

平成 22 年 5 月 25 日現在

研究種目：基盤研究 (C)  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19590784  
 研究課題名 (和文) マクロファージと肝障害：Toll-like 受容体制御による新規治療の探索  
 研究課題名 (英文)

## 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

研究成果の概要 (和文)：CDAA 食投与 NASH ラット、ガラクトサミン (+LPS) 投与急性肝不全 (AHF) ラットにおいて肝障害の進展に伴い Toll-like receptor 4 (TLR4) が、TNF- $\alpha$  産生が upregulate されること、NASH ラット、Liber 液体飼料投与アルコール性肝障害ラットにおいて TNF- $\alpha$  を抑えるサイトカイン産生調整薬が有効で、AHF ラットには TLR4 阻害薬が有効で救命効果があることを証明した。

研究成果の概要 (英文)：Toll-like receptor 4 (TLR4) was upregulated and TNF- $\alpha$  production was increased with the progression of liver injury in the CDAA-fed nonalcoholic steatohepatitis and galactosamine (GalN)-induced acute hepatic failure in rats. Cytokine regulator was effective to NASH rats and alcohol-fed rats. TLR4 inhibitor was effective to AHF and improved survival of GalN/LPS induced lethal AHF in rats.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	900,000	270,000	1,170,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,600,000	780,000	3,380,000

## 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：Toll-like 受容体, マクロファージ, 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH), 急性肝不全, Kupffer 細胞, TNF- $\alpha$ , エンドトキシン

## 1. 研究開始当初の背景

近年、肥満や糖尿病に関連する非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) が肝硬変、肝癌を誘発する病態として注目されているが、いまだその本態は解明されていない。NASH はアルコール性脂肪肝炎 (ASH) に類似した肝組織像を呈し、共通の原因としてエンドトキシンの関与が推定されているが、NASH での解析は不十分である。NASH 患者の肝組織では Kupffer 細胞の肥大、

凝集が顕著であることが報告されているが、一方で造影超音波検査により Kupffer 細胞の食食能の低下が示唆されている。実験的にはマウスにメチオニンコリン欠乏食を投与すると NASH 様病変が発来するが、TNF 受容体欠損マウスでは脂肪性肝炎や線維化が抑制されることから Kupffer 細胞活性化に伴う TNF- $\alpha$  シグナルの増強が NASH の進展に重要とされている。これらの成績は Kupffer 細胞に由来す

る TNF- $\alpha$  が NASH の進展にかかわることを支持する一方で、Kupffer 細胞の食食能低下とサイトカイン過剰産生という一見相矛盾する機能異常をどう解釈したら良いのかと言う新たな疑問を提起するものでもある。従来より NASH における線維化機序は肝星細胞を中心に論じられており、TGF- $\beta$ 、TIMP-1 などの線維化促進因子を増強する Kupffer 細胞の関与の可能性については十分な研究がなされていない現状にある。

一方、ASH の発症、進行にはエンドトキシン (Et) 血症、各種サイトカインが密接にかかわっている可能性が論じられている。ASH における Kupffer 細胞の食食能低下が古くから報告されており、ASH 病態の根底には生体内のマクロファージ機能異常が存在する可能性がある。われわれはこれまで ASH 病態における Et、Et 結合蛋白、マクロファージ機能について一連の臨床的、実験的研究を行い、重症 ASH では血中での Et 不活化障害と Kupffer 細胞機能低下が脾マクロファージ、肺マクロファージによる Et 処理と過剰な炎症性サイトカイン産生を招き、多臓器不全 (MOF) の誘因になることを指摘してきた。肝臓に限ると、ASH、NASH とともに Kupffer 細胞の食食能低下とサイトカイン、活性酸素の過剰放出という共通の機能異常があり、これが肝細胞のアポトーシス、壊死そして肝線維化に密接にかかわっている可能性がある。

さらに急性肝不全においても Kupffer 細胞活性化とそれに伴う過剰なサイトカイン、ケモカイン産生が発症の引き金となることが指摘されており、進行した肝硬変では重症 ASH と同様に種々の合併症や MOF の発現に Kupffer 細胞機能低下と肝外マクロファージ活性化が関与する可能性がわれわれを初め複数の研究グループから指摘されている。

ところで、近年、Et-誘発シグナル伝達がマクロファージ細胞膜上の CD14 を介する Toll-like レセプター (TLR) 4 の活性化から始まることが明らかにされ、Et に関連する臓器障害の機序について TLR4 の解析から新たな展開がみられてきている。マクロファージ上の TLR ファミリーのパターン認識レセプターは、微生物の侵入に対する最前線の防御機能を果たす自然免疫 (innate immunity) 機構であり、これらレセプターの活性化は感染症コントロールに必要な刺激特異的な遺伝子発現をもたらす。炎症性サイトカイン、ケモカインの産生とそれに続く感染部位への好中球の動員を促す。肝内マクロファージである Kupffer 細胞も例外ではなく、TLR4 シグナルが、肝臓への好中球の動員と炎症性・線維形成性サイトカイン、活性酸素種の産生につな

がる可能性がある。障害肝における TLR4 発現増強は肝切除モデル、阻血再灌流モデル、慢性エタノール投与モデルなどで報告されつつあるが、ASH、NASH、急性肝不全などでは十分な検討が行われておらず、各種肝障害時の Kupffer 細胞機能異常と innate immunity の詳細を研究することは肝障害、線維化、他臓器合併症などの病態解明と新規治療につながりうると考えられる。

## 2. 研究の目的

(1) ラットを用いて NASH、アルコール性肝障害および急性肝不全モデルを作成し、それぞれの病態における肝内 TLR4 発現とサイトカイン産生を検討することにより、innate immunity 異常の病態へのかかわりについて探求する。

(2) NASH 病態では Kupffer 細胞の食食能について検討を加え、Kupffer 細胞機能異常の意義について解析を進める。

(3) TLR4 を制御し、innate immunity を調整することにより NASH、アルコール性肝障害および急性肝不全などの病態を改善させることができるかどうかについて、新規治療薬を用いて検討する。

## 3. 研究の方法

### (1) NASH モデル実験

① F344 ラットに CDAA 食を摂取させ NASH モデルを作成し、1、2、4、8 週時 (各群 n=4) に造影超音波門脈相と後期相の造影能を Levovist を用いて測定し、コントロール群と比較検討した。すなわち、Levovist を尾静脈から静注し、5、10、15、20 分後に肝断面をスキャンし輝度値を計測した。また、尾静脈から latex beads を投与し 2 時間後に犠死させ、蛍光顕微鏡でクッパー細胞への latex beads の取り込みを観察し蛍光度を定量化した。さらに初代培養クッパー細胞での latex beads の食食能についても検討した。クッパー細胞の動態は免疫染色で比較検討した。

② CDAA 投与 1、4、8 週後 (1、4、8 週群) に犠死させ、実験に使用した。各群で血清 ALT 値および血清 TNF- $\alpha$  濃度 (ELISA 法) を測定した。次に門脈から PBS にて灌流した後に肝を摘出し、ホモジエナイズした上清より全肝の TNF- $\alpha$  含量 (ELISA 法) を測定した。さらに肝臓のパラフィン切片を用いて TNF- $\alpha$  の免疫染色を行った。肝から RNA を抽出し、TNF- $\alpha$ 、TLR-4、CD14 mRNA の発現レベルについても測定した。またまた門脈よりコラゲナーゼ灌流した肝から Percoll 比重遠心分離法でクッパー細胞を採取し、LPS 刺激下、非刺激下で培養して上清中の TNF- $\alpha$  濃度を測定した。

③ TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  の産生抑制と IL-10 の産生増強作用を持つサイトカイン産生調整薬

Y-40138 を CDAA 投与ラットに経口投与し、その効果についても検討した。この際、PBS 灌流肝から得た組織切片についてシリウスレッド染色、免疫染色 (aSMA、クッパー細胞、TNF- $\alpha$ ) を行い、Y-40138 の効果について検討した。さらに各群のコラゲナーゼ灌流肝から Percoll 比重遠心分離法でクッパー細胞を採取し、単離培養上清中の TNF- $\alpha$  濃度を測定した。

#### (2) アルコール性肝障害モデル実験

雄性 7 週齢 Wister ラットに、5% エタノールを含有した Lieber-DeCarli 液体飼料および同カロリーを含有したコントロール飼料 (コントロール群) を 16 週間投与した。さらに、Lieber-DeCarli 液体飼料投与群を Y-40138 経口投与 (10mg/kg) 群 (治療群) と非投与群 (アルコール群) に分けた。ラットを犠牲させる前に、静脈血を採取し、血清 ALT、中性脂肪、血清 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  (ELISA 法) を測定した。また摘出した全肝の TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  および IL-10 含量 (ELISA 法) を測定した。肝組織については H, E 染色、Oil Red-O 染色、クッパー細胞および TNF- $\alpha$  の免疫染色を施行し、各群間で比較検討した。

#### (3) 急性肝不全モデル実験

体重 200g の Wistar 系雄性ラットにガラクトサミン (GalN ; 1g/kg 体重) を腹腔内投与して急性肝不全ラットを作成し、直後に TLR4 アンタゴニスト E5564 (3mg/kg 体重) を静脈内投与した。24 時間後に採血して血清 T. Bil、ALT および TNF- $\alpha$  値を測定した。また、肝臓を採取して肝 RNA を抽出し、RT-PCR 法にて肝内 TNF- $\alpha$  mRNA の発現レベルを E5564 非投与群と比較検討した。さらに同系ラットに GalN 500mg/kg 体重と E. coli O55:B5 LPS 50  $\mu$ g/kg 体重を投与して致死的急性肝不全モデルを作成し、本モデルにおいて E5564 の救命効果を検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) NASH モデル実験

① CDAA 投与ラットにおいて血清 ALT 値は上昇し、肝組織像は 4 週群以降で NASH 類似の所見を呈した。造影超音波門脈相での輝度値は CDAA 投与群で低下した。造影超音波後期相での輝度値は 4 週群、8 週群では 5 分後から 20 分後まで経時的に低下した。蛍光顕微鏡による latex beads の取り込みはコントロール群に比較して、1、2 週群で減少傾向を示し 4 週群、8 週群ではそれ以下には低下しなかった。また、in vitro でも 1、2、4、8 週群におけるクッパー細胞の latex beads 貪食能は有意に低下していた。一方、免疫染色によるクッパー細胞数はコントロール群と NASH 群で有意差を認めなかった。

② CDAA 投与 4 週で F1、8 週で F2 の線維化をみた。4、8 週群で血清 TNF- $\alpha$  濃度および全肝 TNF- $\alpha$  含量は増加していた。肝組織の TNF- $\alpha$  免疫染色では 1、4、8 週群で染色性の増強をみた。RT-PCR 法では、NASH モデルで肝内 TNF- $\alpha$  mRNA、TLR-4 mRNA、CD14 mRNA 発現がコントロール群に比して有意に増強していた。また LPS 非刺激下での培養上清中 TNF- $\alpha$  濃度は、CDAA 投与 1、4 週群でコントロール群に比し増加し、8 週群ではコントロールレベルにまで減少した。一方、LPS 刺激下では TNF- $\alpha$  濃度は CDAA 投与 8 週において減少する傾向にあった。

③ Y-40138 を経口投与すると CDAA 投与 NASH ラットの血清 ALT 値の上昇は軽度にとどまり、肝線維化の進行は抑制された。クッパー細胞免疫染色における染色細胞数はコントロール群、NASH 無治療群、Y-40138 投与 NASH 群で差はなかったが、TNF- $\alpha$  免疫染色では NASH 無治療群に比し Y-40138 投与 NASH 群で染色細胞数の減少が認められた。また、NASH 無治療群に比し Y-40138 投与 NASH 群では、クッパー細胞培養上清中の TNF- $\alpha$  濃度が低値にとどまった。

#### (2) アルコール性肝障害モデル実験

エタノール投与により血清 ALT、中性脂肪、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、全肝 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  は増加し、real-time PCR 法で肝内 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、TLR4 mRNA 発現が有意に増強したが、Y-40138 投与によりこれらは抑制される傾向にあった。Oil Red-O 染色、Sirius-Red 染色ではエタノール群で濃染の増強を認め、Y-40138 治療群ではこれが軽減した。肝組織の TNF- $\alpha$  免疫染色ではエタノール投与により濃染が増強し、Y-40138 投与ではこれが軽減した。一方、全肝 IL-10 はエタノール群で上昇し、Y-40138 投与群でさらに上昇した。

#### (3) 急性肝不全モデル実験

GalN 投与急性肝不全ラットでは血清 ALT 値が著増し、血清 T. Bil 値も増加したが、E5564 投与群ではその増加は軽度にとどまり、E5564 非投与群との間に有意差が認められた。血清 TNF- $\alpha$  値は GalN 投与急性肝不全ラットでは著増していたが、E5564 投与によりその増加は抑制された。GalN 肝不全ラットでは早期から TLR-4 mRNA、CD14 mRNA、TNF- $\alpha$  mRNA 発現が亢進していたが、E5564 投与により GalN 投与急性肝不全ラットの肝内 TNF- $\alpha$  mRNA 発現は抑制された。組織学的検討では、GalN 投与急性肝不全ラットでみられた肝小葉内の壊死および出血は E5564 投与により軽度にとどまった。

次に致死的急性肝不全モデルである GalN+LPS 投与ラットに対する E5564 の効果を検討

した。GalN+LPS 投与3時間後の血清AST、ALT値の著増はE5564投与で軽減し、肝組織変化も軽度にとどまった。さらに、GalN+LPS投与24時間後の生存率はE5564投与で8%から43%と著明に改善した。

#### (4) 考察

今回の一連の研究で、まずヒトNASH病態と同様にラットNASHモデルにおいて造影超音波後期相での造影能低下を確認した。本モデルにおける造影超音波像の異常にはクッパー細胞の貪食能低下と肝類洞血流の低下の双方が関与していると考えられたが、クッパー細胞機能異常は*in vitro*実験系でも明らかとなり、NASH病態の進展との関連が注目された。

クッパー細胞が活性化されると、TNF- $\alpha$ が増加してNASH病態を引き起こすと考えられているがその機序には不明な点が多い。我々は今回のラットモデルでの研究においてNASHの病態形成にはTLR4を含む自然免疫系の異常が関与していることを証明した。さらにTNF- $\alpha$ とIFN- $\gamma$ の産生抑制とIL-10の産生増強作用を持つサイトカイン産生調整薬Y-40138を投与すると、肝での炎症は改善しTNF- $\alpha$ 産生や線維化も抑制された。ヒトNASH病態においてTLR4を中心とする自然免疫がどの程度かかわっているかについてはさらなる検討を必要とするが、本研究は自然免疫系の制御がNASHに対する新しい治療手段になりうる可能性を初めて示唆したものである。ところで、クッパー細胞の貪食機能は低下しているのにTLR4を介する自然免疫機能が亢進しているのは何故か、これらを細胞膜や細胞内情報伝達機構の変化から説明できるか、これらと肝細胞壊死、炎症、線維化との関係はどうか、肝細胞や肝星細胞との相互作用はどうかなど、ETの関与はどうかなどまだまだ未解明の問題が多く、今後の検討に俟たねばならない。

アルコール性肝障害とエンドトキシン、サイトカインの関連は古くから注目されており、われわれも長年この視点から研究を続けている。NASHに先立ち、アルコール性肝障害においてTLR4を介する自然免疫の関与が提唱され、現在さらに詳細な機序について解明が進みつつある。サイトカイン産生調節が病態改善につながるかいなかについても複数の研究があり、われわれは先にこの目的での有効性について報告したが、今回の研究ではサイトカイン調整薬Y-40138をラットアルコール性肝障害モデルにも投与したところ、肝の炎症、TNF- $\alpha$ 産生、線維化の改善と抗炎症性サイトカインIL-10の増加を認めた。これらの成績は本剤がアルコール性肝障害の進

展阻害に有用であることを示唆している。Y-40138がNASH、アルコール性肝障害に共通する病態を改善させたことは興味深い、細胞レベルにおける本剤の作用機序の詳細についてはさらなる検討を必要とする。

肝マクロファージであるKupffer細胞は細胞膜上にTLR4を表出しており、Kupffer細胞における炎症性サイトカインカスケードの活性化は重症肝障害の発症、進展にも重要で、部分肝切除<sup>1</sup>、阻血再灌流<sup>2,3</sup>、慢性アルコール投与<sup>4</sup>などの種々の実験的肝障害でTLR4の発現と機能の亢進が認められる。一方、急性肝不全ではKupffer細胞数の増加と炎症性サイトカイン、ケモカインの産生亢進が認められるが、TLR4、TLR4シグナルの動態は十分解析されていない。

D-ガラクトサミンは肝細胞のRNA合成を特異的に阻害する薬物で動物のエンドトキシンやTNF- $\alpha$ に対する感受性を高め、ヒト劇症肝炎に類似した重症肝細胞障害をきたす。われわれはD-ガラクトサミン投与急性肝不全ラットにおいて肝障害の進行とともに肝TLR4 mRNA、CD14 mRNA、TNF- $\alpha$  mRNA発現が亢進していることをまず確認した。急性肝不全発症における自然免疫の関与を検討した研究はきわめて少ないがWangら<sup>5</sup>はガラクトサミン+LPS投与ラットにおいてCD14 mRNA、TLR4 mRNA発現の亢進を認めている。次に、われわれはD-ガラクトサミンとTLR4阻害薬E5564をラットに同時投与したところ、本急性肝不全モデルでのTNF- $\alpha$ の産生は抑制され、血清ALTの上昇は軽度にとどまることを認めた。これに続いて、致死性急性肝不全モデルであるガラクトサミン+LPS投与ラットにE5564を投与したところ救命率の著明な改善を見たが、ガラクトサミン+LPS投与1時間前にE5564を投与すると生存率はさらに改善することを確認している。重症急性膵炎や敗血症における多臓器不全発症にTNF- $\alpha$ の関与が示唆されており、これは急性肝不全についてもあてはまると考えられる。われわれは肺マクロファージがKupffer細胞に比して同濃度のLPS存在下においてははるかに多量のTNF- $\alpha$ を産生することを確認しており、投与したE5564がKupffer細胞のみならず全身マクロファージに働いた結果TNF- $\alpha$ 産生が抑制され、救命につながったのではないかと推測している。

#### 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5件)

1. Tsujimoto T, Kawaratani H, Kitazawa T, Yoshiji H, Fujimoto M, Uemura M, Fukui H.

Immunotherapy for nonalcoholic steatohepatitis using the multiple cytokine production modulator Y-40138. *World J Gastroenterol* 2009;15:5533-40.

2. Kitazawa T, Tsujimoto T, Kawaratani H, Fukui H. 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.

3. Tsujimoto T, Kawaratani H, Kitazawa T, Hirai T, Ohishi H, Kitade M, Yoshiji H, Uemura M, Fukui H. Decreased phagocytic activity of Kupffer cells in a rat nonalcoholic steatohepatitis model. *World J Gastroenterol* 2008;14:6036-43.

4. Kawaratani H, Tsujimoto T, Kitazawa T, Kitade M, Yoshiji H, Uemura M, Fukui H. Innate immune reactivity of the liver in rats fed a choline-deficient L-amino-acid-defined diet. *World J Gastroenterol* 2008;14:6655-61.

5. Kitazawa T, Tsujimoto T, Kawaratani H, Fujimoto M, Fukui H. 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.

[学会発表] (計 23 件)

1. 辻本達寛、瓦谷英人、北澤利幸、藤本正男、平井都始子、福井博. 非アルコール性脂肪性肝炎におけるクッパー細胞の役割とは? 第38回肝臓学会西部会. 2009. 12. 5 鳥取

2. 辻本達寛、瓦谷英人、福井博. クッパー細胞機能異常からみた非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の病態. 第13回日本肝臓学会大会. 2009. 10. 14 京都

3. 辻本達寛、瓦谷英人、北澤利幸、吉治仁志、藤本正男、植村正人、福井博. 非アルコール性脂肪性肝炎における自然免疫: クッパー細胞機能と新しい診断と治療への応用. 第45回日本肝臓学会総会. 2009. 6. 5 神戸

4. 藤本正男、植村正人、山尾純一、吉治仁志、辻本達寛、北澤利幸、北出光輝、瓦谷英人、福井博. 非アルコール性脂肪性肝炎における造影超音波検査と肝病態との関連. 第45回日本肝臓学会総会. 2009. 6. 5 神戸

5. Fukui H, Kitazawa T, Tsujimoto T, Kawaratani H, Hoppou K, Kitano H, Nakatani Y, Fujimoto M. Endotoxin and acute liver failure: New therapeutic approach by

regulation of macrophage innate immunity. UEGW. 2008. 10. 21 Vienna

6. 瓦谷英人、辻本達寛、北澤利幸、中谷吉宏、植村正人、福井博: ラットNASHモデル肝における自然免疫およびTNF- $\alpha$ 産生. 第50回日本消化器病学会大会. 2008. 10. 2 東京

7. 辻本達寛、瓦谷英人、北澤利幸、山崎正晴、吉治仁志、藤本正男、植村正人、福井博: サイトカイン産生調節薬Y-40138のNASHモデルに対する効果: 新しい免疫的治療法の可能性. 第50回日本消化器病学会大会. 2008. 10. 2 東京

8. 北澤利幸、辻本達寛、瓦谷英人、福井博: 急性肝不全ラットの各種臓器におけるinnateimmune responseに関する検討. 第50回日本消化器病学会大会. 2008. 10. 1 東京

9. Tsujimoto T, Kawaratani H, Kitazawa T, Uemura M, Fukui H: Y-40138, a multiple cytokine production modulator, inhibits the progression of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in rats-prospects of a new innunotherapy. 10<sup>th</sup> International Endotoxin and Innate Immunity Society (IEIIS). 2008. 7. 30 Edinburgh

10. Kitazawa T, Fukui H, Tsujimoto T, Kawaratani H: New therapeutic approach liver failure through Toll-like receptor 4 regulation. 10<sup>th</sup> International Endotoxin and Innate Immunity Society (IEIIS). 2008. 7. 30 Edinburgh

11. Tsujimoto T, Kawaratani H, Kitazawa T, Fukui H: Decreased phagocytic activity of Kupffer cells in the rat nonalcoholic steatohepatitis (NASH). 10<sup>th</sup> International Endotoxin and Innate Immunity Society (IEIIS). 2008. 7. 30 Edinburgh

12. 北澤利幸、辻本達寛、瓦谷英人、福井博: Innate immunity 制御による急性肝不全に対する新規治療の試み. 第44回日本肝臓学会総会. 2008. 6. 6 松山

13. 辻本達寛、瓦谷英人、北澤利幸、吉治仁志、藤本正男、平井都始子、植村正人、福井博: ラットNASHモデルにおける造影超音波造影能とクッパー細胞機能. 第44回日本肝臓学会総会. 2008. 6. 6 松山

14. 瓦谷英人、辻本達寛、北澤利幸、中谷吉宏、植村正人、福井博: ラット非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) モデルにおけるクッパー細胞のサイトカイン産生. 第44回日本肝臓学会総会. 2008. 6. 6 松山

15. 北澤利幸、辻本達寛、瓦谷英人、福井博: 急性肝不全ラットに対する Toll-like receptor 4 アンタゴニストの肝炎抑制効果

に関する検討. 第94回日本消化器病学会総会.  
2008. 5. 8 福岡

16. Kawaratani H, Tsujimoto T, Kitazawa T,  
Fukui H: Innate immune response of  
noalcoholic steatohepatitis (NASH) in rats.  
APASL 2008. 3. 24 Seoul

17. Tsujimoto T, Kawaratani H, Kitazawa T,  
Fukui H: Decreased contrast effect of  
contrast enhanced ultrasound in a rat  
nonalcoholic steatohepatitis model. APASL  
2008. 3. 24 Seoul

18. 北澤利幸、辻本達寛、瓦谷英人、福井博:  
Innate immunity 制御による急性肝障害抑制  
の試み. 第88回日本消化器病学会近畿支部例  
会 2008. 2. 16 大阪

19. 北澤利幸、辻本達寛、瓦谷英人、福井博:  
急性肝不全ラットにおける肝内innate  
immune responseの変動 -Toll-like  
receptor 4 を中心に-. 第11回日本肝臓学会  
大会 2007. 10. 19 神戸

20. 辻本達寛、瓦谷英人、北澤利幸、吉治仁志、  
藤本正男、平井都始子、植村正人、福井博:  
ラットNASHモデルにおける肝内TNF- $\alpha$ 産生.  
第11回日本肝臓学会大会 2007. 10. 19 神戸

21. Tsujimoto T, Kawaratani H, Kitazawa T,  
Yoshiji H, Fujimoto M, Hirai T, Uemura M,  
Fukui H: Kupffer cell dysfunction in the  
rat non-alcoholic steatohepatitis (NASH)  
model. Asian Pacific Digestive Week  
2007. 10. 18 Kobe

22. Kawaratani H, Tsujimoto T, Kitazawa T,  
Yoshiji H, Uemura M, Fukui H: Role of the  
TLR-4-based innate immune response in the  
rat non-alcoholic steatohepatitis (NASH).  
Asian Pacific Digestive Week 2007. 10. 18  
Kobe

23. Kitazawa T, Tsujimoto T, Kawaratani H,  
Fukui H: Innate immune response in various  
organ in rats with D-galactosamine-induced  
acute liver injury. Asian Pacific  
Digestive Week 2007. 10. 18 Kobe

〔図書〕 (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・医学部・教授

研究者番号: 80145838

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者

辻本達寛 (TSUJIMOTO TATSUHIRO)

北澤利幸 (KITAZAWA HIROYUKI)

瓦谷英人 (KAWARATANI HIDETO)