

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07922

研究課題名(和文)代謝障害性脂肪性肝疾患における自然免疫応答の変容に対する栄養免疫制御

研究課題名(英文)Immunonutritional approach for innate immune dysregulation in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease

研究代表者

池嶋 健一 (Ikejima, Kenichi)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：20317382

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では代謝機能障害関連脂肪性肝疾患(MASLD)がサイトカイン・ストーム発生に与える影響を解明するため、高脂肪食(HFD)摂餌KK-AyマウスにおけるLPS誘発肝障害について検討した。HFD摂餌KK-Ayマウスの肝組織中ではLPS投与後にTNF やIL-1 などの炎症性サイトカイン発現が亢進して肝細胞アポトーシス誘導が惹起され、致死率が有意に上昇することが判明した。同マウスの肝臓ではHFD摂餌によりケモカイン発現誘導に伴うマクロファージ集積と、LPS受容体TLR4・CD14の発現増強およびLPS結合蛋白(LBP)の産生亢進が認められ、病原体認識機構のプライミングを生じていると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、MASLDの肝病態においては肝組織中での微小炎症に伴う病原体認識機構のプライミングが生じており、感染などの急性疾患合併に伴い容易にサイトカイン・ストームを惹起しうることが判明した。従って、MASLDは全身性の感染性疾患に伴う多臓器不全を惹起しやすく、そのことが生命予後にも影響を及ぼす可能性があることが示唆された。また、本モデル実験系はMASLDに伴う肝病態進展のみならず、MASLDを背景とした全身性炎症のメカニズム解析に有用であることが示唆され、世界的に有病率が非常に高いMASLDの治療および全身管理の戦略を構築する上で非常に有益なモデルであることが示された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the impact of metabolic-dysfunction associated steatotic liver disease (MASLD) on development of cytokine-storm upon overlapping acute infectious disorders. KK-Ay mice fed a high-fat diet (HFD) showed increased mortality following a single injection of LPS. In these mice, LPS-induction in hepatic inflammatory cytokine expression, as well as hepatocyte apoptosis, was augmented significantly. Interestingly, HFD feeding increased chemokine expression and accumulation of macrophages in the liver prior to LPS challenge. Moreover, hepatic expression of LPS-recognizing molecules such as TLR-4 and CD14, as well as production of LPS-binding protein from hepatocytes, were potentiated by HFD feeding in KK-Ay mice. These findings clearly indicate that MASLD most likely causes priming effect against cytokine storm and subsequent fetal organ damage upon comorbid acute infectious diseases.

研究分野：肝臓病学

キーワード：メタボリックシンドローム MASLD 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) MASH 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) エンドトキシン

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

近年の欧米を中心とした肥満人口の増加は、メタボリックシンドロームに代表される全身性の動脈硬化性疾患や発がんなどの健康被害を背景因子として問題視されている。わが国においてもメタボリックシンドローム肝関連疾患である非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease : NAFLD) が一般検診受診者の約 3 割に認められ、最も有病率の高い慢性肝疾患となっている。NAFLD の約 10 ~ 15% は進行性の肝病態を呈する非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis : NASH) であり、肝硬変への進行のみならず、肝がんの発症母地としても重要視されている。実際、近年ウイルス性肝炎に対する抗ウイルス治療が飛躍的に進歩したこともあり、日本でも肥満、飲酒に関連した脂肪肝を背景とした非ウイルス性の肝がんが最多数を占めるようになってきている。脂肪肝は飲酒の有無によって長らくアルコール性肝障害と非アルコール性脂肪性肝疾患に分けて議論されていたが、2020 年に代謝異常に関連する脂肪性肝疾患を Metabolic dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) と呼ぶことが欧州・米国の学会で相次いで提唱された (註: 2023 年には metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease : MASLD の名称に変更)。

一方、2019 年末に初めて報告された新型コロナウイルス COVID-19 による感染症は、急速に世界各国に蔓延し、強い感染力と高い死亡率で現在最も深刻な社会問題を引き起こした。COVID-19 の重症化には血中サイトカイン (IL-1, IL-6, TNF- α など) の異常上昇を来すサイトカイン・ストームの関与が指摘される一方、脂肪肝が COVID-19 の予後増悪因子であることが報告された。しかし、MAFLD とサイトカイン・ストームの関連性については十分な知見がなかった。

2. 研究の目的

本研究では代謝障害関連脂肪性肝疾患 (MASLD) が、肝病態進展に加えて COVID-19 など多くの急性疾患の予後に深く関与するサイトカイン・ストームの発生に与える影響を解明することを目的とした。食事内容の変化に伴う肝内の糖脂質代謝の変化と、腸管マイクロバイオーマおよび腸管透過性の変化によって経門脈的に肝内に流入する因子が免疫担当細胞の二次的な刺激に対する応答性に与える影響を明らかにしようとした。本研究を通じて、MASLD によるサイトカイン・ストーム関連疾患の増悪機序を解明し、肝病態の改善による予後改善を目指した基礎的なエビデンスを確立することを目指した。

3. 研究の方法

(1) 動物モデルの作成

肥満、インスリン抵抗性を生じる KK-Ay マウスおよび C57BL6J マウス (雄性, 8 週齢; CLEA Japan 社) に高脂肪食 (HFD: D12492, Research Diets 社製) ないしコントロール食 (D12450J, Research Diets 社製) を 4 週間摂餌させ、MASLD モデルを作成した。対照群として野生型 C57BL6 マウスおよびコントロール食摂取の KK-Ay マウスを用い、各群に C57BL6 マウスでは非致死量に相当するリポポリサッカライド (LPS, E coli O111:B4, Sigma-Aldrich 社製; 5mg/kg BW) を投与して、24 時間以内の致死率を観察するとともに、経時的に血清および肝組織を採取し、以下の解析に供した。

(2) 血清トランスアミナーゼ値の測定

血清 AST 値および ALT 値は Fuji DRI-CHEM システムを用いて酵素学的に測定した。

(3) 肝組織像の評価およびアポトーシスの検出

採取した肝組織からホルマリン固定パラフィン包埋切片を作成し、H-E 染色により肝病理像を検討した。また、肝細胞アポトーシスは DeadEnd Fluorometrical TUNEL System (Promega 社製) を用いて TUNEL 染色で検出し、肝内マクロファージは F4/80 モノクローナル抗体 (Termo Fisher Scientific 社製) を用いて免疫組織化学で検出した。

(4) 肝組織中サイトカイン・ケモカイン、酸化ストレス関連分子および LPS 認識分子 mRNA 発現の解析

採取後 -80 °C で凍結保存した肝組織より illustra RNAspin Mini RNA Isolation kit (GE Healthcare 社製) を用いて total RNA を調整した。肝組織中の炎症性サイトカイン (TNF α , IL-1 β , IL-6)・ケモカイン [C-X-C motif chemokine ligand (CXCL)2, CXCL10, C-C motif chemokine ligand (CCL)2]、酸化ストレス関連分子 [NADPH oxidase (NOX)1, NOX2] および LPS 認識関連分子 [toll-like receptor (TLR)-4, CD14, LPS binding protein (LBP)] の mRNA は RT-PCR で測定した。SuperScript VILOMaster Mix (Termo Fisher Scientific 社製) を用いて逆転写を行い、リアルタイム PCR には ABI PRISM 7700 sequence detection system および Fast SYBR Green Master Mix (Termo Fisher Scientific 社製) を用いた。

4. 研究成果

(1) HFD 負荷 KK-Ay マウスにおける LPS 投与後の致死率

コントロール食を摂餌した C57BL6 マウスは LPS 投与 24 時間後の致死率は 7.6%で、HFD を摂餌した C57BL6 マウスでは致死率が 15.4%であった。一方、KK-Ay マウスではコントロール食摂餌群の LPS 投与後の致死率が 7.6%であるのに対し、HFD 摂餌群では 76.9%と著明に致死率が上昇した。

(2) HFD 負荷 KK-Ay マウスにおける LPS 投与後の肝病理像およびアポトーシス誘導

HFD 摂餌により、C57BL6 マウスでは極軽微な肝細胞内脂質滴を生じるのみであったが、KK-Ay マウスでは著明な肝細胞内脂質貯留に加えて肝細胞膨化など脂肪肝炎の所見を呈した。LPS 投与 12~24 時間後には HFD 摂餌 C57BL6 マウスでも肝小葉内に巣状壊死を認めたが、HFD 摂餌 KK-Ay マウスでは、肝病理組織像はより広範囲な肝細胞傷害と著明な炎症細胞浸潤を認めた。実際、KK-Ay マウスでは LPS 投与 12 時間後の血清 AST および ALT 値は HFD 群でコントロール食群より有意に高値であった。また、LPS 投与 12 時間後の HFD 摂餌 KK-Ay マウスの肝組織内には TUNEL 染色陽性肝細胞が 49%に検出され、コントロール食群の 17%と比較し有意な増加が観察された。以上の結果から、KK-Ay マウスでは HFD 摂餌により LPS 肝障害が顕著に増悪することが明らかになった。

(3) HFD 負荷 KK-Ay マウスにおける LPS 投与後の肝組織中炎症性サイトカイン発現

肝組織中の TNF α mRNA は LPS 投与 1 時間後をピークとする上昇を認めたが、HFD 摂餌 KK-Ay マウスではピーク値がコントロール食摂餌群の約 2 倍に達した。また、LPS 投与後の肝組織中 IL-1 β mRNA 上昇も HFD 摂餌 KK-Ay マウスではコントロール食摂餌群より有意に高値を呈した。従って、KK-Ay マウスでは LPS 投与後の肝内炎症性サイトカイン産生が有意に亢進することが判明した。

(4) HFD 負荷 KK-Ay マウス肝における肝内マクロファージ、酸化ストレス関連分子および LPS 認識分子発現

KK-Ay マウスで HFD 摂餌により LPS 感受性が亢進するメカニズムを明らかにする目的で、LPS 投与前の肝組織を解析した。KK-Ay マウスでは HFD 摂餌によって CD4/80 陽性細胞数が有意に増加しており、脂肪肝炎の病理像を呈していた。肝内マクロファージ集積を来す要因として肝内のケモカイン mRNA 発現を検討したところ、CXCL2、CXCL10、CCL2 の発現が有意に上昇していた。また、肝組織中の酸化ストレス関連分子である NOX1 および NOX2 の発現亢進も認められた。さらに、HFD 摂餌 KK-Ay マウスでは LPS に対するパターン認識受容体である TLR4 および CD14 の発現がそれぞれコントロール食摂餌群の 2.6 倍および 7.5 倍と有意に上昇しており、さらに LPS および IL-6 mRNA の発現も有意な亢進を認めた。

考案

以上の検討より、メタボリックシンドロームモデル KK-Ay マウスでは HFD 摂餌により LPS 投与後の肝内炎症性サイトカイン誘導が増強し、サイトカイン・ストームが惹起されることにより肝障害が増悪することが明らかになった。さらに、KK-Ay マウスにおける LPS 感受性亢進には、パターン認識受容体の発現亢進によるマクロファージの感作と IL-6 による LBP 産生誘導が関与していることが判明した。

従って、MASLD の肝組織中では微小炎症に伴う病原体認識機構のプライミングが生じており、急性の全身性感染症合併などに伴い容易にサイトカイン・ストームを惹起して、多臓器不全に至る可能性が示唆された。本モデル実験系は MASLD に伴う肝病態進展のみならず、MASLD を背景とした全身性炎症のメカニズム解析に有用であることが示唆され、世界的に有病率が非常に高い MASLD の治療および全身管理の戦略を構築する上で非常に有益なモデルであることが示された。

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 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Okubo Hironao, Atsukawa Masanori, Okubo Tomomi, Ando Hitoshi, Nakadera Eisuke, Ikejima Kenichi, Nagahara Akihito	4. 巻 12
2. 論文標題 Gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging predicts hyperbilirubinemia induced by glecaprevir during hepatitis C virus treatment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7847 ~ 7847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-11707-6	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 Izumi Kousuke, Yamashina Shunhei, Fujimura Tsutomu, Watanabe Sumio, Ikejima Kenichi	4. 巻 298
2. 論文標題 Autophagic dysfunction in the liver enhances the expression of insoluble nuclear proteins 14-3-3 and importin 4	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 120491 ~ 120491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2022.120491	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 Okubo Hironao, Ando Hitoshi, Takasaki Yusuke, Nakadera Eisuke, Fukuo Yuka, Shiina Shuichiro, Ikejima Kenichi	4. 巻 15
2. 論文標題 Impact of Cabozantinib Exposure on Proteinuria and Muscle Toxicity in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 1460 ~ 1460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph15121460	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 Fujita Shohei, Sano Katsuhiro, Cruz Gastao, Fukumura Yuki, Kawasaki Hideo, Fukunaga Issei, Morita Yuichi, Yoneyama Masami, Kamagata Koji, Abe Osamu, Ikejima Kenichi, Botnar Ren? M., Prieto Claudia, Aoki Shigeki	4. 巻 306
2. 論文標題 MR Fingerprinting for Liver Tissue Characterization: A Histopathologic Correlation Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Radiology	6. 最初と最後の頁 150 ~ 159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1148/radiol.220736	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 Nishioki Toshihiko, Koyama Ryo, Okubo Hironao, Fukuo Yuka, Takasaki Yusuke, Yae Toshifumi, Banno Takamitsu, Kido Kenji, Takahashi Kazuhisa, Shiina Shuichiro, Ikejima Kenichi	4. 巻 62
2. 論文標題 Endobronchial Watanabe Spigot Placement for Hepatic Abscess and Bronchobiliary Fistula Following Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 999 ~ 1004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.0392-22	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 Saeki Michio, Okubo Hironao, Takasaki Yusuke, Nakadera Eisuke, Fukuo Yuka, Fukada Hiroo, Hotchi Yuta, Maruyama Hitoshi, Kokubu Shigehiro, Shiina Shuichiro, Nagahara Akihito, Ikejima Kenichi	4. 巻 12
2. 論文標題 The Impact of Partial Splenic Embolization on Portal Hypertensive Gastropathy in Cirrhotic Patients with Portal Hypertension	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 2662 ~ 2662
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm12072662	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 Yin Enzhi, Fukuhara Takeshi, Takeda Kazuyoshi, Kojima Yuko, Fukuhara Kyoko, Ikejima Kenichi, Bashuda Hisashi, Kitaura Jiro, Yagita Hideo, Okumura Ko, Uchida Koichiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Anti-CD321 antibody immunotherapy protects liver against ischemia and reperfusion-induced injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-85001-2	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 Tokushige Katsutoshi, Ikejima Kenichi, Ono Masafumi, Eguchi Yuichiro, Kamada Yoshihiro, Itoh Yoshito, Akuta Norio, Yoneda Masato, Iwasa Motoh, Yoneda Masashi, Otsuka Motoyuki, Tamaki Nobuharu, Kogiso Tomomi, Miwa Hiroto, Chayama Kazuaki, Enomoto Nobuyuki, Shimosegawa Tooru, Takehara Tetsuo, Koike Kazuhiko	4. 巻 51
2. 論文標題 Evidence based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 1013 ~ 1025
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13688	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 Tokushige Katsutoshi, Ikejima Kenichi, Ono Masafumi, Eguchi Yuichiro, Kamada Yoshihiro, Itoh Yoshito, Akuta Norio, Yoneda Masato, Iwasa Motoh, Yoneda Masashi, Otsuka Motoyuki, Tamaki Nobuharu, Kogiso Tomomi, Miwa Hiroto, Chayama Kazuaki, Enomoto Nobuyuki, Shimosegawa Tooru, Takehara Tetsuo, Koike Kazuhiko	4. 巻 56
2. 論文標題 Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 951 ~ 963
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-021-01796-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 Someya Shunin, Uchiyama Akira, Arai Kumiko, Kon Kazuyoshi, Yamashina Shunhei, Watanabe Sumio, Ikejima Kenichi	4. 巻 588
2. 論文標題 Gender-specific development of experimental autoimmune cholangitis induced by double-stranded RNA	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 90 ~ 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.12.011	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 Okubo Hironao, Ando Hitoshi, Nakadera Eisuke, Ikejima Kenichi, Shiina Shuichiro, Nagahara Akihito	4. 巻 13
2. 論文標題 Levocarnitine Supplementation Suppresses Lenvatinib-Related Sarcopenia in Hepatocellular Carcinoma Patients: Results of a Propensity Score Analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 4428 ~ 4428
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13124428	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 Morinaga Maki, Kon Kazuyoshi, Uchiyama Akira, Fukada Hiroo, Fukuhara Kyoko, Yaginuma Reiko, Nakadera Eisuke, Yamashina Shunhei, Ikejima Kenichi	4. 巻 16
2. 論文標題 Carbohydrate-deficient transferrin is a sensitive marker of alcohol consumption in fatty liver disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hepatology International	6. 最初と最後の頁 348 ~ 358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12072-022-10298-8	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14件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 14件）

1. 発表者名 Kazuyoshi Kon, Eisuke Nakadera, Kumiko Arai, Akira Uchiyama, Hiroo Fukada, Toshifumi Sato, Reiko Yaginuma, Kyoko Okumura, Shunhei Yamashina, Kenichi Ikejima.
2. 発表標題 Type I and type II natural killer T cells are involved in the development of steatohepatitis in elder mice.
3. 学会等名 Digestive Disease Week 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kazuyoshi Kon, Kumiko Arai, Akira Uchiyama, Hiroo Fukada, Toshifumi Sato, Maki Morinaga, Kyoko Fukuhara, Reiko Yaginuma, Shunhei Yamashina, Kenichi Ikejima
2. 発表標題 Glycine prevents steatohepatitis-related carcinogenesis in hepatocyte-specific phosphatase and tensin homolog-deficient mice.
3. 学会等名 Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) Oncology 2022 Takamatsu (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Akira Uchiyama, Kenichi Ikejima
2. 発表標題 Role of gut-liver axis and innate immunity in the pathogenesis of alcohol-related liver disease.
3. 学会等名 The 2nd World Congress on Alcohol and Alcoholism, Cracow, Poland (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kazuyoshi Kon, Kumiko Arai, Akira Uchiyama, Reiko Yaginuma, Toshifumi Sato, Shunhei Yamashina, Kenichi Ikejima
2. 発表標題 Glycine supplementation inhibits steatohepatitis-related liver carcinogenesis in hepatocyte-specific PTEN deficient mice.
3. 学会等名 American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) The Liver Meeting 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1 . 発表者名 Akira Uchiyama, Kazuyoshi Kon, Hiroo Fukada, Maki Morinaga, Reiko Yaginuma, Kyoko Fukuhara, Shunhei Yamashina, Kenichi Ikejima.
2 . 発表標題 Perihepatitis and Fitz-Hugh-Curtis syndrome: an unusual condition for upper abdominal pain and liver injury?
3 . 学会等名 American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) The Liver Meeting 2022 (国際学会)
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Shunhei Yamashina, Satoshi Sakuma, Toshifumi Sato, Hiroo Fukada, Hisafumi Yamagata, Akira Uchiyama, Reiko Yaginuma, Kyoko Fukuhara, Kazuyoshi Kon, Kenichi Ikejima.
2 . 発表標題 A selective PPAR modulator pemafibrate reduced palmitic acid-induced lipotoxicity via induction of autophagy.
3 . 学会等名 Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2023 Taipei (国際学会)
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Shunsuke Ikejima, Akira Uchiyama, Maki Morinaga, Hiroo Fukada, Hisafumi Yamagata, Reiko Yaginuma, Kyoko Fukuhara, Kazuyoshi Kon, Shunhei Yamashina, Kenichi Ikejima.
2 . 発表標題 Diagnosis of Perihepatitis and Fitz-Hugh-Curtis Syndrome by Laparoscopy: An Unusual Condition for Right Hypochondriac Pain and Liver Injury?
3 . 学会等名 Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2023 Taipei (国際学会)
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Hiroo Fukada, Kazuyoshi Kon, Satoshi Sakuma, Toshifumi Sato, Maki Morinaga, Toshifumi Yamagata, Akira Uchiyama, Reiko Yaginuma, Kyoko Fukuhara, Shunhei Yamashina, Kenichi Ikejima.
2 . 発表標題 The trends of acute hepatitis A and hepatitis E during the COVID-19 pandemic in Japan.
3 . 学会等名 Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2023 Taipei (国際学会)
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 K Kon, A Uchiyama, H Fukada, E Nakadera, R Yaginuma, K Fukuhara, S Yamashina, K Ikejima.
2 . 発表標題 Hyperactivation of immune response following modulation of small intestinal microbiome causes exacerbation of alcoholic liver injury in female KK-Ay mice.
3 . 学会等名 20th Congress of the International Society for Biomedical Research on Alcoholism (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 K Kon, A Uchiyama, H Fukada, E Nakadera, R Yaginuma, K Fukuhara, S Yamashina, K Ikejima.
2 . 発表標題 Glycine ameliorates steatohepatitis via reduction of oxidative stress in hepatocyte-specific PTEN-deficient mice.
3 . 学会等名 The Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) Single Topic Conference. Molecular and Cell Biology of the Liver: Recent Evolution to Clinical Application, Osaka (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 E Nakadera, K Kon, K Arai, H Fukada, A Uchiyama, S Yamashina, K Ikejima.
2 . 発表標題 Type I and type II NKT cells additively exacerbates steatohepatitis caused by high-fat and high-cholesterol diet in aged mice.
3 . 学会等名 American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) The Liver Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 K Kon, K Arai, A Uchiyama, H Fukada, E Nakadera, M Morinaga, K Fukuhara, R Yaginuma, S Yamashina, K Ikejima.
2 . 発表標題 Amino acid prevents tumorigenesis via ameliorating steatohepatitis in hepatocyte-specific phosphatase and tensin homolog knockout
3 . 学会等名 American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) The Liver Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1. 発表者名 S Yamashina, E Nakadera, H Fukada, A Uchiyama, R Yaginuma, K Fukuhra, K Kon, K Ikejima.
2. 発表標題 Accumulation of autophagy-specific substrate p62/SQSTM1 are associated with the formation of multinucleated cells in liver cancer
3. 学会等名 American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) The Liver Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ikejima K
2. 発表標題 Updates on pathogenesis of alcohol-associated liver disease
3. 学会等名 the Asian Pacific Association for the Study of Liver (APASL) 2022 Seoul (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022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
研究分担者	今 一義 (Kon Kazuyoshi) (30398672)	順天堂大学・医学部・先任准教授 (32620)	
研究分担者	山科 俊平 (Yamashina Shunhei) (30338412)	順天堂大学・医学部・先任准教授 (32620)	

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