

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25282212

研究課題名(和文)生活習慣病を想定した過食肥満マウス開発とNASHへの進展を規定する病態因子の探索

研究課題名(英文)Development of overeating-induced obese mouse assuming human life style-related diseases and investigation of pathophysiological factors associated with NASH

研究代表者

溝上 裕士 (Mizogami, Yuji)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：70268556

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円

研究成果の概要(和文)：非アルコール性脂肪性肝炎(Nonalcoholic steatohepatitis: NASH)は脂肪肝から肝硬変、肝臓に至る進行性の慢性肝疾患である。有効な予防と治療法が強く要望されている。代表者らはヒトNASHを想定したSqsstm1/Nrf2遺伝子二重欠失マウスを作製した。肝のみならず腸管や脂肪組織由来の生物学的因子が、NASHへの進展に中心的役割を果たすことが推測されている。本マウスでは、過食肥満下における腸内環境変化によるLPS産生増加、腸管バリア機能障害による腸管透過性の亢進、肝のLPSに対する異物排除機構の障害、これに関連した自然免疫反応の亢進が重要であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is a chronic liver disease that develops from simple steatosis to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Effective prevention and treatment methods are strongly desired. We generated double knockout (DKO) mice without Sqsstm1 and Nrf2 genes. In DKO mice, a number of biological molecules from the intestine and adipose tissue in addition to liver may play central roles in the onset of NASH. The serum LPS levels were significantly higher in DKO mice than that in WT mice. Furthermore, the intestinal permeability and the gram-negative bacteria levels and endotoxin in feces were all increased significantly in DKO mice. DKO mice had a significant decrease in Kupffer cells (KCs)' phagocytic function. The overload of serum LPS induced by the modification of intestine microbiota, the increase of intestinal permeability, and the impaired clearance of LPS by KCs dysfunction were considered to be important for the progression of NASH in DKO mice.

研究分野：生活習慣病

キーワード：肥満 非アルコール性脂肪性肝炎 遺伝子改変マウス リポ多糖 Kupffer細胞

1. 研究開始当初の背景

(1) 肥満者の約3割は非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD: Nonalcoholic fatty liver disease) と称される脂肪肝を伴う慢性肝障害に罹患している。NAFLDの10-20%には速やかに肝硬変へ移行する NASH が含まれる。NASH には積極的な医療介入が必要である。しかしながら、速やかに肝硬変へ進展する NASH と線維化が進展しない単純性脂肪肝を形成する病態は解明されていない。

(2) NASH の発症機序としては、食事因子や炎症を誘導するである酸化ストレスや内臓脂肪由来の炎症性サイトカイン、腸由来のエンドトキシンなどが並行して肝臓を障害することで引き起こされる「multiple parallel hits hypothesis」が提唱されている (Tilg H et al., 2010)。特に、エンドトキシンは肥満にともなう高レプチン血症において過剰な炎症反応を引き起こし非アルコール性脂肪性肝炎の進展に関与することが知られている (Imajo K et al., 2012)。

(3) 従来モデル動物はヒト NASH と異なり、メタボリックシンドロームを随伴せず体重が減少する動物や若齢時から急激に肝病変が進展する動物など、ヒトの病態とは乖離している。また、肝臓を中心に解析が行われてきたが、腸内細菌や脂肪組織の関与も推測されているため、肝臓のみの解析では不十分である。

(3) NASH への進展に関与する因子の探索には適切なモデル動物が必要である。ヒト NASH を想定したモデル動物は報告されていない。我々は *Sqstm1/Nrf2* 二重欠失マウスを作製した。予備的検討結果より、*Sqstm1/Nrf2* 二重欠失マウスは、通常食餌による飼育下で、過食肥満と単純性脂肪肝を呈し、約30週齢以降に単純性脂肪肝から NASH を発症することが確認された。ヒトに類似したモデルであることが判明している。

2. 研究の目的

新しい NASH モデルである *Sqstm1/Nrf2* 二重欠失マウスを用いて、臓器連関の観点より肝と腸管の解析を行い、NASH の発症メカニズムについて探索した。

3. 研究の方法

(1) 動物実験：野生型 (WT), *Nrf2* 欠失, *p62* 欠失, *Sqstm1/Nrf2* 二重欠失マウス (DKO) の8週, 30週目より血液, 肝臓, 腸管, 糞便を採取した。

(2) 病理組織学的検討：各群より採取した肝臓は、HE 染色及びシリウスレッド染色を行った。また、腸管は、HE 染色を行った。

(3) 生化学的検討：空腹時血糖値とインスリン濃度より HOMA-IR を算出し、インスリン抵抗性の指標とした。血清と糞便中エンドトキシン濃度は、Pyrochrome LAL kit を用いて測定した。

(4) 腸管透過性試験：各種マウスを16時

間絶食した後、FITC-デキストラン 0.5mg/kg を強制経口投与した。投与0, 1, 2, 3, 6時間後に眼底採血し、血中の FITC-デキストランの濃度を測定した。

(5) クッパー細胞の機能解析：各種マウスに対して、小動物用 MRI を用いて SPIO-MRI 撮影を施行した。投与前と投与20分後の T2 強調画像を撮影し、T2 値の変化を評価した。

(6) クッパー細胞の表現型の解析：各種マウスにコラゲナーゼ IV 溶液の灌流を行い、30G 遠心により非肝実質細胞を分取し、各種抗体を用いて FACS 解析を行った。用いた抗体は以下の通りである。抗 F4/80 抗体 (eBioscience), 抗 CD11b 抗体, 抗 CD206 抗体 (BioLegend) を用いた。

4. 研究成果

(1) DKO マウスにおける NASH 病態の発症と進展：通常食飼育下において約10週齢以降に過食による肥満と単純性脂肪肝を認め、30週齢以降に NASH を発症した (図1)。また、30週齢 DKO マウスにおいて血清中 AST 濃度が有意に高値であった。また、DKO マウスは8週齢よりインスリン抵抗性の指標である HOMA-IR が有意に高値であった。

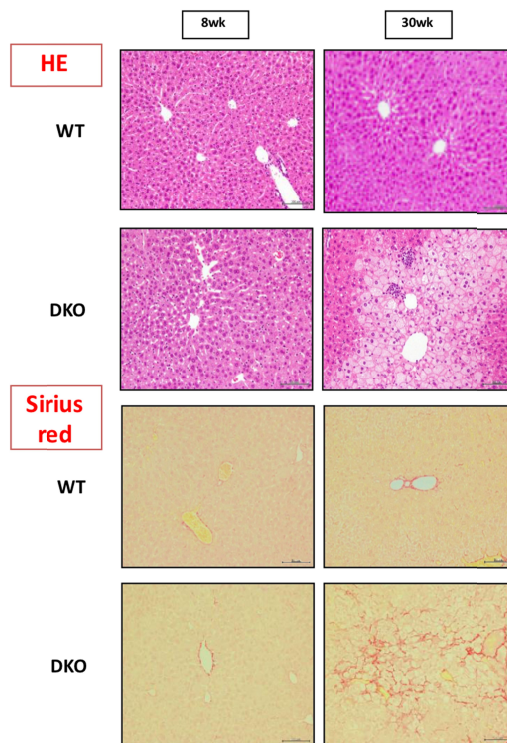


図1：NASH 病態の発症と進展

(2) DKO マウスにおけるエンドトキシン (LPS) 濃度の増加：8週齢では、4群で有意な差は認められなかった。一方、30週齢では糞便中 LPS 濃度が *Sqstm1* 欠失, DKO マウスで有意に増加し、血清中 LPS 濃度は DKO マウスでのみ有意に増加した。

(3) 腸管透過性の亢進：腸管の病理組織は NASH 発症前の8週齢で *Nrf2* 欠失マウス、

DKO では腸管上皮の萎縮や脱落が認められた。また、FITC-デキストランを経口投与し、その後血中への FITC を測定することにより、腸管透過性の評価をしたところ、*Nrf2* 欠失マウス、DKO マウスでは WT と比べ有意に透過性が亢進した。(図2)

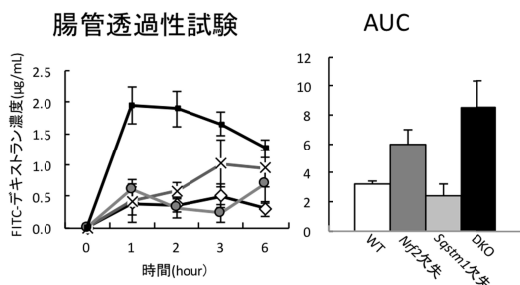
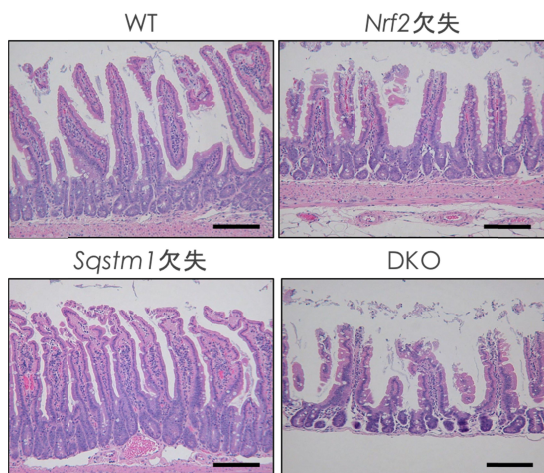


図2：腸管病理(HE 染色)と腸管透過性試験

(4) クッパー細胞の貪食能の低下：肝臓における LPS のクリアランスに重要な役割を果たすと考えられるクッパー細胞の貪食能について SPIO-MRI を用いて解析した。SPIO は、クッパー細胞に選択的に取り込まれることが知られており、SPIO 投与前後における T2 値の変化量を測定することにより、クッパー細胞の貪食能を評価した。*Nrf2* 欠失、*Sqstm1* 欠失、DKO マウスにおいて WT と比べ、T2 値の変化量が低下した。クッパー細胞の貪食能が低下することが判明した(図3)。

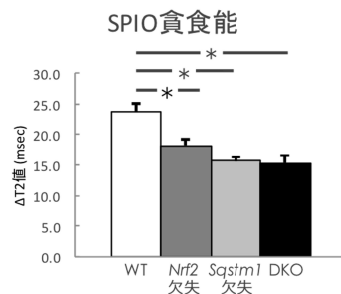
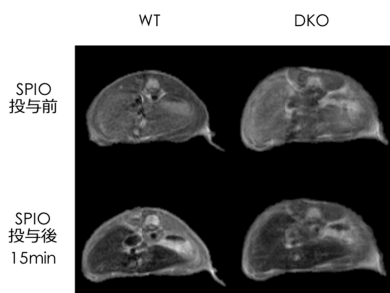


図3：クッパー細胞の貪食能

(5) クッパー細胞の M1 型へシフト：フローサイトメトリーにて表面マーカーである CD11b (M1 型)、CD206 (M2 型) を解析した。DKO マウスでは、NASH 発症前の 8 週齢で CD11b (M1 型) が有意に増加していた。一方、CD206 (M2 型) には差が認められなかった。また、*Nrf2* 欠失、DKO において MARCO 陽性の細胞の割合が有意に低値であった。

以上の結果から、DKO マウスの NASH 発症、進展には以下のことが考えられる。DKO マウスは加齢とともにグラム陰性菌の増大し、糞便中 LPS が増加する。また、8 週齢の若齢時から腸管透過性の亢進していることから、肝臓へ流入してくる LPS が増大すると考えられる。さらにクッパー細胞の貪食能の低下、M1 型へのシフトを認めるため、肝臓へ LPS が蓄積し、炎症がさらに増大する。これら LPS を中心とした自然免疫反応の活性化と炎症性障害の持続が重要な役割を演じていることが考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 28 件)

- (1) Akutsu D, Narasaka T, Wakayama M, Terasaki M, Kaneko T, Matsui H, Suzuki H, Hyodo I, Mizokami Y. Endoscopic detachable snare ligation: a new treatment method for colonic diverticular hemorrhage. *Endoscopy*. 47:1039-42, 2015. (査読有)
- (2) Saito R, Tamura M, Matsui H, Nagano Y, Suzuki H, Kaneko T, Mizokami Y, Hyodo I. Qing Dai attenuates nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mitochondrial reactive oxygen species in gastrointestinal epithelial cells. *J Clin Biochem Nutr* 56:8-14, 2015. (査読有)
- (3) Kawamoto T, Ishige K, Tomas M, Yamashita Y, Shu S, Ishikura N, Ariizumi S, Yamamoto M, Kurosaki K, Shoda J. Overexpression and gene amplification of EGFR, HER2, and HER3 in biliary tract carcinomas, and the possibility for therapy with the HER2-targeting antibody pertuzumab. *J Gastroenterol* 2015; 50: 467-479. (査読有)

- (4) Horie M, Warabi E, Komine S, Oh S, Shoda J. Cytoprotective role of Nrf2 in electrical pulse stimulated C2C12 myotube. *PLoS One* 2015;10: e. (査読有)
- (5) Matsuda A, Kuno A, Nakagawa T, Ikegawa Y, Irimura T, Yamamoto M, Nakanuma Y, Miyoshi E, Nakamori S, Nakanishi H, Viwatthanasittiphong C, Strivatanakul P, Miwa M, Shoda J, Narimatsu H.: Highly sensitive measurement of qualitative changes in glycosylation of mucin 1 for serodiagnosis of cholangiocarcinoma. *Anal Chem* 87:7274-81, 2015. (査読有)
- (6) Oh S, Tanaka K, Chiaki K, Tsujimoto T, So R, Shida T, Shoda J: Total Volume of Moderate-Vigorous Physical Activity a Week is an Important Factor Improving the Pathophysiology of Obesity-Related Liver Disease. *Hepatology* 61:1205-15, 2015. (査読有)
- (7) Suzuki H, Roa JC, Kawamoto T, Ishige K, Shoda J, Wistuba II, Li D, Thomas MB.: Expression of insulin-like growth factor receptor (IGFR) as a useful biomarker for predicting prognosis in biliary tract cancer patients. *Mol & Clin Oncol* 3:464-70, 2015. (査読有)
- (8) Yamaguchi T, Yokoyama Y, Ebata T, Matsuda A, Kuno A, Ikehara Y, Narimatsu H, Shoda J, Nagino M. Verification of WFA-sialylated MUC1 as a sensitive biliary biomarker for human biliary tract cancer. *Anal Sug Oncol* 10: e0144835, 2015. (査読有)
- (9) Iwamoto J, Mizokami Y, Saito Y, Shimokobe K, Honda A, Ikegami T, Matsuzaki Y. Small-bowel mucosal injuries in low-dose aspirin users with obscure gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol*. 20:13133-8, 2014. (査読有)
- (10) Endo S, Saito R, Ochi D, Yamada T, Hirose M, Hiroshima Y, Yamamoto Y, Ueno T, Hasegawa N, Moriwaki T, Narasaka T, Kaneko T, Fukuda K, Suzuki H, Mizokami Y, Hyodo I. Effectiveness of an endoscopic biopsy procedure using EUS-FNA and EMR-C for diagnosing adenocarcinoma arising from ectopic pancreas: two case reports and a literature review. *Intern Med*. 53:1055-62, 2014. (査読有)
- (11) Yamada T, Sugiyama H, Ochi D, Akutsu D, Suzuki H, Narasaka T, Moriwaki T, Endo S, Kaneko T, Satomi K, Ikezawa K, Mizokami Y, Hyodo I. Risk factors for submucosal and lymphovascular invasion in gastric cancer looking indicative for endoscopic submucosal dissection. *Gastric Cancer*. 17:692-6, 2014. (査読有)
- (12) Seto K, Shoda J, Horibe T, Warabi E, Kohno M, Yanagawa T, Bukawa H, Nakanuma Y, Kawakami Y. Interleukin-4 receptor α -based hybrid peptide effectively induces antitumor activity in biliary tract cancer cells. *Int J Hepatol* 2014, doi.org/10.1155/2014/ 584650 (査読有)
- (13) Oh S, Tanaka K, Tsujimoto T, So R, Eto M, Shoda J. Regular Exercise Coupled to Diet Regimen Accelerates Reduction of Hepatic Steatosis and Associated Pathological Conditions in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Metabolic Syndrome & Related Disorders* 12:290-98, 2014. (査読有)
- (14) Miyahara N, Ishida H, Ueda T, Kawamoto T, Akimoto Y, Kawakami H, DiGiovanni J, Kiguchi K, Irimura T, Shoda J. Interaction of Muc4 and ErbB2 in a transgenic mouse model of gallbladder carcinoma: potential pathobiological implications. *Oncol Rep* 32:1796-1802, 2014. (査読有)
- (15) Oh S, Tanaka K, Tsujimoto T, So R, Eto M, Shoda J: Regular Exercise Coupled to Diet Regimen Accelerates Reduction of Hepatic Steatosis and Associated Pathological Conditions in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Metabolic Syndrome & Related Disorders* 12:290-98, 2014. (査読有)
- (16) 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)
- (17) Okamoto Y, Kemp GJ, Isobe T, Sato E, Hirano Y, Shoda J, Minami M.: Changes in diffusion tensor imaging (DTI) eigenvalues of skeletal muscle due to hybrid exercise training Magnetic Resonance Imaging. *Magnetic Resonance Imaging* 32:1297-300, 2014. (査読有)
- (18) Oh S, Tanaka K, Noh J, So R, Tsujimoto T, Sasai H, Kim M, Shoda J.: Abdominal obesity: causal factor or simply a symptom of obesity-related health risk. *Diabetes, Metab Syn & Obesity* 7:289-96, 2014. (査読有)
- (19) Oh S, Shida T, Onozuka T, Maruyama T, Eguchi K, Isobe T, Okamoto Y, Someya N, Tanaka K, Tozawa A, Arai E, Shoda J.: Acceleration training for management of non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Ther Clin Risk Manag* 10:925-936, 2014. (査読有)
- (20) 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* 29:2147-53, 2013. (査読有)
- (21) 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* 33:14767-14777, 2013. (査読有)
- (22) 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)
- (23) 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)
- (24) 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)
- (25) 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, 3:2 doi.org/10.4172/2165-7904.1000164.
- (26) Saito R, Suzuki H, Yamada T, Endo S, Moriwaki T, Ueno T, Hirose M, Hirai S, Yamato K, Mizokami Y, Hyodo I. Predicting skin toxicity according to EGFR polymorphisms in patients with colorectal cancer receiving antibody against EGFR. *Anticancer Res.* 33:4995-8, 2013. (査読有)
- (27) Suzuki H, Kaneko T, Mizokami Y, Narasaka T, Endo S, Matsui H, Yanaka A, Hirayama A, Hyodo I. Therapeutic efficacy of the Qing Dai in patients with intractable ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 19:2718-22, 2013. (査読有)
- (28) Sakaki N, Ashida K, Mizokami Y, Chiba T, Matsui S, Kanto T, Uemura N, Hiramatsu N, Sugano K. Endoscopic evaluation of low-dose aspirin-induced gastric and duodenal ulcers during prophylaxis with lansoprazole. *Hepatogastroenterology* 60: 762-7, 2013.(査読有)
- 〔学会発表〕(計 17 件)
- (1) Akiyama K, Warabi E, Okada K, Ariizumi S, Yamamoto M, Shoda J. *p62:Nrf2* double knockout mice develop steatohepatitis through the serum endotoxin overload. 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (Tokyo) 2016.2.23.
- (2) Ikeuchi M, Warabi E, Ariizumi S, Yamamoto M, Shoda J. The effect of female hormones on NAFLD. 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (Tokyo) 2016.2.23.
- (3) 秋山健太郎, 池内美穂, 青山希, 藤栄治, 正田純一. 非アルコール性脂肪性肝炎自然発症モデルマウスにおける腸内環境の変化と NASH 発症機序. 第 51 回日本肝臓学会総会, ホテル日航, 熊本, 2015.5.21-22.
- (4) 秋山健太郎, 池内美穂, 藤栄治, 正田純一. NASH 自然発症モデルマウスの腸内環境よりみた疾病病態の解析と発症機序の解明. JDDW2015 第 23 回日本消化器関連学会週間, 東京フォーラム, 東京, 2015.10.8-11. 優秀演題賞
- (5) Yuji Mizokami, Kazunori Oda, Kojiro Saito, Nobuo Funao, Akira Nishimura, Satoshi Soen, Tajashi Kawai, Kiyoshi Ashi. DDW 2015. 5.18.(Washington, DC)
- (6) 秋山健太郎, 池内美穂, 岡田浩介, 正田純一, 藤栄治. *p62: Nrf2* 遺伝子二重欠損マウスは kupffer 細胞の貪食能が低下し, 脂肪性肝炎を発症する. 第 87 回日本生化学大会, 京都国際会議場, 京都, 2014.10.15-18.
- (7) 秋山健太郎, 藤栄治, 正田純一. 非アルコール性脂肪性肝炎自然発症モデルマウスにおける腸肝相関からみた病態評価と機序の解明. JDDW2014 第 22 回日本消化器関連学会週間, ポートピアホテル, 神戸, 2014.23-26. ワークショップ.
- (8) 秋山健太郎, 池内美穂, 青山希, 藤栄治, 正田純一. NASH 自然発症マウスにおける腸内環境の変化と発症機序との関係. 第 101 回日本消化器病学会総会, 仙台国際会議場, 仙台, 2015.4.23-25.
- (9) 藤 栄治, 秋山健太郎, 正田 純一. *p62, Nrf2* 遺伝子二重欠損マウスにおける腸肝相関よりみた NASH 発症機序の解明. 第 100 回日本消化器病学会総会, 東京フォーラム, 東京, 2014.4.23-26. シンポジウム
- (10) 秋山健太郎, 藤栄治, 池内美穂, 巨瀬勝美, 正田純一. *p62* および *Nrf2* 遺伝子の二重欠損マウスにおける NASH 発症機序の解明—肝と腸管の臓器連関の観点より. 第 50 回日本肝臓学会総会, ホテルニューオータニ, 東京, 2014.5.29-30.

- (11) Akiyama K, Ikeuchi M, Shoda J, Warabi E. *p62* and *Nrf2* deficiency is associated with progression of nonalcoholic steatohepatitis. The 17th biennial meeting of society for free radical research international (Kyoto) 2014.3.25.
- (12) Akiyama K, Warabi E, Okada K, Ikeuchi M, Kose K, Shoda J. Deletion of both *p62* and *Nrf2* spontaneously leads to development of steatohepatitis in mice. The Liver Meeting 2014 - AASLD, 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver (Boston) 2014.11.8.
- (13) Yuji Mizokami, Kiyoshi Ashida, Satoshi Soen, Takashi Kawai, Kazunori Oda, Kojiro Saito, Nobuo Funao, Akira Nishimura, Kentaro Sugano. TAK-438 Versus Lansoprazole 15 mg for Secondary Prevention of Peptic Ulcers Associated With Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) Therapy: Results of a Phase 3 Trial. DDW (Washington DC) 2014.5.18.
- (14) Takashi Kawai, Kiyoshi Ashida, Yuji Mizokami, Yasushi Matsumoto, Kazunori Oda, Kojiro Saito, Nobuo Funao, Akira Nishimura, Kentaro. TAK-438 Versus Lansoprazole 15 mg for Secondary Prevention of Peptic Ulcers Associated With Low-Dose Aspirin Therapy: Results of a Phase 3 Trial. DDW (Washington DC) 2014.5.19.
- (15) 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, 京王プラザホテル, 東京, 2013.
- (16) 秋山健太郎, 池田瑛, 岡田浩介, 正田純一, 藤栄治. *p62*: *Nrf2* double knockout mice spontaneously develop steatohepatitis. 第 86 回日本生化学大会, パシヒコ横浜, 横浜, 2013.9.11-13.
- (17) 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. JDDW2013 第 21 回日本消化器病関連学会週間, 東京フォーラム, 東京, 2013.10.9-11.シンポジウム
- (3) 正田純一, 松田厚志, 久野 敦, 池原 謙, 成松 久, 大河内信弘, 山本雅一, 中沼安二: 肝内胆管癌の新規バイオマーカー Hepatology Practice 文光堂 (東京), 3 ページ, 2014 .
- (4) 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) 5 ページ, 2014.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

溝上 裕士 (MIZOGAMI Masashi)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号：70268556

(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

宇都宮 洋才 (UTSUNOMIYA Hirotoshi)
和歌山県立医科大学・共同利用施設・准教授
研究者番号：60264876

磯辺 智範 (ISOBE Tomonori)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号：70383643

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

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

〔図書〕(計 4 件)

- (1) 正田純一: 胆汁酸とその分画 新・検査値のみかた 中外医学社 (東京) 2 ページ, 2015.
- (2) Shoda J: Epidemiology and Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma. In: Hepatocellular Carcinoma. Ohkochi N, ed. NOVA Science Publishers, New York, 23 ページ, 2014.