不全における多臓器不全の発現にADAMTS13の著減と超高分子量von Willebrand 因子(VWF)マルチマーの増加による血小板過凝集が関連することを最近報告している¹⁰⁻¹³。これらの病態ではしばしば血中Etが増加するが、ADAMTS13と血中Etの関連は未だ明らかにされていない。

以上のように、各種肝病態において腸内細菌、Etの臨床的意義が注目されており、腸肝相関の解明とその制御が肝病態の改善に繋がる可能性が考えられる。

2. 研究の目的

今回本研究で明らかにしたいことは

1) NASH進展過程におけるEtの関与とEtをめぐる腸肝相関の詳細、2) NASH進展過程における自然免疫系とアンジオテンシン系のクロストークの2点であり、NASHの発症進展に腸管内Etがどのようにかわり、その際、腸管の変化、腸管および肝のTLR4、活性化肝星細胞がどのような影響を受けるか、NASHの肝線維化過程で肝TLR4系とアンジオテンシン系の間でどのようなクロストークが存在するかということである。本研究を通じて腸管と肝臓をつなぐEtの動態、自然免疫系の反応を明らかにするとともに、肝線維化過程を詳細に解析し、腸管内Et制御の効果についても検討を加えたい。

3. 研究の方法

(1) ラット NASH モデルにおける腸肝相関の解析と腸管内 Et の制御

a. 難吸収性抗菌薬投与実験

雄性 F344 ラットにコリン欠乏アミノ酸食 (CDAA) を投与して実験的 NASH 肝線維症を作製した。コリン添加アミノ酸 (CSAA) 食投与ラットを対照群とし、難吸収性抗菌薬である Polymixin B sulfate (1g/L) および Neomycin (3g/L) を飲水に溶解し、1 週休薬・3 週投与を 2 回繰り返して計 8 週間投与した後に動物を犠牲させ、各種検討を行った。肝線維化は通常の組織学的検討に加えて Sirius red 染色での線維化面積をイメージアナライザーにて半定量して評価した。線維化進展に中心的役割を果たしている活性化肝星細胞 (Ac-HSC) に対する抗菌薬の作用を検討するために、 α -SMA を指標とした免疫染色を行うと共に TGF- β 、collagen-1 の変動について real time PCR 法を用いて比較検討した。さらに、TLR4 の肝と小腸における mRNA 発現、および血中 Et を反映するとされる LPS-binding protein (LBP) mRNA 発現についても検討した。腸管透過性については、FITC-dextran を経口投与し、4 時間後に門脈血中の FITC 蛍光強度を測定するとともに、蛍光免疫染色にて代表的な小腸 tight junction protein (TJP) である ZO-1、Claudin-4 の発現に関して解析を加えた。

b. ウルソデオキシコール酸 (UDCA)、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) 投与実験

CDAA 食を 8 週間投与し、ラット NASH 肝線維症を作成し、これを UDCA (100 mg/kg/day) 投与群、ARB (Losartan 30mg/kg/日) 投与群、両者併用群、非投与群の 4 群に分け実験を行った。Et の指標として LPS-binding protein (LBP) mRNA を real-time PCR 法で検討した。小腸透過性の変化は FITC-dextran 投与 4 時間後に門脈血の蛍光強度を測定することで評価し、蛍光免疫染色にて代表的な小腸 tight junction protein (TJP) である ZO-1、Claudin-4 の発現を検討した。さらに *in vitro* の実験系で、LPS/アンジオテンシン (AT-1) 刺激時の活性化肝星細胞 (Ac-HSC) 増殖、TGF- β 、および collagen-1 mRNA 発現に及ぼす両薬剤の影響について比較検討した。

(2) ラット NASH モデルにおける AT-1 と自然免疫系のクロストーク

a. *in vivo* 実験

Fischer 344 ラットに CDAA 食を 8 週間投与して NASH モデルを作成し、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) Losartan (30mg/kg/日) 投与の Ac-HSC、TLR4 mRNA、NF- κ B、TGF- β mRNA 発現に及ぼす影響を検討した。

b. *in vitro* 実験

ラット肝星細胞 (HSC-T6 細胞) の TLR4、

MyD 88, NF- β , TGF- β 発現に及ぼす AT- の影響を検討した。

4. 研究成果と考察

(1) ラット NASH モデルにおける腸肝相関の解析と腸管内 Et の制御

a. 難吸収抗菌薬投与実験

CDAA 投与群では対照群とは異なり著明な肝線維化と Ac-HSC の増加が認められた。CDAA+抗菌薬投与群では CDAA 投与群に比し、肝線維化は有意に抑制され、Ac-HSC の増加も同様に抑制された。また、collagen-1、TGF- β 発現は mRNA、蛋白量共に線維化の程度とほぼ平行するように抗菌薬投与により抑制された。肝における TLR4 mRNA 発現は CDAA 投与群で線維化進展に伴い有意に増加し、抗菌薬投与により抑制されたが、小腸における TLR4 mRNA 発現は有意な変化を示さなかった。一方、CDAA 投与時の LBP mRNA および腸管透過性の亢進は抗菌薬投与により線維化の抑制に平行して有意に抑制された。CDAA 投与により小腸粘膜の TJP 発現は低下したが、抗菌薬投与によりこれらは回復した。

b. UDCA、ARB 投与実験

UDCA 投与群および ARB 投与群では非投与群に比し肝線維化が有意に抑制されていたが、両者併用群ではより強い抑制効果が認められた。肝 LBP mRNA 発現および小腸透過性は UDCA 投与群および UDCA/ARB 併用群で有意に抑制されていたが、ARB はこれらの指標には影響を与えなかった。また、CDAA 投与による小腸透過性亢進に伴って低下していた TJP は UDCA 投与群及び併用群で有意に改善したが、ARB 投与群では変化しなかった。*in vitro* の検討においては、Ac-HSC 増殖、TGF- β 及び collagen-1 発現は ARB 及び UDCA/ARB 併用処理で有意に抑制されていたが、UDCA 処理では変化を示さなかった。

(2) ラット NASH モデルにおける AT- と自然免疫系のクロストーク

a. *in vivo* 実験

ARB は CDAA 食投与ラットの Ac-HSC 数、TGF- β 発現、肝 TLR4、NF- β 発現を抑制するとともに、肝線維化進展を著明に抑制した。

b. *in vitro* 実験

AT- は AT- 1 型受容体を介してラット星細胞の TLR4 発現を用量・時間依存性に促進し、LPS による MyD 88、NF- β 、TGF- β 発現を増強したが、これらの効果は Losartan 添加で弱められた。これら *in vivo*、*in vitro* 実験成績は TLR4 信号カスケードと AT- のクロストークが肝線維化進展に重要な役割を担っていることを示唆している。

考察

われわれはこれまでの実験的研究^{14, 15}に続

いて今回は NASH 病態と腸肝相関の関連に焦点を絞って研究を続けた。今回の CDAA 投与ラット NASH モデルを用いた一連の研究により、本モデルでは肝線維化の進展に腸管内 Et が深くかかわり、Tight junction 蛋白による腸管壁バリアを破綻させることにより Et の門脈内への吸収が亢進すること、肝に到達した多量の Et が TLR4 を介して、炎症と線維化を惹起していることなどが明らかになった。さらに難吸収性抗菌薬や UDCA の投与により腸内環境を変化させ、Et による自然免疫の賦活化を制御することが NASH の病態進展の抑制につながることを示唆する成績を得た。ヒト NASH でも血中 Et の増加が報告されており^{16, 17}、腸内細菌に由来する Et と腸管透過性亢進が NASH の発症進展に関わる可能性が論じられてきている¹⁸。さらに Et による自然免疫系の賦活化は単に NASH にとどまらず、アルコール性肝障害¹⁹、肝硬変^{20, 21}、急性肝不全などの種々の肝病態においても重要であることが従来から指摘されている。本研究は Et をめぐる腸肝相関の肝病態における意義を新たな視点から捉え直した基礎的研究であり、腸内細菌叢の制御が各種肝病態の発症進展を防止する 1 つの手段になり得ることを示唆している。

著者らは肝病態進展のもう 1 つのキーファクターが肝局所のレニン・アンジオテンシン系であることを指摘してきた²²⁻²⁴。今回の研究において ARB で A をブロックすることにより TLR4 発現とその下流のシグナルが抑制されるとともに星細胞の活性化とそれに続く肝線維化が抑制されることを明らかにした。この成績は Kupffer 細胞において A と Et の間にはクロストークが存在することを意味しており、両者の制御がより強力な肝線維化抑制につながりうることを示唆している。

今後に残された課題はアンジオテンシン系の亢進と Et 血症の因果関係および腸肝相関における意義、Et の肝内局在などであり、順次研究を進めて行きたい。

文 献

1. Fukui H, Kitano H, Morimura M, et al. Metabolic fate of endotoxin and blood tumour necrosis factor levels in rats with acute and chronic alcohol loading. *Alcohol Alcohol Suppl* 1993;1A:65-70.
2. Fukui H, Kitano H, Okamoto Y, et al. Interaction of Kupffer cells to splenic macrophages and hepatocytes in endotoxin clearance: effect of alcohol. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10 Suppl 1:S31-4.
3. Fukui H. Relation of endotoxin, endotoxin binding proteins and macrophages to severe alcoholic liver injury and multiple organ failure. *Alcohol*

Clin Exp Res 2005;29:172S-179S.

4. Nakatani Y, Fukui H, Kitazawa T, et al. Effect of alcohol on the secretion of tumor necrosis factor- α by macrophages in the presence of rat serum. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26:81S-85S.
5. Kitazawa T, Nakatani Y, Fujimoto M, et al. The production of tumor necrosis factor- α by macrophages in rats with acute alcohol loading. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:72S-75S.
6. Kitazawa T, Tsujimoto T, Kawaratani H, et al. Expression of Toll-like receptor 4 in various organs in rats with D-galactosamine-induced acute hepatic failure. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:e494-8.
7. Kitazawa T, Tsujimoto T, Kawaratani H, et al. Therapeutic approach to regulate innate immune response by Toll-like receptor 4 antagonist E5564 in rats with D-galactosamine-induced acute severe liver injury. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1089-94.
8. Tsujimoto T, Kawaratani H, Kitazawa T, et al. Immunotherapy for nonalcoholic steatohepatitis using the multiple cytokine production modulator Y-40138. *World J Gastroenterol* 2009;15:5533-40.
9. Kawaratani H, Tsujimoto T, Kitazawa T, et al. Therapeutic effects of cytokine modulator Y-40138 in the rat alcoholic liver disease model. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:775-83.
10. Uemura M, Matsuyama T, Ishikawa M, et al. Decreased activity of plasma ADAMTS13 may contribute to the development of liver disturbance and multiorgan failure in patients with alcoholic hepatitis. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:264S-71S.
11. Matsuyama T, Uemura M, Ishikawa M, et al. Increased von Willebrand factor over decreased ADAMTS13 activity may contribute to the development of liver disturbance and multiorgan failure in patients with alcoholic hepatitis. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:S27-35.
12. Uemura M, Fujimura Y, Matsumoto M, et al. Comprehensive analysis of ADAMTS13 in patients with liver cirrhosis. *Thromb Haemost* 2008;99:1019-29.
13. Ishikawa M, Uemura M, Matsuyama T, et al. Potential Role of Enhanced Cytokemia and Plasma Inhibitor on the Decreased Activity of Plasma ADAMTS13 in Patients With Alcoholic Hepatitis: Relationship to Endotoxemia. *Alcohol Clin Exp Res* 2008;33(S1):1-9.
14. Kawaratani H, Tsujimoto T, Kitazawa T, et al. Innate immune reactivity of the

liver in rats fed a choline-deficient L-amino-acid-defined diet. *World J Gastroenterol* 2008;14:6655-61.

15. Tsujimoto T, Kawaratani H, Kitazawa T, et al. Decreased phagocytic activity of Kupffer cells in a rat nonalcoholic steatohepatitis model. *World J Gastroenterol* 2008;14:6036-43.
16. Alisi A, Manco M, Devito R, et al. Endotoxin and plasminogen activator inhibitor-1 serum levels associated with nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:645-9.
17. Thuy S, Ladurner R, Volynets V, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in humans is associated with increased plasma endotoxin and plasminogen activator inhibitor 1 concentrations and with fructose intake. *J Nutr* 2008;138:1452-5.
18. Miele L, Valenza V, La Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;49:1877-87.
19. Sakaguchi S, Takahashi S, Sasaki T, et al. Progression of alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: common metabolic aspects of innate immune system and oxidative stress. *Drug Metab Pharmacokinet* 2011;26:30-46.
20. Fukui H. How leaky gut and endotoxemia induce bacterial infection in cirrhosis and gastrointestinal hemorrhage? *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:423-5.
21. Sipeki N, Antal-Szalmás P, Lakatos PL, et al. Immune dysfunction in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014;20:2564-77.
22. Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, et al. Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. *Hepatology* 2001;34:745-50.
23. Yoshiji H, Kuriyama S, Fukui H. Blockade of renin-angiotensin system in antifibrotic therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22 Suppl 1:S93-5.
24. Noguchi R, Yoshiji H, Ikenaka Y, et al. Dual blockade of angiotensin-II and aldosterone suppresses the progression of a non-diabetic rat model of steatohepatitis. *Hepatol Res* 2013;43:765-74.

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7件)

1. Fukui H. How leaky gut and endotoxemia

induce bacterial infection in cirrhosis and gastrointestinal hemorrhage? J Gastroenterol Hepatol 2011;26:423-5. 査読有

2. Fukui H. Difficulty in evaluating intestinal permeability in patients with liver cirrhosis: What is the precipitating factor? Hepatol Res 2013;43:179-81. 査読有

3. Kawaratani H, Tsujimoto T, Douhara A, Takaya H, Moriya K, Namisaki T, Noguchi R, Yoshiji H, Fujimoto M, Fukui H. The effect of inflammatory cytokines in alcoholic liver disease. Mediators Inflamm 2013;2013:495156. 査読有

4. Shirai Y, Yoshiji H, Noguchi R, Kaji K, Aihara Y, Douhara A, Moriya K, Namisaki T, Kawaratani H, Fukui H. Cross talk between toll-like receptor-4 signaling and angiotensin-II in liver fibrosis development in the rat model of non-alcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol Hepatol 2013;28:723-30. 査読有

5. Takaya H, Uemura M, Fujimura Y, Matsumoto M, Matsuyama T, Kato S, Morioka C, Ishizashi H, Hori Y, Fujimoto M, Tsujimoto T, Kawaratani H, Toyohara M, Kurumatani N, Fukui H. ADAMTS13 activity may predict the cumulative survival of patients with liver cirrhosis in comparison with the Child-Turcotte-Pugh score and the Model for End-Stage Liver Disease score. Hepatol Res 2012;42:459-72. 査読有

6. Tsujimoto T, Kawaratani H, Kitazawa T, Uemura M, Fukui H. Innate immune reactivity of the ileum-liver axis in nonalcoholic steatohepatitis. Dig Dis Sci 2012;57:1144-51. 査読有

7. 藤本 正男, 武山 真也, 北澤 利幸, 辻本 達寛, 瓦谷 英人, 植村 正人, 福井 博
消化器内科領域における Endotoxin Activity Assay(EAA)の有用性についての検討
エンドトキシン血症救命治療研究会誌 2011;15:69-73

〔学会発表〕(計 13 件)

1. Fujimoto M, Uemura M, Takaya H, Takeyama S, Fukui H. Endotoxin activity as a novel marker reflecting decompensation in patients with liver cirrhosis. IEIIS2012 東京 2012.10.26

2. Takaya H, Kitazawa T, Kawaratani H, Tsujimoto T, Uemura M, Fukui H. Endotoxin innate immunity and platelet aggregation in acute liver failure: new therapeutic approach by TLR4 regulation. IEIIS2012 東京 2012.10.24

3. Kawaratani H, Tsujimoto T, Moriya K,

Douhara A, Takaya H, Mitoro A, Yoshiji H, Uemura M, Fukui H

Therapeutic effect of cytokine modulator Y-40138 in the rat alcoholic liver disease model.

IEIIS2012 東京 2012.10.24

4. Takaya H, Uemura M, Fujimoto M, Matsuyama T, Morioka C, Ishikawa M, Kawaratani H, Matsumoto M, Fujimura Y, Fukui H Potential role of endotoxemia on the decreased activity of plasma ADAMTS13 in patients with chronic and acute hepatic failure.

IEIIS2012 東京 2012.10.26

5. Kawaratani H, Moriya K, Takaya H, Douhara A, Yoshiji H, Fujimoto M, Uemura M, Fukui H

Expression of TLR4 and TNF- α in the rat dextran sulfate sodium(DSS) induced colitis model.

IEIIS2012 東京 2012.10.23

6. Douhara A, Moriya K, Yoshiji H, Noguchi R, Namisaki T, Kitade M, Aihara Y, Kawaratani H, Nishimura N, Fukui H Inhibition of endotoxin cascade with antibiotics attenuates the liver fibrosis development in rat model of nonalcoholic steatohepatitis.

International Society for Hepatic Sinusoidal Research 大阪 2013. 9.24

7. Namisaki T, Yoshiji H, Noguchi R, Moriya K, Kitade M, Aihara Y, Douhara A, Kawaratani H, Nishimura N, Fukui H Beneficial effects of combined treatment with ursodoxycholic acid (UDCA) and Angiotensin-type1 receptor blocker(ARB) on liver fibrosis development in the rat model of nonalcoholic steatohepatitis.

Annual Meeting of the Japanese Society for the Research of Hepatic Cells 大阪 2013. 9.26

8. 堂原 彰敏, 吉治 仁志, 福井 博
内因性エンドトキシン制御による肝線維化抑制
第 99 回日本消化器病学会総会。2013.3.26 鹿児島

9. 浪崎 正, 吉治 仁志, 福井 博
ウルソデオキシコール酸とアンジオテンシン 受容体阻害薬併用による NASH 肝線維化進展抑制の試み

第 49 回日本肝臓学会総会 2013.6.6~7 東京

10. 堂原 彰敏, 吉治 仁志, 守屋 圭, 野口 隆一, 浪崎 正, 相原 洋祐, 瓦谷 英人, 福井 博

内因性エンドトキシン制御による肝線維化抑制 作用機序の検討

第 49 回日本肝臓学会総会 東京 2013.6.6~7

11. 瓦谷 英人, 守屋 圭, 高谷 広章, 堂原

彰敏, 辻本 達寛, 吉治 仁志, 藤本 正男, 植村 正人, 福井 博

肝障害をめぐる腸肝相関 DSS 腸炎モデルと NASH モデルの対比

第 17 回日本肝臓学会大会 東京 2013.10.9 ~10

12. 堂原彰敏, 吉治 仁志, 守屋 圭, 野口 隆一, 浪崎 正, 相原 洋祐, 瓦谷 英人, 北出 光輝, 福井 博

NASH 肝線維化進展における腸管透過性亢進の役割

第 17 回日本肝臓学会大会 東京 2013.10.9 ~10

13. 堂原 彰敏, 吉治 仁志, 福井 博

自然免疫制御による肝線維化の抑制: 小腸 Tight Junction Protein の役割

第 50 回日本肝臓学会総会 2014.5.28~30 東京

〔図書〕(計 7 件)

1. 藤本 正男, 武山 真也, 北澤 利幸, 辻本 達寛, 瓦谷 英人, 植村 正人, 福井 博

消化器内科領域における Endotoxin Activity Assay(EAA)の有用性についての検討.

エンドトキシン血症救命治療研究会誌 15:69-73, 2011

2. 瓦谷 英人, 辻本 達寛, 北澤 利幸, 藤本 正男, 植村 正人, 福井 博

アルコール性肝障害の病態と自然免疫機構. エンドトキシン・自然免疫研究 14:66-69, 2011

3. 高谷 広章, 植村 正人, 藤本 正男, 松山 友美, 森岡 千恵, 石川 昌利, 辻本 達寛, 瓦谷 英人, 松本 雅則, 藤村 吉博, 福井 博

肝不全における血漿エンドトキシン濃度と ADAMTS13 活性の動態.

エンドトキシン・自然免疫研究 14:61-65, 2011

4. 藤本 正男, 福井 博

血中エンドトキシン測定の見通し Endotoxin Activity Assay(EAA).

エンドトキシン・自然免疫研究 14:27-30, 2011

5. 瓦谷 英人, 辻本 達寛, 守屋 圭, 高谷 広章, 堂原 彰敏, 美登路 昭, 吉治 仁志, 藤本 正男, 福井 博

アルコール性肝障害と炎症性サイトカイン. エンドトキシン・自然免疫研究 16:12-15, 2013

6. 高谷 広章, 植村 正人, 藤本 正男, 松山 友美, 森岡 千恵, 石川 昌利, 辻本 達寛, 瓦谷 英人, 北澤 利幸, 早川 正樹, 松本 雅則, 藤村 吉博, 福井 博

急性肝不全における血漿エンドトキシン濃度と ADAMTS13 活性の動態 新規治療法の可能性を含めて.

エンドトキシン・自然免疫研究 16:16-20, 2013

7. 瓦谷 英人, 辻本 達寛, 守屋 圭, 高谷

広章, 堂原 彰敏, 美登路 昭, 吉治 仁志, 藤本 正男, 福井 博

アルコール性肝障害と炎症性サイトカイン エンドトキシン・自然免疫研究 16:12-15, 2013

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福井 博 (FUKUI, Hiroshi)

奈良県立医科大学・医学科・教授

研究者番号: 80145838

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

吉治仁志 (YOSHIJI, Hitoshi)

奈良県立医科大学・医学科・准教授

研究者番号: 40336855

藤本正男 (FUJIMOTO, Masao)

奈良県立医科大学・医学科・講師

研究者番号: 60295805

浪崎 正 (NAMISAKI, Tadashi)

奈良県立医科大学・医学科・助教

研究者番号: 20526850