

令和 6 年 6 月 1 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07933

研究課題名(和文) NASH発症進展におけるp62の役割 - 脂肪酸代謝の臓器連関から見た解析

研究課題名(英文) The role of p62 in NASH - analyses from the view of fatty acid metabolism and organ cross-talk

研究代表者

岡田 浩介 (Okada, Kosuke)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：80757526

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：全身p62遺伝子欠失マウスに高脂肪食を摂餌させると重症NASHを発症する。臓器連関の視点から、肝細胞、脂肪細胞、肝Kupffer細胞を含むマクロファージにのみp62を発現させた組織細胞特異的p62遺伝子レスキューマウスに高脂肪食を摂餌し、この結果、NASH病態を比較解析した。肝細胞のp62発現のみがNASHの進展を抑制し、肝細胞のp62がNASHの防御に重要であることが明らかとなった。p62の発現の有無により、autophagy/lipophagyに関わる因子が変化し、また、p62を欠失した培養肝細胞では、脂肪酸の暴露に対して脆弱性を示し、p62が脂肪酸の処理に関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)は、頻度の高い生活習慣関連肝疾患であるが、致命的な肝硬変、肝癌へ進行し得る。しかし、その発症機序は完全には解明されておらず、NASH進行および肝癌発生を阻止するための薬物治療も確立していない。本研究は、肝細胞特異的なp62発現がNASHの進展を抑制することを見出した。これらの結果から肝細胞のp62がNASHに防御的な役割を果たすと考えられ、特に肝細胞のp62の発現が、肝脂肪化のみならず肝炎線維化をもコントロールする可能性を示した。本研究はp62が新しいNASHの治療標的と成り得る可能性を示した点で、将来的なNASH治療開発のための意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：p62 knock-out mice in whole body (p62-KO) mice exhibit severe NASH fed by a high fat feeding compared with WT mice. To elucidate the mechanism of NASH from the view of organ cross-talks, hepatocyte, adipocyte, or macrophage including Kupffer cells specific conditional p62 knock-in (rescued) mice were analyzed in NASH development. The hepatocyte specific p62 rescued mice were suppressed the development of NASH with severe hepatic inflammation and fibrosis compared with other mice despite their similar obese.

p62 in hepatocytes changed the expression of factors of autophagy/lipophagy, and deletion of p62 in cultured hepatocytes led the apoptosis induced by oleic acid. These results indicates that p62 has the role in process of fatty acid metabolism through autophagy/lipophagy.

p62 in hepatocytes was considered to play a protective role against the development of NASH. p62 of hepatocytes could be a new and promising target for treatment of NASH.

研究分野：肝臓病学

キーワード：NASH p62 autophagy 脂肪酸代謝

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

非アルコール性脂肪性肝疾患 (Non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) は、最も一般的な慢性肝障害のひとつであり、本邦でも約 2000 万人が罹患し、今後更に増加すると予測されている。NAFLD の 10-20% には non-alcoholic steatohepatitis (NASH) が含まれ、肝硬変、肝臓へ進行するため積極的な医療介入が必要であると考えられるが、現在のところ運動および食餌療法による生活習慣改善以外に有効な治療法は乏しい。単純性脂肪肝を基に炎症、線維化を来す NASH への進展機序は完全には解明されていないことも治療法開発を難しくしている。

p62/Sqstm1 (p62) は酸化ストレス応答タンパクとして見出され、以後の解析で p62 がタンパクの分解系である autophagy に選択性を与えるアダプタータンパクとして機能することが明らかになった (Komatsu M, et al. *Cell* 2007)。更には、組織細胞中の中性脂肪を遊離脂肪酸に分解代謝する新たな経路である lipophagy へも関与することが明らかとなった (Singh R, et al. *Nat Med* 2009)。加えて、p62 が褐色脂肪組織において全身の脂肪酸エネルギー代謝と熱産生の制御を行うことが報告され (Muller TD, et al. *J Clin Invest* 2013)、p62 が autophagy/lipophagy を介して全身の脂肪酸代謝に関わることが示唆された。

研究代表者らが作製した p62 遺伝子欠失マウス (p62-KO) は、過食による肥満、高血圧、耐糖能異常、単純性脂肪肝などヒトメタボリック症候群に類似した表現型を示し (Harada H, et al. *J Neurosci* 2013)、更にこの p62-KO マウスに 60% 高脂肪食を 16 週間摂餌させると、野生型マウス (WT) ではわずかな炎症のみで線維化は来さないのに比して、p62-KO は 8 週間後肝組織に脂肪滴の沈着と炎症細胞浸潤を来して NASH を発症し、16 週間で高度の肝線維化を来す。この結果は、p62 が NASH において防御的な役割を演じるとともに、p62 の欠損が autophagy/lipophagy 障害を引き起こし、中性脂肪-脂肪酸-Acyl-CoA の代謝の異常を介して、NASH の進展に影響を与えた可能性が示唆された。

2. 研究の目的

当研究課題の核心をなす学術的な「問い」は、「p62 欠損が惹起する autophagy/lipophagy 障害が、中性脂肪-脂肪酸-Acyl-CoA から脂肪酸代謝へ至る一連の代謝をどう変化させ、どのように NASH の発症進展に関与するか」である。一方、野生型マウスでは、高脂肪食摂餌により肝組織における p62 発現は変化しないものの、白色 (内臓) 脂肪、褐色脂肪組織では p62 発現が増加しており、各組織でその挙動がそれぞれ異なっていた。更に、白色 (内臓) 脂肪では、p62-KO マウスにおいて HFD 摂餌によって大量の炎症細胞浸潤と crown-like structure の形成が認められ、この内臓脂肪における炎症細胞浸潤 (マクロファージと考えられている) が NASH の進展に影響を与えている可能性が示唆された。しかし、全身 p62 遺伝子欠失マウスを用いた解析では、各組織での p62 の機能や、NASH および脂肪酸代謝に果たす役割を解析するには限界がある。そこで、組織別の p62 の役割を明らかにするため、全身の p62 遺伝子欠失マウスをベースに、肝細胞、脂肪細胞、更にマクロファージのみ p62 を発現する「組織細胞特異的 p62 遺伝子レスキュー (発現) マウス」を作製して全身 p62 遺伝子欠失マウスと NASH 肝病態の表現型を比較し、臓器連関の視点から NASH の発症進展における p62 の役割を明らかにすることが本研究の目的である。

3. 研究の方法

< 動物実験 >

p62 遺伝子のイントロンに、*LoxP* 配列で挟まれた転写終結シグナルおよび *polyA* 付加シグナル配列を挿入したノックインマウス (p62^{KI/KI}) を作製した。このマウスは、p62^{-/-}と同様全身で p62 遺伝子が欠損する。次に、全身の p62 欠損下において、組織特異的に p62 を発現させる (レスキューする) ために、上記 p62^{KI/KI} マウスと組織特異的に *Cre* リコンビナーゼを発現するマウスを交配する。これにより生まれる仔は、*Cre* が発現する組織のみ *LoxP* で挟まれた転写終結シグナルと *polyA* 付加シグナルが除去されるため、p62 の発現が組織細胞特異的にレスキューされる。本研究では、Albumin-Cre、Adipoq-Cre、Lysozyme2-Cre マウスを用いて、肝細胞、脂肪細胞、肝臓 Kupffer 細胞を含むマクロファージ特異的 p62 遺伝子レスキューマウスを作製した。これらのマウスに、60% 高脂肪食を 4-16 週間摂餌させ、NASH の表現型を比較した。

< 細胞実験 >

p62 を CRISPR/Cas9 system を用いてノックアウトした培養肝細胞 (Hepa1-6) を作成し、実験に使用した。野生型と p62-KO 細胞の定常状態および脂肪酸 (oleic acid; OL) 負荷時の、p62 発現の差による autophagy/lipophagy に関わる因子 (LC3, riubicon など) および脂肪酸代謝に関わる遺伝子 (FAS, PPAR α , PPAR γ など) の発現変化を immunoblot, qPCR で比較解析した。

< 臨床研究 >

外科手術 (肝切除術) により収集された、NASH 患者 50 症例、慢性 C 型肝炎 (CHc) 肝

癌 49 症例，大腸癌肝転移 47 症例の非癌部について，HE 染色，Masson trichrome，p62 について免疫組織学的解析を行った（筑波大学臨床研究番号 H30-123，東京女子医科大学臨床研究倫理審査承認番号 4932）。解析は，大腸癌肝転移の非癌部を正常コントロールとして，steatosis activity fibrosis (SAF) score および新犬山分類による肝脂肪化・炎症・線維化の解析と p62 の免疫組織学的強度を比較解析した。更に，これらの結果と，既に得られている患者情報（血液検査結果）との関係性を比較解析した。

4. 研究成果

(1) 肝細胞，脂肪細胞，およびマクロファージの p62 レスキューは，体重，体組成に影響を及ぼさない

全身 p62 遺伝子欠失マウス (p62-KO)，肝細胞特異的 p62 レスキューマウス (p62-H res)，脂肪細胞特異的 p62 レスキューマウス (p62-A res)，マクロファージ特異的 p62 レスキューマウス (p62-M res) に，通常食または高脂肪食を摂餌させ，体重および体組成(肝重量，精巣上体周囲内臓脂肪；WAT)を比較した(図 1)。野生型(WT)と比較すると 4 系統の p62 遺伝子改変マウスはいずれも肥満を呈したが 4 群間では差がなく，肝細胞，脂肪細胞，およびマクロファージの p62 遺伝子発現は体重に影響を与えなかった。同様に，肝組織重量，内臓組織脂肪重量も高脂肪食によって増加するものの，4 群内で差は認められなかった。

(2) 脂肪細胞ではなく，マクロファージでもなく，肝細胞の p62 発現が NASH の進行を防御・軽減

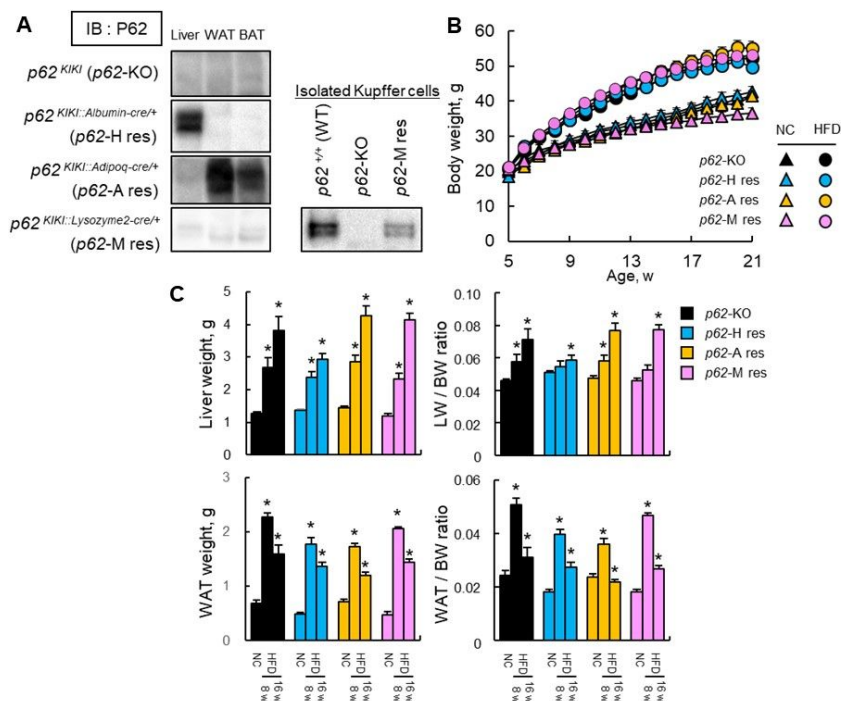


図 1 肝細胞，脂肪細胞，およびマクロファージの p62 発現 (レスキュー) は，体重，体組成に影響を及ぼさない。

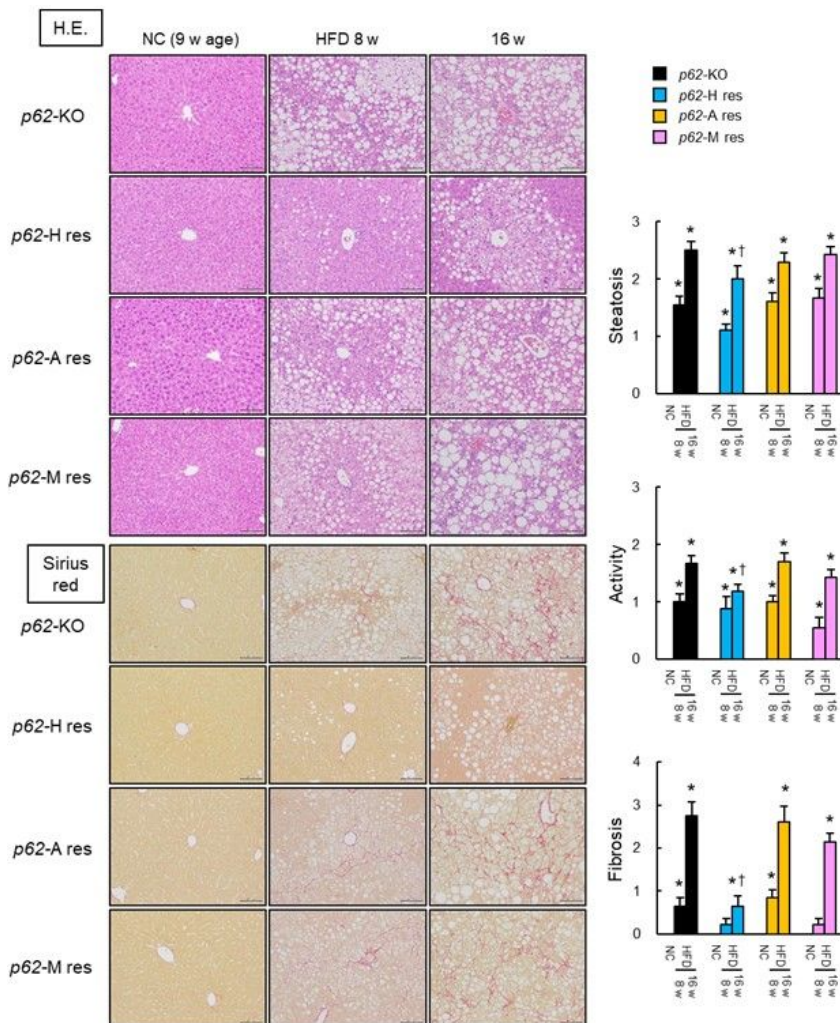


図 2 肝細胞の p62 発現 (レスキュー) は，NASH を軽減する。

する。

4 群のマウスの NASH 進行度を病理的に解析した。肝脂肪化と炎症を H.E. 染色によって (図 2 上段), 肝線維化を sirius red 染色によって評価した (図 2 下段)。また NASH の病理学的重症度を steatosis activity fibrosis (SAF) score によってスコアリングして比較した (図 2 の右パネル)。p62-KO, p62-A res, p62-M res では, 高脂肪食摂餌 8 週間ころから高度の脂肪沈着と炎症細胞浸潤が出現・増悪したが, p62-H res ではこれらの変化が軽度であった (図 2)。更に, p62-KO, p62-A res, p62-M res では, 高脂肪食摂餌 16 週間で線維化 (sirius red 染色の赤部分) が認められたが, p62-H res では線維化が抑制されていた (図 2 下段)。SAF score による重症度判定でも同様の結果であったが, 特に, p62-H res では肝線維化が顕著に抑制されていた (図 2 右)。血液生化学検査でも同様に, p62-H res では AST および ALT の上昇が軽度であり, 肝障害が抑制されていた (図 3 上段)。

これらの結果から, 肝細胞の p62 の遺伝子発現, すなわちレスキューは高脂肪食によって惹起される NASH を抑制することが明らかとなった。

一方, 血液生化学検査で, 中性脂肪 (TG), コレステロール (HDL-C および LDL-C), 遊離脂肪酸 (FFA) について 4 群の間で大きな差は認められなかった (図 3 中下段)。

(3) 肝細胞の p62 発現は, 肝臓の脂質プロファイルに大きな影響を及ぼさない。

p62 を介した NASH 防御機構を探索するため, WT, p62-KO, p62-H res の脂質プロファイルを解析した。HFD 摂餌によって肝組織中の中性脂肪, 脂肪酸は蓄積が認められたものの, 3 群のマウスで大きな差はなく, また, 脂肪酸代謝に関わる Ppar α , Ppar γ , Fas についても差は認められなかった (図 4)。

(4) 肝細胞の p62 発現は, autophagy 調節因子の発現を変化させる。

肝細胞の p62 が autophagy/lipophagy に与える影響を immunoblot で解析した。HFD の摂餌によって, p62 の発現は増加した。一方, LC3 はその基礎発現が p62-KO マウスで増加しており, p62 の肝細胞における欠失が, autophagy 障害を引き起こしているものと考えられた。

Autophagy の抑制因子である rubicon は HFD の摂餌によって増加したが, p62 の発現によっては影響を受けていなかった。肝細胞の中性脂肪を分解する HSL の発現は p62 の有無で差はなく, p62 は脂肪融解機構に影響を与えず, autophagy/lipophagy に影響を与えることが示唆された (図 5)。

(5) 脂肪酸は, 肝細胞の p62, LC3, rubicon の発現を変化させる。

野生型 (WT) と p62-KO 培養肝細胞に, 脂肪酸 OL を暴露し, p62, LC3 (autophagosome 形成), rubicon (autophagy 抑制因子) の変化を immunoblot にて解析した。

WT 細胞では, OL の暴露によって p62 のタンパク発現は増加し, LC3 の発現も WT, p62-KO でともに増加したが, LC3 の基礎発現は p62-KO で顕著に増加しており, p62-KO

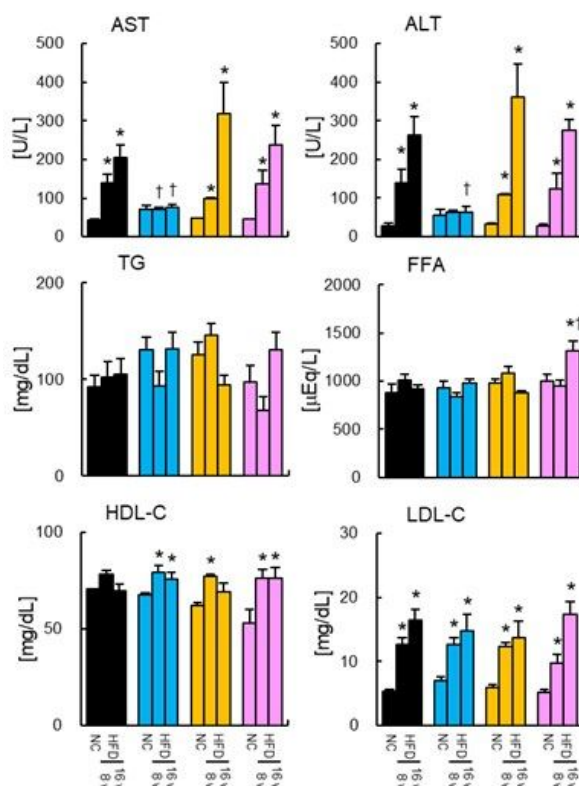


図 3 肝細胞の p62 レスキューは, 肝障害を軽減する。

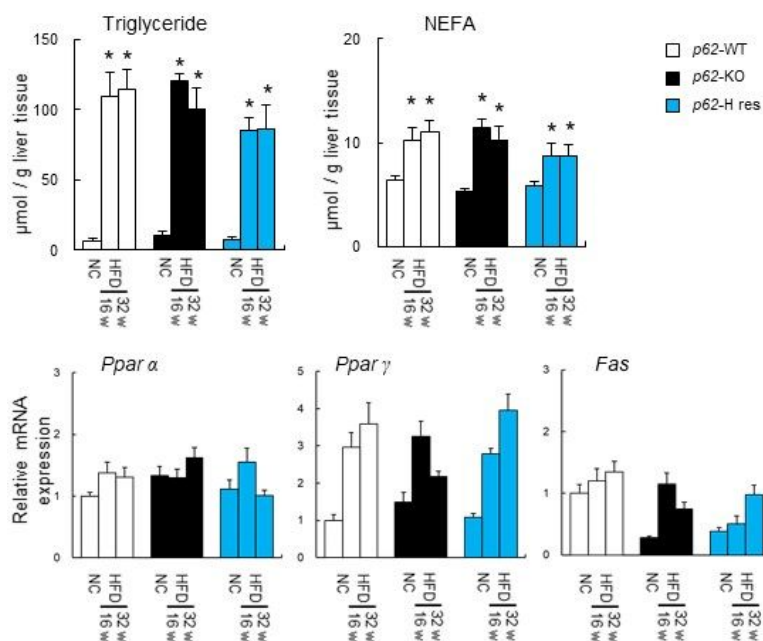


図 4 肝組織の脂肪酸代謝の変化。

細胞では, autophagy/lipophagy の障害が惹起・増悪しやすい状態であると考えられた. また, rubicon の発現は脂肪酸の暴露によって軽度増加したが, WT と p62-KO 細胞の間で差はなく, p62 とは非依存的な変化と考えられた. 更に, p-JNK は OL 暴露 24 時間後に p62-KO 細胞でのみ発現が増加しており, apoptosis signal が活性化していた. この結果は, p62 の遺伝子欠失が脂肪酸負荷に対して脆弱であり apoptosis に至り易いこと, また, その機序に autophagy の障害が関与していることを示唆する(図 6).

更に, FAS, PPAR α , PPAR γ などの内因性の脂肪酸合成や代謝に関わる遺伝子発現を qPCR で解析した. これらの因子の多くは脂肪酸 OL の暴露によって増加するものの, p62 の発現の有無で大きな差は認められず, apoptosis signal の活性化が脂肪酸の合成や代謝ではなく, p62 欠失による脂肪酸暴露に対する脆弱性が原因と考えられた(図 7). これらの結果を合わせると, p62 は, 脂肪酸の合成や伸長よりも, 生じた脂肪酸の処理に重要な因子であり, しかもその処理に autophagy/lipophagy を介しているものと推測された. また, Ppar, Pgc1 α などの mRNA が p62 の欠失によって顕著に増加しており, p62 がミトコンドリア代謝に影響を与えることが示唆された.

(6) p62 の発現は, 慢性肝疾患 (NASH, CHc) の進行と関連した.

p62 は, 基本的には肝細胞の細胞質に一樣に染色され, 症例によってその免疫組織学的発現には差が認められた. p62 の染色強度が弱い症例には病理学的に NASH の脂肪化・炎症・線維化が進行している症例を多く含み (SAF score), CHc についても炎症・線維化が進行している症例を多く含み (新犬山分類), 統計学的に有意であった. しかし, 血液生化学検査では, 肝予備能 (血小板数, PT%, Alb), 肝障害 (AST, ALT), 線維化 (FIB4 index) と p62 の染色強度に有意な相関は認められなかった (スペースの関係で data not shown).

<考察>
 (1) 動物実験の結果から, 肝細胞特異的 p62 遺伝子レスキューマウスは, 高脂肪食によって誘導される全身 p62 遺伝子欠失による NASH 進展を抑制することが明らかとなり, この結果は, 脂肪細胞でもマクロファージでもなく, 肝細胞の p62 発現が NASH に対して防御的に機能していることを示した.
 (2) 細胞実験の結果から, p62 の欠失が脂肪酸による autophagy/lipophagy 障害を修飾・増悪させることが示唆された.
 (3) ヒト肝切除標本を用いた臨床研究の結果から, ヒト NASH においても p62 がその進行と関連していることが示唆された.

今後の展望として, 脂肪酸 β 酸化を含めたミトコンドリア代謝・機能における p62 の役割を, autophagy/lipophagy, 更には, mitophagy の観点から更に探求したい. Mitophagy の異常がミトコンドリア機能や脂肪性肝疾患の進展にどのような影響を与えるかは殆ど見がなく, 研究開始当初に計画したフラックスアナライザーを用いた細胞レベルでのミトコンドリア機能も含めて今後解析を計画したい. また, 治療的な観点から, p62 の過剰発現が NASH を防御し得るかの検討 (p62 は賦活化剤が知られていないため, ウイルスによる過剰発現を検討), autophagy/lipophagy の阻害剤あるいは賦活化剤を用いて, 細胞の挙動や脂肪酸代謝の検討, を行うことを計画している. 最終的には, p62 を介した NASH に対する治療薬の臨床応用を目指したい.

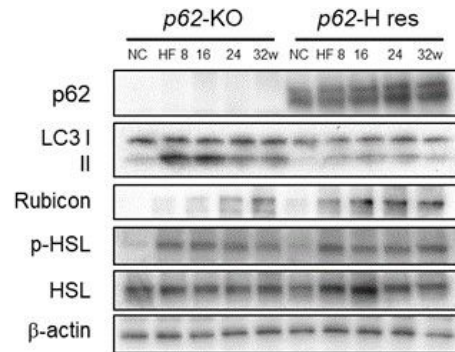


図 5 肝組織のp62発現は, autophagy 関連因子の発現を変化させる.

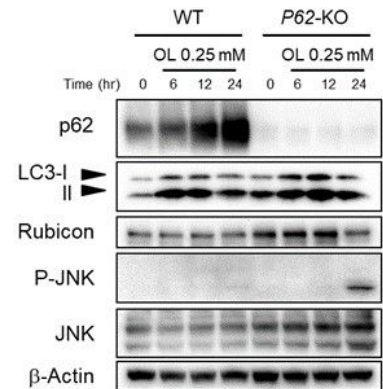


図 6 肝細胞のp62欠失は, autophagy障害とapoptosisを招く.

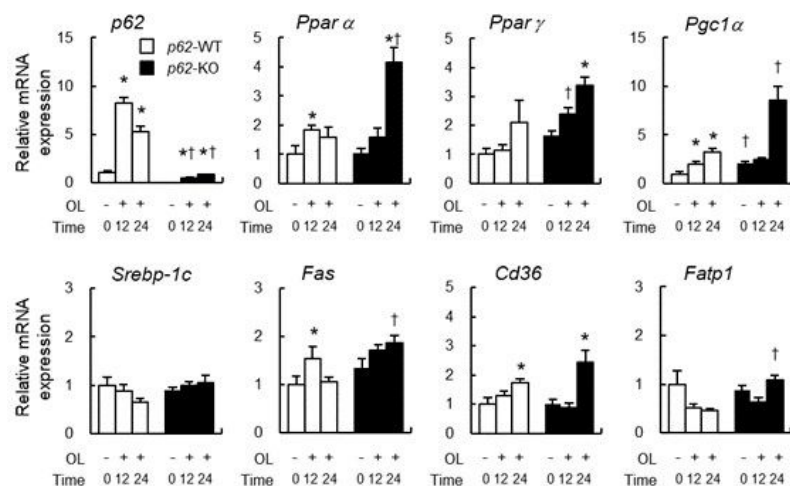


図 7 肝細胞のp62欠失が脂肪酸代謝に与える影響.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Miura I, Okada K, Ishii A, Warabi E, Watahiki T, To K, Shimano H, Ariizumi S, Shoda J.	4. 巻 13
2. 論文標題 p62/Sqstm1 Rescue in Muscle Retards the Progression of Steatohepatitis in p62/Sqstm1-null Mice Fed a High-fat Diet.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Physiol.	6. 最初と最後の頁 993995
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2022.993995. eCollection 2022.	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 Watahiki T, Okada K, Miura I, To K, Tanaka S, Warabi E, Kanno N, Yamagata K, Gotoh N, Suzuki H, Ariizumi S, Tsuchiya K, Nagasaki Y, Shoda J.	4. 巻 11
2. 論文標題 Antioxidative Self-Assembling Nanoparticles Attenuate the Development of Steatohepatitis and Inhibit Hepatocarcinogenesis in Mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 1939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox11101939.	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 Yamanashi Y, Takada T, Tanaka Y, Ogata Y, Toyoda Y, Ito SM, Kitani, Oshida N, Okada K, Shoda J, Suzuki H.	4. 巻 156
2. 論文標題 Hepatic Niemann-Pick C1-Like 1 exacerbates non-alcoholic fatty liver disease by re-absorbing specific biliary oxysterols.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomed. Pharmacother.	6. 最初と最後の頁 113877
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2022.113877. Epub 2022 Oct 19.	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 Takayama T, Suzuki H, Okada K, Akiyama S, Narasaka T, Maruo K, Sakamoto K, Seo E, Tsuchiya K.	4. 巻 61
2. 論文標題 The Optimal Cut-off of the Latex Immunoassay (LZ Test) for Helicobacter pylori Infection Based on the Stool Antigen Test and Helicobacter pylori-associated Gastritis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 2103-2109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.8659-21. Epub 2022 Jul 15.	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 Mukherjee P, Fukuda S, Lukmanto D, Yamashita T, Okada K, Makita S, El-Sadek IA, Arata Miyazawa, Zhu L, Morishita R, Lichtenegger A, Oshika T, Yasuno Y.	4. 巻 13
2. 論文標題 Label-free metabolic imaging of non-alcoholic-fatty-liver-disease (NAFLD) liver by volumetric dynamic optical coherence tomography.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomed Opt Express.	6. 最初と最後の頁 4071-4086
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1364/BOE.461433. eCollection 2022 Jul 1.	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 Okada Kosuke, Watahiki Takahisa, Horie Kaoru, Takayama Takako, Aida Yuka, To Keii, Shida Takashi, Ishige Kazunori, Nishiyama Hiroyuki, Shoda Junichi, Suzuki Hideo	4. 巻 100
2. 論文標題 The prevalence and clinical implications of pancreatic fat accumulation identified during a medical check-up	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e27487 ~ e27487
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000027487	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 Mukherjee Pradipta, Miyazawa Arata, Fukuda Shinichi, Yamashita Toshiharu, Lukmanto Donny, Okada Kosuke, El-Sadek Ibrahim Abd, Zhu Lida, Makita Shuichi, Oshika Tetsuro, Yasuno Yoshiaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Label-free functional and structural imaging of liver microvascular complex in mice by Jones matrix optical coherence tomography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-021-98909-6	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 Yabe Yoshito, Kim Taeho, Oh Sechang, Shida Takashi, Oshida Natsumi, Hasegawa Naoyuki, Okada Kosuke, Someya Noriko, Mizokami Yuji, Shoda Junichi	4. 巻 18
2. 論文標題 Relationships of Dietary Habits and Physical Activity Status with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Featuring Advanced Fibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 8918 ~ 8918
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph18178918	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 Miura Ikuru, Komine Shoichi, Okada Kosuke, Wada Shota, Warabi Eiji, Uchida Fumihiko, Oh Sechang, Suzuki Hideo, Mizokami Yuji, Shoda Junichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Prevention of non alcoholic steatohepatitis by long term exercise via the induction of phenotypic changes in Kupffer cells of hyperphagic obese mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physiological Reports	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) 10.14814/phy2.14859	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 To Keii, Okada Kosuke, Watahiki Takahisa, Suzuki Hideo, Tsuchiya Kiichiro, Tokushige Katsutoshi, Yamamoto Masakazu, Ariizumi Shun ichi, Shoda Junichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Immunohistochemical expression of NRF2 is correlated with the magnitude of inflammation and fibrosis in chronic liver disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 19423 ~ 19437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.6538	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 Mukherjee Pradipta, Fukuda Shinichi, Lukmanto Donny, Tran Thi Hang, Okada Kosuke, Makita Shuichi, El-Sadek Ibrahim Abd, Lim Yiheng, Yasuno Yoshiaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Renal tubular function and morphology revealed in kidney without labeling using three-dimensional dynamic optical coherence tomography	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-42559-3	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 Chihara Kanako, Okada Kosuke, Uchida Fumihiko, Miura Ikuru, Komine Shoichi, Warabi Eiji, Takayama Takako, Suzuki Hideo, Matsuzaka Takashi, Ishibashi-Kanno Naomi, Yamagata Kenji, Yanagawa Toru, Bukawa Hiroki, Shoda Junichi	4. 巻 18
2. 論文標題 Macrophage specific restoration of the Nrf2 gene in whole-body knockout mice ameliorates steatohepatitis induced by lipopolysaccharide from Porphyromonas gingivalis through enhanced hepatic clearance	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0291880
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0291880	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 Takayama Takako, Suzuki Hideo, Okada Kosuke, Akiyama Shintaro, Narasaka Toshiaki, Maruo Kazushi, Sakamoto Taku, Seo Emiko, Tsuchiya Kiiichiro	4. 巻 103
2. 論文標題 A novel predictive formula for highly accurate discrimination between truly Helicobacter pylori-uninfected and currently infected/spontaneously eradicated individuals for gastric cancer screening	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e36335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000036335	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21件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 陶 経緯, 岡田 浩介, 綿引隆久, 鈴木英雄, 有泉俊一, 正田純一
2. 発表標題 ヒト慢性肝疾患と肝癌の進行におけるKEAP1-NRF2システムの役割
3. 学会等名 第44回日本肝臓学会東部会, 仙台
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三浦 征, 岡田 浩介, 石井 亜紀子, 綿引 隆久, 陶 経緯, 正田 純一
2. 発表標題 骨格筋のNrf2は筋-肝連関を介してマウス脂肪性肝炎の発症を抑止する
3. 学会等名 JDDW 2022, 福岡
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三浦 征, 岡田 浩介, 石井 亜紀子, 正田 純一
2. 発表標題 肥満における骨格筋量・筋力の低下と耐糖能異常に対するp62の役割
3. 学会等名 第77回日本体力医学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三浦 征, 岡田 浩介, 石井 亜紀子, 綿引 隆久, 陶 経緯, 正田 純一
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝炎に対する筋Nrf2の防御的役割
3. 学会等名 第8回日本筋学会学術集会, 東京
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三浦 征, 岡田 浩介, 正田 純一
2. 発表標題 骨格筋のNrf2は筋-肝連関を介してマウスNASHの肝炎症・線維化を抑制する
3. 学会等名 第58回肝臓学会総会, 横浜
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 綿引隆久, 岡田浩介, 正田純一
2. 発表標題 レドックスナノ粒子 (RNP) はNASHマウスモデルの肝線維化と肝癌発症を抑止する
3. 学会等名 第58回肝臓学会総会, 横浜
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 陶 経緯, 綿引隆久, 岡田浩介, 石毛和紀, 鈴木英雄, 有泉俊一, 山本雅一, 正田純一
2. 発表標題 NASHおよびNASH肝癌におけるautophagy調節因子P62とLC3Aの役割
3. 学会等名 第58回肝臓学会総会, 横浜
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 押田夏美, 長谷川直之, 岡田浩介, 正田純一
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の非肥満症例における骨格筋組成の検討
3. 学会等名 第58回肝臓学会総会, 横浜
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡田浩介, 陶 経緯, 綿引隆久, 山本雅一, 有泉俊一, 正田純一.
2. 発表標題 慢性肝疾患と肝癌の進行における酸化ストレスセンサー-KEAP1-NRF2システムの役割
3. 学会等名 第75回日本酸化ストレス学会総会, つくば
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡田浩介, 綿引隆久, 正田純一
2. 発表標題 肝細胞のp62はマウス脂肪性肝炎を防御する - 組織細胞特異的p62遺伝子改変マウスの解析より
3. 学会等名 第108回消化器病学会総会, 東京
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三浦 征, 岡田 浩介, 石井 亜紀子, 正田 純一
2. 発表標題 骨格筋のp62は筋-肝連関を介して脂肪性肝炎の炎症・線維化を抑制する
3. 学会等名 第108回消化器病学会総会, 東京
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 千原佳菜子, 岡田浩介, 内田文彦, 福澤智, 菅野直美, 山縣憲司, 柳川徹, 武川寛樹
2. 発表標題 転写因子Nrf2は歯周病菌関連非アルコール性脂肪性肝炎を防御する
3. 学会等名 第76回日本口腔科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 陶 経緯, 綿引隆久, 岡田浩介, 石毛和紀, 鈴木英雄, 有泉俊一, 山本雅一, 正田純一
2. 発表標題 NASH進行とNASH肝癌におけるautophagy調節因子p62の役割
3. 学会等名 JDDW 2021, 神戸
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田浩介, 綿引隆久, 正田純一
2. 発表標題 p62およびNrf2遺伝子二重欠失マウスは, 腸内細菌叢の変化に関連したlipopolysaccharide増加により脂肪性肝炎を自然発症する
3. 学会等名 第107回消化器病学会総会, 東京
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田浩介, 有泉俊一, 正田純一
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝疾患の進展における酸化ストレス防御因子NRF2の役割 - 臨床標本を用いた免疫組織学的解析
3. 学会等名 第109回消化器病学会総会, 長崎
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡田浩介, 綿引隆久, 長崎幸夫, 正田純一
2. 発表標題 レドックスナノ粒子 (SMAPOTN) はNASH-肝癌モデルの肝線維化と肝癌発症を抑制する
3. 学会等名 第76回酸化ストレス学会, 神戸
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 陶 経緯, 岡田浩介, 綿引隆久, 鈴木英雄, 有泉俊一, 正田純一
2. 発表標題 慢性肝疾患におけるNRF2の免疫組織学的発現は肝炎・線維化進展と関連する
3. 学会等名 第59回肝臓学会総会, 奈良
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三浦 征, 岡田 浩介, 石井 亜紀子, 正田 純一
2. 発表標題 筋Nrf2は筋由来細胞外小胞の変化を介してマウス脂肪性肝炎を抑制する
3. 学会等名 JDDW 2023, 神戸
4. 発表年 2023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	有泉 俊一 (Ariizumi Shun-ichi) (40277158)	東京女子医科大学・医学部・准教授 (32653)	ヒト標本を用いた免疫組織学的解析, 患者情報の解析.

6. 研究組織（つづき）

	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	正田 純一 (Shoda Junichi) (90241827)	筑波大学・医学医療系・客員教授 (12102)	研究計画立案補助，実験指導

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