

令和 2 年 6 月 18 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H02174

研究課題名(和文) 運動実践はKupffer細胞機能を改善し、脂肪性肝炎と肝発癌のリスクを低下させる

研究課題名(英文) Exercise practice improves Kupffer cell function and reduces a risk of steatohepatitis and hepatic carcinogenesis.

研究代表者

正田 純一 (SHODA, JUNICHI)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：90241827

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：NAFLDの発症や進展には腸内細菌菌体成分のLPSが重要な役割を演じる。過食肥満マウス(p62K0)における運動負荷がKupffer細胞の異物貪食能を増大させることを見出した。p62K0に3ヶ月の長期間にわたる継続的走運動(中強度以下の強度)をおこない、Kupffer細胞の異物貪食能の増大に関連すると考えられるNAFLDの肝病理組織と病態生理の改善について検討した。本研究において運動実践は1. 肝の炎症および線維化を改善した。3. 門脈血中LPSの上昇を抑制した。p62K0において、継続的走運動が門脈血中のLPSの代謝動態を変化させ、肝病態進展(線維化)を抑制することを初めて明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

過食肥満マウスモデルにおいて、継続的走運動が門脈血中のLPSの代謝動態を変化させ、肝病態進展(線維化)を抑制することを初めて明らかにした。先行研究において、継続的走運動は腸内細菌叢を変化させること(Zhang C. et al., 2013, Kim D and Kang H., 2019)や、腸管透過性の亢進を抑制することが明らかになっている(Luo B. et al., 2014)。継続的走運動は、腸内細菌叢を変容させることや腸管透過性を低下させることで、門脈血中LPSの上昇を軽減したと考えられる。本結果は運動がNAFLDの病態改善に有用であることの分子メカニズムの一つであると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Intestinal bacteria-derived component, LPS, plays an important role in the onset and progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). We found that in obese mice, p62K0, exercise practice increases the phagocytotic capacity of Kupffer cells. A long-term running exercise (with less than moderate intensity) for 3 months induced an improvement of inflammation and fibrosis in the liver histology of NAFLD, which was associated with the improved Kupffer cell function. This study revealed that exercise practice improved the NAFLD histology and attenuated the elevation of LPS concentration in the portal blood of p62K0. It shows for the first time that a continuous running exercise modifies in vivo LPS metabolism and inhibits NAFLD progression (fibrosis) in obese mice, p62K0.

研究分野：肝臓病学

キーワード：NASH LPS Kupffer細胞 異物貪食能 運動実践 肥満モデル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

食習慣の欧米化と慢性的運動不足により肥満人口は増加の一途にある。最近の人間ドック全国集計成績では肝機能異常を有する成人の頻度が急増しているが、この背景には NAFLD の増加が大きく関わる。さらに、NAFLD の一部は NASH に進展する。NASH は進行性であり肝硬変、肝発癌に至る。NASH の予防と治療には、食事・運動療法以外にコンセンサスが得られた治療は未だない。一方、運動の有用性とその改善効果の分子メカニズムに関するエビデンスも少ない。

本学で開催された中年肥満男性 170 名を対象とした 3 ヶ月の運動療法試験の結果においても、体重減少には依存せず、週 250 分以上の中強度の身体活動量は、肝脂肪蓄積を減少させ、さらに、炎症・酸化ストレスを改善した。さらに、中年肥満男性 60 名を対象とした 3 ヶ月の中強度、高強度の有酸素運動 vs. レジスタンス運動のランダム化比較試験では、高強度運動は、肝の脂肪蓄積と弾性度（硬度）の改善に優れていた。高強度運動においてのみ Kupffer 細胞の異物貪食機能が改善していた。運動が誘導する NAFLD の改善には Kupffer 細胞の機能回復が介在する可能性がある。

代表者らの先行研究 (Sci Rep.7:11977, 2017) において、継続的走運動は LPS の血中濃度 - 時間曲線下面積 (area under the curve: AUC) について、安静群に比して運動群では有意に減少することを見出した。Endotoxin 投与 1.5 時間後の TNF- α 、IL-6 濃度は、運動群では安静群に比して低値を示した。継続的走運動は LPS に対する生体クリアランスの増大と炎症応答を低下させた。Kupffer 細胞の latex beads 貪食能は運動群において増加した。また、運動群において CD68, MARCO, SR-A の発現レベルは有意に増加した。各種ステロイドホルモンの血中濃度の変動を測定した結果、DHEA のみが運動群で増加した。In vitro 実験では、RAW264.7 に DHEA (濃度 10 ng/ml) を添加すると、latex beads 貪食能は増大し、LPS 刺激による炎症応答シグナル分子 NF κ B-p65 のリン酸化は有意に抑制された。中強度運動の継続は DHEA の産生増加を介して、KCs の貪食能向上による LPS に対する生体クリアランスの増大と炎症応答の低下を誘導した。継続的走運動による NAFLD の改善には、Kupffer 細胞の表現形質の変化が介在している可能性が指摘された。

代表者らはストレス応答タンパク Sqstm1 が摂食調節に関与することに着目し、ヒト Metabolic Syndrome (MS) に類似し、過食肥満、インスリン抵抗性、NASH を呈する p62 (Sqstm1) 遺伝子欠失マウス、p62KO マウス (特許公開 304393 号) を作製した。本マウスの NASH 発症には、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、炎症シグナルの活性化による炎症性サイトカインの産生増加、炎症性障害が関与すると推測される。

本研究の成果により、運動が NAFLD/NASH の病態改善に至る分子メカニズムが解明される。運動の分子メカニズムを切り開く新しい知見が期待出来る。NAFLD 肥満者の日常生活において、運動習慣の継続が NAFLD の内部障害に対する有効かつ低コストの治療法であることが科学的に証明出来る。NAFLD が急増しているわが国において、本研究成果は国民の運動実践を普及させ、その健康向上に向けた貢献度は大きい。

2. 研究の目的

本研究では、Kupffer 細胞の細胞機能に主眼を置いて解析をおこなった。運動実践が LPS の貪食に及ぼす影響、また、Kupffer 細胞の表現形質に与える効果、NASH 肝病変の推移に与える影響についても解明した。

3. 研究の方法

(1) 継続的走運動が Kupffer 細胞の異物貪食機能と表現型に与える影響：野生型マウス (WT) と p62KO マウスを用いた。p62KO マウスは安静群 (p62KOrest) と運動群 (p62KOexe) に分け 3 群で比較した。運動群には小動物用トレッドミルによる中強度走運動を週 5 回のペースにて 1 ヶ月間、10-18m/分、50 分/日負荷した。小動物用 CT 撮影装置により、全身の骨格筋重量、脂肪重量を解析した。Kupffer 細胞の貪食能を測定するために、latex-beads を尾静脈投与した。その後肝サンプル内 F4/80 陽性細胞 (Kupffer 細胞) を単離し、Kupffer 細胞における beads 貪食能を FACS にて評価した。また、貪食能に関連する表面マーカー、炎症に関与する表面マーカー (炎症性; CD11b, 抗炎症性; CD206) の発現レベルを FACS にて解析した。さらに、血清中 adiponectin, dehydroepiandrosterone (DHEA) 濃度を測定した。

(2) 継続的走運動が NAFLD/NASH とその病態生理に与える影響：p62 KO に 60% 高脂肪食を摂餌させると重症の脂肪性肝炎 (NASH) を発症することが判明している。新規 NASH マウスに対して、継続的走運動による肝病変の改善効果について検討した。すなわち、p62 KO に 60% 高脂肪食を 12 週摂餌させ、同期間、マウス用トレッドミルにて週 5 回の走運動 (10 - 18 m/min の漸増負荷、計 50 min) を 3 ヶ月間において継続し (Ex 群)、非運動群 (Rest 群) と比較した (図 1)。経時的に体重および体組成を解析した。肝病変について、血液生化学、病理組織学 (SAF score)、炎症・線維化関連分子の定量的 PCR にて解析した。加えて門脈血および末梢血の LPS 濃度を測

定した。

4. 研究成果

(1) 体重と肝重量は WT に比して *p62* KO rest と *p62* KO exe で増加した。骨格筋重量は 3 群間で差を認めなかった。脂肪重量は WT に比して *p62* KO rest と *p62* KO exe において増加した (図 2)。Kupffer 細胞の beads 貪食能 (図 3) と、貪食能活性マーカーである CD68 陽性細胞の割合は、WT に比して *p62* KO rest において低値を示したが、運動負荷により増大した (図 4)。Kupffer 細胞の表面における CD11b 陽性細胞率は WT に比して *p62* KO rest で増加したが、*p62* KO exe では抑制された。CD206 陽性細胞率は群間で差を認めなかった (図 4)。TLR4 陽性細胞率は WT に比して *p62* KO rest において増加し、*p62* KO exe においては低値を示した (図 4)。Adiponectin は *p62* KO rest と *p62* KO exe の両方で低値を示した。一方、DHEA は WT に比して *p62* rest で低値を示したが *p62* KO exe で増加した。過食肥満マウスにおける中強度走運動の継続は減弱した Kupffer 細胞の異物貪食能の回復と形質変化を誘導した。その背景には DHEA の関与が示唆された。本結果は継続的走運動が NAFLD の病態改善に有用であることの分子メカニズムの一つであると考えられた。

(2) 継続的走運動の前後の血中乳酸値の測定より、今回の走運動は低-中強度運動であることを確認した。Ex 群では、Rest 群と比較して体重・皮下脂肪量の増加が抑制され、肝腫大が有意に改善した (図 5)。内臓脂肪量、骨格筋量は差が認められなかった。SAF score において、肝脂肪化に差は認められず (Ex 群 2.3 ± 0.2 , Rest 群 2.7 ± 0.2)、炎症 (Ex 群 0.8 ± 0.2 , Rest 群 1.6 ± 0.2 , $P < 0.05$) および線維化 (Ex 群 0.3 ± 0.2 , Rest 群 1.4 ± 0.3 , $P < 0.05$) の改善が認められた (図 6)。運動による *Tnfa*, *IL-1 β* , *Tgfb1*, *$\alpha 1$ procollagen*, *α Sma* の肝発現レベルに差はなかった。門脈血 LPS 濃度は Rest 群で上昇し、Ex 群で低下傾向を示した (Rest 群 85.8 ± 26.4 EU/ml, Ex 群 50.0 ± 11.9 EU/ml, $P = 0.07$)。また、末梢

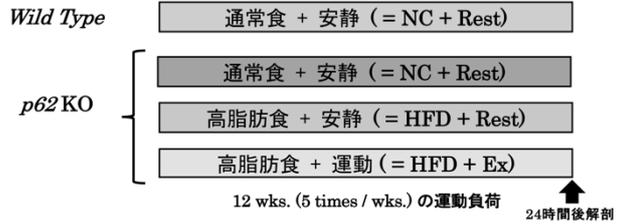


図 1 継続的走運動のプロトコール

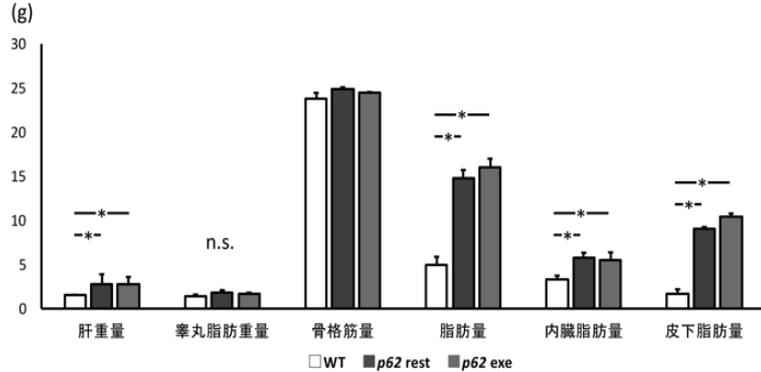


図 2 継続的走運動による体組成変化 (n = 6-7; * $P < 0.05$)

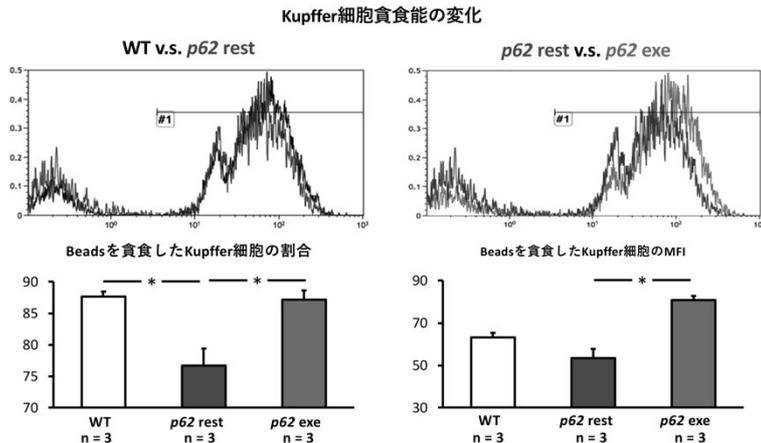


図 3 継続的走運動による Kupffer 細胞機能の変化 (n = 6-7; * $P < 0.05$)

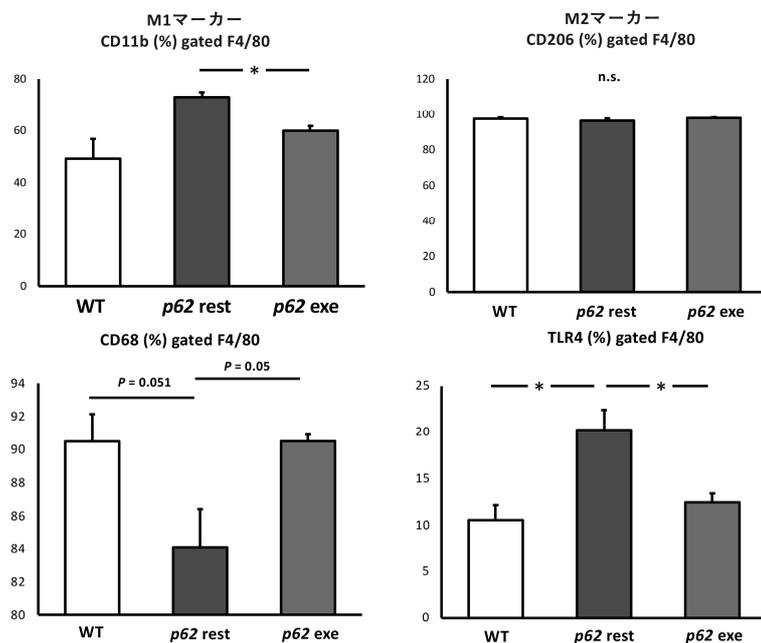


図 4 継続的走運動による Kupffer 細胞の形質変化 (n = 6-8; * $P < 0.05$)

血においても LPS は低下傾向を示した。継続的走運動は、高脂肪食摂餌 *p62* KO の脂肪性肝炎，特に炎症と線維化の病態を改善した。継続的走運動は腸内環境の変化や Kupffer 細胞機能の改善 (Sci Rep 2017) を介して，代謝性 LPS 血症による肝への炎症性障害の軽減により，脂肪性肝炎を改善させた可能性が示唆された。

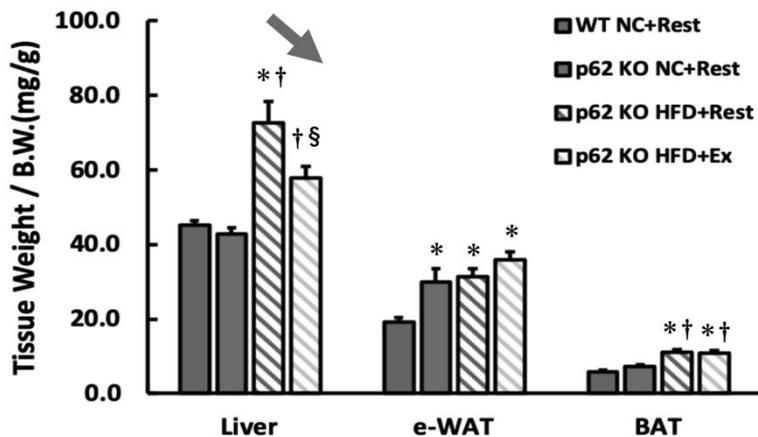


図 5 継続的走運動による体組成変化 (n = 10-12, Mean ± SE; **P* < 0.05 vs. WT NC + Rest; †*P* < 0.05 vs. *p62* KO NC + Rest; §*P* < 0.05 vs. *p62* KO HFD + Rest)

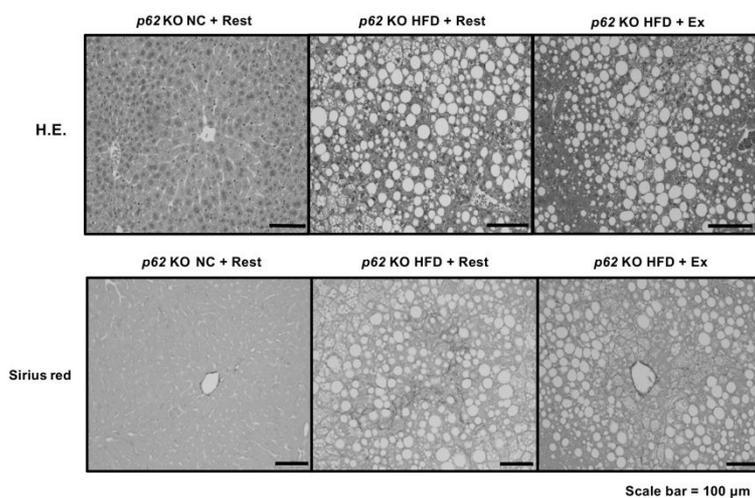


図 6 継続的走運動による肝病理組織の変化

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 7件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Shida T, Oshida N, Oh S, Okada K, Shoda J	4. 巻 12
2. 論文標題 Progressive reduction in skeletal muscle mass to visceral fat area ratio is associated with a worsening of the hepatic conditions of non-alcoholic fatty liver disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetes Metab Syndr Obes	6. 最初と最後の頁 495-503
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 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 該当する
1. 著者名 Oh S, Oshida N, Someya N, Maruyama T, Isobe T, Okamoto Y, Kim T, Shoda J	4. 巻 7
2. 論文標題 Whole body vibration for patients with nonalcoholic fatty liver disease: a 6-month prospective study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Physiol Reps	6. 最初と最後の頁 e14062 (1-12)
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 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 該当する
1. 著者名 Yamashita-Kashima Y, Yoshimura Y, Fujimura T, Shu S, Yanagisawa M, Yorozu K, Furugaki K, Higuchi R, Shoda J, Harada N	4. 巻 83
2. 論文標題 Molecular targeting of HER2-overexpressing biliary tract cancer cells with trastuzumab emtansine, an antibody-cytotoxic drug conjugate.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Chemo Pharmacol	6. 最初と最後の頁 659-670
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 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 該当する
1. 著者名 Oh S, Han G, Kim B, Shoda J	4. 巻 2
2. 論文標題 Regular Exercise as a Secondary Practical Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Exercise Medicine	6. 最初と最後の頁 4 (1-11)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.26644/em	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 Akiyama K, Warabi E, Okada K, Shoda J	4. 巻 67
2. 論文標題 Deletion of both p62 and Nrf2 spontaneously leads to development of nonalcoholic steatohepatitis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Experimental Animals	6. 最初と最後の頁 201-218
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 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 Omori T, Uchida F, Oh S, So R, Tsujimoto T, Yanagawa T, Sakai S, Shoda J, Tanaka K, Bukawa H	4. 巻 14
2. 論文標題 Exercise habitation is effective for improvement of periodontal disease status: a prospective intervention study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ther Clin Risk Manag	6. 最初と最後の頁 565-574
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 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 Shida T, Akiyama K, Oh S, Sawai A, Isobe T, Okamoto Y, Ishige K, Mizokami Y, Yamagata K, Onizawa K, Tanaka H, Iijima H, Shoda J	4. 巻 53
2. 論文標題 Skeletal muscle mass to visceral fat area ratio is an important determinant affecting pathophysiology of NAFLD.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 535-547
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 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 Komine S, Akiyama K, Warabi E, Oh S, Kuga K, Ishige K, Togashi S, Yanagawa T, Shoda J	4. 巻 7
2. 論文標題 Exercise training enhances in vivo clearance of endotoxin and attenuates inflammatory responses by potentiating Kupffer cell phagocytosis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 11977
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-12358-8	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 該当する

1. 著者名 Oh S, Komine S, Warabi E, Horie M, Akiyama K, Ishii A, Miwa Y, Iwawaki T, Yamamoto M, Shoda J	4. 巻 7
2. 論文標題 Sulforaphane, a nuclear factor (erythroid derived 2)-like 2 activator remarkably increases exercise endurance capability through redox-modulation of skeletal muscles in mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 12902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-12926-y	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 該当する

1. 著者名 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	4. 巻 83
2. 論文標題 Corrigendum to "p62 modulates the intrinsic signaling of UVB-induced apoptosis."	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci	6. 最初と最後の頁 259-260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci	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 Omori S, Uchida F, Oh S, So R, Tsujimoto T, Yanagawa T, Sakai S, Shoda J, Tanaka K, Bukawa H	4. 巻 14
2. 論文標題 Exercise habituation is effective for improvement of periodontal disease status: a prospective intervention study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ther Clin Risk Manag	6. 最初と最後の頁 565-574
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/TCRM.S153397	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 該当する

1. 著者名 Ishii T, Warabi E, Mann GE	4. 巻 133
2. 論文標題 Circadian control of p75 neurotrophin receptor leads to alternate activation of Nrf2 and c-Rel to reset energy metabolism in astrocytes via brain-derived neurotrophic factor.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Free Radic Biol Med	6. 最初と最後の頁 169-178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed	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 該当する

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 岡田浩介, 志田隆史, 正田純一
2. 発表標題 骨格筋減少と内臓脂肪増加による体組成異常は非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) を悪化させる.
3. 学会等名 第104回消化器病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 押田夏海, 野田彩佳, 志田隆史, 磯辺智範, 岡本嘉一, 正田純一
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝疾患における骨格筋組成の異常.
3. 学会等名 第8回肥満と消化器疾患研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田浩介, 志田隆史, 正田純一
2. 発表標題 骨格筋減少と内臓脂肪増加の体組成異常は非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) を悪化進展させる.
3. 学会等名 第54回肝臓学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 志田隆史, 岡田浩介, 秋山健太郎, 押田夏海, 正田純一
2. 発表標題 体組成異常の変動が非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の肝病態に及ぼす影響について.
3. 学会等名 第54回肝臓学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 正田純一
2. 発表標題 胆嚢癌のリスクファクターは何か？
3. 学会等名 第54回日本胆道学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 押田夏海，志田隆史，磯辺智範，岡本嘉一，上牧 隆，正田純一
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）における骨格筋の異常 - 超音波を用いた解析と評価.
3. 学会等名 第30回関東甲信越地方会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 押田夏海，志田隆史，小峰昇一，岡田浩介，鈴木英雄，正田純一
2. 発表標題 慢性肝疾患における筋損傷マーカー-Titin N-fragmentの尿中測定とその臨床的意義.
3. 学会等名 第42回肝臓学会東部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 押田夏海，志田隆史，磯辺智範，岡本嘉一，上牧 隆，正田純一.
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）における骨格筋組成の異常 - 超音波画像診断装置を用いた解析.
3. 学会等名 第42回肝臓学会東部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 呉 世昶, 正田純一
2. 発表標題 NAFLDの運動療法による病態改善効果とヘパトカイン, マイオカイン, アディポカインの変動.
3. 学会等名 第42回肝臓学会東部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小峰昇一, 岡田浩介, 藤 栄治, 正田純一
2. 発表標題 過食肥満マウスにおける継続的走運動はKupffer細胞の異物貪食能の増大と形質変化を誘導する.
3. 学会等名 第42回肝臓学会東部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小峰昇一, 秋山健太郎, 藤 栄治, 正田純一
2. 発表標題 継続的運動はDHEA産生増加を介してKupffer細胞(KC)貪食能の向上によるLPSに対する生体クリアランス増大と炎症応答の低下を誘導する.
3. 学会等名 第21回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小峰昇一, 呉世昶, 藤 栄治, 正田純一
2. 発表標題 スルフォラファンによる転写因子Nrf2の賦活化が運動耐容能に与える影響.
3. 学会等名 第44回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Junichi Shoda
2. 発表標題 Post Graduate Course 4 Biliary Update of Gallstones
3. 学会等名 6th A-PHPBA / 29th JSHPBPS (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 正田純一
2. 発表標題 運動は酸化ストレス応答を不活化して脂肪肝の肝病態を改善する.
3. 学会等名 第70回日本酸化ストレス学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計9件

1. 著者名 正田純一	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 455
3. 書名 消化器疾患診断・治療指針 (胆石の形成機序)	

1. 著者名 正田純一	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 335
3. 書名 膵・胆道疾患診療の最前線 (胆石の形成機序)	

1. 著者名 正田純一	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本消化器病学会	5. 総ページ数 34
3. 書名 肥満と消化器疾患 消化器疾患のための栄養療法の手引き (胆石)	

1. 著者名 正田純一	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学図書出版	5. 総ページ数 83
3. 書名 胆と膵 (コレステロール胆石とウルソデオキシコール酸)	

1. 著者名 正田純一	4. 発行年 2019年
2. 出版社 ライフメディコム	5. 総ページ数 105
3. 書名 カレントセラピー (NAFLD/NASHの運動療法)	

1. 著者名 正田純一	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医学図書出版	5. 総ページ数 89
3. 書名 胆と膵 (性差による臨床像の差違 胆石症)	

1. 著者名 正田純一	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 355
3. 書名 消化器疾患の臨床 膵・胆道疾患診療の最前線	

1. 著者名 磯辺智範, 小林大輔	4. 発行年 2017年
2. 出版社 一般社団法人 日本医療機器学会	5. 総ページ数 8
3. 書名 3. 放射線療法 医療機器安全実践必携ガイド 臨床医学編	

1. 著者名 磯辺智範, 富田哲也	4. 発行年 2017年
2. 出版社 一般社団法人 日本医療機器学会	5. 総ページ数 8
3. 書名 4. IVR 医療機器安全実践必携ガイド 臨床医学編	

〔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	柳川 徹 (Yanagawa Toru) (10312852)	筑波大学・医学医療系・教授 (12102)	
研究分担者	呉 世昶 (Oh Sechang) (10789639)	筑波大学・医学医療系・研究員 (12102)	

6. 研究組織（つづき）

	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	磯辺 智範 (Isobe Tomonori) (70383643)	筑波大学・医学医療系・教授 (12102)	
研究分担者	蕨 栄治 (Warabi Eiji) (70396612)	筑波大学・医学医療系・講師 (12102)	
研究分担者	岡田 浩介 (Okada Kosuke) (80757526)	筑波大学・附属病院・病院講師 (12102)	