

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07924

研究課題名（和文）肝星細胞分泌因子に着目した、肥満関連肝がんの病態機序の解明と、新たな治療法の開発

研究課題名（英文）Elucidation of the pathological mechanism of obesity-related liver cancer and development of the new treatment methods, focusing on secretory factors from hepatic stellate cells

研究代表者

富田 謙吾 (Tomita, Kengo)

防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・病院 内科・准教授

研究者番号：50317129

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）：非アルコール性脂肪肝炎（nonalcoholic steatohepatitis: NASH）患者では、肝星細胞特異的にlipoprotein lipase (LPL)分泌の増強を認めた。NASHに伴う血清肥満関連因子の上昇が肝星細胞でのLPL分泌を促進させていた。LPLは血清リポ蛋白質から肝星細胞へのコレステロール取り込みを増強させ、肝星細胞中の遊離コレステロール蓄積を促進し、その結果TLR4シグナル増強を介して肝星細胞が活性化し、NASH肝線維化が進展する病態機序が明らかとなった。肥満関連肝がん病態への関与も示唆される成果である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NASHの患者数は本邦で300万人にも達するとされているものの、未だ確立された治療法が存在しない。本研究により、肝星細胞由来の分泌因子LPLがNASH肝線維化を進展させることが明らかとなった。今後LPLを標的とすることにより、患者数の多いNASHおよびそれに伴う肥満関連肝がんの新たな治療法を確立できる可能性が高く、本研究の学術的・社会的意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：In patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH), increased secretion of lipoprotein lipase (LPL) was observed specifically in hepatic stellate cells (HSCs). The increase in serum obesity-related factors, associated with NASH, promoted LPL secretion in HSCs. LPL enhanced cholesterol uptake from serum lipoproteins into HSCs and promoted free cholesterol accumulation in HSCs, resulting in activation of HSCs via TLR4 signal enhancement and progression of liver fibrosis in NASH. These results also suggest that LPL could be involved in the pathophysiology of obesity-related liver cancer.

研究分野：脂肪肝炎、肝がん

キーワード：非アルコール性脂肪肝炎 肝臓がん 肝線維化 肝星細胞 lipoprotein lipase

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号 : 82406

研究種目 : 基盤研究(C)

研究期間 : 2018 ~ 2020

課題番号 : 18K07924

研究課題名(和文) 肝星細胞分泌因子に着目した、肥満関連肝がんの病態機序の解明と、新たな治療法の開発

研究課題名(英文) Elucidation of the pathological mechanism of obesity-related liver cancer and development of the new treatment methods, focusing on secretory factors from hepatic stellate cells

研究代表者 富田 謙吾
(Tomita, Kengo)

防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設・病院 内科・准教授

研究者番号 : 50317129

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):

非アルコール性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis: NASH)患者では、肝星細胞特異的に lipoprotein lipase (LPL)分泌の増強を認めた。NASHに伴う血清肥満関連因子の上昇が肝星細胞でのLPL分泌を促進させていた。LPLは血清リポ蛋白質から肝星細胞へのコレステロール取り込みを増強させ、肝星細胞中の遊離コレステロール蓄積を促進し、その結果TLR4シグナル増強を介して肝星細胞が活性化し、NASH肝線維化が進展する病態機序が明らかとなった。肥満関連肝がん病態への関与も示唆される成果である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NASHの患者数は本邦で300万人にも達するとされているものの、未だ確立された治療法が存在しない。本研究により、肝星細胞由来の分泌因子LPLがNASH肝線維化を進展させることが明らかとなった。今後LPLを標的とすることにより、患者数の多いNASHおよびそれに伴う肥満関連肝がんの新たな治療法を確立できる可能性が高く、本研究成果の学術的・社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文):

In patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH), increased secretion of lipoprotein lipase (LPL) was observed specifically in hepatic stellate cells (HSCs). The increase in serum obesity-related factors, associated with NASH, promoted LPL secretion in HSCs. LPL enhanced cholesterol uptake from serum lipoproteins into HSCs and promoted free cholesterol accumulation in HSCs, resulting in activation of HSCs via TLR4 signal enhancement and progression of liver fibrosis in NASH. These results also suggest that LPL could be involved in the pathophysiology of obesity-related liver cancer.

研究分野 : 脂肪肝炎、肝臓がん

キーワード : 非アルコール性脂肪肝炎、肝臓がん、肝線維化、肝星細胞、lipoprotein lipase

1. 研究開始当初の背景

非アルコール性脂肪肝炎(Nonalcoholic steatohepatitis: NASH)はメタボリックシンドロームの肝臓での表現形と考えられている。肥満人口の増加に伴い増加の一途にあるNASHは、一部が肝硬変まで進展する進行性の疾患であり肝癌も引き起こすため、治療法の確立は緊急課題で

ある。NASHはその多くが肥満・インスリン抵抗性・高血圧・脂質異常症を背景因子に有し、また加齢により増悪する。我々はそれらの背景因子を切り口に、発症メカニズムの解明および治療法の確立にいち早く取り組み、NASH病態機序のいくつかを解明してきた。

近年の大規模臨床研究により、コレステロール多量摂取は、肝臓線維化進展・肝臓発癌のリスクを高めることが明らかとなった。我々はNASH背景因子の1つとしてその点に着目し、食事由来のコレステロールが肝臓構成細胞の1つである肝星細胞に遊離コレステロールとして蓄積し、TLR4シグナルの増強を介して肝星細胞のTGF β 感受性を増強し、肝臓線維化を増悪させることを明らかにした (*Gastroenterology* 2012; 142: 152-164.)。細胞内でコレステロールは、遊離コレステロールまたはコレステロールエステルの形で存在するが、我々は細胞内のコレステロールエステル蓄積ではなく、遊離コレステロール蓄積が肝星細胞のTGF β に対する感受性の規定因子の1つであることを明らかにした。通常、細胞内のコレステロール量は転写因子SREBP2によるfeedback機構により厳密に調節されている。しかしながら、肝星細胞が活性化される過程でそれらの調節機構が破綻し、さらにSREBP2及びmiR-33a発現の増強が起こり、細胞内の遊離コレステロール蓄積は肝星細胞活性化に伴い増加した。遊離コレステロール蓄積増加は、肝星細胞のTGF β 感受性増強を介して肝星細胞を活性化させ、更に遊離コレステロール蓄積が増強するという肝星細胞活性化のvicious cycleを形成することが明らかとなった (*Hepatology* 2014; 59: 154-169.)。このように細胞内遊離コレステロール蓄積は、細胞外コレステロールレベルとは独立した形で、肝星細胞活性化の調節因子としての側面を有する。実際に、肝星細胞における主要な遊離コレステロール代謝酵素であるACAT1が、肝臓線維化進展の重要な規定因子であることを我々は明らかにした (*J Hepatol* 2014; 61: 98-106.)。

肝星細胞は、肝臓病進展のみならず肝発癌微少環境形成に重要な役割を果たすが、上記の通り細胞内遊離コレステロール蓄積は、細胞外コレステロールレベルとは独立した形で、肝星細胞性状変化を引き起こしそれらの病態を修飾する。血清コレステロールレベルは、NASH進展・肝発癌と相関を呈するものの、虚血性心疾患等に比べるとその相関は弱い。我々の検討も含むこれまでの報告により、血清でなく細胞内コレステロール蓄積が肝臓病・肝臓癌進展に影響を及ぼす事が解明されておりその理由と考えられる。肝星細胞中の遊離コレステロール蓄積は、肝細胞中のそれに比して血清コレステロール値との相関が少なく、それらを取り巻く微少環境や細胞自体の状態に大きく影響を受ける。

2. 研究の目的

コレステロール多量摂取は肝臓病の線維化進展・発癌リスクを高めるが、我々は肝星細胞内遊離コレステロール蓄積が細胞外コレステロールレベルと独立して細胞性状変化を引き起こし、その変化がまた遊離コレステロール蓄積に影響を与え、肝臓病病態が修飾される機序を解明してきた。肝星細胞内遊離コレステロール蓄積とそれに伴う肝星細胞の性状変化が、NASH・肝線維化進展・肝臓癌の病態機序に主要な役割を果たすことが想定される。

Lipoprotein lipase (LPL) は血清脂質を組織に取り込ませる上で中心的な役割を呈する酵素である。LPLは主に、脂肪組織、心臓、骨格筋の実質細胞で産生され、血清リポタンパク質からトリグリセリドを加水分解し、産生された遊離脂肪酸を各々の組織へ取り込ませる。さらにLPLは、リポタンパク質とリポタンパク質受容体との結合を促進するブリッジ機能も有する。成体肝臓ではLPLの発現はほとんど認められないが、我々は、NASH肝臓で、肝星細胞特異的にLPL発現が増加することを見出した。そこで、肝星細胞分泌タンパク質であるLPLが、NASH・肝線維化・

肝臓がんの病態機序に果たす役割を解明し、新たな治療法を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

肝星細胞特異的に LPL を欠損した Lpl^{HSC-KO} マウスを作成した。 Lpl^{HSC-KO} マウスと、そのコントロールである $Lpl^{f/f}$ マウスに、高脂肪・高コレステロール食を 24 週間摂食させ、NASH モデルを作成した。肝臓病態の変化を組織学的・血清学的に評価し、また肝星細胞を分離し、遊離コレステロール蓄積レベル・TLR4 シグナルの解析を施行した。TLR4 欠損マウスと Lpl^{HSC-KO} マウス、 $Lpl^{f/f}$ マウスとを用いて、TLR4-KO・ Lpl^{HSC-KO} マウス、TLR4-KO・ $Lpl^{f/f}$ マウスとを作成し、同様に高脂肪・高コレステロール食を 24 週間摂食させ、NASH モデルを作成し病態解析を施行した。 ^{14}C 標識したリポタンパク質の静注実験を施行し、肝星細胞での LPL によるリポタンパク質取り込み機序の詳細な検討も施行した。

さらに、 $Lpl^{f/f}$ マウスと Lpl^{HSC-KO} マウスとを、肝臓癌モデルに供することにより（生後 14 日で DEN を投与。その後生後 6 週目より高脂肪食投与にて 36 週齢まで）、肝臓癌病態機序における、肝星細胞由来の LPL の影響について検討する。

4. 研究成果

NASH 患者肝臓において、肝星細胞特異的に LPL 発現が有意に増加していた。NASH 患者では遊離脂肪酸、IL-6 や leptin といった肥満関連因子の血中濃度が増加するが、それに相関する形で肝星細胞の LPL 分泌が増加した。それらの肥満関連因子は Stat3 の活性化を介して肝星細胞の LPL 分泌を亢進させていた。

NASH モデルにおいて、 Lpl^{HSC-KO} マウスでは $Lpl^{f/f}$ マウスに比べ、NASH 肝線維化の進展が有意に抑制されていた。その酵素活性を介さない作用として、LPL はリポ蛋白質から肝星細胞へのコレステロール取り込みの促進に大きく寄与していた。そして、LPL 分泌促進により肝星細胞中の遊離コレステロール蓄積が増強することにより、肝星細胞の TLR4 シグナルの増強を介して、肝星細胞活性化が促進し、NASH 肝線維化が進展する病態機序が明らかとなった。

このように、NASH 肝線維化進展には、病態進展に伴い肝星細胞特異的に分泌が亢進する LPL が重要な役割を果たしていることが解明された。さらに肥満関連肝臓癌モデルを用いて、肝星細胞由来 LPL が病態に果たす役割の解明を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 22 件)

〔学会発表〕(計 11 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔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) 研究分担者
なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22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 Wada Akinori, Higashiyama Masaaki, Kurihara Chie, Ito Suguru, Tanemoto Rina, Mizoguchi Akinori, Nishii Shin, Inaba Kenichi, Sugihara Nao, Hanawa Yoshinori, Horiuchi Kazuki, Shibuya Naoki, Akiyama Misaki, Okada Yoshikiyo, Watanabe Chikako, Komoto Shunsuke, Tomita Kengo, Takei Fumie, Hokari Ryota	4. 巻 -
2. 論文標題 Protective Effect of Luminal Uric Acid Against Indomethacin-Induced Enteropathy: Role of Antioxidant Effect and Gut Microbiota	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Digestive Diseases and Sciences	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) 10.1007/s10620-021-06848-z	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 Shibuya N, Higashiyama M, Akita Y, Shirakabe K, Ito S, Nishii S, Mizoguchi A, Inaba K, Tanemoto R, Sugihara N, Hanawa Y, Wada A, Horiuchi K, Yoshikawa K, Kurihara C, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Saruta M, Hokari R	4. 巻 -
2. 論文標題 Deoxycholic acid enhancement of lymphocyte migration through direct interaction with the intestinal vascular endothelium	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	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) 10.1111/jgh.15509	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 Horiuchi Kazuki, Higashiyama Masaaki, Kurihara Chie, Matsumura Kouji, Tanemoto Rina, Ito Suguru, Mizoguchi Akinori, Nishii Shin, Wada Akinori, Inaba Kenichi, Sugihara Nao, Hanawa Yoshinori, Shibuya Naoki, Okada Yoshikiyo, Watanabe Chikako, Komoto Shunsuke, Tomita Kengo, Hokari Ryota	4. 巻 -
2. 論文標題 Intestinal inflammations increase efflux of innate lymphoid cells from the intestinal mucosa to the mesenteric lymph nodes through lymph collecting ducts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microcirculation	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) 10.1111/micc.12694	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 Suyama Yohsuke, Tomita Kengo, Soga Shigeyoshi, Kuwamura Hiroshi, Murakami Wakana, Hokari Ryota, Shinmoto Hiroshi	4. 巻 8
2. 論文標題 T1 magnetic resonance imaging value as a potential marker to assess the severity of liver fibrosis: A pilot study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Radiology Open	6. 最初と最後の頁 100321 ~ 100321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejro.2021.100321	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 Teratani T, Tomita K, Wada A, Sugihara N, Higashiyama M, Inaba K, Horiuchi K, Hanawa Y, Nishii S, Mizoguchi A, Tanemoto R, Ito S, Okada Y, Kurihara C, Akita Y, Narimatsu K, Watanabe C, Komoto S, Oike Y, Miura S, Hokari R, Kanai	4. 巻 51
2. 論文標題 Angiopoietin like protein 4 deficiency augments liver fibrosis in liver diseases such as nonalcoholic steatohepatitis in mice through enhanced free cholesterol accumulation in hepatic stellate cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 580 ~ 592
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13603	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 Teratani Toshiaki, Tomita Kengo, Toma-Fukai Sachiko, Nakamura Yutaro, Itoh Toshimasa, Shimizu Hikaru, Shiraishi Yasunaga, Sugihara Nao, Higashiyama Masaaki, Shimizu Takahiko, Inoue Ikuo, Takenaka Yasuhiro, Hokari Ryota, Adachi Takeshi, Shimizu Toshiyuki, Miura Soichiro, Kanai Takanori	4. 巻 156
2. 論文標題 Redox-dependent PPAR /Tnpo1 complex formation enhances PPAR nuclear localization and signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Free Radical Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 45 ~ 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2020.06.005	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 Suyama Yohsuke, Yamada Kentaro, Tsuda Masaki, Tomita Kengo, Shinmoto Hiroshi	4. 巻 31
2. 論文標題 Repeat Balloon-Occluded Retrograde Transvenous Obliteration for Recurrent Gastric Varices via the Left Inferior Phrenic Vein	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Vascular and Interventional Radiology	6. 最初と最後の頁 1914 ~ 1916.e1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jvir.2020.06.022	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 Yokoyama Akira, Taniki Nobuhito, Nakamoto Nobuhiro, Tomita Kengo, Hara Sachiko, Mizukami Takeshi, Maruyama Katsuya, Yokoyama Tetsuji	4. 巻 50
2. 論文標題 Associations among liver disease, serum lipid profile, body mass index, ketonuria, meal skipping, and the alcohol dehydrogenase 1B and aldehyde dehydrogenase 2 genotypes in Japanese men with alcohol dependence	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 565 ~ 577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13475	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 Sumida Y, Yoneda M, Toyoda H, Yasuda S, Tada T, Hayashi H, Nishigaki Y, Suzuki Y, Naiki T, Morishita A, Tobita H, Sato S, Kawabe N, Fukunishi S, Ikegami T, Kessoku T, Ogaqa Y, Honda Y, Nakahara T, Munekage K, Ochi T, Sawada K, Takahashi A, Arai T, Kogiso T, Kimoto S, Tomita K, et al.	4. 巻 21
2. 論文標題 Common Drug Pipelines for the Treatment of Diabetic Nephropathy and Hepatopathy: Can We Kill Two Birds with One Stone?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4939 ~ 4939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21144939	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 Furuhashi Hirotaka, Higashiyama Masaaki, Okada Yoshikiyo, Kurihara Chie, Wada Akinori, Horiuchi Kazuki, Hanawa Yoshinori, Mizoguchi Akinori, Nishii Shin, Inaba Kenichi, Sugihara Nao, Watanabe Chikako, Komoto Shunsuke, Tomita Kengo, Miura Soichiro, Hokari Ryota	4. 巻 35
2. 論文標題 Dietary emulsifier polysorbate 80 induced small intestinal vulnerability to indomethacin induced lesions via dysbiosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 110 ~ 117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14808	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 Teratani T, Tomita K, Furuhashi H, Sugihara N, Higashiyama M, Nishikawa M, Irie R, Takajo T, Wada A, Horiuchi K, Inaba K, Hanawa Y, Shibuya N, Okada Y, Kurihara C, Nishii S, Mizoguchi A, Hozumi H, Watanabe C, Komoto S, Nagao S, Yamamoto J, Miura S, Hokari R, Kanai T.	4. 巻 3
2. 論文標題 Lipoprotein Lipase Up-regulation in Hepatic Stellate Cells Exacerbates Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis in Mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatol Commun.	6. 最初と最後の頁 1098-1112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1383.	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 Higashiyama M, Tomita K, Sugihara N, Nakashima H, Furuhashi H, Nishikawa M, Inaba K, Wada A, Horiuchi K, Hanawa Y, Shibuya N, Kurihara C, Okada Y, Nishii S, Mizoguchi A, Hozumi H, Watanabe C, Komoto S, Yamamoto J, Seki S, Miura S, Hokari R.	4. 巻 49
2. 論文標題 Chitinase 3-like 1 deficiency ameliorates liver fibrosis by promoting hepatic macrophage apoptosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatol Res.	6. 最初と最後の頁 1316-1328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13396.	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 Takajo T, Tomita K, Tsuchihashi H, Enomoto S, Tanichi M, Toda H, Okada Y, Furuhashi H, Sugihara N, Wada A, Horiuchi K, Inaba K, Hanawa Y, Shibuya N, Shirakabe K, Higashiyama M, Kurihara C, Watanabe C, Komoto S, Nagao S, Kimura K, Miura S, Shimizu K, Hokari R.	4. 巻 13
2. 論文標題 Depression Promotes the Onset of Irritable Bowel Syndrome Through Unique Dysbiosis in Rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gut Liver .	6. 最初と最後の頁 325-332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5009/gnl18296.	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 Hanawa Y, Higashiyama M, Horiuchi K, Ayaki K, Ito S, Mizoguchi A, Nishii S, Wada A, Inaba K, Sugihara N, Furuhashi H, Takajo T, Shirakabe K, Watanabe C, Tomita K, Komoto S, Nagao S, Miura S, Shimazaki H, Takeuchi K, Ueno H, Hokari R	4. 巻 58
2. 論文標題 Crohn's Disease Accompanied with Small Intestinal Extramedullary Plasmacytoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2019 ~ 2023
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.1687-18	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 Maruta K, Watanabe C, Hozumi H, Kurihara C, Furuhashi H, Takajo T, Okada Y, Shirakabe K, Higashiyama M, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Ishizuka T, Miura S, Hokari R.	4. 巻 104
2. 論文標題 Nicotine treatment ameliorates DSS-induced colitis by suppressing MAdCAM-1 expression and leukocyte recruitment.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Leukoc Biol.	6. 最初と最後の頁 1013-1022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/JLB.3A0717-304R.	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 Teratani T, Tomita K, Suzuki T, Furuhashi H, Irie R, Nishikawa M, Yamamoto J, Hibi T, Miura S, Minamino T, Oike Y, Hokari R, Kanai T.	4. 巻 128
2. 論文標題 Aortic carboxypeptidase-like protein, a WNT ligand, exacerbates nonalcoholic steatohepatitis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Clin Invest.	6. 最初と最後の頁 1581-1596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI92863.	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 Furuhashi H, Tomita K, Teratani T, Shimizu M, Nishikawa M, Higashiyama M, Takajo T, Shirakabe K, Maruta K, Okada Y, Kurihara C, Watanabe C, Komoto S, Aosasa S, Nagao S, Yamamoto J, Miura S, Hokari R.	4. 巻 48
2. 論文標題 Vitamin A-coupled liposome system targeting free cholesterol accumulation in hepatic stellate cells offers a beneficial therapeutic strategy for liver fibrosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hepatol Res.	6. 最初と最後の頁 397-407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13040.	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 Ito S, Higashiyama M, Horiuchi K, Mizoguchi A, Soga S, Tanemoto R, Nishii S, Terada H, Wada A, Sugihara N, Hanawa Y, Furuhashi H, Takajo T, Shirakabe K, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Shinozaki M, Nakagawa A, Kubota M, Miyagishima D, Gotoh N, Miura S, Ueno H, Hokari R	4. 巻 58
2. 論文標題 Atypical Clinical Presentation of Crohn's Disease with Superior Mesenteric Vein Obstruction and Protein-losing Enteropathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 369 ~ 374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.1192-18	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 Nishii Shin, Higashiyama Masaaki, Ogata Sho, Komoto Shunsuke, Ito Suguru, Mizoguchi Akinori, Terada Hisato, Furuhashi Hirota, Takajo Takeshi, Shirakabe Kazuhiko, Watanabe Chikako, Tomita Kengo, Nagao Shigeaki, Miura Soichiro, Hokari Ryota	4. 巻 11
2. 論文標題 Human intestinal spirochetosis mimicking ulcerative colitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 145 ~ 149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-017-0807-3	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 Shirakabe Kazuhiko, Higashiyama Masaaki, Furuhashi Hirota, Takajo Takeshi, Maruta Koji, Okada Yoshiaki, Kurihara Chie, Watanabe Chikako, Komoto Shunsuke, Tomita Kengo, Nagao Shigeaki, Miura Soichiro, Saruta Masayuki, Hokari Ryota	4. 巻 33
2. 論文標題 Amelioration of colitis through blocking lymphocytes entry to Peyer's patches by sphingosine-1-phosphate lyase inhibitor	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1608 ~ 1616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14092	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 Okada Yoshikiyo, Tsuzuki Yoshikazu, Takeshi Takajo, Furuhashi Hirotaka, Higashiyama Masaaki, Watanabe Chikako, Shirakabe Kazuhiko, Kurihara Chie, Komoto Shunsuke, Tomita Kengo, Nagao Shigeaki, Miura Soichiro, Hokari Ryota	4. 巻 53
2. 論文標題 Novel probiotics isolated from a Japanese traditional fermented food, Funazushi, attenuates DSS-induced colitis by increasing the induction of high integrin α 8-expressing dendritic cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 407 ~ 418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-017-1362-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 Mizoguchi Akinori, Higashiyama Masaaki, Ikeyama Keisuke, Nishii Shin, Terada Hisato, Furuhashi Hirotaka, Takajo Takeshi, Maruta Koji, Yasutake Yuichi, Shirakabe Kazuhiko, Watanabe Chikako, Tomita Kengo, Komoto Shunsuke, Nagao Shigeaki, Miura Soichiro, Hokari Ryota	4. 巻 57
2. 論文標題 Evaluation by MR Enterocolonography of Lansoprazole-induced Collagenous Colitis Accompanied with Protein-losing Enteropathy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 37 ~ 41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.8993-17	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11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 富田謙吾, 東山正明, 穂苅量太
2. 発表標題 新規NASH治療薬候補分子としての、Angiopietin like protein-4の果たす役割に関する検討
3. 学会等名 第24回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tomita K, Higashiyama M, Sugihara N, Inaba K, Wada A, Horiuchi K, Hanawa Y, Nishii S, Mizoguchi A, Tanemoto R, Ito S, Okada Y, Kurihara C, Akita Y, Narimatsu K, Komoto S, Hokari R
2. 発表標題 Angiopietin-like protein 4 deficiency augments liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis in mice through enhanced free cholesterol accumulation in hepatic stellate cells.
3. 学会等名 The 71st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉原奈央, 富田謙吾, 穂苅量太
2. 発表標題 NAFLD肝癌発症における、肝星細胞由来Aortic carboxypeptidase-like proteinの果たす役割の解明.
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 Nao Sugihara, Kengo Tomita, Hiroataka Furuhashi, Chie Kurihara, Masaaki Higashiyama, Shin Nishii, Yoshikiyo Okada, Kazuki Horiuchi, Akinori Wada, Kenichi Inaba, Yoshinori Hanawa, Akinori Mizoguchi, Naoki Shibuya, Hideaki Hozumi, Chikako Watanabe, Shunsuke Komoto, Soichiro Miura, Ryota Hokari
2. 発表標題 Aortic carboxypeptidase-like protein promotes hepatocellular carcinoma progression in nonalcoholic fatty liver disease in mice by activating canonical Wnt signaling
3. 学会等名 Digestive Disease Week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Higashiyama M, Tomita K, Nakashima H, Furuhashi H, Sugihara N, Kurihara C, Okada Y, Horiuchi K, Wada A, Inaba K, Hanawa Y, Mizoguchi A, Nishii S, Hozumi H, Watanabe C, Komoto S, Hokari R
2. 発表標題 Chitinase 3-like 1 exaggerates liver fibrosis by suppressing apoptosis of hepatic macrophages in mice.
3. 学会等名 Digestive Disease Week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富田謙吾, 東山正明, 穂苅量太
2. 発表標題 CHI3L1 (Chitinase 3-like 1)は、肝臓マクロファージアポトーシス抑制機構を介して肝線維化を進展させる
3. 学会等名 第22回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 富田謙吾、寺谷俊昭、金井隆典
2. 発表標題 新規Wntリガンドである、Aortic carboxypeptidase-like proteinは、非アルコール性脂肪肝炎病態を増悪させる。
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 古橋廣崇, 富田謙吾, 穂苅量太
2. 発表標題 非アルコール性脂肪肝炎では、肝星細胞でのリポ蛋白リパーゼ発現増強が、肝線維化病態を進展させる
3. 学会等名 第22回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 富田謙吾
2. 発表標題 男女共同参画委員会特別企画；未来の肝臓学を支える輝く若手医師のためのキャリアアップ講座
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 Sugihara N, Tomita K, Furuhashi H, Takajo T, Kurihara C, Higashiyama M, Shirakabe K, Okada Y, Horiuchi K, Wada A, Inaba K, Hanawa Y, Watanabe C, Komoto S, Nagao S, Miura S, Hokari R
2. 発表標題 Lipoprotein lipase in hepatic stellate cells exaggerates liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis in mice.
3. 学会等名 Digestive Disease Week 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Higashiyama M, Tomita K, Nakashima H, Furuhashi H, Sugihara N, Takajo T, Kurihara C, Shirakabe K, Okada Y, Horiuchi K, Wada A, Inaba K, Hanawa Y, Watanabe C, Komoto S, Nagao S, Miura S, Hokari R
2. 発表標題 Chitinase 3-like 1 exaggerates liver fibrosis by enhancing intrahepatic accumulation and activation of macrophages in mice
3. 学会等名 Digestive Disease Week 2018 (国際学会)
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