

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23300250

研究課題名(和文) 転写因子賦活を介した骨格筋の代謝および運動機能の改善による肥満関連肝疾患の予防効果

研究課題名(英文) Improvement of metabolic and exercise function of skeletal muscles through activation of transcription factor, and prevention of obesity-related liver disease

研究代表者

正田 純一 (Shoda, Junichi)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：90241827

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,000,000円、(間接経費) 4,500,000円

研究成果の概要(和文)：運動耐容試験におけるNrf2KOマウスの走行距離が野生型に比べ有意に短いことが確認された。また、野生型ではNrf2賦活化剤により走行距離が有意に増加した。マウスに高脂肪高ショ糖食を投与して脂肪肝を誘導した後、運動による脂肪肝の改善効果を比較したところ、Nrf2KOマウスではその改善が乏しいことが判明した。そこで、マウス由来の筋管細胞の培養系の確立し、運動時のNrf2発現変化とマイオカインの発現変化を観察した。電気刺激によりマイオカインのIL-6の発現量が、非刺激細胞に比べ極端に増加した。骨格筋におけるNrf2の発現変化は、運動による骨格筋のマイオカイン産生に影響を与える可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Each mouse group was subjected to the maximum exercise tolerance test. The results showed that the running distance was significantly shorter in Nrf2KO mice than in wild-type mice. The distance was observed to become longer in the wild-type mice with Nrf2 activation by sulforaphan, a potent Nrf2 activator. The ameliorating effect of exercise on hepatic steatosis of mice fed high sucrose and fat diet was observed in the wild-type mice but not in the Nrf2KO mice. Therefore, we developed cultured myocytes from mouse muscle tissues and investigated the effect of exercise training on myokine production and secretion in the cells. Upon electrical stimulation, Nrf2 was observed to be activated in the myocytes and the production of IL-6, a myokine was markedly increased in the cells. It is likely that Nrf2 expression in myocytes is an important factor influential on exercised-induced myokine production and secretion in the muscles.

研究分野：スポーツ医学

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・健康応用科学

キーワード：肥満関連肝疾患 骨格筋 転写因子 代謝機能 運動機能

1. 研究開始当初の背景

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD: Nonalcoholic fatty liver disease) は肝の脂肪沈着症 (steatosis) であり肝細胞には過剰の中性脂肪が蓄積する。この脂肪沈着症の背景には肝に加えて骨格筋における脂肪酸代謝の不均衡が生じている可能性が指摘されている。すなわち、肥満者の NAFLD では脂肪組織から遊離脂肪酸の放出量および肝・骨格筋への到達量が増加している。肝では *de novo* 脂肪酸合成量が増加し、肝内脂肪酸の蓄積が亢進している。一方、超低比重リポ蛋白 (VLDL) の分泌による中性脂肪の除去は不十分である。このような代謝過程で肝に蓄積した脂肪酸はエステル化されて中性脂肪となり脂肪滴の中に貯蔵される。脂肪酸代謝の中間代謝体はインスリンシグナル伝達を障害し、肝や骨格筋のインスリン抵抗性を引き起こす。

生活習慣を基盤とする内蔵脂肪型肥満の合併は、NAFLD の肝脂肪化および線維化の増悪、肝硬変への進展に關与する重要な因子である。また、NAFLD におけるインスリン抵抗性と代償性高インスリン血症は肝発癌に大きく關わる病態因子である。NAFLD に対して、運動療法等により第 2 の肝臓である骨格筋の筋量を維持していくこと、骨格筋の脂肪沈着症の抑止により骨格筋の代謝と運動機能を保持していくことは、患者の生命予後の改善に繋がる重要な課題である。

ストレスセンサーの転写因子 Nrf2 は侵害刺激に対して生体が発動する防御機構を制御する因子である。その役割は、連携研究者の山本らが作製した同遺伝子欠損マウスの解析より、従来からの抗酸化ストレス応答に加えて、自然免疫系の活性化を調節する作用、そして脂質代謝、特に脂肪酸代謝を抑制し脂肪蓄積を抑止する新しい作用を有することが判明している。

2. 研究の目的

(1) 野生, *Nrf2* 遺伝子欠失, *Keap1* 遺伝子欠失 (*Nrf2* 過剰発現) マウスについて, *Nrf2* 発現レベルの観点より, 骨格筋組織の変化, 代謝機能と運動機能への影響を検討する。(2) 野生, *Nrf2* 遺伝子欠失, *Keap1* 遺伝子欠失マウスに高脂肪・高コレステロール・高ショ糖食の高エネルギー食による NAFLD モデルを作製する。(1)と同様に骨格筋組織の変化, 代謝機能と運動機能への影響を比較検討する。(3) (2)の高エネルギー食を摂取した 3 系統のマウスについて肝の組織学的変化の検索を行い, 骨格筋の *Nrf2* 賦活化が NAFLD の発症と進展を抑止しているかどうかを検討する。(4) 3 系統のマウスの骨格筋より筋芽細胞の初代培養を樹立する。通常および運動負荷の両状態において, *Nrf2* 発現レベルの観点より, 形態観察, マイオカイン産生について比較検討する。

3. 研究の方法

野生, *Keap1* 遺伝子欠失および *Nrf2* 遺伝子欠失マウスについて, 骨格筋組織の変化, 代謝機能と運動機能への影響を検討する。マウストレッドミルを用いて運動耐容能 (運動強度, 持続時間) を測定する。野生と遺伝子欠失マウスに高エネルギー食による NAFLD モデルを作製し, 骨格筋組織の変化, 代謝機能と運動機能への影響を検討する。また, NAFLD の発症と進展の観点より肝標本の検索を行う。3 系統マウスの骨格筋より筋芽細胞の培養系を構築する。通常と脂肪負荷の両状態において, 形態観察, マイオカイン産生を比較検討する。

4. 研究成果

小動物用トレッドミルにおいて, 1-3 時間の運動疲弊試験 (5-28 m/min) による運動耐容能を評価したところ, 野生マウスに比して *Nrf2* 遺伝子欠失マウスは脆弱性を示した。これに關連して, 酸化ストレスマーカーである TBARS は *Nrf2* 遺伝子欠失マウスにおいて高値であった。さらに, 血中 CK および LDH 濃度は有意に *Nrf2* 遺伝子欠失マウスにおいて高値であった。これらの結果から, *Nrf2* 遺伝子欠失マウスにおける運動耐容能の低下の原因の一つには, 骨格筋の運動により生じる酸化ストレスに対する脆弱性が關与している可能性が考えられた。また, 野生マウスでは *Nrf2* 賦活化剤 (SFN) の投与により走行距離が延長することも判明した (図 1)。

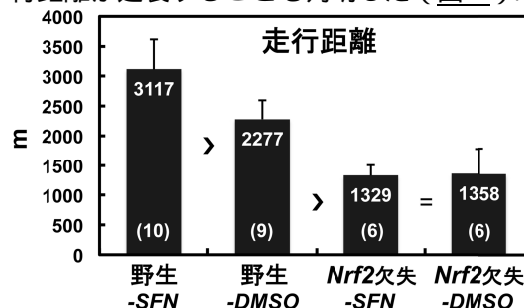


図 1 : 運動耐容試験における走行距離

高エネルギー食の摂取により, 肝 *Nrf2* 賦活化が誘導されること, *Nrf2* 欠失マウスでは野生に比して, 内臓脂肪の増加は軽微であるが, 肝脂肪の増加は顕著であること (図 2), 脂肪酸代謝では, 脂肪酸合成酵素の増加と脂肪酸酸化酵素の減少が生じることが観察された。さらに, NAFLD モデルに有酸素運動を負荷したところ, 野生では運動により肝 *Nrf2* 賦活化が誘導され, 肝脂肪の減少が観察されたが, *Nrf2* 欠失では観察されなかった (図 4)。このように NAFLD モデルに対して, 運動は *Nrf2* 介在性に肝脂肪化を改善させることが判明したが, その改善の背景にある骨格筋における *Nrf2* 発現の役割は十分解明されていない。

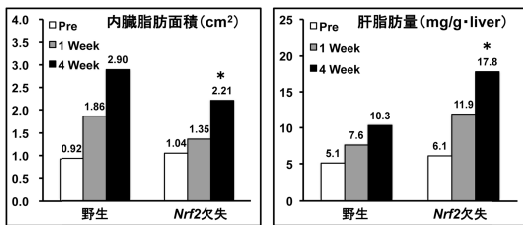


図 2 : 内臓脂肪面積と肝脂肪量

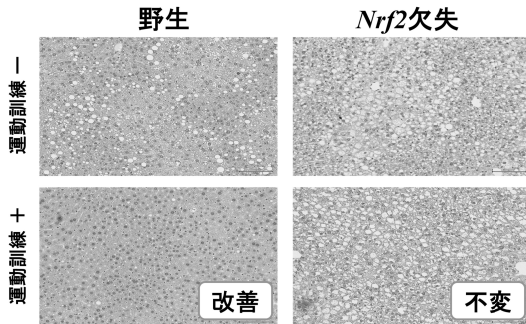


図 3 : 運動実践による肝脂肪蓄積の変化

そこで、野生型、*Nrf2*KO、*Keap1*KDマウス由来の筋衛星細胞の初代培養の確立と、それを用いた既知のマイオカインの発現比較を含めた基礎的検討を行った。各マウス由来の筋衛星細胞の筋管細胞への分化能を確認したところ、野生型、*Nrf2*KO、*Keap1*KDすべてにおいて分化能を有することを確認し、その分化速度は群間で大きな差は認められなかった。筋衛星細胞の初代培養とは別に、マウス由来の筋芽細胞株であるC2C12とsi*Nrf2*プロンプを用いて*Nrf2*をノックダウンしたC2C12細胞を作成した。

上記細胞を用いて、運動時の*Nrf2*発現変化と既知の代表的なマイオカインの発現変化を観察した。擬似的な運動刺激には、細胞電気パルス刺激 (EPS) 装置を使用した。筋管細胞へと分化させたC2C12に、電気刺激 (40V, 2ms, 1Hz) を与えたところ、刺激後に*Nrf2*の活性化を認め、刺激後6時間をピークに活性化は減少傾向を示した。EPS刺激によって、代表的なマイオカインであるIL-6のmRNA発現量が、非刺激群に比べ極端に増加した。さらに、野生型、*Nrf2*KO、*Keap1*KDマウス由来の筋管細胞に電気刺激 (40V, 2ms, 1Hz) を与えたところ、いくつかのマイオカインの発現について、各群間で差異があることが確認されている。以上の結果より、骨格筋における*Nrf2*の発現変化は、運動による骨格筋のマイオカイン産生能に強く影響を与える可能性が示唆された。しかしながら、どのような種類のマイオカインの産生が変化しているのか、その機序を明らかにするまでには至っていない。

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 19 件)

- (1) Ito T, Kimura S, Seto K, Warabi E, Kawauchi Y, Shoda J, Tabuchi K, Yamagata K, Hasegawa S, Bukawa H, Ishii T, Yanagawa T: Peroxidoxin I plays a protective role against UVA irradiation through reduction of oxidative stress. *J Dermatol Sci* 74:9-17, 2014. (査読有)
- (2) Onuki K, Sugiyama H, Ishige K, Kawamoto T, Ota T, Ariizumi S, Yamato M, Kadota S, Takeuchi K, Ishikawa A, Onodera M, Onizawa K, Yamamoto M, Miyoshi E, Shoda, J: Expression of *N*-acetylglucosaminyltransferase V in the subserosal layer correlates with postsurgical survival of pathological tumor stage 2 carcinoma of the gallbladder. *J Gastroenterol* 49:702-714, 2014. (査読有)
- (3) Okada K, Warabi E, Sugimoto H, Horie M, Gotoh N, Tokushige K, Hashimoto E, Utsunomiya H, Takahashi H, Ishii T, Yamamoto M, Shoda J: Deletion of *Nrf2* leads to rapid progression of steatohepatitis in mice fed atherogenic plus high-fat diet. *J Gastroenterol* 48:620-32, 2013. (査読有)
- (4) Matsuda A, Kuno A, Matsuzaki H, Kawamoto T, Shinkai T, Nakanuma Y, Yamamoto M, Ohkohchi N, Ikehara Y, Shoda J, Hirabayashi J, Narimatsu H: Glycoproteomics-based cancer marker discovery adopting dual enrichment with *Wisteria floribunda* agglutinin for high specific glyco-diagnosis of cholangiocarcinoma. *J Proteomics* 85:1-11, 2013. (査読有)
- (5) Oh S, Tanaka K, Warabi E, Shoda J: Exercise training decreases elevated serum ferritin and lipid peroxidation marker levels in middle-aged obese men with non-alcoholic fatty liver disease. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 45:2214-22, 2013. (査読有)
- (6) Harada H, Warabi E, Matsuki T, Yanagawa T, Okada K, Uwayama J, Ikeda A, Nakaso K, Kirii K, Noguchi N, Bukawa H, Siow R, Mann G, Shoda J, Ishii T, Sakurai T: Deficiency of p62/Sequestosome 1 causes hyperphagia due to leptin resistance in the brain. *J Neuroscience* 2013;33:14767-14777. (査読有)
- (7) Seto K, Shoda J, Horibe T, Warabi E, Ishige K, Yamagata K, Kohno M, Yanagawa T, Bukawa H, Kawakami K: Interleukin-4 receptor α -based hybrid peptide effectively induces antitumor activity in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncology Report* 2013;29: 2147-53. (査読有)
- (8) Oh S, Kim M, Eto M, Kim B, Shoda J, Tanaka K: New approach for obesity treatment incorporating individual self-management education. *J Obesity & Weight*

- Loss Therapy 2013 doi:10.4172/2165-7904.1000164. (査読有)
- (9) Oh S, Tanaka K, Noh J, So R, Tsujimoto T, Sasai H, Kim M, Shoda J: The relationship between reduction in abdominal fat in lifestyle management and obesity-related health risk factors. Physical activity, moderate or vigorous exercise & NAFLD. Diabetes, Metab Syn & Obesity 2014 doi:10.1089/met.2013.0143. (査読有)
- (10) Seto K, Uchida F, Baba O, Yamatoji M, Karube R, Warabi E, Yanagawa T, Onizawa K, Miyoshi E, Shoda J, Bukawa H: Negative expression of N-acetylglucosaminyltransferase V in oral squamous cell carcinoma correlates with poor prognosis. Springer Plus 2013. doi:10.1186/2193-1801-2-657. (査読有)
- (11) Shoda J, Ishige K, Sugiyama H, Kawamoto T: Biliary tract carcinoma: clinical perspective on molecular targeting strategies for therapeutic options. JHBPS 19:342-353, 2012. (査読有)
- (12) Kishida M, Ishige K, Horibe T, Tada N, Koibuchi N, Shoda J, Kita K, Kawakami K. Orexin 2 receptor as a potential target for the immunotoxin and antibody-drug conjugate cancer therapy. Oncology Letters 3:525-529, 2012. (査読有)
- (13) Okada K, Warabi E, Sugimoto H, Horie M, Tokushige K, Ueda T, Harada N, Taguchi K, Hashimoto E, Itoh K, Ishii T, Utsunomiya H, Yamamoto M, Shoda J: Nrf2 inhibits hepatic iron accumulation and counteracts oxidative stress-induced liver injury in nutritional steatohepatitis. J Gastroenterol 47:924-35, 2012. (査読有)
- (14) Yamanashi Y, Takada T, Shoda J, Suzuki H: Novel Function of Niemann-Pick C1-Like 1 as a Negative Regulator of Niemann-Pick C2 Protein. Hepatology 55:953-64, 2012.
- (15) Okada K, Ma D, Warabi E, Morito N, Akiyama K, Yamagata K, Bukawa H, Shoda J, Ishii T, Yanagawa T: Amelioration of cisplatin-induced nephrotoxicity in Peroxiredoxin I-deficient mice. Cancer Chemother Pharmacol 71:503-509, 2012. (査読有)
- (16) Onuki K, Shoda J, Kawamoto T, Ariizumi S, Yamamoto M.: Expression of N-acetylglucosaminyltransferase V in intrahepatic cholangiocarcinoma and its association with clinical findings. Tokyo Joshi Ikadaigaku Zasshi 82:62-69, 2012. (査読有)
- (17) Nakayama H, Sugahara S, Fukuda K, Abei M, Shoda J, Tokita M, Sakurai H, Tsuboi K, Matsuzaki Y, Tokue K: Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma located adjacent to the alimentary tract. Int J Radiat Oncol Biol Phys 80:992-5, 2011. (査読有)
- (18) Sugiyama H, Onuki K, Ishige K, Baba N, Ueda T, Matsuda S, Takeuchi K, Onodera M, Nakanuma Y, Yamato M, Yamamoto M, Hyodo I, Shoda J: Potent *In Vitro* and *In Vivo* Antitumor Activity of Sorafenib Against Human Intrahepatic Cholangio- carcinoma Cells. J Gastroenterol 46:779-789, 2011. (査読有)
- (19) Yamanashi Y, Takada T, Yoshikado T, Shoda J, Suzuki H: Biliary NPC2 regulates biliary cholesterol secretion via stimulation of ABCG5/G8-mediated cholesterol transport. Gastroenterology 140:1664-1674, 2011. (査読有)
- [学会発表](計 31 件)
- (1) 藤 栄治, 秋山健太郎, 正田純一: p62:Nrf2 遺伝子二重欠損マウスは過食により NASH を自然発症する 第 17 回日本肝臓学会大会(東京)平成 25 年 10 月 9 日-10 日
- (2) 正田純一, 田中喜代次: ワークショップ 16: 運動と内科疾患~運動療法の有益性と不利益性の境界~ 肥満・生活習慣病と肝胆道疾患, 運動療法による予防と治療 第 68 回日本体力医学会(東京)平成 25 年 9 月 21 日-23 日
- (3) 正田純一, 小野塚太郎, 志田隆史, 丸山剛, 江口 清: 肥満者女性に対する加速トレーニングの効果についての予備検討 第 68 回日本体力医学会(東京)平成 25 年 9 月 21 日-23 日
- (4) 小野塚太郎, 志田隆史, 丸山 剛, 江口清, 志波直人, 正田純一: 筋萎縮予防法ハイブリッド訓練の女性 NAFLD 患者に対する有用性の検討 第 68 回日本体力医学会(東京)平成 25 年 9 月 21 日-23 日
- (5) 小貴建一郎, 樋口亮太, 谷澤武久, 梶山英樹, 川本徹, 山本雅一, 中沼安二, 大河内信弘, 松田厚志, 久野 敦, 成松 久, 正田純一: 肝内胆管癌の新規糖蛋白質マーカーの開発 第 49 回胆道学会(千葉)平成 25 年 9 月 19 日-20 日
- (6) 江口 清, 丸山 剛, 正田純一: 肥満者を対象とした加速度トレーニングの試み 第 50 回リハビリテーション学会(東京)平成 25 年 6 月 13 日-15 日
- (7) 志田隆史, 上牧 隆, 磯辺智範, 岡本嘉二, 正田純一: FibroScan の肝脂肪量測定による NAFLD の非侵襲的診断法 第 38 回日本超音波検査学会(松山)平成 25 年 6 月 14 日-16 日
- (8) 志田隆史, 磯辺智範, 岡本嘉二, 上牧 隆, 正田純一: 非アルコール性脂肪性肝疾患における Controlled Attenuation Parameter の有用性の検討 第 86 回

- 本超音波医学会（大阪）平成 25 年 5 月 24 日-26 日
- (9) 磯辺智範, 岡本嘉一, 志田隆史, 正田純二: MRS と CAP による NAFLD の非侵襲的評価ツールとしての有用性 第 21 回肝病態生理研究会（東京）平成 25 年 6 月 5 日
- (10) 吳世昶, 田中喜代次, 加藤千晶, 正田純二: 中年肥満男性における非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の病態改善を目指した食事・運動療法の展開 第 21 回肝病態生理研究会（東京）平成 25 年 6 月 5 日
- (11) 秋山健太郎, 池田 瑛, 藤 栄治, 正田純一: NASH を自然発症する過食肥満マウスの腸管病変と probiotics による病態改善効果 第 21 回肝病態生理研究会(東京)平成 25 年 6 月 6 日-7 日
- (12) 正田純一: 胆道疾患 - 肥満・生活習慣病と胆道疾患 第 49 回日本肝臓学会総会教育講演（東京）平成 25 年 6 月 6 日-7 日
- (13) 秋山健太郎, 池田 瑛, 藤 栄治, 正田純一: 過食肥満により脂肪性肝炎を自然発症する p62/Nrf2 遺伝子二重欠損マウスの腸管病変とその病態的意義 第 49 回日本肝臓学会総会（東京）平成 25 年 6 月 6 日-7 日
- (14) 吳 世昶, 田中喜代次, 加藤千秋, 正田純二: 運動実践は転写因子 Nrf2 の賦活化し非アルコール性脂肪性肝疾患の肝病態を改善する 第 49 回日本肝臓学会総会(東京)平成 25 年 6 月 6 日-7 日
- (15) 磯辺智範, 岡本嘉一, 志田隆史, 小野塚太郎, 正田純一: 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) における非侵襲的な病態評価のための新しいツール-Proton MRS と Fibroscan- 第 99 回日本消化器病学会（鹿児島）平成 25 年 3 月 21 日-23 日
- (16) 吳世昶, 田中喜代次, 正田純一: 肥満者の肝機能障害および代謝異常の改善を目指した新しい治療戦略の展開 第 99 回日本消化器病学会総会（鹿児島）平成 25 年 3 月 21 日-23 日
- (17) 池田 瑛, 藤 栄治, 正田純一: 脂肪性肝炎を自然発症する過食肥満マウスの腸管病変と病態的意義, probiotics の効果 第 99 回日本消化器病学会(鹿児島)平成 25 年 3 月 21 日-23 日
- (18) 加藤千晶, 小野塚太郎, 吳世昶, 江藤幹, 田中喜代次, 志田隆史, 正田純一: 肥満者における肝病態の改善に向けた健康支援とその成果 第 14 回日本健康支援学会年次学術大会（京都）平成 25 年 3 月 8 日
- (19) 小野塚太郎, 尹之恩, 加藤千晶, 吳 世昶, 田中喜代次, 正田純一: 肥満者に対する加速度トレーニングの有用性に関する予備検討 第 14 回日本健康支援学会年次学術大会（京都）平成 25 年 3 月 8 日
- (20) 磯辺智範, 岡本嘉一, 正田純一: 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の Proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) と Controlled attenuation parameter (CAP) による異所性脂肪の非侵襲的診断と病態評価 第 39 回日本肝臓学会東部会（東京）, 2012.12.6-7
- (21) 正田純一: 肝病態における転写因子 Nrf2 の演じる生体防御機構 第 7 回臨床ストレス応答学会 東京 平成 24 年 11 月 26 日
- (22) 吳 世昶, 田中喜代次, 正田純一: 運動療法は体重減少とは独立して肝病態と代謝異常を改善する 第 16 回日本肝臓学会大会（神戸）, 2012.10.10-13
- (23) 岡田浩介, 藤 栄治, 正田純一: Nrf2/p62 遺伝子二重欠損マウスは脂肪性肝炎を自然発症し肝腫瘍を発生する 第 16 回日本肝臓学会大会（神戸）, 2012.10.10-13
- (24) 正田純一: 胆石の種類と成因 日本胆道学会認定指導医養成講座 3 第 48 回日本胆道学会学術集会（東京）, 2012.9.20-21
- (25) 正田純一: 肥満と肝臓病, その予防と治療 第 60 回日本教育医学会記念大会 つくば市 平成 24 年 8 月 26 日
- (26) 田村孝史, 福永 潔, 山岸良匡, 正田純一, 相川達也, 大河内 信弘 茨城県における肝がん疫学調査～中間報告より～ 第 48 回日本肝臓学会総会（東京）, 2012.6.7-8
- (27) 岡本嘉一, 磯辺智範, 小野塚太郎, 志田隆史, 池田 瑛, 南 学, 正田純一: 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) における骨格筋脂肪化が肝病態へ及ぼす影響 第 48 回日本肝臓学会総会（東京）, 2012.6.7-8
- (28) 岡田浩介, 藤 栄治, 徳重克年, 石井哲郎, 橋本悦子, 正田純一: Nrf2/p62 遺伝子二重欠損マウスは脂肪性肝炎を自然発症し, 肝腫瘍を発生する 第 48 回日本肝臓学会総会（東京）, 2012.6.7-8
- (29) 吳 世昶, 田中喜代次, 正田純一: 減量目的の運動療法が内臓型肥満者の肝および代謝病態に及ぼす影響について 第 48 回日本肝臓学会総会（東京）, 2012.6.7-8
- (30) 吳 世昶, 田中喜代次, 正田純一: 減量目的の運動療法が肥満者の肝病態に及ぼす影響について 第 98 回日本消化器病学会総会（東京）, 2012. 4.19-21
- (31) 岡田浩介, 藤 栄治, 正田純一: 疾病モデルより解明された肝病態に対する転写因子 Nrf2 の演じる生体防御機構 第 98 回日本消化器病学会総会（東京）,

2012.4.19-21

〔図書〕(計5件)

- (1) Shoda J: Epidemiology and Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma. In: Hepatocellular Carcinoma. NOVA Science Publishers, New York, 2014, In press. 総ページ数 14
- (2) 正田純一:生活習慣と胆道癌-胆管癌集団発症への対策も含めて Annual Review 消化器 2014 中外医学社(東京) pp.258-262, 2014. 総ページ数 5
- (3) 正田純一:胆道の炎症 内科学書第8版 Vol.4 肝・胆道・膵疾患 中山書店(東京), pp.349-351, 2013. 総ページ数 3
- (4) 正田純一:原発性硬化性胆管炎 内科学書第8版 Vol.4 肝・胆道・膵疾患 中山書店(東京), pp.352-353, 2013. 総ページ数 2
- (5) Shoda J, Kawamoto T, Yamamoto M: Gallbladder Cancer - Pathogenesis and Molecular Targeting Strategies for Therapeutic Options. In: Horizons in Cancer Research. Volume 48, Watanabe, ed. NOVA Science Publishers, New York, pp.1-24, 2012. 総ページ数 24

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計1件)

名称:肝内胆管がんの検出, 判別方法
発明者:正田純一
権利者:筑波大学
種類:発明
番号:8,557,602
取得年月日:H25.10.15.
国内外の別:国外

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

正田 純一 (SHODA JUNICHI)
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号:90241827

(2)研究分担者

柳川 徹 (YANAGAWA TORU)
筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号:10312852

研究分担者

石井 哲郎 (ISHII TETSURO)
筑波大学・医学医療系・教授 (H23)
研究者番号:20111370

研究分担者

宇都宮 洋才 (UTSUNOMIYA HIROHUTO)
和歌山県立医科大学・准教授
研究者番号:60264876

研究分担者

後藤 直宏 (GOTO NAOHIRO)
東京海洋大学・海洋科学部・准教授
研究者番号:60323854

研究分担者

藤 栄治 (WARABI EIJI)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号:70396612

研究分担者

岡本 嘉一 (OKAMOTO YOSHIKAZU)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号:90420083

(3)連携研究者

()

研究者番号: