

令和 5 年 9 月 13 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03447

研究課題名(和文) 死細胞応答の変容に基づく代謝性組織リモデリングの分子機構の解明

研究課題名(英文) Molecular mechanism of cell death-induced tissue remodeling in metabolic syndrome

研究代表者

菅波 孝祥 (Suganami, Takayoshi)

名古屋大学・環境医学研究所・教授

研究者番号：50343752

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、過栄養に伴う慢性炎症の分子機構を解明するために、肥満や非アルコール性脂肪肝炎(NASH)で認められる特徴的な組織像のcrown-like structure (CLS)に注目し、その形成機構や病態生理的意義を検討した。具体的には、(1)植物由来フラボノイド・タキシフォリンのNASH治療への応用、(2)NASHにおける鉄高含有マクロファージの機能的意義の解明、(3)マクロファージコレステロール代謝変容がもたらす肝線維化機構の解明について取り組んだ。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、NASHの病態メカニズムは未だ不明の点が多く、厚労省に認可されたNASH治療薬も存在しない。本研究では、既に健康食品として世界中で使用されているタキシフォリンが抗メタボリックシンドローム効果に加えて、抗NASH効果も有することを初めて明らかにするとともに、CLSが薬効評価の点で有用であることを示した。また、鉄やコレステロールに着目してNASH病態メカニズムの一端を明らかにし、新たな治療戦略の創出につながることを期待できる。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the molecular mechanisms of chronic inflammation associated with overnutrition, this study focused on the unique histological feature "crown-like structure (CLS)" observed in obesity and non-alcoholic steatohepatitis (NASH), and investigated the molecular mechanism of CLS formation and its pathophysiological significance. Specifically, we addressed (1) the application of the plant-derived flavonoid taxifolin to the treatment of NASH, (2) the functional significance of iron-rich macrophages in NASH, and (3) the mechanism of hepatic fibrosis induced by altered macrophage cholesterol metabolism.

研究分野：病態医化学

キーワード：慢性炎症 メタボリックシンドローム マクロファージ

## 1. 研究開始当初の背景

近年、過栄養に伴う代謝ストレスが慢性炎症を誘導し、生活習慣病の病態基盤となることが注目されている。急性炎症では、炎症の原因が除去されると、破壊から修復へと転じて組織構築や機能の恒常性が回復するが、慢性炎症では、実質細胞と間質細胞の相互作用により組織の破壊と修復が遷延化し、組織リモデリングが生じて最終的には臓器機能不全に至る。実際、肥満の脂肪組織では、実質細胞である脂肪細胞の肥大化に加え、炎症細胞浸潤、血管新生、細胞外マトリックスの過剰産生などのダイナミックな形態的变化が生じ、脂肪蓄積能やアディポカイン産生調節の破綻をきたす。このような「代謝性組織リモデリング」とも言うべき過栄養誘導性の慢性炎症において、研究代表者を含む多くの研究者が多彩な免疫担当細胞やサイトカインの関与を見出したが、慢性炎症の駆動エンジンとして働く臓器局所の微小環境の実態はほとんど未解明であった。

肥満の脂肪組織では、脂肪蓄積に伴う代謝ストレスにより脂肪細胞の細胞死が誘導され、これを核として炎症促進性 M1 マクロファージが集積する特徴的な微小環境 (CLS: crown-like structure) が形成される。研究代表者は、死細胞センサーの Mincle (macrophage-inducible C-type lectin) が CLS を構成する CD11c 陽性マクロファージに限局して発現し、死細胞 (脂肪細胞) に由来する内因性リガンド (danger signal) を認識して、脂肪組織線維化をもたらすことを見出した (*Nat. Commun.* 2014; *Diabetes* 2011)。これにより脂肪組織の脂肪蓄積能が障害され、異所性脂肪蓄積 (脂肪肝) が増悪して全身のインスリン抵抗性に繋がる。即ち、肥満の過程で脂肪細胞死を起点として形成される CLS において、Mincle シグナルが炎症慢性化の鍵となることを明らかにした。

さらに、同様のメカニズムが非アルコール性脂肪肝 (NASH) の病態形成にも深く関与することを見出した。予後良好の単純性脂肪肝と異なり、一定の割合で肝硬変や肝細胞癌を生じる NASH は、アンメット・メディカル・ニーズが高い。研究代表者は、遺伝性肥満を呈するメラノコルチン 4 型受容体 (MC4R) 欠損マウスを用いた NASH モデルや NASH 症例の肝臓において、CLS 様の組織像を同定し、これを起点として肝線維化を発症することを示した (*JCI Insight* 2017; *PLoS ONE* 2013; *Am. J. Pathol.* 2011)。また NASH では、過剰な脂肪蓄積により細胞死に陥った肝細胞を CD11c 陽性マクロファージが取り囲み、CLS を形成している。このように、脂肪組織と肝臓の CLS は病理組織像や機能的意義が酷似するが、マクロファージの由来や死細胞センサーなどに明確な疾患・臓器特異性が存在することを見出した。

## 2. 研究目的

通常、生体内で細胞死が生じると、マクロファージなどの貪食細胞により速やかに認識・処理 (efferocytosis) される。一方、CLS では死細胞が長期間排除されないため、死細胞とマクロファージの相互作用が炎症慢性化に働くと思定される。そこで本研究では、肥満や NASH において以下の 3 点に関して研究を実施し、CLS 形成機構の解明と慢性炎症を標的とする新しい治療戦略の確立に取り組んだ。

- (1) 植物由来フラボノイド・タキシフォリンの NASH 治療への応用
- (2) NASH における鉄高含有マクロファージの機能的意義の解明
- (3) マクロファージコレステロール代謝変容がもたらす肝線維化機構の解明

## 3. 研究方法

- (1) 動物モデル;

遺伝性肥満を呈する MC4R (メラノコルチン 4 型受容体) 欠損マウスは、テキサス大学 Joel Elmquist 博士から分与を受け、C57BL/6J バックグラウンドに戻し交配した。MC4R 欠損マウスに Western diet (D12079B; 468 kcal/100 g, 41% energy as fat, 34.0% sucrose, 0.21% cholesterol; Research Diets 社) を負荷し、NASH の検討には 20 週、肝がんの検討には 1 年まで観察した。

- (2) Real-time PCR;

動物モデルより total RNA を抽出、real-time PCR 法 (StepOnePlus, Thermo Fisher Scientific 社) により mRNA レベルを測定した。

- (3) 組織学的解析;

ホルマリン固定、パラフィン切片を用いて、定法に従って免疫染色を行った。マクロファージマ

ーカーの F4/80 染色により肝臓 CLS を同定した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 植物由来フラボノイド・タキシフォリンの NASH 治療への応用 (Nutrients 2023)

植物由来フラボノイドのタキシフォリンは、シベリアカラマツ等に含まれるシルマリン由来の低分子化合物で、強い抗酸化作用を有する。最近、研究協力者の浅原哲子博士は、肥満マウスにおいてタキシフォリンによる体重抑制および糖代謝改善作用を見出した。また認知症モデルマウスで、TX がアミロイド  $\beta$  の蓄積を抑制し、認知機能を改善することも明らかにしている (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2019)。しかしながら、肝硬変や肝がんに行進し、アンメット・メディカル・ニーズの高い NASH に対する TX の効果や作用機序については、全く分かっていない。

##### ① タキシフォリンによる抗メタボリックシンドローム作用；

C57BL/6J マウスに対して、高脂肪食とともにタキシフォリンを投与したところ、用量依存性に体重増加が抑制された。この時、脂肪肝や耐糖能障害も軽減し、タキシフォリンによる抗メタボリックシンドローム効果が確認できた。興味深いことに、肥満を発症後にタキシフォリンを投与しても、一定の体重減少効果とともに、強力な脂肪肝および耐糖能障害に対する改善効果が認められた。このメカニズムを明らかにするために培養細胞を用いた検討を行ったところ、タキシフォリンは肝細胞における脂肪合成を抑制し、褐色脂肪細胞の分化を促進することを見出した。特に後者に関しては、褐色脂肪細胞に対する直接的な作用に加えて、肝臓における FGF21 (Fibroblast growth factor 21) 産生誘導を介する間接的な作用が想定された。

##### ② タキシフォリンによる抗 NASH 作用；

次に、遺伝性肥満 MC4R 欠損マウスを用いて独自に開発した NASH 肝がんモデルにおいて、タキシフォリンが NASH 病態形成に及ぼす影響を検討した。まず、MC4R 欠損マウスに対して高脂肪食とともにタキシフォリンを予防的に投与したところ、体重増加の抑制とともに、肝臓の脂肪蓄積や炎症、線維化が顕著に抑制された。そこで、NASH 様病変を発症後にタキシフォリンを治療的に投与したところ、体重には変化がなにもかかわらず、肝臓の脂肪蓄積や炎症、線維化が抑制された。即ち、タキシフォリンは抗肥満効果とは独立して抗 NASH 効果を有することが示唆された。

##### ③ タキシフォリンによる抗肝がん作用；

MC4R 欠損マウスに高脂肪食を負荷すると、脂肪肝、NASH を経て、約 1 年で多発性に肝がんを発症する。そこで、MC4R 欠損マウスが NASH を発症後にタキシフォリンを投与して、NASH から肝がんへの移行を検討した。タキシフォリン治療群では、対照群と比較して、前癌病変ならびに肝がんの発症が有意に抑制された。しかしながら、がん部の遺伝子発現プロファイルはタキシフォリン投与で明らかな変化を認めず、非がん部の炎症、線維化が軽減されたことで肝がん発症が抑制されたと考えられる。

##### (2) NASH における鉄高含有マクロファージの機能的意義の解明 (iScience 2021)

NASH の病態メカニズムとして Multiple parallel hit 仮説が提唱されており、種々の代謝ストレスに炎症刺激が加わって脂肪肝から NASH に移行すると理解されている。鉄の過剰蓄積もこの中に含まれ、主に肝細胞における鉄蓄積がフェロトーシスを誘導することが精力的に研究されてきた。一方、肝臓においてはマクロファージも主要な鉄蓄積細胞であるが、その病態生理的意義は明らかでない。そこで、上述の MC4R 欠損マウスを用いた NASH モデルにおいて、マクロファージを鉄高含有 (Fe-hi) とその他 (Fe-lo) を比較した。その結果、Fe-hi マクロファージは、正常肝において約 1% 程度を占めるが、脂肪肝から NASH を発症する過程で数倍に増加し、炎症性サイトカインや線維化促進因子の産生源となることを見出した。トランスクリプトーム解析を行ったところ、Fe-hi マクロファージでは貪食やリソソーム関連の遺伝子群が発現上昇しており、CLS のマーカーである CD11c を高発現していた。そこで、リソソームストレスのマーカーとして TFE 転写因子に着目し、免疫染色により NASH 肝 (ヒト、マウス) の CLS 構成マクロファージにおいて強陽性となることを確認した。即ち、CLS を構成するマクロファージが、死細胞を貪食する過程で死細胞残渣とともに鉄を貪食し、リソソームストレスが誘導されると想定される。培養マクロファージを用いた検討では、マクロファージに対する鉄投与においてリソソーム障害が生じ、炎症性サイトカインや線維化促進因子の発現が上昇した。この時、TFE 転写因子を阻害すると、これらの変化は抑制された。以上より、NASH の病態形成において、肝細胞に加えてマクロファージの鉄過剰蓄積も重要であることを明らかにした。

### (3) マクロファージコレステロール代謝変容をもたらす肝線維化機構の解明 (論文投稿中)

上述の Multiple parallel hit 仮説において、脂質の蓄積は中心的な役割を果たす。従来、主に中性脂肪の蓄積に焦点が当てられてきたが、NASH 肝では細胞障害性のコレステロールが過剰に蓄積することも知られている。そこで、CLS を構成するマクロファージは、死細胞残渣とともにコレステロールも貪食し、リソソームストレスが上昇する可能性を検証した。実際、CLS 構成マクロファージは、散在性に存在する肝マクロファージよりもコレステロール含量が多く、電顕解析では動脈硬化部位における泡沫化マクロファージのような外観を呈していた。そこで、コレステロールを培養マクロファージに投与したところ、鉄と同様にリソソーム障害、TFE 転写因子の活性化、炎症性サイトカインや線維化促進因子の発現誘導が認められた。現在、マクロファージのコレステロール蓄積を特異的に軽減する化合物を用いて、NASH モデルにおける治療効果を検討している。

## 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 2件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Oyabu Mamoru, Takigawa Kaho, Mizutani Sako, Hatazawa Yukino, Fujita Mariko, Ohira Yuto, Sugimoto Takumi, Suzuki Osamu, Tsuchiya Kyoichiro, Suganami Takayoshi, Ogawa Yoshihiro, Ishihara Kengo, Miura Shinji, Kamei Yasutomi	4. 巻 36
2. 論文標題 FOXO1 cooperates with C/EBP and ATF4 to regulate skeletal muscle atrophy transcriptional program during fasting	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 e22152
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1096/fj.202101385RR	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 Kobayashi Azusa, Ito Ayaka, Shirakawa Ibuki, Tamura Atsushi, Tomono Susumu, Shindou Hideo, Hedde Per Niklas, Tanaka Miyako, Tsuboi Naotake, Ishimoto Takuji, Akashi-Takamura Sachiko, Maruyama Shoichi, Suganami Takayoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Dietary Supplementation With Eicosapentaenoic Acid Inhibits Plasma Cell Differentiation and Attenuates Lupus Autoimmunity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 650856
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2021.650856	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 Morinaga Hironobu, Mohri Yasuaki, Grachtchouk Marina, Asakawa Kyosuke, Matsumura Hiroyuki, Oshima Motohiko, Takayama Naoya, Kato Tomoki, Nishimori Yuriko, Sorimachi Yuriko, Takubo Keiyo, Suganami Takayoshi, Iwama Atsushi, Iwakura Yoichiro, Dlugosz Andrzej A., Nishimura Emi K.	4. 巻 595
2. 論文標題 Obesity accelerates hair thinning by stem cell-centric converging mechanisms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 266 ~ 271
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41586-021-03624-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 Kurita Kento, Ohta Hiroya, Shirakawa Ibuki, Tanaka Miyako, Kitaura Yasuyuki, Iwasaki Yorihiro, Matsuzaka Takashi, Shimano Hitoshi, Aoe Seiichiro, Arima Hiroshi, Ogawa Yoshihiro, Ito Ayaka, Suganami Takayoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Macrophages rely on extracellular serine to suppress aberrant cytokine production	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-90086-w	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 Yoshioka Naoki, Tanaka Miyako, Ochi Kozue, Watanabe Akiko, Ono Kenji, Sawada Makoto, Ogi Tomoo, Itoh Michiko, Ito Ayaka, Shiraki Yukihiro, Enomoto Atsushi, Ishigami Masatoshi, Fujishiro Mitsuhiro, Ogawa Yoshihiro, Suganami Takayoshi	4. 巻 140
2. 論文標題 The sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor Tofogliflozin prevents the progression of nonalcoholic steatohepatitis-associated liver tumors in a novel murine model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 111738 ~ 111738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2021.111738	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 Kanamori Yohei, Tanaka Miyako, Itoh Michiko, Ochi Kozue, Ito Ayaka, Hidaka Isao, Sakaida Isao, Ogawa Yoshihiro, Suganami Takayoshi	4. 巻 24
2. 論文標題 Iron-rich Kupffer cells exhibit phenotypic changes during the development of liver fibrosis in NASH	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102032 ~ 102032
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.102032	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 Oka Yasuyoshi, Hamada Motoharu, Suganami Takayoshi, et al.	4. 巻 6
2. 論文標題 Digenic inheritance of the alcohol-flushing ALDH2 rs671 polymorphism and ADH5 biallelic mutations causes a new inherited bone marrow failure syndrome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eabd7197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abd7197	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 Itoh Michiko, Ogawa Yoshihiro, Suganami Takayoshi	4. 巻 82
2. 論文標題 Chronic inflammation as a molecular basis of nonalcoholic steatohepatitis : role of macrophages and fibroblasts in the liver	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nagoya Journal of Medical Science	6. 最初と最後の頁 391 ~ 397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18999/nagjms.82.3.391	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 Tanaka Miyako, Saka-Tanaka Marie, Ochi Kozue, Fujieda Kumiko, Sugiura Yuki, Miyamoto Tomofumi, Kohda Hiro, Ito Ayaka, Miyazawa Taiki, Matsumoto Akira, Aoe Seiichiro, Miyamoto Yoshihiro, Tsuboi Naotake, Maruyama Shoichi, Suematsu Makoto, Yamasaki Sho, Ogawa Yoshihiro, Suganami Takayoshi	4. 巻 217
2. 論文標題 C-type lectin Mincle mediates cell death-triggered inflammation in acute kidney injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 e20192230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20192230	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 Yoshida Tomoaki, Tsuchiya Atsunori, Kumagai Masaru, Takeuchi Suguru, Nojiri Shunsuke, Watanabe Takayuki, Ogawa Masahiro, Itoh Michiko, Takamura Masaaki, Suganami Takayoshi, Ogawa Yoshihiro, Terai Shuji	4. 巻 530
2. 論文標題 Blocking sphingosine 1-phosphate receptor 2 accelerates hepatocellular carcinoma progression in a mouse model of NASH	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 665 ~ 672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.07.099	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 Fu Yukiko, Kaneko Kentaro, Lin Hsiao-Yun, Mo Qianxing, Xu Yong, Suganami Takayoshi, Ravn Peter, Fukuda Makoto	4. 巻 161
2. 論文標題 Gut Hormone GIP Induces Inflammation and Insulin Resistance in the Hypothalamus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 bqaa102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endocr/bqaa102	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 Matsumoto Akira, Kuwata Hirohito, Kimura Shinichiro, Matsumoto Hiroko, Ochi Kozue, Moro-oka Yuki, Watanabe Akiko, Yamada Hironori, Ishii Hitoshi, Miyazawa Taiki, Chen Siyuan, Baba Toshiaki, Yoshida Hiroshi, Nakamura Taichi, Inoue Hiroshi, Ogawa Yoshihiro, Tanaka Miyako, Miyahara Yuji, Suganami Takayoshi	4. 巻 3
2. 論文標題 Hollow fiber-combined glucose-responsive gel technology as an in vivo electronics-free insulin delivery system	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-1026-x	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 Watanabe Takayuki, Tsuchiya Atsunori, Takeuchi Suguru, Nojiri Shunsuke, Yoshida Tomoaki, Ogawa Masahiro, Itoh Michiko, Takamura Masaaki, Suganami Takayoshi, Ogawa Yoshihiro, Terai Shuji	4. 巻 14
2. 論文標題 Development of a non-alcoholic steatohepatitis model with rapid accumulation of fibrosis, and its treatment using mesenchymal stem cells and their small extracellular vesicles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 252 ~ 261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2020.03.012	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 Shinoda Yoshiki, Tatsukawa Hideki, Yonaga Atsushi, Wakita Ryosuke, Takeuchi Taishu, Tsuji Tokuji, Tanaka Miyako, Suganami Takayoshi, Hitomi Kiyotaka	4. 巻 14
2. 論文標題 Tissue transglutaminase exacerbates renal fibrosis via alternative activation of monocyte-derived macrophages	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-023-05622-5	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 Inoue Takayuki, Fu Bin, Nishio Miwako, Tanaka Miyako, Kato Hisashi, Tanaka Masashi, Itoh Michiko, Yamakage Hajime, Ochi Kozue, Ito Ayaka, Shiraki Yukihiko, Saito Satoshi, Ihara Masafumi, Nishimura Hideo, Kawamoto Atsuhiko, Inoue Shian, Saeki Kumiko, Enomoto Atsushi, Suganami Takayoshi, Satoh-Asahara Noriko	4. 巻 15
2. 論文標題 Novel Therapeutic Potentials of Taxifolin for Obesity-Induced Hepatic Steatosis, Fibrogenesis, and Tumorigenesis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 350 ~ 350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu15020350	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 Ohue-Kitano Ryuji, Nonaka Hazuki, Nishida Akari, Masujima Yuki, Takahashi Daisuke, Ikeda Takako, Uwamizu Akiharu, Tanaka Miyako, Kohjima Motoyuki, Igarashi Miki, Katoh Hironori, Tanaka Tomohiro, Inoue Asuka, Suganami Takayoshi, Hase Koji, Ogawa Yoshihiro, Aoki Junken, Kimura Ikuo	4. 巻 8
2. 論文標題 Medium-chain fatty acids suppress lipotoxicity-induced hepatic fibrosis via the immunomodulating receptor GPR84	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e165469
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.165469	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 Hachiya Rumi, Tanaka Miyako, Itoh Michiko, Suganami Takayoshi	4. 巻 42
2. 論文標題 Molecular mechanism of crosstalk between immune and metabolic systems in metabolic syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Inflammation and Regeneration	6. 最初と最後の頁 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41232-022-00198-7	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 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 18件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 菅波孝祥
2. 発表標題 マクロファージの鉄代謝変容による肝線維化機構
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菅波孝祥
2. 発表標題 死細胞センサーMincleと急性腎障害
3. 学会等名 第51回日本腎臓学会西部学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takayoshi Suganami
2. 発表標題 Molecular mechanism underlying cell death-triggered chronic inflammation in the metabolic syndrome
3. 学会等名 日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takayoshi Suganami
2. 発表標題 Obesity-induced “metabolic” tissue remodeling in adipose tissue and liver
3. 学会等名 The 14th Asia Pacific Federation of Pharmacologists（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takayoshi Suganami
2. 発表標題 C-type lectin Mincle mediates cell death-triggered inflammation in acute kidney injury
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2021（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菅波孝祥
2. 発表標題 栄養がもたらす慢性炎症とメタボリックシンドローム
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会 教育講演5「過栄養がもたらす慢性炎症とメタボリックシンドローム」（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菅波孝祥
2. 発表標題 脂肪肝と炎症
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会 シンポジウム25「糖尿病・糖尿病合併症発症機序における臓器連関」(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菅波孝祥
2. 発表標題 細胞死を起点とする炎症慢性化機構とメタボリックシンドローム
3. 学会等名 第41回日本炎症・再生医学会 シンポジウム8「免疫・炎症と代謝や神経との連関」(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菅波孝祥
2. 発表標題 イムノメタボリズムによるメタボリックシンドロームの制御機構
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会 シンポジウム2S01m「代謝と炎症・免疫の接点：イムノメタボリズム」(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菅波孝祥
2. 発表標題 生活習慣病における慢性炎症と恒常性破綻のメカニズム
3. 学会等名 第48回日本臨床免疫学会総会 ワークショップ3：慢性炎症と恒常性の破綻(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菅波孝祥
2. 発表標題 代謝ストレス応答による臓器線維症の病態メカニズム
3. 学会等名 第20回分子予防環境医学研究会 メインシンポジウム：環境ストレス応答としての臓器線維症の病態と予防治療戦略（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菅波孝祥
2. 発表標題 糖尿病と脂肪肝の最前線
3. 学会等名 第55回日本糖尿病学会・糖尿病学の進歩（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菅波孝祥
2. 発表標題 脂肪肝・NASHの新たな病態メカニズム
3. 学会等名 第41回日本肥満学会・第38回日本肥満症治療学会学術集会 JASSOシンポジウム2：内臓脂肪蓄積と異所性脂肪/臓器連関Up to Date（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菅波孝祥
2. 発表標題 Dysregulation of cholesterol metabolism in macrophages promotes liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会・シンポジウム：代謝制御の中心としての肝臓（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菅波孝祥
2. 発表標題 死細胞を取り巻くニッセ特異的なマクロファージリプログラミング
3. 学会等名 第22回日本抗加齢医学会総会・シンポジウム：ニッセ特異的なリプログラミング（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菅波孝祥
2. 発表標題 細胞死が駆動する代謝変容による炎症慢性化機構
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会・シンポジウム：代謝で免疫を制御する；疾患をコントロールする免疫-代謝ネットワークの新知見（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菅波孝祥
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝疾患と肥満症
3. 学会等名 第43回日本肥満学会・教育講演（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菅波孝祥
2. 発表標題 脂肪肝・NASHの分子病態
3. 学会等名 第57回日本糖尿病学会・糖尿病学の進歩・臨床医が知っておくべき糖尿病の基礎（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 非アルコール性脂肪肝炎治療用医薬組成物	発明者 田村篤志、由井伸彦、菅波孝祥、伊藤美智子	権利者 東海国立大学機構・東京医科歯科大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/030275	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 非アルコール性脂肪肝炎治療用医薬組成物	発明者 田村篤志、由井伸彦、菅波孝祥、伊藤美智子	権利者 東京医科歯科大学/東海国立大学機構
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-139225	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 非アルコール性脂肪肝炎由来の肝細胞がんの予防又は治療剤	発明者 菅波孝祥、田中都、浅原哲子、西村秀雄	権利者 東海国立大学機構/京都医療センター/神戸医療産
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-100812	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

東海国立大学機構名古屋大学環境医学研究所分子代謝医学分野 <a href="http://www.riem.nagoya-u.ac.jp/4/mmm/index.html">http://www.riem.nagoya-u.ac.jp/4/mmm/index.html</a>
---

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		
米国	Univ. of Texas		