

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08654

研究課題名（和文）NAFLD病態改善作用を持つ新規化合物の探索および特異的バイオマーカーの探索

研究課題名（英文）Search for novel compounds that can ameliorate NAFLD and search for pathology-specific biomarkers

研究代表者

竹村 茂一（TAKEMURA, Shigekazu）

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：00322363

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）：Sアリルグルタチオン(SAG)によるM₁分極抑制を介したNAFLD/NASH病態の進展抑制効果を検討した。同時にM₁の分極に関する生理活性セラミドを病態別に解析することで、NASH/NAFLDの病態増悪に関するセラミド分子種を同定し、新規バイオマーカーとなり得るかを検討した。解析の結果、肝臓におけるセラミド量を定量すると、種々の群間でセラミド総量に差は無いものの、脂肪肝では特定のセラミド分子種の割合が大きく変化することが判明した。またSAG投与により肝細胞内脂肪滴が小型化し、炎症性サイトカインおよび抗炎症性サイトカインが軽減され、線維化マーカーの有意な低下を生ずることを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

低分子化合物であるSAGは、マクロファージの分極制御を介してNAFLDにおける炎症応答を軽減し、筋線維芽細胞の活性化を制御、線維化を改善することによってNAFLD病態を改善する作用を有することが判明した。一方、脂質組成に影響されるセラミドの分子種をNAFLDの病態のバイオマーカーとする可能性が確認されたがその詳細はさらなる検討が必要である。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the effect of S-allyl glutathione (SAG) on the progression of NAFLD/NASH via suppression of macrophage polarization. First, we were able to induce NAFLD by high-fat diet using a rat NAFLD model that is more in line with clinical conditions. As a result of quantitative analysis of ceramide in the liver, there was no difference in the total amount of ceramide between the various groups. On the other hand, the percentage of specific ceramide molecular species was found to be highly variable in NAFLD. Histologically, the fat droplets in the hepatocytes were reduced in size after SAG treatment. At the same time, we confirmed that SAG treatment reduced pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and caused a significant decrease in fibrosis markers.

研究分野：消化器外科学

キーワード：非アルコール性脂肪性肝炎 線維化 アリルシステイン セラミド

1. 研究開始当初の背景

(1) NAFLD の多くは肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧、急激な体重減少や急性飢餓状態などを基盤に発症する。NAFLD は、病態がほぼ進行しない非アルコール性脂肪肝 (NAFL) と NASH に分類される。本邦における NAFLD の罹患率は 1000 万人以上と推定され、そのうち 100~200 万人程度が肝硬変、肝癌へと進展する可能性を有する NASH と推定されている。現在、NAFLD から NASH への進展のメカニズムは解明されていない。また、肝硬変を惹起する肝線維化のトリガーとしては、脂質代謝亢進に伴う酸化ストレスの増大とそれに伴う肝細胞傷害が重要であり、加えて肝再生機転の異常やそれに伴う肝幹細胞の応答、腸内細菌由来の自然免疫系賦活物質の関与が示唆されている。しかしながらこの線維化の進展メカニズムも多様で有り、十分には解明されていない。さらに NAFL と NASH、あるいは NASH における肝線維化の進展過程を鑑別できる確立された臨床検査は無い。AST、ALT、AST/ALT 比、血清フェリチン、ヒアルロン酸、4 型コラーゲン 7S ドメイン、高感度 CRP、HOMA-IR、CK18 フラグメントなどやそれらを組み合わせた診断スコア (Nash test、NAFLC score 等) の有用性が期待されている。更に NASH における線維化進展の鑑別のため NAFLD fibrosis score や FIB4 index が推奨されているが、特異的バイオマーカーも存在しない。NASH と確定診断された症例に対しては、食事、運動療法という生活習慣への介入がなされるが、薬物治療としては、チアゾリジン誘導体、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、ビタミン E 等が推奨されているが、病態に直接立脚した治療薬は確立されていない。

(2) NASH における線維化の進行には線維素を産生する活性化肝星細胞が重要な役割を演じている。今までこの星細胞を標的とした種々の治療法が検討されてきたが、その効果は十分とは言えない。一方、臓器局所のレジデント(クッパー細胞)およびリクルートされた M₁ は生理的ホメオスタシスの調節はもちろんのこと線維産生細胞(肝では星細胞)の活性化関与することが判明した。極論すると NAFL から NASH への病態進行において最も重要な役割を果たしているのは M₁ の活性化である。この M₁ の活性化を制御することで NAFLD/NASH の病態進展を改善できないか？を課題に検討する。

(3) 一方、肝臓に脂肪滴が蓄積するという NAFLD/NASH の病態を鑑みると、蓄積した脂肪が病態進展に関与することが十分に考えられる。セラミドはスフィンゴ脂質の一種でスフィンゴシンと脂肪酸がアミド結合した化合物群の総称である。近年、脂質を含む細胞膜から産生される遊離型セラミド(生理活性セラミド)が細胞伝達物質として分化や増殖、アポトーシスを制御することが判明した。実際、NAFLD/NASH においては細胞膜の脂質構成が変化しており、産生される生理活性セラミドの分子種が病態形成に関与する可能性が示唆される。NASH への進展および線維化の進行に伴い、病態に応じて産生される生理活性セラミドの分子種に変化を認めるため、NASH への進展の病因、ならびに病態把握のための新規のバイオマーカーとなり得るかを解析したい。

2. 研究目的

本研究の目的は、M₁ の活性化を制御することにより NAFLD から NASH への進展ならびに NASH の線維化進展を抑制・治療することが可能かを検討することにある。さらに本研究では、前述の治

療実験に加えて病態進展に伴う生理活性セラミドの分子種を解析することにより、病態特異的バイオマーカーの確立を目指すことである。

3. 研究の方法

動物実験は、大阪市立大学実験動物委員会の承認（承認番号 17028）を受けて実施した。

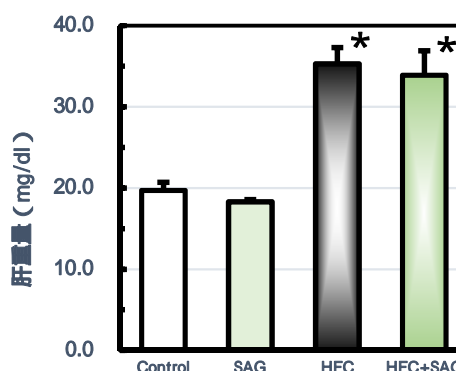
NAFLD モデル動物の作成と SAG の治療効果及び線維化抑制効果の検討。

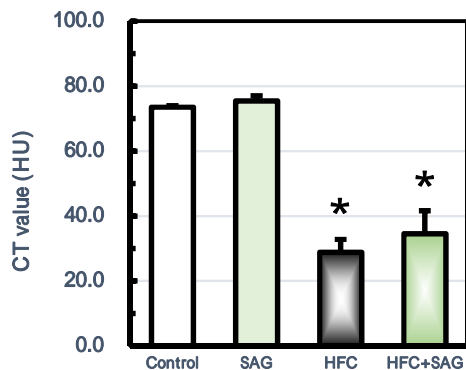
5 週齢の SD 系雄性ラット（日本クレア，東京，日本）を用い Control 群、SAG 群、高脂肪・高コレステロール食（HFC）群、HFC+SAG 群の 4 群（n=3~7）に分けた。Control 群は MF 食（日本クレア，東京，日本）を自由摂取させた。SAG 群および HFC+SAG 群には、SAG を 0.5 g/L の調整した飲水を自由摂取させた（SAG 摂取量は 100mg/kg/day 相当）。HFC 群および HFC+SAG 群には MF 食に対してラードを 20%、コレステロールを 2.5% 混合した固形試料（HFC 食；脂質エネルギー比 40%、オリエンタル酵母，東京，日本）を自由摂食させし、食餌誘発性の NAFLD 病態を惹起させた。摂食開始から 21 週間後に犠牲死させ解析した。

全身麻酔下に肝 CT 値を測定の後、犠牲死させ、血液を採取し、大動脈から生理食塩水で灌流後に肝臓を摘出し、臓器重量を測定、組織の一部を液体窒素に保存、一部組織標本作製した。一般の血液生化学検査に加えて、血漿インスリン濃度を測定した。肝臓は、ホルマリン固定後切片を作製し、組織学的検討に用いた。また、コラーゲン産生細胞である星細胞活性化マーカー（SMA、PDGFR）脂肪滴サイズマーカー（FSP27）および常在マクロファージマーカー（Kupffer 細胞特異的 ED2）の各タンパク質発現量をウエスタンブロット法で解析し、定量的 RT-PCR 法で炎症マーカー（TNF- α ）、抗炎症マーカー（TGF- β 1）、浸潤マクロファージマーカー（ED1）の mRNA 量を内部標準物質 18S rRNA による $\Delta\Delta$ CT 法で解析した。肝および血漿中のセラミドは、FOLCH 法によって抽出した脂質画分を TLC で精製した後、LC-MS/MS を用いた高感度定量でセラミド分子種の同定を行う。

4. 研究成果

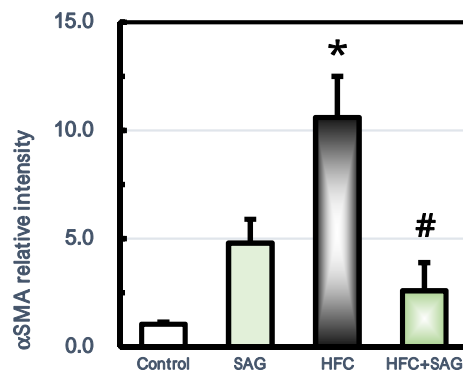
体重は HFC 投与群で 60% 増加したが、SAG 投与により変化無く、血小板数、AST、ALT 値に全群間で有意差は無かった。HOMA-IR 値は対照群と比較して HFC 群では 1.3 倍に増加し、SAG 投与により約 20% 低下した。肝重量は HFC 群で約 80% 増加したが SAG 投与により変化はなかった。肝 CT 値は約 40% 低下（脂肪化）したが、SAG は CT 値に影響しなかった。組織学的に H-E 像でも HFC 群で脂肪滴の蓄積を広範に認めしたが、SAG は脂肪的の占拠範囲



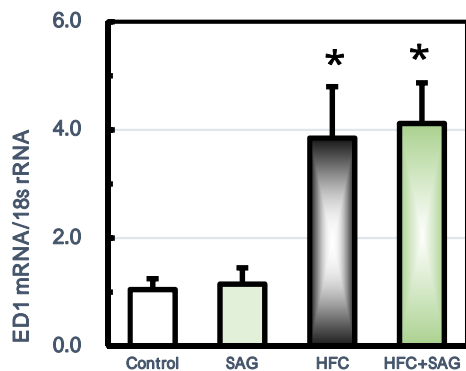


に差は無かった。しかし、脂肪滴自体は縮小する傾向を認めた。脂肪滴サイズマーカーである FSP27 の発現量は対照群と比較して HFC 群で約 40% 増加し、HFC+SAG 群で減少したことより、SAG は脂肪滴形成を抑制することが示唆された。Col1A1 mRNA は HFC 群で約 40% 増加、コラーゲン特異的分子シャペロンである HSP47 も 20% 増加し、SAG 投与により低下傾向を認めた。組織学的にシリウスレッド染色像では HFC 群で線維素の軽度増

加を認めたが、SAG は有意な改善を示さなかった。肝星細胞の活性化を示す SMA は HFC 群で 8 倍に増加したが、HFC+SAG 群で HFC 群の 4 分の 1 に減少しており、PDGFR の遺伝子発現も HFC 群で 50% 増加し、SAG 20% 減少し同様の傾向を示したことより、SAG は何らかの機構で星細胞の活性化を抑制することが判明した。主にマクロファージが産生する TNF- α および TGF- β 1 mRNA は Control 群と比較して HFC 群で TNF- α は 10 倍に、TGF- β 1 は 3 倍に増加し、HFC+SAG 群で TGF- β 1 のみ増加する傾向があったため、SAG は抗炎症に作用する可能性があるかと推察された。



また、Control 群と比較して HFC 群で浸潤 M ϕ を示す ED1 タンパクおよび ED1 mRNA が増加し、肝常在のクッパ-細胞を示す ED2 は HFC 群、HFC+SAG 群共に減少したことより、浸潤マクロファージが増加促進し、クッパ細胞が減少することが判



明した。また汎 M ϕ マーカーである F4/80 陽性細胞は対照群と比較し、HFC 群、HFC+SAG 群で共に 50% 減少したが群間に差は無かった。

本実験モデルにおけるセラミド量は各群間の総量に有意差はなかったが、HFC 群では対照群と比較し、C16、C18、C24:1 など特定のセラミド分子種が増加することが判明した。SAG 投与による影響は有意差を示さず、セラミド分子種は NAFLD の病態進行を反映しない可能性が示唆された。

【結論】 本 NAFLD モデルは、高度の脂肪肝、マクロファージの浸潤、星細胞の活性化がみられ、SAG は星細胞の活性化を抑制した。SAG は星細胞へ直接的でなく、マクロファージを介して星細胞の活性化を抑制することが判明しているが[1]、星細胞活性化抑制因子については、今後詳細を検討する必要がある。また NAFLD の病態進行の指標としてのセラミド総量や分子種は有用でない可能性が示唆された。[1] Takemura S, et al., *Am J Physiol* 314:G150-G163 2018

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Shinkawa H, Tanaka S, Takemura S, Ito T, Aota T, Miyazaki T, Kubo S	4. 巻 -
2. 論文標題 Outcomes of non-B non-C hepatocellular carcinoma with reference to patients with Interferon-Induced hepatitis C virus eradication	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Gastrointestinal Surgery	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/s11605-019-04339-1	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 Shinkawa H, Tanaka S, Takemura S, Amano R, Kimura K, Nishioka T, Ito T, Miyazaki T, Ishihara A, Kubo S	4. 巻 -
2. 論文標題 Short-term administration of prophylactic antibiotics in patients undergoing open and laparoscopic hepatic resection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	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) なし	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 Shinkawa H, Tanaka S, Takemura S, Ishihara T, Yamamoto K, Kubo S	4. 巻 -
2. 論文標題 Tumor Size Drives the Prognosis After Hepatic Resection of Solitary Hepatocellular Carcinoma Without Vascular Invasion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Gastrointestinal Surgery	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/s11605-019-04273-2. [Epub ahead of print]	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 Mimaki Sachiyo, Watanabe Masahiko, Kinoshita Masahiko, Yamashita Riu, Haeno Hiroshi, Takemura Shigekazu, Tanaka Shogo, Marubashi Shigeru, Totsuka Yukari, Shibata Tatsuhiro, Nakagama Hitoshi, Ochiai Atsushi, Nakamori Shoji, Kubo Shoji, Tsuchihara Katsuya	4. 巻 -
2. 論文標題 Multifocal origin of occupational cholangiocarcinoma revealed by comparison of multilesion mutational profiles	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	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) 10.1093/carcin/bgz120	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 Kinoshita Masahiko, Kanazawa Akishige, Kodai Shintaro, Shimizu Sadatoshi, Murata Akihiro, Nishio Kohei, Hamano Genya, Shinkawa Hiroji, Tanaka Shogo, Takemura Shigekazu, Tsukamoto Tadashi, Kubo Shoji	4. 巻 -
2. 論文標題 Difficulty classifications of laparoscopic repeated liver resection in patients with recurrent hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asian Journal of Endoscopic Surgery	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/ases.12746	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 Wada Hiroshi, Eguchi Hidetoshi, Nagano Hiroaki, Kubo Shoji, Nakai Takuya, Kaibori Masaki, Hayashi Michihiro, Takemura Shigekazu, Tanaka Shogo, Nakata Yasuyuki, Matsui Kosuke, Ishizaki Morihiko, Hirokawa Fumitoshi, Komeda Koji, Uchiyama Kazuhisa, Kon Masanori, Doki Yuichiro, Mori Masaki	4. 巻 48
2. 論文標題 Perioperative allogenic blood transfusion is a poor prognostic factor after hepatocellular carcinoma surgery: a multi-center analysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 73 ~ 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-017-1553-3	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 Yamamoto-Oka Hiroko, Mizuguchi Shinjiro, Toda Michihito, Minamiyama Yukiko, Takemura Shigekazu, Shibata Toshihiko, Cepinskas Gediminas, Nishiyama Noritoshi	4. 巻 26
2. 論文標題 Carbon monoxide-releasing molecule, CORM-3, modulates alveolar macrophage M1/M2 phenotype in vitro	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Inflammopharmacology	6. 最初と最後の頁 435 ~ 445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10787-017-0371-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 該当する

1. 著者名 Takemura Shigekazu, Azuma Hideki, Osada-Oka Mayuko, Kubo Shoji, Shibata Toshihiko, Minamiyama Yukiko	4. 巻 314
2. 論文標題 S-allyl-glutathione improves experimental liver fibrosis by regulating Kupffer cell activation in rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology	6. 最初と最後の頁 G150 ~ G163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpgi.00023.2017	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 Yanagimoto Hiroaki, Toyokawa Hideyoshi, Sakai Daisuke, Wada Hiroshi, Sato Sohei, Yamamoto Tomohisa, Nagano Hiroaki, Toyoda Masanori, Ajiki Tetsuo, Satake Hironaga, Tsuji Akihito, Miyamoto Atsushi, Tsujie Masanori, Takemura Shigekazu, Yanagihara Kazuhiro, Ioka Tatsuya	4. 巻 81
2. 論文標題 A phase I study for adjuvant chemotherapy of gemcitabine plus S-1 in patients with biliary tract cancer undergoing curative resection without major hepatectomy (KHB01202)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 461 ~ 468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00280-017-3513-4	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 Motoyama Hiroyuki, Tamori Akihiro, Kubo Shoji, Uchida-Kobayashi Sawako, Takemura Shigekazu, Tanaka Shogo, Ohfuji Satoko, Teranishi Yuga, Kozuka Ritsuzo, Kawamura Etsushi, Hagihara Atsushi, Morikawa Hiroyasu, Enomoto Masaru, Murakami Yoshiki, Kawada Norifumi	4. 巻 13
2. 論文標題 Stagnation of histopathological improvement is a predictor of hepatocellular carcinoma development after hepatitis C virus eradication	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0194163 ~ 0194163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0194163	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 Shinkawa Hiroji, Tanaka Shogo, Takemura Shigekazu, Ito Tokuji, Aota Takanori, Koda Masaki, Miyazaki Toru, Yamamoto Takatsugu, Kubo Shoji	4. 巻 2
2. 論文標題 Obesity and recurrence-free survival in patients with hepatocellular carcinoma after achieving sustained virological response to interferon therapy for chronic hepatitis C	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 319 ~ 326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12183	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 Toda Michihito, Mizuguchi Shinjiro, Minamiyama Yukiko, Yamamoto-Oka Hiroko, Aota Takanori, Kubo Shoji, Nishiyama Noritoshi, Shibata Toshihiko, Takemura Shigekazu	4. 巻 63
2. 論文標題 Pirfenidone suppresses polarization to M2 phenotype macrophages and the fibrogenic activity of rat lung fibroblasts	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 58 ~ 65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbrn.17-111	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 Koda Masaki, Tanaka Shogo, Takemura Shigekazu, Shinkawa Hiroji, Kinoshita Masahiko, Hamano Genya, Ito Tokuji, Kawada Norifumi, Shibata Toshihiko, Kubo Shoji	4. 巻 7
2. 論文標題 Long-Term Prognostic Factors after Hepatic Resection for Hepatitis C Virus-Related Hepatocellular Carcinoma, with a Special Reference to Viral Status	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Liver Cancer	6. 最初と最後の頁 261 ~ 276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000486902	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 Matsuda Tsunemi, Kubo Shoji, Ueno Masaki, Takifuji Katsunari, Yamaue Hiroki, Takemura Shigekazu, Tanaka Shogo, Shinkawa Hiroji, Yamada Koichi, Kakeya Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Operative outcomes after laparoscopic splenectomy with special reference to prophylactic antibiotics	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Asian Journal of Endoscopic Surgery	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/ases.12661	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 Matsui Tatsunobu, Ichikawa Hiroshi, Fujita Tomoka, Takemura Shigekazu, Takagi Tomohisa, Osada-Oka Mayuko, Minamiyama Yukiko	4. 巻 850
2. 論文標題 Histidine and arginine modulate intestinal cell restitution via transforming growth factor- 1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 35 ~ 42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2019.02.006	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 Aota Takanori, Kubo Shoji, Takemura Shigekazu, Tanaka Shogo, Amano Ryosuke, Kimura Kenjiro, Yamazoe Sadaaki, Shinkawa Hiroji, Ohira Go, Shibata Toshihiko, Horiiike Masaki	4. 巻 19
2. 論文標題 Long-term outcomes after biliary diversion operation for pancreaticobiliary maljunction in adult patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 217-223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12239	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 Kinoshita Masahiko, Kanazawa Akishige, Takemura Shigekazu, Tanaka Shogo, Kodai Shintaro, Shinkawa Hiroji, Shimizu Sadatoshi, Murata Akihiro, Nishio Kohei, Hamano Genya, Ito Tokuji, Tsukamoto Tadashi, Kubo Shoji	4. 巻 -
2. 論文標題 Indications for laparoscopic liver resection of mass forming intrahepatic cholangiocarcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asian Journal of Endoscopic Surgery	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/ases.12703	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10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Minamiyama Y, Kobayashi K, Kawatani R, Ichikawa H, Takemura S, Fuhua Y, Inufusa H, Yoshikawa T
2. 発表標題 Exosome-induced oxidative stress and protective effects of antioxidants in rats
3. 学会等名 2019 Sustainable Industrial Processing Summit and Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Minamiyama Y, Takemura S, Mizushima K, Ara T, Ichikawa H, Kubo S
2. 発表標題 S-allyl-glutathione regulates macrophage polarization in rats
3. 学会等名 The Society for Redox Biology and Medicine's 26th Annual Conference(SfRBM 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyamoto H, Takemura S, Tsukioka T, Toda M, Minamiyama Y
2. 発表標題 Development of a new rat model to assess the acute exacerbation of pulmonary fibrosis.
3. 学会等名 The Society for Redox Biology and Medicine's 26th Annual Conference(SfRBM 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Minamiyama Y, Kobayashi K, Kawatani R, Osada-Oka M, Takemura S, Ichikawa H
2. 発表標題 Exposome-induced oxidative stress on both epididymis and hippocampus in rats
3. 学会等名 The 7th International Conference on Food Factors/The 12th International Conference and Exhibition on Nutraceuticals and Functional Foods(ICoFF2019/ISNFF2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinkawa H, Tanaka S, Takemura S, Ito T, Aota T, Koda M, Miyazaki T, Kubo S
2. 発表標題 Clinicopathological features and outcomes in patients with non-B, non-C hepatocellular carcinoma and hepatitis C-related hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 The 30th Meeting of Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinkawa H, Tanaka S, Takemura S, Ito T, Aota T, Koda M, Miyazaki T, Kubo S
2. 発表標題 Survival outcomes of non-B, non-C hepatocellular carcinoma with reference to hepatitis C-related hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 13th IHPBA World Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takemura S
2. 発表標題 Clinical features and surgical treatment outcome in HCC patients with tumor thrombus expanding to inferior vena cava or right atrium
3. 学会等名 The 8th Japan-China Hepato-Pancreato-Biliary Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Iida H, Kaibori M, Hirokawa F, Inoue Y, Ueno M, Matsui K, Ishizaki M, Tanaka S, Takemura S, Nomi T, Hokutou D, Noda T, Eguchi H, Nakai T, Maehira H, Mori H, Tani M, Kubo S
2. 発表標題 New criteria of hepatectomy for multiple hepatocellular carcinoma to be expected for long-term survival Multicenter collaborative research
3. 学会等名 Advances in Liver Surgery-Wakayama Medical University International Symposium in 2019 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹村茂一, 田中肖吾, 新川寛二, 伊藤得路, 江田将樹, 青田尚哲, 宮崎 徹, 久保正二
2. 発表標題 進行肝細胞癌に対する外科切除術後の予後の変遷と集学的治療の影響
3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹村茂一, 南山幸子, 青田尚哲, 戸田道仁, 岡 真優子, 小林慧子, 宮本 光, 久保正二
2. 発表標題 マクロファージ分極制御による臓器線維化治療薬の開発 - ラット肝線維化モデルにおけるS-アリルグルタチオンの効果 -
3. 学会等名 第71回日本酸化ストレス学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 久保正二, 竹村茂一, 田中肖吾, 新川寛二	4. 発行年 2018年
2. 出版社 (株)日本メディカルセンター	5. 総ページ数 6
3. 書名 臨床消化器内科	

1. 著者名 竹村茂一、久保正二	4. 発行年 2019年
2. 出版社 金原出版株式会社	5. 総ページ数 11
3. 書名 手術	

〔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	南山 幸子 (MINAMIYAMA Yukiko) (00362989)	京都府立大学・生命環境科学研究科・教授 (24302)	
研究分担者	久保 正二 (KUBO Shoji) (80221224)	大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授 (24402)	

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
---------	---------